

**Universidade Estadual de Campinas**

**Instituto de Química**

**Departamento de Química Orgânica**



**Reação de Morita-Baylis-Hillman em Química Orgânica. 1- Estudos Mecanísticos por Espectrometria de Massas. 2-Síntese de Fármacos, Síntese Diastereosseletiva de 1,2-Amino-alcoóis via Rearranjo de Curtius.**

Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do Curso de Pós-graduação do Instituto de Química, para obtenção do título de “*Doctor Scientiae*”.

*Tese de Doutorado*

**Giovanni Wilson Amarante**

**Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho**  
Orientador

Campinas, 2009

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE  
QUÍMICA DA UNICAMP**

Am13r      Amarante, Giovanni Wilson.  
Reação de *Morita-Baylis-Hillman* em química orgânica. 1-Estudos mecanísticos por espectrometria de massas. 2-Síntese de fármacos, síntese diastereosseletiva de 1,2-amino-alcoóis via rearranjo de Curtius / Giovanni Wilson Amarante. -- Campinas, SP: [s.n], 2009.

Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho.

Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Reação de *Morita-Baylis-Hillman*. 2. Mecanismo de reação. 3. ESI/MS. 4. Síntese de fármacos. I. Coelho, Fernando Antônio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

**Título em inglês:** The Morita-Baylis-Hillman reaction in organic chemistry. 1- Mechanistic studies by mass spectrometry. 2-Synthesis of drugs, diastereoselective synthesis of 1,2-aminoalcohols via Curtius rearrangement

**Palavras-chaves em inglês:** Morita-Baylis-Hillman reaction, Reaction mechanism, ESI/MS, Synthesis of drugs

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Doutor em Ciências

**Banca examinadora:** Fernando Antônio Santos Coelho (orientador), Peter Bakuzis (IQ-UnB), Vitor Francisco Ferreira (IQ-UFF), Luiz Carlos Dias (IQ-UNICAMP), Paulo César Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP)

**Data de defesa:** 21/08/2009

*Dedico esta Tese à minha esposa, FERNANDA, pelo apoio, incentivo, paciência, companheirismo, carinho, e sobretudo, pelo Amor. Obrigado pela sua existência!*

*Dedico esta Tese aos meus pais, José Luís e Dirlene, e à minha avó, Lucy, pelo apoio, incentivo, pelas orações; desde meu primeiro dia de aula fizeram até o impossível para que esta data se tornasse realidade!*

*Aos meus irmãos, Adriano e Giuliano, às minhas cunhadas, Lucimar e Rosimeire,  
aos meus sobrinhos, Leonardo, Danielle e Giovanna, sei que mesmo a distância  
sempre torceram por mim!*

*À família Braga, agora também minha família, Célio, Vânia, Guilherme, Gustavo e  
Karina, obrigado pela torcida!*

*À toda minha família pelo incentivo.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Deus;

Ao Prof. Fernando Coelho, pela oportunidade, confiança, apoio, incentivo, discussões sobre esse trabalho de Tese. Saiba que foi um dos responsáveis pelo meu crescimento e amadurecimento como profissional. Agradeço pelas conversas, conselhos e por muitas vezes dividir suas experiências de vida, que certamente me ajudaram a crescer como pessoa;

Aos amigos, Brunoviskis, Julioviskis, Manolo, Cilene, Patica, Niltão, Marla, Rodrigo, Renan, Juzinha, Kristerson, Antônio Burtoloso (Tonhão), Paulo Paioti, Fabrício, Marcelão, Wanda Almeida, Pablito, Diogo (Frodo), Marília, Paula, Jorge, Angélica, Diogo Ludtke, Ilton, Thaís, Nathália, Luís Gustavo, Paty Prediger, Ricardo Porto, Roberta, Fernanda Gadini, Dimas, Sávio, Carla, Marco, pelas conversas, pelos momentos de descontração, são pessoas realmente especiais;

Aos alunos de iniciação científica, Mayra, Robert (de Niro) e Joel Smith (American Boy), pela seriedade, pelos trabalhos desenvolvidos, e sobretudo, pela amizade, são alunos de grande futuro;

Aos demais colegas do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos da UNICAMP;

Aos demais colegas dos laboratórios dos Prof.(s) Carlos Roque Duarte Correia, Ronaldo Aloise Pilli e Luiz Carlos Dias;

Aos professores Luiz Carlos Dias, Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda e Antônio Cláudio Herrera Braga pelas contribuições no exame de qualificação deste trabalho;

Aos professores e colaboradores, Prof. Marcos Nogueira Eberlin (Laboratório de espectrometria de Massas), Dr. Feliu Maseras (Tarragona, Espanha, cálculos teóricos), Prof. Pierre Mothé Esteves (UFRJ, cálculos teóricos);

Aos técnicos e funcionários do IQ-UNICAMP;

À estrutura do IQ-UNICAMP;

À FAPESP pela bolsa de doutorado (Processo: 05/02373-2).

