

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Instituto de Química Departamento de Química Orgânica



Tese de doutorado SÍNTESE DE 2-OXAZOLIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIBACTERIANA, A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

Patrícia Rezende

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

Campinas, setembro de 2007

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

Rezende, Patricia. R339s Síntese de 2-oxazolidinonas com potencial atividade antibacteriana a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman / Patricia Rezende. -- Campinas, SP: [s.n], 2007. Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho. Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. 2-oxazolidinonas. 2. *Morita-Baylis-Hillman*. 3. Rearranjo de *Curtius*. 4. Antibacterianos. 1. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of 2-oxazolidinones with potential antibacterial activity from Morita-Baylis-Hillman adducts

Palavras-chaves em inglês: 2-oxazolidinones, Morita-Baylis-Hillman, Curtius rearrangement, Antibacterial

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Raquel Marques Braga, Ronaldo Aloise Pilli, Silvio do Desterro Cunha (UFBA), Sergio Pinheiro (UFF)

Data de defesa: 06/09/2007

Dedico esse trabalho aos meus pais que dedicaram suas vidas à formação da minha.

"Recomeçar,

Não importa onde você parou... Em que momento da vida você cansou... O que importa é que sempre é possível recomeçar. Recomeçar é dar uma nova chance a si mesmo... É renovar as esperanças na vida e, o mais importante... Acreditar em você de novo. Sofreu muito neste período? Foi aprendizado... Chorou muito? Foi limpeza da alma... Ficou com raiva das pessoas? Foi para perdoá-las um dia... Sentiu-se só diversas vezes? É porque fechaste a porta até para os anjos... Acreditou que tudo estava perdido? Era o início da tua melhora... Onde você quer chegar? Ir alto? Sonhe alto... Queira o melhor do melhor... Se pensarmos pequeno... Coisas pequenas teremos... Mas se desejarmos fortemente o melhor e, principalmente, lutarmos pelo melhor... O melhor vai se instalar em nossa vida.

Porque sou do tamanho daquilo que vejo, e não do tamanho da minha altura".

Carlos Drummond de Andrade

"Sempre é preciso saber quando uma etapa chega ao final...

Se insistirmos em permanecer nela mais do que o tempo necessário, perdemos a alegria e o sentido das outras etapas que precisamos viver.

Encerrando ciclos, fechando portas, terminando capítulos. Não importa o nome que damos, o que importa é deixar no passado os momentos da vida que já se acabaram.

Foi despedida do trabalho? Terminou uma relação? Deixou a casa dos pais? Partiu para viver em outro país? A amizade tão longamente cultivada desapareceu sem explicações?

Você pode passar muito tempo se perguntando por que isso aconteceu....

Pode dizer para si mesmo que não dará mais um passo enquanto não entender as razões que levaram certas coisas, que eram tão importantes e sólidas em sua vida, serem subitamente transformadas em pó. Mas tal atitude será um desgaste imenso para todos: seus pais, seus amigos, seus filhos, seus irmãos, todos estarão encerrando capítulos, virando a folha, seguindo adiante, e todos sofrerão ao ver que você está parado.

Ninguém pode estar ao mesmo tempo no presente e no passado, nem mesmo quando tentamos entender as coisas que acontecem conosco.

O que passou não voltará: não podemos ser eternamente meninos, adolescentes tardios, filhos que se sentem culpados ou rancorosos com os pais, amantes que revivem noite e dia uma ligação com quem já foi embora e não tem a menor intenção de voltar.

As coisas passam, e o melhor que fazemos é deixar que elas realmente possam ir embora... Por isso é tão importante (por mais doloroso que seja!) destruir recordações, mudar de casa, dar muitas coisas para orfanatos, vender ou doar os livros que tem.

Tudo neste mundo visível é uma manifestação do mundo invisível, do que está acontecendo em nosso coração... e o desfazer-se de certas lembranças significa também abrir espaço para que outras tomem o seu lugar.

Deixar ir embora. Soltar. Desprender-se.

Ninguém está jogando nesta vida com cartas marcadas, portanto às vezes ganhamos, e às vezes perdemos.

Não espere que devolvam algo, não espere que reconheçam seu esforço, que descubram seu gênio, que entendam seu amor. Pare de ligar sua televisão emocional e assistir sempre ao mesmo programa, que mostra como você sofreu com determinada perda: isso o estará apenas envenenando, e nada mais.

Não há nada mais perigoso que rompimentos amorosos que não são aceitos, promessas de emprego que não têm data marcada para começar, decisões que sempre são adiadas em nome do "momento ideal".

Antes de começar um capítulo novo, é preciso terminar o antigo: diga a si mesmo que o que passou, jamais voltará!

Lembre-se de que houve uma época em que podia viver sem aquilo, sem aquela pessoa - nada é insubstituível, um hábito não é uma necessidade.

Pode parecer óbvio, pode mesmo ser difícil, mas é muito importante.

Encerrando ciclos. Não por causa do orgulho, por incapacidade, ou por soberba, mas porque simplesmente aquilo já não se encaixa mais na sua vida.

Feche a porta, mude o disco, limpe a casa, sacuda a poeira. Deixe de ser quem era, e se transforme em quem é. Torna-te uma pessoa melhor e assegura-te de que sabes bem quem és tu próprio, antes de conheceres alguém e de esperares que ele veja quem tu és.. E lembra-te: Tudo o que chega, chega sempre por alguma razão.

Fernando Pessoa

"Conhecimento, Habilidade e atitude: Conhecimento e habilidade você pode obter, adquirir através de outras pessoas. Atitude depende de você!!! Ninguém pode mudar de atitude por você! Se for preciso MUDE! Se for preciso reaprender, ESTUDE! É melhor voltar do que perder-se no caminho."

"Quando pisares em espinhos lembre-se que por perto há rosas!"

"Só uma coisa torna o sonho impossível: o medo de fracassar."

"Quando você quer alguma coisa, todo o universo conspira para que você realize o seu desejo."

Autores desconhecidos

(por mim)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente e com muita honra agradeço ao Prof. Fernando Coelho que recebeu de braços abertos sua ex-aluna de iniciação científica, e que graças a essa experiência, eu me tornei profissionalmente o que sou hoje. Obrigada por tudo, pelo aprendizado, pela lição de vida e tenho certeza que posso dizer, pela amizade. Wandinha, não me esqueci de você não, querida! Você também, e com toda certeza, faz parte dessa amizade e obrigada pelas gentilezas, pelo carinho e me desculpe por ter alugado o tempo do Fernando com nossas químicas!

Agradeço a UNICAMP, mais particularmente ao Instituto de Química por ter me dado a oportunidade de voltar a casa e por proporcionar todas as condições para o desenvolvimento desse trabalho de doutorado.

Agradeço a minha linda família, mamis (Eliz), papis (Vitor) e maninho (Ale) por terem compartilhado comigo essa trajétoria sempre me apoiando, me incentivando, e dando todo o suporte material e principalmente emocional para que eu conseguisse finalizar mais essa etapa da minha vida. Vocês são meu alicerce, meu caráter, minha história! Se eu tive mesmo a oportunidade de um dia escolher vir para esse mundo fazendo parte dessa família eu fiz a melhor escolha de todas as minhas vidas. Amo muito vocês! Vocês são tudo pra mim!

Bom, esse agradecimento é mais do que especial! Esse vai para uma pessoa que Deus colocou no meu caminho de uma maneira muito singela, mas que tem feito toda a diferença na minha vida! Meu namorado, Nilton! Grande homem, grande companheiro, cuidadoso, meu combustível para enfrentar tudo sem medo, sem lembrar do cansaço, sem mau-humor, com alegria sempre! Obrigada meu amor, por tudo! Você foi essencial para a conclusão desse trabalho e agora é essencial para a minha vida!

Agora o agradecimento para aquelas pessoas que estiveram e aquelas que estão participando dessa empreitada comigo e que sabem muito bem que essa química não é fácil não! Meus amigos e amigas de laboratório! Nossa, vamos lá gente:....aos que já fizeram parte dessa turma, mas que tem a mesma importância entre os que estão hoje no meu convívio: César (Cesinha), Gabriel (sua carranca ainda está comigo!), Elizandra (Eliz, uma grande amiga) e Giovanni (só se faz de durão! Adoro vocês!), Ricardo (que agora cuida da Larissa), Antonio (ótima companhia para um bom papo, voltando da terra do tio Sam), e a minha Queridíssima amiga do coração Valéria (Fofis), que foi minha companheirona por muito tempo, me ajudou muito, me fez rir muito e com certeza é mais do que uma colega de trabalho, você já faz parte da minha vida. Bom, aos amigos atuais, ufa! vamos lá: Marcelo Fabiano André (é, isso mesmo! E tem mais um nome: Fusca! rs), Carlos (o Abella, táááái!), Kristerson, Giovanni (não vou te chamar de Gigi, prometo! rs obrigada pela caneta vermelha na correção da tese! E pela ótima companhia! E setembro "tamo" lá na caravana rumo a Campo Belo! rs), meu grande amigo Bruno (grande coração, boas risadas, ótimo companheiro para almoços divertidos, de preferência se for japa! rs e como entende de normas da IUPAC esse menino! Obrigada pela grande amizade e pelas correções!) e as "crianças" da iniciação científica, meus mais novos amiguinhos e amiguinhas Marília (a ternura em pessoa), Mariana (quantas placas você fez hoje? rs), Paula (meio Wandinha, meio Fernando!), Jorge (Jooorrrrge! E seu brigadeirão! hummm), Paulo (meu amigo coelho secreto!) e Michele, essa merece meu profundo agradecimento, porque muitas coisas que fiz no final desse trabalho foi ela quem me ajudou! Ela parece uma formiguinha, como trabalha bem no laboratório! Obrigada por tudo Mi, e boa sorte! Bom, esses são meus amigos de grupo e agora agradeço a todos dos grupos vizinhos que, aliás, nem parecem ser de outros grupos porque nós convivemos como se fizéssemos parte de um grande laboratório: Júlio (Julioviski, nossos óculos se cumprimentam! rs), Marcelo, Pablo, Karen Canto (Sra. Abella), Marla, Angélica (Angel), Diogo (Sr. Angel), Cilene (Cileninha, um doce de menina), Ilton (eta baiano arretado! Adoro você!), Leila (Leiloca), Manoel (conheci mais um goiano gente boa! Rs), Roberta (Robs) e Leonardo (Leo). Obrigada a todos vocês pelas ótimas horas de convívio, pelos empréstimos, por tudo! Porque sem amigos ninguém é capaz de viver bem!

Agradeço a todas as pessoas que direta ou indiretamente contribuíram para o bom andamento desse trabalho! Obrigada, obrigada, obrigada!

CURRICULUM VITAE

Patricia Rezende

1- Formação Acadêmica

- 1.1. 2002-2007: Doutorado em Química UNICAMP Campinas-SP
- 1.2. 1999-2002: Mestrado em Farmácia USP São Paulo SP
- 1.3. 1995-1999: Bacharel em Química UNICAMP Campinas SP

2- Participação em projetos de pesquisa

- **2.1. 2002-2007 Doutorado:** *"Síntese de 2-oxazolidinonas com potencial atividade antimicrobiana a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman"*
- 2.2. 1999-2002 Mestrado: "Relações Quantitativas estrutura-atividade de derivados 5-nitro-2-tiofilidênicos: planejamento, síntese e determinação da atividade antimicrobiana frente cepas de Staphylococcus aureus"
- **2.3. 1997-1998 Iniciação Científica:** *"Síntese do Ácido (R)-(-)-Beta-Aminometil-3-(4-clorofenil)-propiônico (Baclofen)"*

3- Publicações em periódicos nacionais e internacionais

3.1. Coelho, F.; Azevedo, M. B. M.; Boschiero, R.; <u>REZENDE, P.</u> "A simple and efficient new approach to the total synthesis of (+/-)-4-amino-3-(4-chlorophenyl)-butyric acid (Baclofen)" *Synthetic Communications* **1997**, 27, 2455-2465.

3.2. <u>REZENDE, P.;</u> Almeida, W. P.; Coelho, F. "An efficient synthesis of (R)-(-)-baclofen. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 2113-2118.

3.3. Masunari, A.; <u>REZENDE, P.</u>; Tavares, L.C. "Multi-resistência em cepas de *Staphylococcus aureus*: aspectos epidemiológicos e desenvolvimento de novos fármacos" *Anais de Farmácia e Química* **2002**, *35*, 29-36.

RESUMO

"SÍNTESE DE 2-OXAZOLIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIBACTERIANA, A PARTIR DE ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN"

<u>Palavras-chaves</u>: 2-oxazolidinonas, Morita-Baylis-Hillman, rearranjo de Curtius, antibacterianos.

Este trabalho teve como objetivo sintetizar e avaliar a atividade biológica de algumas 2-oxazolidinonas. As oxazolidinonas são compostos versáteis utilizados na preparação de uma série de outras classes de compostos e são largamente utilizados como auxiliares quirais em sínteses orgânicas assimétricas. Biologicamente são de grande importância por apresentarem efeitos neurolépticos, efeitos psicotrópicos, antialérgicos e antibacterianos. No que se refere a atividade antibacteriana, as oxazolidinonas, apresentam atividade notável contra muitas cepas resistentes de bactérias gram-positivas, através de um novo mecanismo de ação. As oxazolidinonas 4e 4,5-substituídas oriundas de aldeídos alifáticos e aromáticos foram sintetizadas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), através de duas principais rotas: via rearranjo de Curtius e via reação de ozonólise do aduto de MBH, sendo esta última, resultado de estudos prévios realizados em nosso laboratório. A reprodutibilidade desta rota sintética nos possibilitou a preparação de um intermediário avançado da substância isocitoxazona, um isômero estrutural da citoxazona, uma oxazolidinona que apresenta atividade citocina moduladora sobre células Th2. A partir da rota via Rearranjo de Curtius e através de uma adaptação da mesma, sintetizamos cetonas α,β-saturadas, a partir de adutos de MBH. E finalmente, iniciamos um estudo para a síntese assimétrica de 2oxazolidinonas, utilizando a base quiral β -isocupreidina. A mesma foi sintetizada e utilizada na reação de MBH na preparação de um aduto de MBH quiral. As oxazolidinonas sintetizadas estão sendo submetidas a ensaios para a determinação da atividade biológica frente a uma série de microorganismos.

ABSTRACT

"SYNTHESIS OF 2-OXAZOLIDINONES WITH POTENCIAL ANTIBACTERIAL ACTIVITY FROM MORITA-BAYLIS-HILLMAN ADDUCTS"

Keywords: 2-oxazolidinones, Morita-Baylis-Hillman, Curtius rearrangement, antibacterial

This work has been as main purpose the synthesis and the biological evaluation of some 2-oxazolidinones. These compounds have been used as substrates for the preparation of different compounds and used as chiral auxiliary in asymmetric organic synthesis. Besides the synthetic relevance of this class of compounds, they also exhibit important biological effects, as neuroleptic, psychotropic, anti-allergenic and antibacterial. In the last years, an special attention has been paid to these compounds due to their antibacterial activity, since they show a remarkable activity against Gram-positive drugs multi-resistant strains, through a new action mechanism. In this work several 4- and 4,5-substituted oxazolidinones were synthesized from Morita-Baylis-Hillman prepared from aliphatic and aromatic commercial aldehydes, using two synthetic approaches. The first approach was based on employing a Curtius rearrangement, and the second was based on the utilization of an ozonolysis reaction of the MBH adducts. Both synthetic approaches have permitted preparing several oxazolidinones. An advanced intermediate for the total synthesis of isocytoxazone, a structural isomer of cytoxazone, was also prepared. Cytoxazone, a natural oxazolidinone, exhibits cytocine modulator activity for Th2 cells. Through an adaptation of the strategy based on Curtius rearrangement, we have also synthesized α , β unsaturated ketones from MBH adducts. Finally, a study was started aiming at synthesizing chiral oxazolidinones, using chiral base β -isocupreidine prepared by us. Synthetic oxazolidinones prepared in this work are under biological screening for evaluating theirs antibacterial profiles.

Índice

Lista de figuras	xxi
Lista de tabelas	xxv
1. Introdução	01
1.1. Oxazolidinonas e sua importância biológica	01
1.2. Relação estrutura-atividade biológica em oxazolidinonas (SAR)	09
1.3. Métodos de preparação de oxazolidinonas	11
1.4. A reação de Morita-Baylis-Hillman	
1.4.1. Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman	24
1.4.2. Reações de Morita-Baylis-Hillman assimétricas	27
2.Objetivos	33
3. Resultados e Discussão	35
3.1. Análise retrossintética e considerações	35
 3.2. Síntese racêmica das oxazolidinonas	
3.3. Abordagem alternativa para síntese de oxazolidinonas a partir de adutos 3.3.1. Perspectivas futuras desse trabalho	; <i>de MBH</i> 81 91

3.4. Reacão de Morita-Baylis-Hillman assimétrica	
3.4.1. Primeira estratégia: Base quiral	95
3.4.2. Segunda estratégia: Resolução quiral	
3.5. Preparação de hidroxicetonas	105
3.5.1. Preparação de um precursor para a síntese do Bupropion [®]	110
3.5.2. Perspectivas dessa parte do trabalho	112

3.6. Atividade biológica	113
3.6.1.1. Procedimentos gerais 3.6.1.1. Preparação e Padronização do Inóculo para teste de MIC (Concentração Míni	ima
3.6.1.2. Esquema de preparação e diluição do inóculo para bactérias1	117
3.6.1.3. Esquema de preparação e padronização de inóculo das cepas de E. coli. (ETI EPEC. EIEC e STEC)	<i>EC,</i> 118
3.6.2. Atividade antimicrobiana pelo método de microdiluição1	119
3.6.3. Atividade biológica da (±)-4-hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (±)-	- 82 , 119
4. Conclusões1	121
5. Parte experimental1	123
5.1. Considerações gerais1	123
6. Espectros1	185

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. 2-oxazolidinonas.	1
Figura 2. Linezolida 1 e Ranbezolida 2.	2
Figura 3. DUP 721, 3.	3
Figura 4. Antibiótico Glicopeptídico. Vancomicina 4.	4
Figura 5. Oxazolidinona derivada da DUP 72. Eperezolida 5.	5
Figura 6. Modo de ação das oxazolidinonas (esquema adaptado)	7
Figura 7. Grupos estruturais essenciais em oxazolidinonas com atividade antibacto	eriana
Figura 8. Métodos gerais para a síntese de oxazolidinonas.	11
Figura 9. PNU-288034, 15.	15
Figura 10. Complexo (R,R)-(salen)Co ^{III} .	20
Figura 11. Evolução da reação de MBH nas últimas décadas	22
Figura 12. Alcalóides derivados de cinchona.	30
Figura 13. Isômero estrutural natural da isocitoxazona 24. Citoxazona 25.	34
Figura 14. Estrutura básica dos adutos de MBH	39
Figura 15. Espectro no infravermelho do aduto 47	40
Figura 16. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do aduto de MBH 47	41
Figura 17. Espectro de RMN- ¹³ C (300 MHz, CDCl ₃) do aduto de MBH 47	42
Figura 18. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 57	45
Figura 19. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto 51	47
Figura 20. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto 59	50
Figura 21. Mecanismo do rearranjo de Curtius.	51
Figura 22. Acompanhamento do rearranjo de Curtius via espectrometria no IV	53

Figura 23. Espectro de RMN-1H (CDCI3, 300MHz) do produto 725	7
Figura 24. Espectro de RMN- ¹ H (CDCl3, 300MHz) da (±)-4-hidroxi-(2-tienil)-metil)-1,3 oxazolidin-2-ona 82	}- 2
Figura 25. Estudo de NOE da oxazolidinona (±)-826	4
Figura 26. Oxazolidinona sintetizada por Donohoe.6	4
Figura 27. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do produto (±)- 83 (numeração nã oficial da oxazolidinona) 6	0 7
Figura 28. Espectro de DEPT 135 da oxazolidinona (±)-837	0
Figura 29. Atribuição da estereoquímica relativa dos substituintes da oxazolidinon (±)-83	a 0
Figura 30. Espectro de RMN-1H (CDCI3, 300MHz) da oxazolidinona 867	2
Figura 31. Estereoquímica relativa das oxazolidinonas cloro-dissubstituídas7	3
Figura 32. Espectro de RMN-1H (CDCI3, 300MHz) da oxazolidinona 877	5
Figura 33. Configurações relativas. Oxazolidinona (±)-877	7
Figura 34. Formação da oxazolidinona tiazol-substituída a partir do intermediári avançado 74a	0 8
Figura 35. Ozonídeo. Intermediário para formação de compostos carbonílicos er reações de ozonólise.	n 3
Figura 36. Mecanismo da ozonólise.8	5
Figura 37. Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do β -hidroxi- α -ceto éster 92 .	6
Figura 38. Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300 MHz) do composto 97 . 9	0
Figura 39. Isocitoxazona 24. (-)-Citoxazona 25. 5-Epi-citoxazona 98. 9	2
Figura 40. Espectro de RMN- ¹ H do β -hidroxi- α -amino éster 101 . 9	3
Figura 41. Alcalóides cinchona.9	5
Figura 42. Proposta de mecanismo para a formação do aduto de MBH quiral e d dioxanona.	a 6

Figura 43. Auxiliar quiral de Greene, 104.	97
Figura 44. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, Metanol-d ₄) da β -isocupreidina 103.	100
Figura 45. Espectro de RMN- ¹³ C (300 MHz, Metanol-d ₄) da β -isocupreidina 103 .	101
Figura 46. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do aduto 105.	102
Figura 47. Espectro de RMN- ¹ H (300 MHz, CDCl ₃), da dioxanona 106.	103
Figura 48. Kurasoina A 107 e kurasoina B 108.	106
Figura 49. Espectro de RMN- ¹ H (CDCl ₃ , 300MHz) da hidroxicetona 112.	109
Figura 50. Bupropion [®] . Princípio ativo do antidepressivo Wellbutrin XL [®] .	110
Figura 51. Hidroxibupropion, 114 e 1555U88, 115.	111
Figura 52. Procedimento para preparação e diluição do inóculo.	117
Figura 53. Preparação e padronização de inóculo das cepas de E. coli. (ETEC, EIEC e STEC).	EPEC, 115
Figura 54. (±)-4-(hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona 82	116
Figura 55. Oxazolidinonas preparadas a partir de adutos de MBH.	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Status de oxazolidinonas no mercado.	6
Tabela 2. Antibióticos conhecidos e seus alvos de ação.	8
Tabela 3. Preparação de oxazolidinonas a partir de epóxidos racêmicos terminais.	20
Tabela 4. Dados experimentais da preparação dos adutos de MBH.	39
Tabela 5. Rendimentos das reações de proteção da hidroxila dos adutos de MBH.	46
Tabela 6. Rendimentos das reações de hidrólise básica dos adutos de MBH.	49
Tabela 7. Rendimentos das reações de formação dos hidroxicarbamatos	59
Tabela 8. Análise de RMN- ¹³ C da oxazolidinona (±)-82	63
Tabela 9. Análise de RMN- ¹³ C da oxazolidinona (±)-83	69
Tabela 10. Análise de RMN- ¹³ C da oxazolidinona (±)-86	74
Tabela 11. Análise de RMN- ¹³ C da oxazolidinona (±)-87	76
Tabela 12. Preparação dos adutos de MBH protegido	84
Tabela 13. Preparação de β -hidroxi- α -ceto ésteres	86
Tabela 14. Formação dos α , β -diidroxi ésteres.	88
Tabela 15. Comparação dos dados experimentais com os dados descritos Hatakeyama para os espectros de RMN de ¹ H e ¹³ C da base quiral β -isocupreidina (CDCl ₃ , J = Hz).	por 103 101
Tabela 16 . Comparação dos dados experimentais com os dados descritos Hatakeyama para espectro de RMN- ¹ H do aduto de 105 e da dioxanona 106 (CDCI ₃ , Hz).	por J = 103
Tabela 17. Rendimentos das reações de formação das hidroxicetonas.	108
Tabela 18. Condições experimentais para preparação dos adutos 47, 34 e 48.	126
Tabela 19. Preparação de β -hidroxi- α -ceto ésteres.	173
Tabela 20. Preparação de α , β -diidroxi ésteres.	175

1. Introdução

1.1. Oxazolidinonas e sua importância biológica

As oxazolidinonas, figura 1, constituem uma classe de substâncias de potencial interesse, devido aos seus vários efeitos farmacológicos¹ e principalmente por se mostrar como alternativa no tratamento de infecções com caráter de multi-resistência por meio de um novo mecanismo de ação^{2, 3}.

Ra

R₁= alquila ou arila R₂= H ou arila R₃= OH ou NH₂

Figura 1. 2-oxazolidinonas.

Existem dados na literatura especializada relatando efeitos neurolépticos para essas substâncias com elevada afinidade para receptores sigma⁴, efeitos psicotrópicos⁵ e antialérgicos⁶. Além dos efeitos farmacológicos, essa classe de substâncias também pode ser utilizada como intermediário na síntese de inibidores da renina⁷, de antibióticos β lactâmicos e macrolídeos⁸ e de agentes imunosupressores⁹. Em síntese orgânica, as oxazolidinonas têm uma intensa utilização como auxiliares quirais¹⁰.

¹ Danielmeier, K.; Steckhan, E. Tetrahedron:Asymmetry. 1995, 6, 1181-1190.

a) Burghardt, H.; Schimz, K-L.; Müller, M. FEBS Letters 1998, 425, 40-44; b) Eustice, D. C.; Feldman, P. A.; Slee, A. M. Biochem. And Biophys. Res. Com. 1988, 150, 965-971.

a) Hancock, R. E. W. Lancet Infect Dis 2005, 5, 209-218; b) Silveira, G. P.; Nome, F.; Gesser, J. C.; Sá, M. M. Quim. Nova 2006, 29, 844-

^{855. &}lt;sup>4</sup> Prücher, H.; Gottschlich, R.; Haase, A.; Stohrer, M.; Seyfried, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett* **1992**, *2*, 165-170; b) Maj, J.; Rogoz, Z.; Skuza, G.; Mazela, H. Eur. J. Pharmacol. 1996, 315, 235-243.

⁵ Jarreau, F.; Albright, J. D.; Sun, F. W. *Eur. Pat. Appl.* WD 93 20,073, 14.Oct. 1993 (*CAS* 1994, *120*, 106761k).X.; Koenig, J. J.; Rovei, V. Eur. Pat. Appl. EP 511,031, 18. Oct. 1992 (CAS 1993, 118, 147549z).

⁶ Walsh, D. A.; Yanni, J. M. US Patent 5,086,055, 04.Feb. 1992 (CAS 1992, 116, 188072r).

 ⁷ Albright, J. D.; Sun, F. W. *Eur. Pat. Appl.* WD 93 20,073, 14.Oct. 1993 (*CAS* 1994, *120*, 106761k).
 ⁸ Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, *115*, 11446-11459.

⁶ Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. J. Am. Chem. Soc. 1993, 11445-11459.
⁹ Jones, T. K.; Reamer, R. A.; Desmond, R.; Mills, S. G. J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 2998-3017.
¹⁰ Para exemplos de uso de 2-oxazolidinonas como auxiliar quiral ver: a) Gaul, C.; Scharer, K.; Seebach, D. J. Org. Chem. 2001, 66, 3059-3073; b) Yamamoto, H.; Watanabe, S.; Kadotani, K.; Hasegawa, M.; Noguchi, M.; Kanemasa, S. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 3131-3136; c) Faita, G.; Paio, A.; Quatrelli, P.; Rancati, F.; Seneci, P. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1265-1269; d) Rosenstein, I. J.; Tynan, T. A.; Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8429-8432; e) Gibson, C. L.; Gillon, K.; Cook, S. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6733-6756; f) Nakamura, T.; Hashimoto, N.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 559-562; g) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. Aldrichimica Acta

As oxazolidinonas são importantes inibidoras da monoamino oxidase (MAO), tanto da MAO-A guanto da MAO-B^{11,12,13}. A MAO-A é uma enzima chave do sistema nervoso responsável pelo catabolismo de neurotransmissores catecolaminas (oxida preferencialmente serotonina e norepinefrina) e do intestino, no qual tem a finalidade de eliminar aminas biogênicas ingeridas para prevenir que essas alcancem o sistema circulatório. A MAO-A ainda catalisa a oxidação de uma série de aminas em suas iminas correspondentes, com concomitante redução do cofator cisteína-FAD, que é reoxidado pelo oxigênio, produzindo H₂O₂. A MAO-B atua no processo de desaminação da feniletilamina e da benzilamina. Ambas as formas da MAO metabolizam tiramina, octopamina, triptamina e dopamina. A resposta fisiológica obtida pela inibicão da MAO é o aumento da pressão sanguínea e este efeito ocorre guando a inibição da MAO impede o metabolismo da tiramina, resultando no aumento do nível dessa enzima na corrente sanguínea. Quando a tiramina é absorvida e concentrada nos neurônios adrenérgicos ocorre a liberação da norepinefrina armazenada, acarretando aumento da pressão sanguínea. Oxazolidinonas inibidoras da MAO e oxazolidinonas com atividade antibacteriana são duas classes de fármacos distintas no que se diz respeito à relação estrutura-atividade, porém alguns derivados possuem pontos estruturais em comum que conferem simultaneamente as duas atividades biológicas. Como exemplo de oxazolidinonas que apresentam tanto atividade antibacteriana quanto atividade inibitória não-seletiva da MAO podemos citar a linezolida 1 e ranbezolida 2, figura 2.



Figura 2. Linezolida 1 e Ranbezolida 2.

^{1997, 30, 3-12;} h) Ager, D. J.; Prakash, I.; Schaad, D. R. Chem. Rev. 1996, 96, 835-875; i) Evans, D. A. Aldrichimica Acta 1982, 15-23; j) Ishizuka, T.; Kunieda, T. J. Syn. Org. Chem. Jpn. 1995, 53, 95-103.

Jones, T. Z. E.; Fleming, P.; Eyermann, C. J.; Gravestock, M. B.; Ramsay, R. R. Biochem. Pharmacol. 2005, 70, 407-416.

 ¹² Das, B.; Rudra, S.; Yadav, A.; Ray, A.; Rao, A. V. S. R.; Srinivas, A. S. S. V.; Soni, A.; Saini, S.; Shukla, S.; Pandya, M.; Bhateja, P.; Malhotra, S.; Mathur, T.; Arora, S. K.; Rattan, A.; Metha, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4261-4267.
 ¹³ Naruganahalli, K. S.; Shirumalla, R. K.; Bansal, V.; Gupta, J. B.; Das, B.; Ray, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2006**, *545*, 167-172.

No que se refere à atividade antibacteriana, as oxazolidinonas¹⁴, assim como algumas combinações de estreptogramina, quetolídeos e novos glicopeptídeos¹⁵ exibem atividade notável contra muitas cepas resistentes de bactérias Gram-positivas^{15,16,17}.

Vale ressaltar que as 2-oxazolidinonas constituem o único exemplo de uma classe completamente nova de antibióticos, licenciada nos Estados Unidos nos últimos trinta anos^{16c,18}. As propriedades antimicrobianas das oxazolidinonas foram descobertas na década de 70 por cientistas da E. I. du Pont de Nemours & Company²³ e em 1987 na mesma empresa identificaram-se as primeiras aril-oxazolidinonas sintéticas com atividade antibacteriana, com sua primeira representante codificada como DUP 721 3, figura 3, a qual propriedades farmacológicas promissoras frente Gram-positivas mostrou cepas multirresistentes e com baixa ocorrência de desenvolvimento de resistência cruzada. Contudo, devido a problemas de toxicidade¹⁹, a *DUP 721* e alguns de seus derivados não avançaram nos testes de fase II, de triagem clínica em humanos²⁰.



Figura 3. DUP 721, 3.

A necessidade de novas classes de antibacterianos com novos mecanismos de ação tem se tornado ponto importante no combate ao crescimento de infecções com caráter de multi-resistência²¹. Após a Segunda Guerra Mundial^{3b}, o uso extensivo da penicilina

 ¹⁴ a) Gregory, W. A.; Britelli, D. R.; Wang, C. L. J.; Wuonola, M. A.; McRipley, R. J.; Eustine, D. C.; Eberly, V. S.; Bartholomew, P. T.; Slee, A. M.; Forbes, M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1673-1681; b) Eustice, D. C.; Brittelli, D. R.; Feldman, P. A.; Brown, L. J.; Borkowshi, J. J.; Slee, A. M. *Drugs Exp. Chim. Res.* **1990**, *16*, 149-155; c) Brickner, S. J. *Curr. Pharm. Design* **1996**, *2*, 175-194.
 ¹⁵ Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Lancet* **2001**, *358*, 1975-1982.

 ¹⁵ Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Lancet* 2001, *358*, 1975-1982.
 ¹⁶ a) Shinabarger, D. L.; Marotti, K. R.; Murray, R. W.; Lin, A. H., Melchior, E. P.; Swaney, S. M.; Dunyak, D. S.; Demyan, W. F.; Buysse, J. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, *41*, 2132-2136; b) Tokuyama, R.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Iwasaki, N.; Kado, N.; Okezaki, E.; Nagata, O. *Chem. Pharm. Bull.* 2001, *49*, 347-352; c) Marchese, A.; Schito, G. C. *Clin. Microbiol. Infect.* 2001, *7*, 66-74.
 ¹⁷ ten Holte, P.; van Esseveldt, B. C. J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* 2001, 2965-2969.
 ¹⁸ a) Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Lancet* 2001, *358*, 1975-1982; b) Shinabarger, D. L.; Marotti, K. R.; Murray, R. W.; Lin, A. H., Melchior, E. P.; Swaney, S. M.; Dunyak, D. S.; Demyan, W. F.; Buysse, J. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, *41*, 2132-2136; c) Tokuyama, R.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Iwasaki, N.; Kado, N.; Okezaki, E.; Nagata, O. *Chem. Pharm. Bull.* 2001, *49*, 347-352.
 ¹⁹ Brickner, S. J.; Hutchinson, D. K.; Barbachyn, M. R.; Manninen, P. R.; Ulanowick, D. A.; Garmon, S. A.; Grega, K. C.; Hendges, S. K.; Toops, D. S.; Ford, C. W.; Zurenko, G. E. *J. Med. Chem.* 1996, *39*, 673-679.
 ²⁰ Müller, M., Schimz, K. -L. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 1999, *56*, 280-285.
 ²¹ a) Mukhtar, T. A.; Wright, G. D. *Chem. Rev.* 2005, *105*, 529-542; b) Brown, E. D.; Wright, G. D. *Chem. Rev.* 2005, *105*, 759-774.

²¹ a) Mukhtar, T. A.; Wright, G. D. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 529-542; b) Brown, E. D.; Wright, G. D. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 759-774.

desencadeou o aparecimento das primeiras bactérias Gram-positivas resistentes a penicilina (ex., *PRSP* "penicillin-resistant" *Streptococcus pneumoniae*) e da mesma forma, aos poucos, as bactérias foram desenvolvendo resistência múltipla frente a análogos penicilínicos tais como, a meticilina e a cefalosporina, além das tetraciclinas e eritromicinas em cepas de enterococos e estafilococos infecciosos. Em meados da década de 50 surgiu como alternativa para o tratamento de infecções bacterianas, a vancomicina **4** (do inglês, "to vanquish" que significa aniquilar, destruir), **figura 4**, substância pertencente a classe dos antibióticos glicopeptídicos que demonstrou alta eficácia frente a cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA)²², sendo também eficaz contra *S. epidermis, Clostridium difficile* e *Corynebacterium sp.* Sua consolidação como potente antibiótico frente a bactérias multirresistentes trouxe um período de tranquilidade nas comunidades científicas e médicas, inclusive causando uma desaceleração nos investimentos de empresas farmacêuticas e em seus programas de desenvolvimentos de novos agentes microbianos. Contudo em meados da década de 80 surgiram os primeiros casos de cepas resistentes a vancomicina, abalando a funcionalidade deste fármaco^{3b}.



Figura 4. Antibiótico Glicopeptídico. Vancomicina 4.