# Giovanni Wilson Amarante

---

## 1. Formação Acadêmica

---

- 2005 - 2009** Doutorado em Química.  
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil  
Título: Reação de Morita-Baylis-Hillman em Química Orgânica. 1-Estudos mecanísticos por espectrometria de Massas. 2-Síntese de fármacos, síntese diastereosseletiva de 1,2 Amino-alcoóis via rearranjo de Curtius.  
Orientador: Prof. Fernando Antônio Santos Coelho.  
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.
- 2003 - 2005** Mestrado em Química.  
Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Juiz de Fora, Brasil  
Título: Síntese de Compostos Anfifílicos derivados da D-Galactose, Potenciais Agentes Surfactantes.  
Orientador: Prof. Mauro Vieira de Almeida.  
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
- 2000 - 2004** Graduação em Licenciatura em Química.  
Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Juiz de Fora, Brasil
- 2000 - 2003** Graduação em Bacharelado em Química.  
Universidade Federal de Juiz de Fora, UFJF, Juiz de Fora, Brasil  
Título: Síntese de nitrocompostos análogos da Talidomida.  
Orientador: Prof. Mauro Vieira de Almeida.  
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

## 2. Produção científica

---

### 2.1. Publicações em revistas indexadas:

Amarante, G. W.; Benassi, M.; Milagre, H. M. S.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. "Brønsted Acid-Catalyzed Morita-Baylis-Hillman Reaction: A New Mechanistic View for (Thio)ureas Revealed by ESI-MS and DFT Calculations" *Chemistry: A European Journal* **2009**, no prelo.

Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. "Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry." *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 3031-3037.

Amarante, G. W.; Coelho, F. "Organocatalysis reactions with chiral amines. Mechanistic aspects and use on organic synthesis." *Química Nova* **2009**, *32*, 469-481.

Porto, R. S.; Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Poppi, R. J.; Coelho, F. "Improved catalysis of Morita-Baylis-Hillman reaction. The strong synergic effect using both an imidazolic ionic liquid and a temperature." *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1184-1187.

Amarante, G. W. "Ozone: A Versatile Oxidizing Agent in Academic Syntheses and Industrial Processes." *Synlett (Stuttgart)* **2009**, 155-156.

Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. "Acyloins from Morita-Baylis-Hillman adducts: an alternative approach to the racemic total synthesis of Bupropion." *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 3744-3748.

De Almeida, M. V.; Teixeira, F. M.; De Souza, M. V. N.; Amarante, G. W.; Alves, C. C. S.; Cardoso, S. H.; Mattos, A. M.; Ferreira, A. P.; Teixeira, H. C. "Thalidomide Analogs from Diamines: Synthesis and Evaluation as Inhibitors of TNF-alpha Production." *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2007**, *55*, 223-226.

De Almeida, M. V.; De Souza, M. V. N.; Barbosa, N. R.; Silva, F. P.; Amarante, G. W.; Cardoso, S. H. "Synthesis and antimicrobial activity of pyridine derivatives substituted at C-2 and C-6 positions." *Letters in Drug Design & Discovery* **2007**, *4*, 149-153.

De Almeida, M. V.; Le Hyaric, M.; Amarante, G. W.; Silva-Lourenço, M.; Lima-Brandão, M. "Synthesis of Amphiphilic Galactopyranosyl diamines and amino alcohols as antitubercular agents." *European Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *42*, 1076-1083.

Amarante, G. W.; Benassi, M.; Sabino, A. A.; Esteves, P. M.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. "Formation of substituted N-oxide hydroxyquinolines from o-nitrophenyl Baylis Hillman adduct: a new key intermediate intercepted by ESI-(+)-MS(/MS) monitoring." *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 8427-8431.

De Souza, M. V. N.; De Almeida, M. V.; Le Hyaric, M.; Cardoso, S. H.; Amarante, G. W. "Methods of preparation and biological activity of quinolic acid and derivatives." *Química Nova* **2003**, *26(5)*, 694-698.

## 2.2. Patente:

Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. Processo para Produção de Aciloínas e Processo para Produção de Fármacos Patente Brasileira Nº PI0900158-1, de 07 de janeiro de 2009.

## 2.3. Trabalhos apresentados em congressos internacionais:

Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Rezende, P.; Coelho, F. "Acyloins from Morita-Baylis-Hillman adducts: An alternative approach for the total synthesis of bupropion." In: 9th

Tetrahedron Symposium, 2008, Berkeley, USA. Abstract book-9th Tetrahedron Symposium, 2008. v. P1.12.

Amarante, G.W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. "The dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry." In: 10th Tetrahedron Symposium, 2009, Paris, França. Abstract book-10th Tetrahedron Symposium, 2009. v. A.064.

Amarante, G.W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. "Curtius rearrangement in Morita-Baylis-Hillman adducts: An expeditious approach to the diastereoselective synthesis of 1,2-aminoalcohols." In: 10th Tetrahedron Symposium, 2009, Paris, França. Abstract book-10th Tetrahedron Symposium, 2009. v. C.094.

2.4. Participação em eventos internacionais: 9th Tetrahedron Symposium, Berkeley, USA, Julho, 2008 e 10th Tetrahedron Symposium, Paris, França, Junho, 2009.

# ÍNDICE

|   |           |
|---|-----------|
| Resumo  | xxi       |
| Abstract  | xxiii     |
| Lista de Esquemas   | xxv       |
| Lista de Figuras  | xxix      |
| Lista de Tabelas  | xxxiii    |
| <b>1. Considerações Gerais e Metodologia de trabalho</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1 Considerações Gerais  | 1         |
| 1.2 A reação de Morita-Baylis-Hillman   | 2         |
| 1.2.1 Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman e as novas propostas referentes à etapa de transferência de próton   | 3         |
| <b>2. Objetivos</b>   | <b>9</b>  |
| <b>3. Espectrometria de massas no estudo de mecanismos de reações. O Mecanismo da reação de MBH é dualístico?</b>   | <b>11</b> |
| 3.1 Ionização por Electrospray (ESI)  | 11        |
| 3.2 Resultados e discussões   | 13        |
| <b>4. (Tio)uréias na catálise via ácido de Bronsted na reação de Morita-Baylis-Hillman. Avaliação do papel desses organocatalisadores por ESI-MS(/MS) e cálculos teóricos</b> | <b>22</b> |
| 4.1 Introdução  | 22        |
| 4.2 Resultados e discussões   | 24        |
| <b>5. Síntese de antibióticos da classe do ácido 4-Fluoroquinolônico. Síntese do antibiótico Norfloxacina</b>   | <b>35</b> |
| 5.1 Introdução  | 35        |
| 5.2 Resultados e discussões   | 38        |
| <b>6. Síntese assimétrica de um análogo do DFP, um potente inibidor seletivo da enzima COX-2</b>  | <b>55</b> |
| 6.1 Introdução  | 55        |
| 6.2 Resultados e discussões   | 58        |
| <b>7. Rearranjo de Curtius aplicado em adutos de Morita-Baylis-Hillman. Síntese de aciloínas e aplicação sintética, síntese diastereosseletiva de 1,2-</b>                    | <b>86</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>amino-alcoóis e aplicação na síntese da (+/-) Espisulosina</b>                                    |            |
| 7.1 Introdução   | 86         |
| 7.2 Resultados e discussões  | 90         |
| <b>8. Conclusões</b>   | <b>113</b> |
| <b>9. Parte experimental e seção de espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C</b> | <b>115</b> |
| <b>9.1 Parte experimental – Considerações Gerais</b>   | <b>116</b> |
| <b>9.2 Parte experimental referente ao capítulo 4</b>  | <b>119</b> |
| 9.2.1 Reação de MBH monitorada por ESI-MS do derivado do 2-Tiazolcarboxaldeído                       | 120        |
| <b>9.3 Parte experimental referente ao capítulo 5</b>  | <b>123</b> |
| 9.3.1 Preparação do aldeído <b>21</b>  | 124        |
| 9.3.2 Preparação dos adutos de MBH <b>18</b> e <b>22</b>   | 126        |
| 9.3.3 Preparação das quinolinas <b>19</b> e <b>23</b>  | 130        |
| 9.3.4 Preparação do trifluoroacetato <b>26</b>   | 133        |
| 9.3.5 Preparação da quinolina <b>27</b>  | 135        |
| 9.3.6 Preparação da quinolina <b>28</b>  | 137        |
| 9.3.7 Preparação do ácido carboxílico <b>29</b>  | 139        |
| 9.3.8 Preparação da quinolona <b>30</b>  | 141        |
| 9.3.9 Preparação do ácido carboxílico <b>31</b>  | 143        |
| 9.3.9.1 Preparação da Norfloxacina ( <b>13</b> )   | 145        |
| <b>9.4 Parte experimental referente ao capítulo 6</b>  | <b>147</b> |
| 9.4.1 Preparação dos adutos de MBH <b>33</b> e <b>44</b>   | 148        |
| 9.4.2 Preparação dos compostos acetilados <b>34</b> e <b>47</b>                                      | 152        |
| 9.4.3 Preparação dos cinamatos <b>35</b> e <b>45</b>   | 156        |
| 9.4.4 Preparação dos alcoóis <b>37</b> e <b>48</b>   | 161        |
| 9.4.5 Preparação do epoxi-álcool <b>46</b>   | 165        |
| 9.4.6 Preparação do mesilato <b>46a</b>  | 169        |
| 9.4.7 Preparação do epóxido <b>49</b>  | 171        |
| 9.4.8 Preparação dos alcoóis <b>50</b> e <b>51</b>   | 173        |
| 9.4.9 Preparação da $\alpha$ -hidroxicetona <b>41</b>  | 176        |

|            |  |                    |            |
|------------|--|--------------------|------------|
| 9.4.9.1    | Preparação do éster                                | <b>52</b>          | 178        |
| 9.4.9.2    | Preparação do ácido isopropoxiacético              | <b>40</b>          | 180        |
| 9.4.9.3    | Preparação do cetoéster                            | <b>53</b>          | 182        |
| 9.4.9.4    | Preparação da lactona                              | <b>42</b>          | 184        |
| 9.4.9.5    | Preparação do diisopropilideno derivado da frutose | <b>55</b>          | 186        |
| 9.4.9.6    | Preparação da cetona                               | <b>56</b>          | 188        |
| <b>9.5</b> | <b>Parte experimental referente ao capítulo 7</b>  |                    | <b>190</b> |
| 9.5.1      | Preparação dos adutos de MBH                       | <b>18, 66 a 73</b> | 191        |
| 9.5.2      | Preparação dos adutos sililados                    | <b>74 a 82</b>     | 202        |
| 9.5.3      | Preparação dos ácidos carboxílicos                 | <b>83 a 91</b>     | 214        |
| 9.5.4      | Preparação das aciloínas                           | <b>92 a 100</b>    | 227        |
| 9.5.5      | Preparação do álcool                               | <b>114</b>         | 240        |
| 9.5.6      | Preparação do diol                                 | <b>115</b>         | 242        |
| 9.5.7      | Preparação da cetona                               | <b>113</b>         | 245        |
| 9.5.8      | Preparação do Bupropion                            | <b>(55)</b>        | 247        |
| 9.5.9      | Preparação dos 1,2-amino-alcoóis                   | <b>101 a 112</b>   | 250        |
| 9.5.9.1    | Preparação do aldeído                              | <b>119</b>         | 271        |
| 9.5.9.2    | Preparação do aduto de MBH                         | <b>120</b>         | 273        |
| 9.5.9.3    | Preparação do aduto de MBH sililado                | <b>121</b>         | 275        |
| 9.5.9.4    | Preparação do ácido carboxílico                    | <b>122</b>         | 277        |
| 9.5.9.5    | Preparação da aciloína                             | <b>123</b>         | 279        |
| 9.5.9.6    | Preparação do amino-álcool                         | <b>124</b>         | 282        |
| 9.5.9.7    | Preparação do amino-álcool                         | <b>125</b>         | 284        |
| 9.5.9.8    | Preparação da (+/-) Espisulosina                   | <b>(56)</b>        | 286        |

## RESUMO

Esse trabalho de doutorado visou explorar a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) nos aspectos relacionados ao seu mecanismo e a utilização de seus adutos, como substratos para síntese de moléculas com propriedades biológicas.