O aparecimento de cepas resistentes a vancomicina 4 reacenderam a busca por novos agentes antibacterianos e nesse contexto as oxazolidinonas tem um papel de

²² Appelbaum, P. C. *Clin. Microbiol. Infect.* **2006**, *12*, 3-10.

destaque. No final dos anos 90, pesquisas desenvolvidas pelos laboratórios Pharmacia e Upjohn levaram a descoberta da linezolida 1 e da eperezolida 5, figura 5. Ao contrário das outras oxazolidinonas, esses análogos passaram pela fase III de triagem clínica²⁰ e em 2000 a linezolida (Zyvox[®])^{23,24,25b} foi aprovada pelo FDA, *Food and Drug Administration*, para tratamento de infecções causadas por microrganismos Gram-positivos, incluindo infecções causadas por Staphylococcus. A linezolida é considerada uma alternativa para o tratamento de infecções causadas por microorganismos Gram-positivos, principalmente cepas de Staphylococcus resistentes à vancomicina²⁶.



Figura 5. Oxazolidinona derivada da DUP 72. Eperezolida 5.

Devido a grande importância da descoberta desta nova classe de fármacos e sua atividade biológica, juntamente com a problemática da resistência bacteriana aos fármacos utilizados comumente na terapêutica, novas oxazolidinonas têm sido desenvolvidas rapidamente e muitos estudos têm identificado potentes e promissores antibióticos²⁵. A tabela 1 abaixo indica algumas oxazolidinonas, seus fabricantes e seu status no mercado¹⁵.

²³ Renslo, A. R.; Luer, G. W.; Gordeev, M. F. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 4227-4240.

²⁴ Enders, D.; Kallfass, U.; Nolte, B. Synlett 2002, 28, 33-36.

 ²⁵ a) Fluit, A. C.; Schimtz, F. -J.; Verhoef, J.; Milatovic, D. *J. Antimicr. Chemoth.* 2002, 50, 271-276; b) Phillips, O. A.; Udo, E. E.; Ali, A. A. M.;
 Al-Hassawi, N. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, *11*, 35-41; c) Sciotti, R. J.; Pliushchev, M.; Wiedeman, P. E.; Balli, D.; Flamm, R.; Nilius, A. M.;
 Marsh, K.; Stolarik, D.; Jolly, R.; Ulrich, R.; Djuric, S. W. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, *12*, 2121-2123; d) Yu, D.; Huiyuan, G. *Bioorg. Med. Chem.* 2002, *12*, 857-859; e) Weidner-Wells, M. A.; Boggs, C. M.; Foleno, B. D.; Melton, J.; Bush, K.; Goldschmidt, R. M.; Hlasta, D. J. *Bioorg. Med. Chem* **2002**, *10*, 2345-2351. ²⁶ Dailey, C. F., Dileto-Fang, C. L., Buchanan, L. V., Oramas-Shirey, M. P., Batts, D. H., Ford, C. W., Gibson, J. K. Antimicrob. Agents

Chemother. 2001, 45, 2304-2308.

FÁRMACOS	FABRICANTES	STATUS
	DuPont	Sem desenvolvimento clínico
H ₃ C ^{-S} N NHAc	DuPont	Sem desenvolvimento clínico
Eperezolida, 2	Pharmacia & Upjohn	Desenvolvimento até Fase I
Linezolida, 1	Pharmacia & Upjohn	Aprovada
	Pharmacia & Upjohn	Futura Candidata
VCR-3808*	Versicor	Futura Candidata
RWJ-334181 ou 337813*	RW Johnson PRI	Futura Candidata
	Astra Zeneca	Futura Candidata**

Tabela 1. Status de oxazolidinonas no mercado.

* Estrutura química não encontrada na literatura

**Anderegg, T. R. et al. Antimicrob. Agents and Chemoth. 2002, 46, 2662-2664.

As oxazolidinonas exercem, predominantemente, efeito bacteriostático em uma grande variedade de patógenos humanos e os testes *in vitro* que comprovaram esse fenômeno foram realizados em bactérias isoladas ou em infecções induzidas em ratos. A linezolida **1** e a eperezolida **5** foram comprovadamente ativas contra organismos Grampositivos sensíveis e multirresistentes de cepas de *Staphylococcus spp.*, incluindo *S. aureus* e *S. epidermis, Streptococcus spp.*, incluindo *S. pneumoniae* e *S. pyogenes, Enterococcus spp.*, incluindo *E. faecalis* e *E. faecium, Corynebacterium spp.*, *Mycobacterium spp.*, incluindo *M. tuberculosis*, entre outros microrganismos Gram-positivos. Estas substâncias também apresentaram atividade para algumas cepas de bactéria Gram-negativas e microorganismos anaeróbios²⁰.

O modo de ação das oxazolidinonas, **figura 6**, está ligado à inibição da síntese protéica em seu estágio inicial e não na síntese de RNA ou DNA. Evidências comprovaram que o sítio de ligação das oxazolidinonas é a subunidade ribossomal 50S, que se torna impedida de complexar com a subunidade 30S, com o mRNA e com a formilmetionila-tRNA²⁷, impedindo a formação do complexo 70S. O bloqueio desse complexo de iniciação 70S, impede o fenômeno de translação, uma das etapas iniciais da síntese protéica^{20, 27}.

Este mecanismo de ação difere dos mecanismos de inibição da síntese protéica realizada por outros fármacos tais como cloranfenicol, macrolídeos, lincosamidas e tetraciclinas, as quais permitem o início da translação, mas inibem o processo de alongamento da cadeia peptídica^{27,28}. Na **tabela 2** podemos identificar alguns fármacos conhecidos e utilizados na terapêutica e seus alvos.



Figura 6. Modo de ação das oxazolidinonas (esquema adaptado)²⁷.

²⁷ Livermore, D. M. J. Antimicr. Chemoth. 2003, 51, 9-16.

²⁸ Singh, S. B.; Barret, J. F. *Biochem. Pharm.* **2006**, *71*, 1006-1015.

Fármacos	Alvos biológicos
β-lactâmicos	Parede celular, síntese da parede do peptideoglicano
Vancomicina	Porção D-Ala-D-Ala do peptideoglicano
Tetraciclina	Subunidade 30S do ribossomo do rRNA
Gentamicina	Subunidade 30S do ribossomo (rRNA)
Streptomicina	Ribossomo 30S/ rpsL
Macrolídeo	Subunidade 50S do ribossomo do rRNA
Lincosamida	Subunidade 50S do ribossomo do rRNA
Cloranfenicol	Subunidade 50S do ribossomo do rRNA
OXAZOLIDINONA	Porção 23S da subunidade 50S do ribossomo do rRNA
Rifampicina	Síntese do RNA (RNA polimerase)
Quinolona	Síntese do DNA, topoisomerase, girase A e topoisomerase IV
Isoniazida	Síntese de ácidos graxos e InhA (Fabl)
Trimetoprima	Metabolismo, DHFR (FoIA)

Tabela 2. Antibióticos conhecidos e seus alvos de ação²⁸.

Devido a esse modo de ação único, as oxazolidinonas exibem atividade antibacteriana sem evidências de resistência cruzada entre todos os outros antibióticos que agem inibindo a síntese protéica^{15,29}. Contudo, apesar das oxazolidinonas não apresentarem resistência cruzada, já foram identificados casos de resistência espontânea em bactérias no uso da linezolida **1** e da eperezolida **5**^{15,20,27,29}. O primeiro isolamento clínico da bactéria Grampositiva *Staphylococcus aureus* resistente a linezolida foi reportado por Tsiodras *et al.*³⁰, e foi identificado em paciente em processo de diálise peritonial.

A resistência frente às oxazolidinonas está associada a uma mutação no ribossomo alvo (50S) da ação dessa classe de substâncias. Caracterizações do genoma de *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis* mostraram que a resistência ocorre devido a uma mutação específica no gene 23S rRNA. Esta alteração genética faz com que o ribossomo alvo do ataque das oxazolidinonas seja modificado de tal modo que uma

²⁹ Diekema, D. J.; Jones, R. N. *Drugs* **2000**, *59*, 7-16.

³⁰ Tsiodras S.; Gold, H. S.; Sakoulas, G.; Eliopoulos, G.M.; Wennersten, C.; Venkataraman, L.; Moellering, R. C.; Ferraro, M. J. *Lancet* 2001, *358*, 207-208.

proporção menor da substância seja ligada a esse ribossomo em bactérias resistentes comparadas com as bactérias susceptíveis^{15,29}.

Esforços têm sido dispensados para o controle do aumento da resistência nas oxazolidinonas, entretanto alguns obstáculos têm dificultado tal controle. Livermore²⁷ destaca em seu trabalho a extrema dificuldade de selecionar a mutação à linezolida in vitro, ocasionando deste modo a emergência da resistência durante o tratamento. Um outro ponto importante se diz respeito ao uso indiscriminado de fármacos de última geração, como as oxazolidinonas, devido ao grande entusiasmo causado pela potência e eficácia dessas substâncias. A grande tolerabilidade, a completa biodisponibilidade via oral da linezolida 1 e seu uso indiscriminado podem ocasionar um surgimento precoce de resistência dentro dessa nova classe de substâncias. Segundo Wise³¹, uma terapia antibiótica apropriada é essencial para uma eficiente administração clínica, ou seja, o tratamento eficaz depende principalmente da administração do medicamento correto e em doses suficientes.

1.2. Relação estrutura-atividade biológica em oxazolidinonas (SAR)

Existem na literatura inúmeros estudos^{23,32,33} que demonstram a atividade antibacteriana das oxazolidinonas e que estabelecem grupos estruturais essenciais e responsáveis por esta característica biológica. Reunindo de forma sucinta as evidências relatadas nestes estudos, podemos observar na figura 7, esses grupos numerados de I a V.

³¹ Wise, R. J. Antimicrob. Chemoth. 2003, 51, 5-7.

 ³² a) Gregory, W. A.; Brittelli, D. R.; Wang, C. -L. J.; Wuonola, M. A.; McRipley, R. J.; Eustice, D. C.; Eberly, V. S.; Bartholomew, P. T.; Slee, A. M.; Forbes, M. J. Med. Chem Rev. 1989, 32, 1673-1681; b) Gregory, W. A.; Brittelli, D. R.; Wang, C. -L. J.; Kezar, H. S.; Carlson, R. K.; Park, C-H.; Corless, P. F.; Miller, S. J.; Rajagopalan, P.; Wuonola, M. A.; McRipley, D. C.; Eberly, P. T.; Slee, A. M.; Forbes, M. J. Med. Chem Rev. 1989, 32, 1673-1681; b) Gregory, W. A.; Brittelli, D. R.; Wang, C. -L. J.; Kezar, H. S.; Carlson, R. K.; Park, C-H.; Corless, P. F.; Miller, S. J.; Rajagopalan, P.; Wuonola, M. A.; McRipley, D. C.; Eberly, P. T.; Slee, A. M.; Forbes, M. J Med. Chem Rev. 1990, 33, 2569-2578; c) Park, C-H.; Brittelli, D. R.; Wang, C. -L. J.; Marsh, F. D.; Gregory, W. A.; Wuonola, M. A.; McRipley, R. J.; Eberly, V. S.; Slee, A. M.; Forbes, M. J. Med. Chem Rev. 1992, 35, 1156-1165; d) Tokuyama, R.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Vazhit, T.; Marsh, T. M. K.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Vazhit, T.; Marsh, T.; Marsh, T.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Vazhit, T.; Marsh, T.; Marsh, T.; Marshi, M.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Marsh, T.; Marshi, T.; Marshi, M.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Marshi, T.; Marshi, T.; Marshi, M.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Marshi, T.; Marshi, T.; Marshi, M.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Marshi, T.; Marshi, T.; Marshi, M.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Marshi, T.; Marshi, M.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Marshi, T.; Marshi, M.; Marshi, M.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Suzuki, T.; Marshi, T.; Marshi, T.; Marshi, M.; Takahashi, Y.; Takahashi, Y Yoshida, T.; Iwasaki, N.; Kado, N.; Okesaki, E.; Nagata, O. Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, 347-352; e) Tokuyama, R.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Tsubouchi, M.; Yoshida, T.; Iwasaki, N.; Kado, N.; Okesaki, E.; Nagata, O. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 353-360; f) Tokuyama, R.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Tsubouchi, M.; Iwasaki, N.; Kado, N.; Okesaki, E.; Nagata, O. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 353-360; f) Tokuyama, R.; Takahashi, Y.; Tomita, Y.; Tsubouchi, M.; Iwasaki, N.; Kado, N.; Okesaki, E.; Nagata, O. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 351-367; g) ten Holte, P.; van Esseveldt, B. C. J.; Thils, L.; Zwanenburg, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2965-2969; h) Denis, A.; Villette, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *16*, 1925-1930. ³³ Barbachyn, M. R.; Ford, C. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2010-2023.



Figura 7. Grupos estruturais essenciais em oxazolidinonas com atividade antibacteriana

A atividade antibacteriana das oxazolidinonas é conferida e limitada por alguns pontos estruturais essenciais, os quais são:

- A presença de oxigênio em I;
- A presença de oxigênio carboxílico em II;
- Se substituído o nitrogênio do anel oxazolidínico (III), a maior atividade se obtém com substituição por um grupo arila.
- I, II e III concomitantemente e presentes nesta ordem em um anel de cinco membros caracterizam estruturalmente uma oxazolidinona;
- Havendo substituição na posição 5 do anel oxazolidínico esse substituinte deve apresentar configuração S (IV);
- Tratando-se do grupo acetamida em IV, o qual foi identificado exibir maior atividade biológica, este deve ser uma O-acetamida (V);
- E finalmente, os grupamentos R_1 e R_2 podem ser variados.

1.3. Métodos de Preparação de oxazolidinonas

Devido à elevada importância biológica e sintética desta classe de substâncias, existem na literatura inúmeros métodos que permitem a preparação de 2-oxazolidinonas³⁴.

De maneira geral, essas substâncias podem ser obtidas a partir de substratos α,β difuncionalizados, tais como, β-aminoálcoois, oxiranos e aziridinas, na presença de fosgênio³⁵, carbonatos³⁴, isocianatos^{1,36} ou dióxido de carbono^{37,38}. Estratégias que utilizam a química no estado sólido também têm sido empregadas na preparação desse tipo de substância^{1,16,39}, figura 8.



Figura 8. Métodos gerais para a síntese de oxazolidinonas.

As 2-oxazolidinonas podem ser facilmente convertidas em aminoálcoois e aminoácidos (AAs) e vice-versa. Assim sendo, as abordagens direcionadas à preparação desse tipo de substâncias podem permitir não só a preparação de oxazolidinonas altamente funcionalizadas, mas também de aminoálcoois e AAs com diferentes padrões estruturais.

³⁴ a) Dyen, M. E.; Swern, D. Chem. Rev. 1967, 67, 197-225; b) Ozaki, S. Chem. Rev. 1972, 72, 457-496; c) Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. Tetrahedron 2005, 61, 8073-8094.

Sibi, M. P; Rutherford, D.; Sharma, R. J.Chem. Soc. Perkin Trans / 1994, 1675-1678.

³⁶ a) Pankratov, V. A.; Frenkel, T. M.; Fainleib, A. M. Russian Chem. Rev. **1983**, 52, 576; b) Qian, C.; Zhu, D. Synlett **1994**, 129-130.

 ³⁷ a) Saito, N.; Hatakeda, K.; Ito, S.; Asano, T.; Toda, T *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1629-1631.
 ³⁸ Soga, K; Hosoda, S.; Nakamura, H.; Ikeda, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, *16*, 617.

³⁹ Buchstaller, H. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3465-3470.

Um exemplo desta aplicabilidade e versatilidade pode ser observado na síntese de vários derivados aminoácidos e aminoálcoois polifuncionais⁴⁰, a partir de oxazolidinonas quirais. Como alguns exemplos podemos citar o ácido (2S,3R) 3-amino-2-hidroxi-5-metil-hexanóico (*AHMHA*) **6**, do ácido (2S,3R) 3-amino-2-hidroxi-4-fenil butanóico (*AHPBA*) **7**, que são, respectivamente, componentes das enzimas inibitórias, amastatina **8** e bestatina **9**; o ácido (2S,3R)-3-hidroxiglutâmico **10**, um componente do antibiótico peptídico *S-520* e a diidroesfingosina **11**. A estatina **12**, uma componente chave da pepstatina **13** que exibe atividade inibitória contra proteases, e seu análogo, a cicloexilestatina **14**, também podem ser preparadas por métodos semelhantes a partir das mesmas oxazolidinonas, **esquema 1**.



Esquema 1. Aminoálcoois e AAs preparados a partir de oxazolidinonas.

Alternativamente, as oxazolidinonas podem ser preparadas a partir de aminoácidos ^{41,42,43} e, diante disso, Teng e colaboradores⁴¹ sintetizaram 5-oxazolidinonas a partir de aminoácidos como estratégia para síntese de derivados *N*-Boc-ureidoanilinas. Na tentativa de obtenção de um intermediário isocianato, via Rearranjo de Curtius, observou-se o fechamento do anel levando a uma uréia cíclica, **esquema 2**.

⁴⁰ Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8073-8094.

⁴¹ Teng, H.; He, T.; Wu, L.; Su, J.; Feng, X.; Qiu, G.; Liang, S.; Hu, X. *Synlett* **2006**, *6*, 877-880.

⁴² Li, J. -F.; Yang, R.; Yang, L. -J.; Huang, R.; Lin, J. J. Peptide Res. 2005, 66, 319-323.

⁴³ Hein, J. E.; Geary, L. M.; Jaworski, A. A.; Hultin, P. G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9940-9946.



Esquema 2. Formação de uréia cíclica.

Para evitar o fechamento do anel e preservar o isocianato, o intermediário-chave desta síntese, promoveu-se a proteção do grupo α -amino na forma de um carbamato cíclico (*N*-Boc-5-oxazolidinona). Essa proteção permitiu que o isocianato reagisse com o grupo amino, gerando os derivados *N*-Boc-ureidoalanina desejados, **esquema 3**.



Esquema 3. Formação das N-Boc-ureidoalaninas.

Tratando-se ainda da síntese de oxazolidinonas a partir de aminoácidos podemos citar mais dois trabalhos interessantes^{42,43}, nos quais os autores relatam a síntese de oxazolidinonas como potenciais auxiliares quirais. Baseado nos estudos realizados por Evans^{44,45} e na utilização de oxazolidinonas quirais como metodologia eficaz em síntese assimétrica, Li e colaboradores⁴² sintetizaram 5,5-dietil-oxazolidinonas 4-substituídas a partir de L- e D-aminoácidos através de uma rota curta (quatro etapas) e com rendimentos na ordem de 50 a 60%, **esquema 4.**

⁴⁴ Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. J. Am. Chem. Soc. **1981**, 103, 2127-2129

⁴⁵ Evans, D. A. Aldrichima Acta **1982**, *15*, 23-32



Reagentes e condições: (i): SOCl₂, MeOH, refluxo; (ii): Boc₂O, NaHCO₃, EtOH, t.a.; (iii): EtMgI, THF, 0°C, t.a., 36h; (iv): *t*-BuOK, 0°C, 2h.
Esquema 4. Síntese de oxazolidinonas quirais a partir de aminoácidos.

Partindo dos α-aminoácidos quirais L-fenilalanina e L-valina, Hein e colaboradores⁴³ sintetizaram uma série de oxazolidinonas fluorosuportadas, utilizadas como auxiliares quirais. A síntese de apenas cinco etapas consistiu em: 1) *N*-proteção; 2) ativação da carbonila do aminoácido, produzindo **A**; 3) perfluoroalquilação para formação da cetona **B**; 4) redução diastereosseletiva para formação do álcool *anti* **C** e finalmente, 5) fechamento do sistema na presença de hidreto para formação da oxazolidinona **D**, **esquema 5**.



Esquema 5. Preparação de oxazolidinonas fluorosuportadas a partir de AAs quirais.

A aplicação de sistemas suportados⁴⁶, como os polímeros-suportados, tem sido amplamente utilizada em transformações assimétricas, entretanto com limitações como a incompatibilidade com alguns tipos de reações e substratos; rendimentos e níveis de diastereosseletividades inconsistentes, comparados com reações análogas em fase líquida. A utilização do sistema fluorosuportado apresentou resultados bastante promissores neste estudo e sendo assim, as oxazolidinonas puderam ser obtidas com alto grau de pureza

⁴⁶ Buchstaller, H. -P. J. Comb. Chem. 2003, 5, 789-793.

enantiomérica, com rendimentos globais acima de 55%. Esse sistema suportado possibilitou ainda a incorporação da técnica de extração em fase sólida de flúor em larga escala, permitindo que grandes quantidades dos compostos (acima de 25g) pudessem ser purificadas diretamente a partir da mistura reacional.

O estudo de métodos que permitam a preparação de oxazolidinonas em grande escala tem sido um outro ponto explorado pelos pesquisadores devido a grande importância que essa classe de substâncias já apresenta no âmbito farmacêutico e também devido ao surgimento de novas oxazolidinonas com grande potencial antibacteriano.

Recentemente uma nova oxazolidinona, a *PNU-288034* **15**, **figura 9**, foi indicada para desenvolvimento clínico e devido a isto se evidenciou a necessidade da preparação da mesma em grande escala⁴⁷.



Figura 9. PNU-288034, 15.

Seguindo o empenho que a Pfizer tem dedicado a esta área, Lu juntamente com outros pesquisadores desenvolveram uma síntese eficiente da *PNU-288034* **15**, em escala piloto. Nesse estudo foram idealizadas três estratégias sintéticas, sendo que apenas uma delas foi realmente eficiente e reprodutível do ponto de vista de preparação da oxazolidinona em grande quantidade. A primeira síntese se mostrou ineficiente nas suas três primeiras etapas onde se obteve um rendimento parcial de apenas 38% no final da terceira etapa, num total de 10 etapas, cujo rendimento global foi de 10%. A segunda tentativa de síntese da *PNU-288034* **15** se mostrou eficiente do ponto de vista de economia de etapas (cinco etapas) em relação à primeira síntese e apresentou rendimento global de 38%. Embora esta rota parecesse promissora nos seus objetivos, o uso de um reagente de partida caro (trifluoronitrobenzeno) e a necessidade da utilização de ósmio na última etapa, inviabilizou a

⁴⁷ Lu, C. V; Chen, J. J. ; Perrault, W. R. ; Conway, B. G. ; Maloney, M. T.; Wang, Y. Org. Process Res. Dev. 2006, 10, 272-277.

reprodutibilidade da síntese em grande escala. Por fim, uma terceira síntese foi realizada com inteiro sucesso, esquema 6.



Esquema 6. Síntese em escala piloto da PNU-288034, 15.

Essa rota permitiu a síntese da oxazolidinona PNU-288034 15 em apenas cinco etapas e com rendimento global de 62% após alguns ajustes na primeira etapa da síntese. A química demonstrou ser segura, com rendimentos e qualidades excelentes.

Aliando a necessidade de preparação das oxazolidinonas em grande escala e a preocupação da comunidade científica com a utilização de reagentes menos agressivos ao meio ambiente⁴⁸, Zhang e colaboradores⁴⁹ relataram a preparação de 2-oxazolidinonas 4metileno-N-substituídas por um processo ecologicamente correto (eco-friendly). A síntese se baseia na carbonilação de aminas com diferentes álcoois propargílicos utilizando líquido iônico como catalisador e solvente, esquema 7.



Esquema 7. Processo "eco-friendly" de preparação de oxazolidinonas.

série de oxazolidinonas 4-metileno-N-substituídas foi preparada com Uma rendimentos de moderados a satisfatórios (51-95%), empregando-se o líquido iônico DMImBF₄ que apresentou os melhores resultados tanto em rendimento quanto em

 ⁴⁸ Bhanage, M. B.; Fujita, S. -I.; Ikushima, Y.; Arai, M. *Green Chem.* **2004**, *6*, 78-80.
 ⁴⁹ Zhang, Q.; Shi, F.; Gu, Y.; Yang, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5907-5911.

capacidade de reutilização. Evidenciou-se ainda nesse estudo que aminas aromáticas não são eficazes para esse tipo de reação devido à fraca nucleofilicidade comparada com aminas alifáticas.

A utilização de liquido iônico como solvente propiciou ainda uma química mais limpa e ecologicamente correta (*eco-friendly*), além de apresentar várias vantagens sobre solventes orgânicos convencionais utilizados em indústria como: não serem voláteis, geralmente não serem inflamáveis, serem termicamente estáveis, reutilizáveis, entre outras características vantajosas, entretanto o alto custo desses líquidos iônicos é ainda um fator limitante para o uso indiscriminado. Como uma vertente da *green chemistry*, os líquidos iônicos apresentam um grande potencial industrial e têm sido alvos de uma grande variedade de estudos em síntese orgânica⁴⁹.

A utilização de métodos simples e não menos elegantes do que os mais complexos também tem sido um ponto bastante abordado por muitos pesquisadores. A síntese de oxazolidinonas em suas formas racêmicas e quirais, a partir de epóxidos, têm se mostrado bastante eficiente e pode ser considerada uma ferramenta importante na construção dessas substâncias em um número reduzido de etapas utilizando condições brandas de reação. Dentro deste enfoque podemos citar dois trabalhos bastante interessantes. O primeiro deles, realizado por Osa e colaboradores⁵⁰ relata a síntese de oxazolidinonas através de um método simples que se baseia na utilização de aminas primárias e halometiloxiranos (ou halometilepóxidos) na presença de carbonatos, **esquema 8**.



Reagentes e condições: MeOH, K₂CO₃, TEA, refluxo *overnight*, 88% **Esquema 8.** Preparação de oxazolidinonas a partir de halometiloxiranos.

Todas as reações foram realizadas na presença de MeOH e algumas bases e carbonatos foram testadas, sendo que os melhores resultados foram conseguidos, respectivamente, com trietilamina (TEA) e K₂CO₃. Além da formação da oxazolidinona identificou-se nesta reação a formação de um intermediário carbamato cíclico de seis

⁵⁰ Osa, Y.; Hikima, Y.; Sato, Y.; Takino, K.; Ida, Y.; Hirono, S.; Nagase, H. J. Org. Chem. **2005**, *70*, 5737-5740.

membros denominado oxazinanona. Os autores sugeriram a possibilidade de dois mecanismos principais para a formação da oxazinanona (I e II) e da oxazolidinona (III e IV), esquema 9.



Esquema 9. Mecanismo de formação de oxazolidinonas a partir de halometiloxiranos.

Para a etapa de formação da oxazinanona foram sugeridos dois mecanismos, (I) e (II). Para confirmação do mecanismo nesta primeira etapa os autores se utilizaram de uma reação assimétrica de conversão do (*S*)-clorometiloxirano na oxazolidinona quiral, na presença de benzilamina e *p*-bromobenzilamina, em condições similares a reação racêmica, **esquema 10**.



Reagentes e condições: MeOH, K₂CO₃, TEA, refluxo *overnight*. **Esquema 10.** Síntese assimétrica de oxazolidinonas a partir de halometiloxiranos.

Nessa reação a configuração *S* do anel oxirano é invertida para a configuração *R* na posição 5 do núcleo oxazolidínico. A partir desta evidência podê-se concluir que a primeira fase de formação da oxazolidinona, ou seja, a fase de formação do intermediário

oxazinanona, passa pelo mecanismo (I) na qual há a possibilidade de inversão de configuração, pois se seguisse pelo mecanismo (II) haveria retenção da configuração, formando (*S*)-oxazolidinonas a partir de (*S*)-clorometiloxiranos. Em se tratando da segunda fase de formação da oxazolidinona, ou seja, os mecanismos (III) e (IV), considerou-se ser o mecanismo (III) o mais razoável, pois ocorre um ataque intramolecular, entropicamente mais favorável do que um ataque intermolecular do íon metóxido ocorrido no mecanismo (IV). A oxazolidinona se apresentou como o produto termodinâmico, enquanto que a oxazinanona se apresentou como o produto termodinâmico, enquanto que a oxazinanona

Um segundo exemplo de síntese de oxazolidinonas por um método extremamente elegante, simples e eficiente a partir de um epóxido foi descrito por Bartoli e colaboradores⁵¹. Os autores relataram a síntese assimétrica catalítica de oxazolidinonas 5-substituídas enantio-enriquecidas (acima de 99,9% *ee*) a partir de epóxidos racêmicos terminais. Fundamentada em estudos anteriores do mesmo grupo de pesquisa, a síntese se baseia na utilização de um carbamato em uma resolução cinética aminolítica (*Aminolytic Kinetic Resolution – AKR*), como estratégia para indução da quiralidade em altos graus de enantiosseletividade. Uma reação *one-pot* com abertura seletiva do anel epóxido racêmico com carbamato e a ciclização do intermediário aminol mediada por base levaria às oxazolidinonas desejadas, **esquema 11**.



Esquema 11. Estratégia baseada na AKR para conversão direta de epóxidos racêmicos terminais em oxazolidinonas 5-substituídas enantiosseletivas.

Assim sendo, uma série de oxazolidinonas foi preparada com altos rendimentos e alto grau de enantiosseletividade utilizando como catalisador na etapa de *AKR* o complexo (salen)Co^{III}, **figura 10**, gerado *in situ* pela oxidação aeróbica do complexo cataliticamente inativo (salen)Co^{III}, na presença de ácido *p*-nitrobenzóico como agente oxidante, **tabela 3**.

⁵¹ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. Org. Lett. 2005, 7, 1983-1985.


Figura 10. Complexo (R,R)-(salen)Co^{III}.

Tabela 3. Preparação de oxazolidinonas a partir de epóxidos racêmicos terr

	R (+/ -) +	• NH ₂ COOEt (<i>R,R</i>)-(sale ácido <i>p</i> - 1 eq. (2 TI	en)Co ^{III} (x mol%) nitrobenzóico x mol%) BME, ta	NaH THF, ta 3h R	
entrada	Х	R	tempo (h)	rendimento (%)	<i>ee</i> (%)
1	1,5	CH ₃	18	97	>99
2	1,5	$(CH_2)_4CH=CH_2$	18	95	>99
3	4	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	40	97	>99
4	4	CH₂Ph	40	98	>99
5	2	CH ₂ O(<i>i</i> -Pr)	24	90	>99
6	3	CH₂OTBS	36	93	99
7	4	Ph	40	90	>99
8	5	4-CIC ₆ H ₄	60	98	98,7
9	5	3-CIC ₆ H ₄	60	97	96,5
10	5	$3-NO_2C_6H_4$	60	94	97,5

TBME: terc-butil-metil-éter

Devido a evidente importância desta classe de substâncias tanto na área de síntese orgânica como na área médica, assim como a grande versatibilidade que esses compostos apresentam, o surgimento de novos métodos para a preparação de oxazolidinonas merece uma especial atenção. Assim sendo, como resultado de estudos realizados em nosso grupo de pesquisa descreveu-se na literatura⁵² uma estratégia para preparação de ozaxolidinonas

⁵² Coelho, F.; Rossi, R.C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797-2800.

a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), de acordo com o mostrado no **esquema 12**.



Esquema 12. Retrossíntese de preparação de 2-oxazolidinona a partir de um aduto de MBH.

A seqüência de etapas permitiu a preparação de uma 2-oxazolidinona a partir de um aduto de MBH e a utilização dela como substrato para a síntese de um novo derivado do cloranfenicol⁵³, um antibiótico com padrão 1,2-aminoálcool em sua estrutura, **esquema 13**.



Reagentes e condições: a) TIPSO-Tf, CH_2Cl_2 , 2,6-lutidina, ta., 30 min, 95%; b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78°C, 2h, 91%; c) TBSO-Tf, CH_2Cl_2 , 2,6-lutidina, 30 min., 100%; d) i. 9-BBN, THF, 0°C \rightarrow ta., 16h; ii.) NaOH 3M, H_2O_2 30%, 0°C \rightarrow ta., 1.5h, 89%; e) TPAP, MNO, CH_2Cl_2 , MS 4Å, 15 min, rt, 96%; f) NaO₂Cl, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, H₂O, 2-metil-but-2-eno, ta., 14 h, 90%, separação cromatográfica; g) i) CICO₂Et, NEt₃, 0°C, 40 min; ii) NaN₃, H₂O, 0°C, 2 h; iii) refluxo em tolueno, rdt global de 78% (3 etapas); h. SnCl₄, CH_2Cl_2 , ta., 16 h, 78%.

Esquema 13. Síntese de oxazolidinona a partir de aduto de Morita-Baylis-Hillman.

⁵³ Mateus, C. R.; Coelho, F. J. Braz. Chem. Soc. 2005, 16, 386-396.

Essa seqüência se mostrou altamente eficiente, apresentando rendimento global para as 8 etapas na ordem de 40%. Os resultados incentivaram a continuação dos estudos nesta área, permitindo a validação da metodologia, como realizado neste nosso trabalho.

1.4. A reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) vem despertando nos últimos anos, o interesse da comunidade científica devido principalmente a sua praticidade experimental associada à versatilidade sintética dos seus adutos. Essa afirmação pode ser facilmente comprovada pelo número de publicações que aparecem na literatura nos últimos anos. Uma pesquisa no banco de dados Scifinder[®] mostra claramente essa evolução. Nos anos 80 encontramos apenas uma referência, já em 2006 foram publicados 203 artigos sobre o tema e só em 2007 já são 77 referências sobre essa reação⁵⁴.



Figura 11. Evolução da reação de MBH nas últimas décadas.

⁵⁴ Banco de dados SciFinder[®] acessado em 27 de maio de 2007.

A reação de Morita-Baylis-Hillman, conhecida desde 1972^{55} , pode ser definida de um modo geral como uma reação de condensação entre carbonos eletrofílicos sp^2 (geralmente um aldeído) e a posição α de uma olefina (derivado acrílico) contendo grupo retirador de elétrons, ativada por um catalisador (amina terciária ou fosfina), levando à formação de uma nova ligação carbono-carbono, **esquema 14**.



Esquema 14. Reação de Morita-Baylis-Hillman.

Embora essa reação seja mais conhecida por Baylis-Hillman, deve-se creditar a Morita^{55c,e} o mérito do início dos estudos com este tipo de transformação, que investigou o uso de fosfinas como catalisadores, ao invés de DABCO (*1,4-diazabiciclo [2.2.2.] octano -* amina terciária), a base mais comumente utilizada nas reações de Baylis-Hillman tradicionais. Sendo assim essa reação é também conhecida como Morita-Baylis-Hillman e vem sendo chamada deste modo nos trabalhos mais recentes.

A reação de MBH apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como: ser régio-, químio- e estereosseletiva; ser econômica do ponto de vista estrutural pois fornece moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético e do ponto de vista experimental pois requer condições reacionais brandas⁵⁵. Esta reação tem sido alvo de vários estudos a fim de se estabelecer condições ainda mais favoráveis para o seu manuseio e otimização, tais como controle de temperatura, pressão, catalisadores, entre outros⁵⁶. Almeida e Coelho^{56a} relataram a utilização de ultrassom nas reações de MBH com aldeídos aromáticos benzenóides e não-benzenóides com significante incremento no rendimento e diminuição do tempo da reação.

⁵⁵ a) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972 (C.A. **1972**, *77*, 34174q); b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001-8062; c) Ciganek, E. *in Organic Reactions*, **1997**, *51*, Cap. 2, 201-350; d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Química Nova* **2000**, *23*, 98-103; e) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815-2815.

Nova 2000, 23, 98-103; e) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1968, 41, 2815-2815.
 ⁵⁶ a) Almeida, W. P.; Coelho, F. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 8609-8612; b) Coelho, F. A. S.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E.; Silveira, G. P. C. E.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. Tetrahedron 2002, 58, 7437-7447. c) Hayashi, Y.; Okado, K.; Ashimire, I.; Shoji, M. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 8683-8686; d) Shi, M.; Li, C. -Q.; Jiang, J. -K. Tetrahedron 2003, 59, 1181-1189; (e) Kim, E. J.; Ko, S. Y.; Song, C. E. Helvetica Chimica Acta 2003, 86, 894- 899.

1.4.1. Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman



Esquema 15. Mecanismo geral da reação de Morita-Baylis-Hillman^{55d, 57}

O mecanismo clássico para as reações de MBH envolve quatro etapas, esquema 15. Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária I ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado II, gerando o *zwitterion* III. A adição aldólica entre III e o aldeído IV gera o alcóxido V, que sofre uma transferência de próton, fornecendo o enolato VI. Neste estágio, a decomposição deste intermediário gera o produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado VII (aduto de MBH), com regeneração do catalisador I.

Apesar desse mecanismo ser amplamente aceito, nenhum dos intermediários propostos haviam sido caracterizados por nenhuma técnica espectroscópica ou espectrométrica, além de um estudo de cristalografia de raios-X realizado por Drewes⁵⁸ e colaboradores no qual identificou-se um intermediário análogo ao produto de adição de Michael do aza-enolato ao aldeído, na forma de seu sal de cumarina correspondente 30, esquema 16.

⁵⁷ a) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. J. Phys. Org. Chem. 1990, 3, 285-290; b) Hoffman, H. M. R.; Rabe, J. Angew. Chem. 1983, 95, 795-796; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1983**, *22*, 796-797; c) Kaye, P. T.; Bode, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611-5614; d) Fort, Y.; Berthe, M. -C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371-6384. ⁵⁸ Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2807-2815.



Esquema 16. Intermediário 30, identificado por cristalografia de raios-X.

Diante da falta de evidências e do crescente interesse pela reação de MBH, nosso grupo de pesquisa, em parceria com o Laboratório "Thomson" de Espectrometria de Massas, IQ – UNICAMP, realizou um estudo mecanístico com o objetivo de interceptar e caracterizar os intermediários da reação de MBH através da técnica de espectrometria de massas com ionização por *eletrospray* (ESI-MS)⁵⁹. Para esse estudo foram monitoradas duas reações de MBH cujos tempos de reação são conhecidamente rápidos (em torno de 1h), partindo, portanto dos aldeídos *p*-nitrobenzaldeído **31** e 2-tiazolcarboxialdeído **32**, e gerando seus respectivos adutos de MBH, **33** e **34**, seguindo as condições experimentais padrão da reação, **esquema 17**.



Reagentes e condições: a) acrilato de metila (1,3 eq.), DABCO (65 mol%), MeOH, t.a. Esquema 17. Reações de MBH monitoradas por ESI-(+)-MS/MS.

⁵⁹ a) Pavam, Cesar Henrique *Dissertação de mestrado*, Instituto de Química, UNICAMP, **2005**; b) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2004**, *116*, 4430-4333.

O monitoramento das reações propiciou a interceptação dos intermediários *zwitteriônicos* esperados no ciclo catalítico da reação de MBH em equilíbrio com suas formas protonadas pelo metanol, através de suas relações *m/z* características, **esquema 18**.



Esquema 18. Reação de MBH de acrilato de metila e aldeídos, catalisada por DABCO. Espécies protonadas esperadas, identificadas e caracterizadas por ESI-(+)-MS/MS, com suas respectivas relações m/z.

O trabalho demonstrou de forma inédita a identificação e caracterização estrutural dos intermediários do ciclo catalítico da reação de MBH através da técnica de *eletrospray*, confirmando a proposta mecanística idealizada inicialmente por Isaacs e Hill^{57a}.

Recentemente, McQuade e colaboradores⁶⁰ sugeriram uma nova interpretação para o mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman, baseado em dados de velocidade da reação e na formação de um intermediário hemiacetal, que se decompõe para gerar o aduto de MBH, com regeneração da base (DABCO). Os pesquisadores afirmam que a cinética da reação de MBH é de segunda ordem em relação ao aldeído, contrariando os dados

⁶⁰ Price, K. E; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. J. Org. Chem. **2005**, *70*, 3980-3987.

precedentes que indicam uma dependência de primeira ordem em relação ao aldeído e afirmam ainda que a adição aldólica (1,2) não constitui a etapa determinante da reação, e sim a etapa de eliminação. Segundo os autores, o alcóxido resultante da adição aldólica do enolato ao aldeído é incapaz de agir como base intramolecular, na abstração do próton em posição α à carbonila, devido a restrições geométricas. Contudo, o hemiacetal proposto no estado de transição poderia, em princípio, desprotonar a posição α a carbonila do acrilato, através de uma conformação cíclica de seis membros, clivando a ligação C-H e eliminando o DABCO, **esquema 19**.



Esquema 19. Nova interpretação para o mecanismo da reação de MBH, segundo McQuade e colaboradores.

Esses resultados podem também explicar a formação do intermediário dioxanona, um subproduto formado principalmente nas reações de MBH assimétricas e que não poderia ser explicada através do mecanismo de MBH tradicional.

1.4.2. Reações de Morita-Baylis-Hillman assimétricas.

A versão assimétrica da reação de MBH tem sido grande alvo de investigação nos últimos anos. A versatilidade dessa reação na preparação de substâncias

polifuncionalizadas, com geração de um centro assimétrico, economia de átomos e simplicidade experimental têm chamado a atenção para a formação de adutos de MBH quirais. Quatro são as abordagens mais empregadas no desenvolvimento de versões assimétricas da reação de MBH, a saber: A) uso de alceno (acrilato) guiral; B) uso de aldeído quiral; C) uso de base quiral; D) e a combinação de aldeído e alceno quirais (dupla indução assimétrica)^{94,61}. Além destas estratégias apresentadas podemos encontrar em literatura alguns outros trabalhos envolvendo a versão assimétrica da reação de MBH utilizando fosfinas guirais⁶², ácidos de Lewis guirais⁶³, catalisadores guirais^{64,65} e líguido iônico guiral⁶⁶.

Krishna e colaboradores⁶⁷ relatam o uso de monossacarídeos como auxiliares guirais na preparação de acrilatos quirais. Os acrilatos quirais 35, 36 e 37 foram utilizados em reações de MBH com vários aldeídos aromáticos, resultando em adutos com moderadas diastereosseletividades (5-40% d.e.), esquema 20.



Esquema 20. Reação de MBH assimétrica via acrilato quiral.

A utilização de aldeídos quirais em reações de MBH assimétrica consiste em uma estratégia utilizada em vários estudos⁶⁸ sendo que dentre alguns dos trabalhos podemos destacar a utilização de 2,3-epoxialdeídos quirais⁶⁹. Estes aldeídos são intermediários versáteis usados em sínteses enantio- e diastereosseletivas de produtos naturais, mas nunca tinham sido testados em reações de MBH. Nesse trabalho desenvolvido por Krishna e Kannan, os autores relataram a utilização de 2,3-epoxialdeídos guirais com alcenos ativados

28

⁶¹ Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 10219-10220.

 ⁶² Hayase, T.; Shibata, T.; Soai, K.; Wakatsuki, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 1271-1272.
 ⁶³ McDougal, N.T.; Schaus, S.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12094-12095.

⁶⁴ Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.; Kanematsu, K.; Iwamura, T.; Watanabe, S. Chemistry Letters 1999, 257-258.

 ⁶⁵ Yamada, Y.M.A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* 2000, *41*, 2165-2169.
 ⁶⁶ Pégot, B.; Vo-Thanh, G.; Gori, D.; Loupy A. *Tetrahedron Lett.* 2004, *45*, 6425-6428.
 ⁶⁷ Krishna, P. R.; Ilangovan, V. K.; Sharma, G. V. M. *Tetrahedron Asymmetry* 2001, *12*, 829-837.
 ⁶⁸ Krishna, P. R.; Kannan, V.; Sharma, G. V. M.; Rao, M. H. V. R. *Synlett* 2003, *6*, 888-890.
 ⁶⁹ Kishna, P. B.; Kannan, V. Sharma, G. V. M. *Tetrahedron Lett.* 2014, *15*, 6425-6428.

⁶⁹ Krishna, P. R.; Lopinti, K. R.; Kannan, V. Tetrahedron Lett. 2004, 45, 7847-7850.

que resultaram em adutos altamente funcionalizados com bons rendimentos (61-80%) e moderada diastereosseletividade (40-72% *d.e.*), **esquema 21**.



Esquema 21. Reação de MBH assimétrica via aldeído quiral.

A primeira utilização de acrilatos e aldeídos quirais na chamada *dupla indução assimétrica* em reações de MBH foi divulgada em trabalho realizado por Krishna e Kannan em 2004^{70} . Os autores relataram a utilização de aldeídos e acrilatos quirais derivados de açúcares em uma reação de MBH e obtiveram adutos quirais com alta diastereosseletividade para o isômero *syn* (*d.e.* > 90%) e moderados rendimentos (42-84%), **esquema 22**.



Esquema 22. Dupla indução assimétrica em reações de MBH.

Atualmente, dentre todas as estratégias que visam a realização da reação de MBH assimétrica, podemos destacar os métodos organocatalíticos com o emprego de aminas quirais⁷¹. Existem inúmeros exemplos de estudos nesta área, variando o tipo de base quiral a ser utilizada na reação. O primeiro exemplo de catálise assimétrica foi divulgado por Oishi e colaboradores⁷² no qual os autores demonstram a utilização de derivados quirais do DABCO,

⁷⁰ Krishna, P. R.; Sachwani, R.; Kannan, V. *Chem. Commun.* **2004**, *22*, 2580-2581.

⁷¹ Marcelli, T.; Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 7496-7504.

⁷² Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 1241-1244.

base usada na reação de MBH tradicional. Bases como pirrolidina também já foram relatadas em reações de MBH assimétricas⁷³.

Um trabalho importante no estudo das bases quirais foi o divulgado por Markó e colaboradores em 1997⁷⁴. Esse trabalho é o primeiro exemplo da utilização de aminas modificadas em reação de MBH assimétrica e inspirou posteriormente muitos autores. Dentre as aminas testadas, os autores elegeram dois alcalóides cinchona, a quinidina 38a e a quinina 40a para otimizar seus parâmetros experimentais já que estes alcalóides apresentaram resultados interessantes de enantiosseletividade, figura 12.



A partir desse estudo muitos trabalhos surgiram empregando aminas quirais modificadas derivadas de alcalóides *cinchona*^{75,76}, catalisando reações de MBH assimétricas. Um dos autores que mais exploraram esta vertente foi Hatakeyama e seus colaboradores^{61,} 77,78,79. Seus estudos com essa classe de aminas quirais demonstraram uma boa eficiência na obtenção de adutos com grau de enantiosseletividade de moderados a altos. Alguns destes resultados estão descritos mais adiante na parte de discussão desta tese já que nosso trabalho, visando a versão assimétrica da reação de MBH, se baseia nos estudos realizados por Hatakeyama.

Alternativamente, a introdução da guiralidade no processo poderia ser obtida através da utilização de um aduto quiral (eletrófilo quiral). Os aldeídos, tais como os α e β alcoxialdeídos e alguns aminoaldeídos tem sido estudados para esta estratégia, mas com

⁷³ Barret, A. G. M.; Cook, A. S.; Kamimura, A. Chem. Commun. **1998**, 2533-2534.

⁷⁴ Markó, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015-1024.

⁷⁵ Shi, M.; Xu, Y-M. Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 4507-4510.

 ⁷⁶ Shi, M.; Jiang, J-K. *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, *13*, 1941-1947.
 ⁷⁷ Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030-2031.
 ⁷⁸ Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867-7871.
 ⁷⁹ Kawahara, S.; Nakano, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3103-3105.

baixas diastereosseletividade (~70:30). Em outra abordagem realizada por Kundig e colaboradores, os autores empregaram benzaldeídos e ariliminas complexados com tricarbonilcrômio como eletrófilo e estas procederam com alta diasterosseletividade ^{55d}.

Em trabalhos precedentes realizados por Coelho e Rossi^{80,81} foi possível demonstrar que a etapa de hidroboração da dupla ligação do aduto de MBH apresenta um razoável grau de diastereosseletividade. Assim, por exemplo, quando o produto resultante da redução da função éster de um aduto de MBH teve a hidroxila primária protegida com um grupo sililado diferente daquele utilizado para proteger a hidroxila secundária, foi possível observar uma moderada diastereosseletividade, **esquema 23**.



Substrato	Produto			
Cubstillio	BH ₃ .S(CH ₃) ₂	9-BBN		
41	syn:anti (50:50)	<i>syn:anti</i> (60:40)		
42	<i>syn:anti</i> (50:50)	<i>syn:anti</i> (80:20)		

Reagentes e condições: a. i. BH₃.S(CH₃)₂, THF, 0°C→ta., 16h; ii) NaOH 3M, H₂O₂ 30%, 0°C→rt., 1.5h, 85%. Esquema 23. Versão assimétrica da reação de MBH.

A conjunção de grupamentos de proteção volumosos com uma borana volumosa conduz a formação de uma mistura de diastereoisômeros na qual o isômero *syn* é o majoritário. Como a etapa de hidroboração apresenta, aparentemente, um razoável controle na diastereosseletividade, seria possível utilizar uma borana quiral para induzir a formação de um aminoálcool quiral. Os resultados preliminares disponíveis para essa seqüência, apontam que os ácidos carboxílicos diastereoisoméricos, obtidos na etapa de oxidação da mistura de álcoois primários oriundos da hidroboração, são facilmente separáveis por cromatografia em gel de sílica. Assim sendo, é possível preparar o aminoálcool quiral com elevada pureza ótica.

⁸⁰ Almeida, W. P.; Mateus, C. R.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2153-2156.

⁸¹ Rossi, R. C., *Dissertação de Mestrado* **2001**, Instituto de Química, UNICAMP.

2. Objetivos

Os objetivos desse trabalho podem ser visualizados nos itens numerados de 1 a 4, a seguir.

1) Prepararação de 2-oxazolidinonas 4-substituídas e 4,5-dissubstituídas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), esquema 24, oriundos de aldeídos aromáticos e alifáticos, dando ênfase entre os aromáticos aqueles de origem heterociclíca.



Esquema 24. Retrossíntese de preparação de 2-oxazolidinonas a partir de adutos de MBH.

2) Prepararação de α-hidroxicetonas a partir da adaptação de uma etapa do rearranjo de Curtius, **esquema 25**.



Esquema 25. Retrossíntese de preparação de cetonas a partir de adutos de MBH.

3) Preparação de 2-oxazolidinonas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman em uma estratégia sintética alternativa, utilizando como ferramenta inicial uma reação de ozonólise destes adutos e posterior geração de β -hidroxi- α -amino ésteres, **esquema 26**.



Esquema 26. Retrossíntese de preparação de 2-oxazolidinonas a partir de intermediários β -hidroxi- α -amino ésteres oriundos de adutos de MBH.

4) Estudos visando a síntese da *isocitoxazona* 24, um análogo do produto de origem natural *citoxazona* 25, figura 13, utilizando a nova estratégia sintética de obtenção de oxazolidinonas, esquema 27.



Figura 13. Isômero estrutural natural da isocitoxazona 24. Citoxazona 25.



Esquema 27. Retrossíntese de preparação da isocitoxazona **24** a partir de um aduto de MBH.

3. Resultados e discussão

3.1. Análise retrossintética e considerações

As oxazolidinonas 4- e 4,5-substituídas podem ser preparadas a partir do aminodiol IV, proveniente da reação de hidroboração da dupla ligação, seguido da desproteção da hidroxila secundária do aminoálcool III que por sua vez pode ser preparado a partir do ácido carboxílico II, através do rearranjo de Curtius. O ácido II pode ser obtido através de uma reação de hidrólise básica do aduto de MBH protegido, proveniente da reação de proteção da hidroxila do aduto de Morita-Baylis-Hillman (MBH) I, esquema 28.



Esquema 28. Análise retrossíntetica de preparação de oxazolidinonas a partir de adutos de MBH.

A preparação de ozaxolidinonas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH), foi descrita primeiramente por Rossi e Coelho⁵², como resultado de estudos realizados em nosso grupo de pesquisa, que visavam a síntese de isoquinolonas. Na estratégia sintética utilizada pelos pesquisadores a etapa de hidroboração ocorre antes da etapa do rearranjo de Curtius, seguido da ciclização para formação das oxazolidinonas, **esquema 29**, mas em nossos estudos estas etapas foram invertidas, fazendo-se primeiramente o rearranjo, seguido imediatamente pela reação de hidroboração, **esquema 30**. Com essa inversão

houve economia de duas etapas na síntese racêmica e com rendimentos similares aos obtidos na proposta inicial.



Esquema 29. Primeira estratégia sintética para formação de oxazolidinonas a partir de adutos de MBH.



Esquema 30. Nova proposta para a síntese de oxazolidinonas a partir de adutos de MBH.

Baseando-se nessa proposta de trabalho, **esquema 30**, iniciamos nossos estudos com a preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

3.2. Síntese racêmica das oxazolidinonas

3.2.1. Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman

Tendo em vista que os adutos de MBH serão utilizados como substrato para a preparação das 2-oxazolidinonas 4- e 4,5-substituídas, iniciamos esse trabalho pela preparação desses substratos utilizando a metodologia já estabelecida em nosso laboratório, partindo de aldeídos alifáticos e aromáticos, de acordo com o mostrado no **esquema 31**.



Esquema 31. Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Estas reações se processaram utilizando acrilato de metila, o alceno ativado, e DABCO (*1,4-diazabiciclo [2.2.2.] octano*) como catalisador da reação. Com exceção do aduto formado pelo *p*-nitrobenzaldeído que precisou de solvente (CH₂Cl₂) para a solubilização no meio reacional, as demais reações foram realizadas sem adição de solvente já que os aldeídos foram completamente solúveis no acrilato de metila na quantidade determinada para as condições da reação (1,3 equivalentes). Em reações posteriores realizadas em nosso laboratório com esse mesmo intermediário utilizou-se o acrilato de metila como solvente da reação, neste caso em quantidade suficiente para solubilizar o aldeído.

Baseado no *esquema 15* geral apresentado no *item 1.4.1*, o mecanismo da reação de MBH agora utilizando como catalisador específico o DABCO, é iniciado pela adição de Michael da amina terciária (DABCO) sobre o alceno ativado (acrilato de metila, neste caso) resultando no enolato *zwitterion* (I), que por sua vez realiza um ataque nucleofílico sobre o eletrófilo (aldeído), resultando no *zwitterion* (II). Bode e Kaye⁸² observaram em estudos cinéticos que a etapa de formação da espécie (II) é a determinante na velocidade da reação (etapa lenta), apesar de que mais recentemente McQuade e colaboradores⁶⁰ tenham evidenciado em seus estudos que a etapa determinante dessa reação não seja a etapa de

⁸² Bode, M. L.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611-5614.

adição e sim a etapa de eliminação (*ver esquema 26*), que constitui a última etapa, na qual a espécie **(II)** sofre uma eliminação do tipo E2, gerando o aduto. Em outra possível alternativa, pode ocorrer uma transferência interna de um próton gerando o *zwitterion* **(III)**, e formação do aduto via eliminação do tipo E1cB, **esquema 32**.



Esquema 32. Mecanismo da formação do aduto de MBH utilizando DABCO como catalisador.

Todos os adutos inicialmente propostos foram preparados de acordo com o descrito em literatura^{56a,b}, **esquema 33**, e na **tabela 4**. Os radicais ou substituintes (R) foram escolhidos segundo um estudo de SAR³², no qual identificou-se um incremento de atividade nas oxazolidinonas objetivadas que apresentavam esses tipos específicos de radicais.



Reagentes e condições: (a): DABCO, acrilato de metila, ultrassom, t.a. *Esquema 33.* Preparação dos adutos de MBH.

Aduto	Tempo de reação (h)		Rendimento (%)	
	obtido	literatura ^{56a,b}	obtido	literatura ^{56a,b}
46	120	120	45	74
47	8	8	90	100
34	0.25	0.25	97	92
48	2.5	2	85	97
33	18	16	100	88

Tabela 4. Dados experimentais da preparação dos adutos de MBH.

Como observado na tabela de resultados, todos os adutos preparados tiveram o tempo de reação e rendimento bastante condizentes com o encontrado em literatura com exceção do aduto **46**, proveniente do formaldeído. O início do método para preparação do aduto **46** se diferencia um pouco dos demais, pois o aldeído de partida se encontra na forma de um polímero (paraformaldeído), passando por uma reação de despolimerização prévia. A possibilidade de despolimerização parcial do paraformaldeído e a grande volatilidade do aduto formado podem ser motivos pelo qual não se obteve bom rendimento nessa reação.

Todos os adutos foram caracterizados por métodos espectroscópicos sendo que os grupos funcionais básicos dos adutos de MBH foram identificados em todos os análogos sintetizados. Com exceção dos sinais referentes aos substituintes, característicos de cada aduto de MBH, todos os adutos apresentaram aos sinais padrões referentes à estrutura básica em destaque na **figura 14**.



Figura14. Estrutura básica dos adutos de MBH.

Ao analisarmos o aduto **47** por espectroscopia de IV, **figura 15**, observamos o desaparecimento da banda de absorção referente a carbonila do aldeído em 1670 cm⁻¹ e o aparecimento da banda de absorção em 1715 cm⁻¹ (*C=O do éster*); em 3445 cm⁻¹ banda de absorção referente ao estiramento (*O-H*) da hidroxila secundária e 1632 cm⁻¹ referente ao sistema α , β -insaturado (*C=C*).



Figura 15. Espectro no infravermelho do aduto 47.

No espectro de RMN-¹H, **figura 16** comprovou-se a formação do aduto **47** pela observação do sinal em δ 3,48 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio (*O-H*), do sinal em 5,77 ppm referente ao hidrogênio carbinólico e dos hidrogênios vinílicos *H*_b e *H*_c em, 5,96 e 6,36 ppm, respectivamente. A atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos *H*_b e *H*_c foram feitas por tabelas de RMN⁸³ e indicaram que o hidrogênio *cis* a função éster possui um deslocamento químico maior que o hidrogênio *trans*.

⁸³ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morril, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5ª edição, Guanabara-Koogan, **1991**.



Figura 16. Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do aduto de MBH 47

O espectro de RMN-¹³C, **figura 17**, complementou a caracterização do aduto **47** devido à observação dos sinais em: δ 52,0 ppm referente ao carbono sp^3 (*OCH*₃) do éster metílico; δ 69,5 ppm referente ao carbono sp^3 do grupo metileno ligado ao oxigênio do álcool; δ 124,6 ppm e 141,1 ppm referentes aos carbonos vinílicos sp^2 da dupla ligação (*C*=*C*); δ 145,6 ppm referente ao carbono quaternário *sp*; os sinais δ 126,7, 126,1 e 125,2 ppm referentes aos carbonos sp^2 do anel tiofênico e o sinal em δ 166,4 ppm referente à carbonila do éster metílico (*CO*₂*CH*₃).



Figura 17. Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do aduto de MBH 47.

Os demais adutos também tiveram suas estruturas comprovadas por meio da análise dos espectros no IV, de RMN-¹H e de RMN-¹³C. Dentre os adutos heterocíclicos de cinco membros, o aduto **34** foi caracterizado pelos sinais em δ 7,87 ppm e 7,49 ppm, dois dupletos referentes aos dois hidrogênios do anel tiazolínico. O aduto **48** (piridina-substituído) foi caracterizado pelo aparecimento de sinais na região de δ 8,62 ppm apresentando-se como um multipleto integrando para dois hidrogênios, um dupleto em δ 7,92 ppm referente a um hidrogênio e outro dupleto em 7,45 ppm referente também a um hidrogênio. Finalmente, o aduto **33** foi caracterizado pelo aparecimento do sinal em 8,37 ppm, um dupleto com integração para dois hidrogênios, um dupleto em 7,74 ppm de mesma constante de acoplamento de 8,7 Hz com integração para dois hidrogênios do anel aromático do grupo *para*-nitro-substituído.

A formação do aduto **46** foi comprovada por meio da análise dos espectros no IV, de RMN-¹H e de RMN-¹³C. Analisando o espectro no IV, observou-se o aparecimento da banda em 1636 cm⁻¹, referente ao estiramento C=C, da banda em 1719 cm⁻¹ referente ao sinal da carbonila de éster e da banda em 3437 cm⁻¹, referente a hidroxila secundária, absorções características da estrutura proposta. O espectro de RMN-

¹H, apresentou sinais em 5,80 e 6,19 ppm referentes aos dois hidrogênios terminais da dupla ligação, em δ 4,25 ppm observamos o sinal com integração para os dois hidrogenios alílicos; um sinal em δ 3,71 ppm atribuído ao grupo metila do éster, com integração para três hidrogênios, e o sinal centrado em δ 3,5 ppm referente ao hidrogênio da hidroxila, sinais esses comumente vistos em adutos de MBH.

3.2.2. Proteção da hidroxila dos adutos de Morita-Baylis-Hillman

Seguindo a rota sintética proposta, e com o objetivo de preservar o grupamento hidroxila para as etapas seguintes, todos os adutos de MBH tiveram suas hidroxilas protegidas sob a forma de éteres de silício^{84,85}. Com exceção do aduto **46** que foi protegido utlizando o cloreto de *terc*-butildifenilsilano (TBDPSCI), os demais foram protegidos utilizando o cloreto de *terc*-butildimetilsilano (TBSCI) ou triflato de *terc*-butildimetilsilano (TBSOTf), **esquema 34**. Neste ponto do trabalho foi adicionado ao estudo o aduto com radical fenila, cedido pelo aluno de doutorado Ricardo Porto, pertencente ao nosso grupo de pesquisas. Esta inclusão foi realizada a fim de termos em nosso estudo um radical aromático não-substituído para observamos a influência de grupos retiradores ou doadores de elétrons e no intutito de termos um sistema aromático mais simplificado na validação da metodologia.



Reagentes e condições: (a): imidazol, DMF, TBDPSCI ou TBSCI;

(b) Et₃N, CH₂Cl₂, TBSOTf

Esquema 34. Proteção da hidroxila dos adutos de Morita-Baylis-Hillman.

 ⁸⁴ Para revisão sobre grupos de proteção ver: [a] Kocienski, P. J. Em *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, 1994; [b] Greene, T.; Wuts. P. G.
 M. Em *Protecting Groups in Organic Synthesis*; 2⁸ ed.; Wiley: New York, 1991; [c] Todd, D.; Nelson, R.; Crouch, D. *Synthesis* 1996, 1031; [d] Lalonde, M.; Chan, T. H. *Synthesis* 1985, 817.

⁸⁵ Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269.

O aduto **46** foi protegido com TBDPSCI para aumentar seu peso molecular devido a sua alta volatilidade, como comentado anteriormente. Para os demais adutos, o TBS foi o grupo protetor eleito primeiramente para esta finalidade, pois se trata de um grupo protetor clássico e a reação com este reagente requer condições brandas e de fácil manipulação.

Durante a reação de proteção, observamos para dois casos (*R*= 3-piridinil **48** e 4nitrofenil **33**) a formação de um produto de adição conjugada de imidazol juntamente com a proteção da hidroxila secundária, **esquema 35**.



Reagentes e condições: TBSCI, imidazol, DMF, t.a., *syn:anti* (60:40) *Esquema 35.* Formação de produto de adição 1,4.

O composto **57** foi caracterizado por meio da análise de espectro de RMN-¹H e mostrou a presença de uma mistura de diasteroisômeros na proporção de 1,5:1 para o diasteroisômero majoritário *syn*, comprovado pela observação dos sinais em 5,12 ppm no qual o diastereoisômero majoritário apresenta J= 5,9 Hz⁸⁶, **figura 18**.

⁸⁶ Este valor para a constante de acoplamento que caracteriza o diastereoisômero *syn* é consistente com o encontrado em sistemas que sofreram adições nucleofílicas em duplas ligações semelhantes aos nossos produtos. Ver em: Heathcock, C. H. *In Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed. Academic Press: London, 1984; vol. 3, part B, p. 115.



Figura 18. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto **57**.

Estudos recentes realizados em nosso laboratório a cerca da formação desse subproduto da reação de proteção dos adutos de MBH com o reagente TBSCI nos levaram a acreditar que a formação desse produto é dependente do tempo da reação. Esse estudo revelou também que o primeiro produto formado é o produto de proteção e em longos tempos de reação (por exemplo, *overnight*) observa-se a formação do produto de adição, no nosso caso, os produtos **56** ou **57** como únicos produtos da reação. Essa reação, portanto, exige um controle rígido do tempo para evitar a formação desse subproduto.

Este produto derivado formado pode abrir perspectivas interessantes para outras reações, como por exemplo, a formação de biciclos através de uma reação de ciclização intramolecular diante da acidez do próton imidazólico, **esquema 36**. Aparentemente, esta é uma proposta teoricamente factível⁸⁷ e que está sendo investigada em nosso laboratório de pesquisa.

⁸⁷ Weintraub, P. M.; Tiernan, P. L.; Huffman J. C. J. Heterocyclic Chem. **1987**, 24, 561.



Esquema 36. Formação de heterociclos.

Devido a estas evidências optamos por utilizar triflatos de silício ao invés dos seus respectivos cloretos apesar do alto custo do reagente. A reação é rápida (em média 1 hora) em comparação com a reação utilizando os cloretos de silício, pois o ânion triflato é um melhor grupo de saída que o ânion cloreto conduzindo a rendimentos quase quantitativos com formação apenas do produto de interesse e sem haver necessidade de purificação em muitos casos.

O mecanismo proposto para a reação é do tipo S_N2 , no qual o TBSOTf sofre ataque nucleofílico do ânion formado a partir da desprotonação do álcool, promovendo assim a reação de substituição.

No início do trabalho os adutos **47** e **34** ainda foram protegidos utilizando-se o TBSCI, obtendo-se os produtos **51** e **52**, respectivamente. Diante dos problemas detectados de adição 1,4 do imidazol e com o intuito de melhorar rendimentos para estes produtos a reação foi realizada posteriormente com o TBSOTf e obtivemos incremento nos rendimentos das reações, como podemos observar na **tabela 5**.

Aduto	R	Grupo de proteção	Rendimento (%)
46	Н	TBDPSCI	50 , 57
47	tienil	TBSCI / TBSOTf	51 , 43 / 67
34	tiazil	TBSCI / TBSOTf	52 , 54 / 92
48	piridinil	TBSOTf	53 , 84
33	p-nitrofenil	TBSOTf	54 , 97
49	fenil	TBSOTf	55 , 92

Tabela 5. Rendimentos das reações de proteção da hidroxila dos adutos de MBH.

A proteção da hidroxila secundária do aduto de MBH **47** foi comprovada por meio da caracterização do produto **51** através de espectroscopia de IV, RMN-¹H e RMN-¹³C. A análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da banda de absorção em 3445 cm⁻¹ referente ao estiramento (*O*-*H*).

No espectro de RMN-¹H, **figura 19** comprovou-se a formação do produto **51** pela presença dos sinais em: δ 0,04 ppm, 0,09 ppm e 0,9 ppm que correspondem aos nove hidrogênios metílicos do grupo –OTBS e pelo desaparecimento do sinal em 3,48 ppm referente à hidroxila livre. No espectro de RMN-¹³C observou-se o aparecimento dos seguintes sinais δ -4,9 ppm, -2,7 ppm, 18,3 ppm e 25,8 ppm que são referentes aos seis carbonos *sp*³ do grupo –OTBS.



Figura 19. Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) de produto **51**

Todos os demais adutos também tiveram suas estruturas comprovadas por meio da análise no IV, de RMN-¹H e de RMN-¹³C. O desaparecimento da banda de hidroxila no espectro de IV em torno de 3400 cm⁻¹ confirmou o sucesso da proteção, sendo isso observado para todos os adutos. Nos espectros de RMN-¹H observou-se também para todos os compostos o desaparecimento do sinal do hidrogênio da hidroxila em torno de 3,0 a 4,0 ppm e o aparecimento dos sinais com integração para nove hidrogênios em torno de 1,0 ppm referente ao grupo *terc*-butila e em torno de 0,01 e 0,3 dois sinais com integração para três

hidrogênios cada um referentes as duas metilas. No caso do aduto **46** que foi protegido com o grupo TBDPSCI, identificou-se no espectro de RMN-¹H o desaparecimento do sinal da hidroxila em aproximadamente 3,30 ppm e o aparecimento dos sinais dos anéis aromáticos na forma de um dupleto em 7,70 ppm e um multipleto em 7,43 ppm referente a dez hidrogênios e em 1,11 ppm um singleto com integração para nove hidrogênios referente ao grupo *terc*-butila, comprovando deste modo, sem ambigüidades, a proteção da hidroxila.

3.2.3. Etapa de hidrólise básica dos adutos protegidos

Esta etapa consistiu na hidrólise do éster na presença de hidróxido de lítio (LiOH) e acetonitrila/água⁸⁸ ou THF/solução 2M de LiOH⁸⁹, **esquema 37**, com geração de um ácido carboxílico, porção esta necessária para a etapa posterior do Rearranjo de Curtius. Com exceção do aduto derivado do 4-nitrobenzaldeído, o qual foi submetido à hidrólise em temperatura entre 50-60°C, os demais adutos foram submetidos à mesma reação à temperatura ambiente. Mesmo em condições mais severas os rendimentos para a hidrólise deste derivado foram baixos e grande parte do material de partida foi recuperada no final da reação, **tabela 6**. Neste ponto do trabalho inserimos o aduto protegido 3-clorofenil-substituído **55a** que foi preparado em nosso grupo de pesquisa. Essa inclusão foi realizada no intuito de termos mais uma possibilidade de formação de oxazolidinonas com substituintes aromáticos substituídos.



Reagentes e condições: LiOH (10 eq.), CH₃CN:H₂O (1:1) ou THF/sol. 2M de LiOH (1:1), agitação. *Esquema 37. Hidrólise do éster dos adutos de MBH.*

⁸⁸ Mateus, C.R.; *Dissertação de Mestrado*, IQ/Unicamp, **2003**.

⁸⁹ Clayden, J.; Menet, C. J.; Tchabanenko, K. Tetrahedron **2002**, *58*, 4727-4733.

Aduto protegido	Solvente (1:1 em H ₂ O)	Produto/ Rendimento (%)	Solvente (1:1 em sol. 2M de LiOH)	Produto/ Rendimento (%)
50	CH₃CN	58 , 91		
51	CH ₃ CN	59 , 56	THF	59 , 62
52	CH₃CN	60 , 65	THF	60 , 43
53	CH₃CN	61 , 35	THF	61 , 76
54	CH₃CN	62 , 45	THF	62 , 51
55	CH₃CN	63 , 45	THF	63 , 91
55a	CH₃CN	63a , 99		

Tabela 6. Rendimentos das reações de hidrólise básica dos adutos de MBH.

A realização dessa reação em diferentes solventes se deu em função de melhoramento de rendimento. Para alguns casos como para os adutos **53** e **55** houve um incremento significativo do rendimento da reação. Esse incremento muito provavelmente pode ser explicado pela maior capacidade de solvatação do substrato em THF em relação a acetonitrila, garantindo uma maior solubilidade dos adutos em solução e assim promovendo uma melhor interação com a base. Para os adutos **51** e **54** não houve mudança significativa no rendimento e finalmente para o aduto **52** houve um descrécimo do rendimento. Obtivemos um alto rendimento na hidrólise do aduto **55a**, possivelmente devido a uma pequena mudança no processo de *workup* dessa reação em relação aos demais adutos, como pode ser observado nos procedimentos experimentais que se encontram entre as páginas 134 e 145 desse trabalho. A mudança no processo de *workup* se baseou em experiências realizadas em nosso laboratório.

Todos os adutos tiveram suas estruturas comprovadas por meio da análise no IV, de RMN-¹H e de RMN-¹³C. No espectro de IV a formação do ácido carboxílico foi evidenciada pelo deslocamento da banda da carbonila, pois os ésteres apresentam banda da carbonila em torno de 1720-1740 cm⁻¹ e os ácidos apresentam banda em torno de 1630-1690 cm⁻¹.