Realizamos estudos mecanísticos dessa reação, utilizando ESI-MS, sendo possível, interceptar e caracterizar, em fase gasosa, intermediários dessa reação. Outro estudo nos permitiu re-avaliar o comportamento de (tio)uréias como catalisadores desta reação. Neste trabalho, propomos um mecanismo com a participação de (tio)uréias na reação de MBH.

Na segunda parte deste trabalho de tese visamos a utilização de adutos de MBH na síntese de moléculas de interesse biológico. Sendo assim, realizamos a síntese de esqueletos 4-fluoroquinolônicos. Para tal, utilizamos adutos de MBH derivados do o-nitrobenzaldeído. Em particular, estudamos o mecanismo de uma etapa desta síntese, uma ciclização em TFA. Neste estudo, um novo intermediário chave foi caracterizado por ESI-MS. Após 4 etapas sequenciais preparamos a Norfloxacin.

Outro alvo foi a síntese enantiosseletiva de um análogo do DFP. Neste trabalho, utilizamos um aduto de MBH que após 3 etapas obtivemos um álcool alílico derivado, que foi submetido às condições de epoxidação de Sharpless. Estes epóxidos foram submetidos a uma reação de abertura de anel e oxidação benzílica mediada por Pd(II). Após 2 etapas, concluímos a síntese dos dois enantiômeros análogos do DFP.

A última parte deste trabalho consistiu no emprego do rearranjo de Curtius em adutos de MBH onde preparamos aciloínas, que ao serem tratadas com diferentes aminas, forneceram 1,2-amino-alcoóis em altas seletividades. A primeira estratégia foi aplicada na síntese do (+/-)-bupropion e a segunda estratégia permitiu a síntese diastereosseletiva da (+/-)-episulosina.

## ABSTRACT

This work explored the Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction. Mechanistic aspects are explored as well as the uses of its adducts as substrates for the synthesis of biologically active compounds.

Using ESI-MS, we describe mechanistic studies of this reaction, intercepted and characterized intermediates under gas phase conditions. Using the same method, we re-evaluated the behavior of (thio)ureas as organocatalysts in the MBH reaction. In this work we propose a new mechanistic view for the role of (thio)ureas as Brønsted-acid catalysts in the MBH reaction.

In the second part of this thesis, we used the MBH adducts to prepare substances with pharmaceutical properties. Thus, we synthesized a 4-fluorquinolone skeleton. As starting materials, we used MBH adducts from *o*-nitrobenzaldehyde. In particular, we studied one step of this synthesis, an intramolecular cyclization in presence of TFA. We used ESI-MS to intercept and characterize a new key intermediate for this reaction. After 4 steps, the antibiotic Norfloxacin was prepared.

We also propose the enantioselective synthesis of DFP (5,5-dimethyl-3-(2-propoxy)-4-(4-methanesulfonylphenyl)-2-(5*H*)-furanone) analogues. We used a MBH adduct as a starting material, and after 3 steps we prepared an allylic alcohol derivative. This compound was then used in the asymmetric Sharpless epoxidation methodology. In the final steps, we used palladium to catalyze stereoselective ring opening and a sequential benzylic oxidation. After 2 steps, we concluded the synthesis of both enantiomers of the DFP analogues.

In the last part of this work, we used the Curtius rearrangement on Morita-Baylis-Hillman adducts to prepare acylouins. They were treated with different types of amines to give diastereoselective 1,2-aminoalcohols. The first strategy was applied in the synthesis of the (+/-)-bupropion and the second was used in the diastereoselective synthesis of the (+/-)-spisulosine.