Este deslocamento foi evidenciado para todos os adutos como, por exemplo, para o aduto **51** cuja banda da carbonila do éster aparece em 1723 cm⁻¹ e seu ácido correspondente **59** apresenta banda de absorção em 1691 cm⁻¹. Ainda analisando o espectro

de IV, o aparecimento da banda de hidroxila na faixa de 3400 a 3200 cm⁻¹ também evidencia a formação do ácido. A caracterização dos ácidos por meio da análise do espectro de RMN-¹H foi realizada observando-se o desaparecimento do sinal da metila do éster em torno de 3,5 e 4,0 ppm. No caso do aduto **59** podemos evidenciar o desaparecimento do sinal da metila (*OCH₃*) que se apresentava em δ 3,74 ppm, **figura 20**.



Figura 20. Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto 59

Para todos os adutos não observamos o sinal (acima de 10 ppm) referente ao hidrogênio da hidroxila do grupo carboxílico, entretanto, no espectro de RMN-¹³C podemos comprovar o desaparecimento do sinal em 50,8 ppm, referente ao carbono da metila do éster.

3.2.4. Rearranjo de Curtius: preparação de enecarbamatos

Descoberta por Curtius a mais de 100 anos, esta reação ainda apresenta reconhecida aplicação em química orgânica, com mais de 1000 referências citadas sobre o assunto até o ano de 2005⁹⁰. O rearranjo de Curtius tem como etapa chave a conversão térmica de uma acilazida ao correspondente isocianato. É conhecido que uma vez formada a acilazida, esta se rearranja rapidamente originando o isocianato que pode levar ao carbamato, se o nucleófilo adicionado nesta última etapa for um álcool. As acilazidas são preparadas a partir de carbonatos⁹¹ ou cloreto de ácido⁹² correspondente na presença de azida de sódio.

O mecanismo do Rearranjo de Curtius é concertado e estereoespecífico, não alterando a configuração do carbono que migra para o nitrogênio deficiente de elétrons, **figura 21**.



Figura 21. Mecanismo do rearranjo de Curtius.

O monitoramento da formação da acilazida e da conversão desta ao isocianato pode ser realizado através de espectroscopia no infravermelho. As acilazidas possuem um máximo de absorção na região próxima a 2150 cm⁻¹ e os isocianatos na região próxima a 2250 cm⁻¹, portanto a visualização destas bandas é uma boa indicação para o acompanhamento da reação.

De posse destes conhecimentos iniciamos os estudos envolvendo o rearranjo de Curtius e para a discussão selecionamos o derivado tiofênico, partindo do ácido 59, esquema 38. A seqüência de reação foi iniciada pela transformação do ácido 59 no

⁹⁰ a) Lebel, H.; Leogane, O. Org. Lett. **2005**, 7, 4107-4110; b) Zabalov, M. V.; Tiger, R. P. Russ. Chem. Bull., Int. Ed. **2005**, 54, 2270-2280.

 ⁹¹ a) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costerano, E. R. *Synthesis* 1999, 943-946; b) Umezawa, B.; Hoshino, O.; Sawaki, S.; Sashida, H.; Mori, K. *Tetrahedron* 1984, 40, 1783.
 ⁹² a) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Synthesis* 1985, 220; b) Pfister, J. R.; Wymann, W. E. *Synthesis* 1983, 38; c) Khoukhi, M.; Vautier, M.;

²² a) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. Synthesis **1985**, 220; b) Pfister, J. R.; Wymann, W. E. Synthesis **1983**, 38; c) Khoukhi, M.; Vautier, M.; Benalil, A.; Carboni, B. Synthesis **1996**, 483; d) Pires, R.; Burger, K. Synthesis **1996**, 1277.

correspondente carbonato **64**, na presença de cloroformato de etila. O carbonato identificado por CCD, como uma única mancha mais apolar em relação ao ácido de partida, foi colocado na presença de azida de sódio, para formação da acilazida **65**, identificada por CCD como sendo uma mancha ligeiramente mais apolar. Nessa fase a acilazida passa pelo processo de isolamento da reação. O resíduo concentrado da acilazida foi então levado a refluxo em tolueno anidro por 2 horas e o desaparecimento da banda no espectro de IV, em 2136 cm⁻¹ e o aparecimento da banda de absorção intensa em 2238-2263 cm⁻¹ confirmou a formação do isocianato **66**, **figura 22**. O resíduo concentrado foi refluxado em metanol anidro por 12 horas fornecendo o enecarbamato **67**. Toda a seqüência foi feita num tempo total de 48 horas e envolveu quatro etapas, fáceis de operacionalizar em um processo praticamente todo *one pot*.



Reagentes e condições: (a): cloroformato de etila, trietilamina, 0 °C, 45 min; (b): NaN₃/H₂O, 0 °C, 2h;
(c) tolueno anidro, refluxo, 2h; (d) metanol anidro, refluxo, 12 h.
Esquema 38. Rearranjo de Curtius.



Figura 22. Acompanhamento do rearranjo de Curtius via espectrometria no IV.

Preparamos também, para alguns derivados, o enecarbamato *tert*-butoxila, pois é conhecido que esse tipo de encarbamato é mais estável que o metoxila, e também por nos proporcionar um incremento de massa molar nos nossos intermediários.

Portanto, tendo em mãos o mesmo derivado ácido carboxílico **59** iniciamos as etapas do rearranjo de Curtius para a preparação do enecarbamato **69**, seguindo o mesmo procedimento experimental apresentado anteriormente, com exceção da última etapa. Sendo assim, na etapa de final do rearranjo utilizamos como nucleófilo o *tert*-butanol anidro para a formação do enecarbamato **69**, **esquema 39**.



Reagentes e condições: (a): cloroformato de etila, trietilamina, 0 ℃, 45 min; (b): NaN₃/H₂O, 0 ℃, 2h;
(c) tolueno anidro, refluxo, 2h; (d) *t*-BuOH anidro, refluxo, 12 h.
Esquema 39. Reação de formação do enecarbamato 69.

A caracterização dos enecarbamatos foi impossível de ser realizada por métodos espectroscópicos de RMN-¹H, RMN-¹³C ou técnicas afins. Além do acompanhamento de sua formação por meio de CCD ou Infravermelho (em alguns casos), a alta instabilidade desses compostos, observada principalmente nos casos em que se tentou purificar os produtos em coluna cromatográfica, nos fez tomar a iniciativa de continuarmos a rota sintética sem prévio isolamento dos enecarbamatos, partindo para a próxima etapa sem caracterização.

3.2.5. Reação de Hidroboração-oxidação.

Nessa etapa do trabalho precisávamos funcionalizar a dupla ligação do enecarbamato para colocar nessa posição uma hidroxila que nos permitiria finalizar o fechamento do anel oxazolidínico. Baseado em trabalhos precedentes realizados em nosso laboratório⁹³ optamos pela reação de hidroboração da dupla ligação.

Na reação de hidroboração a estereoquímica da adição de B-H na ligação dupla é *syn*, mas quando as faces da dupla ligação estão diferenciadas por efeito estérico de algum substituinte, a adição ocorre preferencialmente pela face menos impedida, adicionando o boro no carbono menos substituído da dupla. Com o átomo de boro se ligando ao carbono menos substituído da dupla ligação, o hidrogênio é transferido ao carbono sp², na posição α

⁹³ Lopes, E. C. S., *Tese de doutorado*, IQ/UNICAMP, **2006**.

à ligação C-B, garantindo a regiosseletividade da reação. A reação segue a regra de adição anti-Markovnikov, ou seja, o átomo de hidrogênio liga-se ao carbono mais substituído da dupla ligação, enquanto o boro se liga ao carbono menos substituído. A etapa seguinte consiste na oxidação e hidrólise do intermediário organoboro não-isolado com formação do álcool desejado, com a hidroxila no carbono menos substituído, no lugar anteriormente ocupado pelo boro, **esquema 40**.



Esquema 40. Mecanismo da reação de hidroboração-oxidação.

Tendo o embasamento teórico e a experiência adquirada com essa reação em trabalhos realizados em nosso laboratório passamos para a fase de aplicação da metodologia nos intermediários enecarbamatos para a geração dos hidroxicarbamatos. Como comentado anteriormente, devido aos obstáculos encontrados na etapa de purificação dos enecarbamatos optou-se por passar para etapa de hidroboração com o produto sem isolamento e sem purificação e assim sendo, os enecarbamatos preparados via rearranjo de Curtius foram imediatamente submetidos às condições da reação de hidroboração. O enecarbamato **69** foi então submetido à reação de hidroboração imediatamente após a evaporação do solvente (MeOH ou t-BuOH). O resíduo da reação foi retomado em THF, na presença de BH₃·SMe₂, **esquema 41**.



Reagentes e condições: (a) BH₃⁻SMe₂, THF, 0 ℃→ t.a., 16h;
(b): NaOH 3*M*, H₂O₂ 30%, 0 ℃→ t.a., 45 min, (72): 86% (bruto); (73): 37% (purificado) (rendimento em relação ao ácido 59).
Esquema 41. Reação de hidroboração dos enecarbamatos 67 e 69.

Comprovamos a formação dos hidroxicarbamatos 72 e 73 por meio de análise de RMN-¹H, RMN-¹³C e IV. Devido à ocorrência de possíveis rotâmeros e também da mistura de diastereoisômeros, os espectros desses produtos não são muito definidos (sinais arredondados). Na análise do espectro de RMN-¹H do produto 72, figura 23 observamos o sinal que caracteriza um multipleto na faixa entre δ 7,27 e 7,23 ppm, referente a um dos hidrogênios do anel tiofênico e outro multipleto na faixa entre δ 6,98 e 6,94 ppm referente aos outros dois hidrogênios do mesmo anel. Em δ 5,56 ppm observamos o sinal referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio. Em δ 5,38 e 5,24 ppm observamos sinais referentes a um hidrogênio cada, referente ao hidrogênio H_a, caracterizando presença de diastereoisômeros na proporção de 1:1. Entre δ 4,0 e 3,4 ppm observamos sinais referentes aos hidrogênios do grupo CH₂OH (H_c e H_d) e referente ao hidrogênio metilênicos H_b e ainda, encontramos nessa mesma região os hidrogênios da metoxila. Devido às características do sinal centrado em 3,97 ppm na forma de um duplo dupleto, possivelmente trata-se do sinal referente ao hidrogênio H_b. A integração nessa região do espectro é compatível para 6 hidrogênios, no entanto, possivelmente pela presença de rotâmeros, os sinais apresentam um aspecto arredondado dificultando o cálculo de constantes de acoplamento. O aparecimento dos sinais de vários hidrogênios numa mesma região também torna difícil a tarefa de atribuição com exatidão dos sinais, aos seus respectivos hidrogênios.


Figura 23. Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **72**

O espectro de IV do produto **72** apresenta banda de absorção de hidroxila entre 3428 e 3264 cm⁻¹ e em 2954, 2929 e 2857 cm⁻¹ apresenta banda de absorção das ligações N-H e C-H. Em 1694 cm⁻¹ apresenta banda de absorção da carbonila (*C=O*).

O espectro de RMN-¹³C complementou a caracterização do produto **72** devido à observação dos sinais em: δ 52,3 ppm referente ao carbono sp^3 (*OCH*₃) do éster metílico; δ 58,7 ppm referente ao carbono sp³ na posição α -nitrogênio; δ 62,4 ppm (duplicado em δ 61,4 ppm, mistura de diastereoisômeros); δ 73,8 ppm referente ao carbono sp^3 do grupo metileno ligado ao grupo -OTBS; os sinais δ 123,7, 124,8 e 126,8 ppm referentes aos carbonos sp^2 do anel tiofênico; δ 145,1 ppm referente ao carbono quaternário sp; e o sinal em δ 156,8 ppm referente à carbonila do éster metílico (CO_2CH_3).

Para o produto **73** observamos nas análises por espectroscopia de RMN-¹H e RMN-¹³C os mesmos padrões de sinais encontrados para o produto **72**, apenas diferenciando-se quanto aos sinais característicos do grupo BOC. No espectro de RMN-¹H podemos observar o sinal em δ 1,47 ppm (duplicado em δ 1,42 ppm, mistura de diastereoisômeros 1:1) com integração para nove hidrogênios referente ao grupo *t*-butila do grupo BOC e o sinal em δ 0,94 ppm (duplicado em δ 0,90 ppm) integrando para nove hidrogênios referente ao grupo *t*- butila do grupo –OTBS. No espectro de RMN-¹³C podemos observar o sinal em δ 28,4 ppm referente aos carbonos sp³ do grupo *t*-butila do grupo BOC e em δ 25,8 ppm o sinal referente aos carbonos sp³ do grupo *t*-butila do grupo –OTBS.

A partir de todas essas evidências, processou-se a preparação dos hidroxicarbamatos com diferentes substituintes (**R**) a partir dos enecarbamatos nas suas formas brutas, apenas evaporando o solvente utilizado na última etapa do Rearranjo de Curtius, metanol ou *terc*-butanol e retomando a reação em THF anidro, na presença de BH₃.S(CH₃)₂, **esquema 42**. Os hidroxicarbamatos gerados foram identificados via análise de RMN-¹H, RMN-¹³C e IV. Os rendimentos foram calculados em relação aos derivados ácidos (**59** a **63**) utilizados na primeira etapa do Rearranjo de Curtius. Neste momento da síntese introduzimos um intermediário 3-cloro-substituído (**63a**) que nos foi cedido pelo aluno de doutorado Giovanni Amarante para que pudéssemos ter mais um ponto de investigação para a preparação das futuras oxazolidinonas. Segue-se na **tabela 7**, os resultados obtidos para esta etapa.



Reagentes e condições: BH_3 SMe₃, THF, 0 °C \rightarrow t.a., 16h; NaOH 3M,

 H_2O_2 30%, 0°C \rightarrow t.a., 45 min.

Esquema 42. Preparação dos intermediários hidroxicarbamatos.

Derivado ácido (R)	R`	Hidroxicarbamatos	Rendimento (%)
59	Metil ou t-Butil	72 / 73	86 ^b /37 ^a
61	<i>t</i> -Butil	75	76 ^b
62	Metil	76	91 ^b
63	Metil ou <i>t</i> -Butil	77 / 78	65 ^b / 70 ^b
63a	<i>t</i> -Butil	78a	73 ^b

Tabela 7. Rendimentos das reações de formação dos hidroxicarbamatos

a: produto purificado em coluna de sílica gel

b: produto bruto

Nessa etapa estamos perto da finalização da preparação das oxazolidinonas já que os intermediários preparados têm todas as funções necessárias para a formação do heterociclo característico das oxazolidinonas. Contudo, mesmo tendo preparado todos os intermediários, em alguns casos não chegamos com massa suficiente do hidroxicarbamato para continuarmos a síntese, um exemplo disso são os compostos **75**, **76** e **77/78**. A simples desproteção das hidroxilas secundárias tornaria inviável o manuseio destes produtos para futuras reações. Portanto, apenas os compostos **72/73** e **78a** seguiram a partir deste ponto para a formação de suas respectivas oxazolidinonas.

3.2.6. Síntese das oxazolidinonas

A metodologia adotada para o fechamento do anel oxazolidínico para o nosso tipo de sistema estrutural foi a mesma metodologia descrita por Green e colaboradores⁹⁴. Ela se baseia na geração de um ânion, por abstração do próton carbinólico pela base, seguido de um ataque nucleofílico do alcóxido formado sobre o carbono carbonílico do carbamato, levando assim à formação do anel de cinco membros da oxazolidinona.

3.2.6.1. Preparação da (±)-4-hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona, (±)-82

Dando continuidade ao nosso trabalho, tratamos o hidroxicarbamato **72** com hidreto de sódio em THF anidro, agitação magnética em temperatura ambiente e após 14 horas de reação observamos por CCD o aparecimento de um único produto. Após o isolamento obtivemos a oxazolidinona sililada **81**, com rendimento bruto de 90%, **esquema 43**.



Reagentes e condições: NaH, THF anidro, agitação magnética, t.a., 14 h, 90%. **Esquema 43.** Formação da (±)-4-terc-butildimetilsilil-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona.

A desproteção da oxazolidinona se processou na presença de TBAF, em THF anidro, sob atmosfera de argônio, em temperatura ambiente por 100 minutos, **esquema 44**. A formação da oxazolidinona **82** foi acompanhada por CCD revelando-se como uma mancha mais polar que o produto protegido **81**, condizente com o aumento de polaridade proveniente da presença da hidroxila livre.

⁹⁴ Green, R., Taylor, P. J. M., Bull, S. D., James, T. D., Mahon, M. F., Merrit, A. T. Tetrahedron Asymmetry. 2003, 14, 2619-2623.



Reagentes e condições: TBAF, THF anidro, 0 ℃ até t.a., 100 min, 87%.
Esquema 44. Formação da (±)-4-hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona 82.

3.2.6.1.1. Determinação da estereoquímica relativa da oxazolidinona 4-substituída (±)-82

A análise do espectro de RMN-¹H da oxazolidinona **82**, **figura 24** mostra um sinal na forma de um duplo dupleto centrado em 7,28 ppm (J = 7,2 e 4,2 Hz) atribuído a um dos hidrogênios aromáticos do núcleo tiofênico (provavelmente o hidrogênio vizinho ao átomo de enxofre) e um sinal na forma de um multipleto em 6,99 Hz, proporcional a dois hidrogênios aromáticos. Na região entre 6,8-6,6 ppm observamos sinais largos, trocáveis com D₂O, que foram atribuídos aos NHs dos diasteroisômeros. Na região de 5,02 ppm encontramos um dupleto, com constante de acoplamento (J) de 4,5 Hz proporcional a 1 hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio carbinólico do diastereoisômero majoritário. Centrado em 4,84 ppm observamos um segundo dupleto com constante de acoplamento (J) de 6,9Hz, que foi atribuído ao hidrogênio carbinólico do diastereoisômero minoritário. A medida da integração desses sinais nos permite estimar a diastereosseletividade em 5:1.



Figura 24. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) da (\pm) -4-hidroxi-(2-tienil)-metil)-1,3-oxazolidin-2-ona **82**.

Em 4,40 ppm encontramos um multipleto, proporcional a 1 hidrogênio que foi atribuído ao H da ligação HC-N do anel de cinco membros da oxazolidinona. Junto com esse sinal encontramos também o sinal atribuído ao OH. Centrado em 4,12 ppm encontramos um multipleto, proporcional a 2 hidrogênios, que foi atribuído ao CH₂ carbinólico.

A análise do espectro de RMN ¹³C está resumida na **tabela 8**, mostrada a seguir:

-	6	
Carbono ^a	δ (ppm) ^b	
1	160,5	
2	57,8	
3	66,2	
4	70,3	
5	142,6	
6	125,5	
7	124,7	
8	127,5	

Tabela 8. Análise de RMN-¹³C da oxazolidinona (±)-82

a. A numeração utilizada não corresponde a numeração IUPAC; **b.** Os dados foram adquiridos em um equipamento Inova na frequência de 125MHz em CDCl₃; **c.** No espectro todos os sinais estão duplicados devido a presença da mistura de diastereoisômeros (ver pág. 228).

Visando determinar a configuração relativa dessa oxazolidinona (C2-C4 - Figura 25), optamos por realizar experimentos de NOE diferenciado na mistura dos diastereoisômeros. Inicialmente irradiamos o dupleto centrado em 5,02 ppm, que corresponde ao dupleto atribuído ao próton carbinólico do diasteroisômero majoritário. Observamos um pequeno incremento de 1,21% no hidrogênio da ligação HC-N, que absorve em 4,12 ppm (multipleto). Em seguida, irradiamos o dupleto centrado em 4,84 ppm, que corresponde ao hidrogênio carbinólico do diastereoisômero minoritário. Nesse caso observamos um incremento de 11,27% na mesma região do espectro. Esse resultado dá uma indicação clara de que o hidrogênio carbinólico em C4 está do mesmo lado do hidrogênio da ligação HC-N, portanto, baseado nesses dados pode-se afirmar que o diasteroisômero minoritário tem uma relação syn entre os hidrogênios dos carbonos C2-C4. Por outro lado, ainda baseados nesses dados podemos afirmar que no diastereoisômero majoritário os hidrogênios em C2-C4 estão em lados opostos, o que corresponde a uma relação *anti*.



Figura 25. Estudo de NOE da oxazolidinona (±)-82.

A oxazolidinona (±)-**82** foi preparada em 5 etapas, com rendimento global de 21%. Até onde se conhece e baseado em pesquisas bibliográficas feitas com a ajuda da base de dados SciFinder[®] (acessado em 5 de maio de 2007) essa oxazolidinona não é conhecida na literatura e nesse trabalho relatamos, portanto, a sua primeira síntese total. A análise do espectro de massa de alta resolução dessa substância mostrou um sinal do íon molecular m/z 200,0421 [M+H], o que está de acordo com a estrutura proposta. O valor teórico para essa oxazolidinona (C₈H₉NO₃S) é de 199,0303.

O processo de ciclização levou, portanto a formação do isômero *anti* como majoritário. Os dados obtidos para a constante de acoplamento do dupleto referente ao isômero minoritário (*syn*, *J*=6,9Hz) são consistentes para esse tipo de oxazolidinona. Donohoe e colaboradores⁹⁵ encontraram valores de *J*=7,5Hz para oxazolidinonas muito parecidas, **figura 26.**



Figura 26. Oxazolidinona sintetizada por Donohoe.

3.2.6.2. Preparação das oxazolidinonas 4,5-substituídas

Durante a concepção inicial desse trabalho de doutorado estávamos interessados tanto na preparação de oxazolidinonas 4-substituídas (mono), quanto naquelas 4,5-substituídas. O nosso interesse nessas oxazolidinonas dissubstituídas estava ligado a um

⁹⁵ Donohoe, T. J.; Johnson, P. D.; Helliwell, M.; Keenan, M. Chem. Commum. 2001, 2078-2079.

estudo de relação estrutura-atividade biológica de sistemas dissubstituídos já que as maiorias das oxazolidinonas utilizadas clinicamente são monosubstituídas (5-substituídas).

A rota sintética que vem sendo explorada nesse trabalho permite tanto a síntese da oxazolidinona 4-substituída quanto às 4,5-substituídas. Numa primeira visualização, as oxazolidinonas 4,5-substituídas poderiam ser preparadas através de uma seqüência de reação de proteção e remoção de grupos de proteção como mostrado no **esquema 45**.



Reagentes e condições: (a): tricloroacetamidato de *p*-metoxibenzila, 10-ác. canforsulfônico, CH₂Cl₂, t.a., 18 hs.

Esquema 45. Estratégia para formação de oxazolidinona 4,5-tiofeno-substituída 83.

Assim, a hidroxila livre do intermediário **72** poderia ser protegida com um grupo, por exemplo, o PMB (*p*-metoxibenzila), que permitisse uma desproteção seletiva do grupo de proteção da hidroxila secundária com conseqüente utilização do hidroxicarbamato na preparação da oxazolidinona dissubstituída.

A princípio essa foi a rota imaginada, entretanto essa via representava a adição de mais quatro etapas na nossa rota sintética, o que no nosso entender não seria adequado. Decidimos então proceder a uma alteração na seqüência de reação que nos permitisse obter as duas oxazolidinonas desejadas, em uma única etapa.

Por essa nova abordagem removeríamos o grupo de proteção do hidroxicarbamato intermediário e o aminodiol resultante dessa reação seria tratado com NaH em THF, de acordo como mostrado no **esquema 46**, dando origem, numa única etapa, as duas oxazolidinonas regioisoméricas.



Esquema 46. Síntese das oxazolidinonas. Desproteção das hidroxilas e fechamento do anel oxazolidínico.

Como essa nova proposta nos parecia mais eficiente, decidimos testá-la. O hidroxicarbamato **73** foi tratado com TBAF (fluoreto de tetrabutilamônio) para fornecer o diolcarbamato **84**, num rendimento de 87%. Esse intermediário foi então tratado com NaH em THF para fornecer as duas oxazolidinonas desejadas, a (\pm) -4-hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3oxazolidin-2-ona **82** (40%) e a (\pm) -4-hidroximetil-5-(2-tienil)-oxazolidin-2-ona **83** (60%), numa mistura de regioisômeros com rendimento global de 69%.



Reagentes e condições: (a): TBAF, THF anidro, 0 °C até t.a., 100 min, 87%; (b): NaH, THF anidro, agitação magnética, t.a., 16 hs, 69%.

Esquema 47. Oxazolidinonas 4,5- e 4-tiofeno substituídas, (±)-82 e (±)-83.

3.2.6.2.1. Análise espectroscópica e determinação da configuração relativa das oxazolidinonas regioisoméricas (\pm) -**82** e (\pm) -**83**.

Após a separação cromatográfica das oxazolidinonas e purificação obtivemos os dados espectroscópicos de (\pm) -82 e (\pm) -83. A análise cuidadosa dos espectros de RMN ¹H e de ¹³C da oxazolidinona 82, obtida por essa rota são idênticos aos discutidos anteriormente e por esse motivo vamos concentrar a nossa atenção na discussão detalhada dos dados espectroscópicos da oxazolidinona regiosiomérica (\pm)-83.



Figura 27. Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto (±)-**83** (numeração não oficial da oxazolidinona)

A análise do espectro de RMN ¹H mostra um sinal na forma de um duplo dupleto, centrado em 7,5 ppm com constantes de acoplamento (*J*) de 6,1 e 1,1Hz, proporcional a 1H, que foi atribuído a um dos hidrogênios aromáticos do anel tiofeno. Esse sinal se refere ao hidrogênio ligado ao carbono vizinho ao átomo de enxofre (H8 – ver **Figura 27**). Uma outra absorção, na forma de um dupleto largo, centrada em 7,22 ppm, com constante de acoplamento de 3,3 Hz, foi atribuída ao H6. Finalmente uma absorção centrado em 7,06

ppm, na forma de um duplo dupleto, com constantes de acoplamento (*J*) de 5,2 e 3,66 Hz, proporcional a um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio em posição 7. Essas três absorções caracterizam o sistema tiofeno presente na molécula sintetizada.

Em 5,68 ppm, encontramos um sinal na forma de um dupleto, com constante de acoplamento (*J*) de 5,2 Hz, proporcional a um hidrogênio. Essa absorção foi atribuída a hidrogênio H3. Centrado em 3,94 ppm encontramos um sinal, com um formato que se assemelha a um duplo tripleto. Num primeiro momento, essa absorção poderia ser atribuída ao hidrogênio ligado ao carbono 2 do anel de cinco membros da oxazolidinona, entretanto fizemos alguns experimentos para nos certificarmos dessa atribuição.

A análise do espectro de COSY mostra claramente que esse hidrogênio está acoplado com o hidrogênio do carbono 3 e com aqueles do carbono 4, o que confirma a nossa atribuição inicial. Para nos certificarmos do valor da constante de acoplamento, irradiamos o multipleto centrado em 3,67 ppm, atribuído aos hidrogênios no carbono 4 (ver espectro pg. 228 do anexo dessa tese). O sinal centrado em 3,94 se transforma num dupleto com um constante de acoplamento de 5,2Hz, confirmando dessa forma, de maneira incontestável, o acoplamento entre esse hidrogênio e aquele em posição 3.

Finalmente, centrado em 3,67 ppm encontramos o multipleto, proporcional a dois hidrogênios, que foi atribuído aos hidrogênios carbinólicos ligados no carbono 4.

A análise do espectro de RMN-¹³C dessa oxazolidinona está resumida na **tabela 9**, mostrada a seguir.

Tabela 9. Análise de RMN-¹³C da oxazolidinona (±)-83



Carbono ^a	δ (ppm) ^b	
1	161	
2	63,5	
3	77,5	
4	63,5	
5	143,1	
6	127,8	
7	128,2	
8	127,6	

a. A numeração utilizada não corresponde a numeração IUPAC; **b.** Os dados foram adquiridos em um equipamento Inova na frequência de 75MHz em CD₃OD.

A análise desses resultados nos deixou bastantes intrigados e preocupados quanto à identidade da nossa oxazolidinona, pois aparentemente faltava um sinal. Num primeiro instante acreditamos que o sinal do 2 poderia estar no meio dos sinais atribuídos ao metanol (em torno de 50 ppm). A análise cuidadosa de uma expansão desse quinteto não escondia nenhum outro sinal, somente àqueles normalmente atribuídos ao solvente. Uma possibilidade que nos ocorreu imediatamente foi de que os sinais desses dois carbonos estivessem sobrepostos na mesma região do espectro. Para nos certificarmos disso realizamos um experimento de DEPT. A análise do espectro de DEPT 135, **figura 28**, mostra a inversão de um sinal nessa região e a manutenção de um outro não invertido o que confirma a nossa suposição inicial.



Figura 28. Espectro de DEPT 135 da oxazolidinona (±)-83.

A análise dos dados obtidos por RMN-¹H também nos permitiu atribuir a estereoquímica relativa dos substituintes presentes nessa oxazolidonona. Segundo trabalho desenvolvido por Futagawa e cols⁹⁶ o valor da constante de acoplamento entre os hidrogênios vicinais de oxazolidinonas *trans* varia entre 4-6Hz, enquanto que para o isômero *cis*, essas constantes de acoplamento aparecem entre 9-10Hz.

Baseado na nossa análise dos espectros e no trabalho de Futagawa podemos dizer que a estereoquímica relativa dos substituintes presentes na oxazolidinona (±)-83 é *trans* (Figura 29).



Figura 29. Atribuição da estereoquímica relativa dos substituintes da oxazolidinona (±)-83

⁹⁶ Futagawa, S.; Inui, T.; Shiba, T. Bull. Soc. Chim. Jpn. **1973**, 46, 3308-3310.

Um outro fato que podemos inferir a partir da determinação da estereoquímica dessa oxazolidinona é que ela foi obtida do diastereoisômero diol-carbamato **84**, com estereoquímica relativa 1-hidroxi-2-carbamato *syn*.

Para finalizar essa seqüência de análises, os dados obtidos em espectrometria de massas de alta resolução mostram uma fragmentação em m/z 200,0308. O valor teórico para a nossa oxazolidinona ($C_8H_9NO_3S$) é de 199,0303. Cabe ressaltar que o valor encontrado é compatível para a estrutura proposta se considerarmos a presença de um átomo de H⁺ na massa do pico do íon molecular. Desta forma, podemos confirmar sem nenhuma dúvida a síntese racêmica das oxazolidinonas 4- e 4,5-tiofeno substituídas, a partir do aduto de MBH correspondente.

3.2.6.3. Preparação da (±)-5-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona **86** e da (±)-4-((3-clorofenil- (hidroximetil)-oxazolidin-2-ona **87**

Baseados nos resultados obtidos até o presente momento utilizamos a mesma estratégia sintética para preparar essas oxazolidinonas. Assim, o hidroxicarbamato **78a** foi tratado com TBAF em THF para fornecer após 1 hora o diol-carbamato **85** com um rendimento de 98%. O bruto da reação foi então submetido ao tratamento com NaH/THF para fornecer as oxazolidinonas, (\pm) -5-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona **86** e (\pm) -4-((3-clorofenil-(hidroximetil)-oxazolidin-2-ona **87**, numa mistura dos regioisômeros, respectivamente, na proporção de 2:1, com um rendimento global de 79%, **esquema 48**.



Reagentes e condições: (a): TBAF, THF anidro, 0 ℃ até t.a., 1 h, 98%; (b): NaH, THF anidro, agitação magnética, t.a., 16 hs, 79%.
Esquema 48. Oxazolidinonas 4- e 4,5-(3-clorofenil)-substituídas.

71

As oxazolidinonas **86** e **87** são conhecidas na literatura^{97,98}. A análise do espectro de RMN-¹H da oxazolidinona **86**, é bastante compatível para a estrutura proposta para a mesma oxazolidinona caracterizada por Hamersak e colaboradores⁹⁷, figura 30.



Figura 30. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) da oxazolidinona 86.

A análise do espectro de RMN-¹H da oxazolidinona **86** mostra um sinal na forma de um multipleto centrado em 7,28 ppm proporcional a quatro hidrogênios, atribuídos ao anel aromático p-cloro substituído. Em 6,63 ppm observamos um sinal na forma de singleto largo proporcional a 1H referente ao hidrogênio ligado diretamente ao nitrogênio do anel oxazolidínico do distereoisômero majoritário. Em 6,24 ppm observamos um sinal na forma de um singleto largo de menor intensidade referente ao hidrogênio ligado ao nitrogênio do distereoisômero minoritário. Observamos uma proporção de 8:1 para o diastereoisômero majoritário calculado pela integração.

Em 5,72 ppm, encontramos um sinal na forma de um dupleto, com constante de acoplamento (J) de 8,0 Hz, proporcional a um hidrogênio atribuída a hidrogênio H3, do

 ⁹⁷ Hamersak, Z.; Sepac, D.; Ziher, D.; Sunjic, V. *Synthesis* **2003**, *3*, 375-382.
 ⁹⁸ Koellensperger, F. G.; Hartleben, Y.; Kretzschmar, R.; Neteler, B. **Oxazolidinones.** *Ger Offen.* **1997**, 36pp. CODEN: GWXXBX DE 2538424 19770303 CAN 87:23257 AN 1977: 423257 CAPLUS.

diastereoisômero minoritário. Em 5,36 ppm, encontramos um sinal na forma de um dupleto, com constante de acoplamento (*J*) de 5,1 Hz, proporcional a um hidrogênio atribuída a hidrogênio H3, do diastereoisômero majoritário. Centrado em 3,83 ppm encontramos um sinal na forma de um multipleto com integração para três hidrogênios. Essa absorção é atribuída ao hidrogênio ligado ao carbono 2 do anel de cinco membros da oxazolidinona juntamente com os hidrogênios carbinólicos ligados ao carbono 4.

De acordo com dados da literatura⁹⁷ nós conseguimos inferir a estereoquímica para os diastereoisômeros dessa oxazolidinona. Foi observado que o diastereoisômero cujo dupleto referente ao H3, centrado em 5,72 ppm, com constante de acoplamento (*J*) de 8Hz, atribuído à oxazolidinona minoritária é o de configuração *cis* e que o diastereoisômero cujo dupleto referente ao H3, centrado em 5,36 ppm, com constante de acoplamento (*J*) de 5,1 Hz, atribuído a oxazolidinona majoritária, é o de configuração *trans*, **figura 31**.



Figura 31. Estereoquímica relativa das oxazolidinonas cloro-dissubstituídas.

A análise do espectro de RMN-¹³C dessa oxazolidinona está resumida na **tabela 10**, mostrada a seguir.

Tabela 10. Análise de RMN-¹³C da oxazolidinona (±)-86



Carbono ^a	δ (ppm) ^b	
1	164,3	
2	61,9	
3	79,2	
4	63,0	
5	140,6	
6 e 7	129,2	
8	130,5	
9 e 10	125,9	

a. A numeração utilizada não corresponde a numeração IUPAC; **b.** Os dados foram adquiridos em um equipamento Bruker na frequência de 250MHz em CD₃OD.

A análise do espectro de RMN-¹H da oxazolidinona **87**, **figura 32** mostra um sinal na forma de um multipleto centrado em 7,28 ppm atribuído aos hidrogênios aromáticos do anel benzênico *p*-cloro substituído. Em 6,45 e 6,27 ppm observamos dois sinais largos que foram atribuídos aos NHs dos dois diasteroisômeros. Na região de 4,81 ppm encontramos um dupleto, com constante de acoplamento de 4,2 ppm proporcional a 1 hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio carbinólico de um dos diastereoisômeros. Centrado em 4,59 ppm observamos um segundo dupleto com constante de acoplamento (*J*) de 7,2 Hz, que foi atribuído ao hidrogênio carbinólico do outro diastereoisômero. A medida da integração desses sinais nos aponta para uma insignificante ou total ausência de diastereosseletividade no processo de formação dessa oxazolidinona.



Figura 32. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) da oxazolidinona **87**.

O conjunto de sinais centrados em 4,40; 4,25 e 4,05 ppm (multipletos), proporcionais a 6 hidrogênios foram atribuídos ao H da ligação HC-N do anel de cinco membros da oxazolidinona e ao CH₂ carbinólico, da mistura de diastereoisômeros. Em se tratando de uma mistura de diastereoisômeros não-separavéis e em mesma proporção, os sinais se apresentam todos sobrepostos, duplicados e de difícil atribuição.