## LISTA DE ESQUEMAS

|  |    |
|--|----|
| Esquema 1. Reação de Morita-Baylis-Hillman.  | 2  |
| Esquema 2. Mecanismo geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.   | 4  |
| Esquema 3. Evidência estrutural para o mecanismo da reação de MBH.   | 5  |
| Esquema 4. Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.   | 6  |
| Esquema 5. Reação de MBH monitorada por ESI-MS.  | 13 |
| Esquema 6. Íons interceptados e caracterizados na reação de MBH entre benzaldeído, acrilato de metila e DABCO no tempo t = 0 min.  | 15 |
| Esquema 7. Íons interceptados e caracterizados na reação de MBH entre benzaldeído, acrilato de metila e DABCO no tempo t = 10 min. | 18 |
| Esquema 8. Reação de MBH conduzida por Connon e colaboradores.   | 23 |
| Esquema 9. Reação de MBH monitorada por ESI-MS(/MS).   | 25 |
| Esquema 10. Reação de MBH investigada computacionalmente.  | 28 |
| Esquema 11. Reação de MBH analisada computacionalmente.  | 30 |
| Esquema 12. Ciclo catalítico para a reação de MBH em presença de (tio)uréia com metanol como solvente.                             | 34 |
| Esquema 13. Metodologia utilizada por Koga e colaboradores para a síntese dos esqueletos fluoroquinolônicos.                       | 37 |
| Esquema 14. Metodologia utilizada por Chu para a síntese dos esqueletos fluoroquinolônicos.  | 38 |
| Esquema 15. Análise retrossintética para preparação de quinolonas a partir de aduto de MBH.  | 39 |
| Esquema 16. Reação de obtenção do aduto de MBH <b>18</b> .   | 39 |
| Esquema 17. Síntese do <i>N</i> -óxido hidroxiquinolina <b>19</b> .  | 40 |
| Esquema 18. Preparação do aduto de MBH <b>22</b> .   | 41 |
| Esquema 19. Reação descrita por Kim para preparação de <i>N</i> -óxido de quinolinas.  | 44 |
| Esquema 20. Síntese do derivado <i>N</i> -óxido de hidroxiquinolina <b>23</b> .  | 45 |
| Esquema 21. Mecanismo proposto por Kim para formação de <b>25</b> .  | 45 |
| Esquema 22. Reação de obtenção da quinolina <b>19</b> monitorada por ESI-MS.   | 46 |
| Esquema 23. Mecanismo estendido contendo um novo intermediário <b>26</b> para a  | 49 |

|   |    |
|---|----|
| síntese de <b>19</b> a partir de adutos de MBH <b>18</b> .  |    |
| Esquema 24. Redução seletiva do <i>N</i> -óxido para quinolona <b>27</b> .                                  | 49 |
| Esquema 25. Síntese da quinolona <i>N</i> -alquilada <b>28</b> .  | 51 |
| Esquema 26. Síntese do ácido carboxílico <b>29</b> .  | 51 |
| Esquema 27. Síntese da fluoroquinolona <b>30</b> .  | 52 |
| Esquema 28. Preparação do antibiótico norfloxacina ( <b>13</b> ).   | 53 |
| Esquema 29. Metodologia utilizada por Tan e colaboradores para a síntese assimétrica do análogo do DFP.     | 57 |
| Esquema 30. Metodologia utilizada por Leblanc e colaboradores para a síntese assimétrica do análogo do DFP. | 58 |
| Esquema 31. Análise retrossintética para preparação de <b>42</b> a partir do aduto de MBH <b>32</b> .       | 59 |
| Esquema 32. Síntese do aduto de MBH <b>33</b> .   | 59 |
| Esquema 33. Preparação do cinamato <b>35</b> .  | 60 |
| Esquema 34. Mecanismo proposto para justificar a formação de <b>36</b> .                                    | 62 |
| Esquema 35. Obtenção do álcool alílico <b>37</b> .  | 63 |
| Esquema 36. Tentativa de síntese da olefina <b>38</b> .   | 65 |
| Esquema 37. Análise retrossintética para preparação de <b>41</b> a partir do aduto de MBH <b>44</b> .       | 66 |
| Esquema 38. Preparação do aduto de MBH acetilado <b>47</b> .  | 66 |
| Esquema 39. Preparação do cinamato <b>45</b> .  | 67 |
| Esquema 40. Preparação do álcool alílico <b>48</b> .  | 67 |
| Esquema 41. Preparação do epóxi-álcool quiral <b>46</b> .   | 70 |
| Esquema 42. Ciclo catalítico geral para epoxidação assimétrica de Shi.                                      | 72 |
| Esquema 43. Preparação da cetona quiral <b>56</b> .   | 73 |
| Esquema 44. Tentativa de realização da metodologia de Shi.  | 73 |
| Esquema 45. Síntese do epóxido <b>49</b> .  | 74 |
| Esquema 46. Preparação do álcool <b>50</b> .  | 74 |
| Esquema 47. Tentativa de preparação de <b>41</b> .  | 75 |
| Esquema 48. Preparação da hidroxicetona <b>41</b> .   | 76 |
| Esquema 49. Preparação do ácido <b>40</b> .   | 77 |

|   |     |
|---|-----|
| Esquema 50. Preparação do cetoéster <b>53</b> .   | 78  |
| Esquema 51. Preparação do epóxido (S, S)- <b>46</b> .   | 79  |
| Esquema 52. Preparação da aciloína (S)- <b>41</b> .   | 80  |
| Esquema 53. Preparação do éster quiral (S)- <b>53</b> .   | 81  |
| Esquema 54. Síntese da lactona quiral (S)- <b>42</b> .  | 81  |
| Esquema 55. Ciclo catalítico da reação de formação da hidroxicetona <b>41</b> em presença de Pd (II).                                 | 84  |
| Esquema 56. Primeira evidência de formação da aciloína.   | 89  |
| Esquema 57. Análise retrossintética para preparação dos 1,2-amino-alcoóis ( <b>101-112</b> ).   | 91  |
| Esquema 58. Preparação dos adutos de MBH protegidos ( <b>74-82</b> ).   | 92  |
| Esquema 59. Síntese das aciloínas ( <b>92-100</b> ).  | 94  |
| Esquema 60. Mecanismo para o rearranjo de Curtius.  | 95  |
| Esquema 61. Mecanismo do rearranjo de Curtius para formação da aciloína a partir de um ácido carboxílico derivado de um aduto de MBH. | 97  |
| Esquema 62. Análise retrossintética para a síntese de <b>55</b> .   | 98  |
| Esquema 63. Preparação do diol <b>115</b> .   | 98  |
| Esquema 64. Preparação da hidroxicetona <b>113</b> .  | 99  |
| Esquema 65. Preparação do (+/-)-bupropion ( <b>55</b> ).  | 101 |
| Esquema 66. Síntese dos 1,2-amino-alcoóis ( <b>101-112</b> ).   | 102 |
| Esquema 67. Preparação do amino-álcool <b>117</b> .   | 104 |
| Esquema 68. Síntese do hexadecanal <b>119</b> .   | 106 |
| Esquema 69. Síntese do aduto de MBH <b>120</b> .  | 107 |
| Esquema 70. Preparação do aduto de MBH siliado <b>121</b> .   | 107 |
| Esquema 71. Preparação do ácido carboxílico <b>122</b> .  | 108 |
| Esquema 72. Síntese diastereosseletiva do 1,2-amino-álcool <b>124</b> .   | 109 |
| Esquema 73: Preparação da (+/-) Espisulosina ( <b>56</b> ).   | 111 |

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| Figura 1. Evolução da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).  | 1  |
| Figura 2. Diagrama esquemático da ionização por <i>Electrospray</i> .   | 12 |
| Figura 3. ESI(+)-MS da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído no tempo $t = 0$ min.   | 15 |
| Figura 4. ESI(+)-MS/MS do íon de $m/z$ 323 da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído no tempo $t = 0$ min.  | 16 |
| Figura 5. ESI(+)-MS/MS do íon de $m/z$ 409 da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído no tempo $t = 0$ min.  | 16 |
| Figura 6. ESI(+)-MS da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído no tempo $t = 10$ min.  | 17 |
| Figura 7. ESI(+)-MS/MS do íon de $m/z$ 449 da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído em presença de $\beta$ -naftol no tempo $t = 10$ min.  | 19 |
| Figura 8. ESI(+)-MS da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído em presença de metanol como solvente no tempo $t = 10$ min.   | 20 |
| Figura 9. ESI(+)-MS/MS do íon de $m/z$ 337 da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído em presença de MeOH como solvente no tempo $t = 10$ min.   | 20 |
| Figura 10. Modelo proposto por Connon para racionalizar o aumento na velocidade da reação de MBH catalisada pela uréia <b>11</b> .  | 24 |
| Figura 11. ESI-MS da reação de MBH em presença da tiouréia <b>12</b> .  | 26 |
| Figura 12. Espectros de ESI(+)-MS/MS para os íons: a) $m/z$ 312, b) $m/z$ 452, c) $m/z$ 564, d) $m/z$ 677.  | 27 |
| Figura 13. Energias em $\text{Kcal mol}^{-1}$ obtidas computacionalmente para a reação de MBH modelo. O solvente (metanol) foi considerado por cálculos PCM.  | 29 |
| Figura 14. Geometrias e energias relativas para os estados de transição para a etapa de transferência de próton no sistema <b>A (TSA3)</b> e no sistema <b>B (TSB3)</b> . Energias dadas em $\text{Kcal mol}^{-1}$ e as distâncias das ligações em Å. | 31 |
| Figura 15. Geometria e energias relativas para o estado de transição para a etapa de transferência de próton no sistema <b>C (TSC3)</b> . Energia dada em $\text{Kcal mol}^{-1}$ e as distâncias das ligações em Å.                                   | 32 |

|  |     |
|--|-----|
| Figura 16. Geometria e energias relativas para o estado de transição para a etapa de transferência de próton no sistema <b>D (TSD3)</b> . Energia dada em Kcal mol <sup>-1</sup> e as distâncias das ligações em Å.  | 33  |
| Figura 17. Antibióticos da classe do ácido 4-fluoroquinolônico.  | 35  |
| Figura 18. Estados de transição <i>orto</i> , <i>meta</i> e <i>para</i> em reações de substituição eletrofílica aromática em compostos benzenofluorados.   | 42  |
| Figura 19. Espectro no IV de <b>21</b> .   | 43  |
| Figura 20. i) Esquerda - a) Reação no começo; b) Reação após 150 min; c) Reação após 360 min; d) ESI-MS(/MS) do íon trifluoroacetilado <b>26</b> . ii) Direita - Intensidade relativa dos íons de <i>m/z</i> 220, 238 e 334 x tempo de reação.   | 47  |
| Figura 21. Estrutura do DFP e de seu análogo estrutural quiral.  | 56  |
| Figura 22. Subproduto <b>36</b> isolado na reação de obtenção do cinamato <b>35</b> .  | 61  |
| Figura 23. Espectro no IV de <b>37</b> .   | 64  |
| Figura 24. Modelo proposto para justificar a seletividade no processo de Sharpless.  | 69  |
| Figura 25. A) Padrão Racêmico (preparado utilizando <i>m</i> -CPBA como oxidante com 90 % de rendimento); B) Amostra quiral, 88:12 <i>re</i> - HPLC quiral (Coluna: ChiralCel, OJ-H, 0.46 cm Φ X 25 cm, DAICEL CHEMICAL ind.); fase móvel: Mistura hexano: isopropanol 35 %, eluição isocrática. | 71  |
| Figura 26. A) Padrão Racêmico (preparado utilizando <i>m</i> -CPBA como oxidante com 90 % de rendimento); B) Amostra quiral, 90:10 <i>re</i> - HPLC quiral (Coluna: ChiralCel, OJ-H, 0.46 cm Φ X 25 cm, DAICEL CHEMICAL ind.); fase móvel: Mistura hexano: isopropanol 35 %, eluição isocrática. | 79  |
| Figura 27. Exemplos de substâncias biologicamente ativas que contem o padrão 1,2- e 1,3-aminoálcool em suas estruturas.  | 87  |
| Figura 28. Estrutura do (+/-)-bupropion ( <b>55</b> ) e do medicamento comercializado nos EUA.   | 90  |
| Figura 29. Estrutura da Espisulosina ( <b>56</b> ).  | 90  |
| Figura 30. Espectro no Infravermelho (Filme, $\nu_{\max}$ ) da acilazida.  | 96  |
| Figura 31. Espectro no Infravermelho (Filme, $\nu_{\max}$ ) do isocianato.   | 96  |
| Figura 32. a) Oxazolidinona e b) ET que justifica a formação dos 1,2-aminoalcoóis  | 104 |

com estereoquímica 1,2-*anti*.