A análise do espectro de RMN-¹³C está resumida na **tabela 11**, mostrada a seguir:

Tabela 11. Análise de RMN-¹³C da oxazolidinona (±)-87



Carbono ^a	δ (ppm) ^{b,c}
1	160,7e 160,0
2	57,8 e 58,2
3	65,9 e 66,6
4	75,3 e 72,6
5	141,2
6 e 7	128,9/128,4 e 130,2/130,09
8	134,9
9 e 10	126,8/126,2 e 124,8/124,1

a. A numeração utilizada não corresponde a numeração IUPAC;
 b. Os dados foram adquiridos em um equipamento Bruker na frequência de 300MHz em CDCl₃;
 c. Os dados duplicados se referem a mistura de diastereoisômeros que não puderam ser separados por métodos cromatográficos.

Traçando um paralelo aos dados de estereoquímica observados para a oxazolidinona 4-tiofeno-substituída e com base no trabalho realizado por Donohoe e colaboradores⁹⁵, conseguimos inferir a configuração relativa para a oxazolidinona (\pm) -**87**. Os autores encontraram valor da constante de acoplamento (*J*) de 6,9 Hz para o diastereoisômero minoritário, atribuído a oxazolidinona de configuração *syn*. Em nossos estudos observamos uma constante de acoplamento (*J*) de 7,2 Hz para nosso isômero centrado em 4,59 ppm atribuido, portanto a oxazolidinona de configuração *syn* e consequentemente centrado em 4,81 ppm atribuímos a oxazolidinona de configuração *anti*, **figura 33**.



Figura 33. Configurações relativas. Oxazolidinona (±)-87.

3.2.6.4. Preparação do intermediário avançado para a síntese da oxazolidinona 4-tiazolsubstituída

O ácido **60** foi submetido ao rearranjo de Curtius seguido da reação de hidroboração da dupla ligação do enecarbamato. O produto esperado **74** não foi identificado pela análise do espectro de RMN-¹H, e neste caso identicamos o composto **74a** como produto dessa reação, **esquema 49**.



Reagentes e condições: (a): (i): cloroformato de etila, trietilamina, 0 °C, 45 min; (ii): NaN₃/H₂O, 0 °C, 2h;
(ii) tolueno anidro, refluxo, 2h; (iv) *t*-BuOH anidro, refluxo, 12 h.; (v) BH₃ SMe₂, THF, 0 °C→ t.a., 16h;
(vi): NaOH 3*M*, H₂O₂ 30%, 0 °C→ t.a., 45 min.
Esquema 49. Formação do aminoálcool 74a.

A análise do espectro de RMN-¹H do composto **74a** (ver espectro pg. 242) mostra claramente que o grupo BOC não está presente na molécula. Este grupo de proteção possivelmente deve ter sido removido no *workup* da reação de hidroboração no qual se utiliza um meio fortemente básico e é conhecido em literatura^{84b} que esses grupos podem ser retirados em meio básicos.

Como alternativa para formação da oxazolidinona a partir desse intermediário consideramos a utilização do reagente trifosgênio como uma boa condição reacional, **figura**

34. Existem na literatura alguns relatos da utilização do trifosgênio no fechamento de anéis oxazolidínicos99,100



Figura 34. Formação da oxazolidinona tiazol-substituída a partir do intermediário avançado 74a

Contudo, como não era esperado que o grupamento BOC fosse eliminado, e, portanto não era esperado obtermos o intermediário 74a, não tivemos tempo hábil para testarmos a reação de ciclização utilizando o trifosgênio. Contudo consideramos que o intermediário 74a possa ser um intermediário avançado na síntese da oxazolidinona 4-tiazol-substituída.

Concluindo até o momento, a rota sintética desenvolvida nesse trabalho permitiu preparar quatro diferentes oxazolidinonas, 4- e 4,5-dissubstituídas sendo que as estruturas sintetizadas estão resumidas no quadro 1. Vale ressaltar que preparamos duas oxazolidinonas inéditas na literatura, as oxazolidinonas (±)-82 e (±)-83.

 ⁹⁹ Falb, E.; Nudelman, A.; Hassner, A. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2839-2844.
 ¹⁰⁰ Akiba, T.; Tamura, O.; Terashima, S. *Organic Syntheses* **1998**, *75*, 45-52 1998.



Quadro 1. Oxazolidinonas preparadas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

3.3. Abordagem alternativa para síntese de oxazolidinonas a partir de adutos de MBH

Nessa etapa do nosso trabalho havíamos reunido evidências experimentais suficientes para demonstrar a exequibilidade sintética da nossa proposta de preparação de oxazolidinonas a partir de adutos de MBH.

Apesar do sucesso da nossa proposta, um aspecto nos preocupava nessa abordagem. De maneira geral, oxazolidinonas apresentam uma destacada atividade antibiótica e os métodos mais utilizados nas suas preparações utilizam estratégias com um reduzido número de etapas (em média entre 4 e 7 etapas), sendo que o nosso método, dependendo do substrato, estava sendo efetuado em 10 etapas. Devido ao interesse biológico dessa classe de substâncias, imaginamos que seria interessante prepará-las de forma mais eficiente em um menor número de etapas.

Aminoálcoois e derivados são substratos de escolha para a preparação de oxazolidinonas. O nosso trabalho não foge dessa alternativa e até o momento focamos a nossa atenção na preparação de derivados de aminoálcoois (carbamatos-álcoois), a partir de um rearranjo de Curtius, e da transformação desses intermediários nas respectivas oxazolidinonas. Uma análise mais cuidadosa do nosso trabalho nos leva a considerar a possibilidade de prepararmos esses mesmos aminoálcoois, a partir da reação de aminação redutiva, de acordo com o mostrado no **esquema 50**.



Esquema 50. Formação de oxazolidinona a partir de β -hidroxi- α -amino ésteres.

Em princípio, α-ceto ésteres poderiam ser preparados a partir de uma reação de clivagem oxidativa de adutos de MBH, utilizando ozônio. Há alguns anos atrás, a reação de clivagem oxidativa da ligação dupla de adutos de MBH foi avaliada em nosso laboratório, como parte de um trabalho que visava a síntese de isoquinolinonas⁸¹, **esquema 51**.



Esquema 51. Formação de isoquinolinonas a partir de β -hidroxi- α -ceto ésteres.

Infelizmente não tivemos o sucesso desejado, pois observamos que durante a ozonólise uma extensa degradação do aduto de MBH e a análise do produto obtido mostrou o total desaparecimento das absorções atribuídas ao anel aromático. Muito provavelmente, durante o processo de oxidação houve um ataque ao anel aromático levando à sua total decomposição. Precedentes desse tipo de problema já foram relatados em literatura¹⁰¹ há alguns anos atrás pelo grupo do Professor Costa e colaboradores do NPPN/UFRJ. Esses resultados os levaram a abandonar essa etapa de oxidação e nos levou a trabalhar, na época, com alternativas.

Recentemente, Doutheau e colaboradores¹⁰² relataram pela primeira vez, a clivagem oxidativa de adutos de MBH e a utilização de um α-ceto éter obtido dessa clivagem na sintese da 4,5-diidroxi-2,3-pentanodiona (DPD), **esquema 52**, molécula importante no sistema de comunicação célula-célula de bactérias.



Esquema 52. Síntese da DPD a partir da ozonólise de adutos de MBH.

Esses autores utilizaram apenas adutos de MBH oriundos de aldeídos alifáticos e exploraram apenas dois casos. Diante do resultado de Doutheau, resolvemos em colaboração com outro estudante do nosso grupo (Carlos Abella) iniciarmos um estudo visando avaliar a preparação de α -ceto ésteres através da clivagem oxidativa de adutos de

¹⁰¹ Costa, P. R. R. ; Pinheiro, S. ; Lopes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4155-4158.

¹⁰² Frezza, M.; Soulere, L.; Queneau, Y.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 6495-6498.

MBH. O nosso enfoque foi avaliar essa rota, inicialmente com aqueles adutos que se mostraram problemáticos durante a etapa de hidrólise básica.

Os β -hidroxi- α -amino ésteres são estruturas importantes presentes em um número significante de compostos biologicamente ativos. Podemos encontrar estruturas derivadas de β -hidroxi- α -amino ésteres aril-substituídos em produtos naturais de grande importância farmacológica tais como a vancomicina **4** (**figura 4**), a ristocetina e a bifenomicina A¹⁰³.

Existem inúmeras estratégias de preparação de β -hidroxi- α -amino ésteres. Focamos nessa parte do trabalho a preparação destas unidades a partir de uma reação de aminação redutiva de β -hidroxi- α -ceto ésteres que são facilmente preparados a partir de uma reação de ozonólise do aduto de MBH correspondente.

A reação de ozonólise é realizada na presença de ozônio $(O_3)^{104}$, um potente eletrófilo utilizado na clivagem de ligações π carbono-carbono. O produto gerado pela ozonólise é o ozonídeo (intermediário não-isolável), que ao sofrer um rearranjo gera compostos carbonílicos, **figura 35**. A realização da ozonólise na presença de um agente redutor, por exemplo, o dimetilsulfeto [(CH₃)₂S], em metanol ou diclorometano, leva a formação de uma cetona e um aldeído ou a dois aldeídos, dependendo do substituinte da ligação dupla. Dependendo da condição experimental utilizada, ácidos também podem ser preparados a partir de produtos da ozonólise.



Figura 35. Ozonídeo. Intermediário para formação de compostos carbonílicos em reações de ozonólise.

Baseado nessas premissas, iniciamos nosso trabalho de reinvestigação da reação de ozonólise dos adutos de MBH. Focamos 4 adutos, aquele obtido a partir do 4-nitro benzaldeído **33**, do benzaldeído **49**, do metano-sulfonil-fenil **94** e do 4-metoxi benzaldeído **99**.

¹⁰³ Abella, C.A.M.; Resende, P.; Souza, M. L.; Coelho, F., artigo submetido a publicação; Trabalho apresentado no 50th Tetrahedron Symposium, Berlim, Alemanha 2007.

¹⁰⁴ a) Criegee, R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1975**, *87*, 745-752; b) Geletneky, C.; Berger, S. Eur. J. Org. Chem. **1998**,1625-1627; c) Tietze, L. F.; Bratz, R. Org. Synth. **1993**, *71*, 214; d) Baily, P. S.; Erickson, R. E. Org. Synth. 1961, *41*, 41; e) Claus, R. E.; Schreiber, S. L. Org. Synth. **1986**, *64*, 150.

As primeiras ozonólise testadas foram realizadas diretamente com os adutos sem a proteção das hidroxilas secundárias. As reações foram realizadas em diclorometano a –78 °C com um rígido controle do tempo. Após um período de 15-25 minutos observamos o total consumo do material de partida, entretanto o *workup* da reação se mostrou bastante problemático, dando origem a uma série de manchas na análise por CCD devido a decomposição do produto (observado principalmente durante a purificação cromatográfica).

Resolvemos então proteger os adutos antes de submetê-los a etapa de ozonólise, de acordo com o mostrado no **esquema 53**.



Esquema 53. Preparação dos adutos protegidos.

R	Aduto (%)	Aduto protegido (%)
4-NO ₂ Ph ^a	33 , 99	54 , 97
Ph ^a	49 , 70	55 , 92
4-CH ₃ SO ₂ -Ph ^b	89 , 93	90 , 80

Tabela 12. Preparação dos adutos de MBH protegidos

^a protegido com TBS

^b protegido com acetil. Aduto preparado, protegido e cedido por aluno de doutorado Giovanni Amarante.

O aduto **89** foi protegido com acetato para avaliarmos a possibilidade de utilizarmos diferentes grupos de proteção nessa etapa oxidativa. Com esses três primeiros adutos de MBH protegidos em mãos, partimos para o estudo da ozonólise. As reações foram executadas em diclorometano à –78°C e os ozonídeos foram reduzidos pelo tratamento com dimetilsulfeto, de acordo com o mecanismo mostrado na **figura 36**.



Figura 36. Mecanismo da ozonólise.

As reações de oxidação se processam rapidamente e exigem uma grande atenção durante a execução, já que longos tempos de reação levam à formação de produtos muitos polares (observados por CCD) que não são recuperados após o isolamento. Isso muito provavelmente foi o que ocorreu nas primeiras tentativas executadas em nosso laboratório em 2000.

De maneira geral as reações foram finalizadas no máximo em 25 minutos e conduziram aos produtos desejados, ou seja, os β -hidroxi- α -ceto ésteres com rendimentos de moderados a bons, **esquema 54**, **tabela 13**.



Esquema 54. Reação de ozonólise.

R	β-hidroxi-α-ceto ésteres (%)
4-NO ₂ Ph ^a	91 , 82
Ph ^a	92 , 67
4-CH ₃ SO ₂ -Ph ^b	93 , 71

Tabela 13. Preparação de β -hidroxi- α -ceto ésteres

^a protegido com TBS

^b protegido com acetil

A análise dos espectros de RMN-¹H desses produtos de ozonólise mostra o total desaparecimento dos sinais em torno de 6,3-5,5 ppm atribuídos a ligação dupla dos adutos. Os produtos foram obtidos com uma razoável pureza e puderam, dependendo da situação e necessidade, serem utilizados sem purificação prévia. Na **figura 37** abaixo apresentamos o espectro de RMN-¹H do β -hidroxi- α -ceto éster **92**.



Figura 37. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do β -hidroxi- α -ceto éster **92**.

No espectro de RMN-¹³C ocorrem o aparecimento de um sinal em torno de 193,3 ppm, atribuído à carbonila cetônica, obtido após a oxidação da dupla ligação do aduto e o desaparecimento do sinal em torno de 142 ppm, atribuído a essa ligação dupla. O espectro de ¹³C-DEPT desse produto confirma o desaparecimento da dupla ligação.

Após a caracterização espectroscópica dos β -hidroxi- α -ceto ésteres partimos para a próxima etapa dessa rota, a aminação redutiva. Essa reação consiste na transferência de um átomo de nitrogênio para substratos cetônicos ou aldeídicos, seguido da redução *in situ* de um intermediário imino. Normalmente utilizamos como fonte de nitrogênio, o acetato de amônio e como redutor, o cianoboroidreto de sódio. Esse redutor é muito brando e reduz de forma seletiva grupamento imino formado no processo de aminação redutiva.

Assim, β -hidroxi- α -ceto éster **92** foi tratado com excesso de acetato de amônio na presença de cianoboroidreto de sódio por 20 h. Após o isolamento não fomos capazes de observar a formação do aminoálcool esperado. O produto dessa reação foi o α , β -diidroxi éster **99**. A estrutura desse produto foi confirmada pelo aparecimento de sinais em torno de 4,5 ppm no espectro de RMN-¹H e pelo aparecimento de absorção em torno de 60-70 ppm no espectro de RMN-¹³C. Nenhum sinal em torno de 50 ppm atribuído, normalmente, a carbono ligado a nitrogênio foi observado nesse espectro.

Para todos os casos testados os resultados foram os mesmos e estão resumidos na **tabela 14**. Os rendimentos foram bons, entretanto as diastereosseletividades foram muito baixas.



Esquema 55. Formação de α , β -diidroxi ésteres.

Tabela 14. Formação dos α , β -diidroxi ésteres

R	α,β-diidroxi ésteres (%)	Diastereosseletividade
		syn:anti
4-NO ₂ Ph ^a	94 , 93	60:40
Ph ^a	95, 70	55:45
4-CH ₃ SO ₂ -Ph ^b	96 , 63	30:60

^a protegido com TBS

^b protegido com acetil

Diante desses resultados decidimos checar alguns parâmetros dessa reação. A primeira providência tomada foi adquirir um acetato de amônio em melhores condições já que o disponível em nosso laboratório estava muito hidratado, certamente com sua eficácia comprometida e conseqüentemente isso tenha interferido na formação da imina intermediária. Adquirimos então um novo lote desse reagente. Checamos também o hidreto que já havia sido utilizado com sucesso em outras ocasiões e o mesmo pareceu estar em boas condições. Repetimos a reação com o novo acetato de amônio e o resultado obtido foi o mesmo.

Levamos então em consideração as quantidades equimolares dos reagentes, NaBH₃CN e acetato de amônio, pois acreditamos que a quantidade de acetato de amônio empregado não estava sendo suficiente para a formação da imina e, portanto estava ocorrendo a redução direta da carbonila no seu álcool correspondente. Ao empregarmos 5 equivalentes a mais de acetato de amônio em relação ao NaBH₃CN, já observamos a mistura dos produtos β -hidroxi- α -amino éster e α , β -diidroxi éster. No espectro de RMN-¹³C observamos o aparecimento dos sinais referentes ao β -hidroxi- α -amino éster desejado, entretanto observamos também sinais referentes ao α , β -diidroxi éster, sendo que, este último, numa proporção bastante superior ao produto desejado (3:1). A tentativa de separação cromatográfica dessa mistura se mostrou bastante problemática, devido as suas semelhanças de polaridade.

Tínhamos interesse na conversão total do aduto ozonolisado no α-amino derivado e não em uma mistura. Como o aumento da quantidade de equivalentes do acetato de amônio havia dado um resultado animador, decidimos aumentar ainda mais a proporção desse

reagente e realizamos um experimento com 10 equivalentes de NH₄OAc. Novamente o resultado foi bastante desanimador e obtivemos novamente a mistura de produtos na mesma proporção do experimento anterior.

Esses resultados nos levaram a considerar a possibilidade de usarmos ou outro agente redutor. Abdel-Magid e colaboradores¹⁰⁵ relataram o uso do triacetoxiboroidreto de sódio em reações de aminação redutiva de sistemas muito semelhantes aos utilizados em nosso estudo. Assim, o aduto ozonolizado **92** foi tratado com excesso de acetato de amônio na presença de 1,5 equivalentes do NaBH(OAc)₃. Após algumas horas de reação observamos a mesma mistura de produtos.

Como mais uma alternativa para essa etapa da síntese propusemos a aminação redutiva do β -hidroxi- α -ceto éster **92**, utilizando benzilamina como fonte de nitrogênio para o sistema. A escolha dessa amina recai no fato de que ela pode, em princípio, ser debenzilada redutivamente levando ao grupamento amina que estávamos querendo obter diretamente através da aminação redutiva com acetato de amônio. Apesar de adicionar uma etapa a nossa estratégia sintética, ela poderia resolver o problema de seletividade que observamos anteriormente.

Nesse sentido o β -hidroxi- α -ceto éster **92** foi tratado em benzilamina na presença de triacetoxiboroidreto de sódio, em dicloroetano para a geração de um derivado α -amino¹⁰⁵. Para nossa satisfação obtivemos o produto desejado **97** em um rendimento de 89%, **esquema 56**.



A análise do espectro de RMN-¹H de **97** mostra a formação de uma mistura de diastereoisômeros numa proporção de 1:1 que infelizmente não foram separáveis pelos métodos cromatográficos usuais. A presença de um sinal em 7,8 ppm com integração para

¹⁰⁵ Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 3849-3862.

um hidrogênio atribuído a ligação CH-N, um multipleto em 7,35 ppm com integração para dez hidrogênios atribuídos aos dois anéis aromáticos e dois dupletos centrado em 4,57 ppm (J= 12,6 Hz) com integração para dois hidrogênios atribuídos aos hidrogênios metileno benzílicos do resíduo benzilamina, comprovaram a formação do produto, **figura 38**.



Figura 38. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto 97.

O sucesso na preparação do β -hidroxi- α -amino éster (±)-**97** abre boas perspectivas para o aproveitamento no futuro, dos produtos de ozonólise de adutos de MBH em síntese de produtos naturais.

O uso de uma amina mais nucleofílica do que a amônia levou a formação do produto desejado em um bom rendimento. Provavelmente o problema que tivemos quando utilizamos acetato de amônio seja devido a nucleofilicidade da amônia, que diminui a taxa de formação do imino intermediário, levando a redução da carbonila antes que o ataque nucleofílico ocorra. Cabe ressaltar que a redução de cetonas em cianoboroidreto de sódio ou em triacetoxiboridreto de sódio só é conhecida para casos que ocorram em meio ácido. No nosso caso, talvez essa redução tenha sido facilitada pela elevada eletrofilicidade do carbono carbonílico do grupo cetona no sistema α -ceto éster.

Tendo o β -hidroxi- α -amino éster (±)-**97** em mãos pensamos em explorar duas alternativas para prepararmos as oxazolidinonas. Através do tratamento da reação em H₂, catalisada por Pd/C obteríamos a amina livre depois da retirada do grupo benzila ligado ao nitrogênio, seguido da desproteção da hidroxila secundária para formação do β -hidroxi- α -amino éster desejado, e finalmente, o tratamento desse intermediário com trisfogênio nos levaria a formação da oxazolidinona. Alternativamente, poderíamos também desproteger a hidroxila secundária e submeter o intermediário à reação com trifosgênio, levando a oxazolidinona *N*-substituída, **esquema 57**.



Esquema 57. Alternativas para formação de oxazolidinonas a partir de 97.

Devido ao grande tempo consumido na tentativa de realizarmos a aminação redutiva não foi possível testar essas alternativas, entretanto novas perspectivas se abrem a partir desses resultados e eles certamente serão explorados em nosso grupo de pesquisa. De qualquer forma, o aminoálcool **97** foi preparado em duas etapas, a partir do respectivo aduto de MBH com rendimento global de 60%.

3.3.1. Perspectivas futuras desse trabalho

A preparação de oxazolidinonas 4 e 4,5-substituídas a partir de adutos de MBH constitue uma nova metologia de acesso a essa classe de moléculas, dotadas na sua maioria de atividade antibacteriana.

Através dos produtos de ozonólise dos adutos de MBH parace ser possível também preparar as mesmas oxazolidinonas, sendo que essa segunda via de acesso pode em

princípio ser mais rápida. Produtos naturais e aminoácidos não proteinogênicos podem ser preparados por essa segunda estratégia (via ozonólise) e estudos já estão em andamento no nosso laboratório com a finalidade de estabelecer o escopo dessa metologia a fim de utilizála na síntese de produtos naturais.

Um dos produtos naturais que podem ser preparados por essa estratégia é a isocitoxazona **24**, um isômero estrutural da citoxazona **25**, **figura 39**, uma substância natural presente no *Streptomyces sp.* que possui alta atividade citocina moduladora que age em células Th2^{97,106}, importantes no sistema imunológico, já que estão intimamente ligados a produção de anticorpos. A 5-epi-citoxazona **98**, outro isômero da citoxazona também poderia ser preparada pela mesma estratégia sintética.



Figura 39. Isocitoxazona 24. (-)-Citoxazona 25. 5-Epi-citoxazona 98.

Em princípio, a partir da estratégia de ozonólise de adutos de MBH é possível preparar intermediários para a síntese dessas moléculas, ou mesmo efetuar a síntese total delas, **esquema 58**.



Reagentes e condições: (a): O₃, CH₂Cl₂, -78°C, 15 min., 79%; (d): DCE, benzilamina, NaBH(OAc)₃, 30h, 45% (rendimento não otimizado).

Esquema 58. Síntese de oxazolidinonas biologicamente ativas.

¹⁰⁶ Kakeya, H.; Morishita, M.; Kobinata, K.; Osono, M.; Ishizuka, M.; Osada, H. J. Antibiot. **1998**, *51*, 1126-1128.

Iniciamos uma seqüência em nosso laboratório visando preparar intermediários avançados para a síntese da isocitoxazona e dessa maneira demonstrar a potencialidade da via sintética. O aduto de MBH **99** foi tratado com TBSOTf para fornecer o éter de silício em um rendimento global de 79% (2 etapas). A ozonólise desse intermediário forneceu o α -ceto-éster **100** que foi submetido a uma reação de aminação redutiva com benzilamina para fornecer o β -hidroxi- α -amino ester **101** em 45% de rendimento, com uma diastereosseletividade baixa de 1,5:1 identificada por RMN-¹H. Os espectros de RMN-¹H e de RMN-¹³C do produto **101** comprovam a estrutura proposta, **figura 40**.



*Figura 40. Espectro de RMN-*¹*H do* β -hidroxi- α -amino éster **101**.

Infelizmente tínhamos uma quantidade muito pequena do β -hidroxi- α -amino éster **101** o que inviabilizou passarmos para a etapa de desproteção do grupo sililado e por conseqüente inviabilizou a finalização da síntese da (±)-isocitoxazona.

De qualquer forma, no nosso entender, esses resultados abrem uma boa perspectiva para o término dessa síntese. Talvez uma melhor diastereosseletividade possa ser obtida a partir da redução de uma imina, que pode ser preparada a partir de um derivado α -ceto éster.
3.4. Reação de Morita-Baylis-Hillman assimétrica

Um dos objetivos do nosso trabalho era a preparação de oxazolidinonas quirais, utilizando métodos da reação de MBH assimétrica e, neste sentido, avaliamos duas estratégias. A primeira delas foi a utilização de uma base quiral na reação de MBH para geração do aduto de MBH quiral e a segunda estratégia seria uma resolução química do aduto de MBH racêmico. As duas estratégias estão discutidas em detalhes a seguir.

3.4.1. Primeira estratégia: Base quiral

Esta estratégia está baseada em estudo realizado por Hatakeyama e colaboradores ^{61,} ^{77,78,79} no quais os autores relatam a formação de adutos de MBH quirais em reações assimétricas catalisadas por uma série de bases quirais derivadas de alcalóides da classe das *cinchonas*. Neste estudo foram testadas quatro aminas hidroxiladas derivadas da *quinidina* **102**, inclusive a própria *quinidina*, sendo que dentre estas uma apresentou melhor grau de diasterosseletividade. Estas bases foram batizadas com o nome de QD-1, QD-2, QD-3 e QD-4, sendo que, a QD-4, também conhecida como β -*isocupreidina* **103**⁷⁹, foi a base que apresentou melhores resultados, **figura 41**.



Figura 41. Alcalóides cinchona.

Em estudo realizado por Drewes e Markó⁶¹ identificou-se a necessidade de se trabalhar com alcenos ativados na reação de Baylis-Hillman assimétrica, pois isso garantiria uma maior velocidade na reação. De posse deste dado, Hatakeyama utilizou em seu estudo o acrilato de 1,1,1,3,3,3- hexafluoroisopropila, um alceno altamente ativado. Os adutos de MBH foram preparados com excesso enantiomérico na ordem de 96% para o enantiômero R e rendimentos na ordem de 50%. O rendimento moderado dessas reações pôde ser

explicado pela formação de um subproduto formado em todas as reações, uma dioxanona, cujo mecanismo para sua formação foi sugerido pelos autores, assim como o mecanismo para a formação dos adutos de MBH quirais. Além disso, esse mecanismo racionaliza a estereoquímica absoluta dos produtos e a influência da hidroxila fenólica de QD-4 **103** na definição da estereosseletividade da reação, **figura 42**.



Figura 42. Proposta de mecanismo para a formação do aduto de MBH quiral e da dioxanona.

A adição de Michael da base **103** com o acrilato gera o enolato **A** que sofre uma reação aldol com o aldeído gerando, em equilíbrio, uma mistura de vários diastereoisômeros. Dentre os diastereoisômeros formados, os intermediários **B** e **C** são estabilizados por ligação de hidrogênio intramolecular entre o ânion oxi e a hidroxila fenólica. As conformações de cada intermediário são as mais próximas das ideais para ocorrer uma subseqüente reação E2 ou E1cb que justificam o comportamento estereoeletrônico, como representado pela

projeção de Newman **D**. A formação da dioxanona ocorre devido a fortes interações estéricas entre o Y (substituinte; X=H), o éster e o núcleo quinuclidina no intermediário **C**, que sofre uma reação com uma segunda molécula do aldeído mais rápido do que a reação de eliminação. Por outro lado uma fácil reação de eliminação no intermediário **B** gera o aduto (*R*) com regeneração do catalisador.

3.4.2. Segunda estratégia: Resolução quiral

Esta é uma estratégia baseada em estudos realizados em nosso grupo de pesquisa e baseia-se na utilização do auxiliar quiral de Greene, [2-(2,4,6-triisopropilbenzeno)-2-etanol] **104**, como indutor da quiralidade em adutos de MBH, **figura 43**.



Figura 43. Auxiliar quiral de Greene, 104.

O auxiliar de Greene racêmico assim como suas formas enantiomericamente puras R-(+) e S-(-) já foram preparadas em nosso grupo de pesquisa. O álcool racêmico pode ser facilmente sintetizado a partir da redução da (2,4,6-triisopropilfenil)etanona, na presença de LiAlH₄, com rendimentos na ordem de 90%. Para obtenção dos álcoois quirais é necessária uma etapa de resolução química que se processa em meio básico, na presença de S-(-) ou R-(+)- α -MBA¹⁰⁷, **esquema 59**.



Reagentes e condições: (a): (i): LiAlH₄, THF, 70 °C, 2h; (ii): H₂O, NaOH 10%, 0 °C; (b): DMAP, piridina, anidrido ftálico, 2h, t.a. a 100-110 °C; (c): S-(-) ou R-(+)-α-MBA, éter etílico, t.a. 3h; (d): (i): MeOH, refluxo; (ii): H2O, t_{refluxo} a 20 °C, *"over night";* (iii): MeOH, KOH 4*M*, refluxo, 3h.

Esquema 59. Preparação do auxiliar de Greene racêmico e quiral.

¹⁰⁷ Delair, P.; Kanazawa, A. M.; Azevedo, M. B. M.; Greene, A.E. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 2707-2710.

A nossa estratégia de trabalho consistiria em preparar um éster quiral partindo da reação do aduto de MBH hidrolisado, ou seja, na forma do seu ácido carboxílico, com o auxiliar de Greene, **esquema 60**. As condições experimentais desta reação já foram estudadas e a metodologia que melhor se aplica para esta finalidade é a que utiliza DCC (dicicloexilcarbodiimida), como agente desidratante^{108,109}. Esta metodologia é utilizada principalmente frente a substâncias sensíveis a meio básico ou ácido, ou ainda quando o uso excessivo de um dos reagentes é inviável¹¹⁰.



Reagentes e condições: DCC, CH₂Cl₂, 5 min a 0 ℃ e 3h a 20 ℃. **Esquema 60.** Formação do éster quiral.

A etapa seguinte consistiria na hidrólise do éster com recuperação do ácido carboxílico, mas na forma quiral. De posse do ácido quiral R-(+) ou S-(-) partiriamos então para a rota de preparação das oxazolidinonas assimétricas e com seus centros resolvidos.

Apesar de haver duas propostas, decidimos concentrar a nossa atenção na primeira estratégia, utilizando a base quiral descrita por Hatakeyama. A nossa opção se deve ao fato de que os dados preliminares obtidos no laboratório demonstraram que a separação dos diastereoisomeros, após a preparação dos ésteres com o auxiliar de Greene não é muito fácil de ser realizada pelos métodos cromatográficos usuais.

¹⁰⁸ Neises, B.; Steglich, W. Angew. Chem. Int. Ed. **1978**, *17*, 522-524.

¹⁰⁹ Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *46*, 4475-4478.

¹¹⁰ Costa, P.; Pilli, R. A.; Pinheiro, S.; Vasconcelos, M. *Substâncias carboniladas e derivados*, Editora Bookman, Porto Alegre **2003**, 269-270.

Baseado nessas evidências, utilizamos a base descrita por Hatakeyama na preparação dos adutos de MBH quirais e a partir disso abrimos a perspectiva de sintetizarmos as oxazolidinonas quirais.

O primeiro passo, portanto, consistiu na preparação da base quiral, a β -isocupreidina **103**. Esta base foi preparada partindo-se da *quinidina* na presença de brometo de potássio e ácido fosfórico, **esquema 61**.



A preparação da base se processou como indicado no experimental⁶¹, contudo a fase de purificação do composto foi bastante difícil. Finalizado o tempo de reação, esta foi extraída e purificada em coluna de sílica gel, obtendo-se um produto na forma de um óleo avermelhado. A próxima fase de purificação realizada foi uma recristalização primeiramente em NH₃-MeOH e posteriormente em MeOH-H₂O. Estas purificações deram origem a um sólido extremamente fino que ao ser filtrado passava com o filtrado. Na tentativa de solucionar este problema decidimos separar o sólido por centrifugação, mas mesmo assim o sólido não se depositava totalmente ficando uma parte suspensa na fase líquida. Com estes procedimentos de purificação e isolamento do produto foi se perdendo muito material o que prejudicou drasticamente o rendimento da reação.

Para a determinação da pureza ótica da base preparada, comparamos o valor da rotação ótica obtida por nós com o dado de literatura. Hatakeyama e colaboradores relatam uma rotação ótica de +8,6° (c 1.00, MeOH) para essa base e nós encontramos um valor muito superior (+79,5°; c 1.00, MeOH). Este dado demonstra que a base apesar de ter passado por inúmeras fases de purificação não estava totalmente pura e muito possivelmente estaria contaminada com material de partida (quinidina) cuja rotação ótica é de +265°.

Para contornar este problema uma nova tentativa de purificação foi realizada. Uma alíquota da base foi purificada em placa preparativa com eluente MeOH:CHCl₃ 5%. Foram isolados dois compostos e o mais polar foi identificado como sendo a base quiral β -*isocupreidina* **103** a partir da análise dos espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C, **figuras 44** e **45**, respectivamente, e comparado aos dados espectrométricos obtidos por Hatakeyama, **tabela 15**. A análise de rotação ótica, $[\alpha]_D^{24} = +11,0^\circ$ (*c* 1.00, MeOH), também indicou que esse produto tem valor de α_D mais consistente com o descrito na literatura, $[\alpha]_D^{22} = +8,6^\circ$ (*c* 1.00, MeOH))⁶¹, apesar de ser ainda um pouco maior. A diferença observada nas rotações óticas, obtida e da literatura, poderia ser explicada pela sensibilidade dessa análise em relação a temperatura em que foi realizada.



Figura 44. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, Metanol-d₄) da β -isocupreidina **103**.



Figura 45. Espectro de RMN-¹³C (300 MHz, Metanol-d₄) da β -isocupreidina **103**.

Tabela 15. Comparação dos dados experimentais com os dados descritos por Hatakeyama⁶¹ para os espectros de RMN de ¹H e ¹³C da base quiral β -isocupreidina **103** (CDCl₃, J = Hz).

δ ¹ H (500 MHz)*	δ ¹ Η (300 MHz)	δ ¹³ C (125 MHz)*	δ ¹³ C (75 MHz)
8,71 (1H, d, <i>J</i> =4,5)	8,71 (1H, d, <i>J</i> =4,2)	156,4	156,7
8,60 (1H, m)	8,63 (1H, m)	146,7	146,7
7,97 (1H, d, <i>J</i> =9,0)	7,95 (1H, d, <i>J</i> =9,3)	143,0	142,9
7,57 (1H, dd, <i>J</i> =4,5)	7,63 (1H, dd, <i>J</i> =3,9)	131,3	131,3
7,24 (1H, dd, <i>J</i> =2,5)	7,29 (1H, dd, <i>J</i> =2,7)	127,0	126,6
6,00 (1H, s, NH)	6,02 (1H, s, NH)	122,3	122,4
3,68 (1H, d, <i>J</i> =5,7)	4,07 (1H, d, <i>J</i> =12,9)	119,1	119,1
3,46 (1H,d, <i>J</i> =6,0)	4,01 (1H,d, <i>J</i> =5,7)	105,2	104,2
3,09-3,035 (1H, m)	3,4-3,23 (1H, m)	77,0	77,9
2,77 (1H, dd, <i>J</i> =14)	2,99 (1H, dd, <i>J</i> =13,2)	72,7	72,7
2,87 (1H, d, J=14,0)	2,59 (1H, d, J=14,0)	56,0	56,7
1,87 (1H, m)	1,92 (1H, m)	54,0	53,6
1,73 (2H, m)	1,74 (2H, m)	32,7	32,5
1,24 (2H, m)	1,48 (2H, m)	27,4	27,1
1,04 (1H, t)	1,03 (1H, t)	23,5	23,6
		23,3	23,3
		7,3	7,1

*Dados de literatura.