Figura 33. Expansão dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  para os 1,2-amino-alcoóis, 105  
com e sem a presença do grupo silylado.

Figura 34. a) ET que justifica a formação do 1,2-amino-álcool com estereoquímica 105  
1,2-*anti*. e b) ET que justifica a formação do 1,2-amino-álcool com estereoquímica  
1,2-*syn*.

## LISTA DE TABELAS

|   |     |
|---|-----|
| Tabela 1. Doadores de hidrogênio analisados computacionalmente.                   | 30  |
| Tabela 2: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ da Lactona <b>42</b> .   | 83  |
| Tabela 3. Escopo de aldeídos para a preparação dos adutos de MBH e proteção.      | 92  |
| Tabela 4. Escopo de adutos de MBH protegidos na síntese das aciloínas.            | 94  |
| Tabela 5. Escopo de aciloínas na síntese diastereosseletiva de 1,2-amino-alcoóis. | 103 |
| Tabela 6: Comparação dos dados de RMN de $^{13}\text{C}$ de <b>56</b> .           | 112 |

# 1. CONSIDERAÇÕES GERAIS E METODOLOGIA DE TRABALHO

## 1.1 Considerações Gerais

A síntese de produtos naturais e substâncias bioativas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH) tem se mostrado eficiente, dando origem à preparação de várias moléculas comercialmente úteis, de maneira simples e versátil.<sup>1</sup> Essa afirmação pode ser facilmente comprovada pelo número de publicações que apareceram na literatura nos últimos anos. Uma pesquisa no banco de dados SciFinder<sup>2</sup> considerando a relação ano de publicação vs número de artigos, mostra que em 80 apenas um artigo foi publicado e esse número evoluiu muito nos últimos anos e atualmente algo em torno de 200 artigos por ano tratam do tema reação de Morita-Baylis-Hillman (Figura 1).

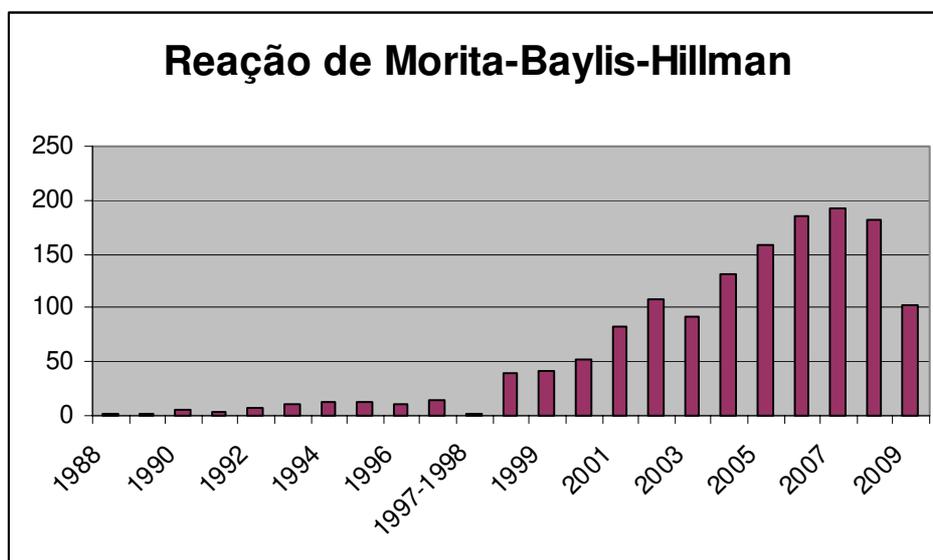


Figura 1: Evolução da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

<sup>1</sup> Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyarayama, T., *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811-891.

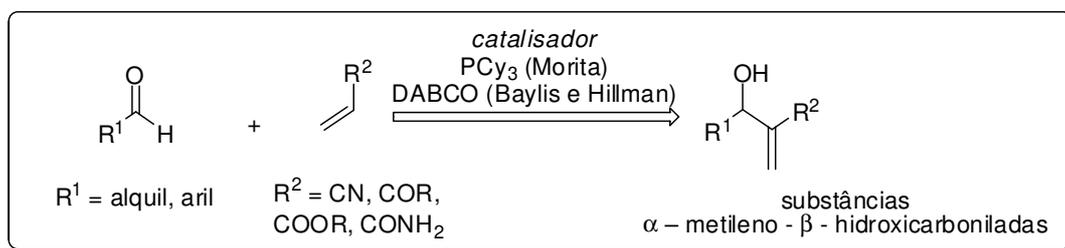
<sup>2</sup> Banco de dados SciFinder acessado em 17 de julho de 2009 (SciFinder Scholar/Baylis-Hillman/Publication Year Analysis).

A síntese do (+)-Efaroxan,<sup>3</sup> Cloranfenicol e derivados,<sup>4</sup> Captopril<sup>5a</sup> e *N*-Boc-Dolaprina<sup>5b</sup> são alguns dos exemplos recentes obtidos nessas pesquisas.