Tendo em mãos a base quiral β -isocupreidina **103** realizamos a reação de preparação do aduto de MBH quiral utilizando o *p*-nitrobenzaldeído, o alceno ativado acrilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropila em dimetilformamida (DMF), **esquema 62**.



Reagentes e condições: QD-4, DMF, -55 °C. **Esquema 62.** Formação do aduto de MBH quiral **105** e da dioxanona **106**.

Após 4 horas a -55°C e aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente, sob agitação magnética, a reação foi isolada e purificada em placa preparativa. Após purificação as análises espectrométricas dos produtos isolados evidenciaram a formação do aduto **105** e da dioxanona **106**, **figura 46** e **47**, respectivamente, e quando comparado com dados da literatura, **tabela 16**.



Figura 46. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do aduto 105.



Figura 47. Espectro de RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), da dioxanona 106.

para espectro de RMN- ¹ H do aduto de 105 e da dioxanona 106 (CDCl ₃ , $J = Hz$).	
Tabela 16 . Comparação dos dados experimentais com os dados descritos por Hatakeyama	1

Aduto de MBH quiral, 105		Dioxanona, 106		
δ ¹ H (500 MHz)*	δ ¹ H (300 MHz)	δ ¹ H (500 MHz)*	δ ¹ H (300 MHz)	
8,23 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	8,20 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	8,32 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	8,33 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	
7,58 (2H, d, <i>J</i> = 8,7)	7,57 (2H, d, <i>J</i> = 8,4)	8,31 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	8,30 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	
6,66 (1H, s)	6,66 (1H, s)	7,79 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	7,79 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	
6,27 (1H, s)	6,28 (1H, s)	7,64 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	7,64 (2H, d, <i>J</i> =8,7)	
5,80-5,74 (2H, m)	5,78-5,72 (2H, m)	6,62 (1H, s)	6,62 (1H, s)	
2,47 (1H, s)	2,79 (1H, s)	5,92 (1H, s)	5,92 (1H, s)	
		5,42 (1H, d, <i>J</i> =2,1)	5,42 (1H, d, <i>J</i> =1,8)	

* Dados da literatura

A preparação do aduto de MBH quiral nitro-derivado propiciará a continuação da síntese para a preparação de oxazolidinonas quirais, utilizando para isto, a nova estratégia de rota sintética, via ozonólise do aduto de MBH, que foi apresentada na etapa anterior de discussão desse trabalho. Esta nossa idéia partiu do fato de que o aduto nitro-derivado racêmico não apresentou bons resultados quando utilizado na abordagem, via Rearranjo de Curtius, já que a preparação do ácido, material de partida para o rearranjo, sempre foi de

61

difícil execução, o que nos fez repensar esta estratégia. Agora tendo a possibilidade de preparação das oxazolidinonas por outra via, a preparação das oxazolidinonas quirais a partir do aduto de MBH quiral torna-se viável para futuros trabalhos.

3.5. Preparação de hidroxicetonas

Durante o desenvolvimento de um outro trabalho em nosso laboratório⁸⁸, investigamos algumas condições para a preparação de carbamatos a partir de adutos de MBH. Nesse trabalho tínhamos o interesse em prepararmos intermediários que após algumas transformações seriam utilizados na síntese total do antibiótico cloranfenicol e derivados⁵³. No desenrolar desse estudo, uma das reações de formação de carbamatos, a partir de isocianatos, foi realizada com metanol não anidro, o que levou à formação de um intermediário diferente do carbamato esperado. Uma analise mais cuidadosa dos espectros de IV, RMN-¹H e ¹³C revelou se tratar um metilcetona, produzida através do ataque nucleofílico de água no isocianato intermediário, esquema 63.



Esquema 63. Formação de hidroxicetonas a partir de adutos de MBH. (a): Proteção hidroxila secundária; (b): hidrólise básica.

As hidroxicetonas são freqüentemente encontradas na forma de subunidades estruturais de inúmeros produtos naturais. Como exemplos podemos citar os inibidores de farnesiltransferase, a kurasoina A **107** e B **108**¹¹¹, **figura 48**, e os antibióticos antitumorais, olivomicina A e cromomicina A₃. Mais recentemente foram descobertas α-hidroxicetonas sintéticas utilizadas como inibidoras de produção de proteínas β-amiloide (Aβ) e indutoras de apoptose em células tumorais orais. A utilização de α -hidroxicetonas como inibidoras de urease foi alvo de estudo realizado por Tanaka e colaboradores, ilustrando deste modo mais uma importante aplicação deste tipo de substância¹¹².

 ¹¹¹ Andrés, M. B.; Hicken, E. J.; Stephens, J. C.; Bedce, D. K. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 8651-8654.
 ¹¹² Tanaka, T.; Kawase, M.; Tani, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, *12*, 501-505.



A urease (uréia amidoidrolase E.C.3.5.1.5) é uma metaloenzima (contem Ni no centro ativo) que catalisa a hidrolise da uréia para produzir amônia e carbamato¹¹². Essa enzima tem uma grande importância médica, para o meio ambiente e em estudos agronômicos.

Por exemplo, a bactéria Heliobacter pylori (H. pylori), que é conhecida na atualidade como a principal causa da ulcera peptídica é uma urease. A urease serve como fator de virulência em patógenos que são responsáveis pelo desenvolvimento de pedras nos rins, pielonefrite, e outras complicações médicas.

Embora as hidroxicetonas sejam intermediários importantes em síntese orgânica e existam inúmeros estudos sobre essas estruturas¹¹³, os métodos para suas preparações nem sempre são de fácil condução. A oxidação de enolatos e a redução de 1,2-dicetonas são metodologias convenientes embora tenham sido evidenciados problemas de redução direta para dióis e/ou mono-cetonas. No intuito de solucionar alguns desses problemas, várias metodologias vem sendo estudadas principalmente em relação às variações dos reagentes de redução, como, por exemplo, em trabalho realizado por Hayakawa e colaboradores¹¹⁴ que exploraram os efeitos do Til₄ na redução de 1,2-dicetonas na geração de α -hidroxicetonas. Esta metodologia permitiu a preparação de α -hidroxicetonas através de procedimento experimental simples com rendimentos de bons a excelentes, utilizando um agente redutor comercialmente disponível e barato, o Til₄, esquema 64.

$$\begin{array}{c} O \\ R_1 \\ O \\ O \end{array} \xrightarrow{\mathsf{Til}_4} \\ O^{\circ}C \text{ - t.a.} \end{array} \qquad \begin{array}{c} O \\ R_1 \\ O \\ OH \end{array}$$

Esquema 64. Redução de 1,2-dicetonas. Preparação de α -hidroxicetonas.

 ¹¹³ Paquete, L. A.; Hofferberth, J. E. *Organic Reactions* **2003**, *62*, 477-564.
 ¹¹⁴ Hayakawa, R.; Sahara, T.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7939-7942.

Hidroxicetonas podem ainda ser preparadas pela hidrólise de iminas a partir de cianoidrinas na presença de iodeto de metilmagnésio¹¹⁵. Esta metodologia levou a formação de α -hidroxicetonas com grau de estereosseletividade acima de 90% para o diastereoisômero *eritro*, **esquema 65**.



Esquema 65. Preparação de α -hidroxicetonas a partir de cianoidrinas.

Partindo para o nosso estudo e explorando o rearranjo de Curtius, discutimos anteriormente que na última etapa desta reação ocorre o ataque nucleofílico do álcool sobre o isocianato levando à formação do enecarbamato, no entanto, se substituirmos o álcool por água observamos agora a formação da cetona, como mostrado no **esquema 63**.

Muito provavelmante o mecanismo proposto para essa reação envolve o ataque nucleofílico da água sobre o grupamento isocianato levando a formação de um derivado do ácido carbâmico, que pode sofrer uma etapa de descarboxilação *in situ*, levando a obtenção, no meio reacional, de uma imina, que durante o *workup* é hidrolisado para a cetona, **esquema 66**.



Esquema 66. Mecanismo de formação da cetona a partir do intermediário isocianato.

¹¹⁵ Jackson, W. R.; Jacobs, H. A.; Jayatilake, G. S.; Matthews, B. R.; Watson, K. G. Aust. J. Chem. **1990**, 43, 2045-2062.

De posse da base teórica e das experiências disponíveis em nosso laboratório, iniciamos a execução do estudo partindo do ácido carboxílico com diferentes padrões de substituição (R), através do rearranjo de Curtius, obtendo-se as α -hidroxicetonas, **esquema 67** e **tabela 17**.



Reagentes e condições: Rearranjo de Curtius: (i): ClCO₂Et, NEt₃, 0°C, 40 min; (ii): NaN₃, H₂O, 0°C, 2 hs; (iii) refluxo em tolueno, 2hs; (iv): refluxo em H₂O.

Esquema 67. Síntese das α -hidroxicetonas.

Tabela 17. Rendimentos das reações de formação das hidroxicetonas.

Hidroxicetona	R	Rendimento (%)*
68	Н	93
109	s	89
110	S N	91
111	N	88
112	CI	65

* em relação ao isocianato

A análise do espectro de RMN-¹H e RMN-¹³C da metilcetona **112**, **figura 49**, é consistente com a estrutura proposta. O espectro de RMN-¹H mostra o desaparecimento total da absorção centrada em torno de 6,0-5,5 ppm, atribuídos a ligação dupla do ácido carboxílico de partida. Podemos observar no espectro um sinal em torno de 5,0 ppm, proporcional a um hidrogênio que foi atribuído ao hidrogênio carbonilico, na posição benzilica da maioria das cetonas preparadas. A absorção desse hidrogênio se desloca para campo mais alto no caso da cetona **68**. O espectro de IV mostra uma absorção intensa em

1715 cm⁻¹ (em média) atribuída a carbonila da cetona, o desaparecimento de sinais referentes a carboxila do ácido de partida, além do desaparecimento da absorção em 1640 cm⁻¹ atribuído a deformação axial da ligação dupla do mesmo ácido. No espectro de RMN-¹³C observamos uma absorção em torno de 215 ppm atribuída ao carbono carboxílico.



Figura 49. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃, 300MHz) da hidroxicetona **112**.

Esses dados são semelhantes para todas a metilcetonas sintetizadas nesse trabalho, sendo que a diferença se refere aos diferentes substituintes presentes nos adutos de MBH utilizado como substrato.

Para exemplificar a potencial utilidade das metilcetonas ou hidroxicetonas preparadas em nosso trabalho elegemos preparar um intermediário avançado que pudesse ser utilizado na síntese do *Bupropion*[®].

3.5.1. Preparação de um precursor para a síntese do Bupropion ®



Figura 50. Bupropion[®]. Princípio ativo do antidepressivo Wellbutrin XL[®].

O Bupropion ou a (±)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-propanona **113**, é uma substância da classe das aminocetonas, encontrada em alguns fármacos comercialmente disponíveis para o tratamento da depressão (Wellbutrin XL ou SR[®] - Glaxo Wellcome) e tratamento do chamado *smoking cessation*, ou seja, a inibição da vontade de fumar (Zyban[®] - Glaxo Wellcome). O Bupropion é indicado ainda para o tratamento de disfunções sexuais, de obesidade e da síndrome de déficit de atenção ou hiperatividade. A ação antidepressiva está relacionada com a inibição da recaptação da norepinefrina e com a inibição da recaptação da dopamina, já a ação *smoking cessation* estaria relacionada com a ação antagonista não-competitiva por receptores $\alpha 3\beta$ 4-nicotínicos¹¹⁶.

O Bupropion é extensivamente metabolizado no corpo e apresenta como seu principal metabólito o hidroxibupropion **114**, que é a forma terapêutica ativa do fármaco. Esta evidência levou ainda a descoberta do fármaco 1555U88, **115**, através de estudos sobre relação-estrutura-atividade, **figura 51**.

¹¹⁶ <u>http://en.Wikipedia.org/wiki/Bupropion</u>, acessada em abril de 2007.



Figura 51. Hidroxibupropion, 114 e 1555U88, 115.

Fang e colaboradores¹¹⁷ sintetizaram nas suas formas enantiomericamente puras tanto o Bupropion como o seu metabólito, o hidroxibupropion utilizando α -hidroxicetonas via intermediário triflato, **esquema 68**.



Esquema 68. Preparação do Bupropion **113** e do hidroxibupropion **114** a partir de α -hidroxicetonas.

Baseado na experiência descrita por Fang e colaboradores, o Bupropion poderia ser preparado a partir da hidroxicetona **112**, através de uma seqüência de reações semelhantes aquela descrita pelo autor. Assim sendo, a cetona **112** poderia ser reduzida e o álcool livre tratado com anidrido tríflico (Tf₂O) e em seguida sofrer uma reação de substituição utilizando a *terc*-butilamina. Iniciamos essa seqüência e preparamos uma maior quantidade de **112** a partir do aduto de MBH **116**, **esquema 69**.

¹¹⁷ Fang, Q. K.; Han, Z.; Grover, P.; Kessler, D.; Senanayake, C. H.; Wald, S. A. Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 3659-3663.



Reagentes e condições: (a): DABCO, acrilato de metila, ultrassom, 24h, 94%; (b): TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, 1h, 99%; (c): THF/solução 2*M* de LiOH (1:1), agitação magnética, 72h, 31%; (d): rearranjo de Curtius: (i): cloroformato de etila, trietilamina, 0 ℃, 45 min; (ii): NaN₃/H₂O, 0 ℃, 2h; (iii) tolueno anidro, refluxo, 2h; (iv) H₂O, refluxo, 12 h., 65%; (e) *redução da carbonila*; (f): *formação triflato e substituição com t-butilamina*; (g): *Oxidação*.

Esquema 69. Síntese do Bupropion 113 a partir de aduto de MBH.

Novamente devido a problemas relacionados ao tempo não conseguimos finalizar esse trabalho, mas todos os intermediários até o **112** estão disponíveis e caracterizados em nosso laboratório.

3.5.2. Perspectivas dessa parte do trabalho

A preparação de α-hidroximetil-cetonas a partir de adutos de MBH é exeqüível e geral, permitindo a preparação de diferentes representantes dessa classe de produto com razoável simplicidade e com bons rendimentos globais. A etapa de rearanjo de Curtius pode ser realizada sem isolamento dos intermediários e demanda, normalmente, apenas algumas horas de trabalho experimental. No entanto, devido ao problema de tempo não conseguimos demonstrar da forma com desejávamos a potencialidade dessa metodologia como alternativa para a síntese de produtos naturais, entretanto já se encontram em andamento em nosso laboratório, estudos visando utilizar essa estratégia para a síntese desses produtos naturais.

3.6. Atividade biológica

A atividade biológica da oxazolidinonas foi avaliada por meio da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) através do método de microdiluição sucessiva. Os ensaios foram realizados no Centro de Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) sob supervisão da coordenadora da divisão de Microbiologia, Dra. Marta Cristina Teixeira Duarte.

A atividade biológica das oxazolidinonas foi avaliada frente aos seguintes microorganismos: *Candida albicans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. No caso das *E. coli* foram testadas linhagens diferentes indicadas pelas siglas ETEC (enterotoxigênica), EPEC (enteropatogênica), EIEC (enteroinvasiva) e STEC (produtora de shigatoxina).

Até o momento, obtivemos resultados de atividade biológica apenas da (±)-4-hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (±)-**82**. Devido a pequena quantidade de amostra (5mg) realizou-se um *screening* biológico, com limitações na determinação da CIM exata. A avaliação biológica dessa oxazolidinona frente aos demais microorganismos deverá ser ainda avaliada.

3.6.1. Procedimentos gerais

3.6.1.1. Preparação e Padronização do Inóculo para teste de MIC (Concentração Mínima Inibitória) pelo Método da Microdiluição.

- 1. Preparar meios de cultura em tubos inclinados para manutenção das culturas.
- Repicar no meio sólido correspondente ao microrganismo, identificar a cepa e colocar em estufa para crescimento durante 24 horas. Para bactérias 36 a 37º C e leveduras a 30º C.
- 3. Preparação do inóculo: Depois de 24h de incubação, retirar uma pequena quantidade de células com a alça de platina e passar para um novo tubo, previamente estéril, contendo 5mL de solução salina a 0,9%. Deve-se esfregar na parede do tubo a alça contendo as células. O tubo contendo a cultura de 24h deve ser fechado com tampa de borracha estéril e guardado em geladeira identificado.
- 4. Agitar com um vortex, e retirar do tubo com as células em suspensão, com uma pipeta estéril, uma alíquota de 2mL desta suspensão (este tubo não precisa ser estéril). Portanto, um tubo permanecerá estéril com 3mL de suspensão celular e, outro com 2mL que não precisa ser estéril, pois será usado para leitura em espectrofotômetro de luz visível.
- Atenção: Sobrará 3mL de suspensão estéril que posteriormente será utilizada nos testes e que deverá ser armazenado dentro da capela de fluxo. Este tudo deve permanecer identificado e fechado.
- Padronização do inóculo: Ligar o aparelho, colocar no comprimento de onda de 550nm e calibrar com solução salina (branco ou padrão) até zerar (0,0000). Levar o tubo contendo os 2mL de inóculo ao espectrofotômetro para realizar a leitura. (Agitar

em vortex e colocar numa cubeta para leitura). Anotar a concentração inicial presente em 2mL.

Se necessário, fazer diluição com solução salina 0,9% e anotar o quanto foi usado para chegar na concentração ideal de células. Esta concentração está na tabela em anexo. Que corresponde à escala 0,5 de MacFarland, e possui 10⁸ cél/mL. Proceder da mesma forma para os outros microrganismos

- O cálculo será realizado da seguinte forma:
 Em 2mL de inoculo inicial, usei X mL de salina para ficar 10⁸cél/mL.
 Em 3mL restantes (estéril) usarei Y mL de salina para ficar 10⁸cél/mL.
- Na capela de fluxo, realizar a diluição dos 3mL restantes (estéril) de acordo com os cálculos citados acima, a fim de deixa-lo a 10⁸ cél/mL.
- 9. Depois realizar a diluição até 10⁴,cél/mL, onde será usada para os testes de MIC
- 10. Em tubos de ensaio estéreis, colocar **9,90mL** de meio de cultura em caldo, ou solução salina 0,9%. Seguir os passos:
 - a) Agitar em vortex o tubo contendo o inóculo padronizado 10⁸cel/mL, tomar 100uL do mesmo, e colocar no tubo com 9,90mL de solução e agitar no vortex. Este tubo passará a ser 10⁶cél/mL.
 - b) Agitar no vortex o tubo 10⁶ cél/mL, tomar 100uL deste e colocar em outro tubo com 9,90mL de solução e agitar, este tubo conterá 10⁴ cél/mL, que será usado nos testes de MIC.
 - c) Em cada poço da placa de Elisa usar 100uL do inóculo 10⁴cél/mL.
- 11. No caso das cepas de *E. coli* (ETEC, EPEC, EIEC e STEC), deve-se repicá-las em meio MacConkey e deixar a 36° C por 24 horas.

- 12. Retirá-las do tubo de 24h e repicar para caldo Müller Hinton enriquecido com peptona ou para Caldo Nutriente, de acordo com as exigências testadas anteriormente para cada cepa. Deixar fermentando por 24h em shaker sob agitação de 180 RPM a 36º C.
- 13. Depois de 24h, retirar uma alíquota do fermentado e proceder da mesma forma descrita acima para **padronização do inóculo**.
- 14. A leitura em espectrofotômetro é feita a 550nm e a ABS deve estar em 0,300.
- 15. Anotar a diluição feita até chegar a 0,300 e na capela de fluxo realizar, assepticamente as diluições posteriores.
- 16.O inóculo 10^8 deve ser diluído para 10^7 da seguinte forma:
 - a) Em um tubo estéril adicionar 9,0mL de solução salina ou meio de cultura liquido.
 - b) Agitar em vortex o tubo 10⁸ e retirar 1mL de inóculo e transferir para o tubo contendo 9,0mL de liquido.
 - c) Este tubo passara a ser **10**⁷, usar 5uL em cada poço da placa de Elisa.
- 17. Os tubos com a suspensão celular 10⁸ podem ser guardados em geladeira durante 7 dias. E se necessário, utiliza-lo para preparação de novas diluições no período de 7 dias.

3.6.1.2. Esquema de preparação e diluição do inóculo para bactérias



Figura 52. Procedimento para preparação e diluição do inóculo.

3.6.1.3. Esquema de preparação e padronização de inóculo das cepas de E. coli. (ETEC, EPEC, EIEC e STEC)



Figura 53. Preparação e padronização de inóculo das cepas de E. coli. (ETEC, EPEC, EIEC e STEC)

3.6.2. Atividade antimicrobiana pelo método de microdiluição¹¹⁸

Em uma microplaca esterilizada de 96 orifícios ou poços são depositados 100 µL de caldo Mueller-Hinton, com exceção da coluna 12, que é utilizada para os controles. Na coluna 1 – linha A são acrescentados 50 µL do material a ser testado, de concentração conhecida (uma substância diferente para cada número ou coluna) e 150 µL do meio Mueller-Hinton. Na linha B, 100 uL do mesmo material é adicionado aos poços contendo 100 µL do meio e em seguida, 100 µL do conteúdo do orifício são homogeneizados com o meio e transferidos para o orifício da linha seguinte (B), repetindo-se este procedimento até a linha H, de modo a obter uma concentração decrescente do material. Os 100 µL finais são desprezados. Em seguida, 100 µL de uma suspensão do microrganismo de crescimento recente (24 horas), cuja turvação foi comparada à escala de McFarland nº 0,5 e diluídos para concentração final de 10⁴ células/mL são adicionados. As placas são seladas com parafilme e incubadas por 24 h à 37°C. Após este período são acrescentados 20 µL de uma solução aquosa de TTC (cloreto de trifenil tetrazolium) à 0,5%, e a placa re-incubada por 3 h na referida temperatura. A MIC é definida como a menor concentração do material capaz de impedir o aparecimento de coloração vermelha.

3.6.3. Atividade biológica da (±)-4-hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (±)-82

A mesma foi submetida ao *screening* biológico e apresentou atividade moderada frente a *Candida Albicans*. Foi identificada uma CIM acima de 250 μg/mL para os seguintes microorganismos: *Salmonella choleraesius*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli STEC 0157-933* e *E. coli EIEC 2401-1*.



Figura 54. (±)-4-hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (±)-82

¹¹⁸ Eloff, J. N. P. *Planta Medica* **1998**, *64*, 711-713.

As demais oxazolidinonas preparadas, **figura 55**, deverão ser submetidas a avaliação de suas atividades biológicas assim como foi feita para a (\pm) -4-hidroxi-(2-tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona (\pm) -**82**.



Figura 55. Oxazolidinonas preparadas a partir de adutos de MBH.

4. Conclusões

Neste trabalho realizamos quatro sínteses totais para a preparação de 2oxazolidinonas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Dentre as quatro oxazolidinonas sintetizadas, as oxazolidinonas tiofeno-substituídas, (\pm) -4-hidroxi-(2tienil)metil)-1,3-oxazolidin-2-ona 82 e a (\pm) -4-hidroximetil-5-(2-tienil)-oxazolidin-2-ona 83, são inéditas na literatura, e as oxazolidinonas cloro-substituídas, (\pm) -5-(3-clorofenil)-4-(hidroximetil)-1,3-oxazolidin-2-ona 86 e (\pm) -4-[(9-cloro)-(3-clorofenil)-hidroximetil]-oxazolidin-2-ona 87, são conhecidas em literatura. Preparamos o intermediário avançado 74a para a síntese da oxazolidinona 4-tiazol-substituída.

Demonstramos a possibilidade de preparação de 2-oxazolidinonas através de uma nova abordagem sintética, utilizando reações de ozonólise dos adutos de MBH. Como aplicação dessa metodologia investigamos a preparação de uma oxazolidinona de origem natural, a *isocitoxazona*, que apresenta atividade biológica ligada ao sistema imunológico. Esta metodologia se mostrou mais econômica do ponto de vista do número de etapas em relação à síntese anterior. Além disso, demonstrou ser mais prática do ponto de vista reacional visto que as reações são bastante simples e apresentam rendimentos superiores aos rendimentos da primeira síntese descrita.

Preparamos α-hidroxicetonas a partir de adutos de MBH, utilizando a estratégia via rearranjo de Curtius e investigamos a possibilidade de prepararmos uma substância biologicamente ativa, o *Bupropion*[®], a partir dessas cetonas.

Finalmente, iniciamos estudos visando a síntese assimétrica de 2-oxazolidinonas, utilizando uma base quiral, *β-isocupreidina*, na preparação de aduto de MBH quiral.

5. Parte experimental

5.1. Considerações gerais

Todos os solventes anidros utilizados nas reações foram tratados previamente, seguindo procedimentos específicos para cada tipo de solvente, imediatamente antes do uso. O tolueno foi refluxado sob sódio/benzofenona por aproximadamente 1h. O tetraidrofurano (THF) foi destilado sob hidreto de cálcio e redestilado sob sódio/benzofenona. O metanol anidro utilizado na reação de Rearranjo de Curtius foi seco seguindo procedimento: colocou-se em um balão a quantidade de metanol a ser utilizada, adicionaram-se raspas de Mg, previamente secas e mantidas em estufa anidra e iodo em quantidades compatíveis com o volume de metanol. A mistura foi refluxada durante 8 horas e em seguida a solução foi destilada recuperando-se o metanol em balão com peneira molecular 4 Å, previamente secos em estufa anidra. O t-butanol foi seco inicialmente colocando-o em refluxo com hidreto de cálcio e destilando-o logo em seguida em balão contendo peneira molecular 4 Å.

Os aldeídos utilizados nas reações de MBH são comerciais e foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc., com exceção do paraformaldeído. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados sendo usados sem tratamento prévio. As reações de MBH foram realizadas em sistema de ultrassom de 1000 W e 25 KHz, sendo que as demais reações foram realizadas apenas sob agitação magnética.

As purificações dos produtos foram realizadas em coluna de sílica gel (70-230 mesh), e o acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplacas Merck, utilizando solução reveladora de fosfomolibdato de amônio 5%-10% em etanol e lâmpada de UV.

As caracterizações por espectroscopia de RMN-¹H e RMN-¹³C foram realizados nos espectrofotômetros Varian Gemini 2000 (300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C) e Varian Inova 500 (500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C), Bruker 250 e 300. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm utilizando os seguintes padrões internos: clorofórmio deuterado (CDCl₃), com δ =7,27 ppm para ¹H e δ =77 ppm para ¹³C.

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) expressos em cm⁻¹, foram obtidos em espectrofotômetro de FT-IR Nicolet Impact 410, utilizando-se celas de NaCl ou pastilha de KBr e espectrofotômetro Thermo Nicolet IR 200 spectrometer e os espectros processados utilizando o *software* EZ OMNIC.

Tratamento de resíduos gerados no laboratório

Solventes

Os solventes são descartados em recipientes rotulados seguindo a classificação química: clorados, éteres e ésteres, hidrocarbonetos, álcoois e cetonas. Semanalmente os solventes são conduzidos a uma área restrita e responsável pela incineração dos descartes, seguindo as normas estipuladas pelo Departamento de Segurança do Instituto de Química da Unicamp. Solventes ou soluções aquosas contaminadas por metais pesados são descartados separadamente e enviados para tratamento especiais.

Sílica

A sílica utilizada em purificações é lavada com metanol, até completa retirada do material orgânico impregnado e em seguida a sílica é estocada em frascos devidamente identificados. Devido ao grande volume de sílica gerada no laboratório, uma parte desta sílica sofre processo de purificação e é reutilizada e uma outra parte é misturada em terra comum e descartada. O metanol é descartado de acordo com o procedimento dos solventes.

Soluções aquosas

As soluções aquosas desprovidas de resíduos metálicos e orgânicos são devidamente neutralizadas, diluídas e descartadas na rede de esgoto.

Agentes secantes

Os agentes secantes como os sais, sulfato de sódio (Na₂SO₄) e sulfato de magnésio (MgSO₄) são lavados com solvente para remoção de substâncias impregnadas e somente após evaporação completa do solvente são descartados em lixo comum.

5.2. Procedimentos experimentais



Em balão de 250 mL adicionou-se 10 g (0,335 mmol) de paraformaldeído, 1,2 mL de ácido fosfórico (H₃PO₄ 1N) e 30,3 mL de H₂O. O meio reacional foi agitado por aproximadamente 90 minutos a 90 °C até dissolução total do polímero (solução translúcida). Após a solução ser resfriada até temperatura ambiente, foram adicionados 30,3 mL de THF, 3,44 g (30 mmol) de DABCO e 27,4 mL (0,3 mol) de acrilato de metila. A mistura resultante foi colocada em ultrassom durante o dia e sob agitação durante a noite por um período de 10 dias. Ao final deste tempo adicionou-se ao meio reacional 12,5 g de NaCl e 30,5 mL de éter etílico e agitou-se por alguns minutos. Separaram-se as fases aquosas e orgânicas e lavou-se a fase aquosa com éter etílico (3×30 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (2×30 mL) e seca na presença de sulfato de sódio (Na₂SO₄). O solvente foi retirado por meio de destilação simples, fornecendo o aduto **46** na forma de um óleo incolor, com 45% de rendimento (m = 17,3 g).

IV, cela de NaCl, v (cm⁻¹): 3437, 2995, 2902, 1719, 1636.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 6,19 (s, 1H); 5,80 (s, 1H); 4,25 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 3,24 (s, 1H, OH).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 166,5; 139,2; 125,3; 61,6; 51,6.



Utilizou-se um procedimento padrão para a preparação de adutos de MBH a partir de aldeídos heterocíclicos. Deste modo, apresenta-se a seguir um procedimento geral e em seguida na **tabela 18** as quantidades dos reagentes utilizados em cada reação e respectivas características dos adutos formados.

Em balão de 100 mL adicionou-se o aldeído heterocíclico (4,4 - 4,8 mmoL), o acrilato de metila (1.3 equivalente) e o DABCO (0.65 equivalente). Submeteu-se a mistura ao ultrassom mantendo-se a temperatura do banho entre 30 e 40 °C durante o período estipulado para cada reação, **tabela 4**. Após término da reação (monitorado por CCD), a mistura foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em acetato de etila (40 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O destilada (40 mL) e a fase aquosa extraída com acetato de etila. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de NaCl (40 mL) e seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄). O solvente foi removido sob pressão reduzida fornecendo os adutos de MBH **47**, **34** e **48**. Como a necessidade de purificação por cromatografia varia de acordo com cada reação, apenas o aduto **48** foi purificado em coluna de sílica gel na proporção de 1:10 (1g do produto para 10g de sílica gel) utilizando com eluente a solução hexano/ acetato de etila 30%.

Aduto	Aldeído (g)	Acrilato de metila (mL)	DABCO (g)	Características	m (g)/ η(%)
47	3,0	3,1	1,95	óleo amarelo	4,7 (90)
34	1,7	1,8	1,0	óleo laranja	2,9 (97)
48	3,0	3,3	1,95	sólido laranja	4,6 (85)

Tabela 18. (Condições	experimentais	para preparação	dos adutos 47, 34 e 48
--------------	-----------	---------------	-----------------	------------------------

Aduto 47:

IV, cela de NaCl, v (cm⁻¹): 3445, 2952, 1715, 1632.

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,25 (t, 1H, aromático); 6,96 (d, 2H, aromático); 6,36 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 5,77 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,48 (s, 1H, OH).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 166,4; 145,6; 141,1; 126,7; 126,1; 125,2; 124,6; 69,5; 52,0.

Aduto 34:

IV, cela de NaCl, ν (cm⁻¹): 3215, 3113, 2958, 1719, 1634, 1437, 1266, 1151, 1045. **RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,72 (d, 1H, J = 3,2 Hz); 7,31 (d, 1H, J = 3,1 Hz); 6,44 (s, 1H); 6,04 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,04 (s largo, 1H, OH); 3,75 (s, 3H). **RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 172,7; 166,3; 142,1; 139,4; 128,0; 119,8; 71,4; 52,1.

Aduto 48:

IV, cela de NaCl, ν (cm⁻¹): 3170, 2953, 2855, 1719, 1629, 1572, 1429, 1258, 1155, 1057, 841, 710.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃), δ ppm: 8,49 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); (d, 1H, J = 6,9 Hz); 7,27 (m, 1H); 6,38 (s, 1H); 5,99 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,54 (s, 1H, OH); 3,70 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 166,0; 148,1; 147,8; 141,4; 137,5; 134,7; 126,0; 123,3; 70,4; 51,9.



Em balão de 100 mL adicionou-se 5,0 g (33,08 mmol) do 4-nitrobenzaldeído , 3,9 mL (43 mmol) de acrilato de metila, 2,4 g (21,5 mmol) de DABCO e diclorometano em quantidade suficiente para solubilização completa da mistura. Submeteu-se a mistura ao ultrassom mantendo-se a temperatura do banho entre 30 e 40 °C. Após término da reação (monitorado por CCD), a mistura foi diluída em diclorometano. A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 10% (2 × 20 mL), seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentrado sob pressão reduzida. O resíduo purificado em coluna de sílica gel utilizando como eluente a solução hexano/acetato de etila 30%. O solvente foi retirado sob pressão reduzida, fornecendo o aduto **33** na forma de um sólido laranja, com 100% de rendimento (m = 7,8 g).

IV, cela de NaCl, v (cm⁻¹): 3509, 3113, 2953, 1715, 1515, 1349, 1151, 1045, 829. **RMN-**¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,19 (d, 2H aromáticos, J= 8,7 Hz); 7,57 (d, 2H aromáticos, J = 8,7 Hz); 6,39 (s, 1H); 5,88 (s, 1H); 5,63 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,21 (s, 1H, OH). **RMN-**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 166,1; 148,4; 147,2; 140,7; 130,6; 127,9; 127,1; 127,0; 123,4; 72,6; 52,2.



Em balão de 100 mL adicionou-se 1,5 g (12,9 mmol) do aduto **46** e 2,2 g (32,2 mmol; 2,5 eq.) de imidazol. Sob atmosfera de argônio e agitação magnética foram adicionados 4,4 mL de cloreto de terc-butildifenilsilano (1,5 eq.; 16,8 mmol; d = 1,07 g/mL). A suspensão resultante foi mantida sob agitação por 14 h e o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. O resíduo de reação foi diluído em 50 mL de hexano e em seguida a solução foi lavada com 15 mL de água destilada, seguidos de 15 mL de solução saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase aquosa foi lavada com 50 mL de hexano. As fases orgânicas combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se o produto na forma de um óleo claro que foi purificado em coluna de sílica gel, utilizando com eluente a solução hexano/acetato de etila 5%. O produto purificado **50** manteve-se na forma de um óleo claro de massa final de 2,6 g com rendimento de 57%.

IV, cela de NaCl, v (cm⁻¹): 3071, 2953, 2932, 2893, 2858, 1720, 1637, 1428, 1107, 702. **RMN-**¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,70 (dd, 4H aromáticos); 7,43 (m, 6H aromáticos); 6,37 (d, 1H, J = 1,8 Hz); 6,15 (d,1H, J = 2,2 Hz); 4,46 (s, 2H); 3,71 (s, 3H); 1,11 (s, 9H, *t*-butil) **RMN-**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 165,9; 139,1; 135,2; 133,0; 129,6; 127,6; 123,9; 62,2; 51,6; 26,9; 19,4.



Procedimento 1: Utilizando TBSCI

Em um balão foram adicionados, com o mínimo de exposição ao ambiente, o aduto **47** (500 mg; 2,52 mmol), imidazol (0,43 g; 2,5 eq; 6,3 mmol), o cloreto de tert-butildimetilsilano, TBSCI (0,49g; 1,3 eq; 3,27 mmol) e algumas gotas de dimetilformamida anidra (DMF). Sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente a reação foi mantida por 22 horas sob agitação magnética. Após o termino da reação, acompanhada por CCD até completo consumo do material de partida, adicionou-se uma solução de água/hexano 1:1 e agitou-se por aproximadamente meia hora. Extraiu-se a reação com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada respectivamente com água e solução saturada de NaCl e seca sob Na₂SO₄. Evaporou-se e o bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 2%, 5% e 15% respectivamente, obtendo-se o produto purificado na forma de óleo amarelado (m= 364 mg; η = 43%).

Procedimento 2. Utilizando TBSOTf

Adicionou-se à solução do aduto **47** (500 mg; 2,52 mmol) em CH₂Cl₂, a trietilamina (0,70 mL; 2 eq; 5,04 mmol) e agitou-se a mistura por 10 minutos. Após este tempo adicionou-se à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio o triflato de tert-butildimetilsilano, TBSOTf (0,75 mL; 1,3 eq; 3,3 mmol). Sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente a reação foi mantida por 2 horas sob agitação magnética. Após o termino da reação, acompanhada por CCD até completo consumo do material de partida extraiu-se com 20 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com 20 mL de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 25%, obtendo-se o produto purificado na forma de óleo incolor (m= 841 mg; η = 67%).

M.M.= 312,49 g/mol (C₁₅H₂₄O₃SiS)

IV (Filme, λ_{max}): 2954, 2930, 2857, 1723, 1632, 1256, 1082, 838, 778 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ **ppm:** 7,45 (dd, J = 3,6 Hz, 1H); 7,22 (m, 2H); 5,43 (s, 1H); 6,14 (t, 1H); 5,9 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 0,9 (s, 9H); 0,09 (s, 3H); 0,04 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 165,9; 147,1; 143,3; 126,1; 124,4; 124,2; 124; 68,4; 51,8; 25,8; 18,3; -2,7; -4,9.


Procedimento 1: Utilizando TBSCI

Em um balão foram adicionados, com o mínimo de exposição ao ambiente, o aduto **34** (520 mg; 2,6 mmol), o imidazol (0,45 g; 2,5 eq; 6,5 mmol) e o cloreto de tertbutildimetilsilano, TBSCI (0,51 g; 1,3 eq; 3,4 mmol) e algumas gotas de dimetilformamida anidra (DMF). Sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente a reação foi mantida por 18 horas sob agitação magnética. Após o termino da reação, acompanhada por CCD, adicionou-se uma solução de água/hexano 1:1 e agitou-se por aproximadamente 0,5 hora. Extraiu-se a reação com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada respectivamente com água e solução saturada de NaCI e seca sob Na₂SO₄. Evaporou-se o solvente obtendo o produto na forma de óleo amarelado (m= 444 mg; η = 54%).

Procedimento 2. Utilizando TBSOTf

Adicionou-se à solução do aduto **34** (1,44 g; 7,2 mmol) em CH_2CI_2 , a trietilamina (2,0 mL; 2 eq; 14,4 mmol) e agitou-se a mistura por 10 minutos. Após este tempo adicionou-se à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio o triflato de tert-butildimetilsilano, TBSOTf (2,5 mL; 1,3 eq; 10,8 mmol). Sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente a reação foi mantida por 2 horas sob agitação magnética. Após o termino da reação, acompanhada por CCD até completo consumo do material de partida extraiu-se com 20 mL de CH_2CI_2 e lavou-se com 20 mL de solução saturada de $NaHCO_3$. A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 . O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 25%, obtendo-se o produto purificado na forma de óleo incolor (m= 1,94 g; η = 92%).

M.M.= 313,48 g/mol (C₁₄H₂₃NO₃SiS)

IV (Filme, λ_{max}): 2958, 2929, 2851, 1736, 1503, 1254, 1106, 751 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl₃**), δ ppm: 7,70 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz); 7,26 (d, 1H, *J* = 3,3 Hz); 6,38 (s, 1H); 6,06 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 3,76 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,12 (s, 3H); 0,08 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 173,7; 165,6; 142,2; 141,7; 126,0; 118,9; 70,6; 51,9, 25,7; 18,2; -2,8; -4,8.



Adicionou-se à solução do aduto **48** (1,0 g; 5,2 mmol) em CH₂Cl₂, a trietilamina (1,4 mL; 2 eq; 10,4 mmol) e agitou-se a mistura por 10 minutos. Após este tempo adicionouse à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio o triflato de *tert*-butildimetilsilano, TBSOTf (1,8 mL; 1,3 eq; 6,7 mmol). Sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente a reação foi mantida por 8 horas sob agitação magnética. Após o termino da reação, acompanhada por CCD até completo consumo do material de partida extraiu-se com 20 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com 20 mL de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 30%, obtendo-se o produto purificado na forma de óleo incolor (m= 1,33 g; η = 84%).

M.M.= 307,46 g/mol (C₁₆H₂₅NO₃Si)

IV (Filme, λ_{max}): 2953, 2929, 2888, 2855, 1719, 1629, 1258, 1085, 837, 775 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃), δ **ppm:** 8,62 (m, 2H); 8,49 (d, J = 3,9 Hz); 7,71 (dd, 1H, J = 8,1 Hz); 7,27 (m, 1H); 6,33 (s, 1H); 6,17 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 0,87 (s,9H); 0,10 (s, 3H); -0, 07 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 165,8; 148,3; 142,9; 143,4; 124,6; 123,3; 70,6; 51,7; 25,6; 18,1; -4,9.



Adicionou-se à solução do aduto **33** (1,0 g; 4,2 mmol) em CH₂Cl₂, a trietilamina (1,2 mL; 2 eq; 8,4 mmol) e agitou-se a mistura por 10 minutos. Após este tempo adicionou-se à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio o triflato de *tert*-butildimetilsilano, TBSOTf (1,2 mL; 1,3 eq; 5,4 mmol). Sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente a reação foi mantida por 1,5 hora sob agitação magnética. Após o termino da reação, acompanhada por CCD até completo consumo do material de partida extraiu-se com 20 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com 20 mL de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 20%, obtendo-se o produto purificado na forma de óleo incolor (m= 1,44 g; η = 97%).

M.M.= 351,46 g/mol (C₁₇H₂₅NO₅Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3407, 3071, 2958, 2930, 2890, 2857, 1704, 1589, 1471, 1113, 820, 700 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,15 (d, 2H aromáticos, J = 9,0 Hz); 7,56 (d, 2H aromáticos, J = 8,7 Hz); 6,33 (s, 1H); 6,16 (s, 1H); 5,68 (s, 1H); 3,69 (s, 3H, CH₃); 0,88 (s, 9H); 0,08 (s, 3H); -0,06 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 165,6; 150,0; 147,1; 142,6; 127,5; 124,9; 123,3; 71,8; 51,8; 25,7; 18,2; -2,8; -4,8.



Adicionou-se à solução do aduto **49** (500 mg; 2,6 mmol) em CH₂Cl₂, a trietilamina (0,73 mL; 2 eq; 5,2 mmol) e agitou-se a mistura por 10 minutos. Após este tempo adicionou-se à temperatura ambiente e sob atmosfera de argônio o triflato de tert-butildimetilsilano, TBSO-Tf (0,78 mL; 1,3 eq; 3,4 mmol). Sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente a reação foi mantida por 2 horas sob agitação magnética. Após o termino da reação, acompanhada por CCD até completo consumo do material de partida extraiu-se com 20 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com 20 mL de solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 25%, obtendo-se o produto purificado na forma de óleo incolor (m= 540 mg; η = 92%).

M.M.= 322,51 g/Mol (C₁₈H₃₀O₃Si)

IV (Filme, λ_{max}): 2954, 2929, 2891, 2857, 1723, 1630, 1471, 1438, 1255, 1088, 1069, 836, 778, 677 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,57-7,46 (m, 5H, aromático); 6,45 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,27 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 5,81 (s, 1H); 3,88 (s, 3H); 1,08 (s, 9H); 0,26 (s, 3H); 0,09 (s, 3H). **RMN-**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 166,1; 143,7; 142,4; 127,8; 127,2; 126,9; 123,7; 72,7; 51,6; 25,8; 18,3; -2,7; -4,7; -4,8.



Em um balão foram adicionados 1,4 g (6 mmol) do aduto p-nitrobenzaldeídosubstituído **33**, 1,0 g (2,5 eq) de imidazol e 1,16 g (1,3 eq) do cloreto de t-butildimetilsilano (TBSCI). Foram adicionadas algumas gotas de dimetilformamida (DMF) para solubilizar a reação. A mistura foi submetida a agitação magnética por aproximadamente 16 horas. Todo material de partida foi consumido e a reação foi extraída com acetato de etila, lavada com solução saturada de NaCl e seca sob Na₂SO₄. O produto foi purificado em coluna de sílica gel, utilizando como eluente a mistura hexano: acetato de etila, 20% e 30% respectivamente. Obtiveram-se 1,8 g (73%) da mistura de diastereoisômeros purificado na forma de um sólido amorfo amarelo claro.

M.M.= 419,54 g/mol (C₂₀H₂₉N₃O₅Si)

IV (Filme, λ_{max}): 2954, 2917, 2851, 1736, 1523, 1348, 1074, 837 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃), δ **ppm:** 8,24 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz); 8,22 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,51 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,47 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz); 7,36 (s, 1H, majoritário) 7,34 (s, 1H, minoritário); 6,81 (d, 1H, *J*= 14,7 Hz); 6,73 (d, 1H, *J*= 25,3 Hz); 5,12 (d, 1H, *J*= 5,9 Hz); 5,05 (d, 1H, *J*= 6,9 Hz); 4,20 (d, 1H, *J*= 3,5 Hz); 4,18 (d, 1H, *J*= 3,5 Hz); 4,11 (m, 2H); 3,84 (d, 1H, *J*= 3,9 Hz); 3,81 (d, 1H, *J*= 3,9 Hz); 3,62 (s, 3H, minoritário); 3,48 (s, 3H, majoritário); 3,15 (m, 1H, minoritário); 3,02 (m, 1H, majoritário); 0,92 (s, 9H, majoritário); 0,87 (s, 9H, minoritário); 0,06 (s, 3H); -0, 18 (s, 3H). **RMN-**¹³**C** (**75 MHz, CDCl**₃), δ **ppm:** 171,1; 148,3; 147,7; 137,3; 129,5; 127,0; 123,8; 73,6; 56,6; 52,2; 44,5; 25,5; 17,9; -4,7; -5,4.



Em balão de 100 mL adicionou-se 500 mg (1,41 mmol) do aduto protegido **50**, 0,34 g (10 eq.; 14,1 mmol) de hidróxido de lítio (LiOH) e 28,2 mL de uma solução de CH₃CN/H₂O (1:1) na quantidade de 1 mmol do material de partida para 20 mL da solução. Manteve-se a mistura sob agitação magnética por 4 horas até consumo total do material de partida. A mistura foi lavada com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o produto na forma do sal fica na fase aquosa). Levou-se o pH da solução aquosa (pH \approx 4 – 5) para a formação do produto na forma do ácido carboxílico. A fase aquosa foi lavada com acetato de etila, carregando o ácido para a fase aquosa. A fase orgânica foi seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se 437 mg ($\eta = 91\%$) do produto **58** na forma de óleo claro.

IV, cela de NaCl, v (cm⁻¹): 3365, 3072, 2958, 2959, 2931, 1698, 1660, 1428, 1112, 702. **RMN-**¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,66 (dd, 4H aromáticos); 7,41 (m, 6H aromáticos); 6,45 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 6,21 (d, 1H, J = 1,5 Hz); 4,41 (s, 2H); 1,09 (s, 9H, *t*-butil). **RMN-**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 170,1; 138,4; 135,2; 134,6; 132,9; 129,7; 127,6; 126,3; 124,0; 61,9; 26,8; 26,6; 19,3.



Procedimento1.

Em um balão foi adicionado, o aduto protegido **51** (214 mg; 0,69 mmols), hidróxido de lítio (0,17g; 10 eq; 6,9 mmols) e 14,0 mL de uma solução de acetonitrila/água (CH₃CN/H₂O) 1:1 na razão de 20 mL desta solução para cada 1 mmol do material de partida. A mistura reacional foi agitada por aproximadamente 4 horas e a reação acompanhada por CCD até consumo total do material de partida. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10%. A solução foi lavada novamente com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 5%, obtendo-se o produto purificado na forma de um óleo amarelo claro (m= 115 mg; η = 56%).

Procedimento 2.

Em um balão adicionou-se o aduto protegido **51** (2,0 g; 6,4 mmols), em 64,0 mL de uma solução 2M de hidróxido de lítio e 64,0 mL de THF (20 mL da solução total para cada 1 mmol do material de partida, na razão de 1:1/solução 2M de lítio:THF). A mistura reacional foi agitada por aproximadamente 8 horas e a reação acompanhada por CCD. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10%. A solução foi lavada novamente com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O bruto de reação foi

purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 15%, obtendo-se o produto purificado na forma de um óleo amarelo claro (m= 413 mg; η = 62%, com recuperação do material de partida).

M.M.= 298,47 g/mol (C₁₄H₂₂O₃SiS)

IV (Filme, λ_{max}): 3355, 3213, 2959, 2931, 2857, 1691, 1627, 1459, 1259, 1212, 837 cm⁻¹. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,21 (dd, 1H, *J* = 5,1 Hz); 6,92 (m, 2H); 6,45 (s, 1H); 6,22 (s, 1H); 5,8 (s, 1H); 1,27 (s, 1H, OH); 0,92 (s, 9H); 0,11 (s, 3H); 0,03 (s, 3H). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 170,4; 146,8; 142,6; 126,8; 126,3; 124,8; 124,5; 68,3; 25,7; 18,2; -5,0.



Procedimento 1.

Em um balão foram adicionados, o aduto protegido **52** (400 mg; 1,28 mmols), hidróxido de lítio (0,30g; 10 eq; 12,8 mmols) e 25,6 mL de uma solução de acetonitrila/água (CH₃CN/H₂O) 1:1 na razão de 20 mL desta solução para cada 1 mmol do material de partida. A mistura reacional foi agitada por aproximadamente 4 horas e a reação acompanhada por CCD até consumo total do material de partida. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10% e a solução foi lavada com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o produto na forma de um óleo amarelo claro (m= 247 mg; η = 65%).

Procedimento 2.

Em um balão adicionou-se o aduto protegido **52** (1,0 g; 3,2 mmols), em 32,0 mL de uma solução 2M de hidróxido de lítio e 32,0 mL de THF (20 mL da solução total para cada 1 mmol do material de partida, na razão de 1:1/solução 2M de lítio:THF). A mistura reacional foi agitada por aproximadamente 18 horas e a reação acompanhada por CCD. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10% e, a solução foi lavada com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O bruto de reação foi purificado em

coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 15%, obtendo-se o produto purificado na forma de um óleo amarelo claro (m= 810 mg; η = 43%).

M.M.= 299,46 g/mol (C₁₃H₂₁NO₃SiS)

IV (Filme, λ_{max}): 3362, 3195, 2953, 2929, 2855, 1666, 1617, 1258, 874, 833, 771.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl₃**), δ ppm: 7,65 (d, 1H, *J*= 3,9 Hz); 7,45 (d, 1H, *J*= 3,9 Hz); 6,12 (s, 1H); 6,0 (s, 1H); 5,74 (s, 1H); 0,9 (s, 9H); 0,13 (s, 3H); 0,05 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 177,2; 173,5; 150,2; 142,8; 120,5; 119,8; 72,7; 26,3; 19,1; -4,6; -4,9.



Procedimento 1.

Em um balão foi adicionado, o aduto protegido **53** (400 mg; 1,3 mmols), hidróxido de lítio (0,30g; 10 eq; 13,0 mmols) e 26,0 mL de uma solução de acetonitrila/água (CH₃CN/H₂O) 1:1 na razão de 20 mL desta solução para cada 1 mmol do material de partida. A mistura reacional foi agitada por aproximadamente 4 horas e a reação acompanhada por CCD até consumo total do material de partida. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10% e, lavou-se a solução com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida, obtendo-se o produto na forma de um óleo amarelo claro (m= 132 mg; η = 35%).

Procedimento 2.

Em um balão adicionou-se o aduto protegido **53** (1,0 g; 3,25 mmols), em 36,0 mL de uma solução 2M de hidróxido de lítio e 36,0 mL de THF (20 mL da solução total para cada 1 mmol do material de partida, na razão de 1:1/solução 2M de lítio:THF). A mistura reacional foi agitada por aproximadamente 6 horas e a reação acompanhada por CCD. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10% e a solução foi lavada com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O bruto de reação foi purificado em

coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 20%, obtendo-se o produto purificado na forma de um óleo amarelo claro (m= 732 mg; η = 76%).

M.M.= 293,43 g/mol (C₁₅H₂₃NO₃Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3407, 2859, 2814, 2721, 1646, 1556, 1417, 1029, 845 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃), δ ppm: 8,64 (d, 1H, *J*= 1,8Hz); 8,44 (m, 1H); 7,92 (m, 1H); 7,43 (dd, 1H); 6,05 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 0,97 (s, 9H); 0,18 (s, 3H); 0,04 (s,3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 174,0; 168,3; 147,2; 146,8; 143,8; 139,5; 135,6; 124,0; 70,3; 25,6; 22,4; 18,1; -4,9.



Procedimento 1.

Em um balão foram adicionados, o aduto protegido **54** (820 mg; 1,8 mmols), hidróxido de lítio (0,43g; 10 eq; 18,0 mmols) e 36,0 mL de uma solução de acetonitrila/água (CH₃CN/H₂O) 1:1 na razão de 20 mL desta solução para cada 1 mmol do material de partida. A mistura reacional foi colocada sob refluxo por aproximadamente 4 horas e a reação acompanhada por CCD. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10% e, lavou-se novamente a solução com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 5%, 10% e 30% respectivamente, obtendo-se o produto purificado na forma de um óleo amarelo claro (m= 360 mg; η = 45%).

Procedimento 2.

Em um balão adicionou-se o aduto protegido **53** (650 mg; 1,85 mmols), em 20,0 mL de uma solução 2M de hidróxido de lítio e 20,0 mL de THF (20 mL da solução total para cada 1 mmol do material de partida, na razão de 1:1/solução 2M de lítio:THF). A mistura reacional foi agitada por aproximadamente 16 horas sob aquecimento e a reação acompanhada por CCD. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10% e, lavou-se novamente a solução com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida.

O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 20%, obtendo-se o produto purificado na forma de um óleo amarelo claro (m= 318 mg; η = 51%).

M.M.= 477,63 g/mol (C₂₇H₃₁NO₅Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3075, 3051, 2958, 2931, 2895, 2858, 1698, 1629, 1524, 1471, 1347, 1112, 1080, 701 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCI₃), \delta ppm: 8,18 (d, 2H aromáticos, J = 8,7 Hz); 7,66 (d, 2H aromáticos, J = 8,7 Hz); 6,22 (m, 1H); 6,02 (s, 1H); 5,84 (m, 1H); 0,93 (s, 3H); 0,12 (s, 3H); 0,01 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 158,9; 137,4; 135,2; 134,6; 129,7; 129,4; 127,7; 127,5; 67,7; 64,0; 26,6; 26,3; 25,1.



Procedimento 1.

Em um balão foi adicionado, o aduto protegido **55** (255 mg; 0,83 mmols), hidróxido de lítio (0,35 g; 10 eq; 8,3 mmols) e 18,0 mL de uma solução de acetonitrila/água (CH₃CN/H₂O) 1:1 na razão de 20 mL desta solução para cada 1 mmol do material de partida. A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética por aproximadamente 24 horas e a reação acompanhada por CCD. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10% e, lavou-se novamente a solução com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi isolado sem necessidade de purificação obtendo-o na forma de um óleo incolor (m= 105,7 mg; $\eta = 45\%$). Houve recuperação do material de partida.

Procedimento 2.

Em um balão adicionou-se o aduto protegido **55** (170 mg; 0,55 mmols), em 6,0 mL de uma solução 2M de hidróxido de lítio e 6,0 mL de THF (20 mL da solução total para cada 1 mmol do material de partida, na razão de 1:1/solução 2M de lítio:THF). A mistura reacional foi agitada por aproximadamente 16 horas sob aquecimento e a reação acompanhada por CCD. Após este tempo lavou-se a mistura reacional com acetato de etila (a fase orgânica carrega as impurezas e o ácido fica na fase aquosa na forma do seu sal correspondente). Levou-se o pH da solução aquosa até pH entre 4 e 5 com uma solução de HCl 10% e, lavou-se novamente a solução com acetato de etila para que o ácido se transferisse para a fase

orgânica. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O bruto de reação foi purificado em coluna de sílica gel, eluente hexano/acetato de etila 20%, obtendo-se o produto purificado na forma de um óleo amarelo claro (m= 147 mg; η = 91%).

M.M.= 308,49 g/Mol (C₁₇H₂₈O₃Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3407, 3031, 1707, 1629, 1495, 1405, 1258, 1086, 1017 cm⁻¹. **RMN-**¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,57-7,46 (m, 5H, aromático); 6,59 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz); 6,36 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz); 5,79 (s, 1H); 2,2 (s, 1H, OH); 1,09 (s, 9H); 0,27 (s, 3H); 0,11 (s, 3H). **RMN-**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 170,3; 143,2; 142,1; 127,9; 127,3; 126,8; 125,9; 72,5; 25,8; 18,3; -4,7; -4,8.



Em um balão foi adicionado, o aduto protegido **55** (1,0 g; 3 mmols), hidróxido de lítio (0,7 g; 10 eq; 30 mmols) e 60,0 mL de uma solução de acetonitrila/água (CH₃CN/H₂O) 1:1 na razão de 20 mL desta solução para cada 1 mmol do material de partida. A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética por aproximadamente 2,5 horas e a reação acompanhada por CCD. Após este tempo a reação foi concentrada e o resíduo diluído em acetato de etila. A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila e as fases orgânicas combinadas. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi isolado sem necessidade de purificação obtendo-o na forma de um óleo incolor (m= 949 mg; $\eta = 99\%$).

M.M.= 326,89 g/Mol (C₁₆H₂₃ClO₃Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3056, 2953, 2929, 2855, 1695, 1629, 1470, 1429, 1254, 1074, 837 cm⁻¹. **RMN-**¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,39 (s, 1H); 7,35-7,22 (m, 3H, aromático); 6,48 (s, 1H); 6,26 (s, 1H,); 5,58 (s, 1H); 0,93 (s, 9H); 0,11 (s, 3H); -0,03 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 170,7; 144,4; 142,7; 133,9; 129,4; 127,6; 127,0; 125,1; 71,7; 25,7; 18,1; -4,9; -5,0.



Em balão de 50 mL contendo 111 mg (0,37 mmol) do correspondente ácido 59, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionou-se 0,11 mL (0,74 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,05 mL (0,55 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionou-se 0,04 g (0,55 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃) dissolvida na menor quantidade possível de água destilada. A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em metanol anidro (CH₃OH) e a solução foi refluxada por 12 horas. Nesta última etapa ocorre o Rearranjo de Curtius com formação do enecarbamato 72, identificado por CCD por uma mancha ligeiramente mais polar. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo utilizado imediatamente sem purificação para a etapa de hidroboração.

M.M.= 327,51 g/mol (C₁₅H₂₅NO₃SiS)



Em balão de 50 mL adicionou-se 130 mg (0,4 mmol) do enecarbamato. O conjunto, contendo barra magnética, foi levado ao alto vácuo para retirar umidade durante 1 hora. Após este tempo foram adicionados 5,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio e a solução resultante foi resfriada a 0°C (banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se 0,6 mL (7 eq.; 2,8 mmol) de solução de 2 M de BH₃·S(CH₃)₂. Após término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sendo que o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Com o consumo do material de partida a solução foi novamente resfriada a 0°C e 3,0 mL de solução de NaOH 3 *M* foi adicionado gota a gota seguidos de 3,0 mL de H₂O₂ 30%. A mistura resultante foi agitada por mais 45 minutos. Após este tempo, 5,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura transferida para um funil de separação contendo 10 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (5,0 mL), H₂O destilada (5,0 mL) e solução saturada de NaCl (5,0 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Obtiveram-se 118 mg ($\eta = 86\%$) de produto bruto 72 na forma de um óleo claro e viscoso.

M.M.= 345,52 g/mol ($C_{15}H_{27}NO_4SiS$)

IV (Filme, λ_{max}): 3428, 3264, 3071, 2954, 2929, 2857, 2103, 1694, 1544, 1471, 1361, 1256, 837, 702 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃), δ ppm: 7,27-7,23 (m, 1H); 6,98-6,94 (m, 2H); 5,56 (s, 1H, NH); 3,98 (dd, 2H); 3,8-3,6 (m, 4H); 2,8 (m, 1H, OH); 0,92 (m, 3H); 0,1 (s, 3H); -0,03 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 145,1; 126,8; 124,8; 123,7; 73,8; 62,4; 61,45; 58,7; 52,3; 29,7; 25,7; 18,08; -4,95.



Em balão de 50 mL contendo 650 mg (2,2 mmol) do correspondente ácido 59, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionou-se 0,65 mL (4,4 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,3 mL (3,3 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionou-se 0,2 g (3,3 mmol; 1,5 eg.) de azida de sódio (NaN₃) dissolvida na menor quantidade possível de água destilada. A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 20,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 20,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 15 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em t-butanol anidro (t-BuOH) e a solução foi refluxada por 12 horas. Nesta última etapa ocorre o Rearranjo de Curtius com formação do enecarbamato 72, identificado por CCD por uma mancha ligeiramente mais polar. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo utilizado imediatamente sem purificação para a etapa de hidroboração.

M.M.= 369,59 g/mol (C₁₈H₃₁NO₃SiS)



O resíduo de reação, contendo barra magnética, foi levado ao alto vácuo para retirar umidade durante 1 hora. Após este tempo foram adicionados 10,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio e a solução resultante foi resfriada a 0°C (banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se 1,35 mL (7 eq.; 14,1 mmol) de solução de 2 M de BH₃·S(CH₃)₂. Após término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sendo que o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Com o consumo do material de partida a solução foi novamente resfriada a 0 °C e 3,0 mL de solução de NaOH 3 *M* foi adicionado gota a gota seguidos de 3,0 mL de H₂O₂ 30%. A mistura resultante foi agitada por mais 45 minutos. Após este tempo, 5,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura transferida para um funil de separação contendo 15 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (10,0 mL), H₂O destilada (10,0 mL) e solução saturada de NaCl (10,0 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (15,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Obteve-se o produto 73 na forma de um óleo claro e viscoso. Após purificação em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura hexano: acetato de etila 15%, o produto 73 foi obtido em 37% de rendimento.

M.M.= 387,60 g/mol (C₁₈H₃₃NO₄SiS)

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,22 (m, 1H); 6,95 (m, 2H); 5,4 (s, 1H, NH); 5,21 (d, 1H); 3,96 (dd, 1H, *J*= 2,7Hz; *J*= 11,7Hz); 3,77 (m, 1H); 3,68 (d, 2H, J= 6Hz); 3,52 (dd, 1H, *J*= 3,6Hz; *J*= 11,7Hz); 1,47 (s, 9H); 1,42 (s, 9H); 0,94 (s, 9H); 0,90 (s, 9H); 0,12 (s, 3H); 0,10 (s, 3H); -0,008 (s, 3H); -0,08 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 145,1; 126,7; 126,1; 124,7; 124,1; 123,5; 74,0; 70,0; 62,6; 61,5; 58,3; 57,3; 28,4; 25,8; 18,1; -4,96.



Em balão de 50 mL contendo 1,4 g (47 mmol) do correspondente ácido carboxílico 60, adicionaram-se 10,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionou-se 1,3 mL (94 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,7 mL (70 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionou-se 0,62 g (1,8 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃) dissolvida na menor quantidade possível de água destilada. A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em terc-butanol anidro e a solução foi refluxada por 12 horas. Nesta última etapa ocorre o Rearranjo de Curtius com formação do enecarbamato, identificado por CCD por uma mancha ligeiramente mais polar. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo utilizado imediatamente sem purificação para a etapa de hidroboração.

 $\textbf{M.M.}{=}~385,61~g/mol~(C_{18}H_{33}N_2O_3SiS)$



No balão contendo o enecarbamato, o conjunto contendo barra magnética, foi levado ao alto vácuo para retirar umidade durante 1 hora. Após este tempo foram adicionados 5,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio e a solução resultante foi resfriada a 0°C (banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se 2,6 mL (7 eq.; 84 mmol) de solução de 2M de BH₃·S(CH₃)₂. Após término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sendo que o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Com o consumo do material de partida a solução foi novamente resfriada a 0 °C e 5,0 mL de solução de NaOH 3 *M* foi adicionado gota a gota seguidos de 5,0 mL de H₂O₂ 30%. A mistura resultante foi agitada por mais 45 minutos. Após este tempo, 5,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura transferida para um funil de separação contendo 10 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO3 (5,0 mL), H2O destilada (5,0 mL) e solução saturada de NaCI (5,0 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Observamos a presença do produto 74a.

M.M. (74a) = 288,48 g/mol ($C_{12}H_{24}N_2O_2SiS$)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm, 74a (*diastereoisômeros***):** 7,88 (d, *J*= 3,4 Hz,1H); 7,79 (d, *J*= 3,3 Hz,1H); 7,45 (d, *J*= 3,4 Hz,1H); 7,32 (d, *J*= 3,3 Hz,1H); 5,57 (dd, *J*= 7,1 e 3,6Hz, 1H); 3,61 (m, 3H), 3,14 (m, 1H); 2,40 (s *largo*, 1H, OH).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm, 74^a (*diastereoisômeros***): 175,5; 141,7; 138,2; 119,6; 119,2; 73,4; 73,2; 64,1; 63,9; 47,0; 44,1; 25,7; 18,08; -5,03; -5,16.**



Em balão de 50 mL contendo 347 mg (1,2 mmol) do correspondente ácido 61, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionou-se 0,33 mL (2,4 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,17 mL (1,8 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionou-se 0,12 g (1,8 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃) dissolvida na menor quantidade possível de água destilada. A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em terc-butanol anidro e a solução foi refluxada por 12 horas. Nesta última etapa ocorre o Rearranjo de Curtius com formação do enecarbamato, identificado por CCD por uma mancha ligeiramente mais polar. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo utilizado imediatamente sem purificação para a etapa de hidroboração.

M.M.= 327,51 g/mol (C₁₅H₂₅NO₃SiS)



No balão contendo o enecarbamato, o conjunto contendo barra magnética, foi levado ao alto vácuo para retirar umidade durante 1 hora. Após este tempo foram adicionados 5,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio e a solução resultante foi resfriada a 0°C (banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se 1,8 mL (7 eq.; 8,4 mmol) de solução de 2M de BH₃·S(CH₃)₂. Após término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sendo que o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Com o consumo do material de partida a solução foi novamente resfriada a 0 °C e 5,0 mL de solução de NaOH 3 M foi adicionado gota a gota seguidos de 5,0 mL de H₂O₂ 30%. A mistura resultante foi agitada por mais 45 minutos. Após este tempo, 5,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura transferida para um funil de separação contendo 10 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (5,0 mL), H₂O destilada (5,0 mL) e solução saturada de NaCI (5,0 mL). As fases aguosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Obtiveram-se 306 mg (η = 76%) de produto bruto **75** na forma de um óleo amarelado.

M.M.= 382,57 g/mol (C₁₉H₃₄NO₄SiS)

IV (Filme, λ_{max}): 3400-3200, 2954, 2929, 2857, 1698, 1495, 1471, 1425, 1255, 1083, 838, 779, 727 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,52 (m, 2H); 7,92 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz); 7,48 (dd, 1H, *J* = 8,1 Hz); 6,12 (s, 1H); 5,03 (d, 1H, *J*= 3,4 Hz); 4,8 (m, 1H); 4,34 (dd, 1H, *J*= 6,9 Hz); 2,05 (s, 1H, OH); 0,91 (s,9H); 0,10 (s, 3H); -0, 08 (s, 3H).



Em balão de 50 mL contendo 88 mg (0,37 mmol) do correspondente ácido 62, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionou-se 0,11 mL (0,74 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,05 mL (0,55 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionou-se 0,04 g (0,55 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃) dissolvida na menor quantidade possível de água destilada. A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em metanol anidro (CH₃OH) e a solução foi refluxada por 12 horas. Nesta última etapa ocorre o Rearranjo de Curtius com formação do enecarbamato, identificado por CCD por uma mancha ligeiramente mais polar. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo utilizado imediatamente sem purificação para a etapa de hidroboração.

M.M. = 506,67 g/Mol ($C_{28}H_{34}N_2O_5Si$)



Em balão de 50 mL adicionou-se 95 mg (0,12 mmol) do enecarbamato. O conjunto, contendo barra magnética, foi levado ao alto vácuo para retirar umidade durante 1 hora. Após este tempo foram adicionados 5,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio e a solução resultante foi resfriada a 0°C (banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se 0,3 mL (7 eq.; 1,32 mmol) de solução de 2 M de BH₃·S(CH₃)₂. Após término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sendo que o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Com o consumo do material de partida a solução foi novamente resfriada a 0 °C e 3,0 mL de solução de NaOH 3 *M* foi adicionado gota a gota seguidos de 3,0 mL de H₂O₂ 30%. A mistura resultante foi agitada por mais 45 minutos. Após este tempo, 5,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura transferida para um funil de separação contendo 10 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (5,0 mL), H₂O destilada (5,0 mL) e solução saturada de NaCl (5,0 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Obtiveram-se 90,5 mg (η = 91%) de produto bruto 76 na forma de um óleo claro e viscoso.

M.M. = 524,68 g/Mol ($C_{28}H_{36}N_2O_6Si$)

IV (Filme, λ_{max}): 3421, 3071, 2957, 2930, 2889, 2856, 1701, 1605, 1521, 1471, 1427, 1346, 1111, 822, 702, 609 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,16 (d, 2H aromáticos, J = 8,4 Hz); 8,05 (d, 2H aromáticos, J = 9,0 Hz); 7,73-7,17 (m, 10H aromáticos, *t*-butil); 5,08 (s, 1H, NH); 3,85-3,41 (m, 1H, 2H); 2,98 (s, 3H); 2,78 (m, 1H, OH); 1,85 (m, 1H); 1,07 (s, 9H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 148,2; 135,7; 134,7; 132,4; 130,1; 129,4; 127,5; 126,7; 123,1; 73,3; 67,8; 52,2; 42,6; 29,6; 26,9; 26,4; 19,3.



Em balão de 50 mL contendo 63 mg (0,36 mmol) do correspondente ácido 63, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionou-se 0,10 mL (0,72 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,05 mL (0,55 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionou-se 0,04 g (0,55 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃) dissolvida na menor quantidade possível de água destilada. A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em metanol anidro (CH₃OH) e a solução foi refluxada por 12 horas. Nesta última etapa ocorre o Rearranjo de Curtius com formação do enecarbamato, identificado por CCD por uma mancha ligeiramente mais polar. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo utilizado imediatamente sem purificação para a etapa de hidroboração.

M.M.= 337,53 g/Mol (C₁₈H₃₁NO₃Si)



Em balão de 50 mL adicionou-se 69 mg (0,21 mmol) do enecarbamato. O conjunto, contendo barra magnética, foi levado ao alto vácuo para retirar umidade durante 1 hora. Após este tempo foram adicionados 5,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio e a solução resultante foi resfriada a 0°C (banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se 0,25 mL (7 eq.; 1,51 mmol) de solução de 2 M de BH₃·S(CH₃)₂. Após término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sendo que o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Com o consumo do material de partida a solução foi novamente resfriada a 0°C e 1,5 mL de solução de NaOH 3 *M* foi adicionado gota a gota seguidos de 1,5 mL de H₂O₂ 30%. A mistura resultante foi agitada por mais 45 minutos. Após este tempo, 5,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura transferida para um funil de separação contendo 10 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (5,0 mL), H₂O destilada (5,0 mL) e solução saturada de NaCl (5,0 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Obtiveram-se 46 mg ($\eta = 65\%$) de produto bruto 77 na forma de um óleo claro e viscoso.

M.M.= 355,54 g/Mol (C₁₈H₃₃NO₄Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3377, 2960, 2927, 2856, 1710, 1531, 1454, 1372, 1259, 1068, 754, 702 cm⁻¹.

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,38-7,28 (m, 5H, aromático); 5,6 (s, 1H, NH); 3,87-3,38 (m, 1H, 1H, 1H); 2,9 (s, 3H); 2,8 (s, 1H, OH); 0,93 (m, 3H); 0,06 (s, 3H); -0,1 (s, 3H).



Em balão de 50 mL contendo 860 mg (3 mmol) do correspondente ácido carboxílico 63, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0°C e sob agitação magnética adicionou-se 0,84 mL (6 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,45 mL (4,5 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionou-se 0,3 g (1,8 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃) dissolvida na menor quantidade possível de água destilada. A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em terc-butanol anidro e a solução foi refluxada por 12 horas. Nesta última etapa ocorre o Rearranjo de Curtius com formação do *Enecarbamato*, identificado por CCD por uma mancha ligeiramente mais polar. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo utilizado imediatamente sem purificação para a etapa de hidroboração.

M.M.= 366,52 g/mol (C₁₈H₃₀NO₃Si)



No balão contendo o enecarbamato, o conjunto contendo barra magnética, foi levado ao alto vácuo para retirar umidade durante 1 hora. Após este tempo foram adicionados 15,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio e a solução resultante foi resfriada a 0°C (banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se 1,9 mL (7 eq.; 21 mmol) de solução de 2M de BH₃·S(CH₃)₂. Após término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sendo que o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Com o consumo do material de partida a solução foi novamente resfriada a 0 °C e 5,0 mL de solução de NaOH 3 M foi adicionado gota a gota seguidos de 5,0 mL de H₂O₂ 30%. A mistura resultante foi agitada por mais 45 minutos. Após este tempo, 5,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura transferida para um funil de separação contendo 10 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (5,0 mL), H₂O destilada (5,0 mL) e solução saturada de NaCl (5,0 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (10,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Obtiveram-se 14 mg de produto bruto hidroborado na forma de um óleo incolor.

M.M.= 354,53 g/mol (C₁₈H₃₂NO₄Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3428, 3264, 3071, 2954, 2929, 2857, 2103, 1694, 1544, 1471, 1361, 1256, 837, 702 cm⁻¹.

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,27-7,23 (m, 1H); 6,98-6,94 (m, 2H); 5,56 (s, 1H, NH); 3,98 (dd, 2H); 3,8-3,6 (m, 4H); 2,8 (m, 1H, OH); 0,92 (m, 3H); 0,1 (s, 3H); -0,03 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 145,1; 126,8; 124,8; 123,7; 73,8; 62,4; 61,45; 58,7; 52,3; 29,7; 25,7; 18,08; -4,95.



Em balão de 50 mL contendo 1,01 mg (2,96 mmol) do correspondente ácido 60, adicionaram-se 15,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0°C e sob agitação magnética adicionou-se 0,83 mL (5,92 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,43 mL (4,44 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionou-se 0,3 g (4,44 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃) dissolvida na menor quantidade possível de água destilada. A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 20,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 20,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 15 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi então evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em t-butanol anidro (t-BuOH) e a solução foi refluxada por 12 horas. Nesta última etapa ocorre o Rearranjo de Curtius com formação do enecarbamato, identificado por CCD por uma mancha ligeiramente mais polar. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo utilizado imediatamente sem purificação para a etapa de hidroboração.

M.M.= 398,01 g/mol (C₂₀H₃₂CINO₃Si)



O resíduo de reação, contendo barra magnética, foi levado ao alto vácuo para retirar umidade durante 1 hora. Após este tempo foram adicionados 15,0 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio e a solução resultante foi resfriada a 0°C (banho de gelo). Logo em seguida, adicionou-se 1,85 mL (7 eq.; 21 mmol) de solução de 2 M de BH₃·S(CH₃)₂. Após término da adição da borana o banho de gelo foi removido e a solução obtida foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, sendo que o desaparecimento do material de partida foi monitorado por CCD. Com o consumo do material de partida a solução foi novamente resfriada a 0 °C e 3,0 mL de solução de NaOH 3 *M* foi adicionado gota a gota seguidos de 3,0 mL de H₂O₂ 30%. A mistura resultante foi agitada por mais 45 minutos. Após este tempo, 5,0 mL de uma solução saturada de NaHCO₃ foram adicionados e a mistura transferida para um funil de separação contendo 15 mL de diclorometano. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (10,0 mL), H₂O destilada (10,0 mL) e solução saturada de NaCl (10,0 mL). As fases aquosas foram reunidas e lavadas com diclorometano (15,0 mL). As fases orgânicas foram combinadas, secas na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentradas sob pressão reduzida. Obteve-se o produto 78a na forma de um óleo claro e viscoso em 69% de rendimento bruto.

M.M.= 416,02 g/mol (C₂₀H₃₄CINO₄Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3452, 3329, 2953, 2937, 2855, 1699, 1503, 1474, 1364, 1258, 1127, 1102, 1070, 837, 775 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl₃**), δ ppm (*diastereoisômeros*): 7,37-7,19 (m, 4H); 5,45 (d, J= 7,7 Hz, 1H); 5,13 (s largo, 1H); 4,91 (s largo, 1H); 3,82 (dd, 1H, *J*= 2,8 Hz; *J*= 11,6Hz); 3,73-3,43 (m, 3H); 1,47 (s, 9H); 0,90 (s, 9H); 0,08 (s, 3H); 0,06 (s, 3H); -0,08 (s, 3H); -0,13 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm (*diastereoisômeros***):** 155,6; 144,04; 143,3; 134,3; 134,0; 129,6; 129,4; 127,6; 127,5; 126,5; 126,1; 124,4; 124,0; 79,6; 72,7; 62,6; 60,9; 56,6; 28,3; 25,7; 18,1; -4,6; -5,2.



Uma solução do aminoálcool **72** (46 mg; 0,13 mmols) em THF anidro (3,0 mL) foi adicionada a uma suspensão de hidreto de sódio (0,007 g; 2,5 eq; 0,32 mmols), sob atmosfera de argônio. A solução resultante foi submetida à agitação magnética a temperatura ambiente por 16 horas. Após este tempo adicionou-se à solução 20,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3×10 mL), as fases orgânicas combinadas e lavadas respectivamente com solução 5% de ácido clorídrico (10,0 mL), solução saturada de Na₂HCO₃ (10,0 mL) e solução saturada de NaCI (10,0 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo o produto na sua forma bruta como um óleo límpido e claro (m=37 mg; η =90%)

M.M.= 313,49 g/mol (C₁₄H₂₃NO₃SiS)

IV (Filme, λ_{max}): 2920, 2851, 1740, 1377, 1241, 1037, 708 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃), δ ppm: 7,30-7,25 (m, 1H); 6,98-6,96 (m, 2H); 5,61 (s, 1H, NH); 4,83 (dd, 2H); 4,23 (t, 1H); 4,10 (dd, 1H); 0,087 (s, 3H); -0,12 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 159,5; 144,2; 127,2; 126,3; 125,5; 73,9; 66,9; 59,5; 26,2; 14,7; -4,1.



Em um balão contendo a oxazolidinona protegida **81** (50 mg; 0,15 mmols) dissolvida em THF anidro (5,0 ml), sob atmosfera de argônio e resfriado a 0 °C (banho de gelo), adicionou-se lentamente o fluoreto de tetrabutilamônio, TBAF (0,12 mL; d = 0,903 g/mL; 2,5 eq; 0,38 mmols). Após o término da adição o banho de gelo foi removido e a reação mantida a temperatura ambiente por 1 hora e 40mim. Após este tempo evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo em acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica respectivamente com solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl), água e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se o produto bruto na forma de um óleo viscoso de coloração amarelada. A purificação do produto em coluna de sílica gel (eluente, hexano:acetato de etila, 15%, 30%) nos forneceu m= 28mg (η = 87%) de uma mistura de diasteroisômeros. Outra purificação em placa preparativa foi realizada obtendo-se um produto na quantidade de m=5mg e outro de m=14mg.

M.M.= 199,23 g/mol (C₈H₉NO₃S)

IV (Filme, λ_{max}): 3302, 2922, 2851, 1739, 1379, 1242, 1037, 1000, 708 cm⁻¹. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,28 (d, 2H, *J*= 7,2 Hz e *J*= 4,2 Hz); 6,99 (m, 2H); 6,8-6,6 (s, 1H, NH, *diastereoisômeros*); 5,02 (d, 1H, *J*= 4,5 Hz, *diastareoisômero majoritário*); 4,84 (d, 1H, *J*= 6,9 Hz, *diastereoisômero minoritário*); 4,40 (m, 1H, HC-N, OH); 4,12 (m, 2H, CH₂). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 160,5; 142,6; 127,5; 125,5; 124,7; 70,3; 66,2; 57,8. EM (TOF, ES⁺): m/z [M+H]: 200,0421; valor teórico: 199,0303 (C₈H₉NO₃S).


Em um balão contendo o aminoálcool protegido **73** (180 mg; 0,66 mmols) dissolvido em THF anidro (5,0 ml), sob atmosfera de argônio e resfriado a 0°C (banho de gelo), adicionou-se lentamente o fluoreto de tetrabutilamônio, TBAF (0,5 mL; d = 0,903 g/mL; 2,5 eq; 1,64 mmols). Após o término da adição o banho de gelo foi removido e a reação mantida a temperatura ambiente por 2 horas. Após este tempo evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo em acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica respectivamente com solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl), água e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se o produto bruto na forma de um óleo viscoso de coloração amarelada. A purificação do produto em coluna de sílica gel nos forneceu m= 110mg (η = 87%) do produto puro.

M.M.= 273,35 g/mol (C₁₂H₁₉NO₄S)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), \delta ppm: 7,42 (d, 1H, *J***= 3,3Hz); 7,18 (d, 1H,** *J***= 3,3Hz); 5,58 (m, 1H); 5,48 (dd, 1H,** *J***= 13,2Hz); 3,94 (m, 4H); 3,16 (br, 1H), 1,61 (s, 9H).**

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 157,2; 145,2; 130,0; 123,4; 122,7; 75,3; 71,0; 62,5; 61,1; 29,1.



Uma solução do aminodiol **84** (100 mg; 0,36 mmols) em THF anidro (5,0 mL) foi adicionada a uma suspensão de hidreto de sódio (22 mg; 2,5 eq; 0,91 mmols), sob atmosfera de argônio. A solução resultante foi submetida à agitação magnética a temperatura ambiente por 16 horas. Após este tempo adicionou-se à solução 20,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3×10 mL), as fases orgânicas combinadas e lavadas respectivamente com solução 5% de ácido clorídrico (10,0 mL), solução saturada de Na₂HCO₃ (10,0 mL) e solução saturada de NaCl (10,0 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo a mistura dos regioisômeros. Os regioisômeros foram separados em placa preparativa, obtendo-se 20mg da oxazolidinona 4,5-tiofeno-substituída **82** e 30mg da oxazolidinona 4-tiofeno substituída **83**.

Oxazolidinona 82:

M.M.= 199,23 g/mol (C₈H₉NO₃S)

IV (Filme, λ_{max}): 3302, 2922, 2851, 1739, 1379, 1242, 1037, 1000, 708 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,28 (d, 2H, *J*= 7,2 Hz e *J*= 4,2 Hz); 6,99 (m, 2H); 6,8-6,6 (s, 1H, NH, *diastereoisômeros*); 5,02 (d, 1H, *J*= 4,5 Hz, *diastareoisômero majoritário*); 4,84 (d, 1H, *J*= 6,9 Hz, *diastereoisômero minoritário*); 4,40 (m, 1H, HC-N, OH); 4,12 (m, 2H, CH₂).
RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 160,5; 142,6; 127,5; 125,5; 124,7; 70,3; 66,2; 57,8.
EM (TOF, ES⁺): m/z [M+H]: 200,0421; valor teórico: 199,0303 (C₈H₉NO₃S).

Oxazolidinona 83:

 $M.M. = 199,23 \text{ g/mol} (C_8H_9NO_3S)$

RMN-¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,5 (dd, J= 6,1 Hz e 1,1 Hz, 1H); 7,22 (d, J= 3,3 Hz, 1H); 7,06 (dd, J= 5,2 Hz e 3,6 Hz, 1H); 5,68 (d, J= 5,2 Hz,1H); 3,94 (m, 1H); 3,67 (m, 2H). **RMN-**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 161,0; 143,1; 128,2; 127,8; 127,6; 77,5; 63,5. **EM** (TOF, ES⁺): m/z [M+H]: 200,0308; valor teórico: 199,0303 (C₈H₉NO₃S).



Em um balão contendo o aminoálcool protegido **78a** (668 mg; 1,6 mmols) dissolvido em THF anidro (10,0 ml), sob atmosfera de argônio e resfriado a 0°C (banho de gelo), adicionou-se lentamente o fluoreto de tetrabutilamônio, TBAF (0,9 mL; d = 0,903 g/mL; 2,5 eq; 4,0 mmols). Após o término da adição o banho de gelo foi removido e a reação mantida a temperatura ambiente por 2 horas, obtendo um único produto bastante polar. Após este tempo evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo em acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica respectivamente com solução saturada de cloreto de amônio (NH₄Cl), água e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se o produto bruto na forma de um óleo viscoso de coloração amarelada, m= 474mg (η= 98%). O produto foi submetido imediatamente à reação de ciclização.

M.M.= 301,76 g/mol (C₁₄H₂₀CINO₄)



Uma solução do aminodiol **85** (474 mg; 1,57 mmols) em THF anidro (10,0 mL) foi adicionada a uma suspensão de hidreto de sódio (100 mg; 2,5 eq; 3,9 mmols), sob atmosfera de argônio. A solução resultante foi submetida à agitação magnética a temperatura ambiente por 16 horas. Após este tempo adicionou-se à solução 20,0 mL de solução saturada de cloreto de amônio. A mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3×10 mL), as fases orgânicas combinadas e lavadas respectivamente com solução 5% de ácido clorídrico (10,0 mL), solução saturada de Na₂HCO₃ (10,0 mL) e solução saturada de NaCl (10,0 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo a mistura dos regioisômeros em um rendimento bruto de 79%. Os regioisômeros foram separados em placa preparativa, obtendo-se as oxazolidinonas **86** e **87** numa proporção de 1:2.

Oxazolidinona 86:

M.M. = 227,64 g/mol ($C_{10}H_{10}CINO_3$)

IV (Filme, λ_{max}): 3305, 2970, 2937, 2913, 2876, 1740, 1601, 1572, 1433, 1041, 739cm⁻¹. **RMN-¹H (300 MHz, CDCI₃), \delta ppm:** 7,28 (m, 4H); 6,63 e 6,24 (s *largo*, 1H, NH, *diastereoisômeros*); 5,72 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz, *diastareoisômero minoritário*); 5,36 (d, 1H, *J*= 5,1 Hz, *diastereoisômero majoritário*); 3,83 (m, 3H, N-CH e CH₂).

RMN-¹³C (250 MHz, CDCl₃), δ ppm: 164,3; 140,6; 130,5; 129,2; 79,2; 63,0; 61,9.

Oxazolidinona 87:

M.M. = 227,64 g/mol ($C_{10}H_{10}CINO_3$)

IV (Filme, λ_{max}): 3423, 3309, 2958, 2921, 2859, 1736, 1593, 1568, 1474, 1417, 1237, 1029, 730 cm⁻¹.

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl**₃), δ ppm (*diastereoisômeros*): 7,28 (m, 4H); 6,45 e 6,27 (s, 1H, NH); 4,81 (d, 1H, *J*= 4,2 Hz); 4,59 (d, 1H, *J*= 7,2 Hz); 4,40 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 4,05 (m, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm (*diastereoisômeros***):** 160,7; 160,0; 141,2; 134,9; 130,2; 130,09; 128,9; 128,4; 126,8; 126,2; 124,8; 124,1; 75,3; 72,6; 66,6; 65,9; 58,2; 57,8.



Procedimento geral

Os adutos protegidos **54**, **55** e **89** foram acoplados a um sistema ozonizador. Esta reação de processou em CH_2Cl_2 , a $-78^{\circ}C$ sob O_3 gerado pelo ozonizador a partir de O_2 . Após observação do consumo do material de partida, adicionamos 10 equivalentes de $S(CH_3)_2$ e deixamos a reação sob agitação por aproximadamente 16 horas em temperatura ambiente, **tabela 15**.

Tabela 19.	Preparação	de β -hidrox	xi-α-ceto	ésteres
------------	------------	--------------------	-----------	---------

R	Aduto	Tempo de reação	β-hidroxi-α-ceto
	protegido (mg)	(min)	ésteres (%)
4-NO ₂ Ph ^a	54 , 200	20	91 , 82
Ph ^a	55 , 200	10	92 , 67
4-CH₃SO₂-Ph ^b	89 , 300	21	93 , 71

^a protegido com TBS

^b protegido com acetil

 β -hidro- α -ceto éster 91

M.M.= 353,44 g/mol (C₁₆H₂₃NO₆Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3501, 2953, 2929, 2859, 1736, 1519, 1348, 1254, 1086, 841 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃), δ ppm: 8,22 (d, 2H, *J*= 8,7Hz); 7,62 (d, 2H, *J*= 8,7Hz); 5,67 (s, 1H); 3,84 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,14 (s, 3H); 0,003 (s,3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 192,0; 162,5; 148,1; 143,7; 127,9; 123,8; 77,4; 52,7; 25,4; 18,1; -4,9; -5,2.

 β -hidro- α -ceto éster 92

M.M.= 308,44 g/mol (C₁₆H₂₄O₄Si)

IV (Filme, λ_{max}): 2953, 2925, 2888, 2859, 1732, 1470, 1258, 1053, 833, 780 cm⁻¹.

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,37 (m, 5H aromáticos); 5,63 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 0,9 (s, 9H); 0,12 (s, 3H); -0,03 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 193,3; 163,4; 136,9; 129,1; 127,7; 78,5; 53,0; 26,1; 18,8; - 4,2; -4,5.

 β -hidro- α -ceto éster **93**

M.M.= 314,31 g/mol (C₁₃H₁₄O₇S)

IV (Filme, λ_{max}): 3440, 2958, 2929, 2855, 1736, 1307, 1225, 1151, 1037, 771 cm⁻¹.

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,97 (d, 2H, *J*= 8,4Hz); 7,71 (d, 2H, *J*= 8,4Hz); 6,71 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,05 (s, 3H); 2,21 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 185,9; 170,2; 159,8; 142,1; 137,4; 130,1; 128,4; 78,0; 53,9; 44,9; 30,2; 20,9.



Procedimento geral

Em uma solução dos β -hidro- α -ceto ésteres **91**, **92** e **93** em metanol foram adicionados 1,2 equivalentes de acetato de amônio e 1,2 equivalentes de NaBH₃CN. A mistura foi submetida a agitação magnética em temperatura ambiente até o consumo do material de partida, **tabela 16**.

Tabela 20. Preparação de α , β -diidroxi ésteres

R	β-hidroxi-α-ceto ésteres (mg)	Acetato de amônio (mg)	NaBH₃CN (mg)	α,β-diidroxi ésteres (%)
4-NO ₂ Ph ^a	90 , 43	13	10	94 , 93
Ph ^a	91 , 71	22	17	95 , 70
$4-CH_3SO_2-Ph^b$	92 , 132	40	30	96 , 63

^a protegido com TBS

^b protegido com acetil

α,β -diidroxi éster **94**

M.M.= 355,46 g/mol (C₁₆H₂₅NO₆Si)

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCl**₃), δ ppm: 8,22 (d, 2H, *J*= 8,8Hz); 8,19 (d, 2H, *J*= 8,8Hz); 7,56 (d, 2H, *J*= 8,8Hz); 7,50 (d, 2H, *J*= 8,8Hz); 5,17 (d, 1H, *J*= 1,8 Hz, *syn*); 5,06 (d, 1H, *J*= 3,7 Hz, *anti*); 4,34 (d, 1H, *J*= 3,7 Hz, *anti*); 4,18 (m, 1H); 3,84 (s, 3H *syn*); 3,69 (s, 3H, *anti*); 0,9 (s, 9H); 0,89 (s, 9H); 0,11 (s, 3H), 0,01 (s, 3H); -0,06 (s, 3H); -0,15 (s, 3H).

 α,β -diidroxi éster **95**

M.M.= 310,46 g/mol (C₁₆H₂₆O₄Si)

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,31 (m, 5H); 5,03 (d, 1H, *J*= 2,1 Hz, *syn*); 4,91 (d, 1H, *J*= 4,2 Hz, *anti*); 4,28 (d, 1H, *J*= 4,2 Hz, *anti*); 4,13 (m, 1H); 3,75 (s, 3H *syn*); 3,62 (s, 3H, *anti*); 0,86 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,03 (s, 3H), -0,05 (s, 3H); -0,14 (s, 3H); -0,19 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 172,5; 172,2; 140,5; 139,8; 127,9; 126,42; 76,8; 76,5; 76,1; 75,6; 52,4; 51,9; 25,7; 18,2; 18,1; -4,5; -4,6; -5,0; -5,4.

 α,β -diidroxi éster **96**

M.M.= 316,33 g/mol (C₁₃H₁₆O₇S)

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,9 (d, 2H, *J*= 8,4Hz); 7,52 (d, 2H, *J*= 8,4Hz); 6,12 (d, 1H, *J*= 2,5Hz, *syn*); 6,10 (d, 1H, *J*= 3,7Hz, *anti*); 4,63 (dd, 1H, *J*= 3,7Hz e 6,0Hz); 4,40 (dd, 1H, *J*= 2,5Hz e 7,3Hz); 3,83 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,06 (s, 3H); 3,01 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); 2,14 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 171,5; 171,1; 141,1; 140,5; 128,4; 127,3; 75,2; 74,6; 72,9; 72,6; 53,1; 53,0; 44,4; 20,9; 20,7.



Em uma solução do β -hidroxi- α -ceto éster **91** (27,8mg) em 5mL de dicloroetano foram adicionados 0,01 mL (1 eq) da benzilamina e 30mg (1,6 eq) do NaBH(OAc)₃. A reação foi mantida em temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora até o consumo do material de partida, obtendo-se o produto **96** em 89% de rendimento.

M.M.= 399,22 g/mol (C₂₃H₃₃NO₃Si)

RMN-¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,8 (m, 1H, NH); 7,35 (m, 10H aromáticos); 5,53 (s, 1H); 4,84 (s, 2H); 4,57 (dd, 2H, J= 12,0Hz); 3,77 (s, 3H); 0,94 (s, 9H); 0,12 (s, 3H); 0,01 (s, 3H). **RMN-**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 171,1; 140,3; 139,2; 138,3; 136,1; 128,5-126,1; 64,9; 60,3; 58,2; 55,5; 52,7; 51,3; 43,7; 29,6; 25,6; 20,9; 18,1; 14,1; -5,0; -5,5.



Adicionou-se a quinidina (10,0 g; 30,8 mmol) em uma solução formada por KBr (36,7 g; 308 mmol; 10 eq) em 150 mL de ácido fosfórico 85% (H₃PO₄) em temperatura ambiente. A mistura foi mantida sob agitação magnética por 7 dias em uma temperatura de 100 °C. Após este período a mistura foi levada a temperatura ambiente e adicionada lentamente a uma solução gelada de KOH (25%, 1L). O pH foi ajustado para 8 utilizando solução aquosa de amônia e extraída com CHCl₃. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl e seca sob K₂CO₃. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna de sílica gel [eluente MeOH:CHCl₃ (10% - 25%)]. O produto foi dissolvido em NH₃-MeOH e o concentrado da filtração resultou no produto sólido. O produto foi recristalizado em MeOH-H₂O, o sólido formado foi separado da fase aquosa por meio de centrifugação, que após seco se apresentou como um sólido de coloração clara e aspecto amorfo. Não foi calculado rendimento.

M.M.= 310,39 g/mol (C₁₉H₂₂N₂O₂)

[α]_D²²**=** +79,5° (c 1.00, MeOH)

IV (Filme, λ_{max}): 3500-3100; 2935; 2958; 2878; 1614; 1512; 1467; 1237; 1018; 856 cm⁻¹.

RMN-¹**H** (**300 MHz, CDCI**₃), δ ppm: 8,71 (d, 1H, *J*= 4,2 Hz); 8,63 (m, 1H); 7,95 (d, 1H, *J*= 9,3 Hz); 7,63 (dd, 1H, *J*= 3,9 Hz); 7,29 (dd, 1H, *J*= 2,7 Hz); 6,02 (s, 1H, NH); 4,07 (d, 1H, J= 5,7 Hz); 4,01 (d, 1H, J= 12,9 Hz); 3,4-3,23 (m, 1H); 2,99 (dd, 1H, *J*= 13,2 Hz); 2,59 (d, 1H, J= 14Hz); 1,92 (m, 1H); 1,74 (m, 2H); 1,48 (m, 2H); 1,03 (t, 1H); 0,89 (m, 1H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 156,7; 146,7; 142,9; 131,3; 126,6; 122,4; 119,1; 104,2; 77,9; 72,7; 56,7; 53,6; 46,0; 32,5; 27,1; 23,6; 23,3; 22,2; 20,1; 12,7; 7,08.



Em uma solução de *p*-nitrobenzaldeído (68 mg, 0,4 mmol), 14 mg (0,04 mmol) de QD-4 em 1,0 ml de DMF a -55°C foram adicionados 100 μ l (0,52 mmol) de acrilato de 1,1,1,3,3,3hexafluorisopropil. A solução resultante foi mantida a por 3 horas a -55°C e a temperatura ambiente por aproximadamente 12 horas. Após este período adicionou-se 3 ml de uma solução 0,1 *M* de HCl e a reação foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com porções sucessivas de NaHCO₃ e solução saturada de NaCl e seca sob Na₂SO₄. A purificação foi realizada em placa preparativa em eluente Hexano: acetato de etila 30%. Obtiveram-se 74 mg (44%) do aduto na forma de óleo amarelado e 18 mg da dioxanona na forma de óleo incolor.

Aduto de MBH quiral (105)

M.M.= 373,2 g/mol (C₁₃H₉F₆NO₅) IV (Filme, λ_{max}): 3423, 1748, 1523, 1348, 1286, 1229, 1196, 1111 cm⁻¹. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,20 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz); 7,57 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 6,66 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 5,78-5,72 (m, 2H); 2,79 (s, 1H). [α]_{D²⁴} obtido= -37,3° (c 1.01, CHCl₃); [α]_{D²²} lit.= -39,7° (c 1.01, CHCl₃)

Dioxanona (106)

M.M.= 356,29 g/mol (C₁₇H₁₂N₂O₇)

IV (Filme, λ_{max}): 2925, 1752, 1531, 1352, 1258, 1111 cm⁻¹.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), \delta ppm: 8,33 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz); 8,30 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,79 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 7,64 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz); 6,74 (d, 1H, *J*= 2,1 Hz); 6,62 (s, 1H); 5,92 (s, 1H); 5,42 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz).



Em balão de 50 mL contendo 446 mg (1,3 mmol) do correspondente ácido, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionou-se 0,4 mL (2,6 mmol; 2 eq.; d = 0.726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,2 mL (1,9 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionouse 0,13 g (1,9 mmol; 1,5 eg.) de azida de sódio (NaN₃). A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. Adicionou-se 10 mL de H₂O e a solução resultante foi mantida sob refluxo por 18 horas. A reação foi extraída com acetato de etila e lavada com solução saturada de NaCl e seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Obtevese m=384mg (n= 93%) do produto na forma de óleo viscoso amarelado. Não houve necessidade de purificação.

M.M.= 312,48 g/mol (C₁₉H₂₄O₂Si)

IV (Filme, λ_{max}): 3072, 2958, 2933, 2855, 1715, 1470, 1425, 1111 cm⁻¹.

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,70 (dd, 4H aromáticos); 7,43 (m, 6H aromáticos); 4,17 (s, 2H); 2,2 (s, 3H); 1,12 (s, 9H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 208,4; 135,2; 132,5; 129,6; 127,7; 69,9; 26,7; 19,2; 14,2.



Em balão de 50 mL contendo 650 mg (2,2 mmol) do correspondente ácido, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0°C e sob agitação magnética adicionou-se 0,65 mL (4,4 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,3 mL (3,3 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionouse 0,2 g (3,3 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃). A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. Em uma alíquota de 50 mg do isocianato, adicionou-se 10 mL de H₂O e a solução resultante foi mantida sob refluxo por 18 horas. A reação foi extraída com acetato de etila e lavada com solução saturada de NaCl e seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se m=40,7mg (η = 89%) do produto na forma de óleo viscoso amarelado. A purificação foi realizada em coluna de sílica gel.

M.M.= 270,46 g/mol (C₁₃H₂₂O₂SSi)

RMN-¹**H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm:** 7,45 (dd, *J* = 3,6 Hz, 1H); 7,22 (m, 2H); 5,43 (s, 1H); 2,4 (s, 3H); 1,15 (s, 9H); 0,31 (s, 3H); 0,25 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 199,3; 146,1; 126,5; 125,0; 124,2; 92,6; 20,8; 18,1; -4,5.



Em balão de 50 mL contendo 452 mg (1,5 mmol) do correspondente ácido, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0°C e sob agitação magnética adicionou-se 0,42 mL (3,0 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,22 mL (2,25 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionouse 0,15 g (2,25 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃). A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. Em uma alíquota de 50 mg do isocianato, adicionou-se 10 mL de H₂O e a solução resultante foi mantida sob refluxo por 18 horas. A reação foi extraída com acetato de etila e lavada com solução saturada de NaCl e seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Obteve-se m=41,6mg (n= 91%) do produto na forma de óleo viscoso amarelado. A purificação foi realizada em coluna de sílica gel.

M.M.= 271,45 g/mol (C₁₂H₂₁NO₂SSi)

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,47 (d, 1H, *J*= 2,9 Hz); 7,19 (d, 1H, *J*= 3,1Hz); 5,44 (s, 1H); 2,41 (s, 3H); 1,16 (s, 9H); 0,31 (s, 3H); 0,26 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 206,4; 165,2; 142,5; 119,6; 93,0; 20,7; 14,5; -4,5.



Em uma solução do β -hidroxi- α -ceto éster **100** (344 mg) em 10mL de dicloroetano foram adicionados 0,0133 mL (1,2 eq) da benzilamina e 34mg (1,6 eq) do NaBH(OAc)₃. A reação foi mantida em temperatura ambiente por aproximadamente 1 hora até o consumo do material de partida, obtendo-se o produto **101** em 45% de rendimento.

M.M.= 429,62 g/mol (C₂₄H₃₅NO₄Si)

RMN-¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,4 (m, 10H aromáticos); 6,85 (m, 1H, NH); 5,61 (s, 1H); 5,43 (s, 1H); 4,57 (dd, 2H, J= 12,6Hz); 3,8 (s, 3H); 0,95 (s, 9H); 0,15 (s, 3H); -0,01 (s, 3H). **RMN-**¹³**C** (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 165,2; 164,1; 139,1; 139,2; 138,3; 136,1; 128,5-126,1; 114,0; 64,9; 60,3; 58,2; 55,5; 43,7; 29,6; 25,6; 20,9; 18,1; 14,1; -5,0; -5,5.



Em balão de 50 mL contendo 200 mg (0,61 mmol) do correspondente ácido, adicionaram-se 5,0 mL de acetona. A solução foi resfriada a 0°C e sob agitação magnética adicionou-se 0,17 mL (1,2 mmol; 2 eq.; d = 0,726 g/mL) de trietilamina recentemente destilada e 0,1 mL (0,9 mmol; 1,5 eq.; d = 1,135 g/mL) de cloroformato de etila. A solução foi agitada a 0 °C por 45 minutos e a formação do anidrido misto foi verificada por CCD. Após este tempo adicionouse 0,06 g (0,9 mmol; 1,5 eq.) de azida de sódio (NaN₃). A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou o consumo do anidrido misto e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado e a fase orgânica foi lavada com 10,0 mL de água destilada gelada, seguidos de 10,0 mL de solução saturada de NaCl. As fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica seca na presença de sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foram adicionados 10 mL de tolueno anidro e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. Adicionou-se 10 mL de H₂O e a solução resultante foi mantida sob refluxo por 18 horas. A reação foi extraída com acetato de etila e lavada com solução saturada de NaCl e seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Obtevese o produto na forma de óleo claro (η = 65%). A purificação foi realizada em coluna de sílica gel.

M.M.= 298,88 g/mol (C₁₂H₂₁NO₂SSi)

RMN-¹**H** (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,41 (d, 1H, *J*= 2,9Hz); 7,25 (d, 1H, *J*= 3,1Hz); 4,99 (s, 1H); 2,15 (s, 3H); 0,96 (s, 9H); 0,01 (s, 3H); 0,03 (s, 3H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ ppm: 208,6; 140,6; 134,5; 129,7; 128,2; 125,8; 123,9; 80,5; 25,7; 23,9; 18,1; -4,94; -5,17.

6. ESPECTROS



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) de produto **46**



Espectro de RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) do produto **46**



Espectro no IV do produto 46 (filme)



Espectro de RMN-¹H (500MHz, CDCI₃) de produto **47**



Espectro de RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) do produto **47**





Espectro de RMN-¹H (250MHz, CDCI₃) de produto **34**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **34**



Espectro no IV do produto 34 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) de produto **48**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **48**



Espectro no IV do produto 48 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) de produto **33**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **33**



Espectro no IV do produto 33 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) de produto **49**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **49**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) de produto **50**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **50**





Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) de produto **51**





Espectro no IV do produto 51 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) de produto **52**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **52**



Espectro no IV do produto 52 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) de do produto **53**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) de produto 53


Espectro no IV de produto 53 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **54**



206



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **55**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **55**





Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **57**



Espectro de RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) do produto **57**



Espectro no IV do produto 57 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **58**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **58**





Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto 59



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **59**



Espectro de RMN-¹H (250MHz, metanol-d₄) do produto **60**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, metanol-d₄) do produto **60**



Espectro no IV do produto 60 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **61**





Espectro no IV do produto 61 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **62**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **62**





Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **63**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **63**



Espectro no IV do produto 63 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto 63a







Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **72**





Espectro no IV do produto 72 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **73**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **73**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **84**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **84**



Espectro no IV do produto 84 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **83**



Espectro de RMN-¹³C (300MHz, CDCl₃) do produto **83**



Espectro de DEPT-135 do produto 83





Espectros de irradiação do produto 83



Espectro de massa de alta resolução do produto 83



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **81**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **81**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **82**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **82**





Espectro de NOESY do produto 82



Espectro de NOESY do produto 82



de COSY (500 MHz,CDCl₃) do produto 82









Espectro no IV do produto 78a (filme)








o de COSY (300MHz, CDCl₃) do produto **86**



Espectro no IV do produto 86 (filme)





Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **87**





Espectro de COSY (300MHz,CDCl₃) do produto 87



Espectro no IV do produto 87 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto 74a



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto 74a



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **91**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **91**



Espectro no IV do produto 91 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **92**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **92**



Espectro no IV do produto 92 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do aduto 4-metanosulfonil-substituído.



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do aduto 4-metanosulfonil-substituído



Espectro no IV do aduto 4-metanosulfonil-substituído (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do aduto 4-metanosulfonil-substituído protegido



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do aduto 4-metanosulfonil-substituído protegido



Espectro no IV do aduto 4-metanosulfonil-substituído protegido (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **93**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **93**



Espectro no IV do produto 93 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **94**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **95**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **95**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **96**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **96**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **97**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **97**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCI₃) do produto **99**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **99**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **100**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **100**



Espectro no IV do produto 100 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **101**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **101**



Espectro no IV do produto 101 (filme)





Espectro de RMN-¹³C (125MHz, CDCl₃) do produto **103**







Espectro no IV do produto 105 (filme)



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **106**



Espectro no IV do produto 106 (filme)





Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **68**





Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **109**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **109**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **110**



Espectro de RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃) do produto **110**



Espectro de RMN-¹H (300MHz, CDCl₃) do produto **112**