Considerando a experiência adquirida pelo nosso grupo, esse trabalho de Doutorado se insere em uma linha de pesquisa que visa estudar aspectos mecanísticos da reação de MBH e utilizar os adutos oriundos dessa reação como substratos para a síntese de produtos naturais biologicamente ativos e fármacos.

## 1.2 A reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de MBH, conhecida desde 1968,<sup>6</sup> pode ser definida, de um modo geral, como uma reação de condensação entre carbonos eletrofílicos  $sp^2$  (geralmente um aldeído) e a posição  $\alpha$  de uma olefina contendo grupos retiradores de elétrons (derivado acrílico), catalisada por amina terciária ou fosfina, levando à formação de uma nova ligação  $\sigma$  C-C (Esquema 1).



Esquema 1: Reação de Morita-Baylis-Hillman.

Em 1963, Rauhut e Currier descreveram em uma patente uma reação de dimerização de alcenos ativados, catalisada por fosfinas. Esta reação envolve uma reação de adição 1,4, seguida por uma reação de Michael do enolato

<sup>3</sup> Silveira, G. P. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6477-6481.

<sup>4</sup> a. Coelho, F.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2797-2800. b. Mateus, C. R.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 386-396.

<sup>5</sup> a. Feltrin M. P.; Almeida W. P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 7, 1141-1146. b. Coelho, F.; Almeida, W. P. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 937-940.

<sup>6</sup> 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. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98-103. e. Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815. f. Rauhut, M.; Currier, H. U. S. Patent 3,074,999, 1963; Review sobre essa reação, ver: Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4069. g. Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795. h. Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285-290.

formado a uma segunda molécula da olefina. O produto de dimerização é formado após uma etapa de transferência de próton, seguida por uma eliminação.<sup>6f</sup> Portanto, embora esta reação seja mais conhecida por Baylis-Hillman, deve-se, no entanto creditar à Morita,<sup>6c,6e</sup> que impulsionado pelos resultados publicados por Rauhut e Currier, o mérito do início dos estudos com este tipo de transformação, que utilizou fosfinas como catalisadores, ao invés de aminas terciárias.

A reação de MBH apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como: ser régio- e quimiosseletiva. Do ponto de vista estrutural seus adutos são moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético e podem ser preparados em condições reacionais brandas.<sup>6</sup> Além dessas características, a reação de MBH é uma transformação eficiente no que diz respeito a economia de átomos, todos os átomos presentes nos reagentes de partida estão incorporados no produto. Nesse aspecto podemos afirmar que a reação de MBH é uma das transformações de maior economia de átomos que se conhece em química orgânica.

### *1.2.1 Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman e as novas propostas referentes à etapa de transferência de próton*

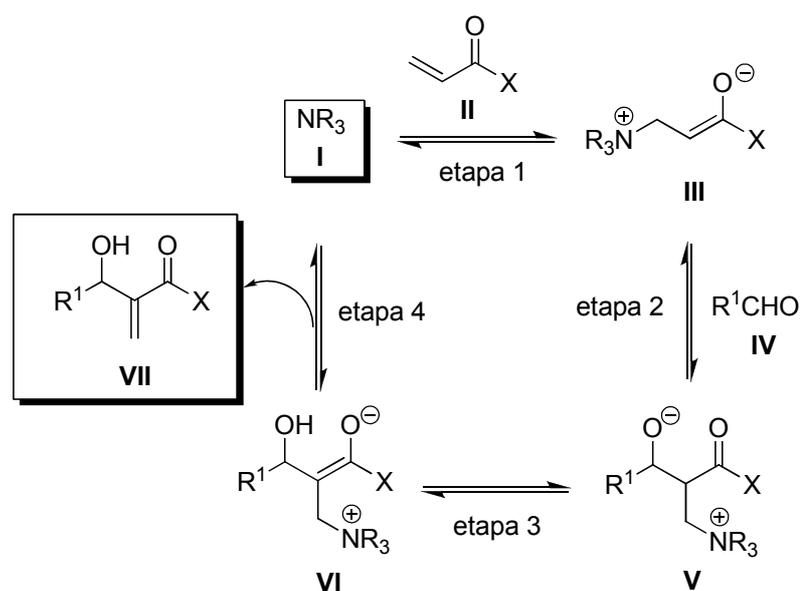
O mecanismo inicialmente aceito para a reação de MBH envolve quatro etapas (Esquema 2).<sup>6g,h</sup> Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária **I\*** ou fosfina) ao sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado **II**, gerando o *zwitterion* **III**. A adição aldólica entre **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  $\beta$ -hidróxi- $\alpha$ -metileno carbonilado **VII**, com regeneração do catalisador **I**.

Este mecanismo mostrado no esquema 2 foi proposto inicialmente por Hoffmann e Rabe.<sup>6g</sup> Hill e Isaacs<sup>6h</sup> sustentaram esta proposta em um experimento

---

\* Por convenção, intermediários da reação de MBH e os intermediários oriundos dos estudos por ESI-MS serão tratados por algarismos romanos.

de cinética em que não foi observado um efeito cinético isotópico primário ( $KIE^{\tau} = 1,03 \pm 0,1$ , usando acrilonitrila como nucleófilo para a reação de MBH). Além deste dado ficou constatado também que ocorria um aumento de dipolo na etapa de adição aldólica devido a uma separação de cargas, por isto, esta etapa foi inicialmente considerada por Isaacs e Hill, como etapa lenta da reação (Esquema 2, etapa 2).

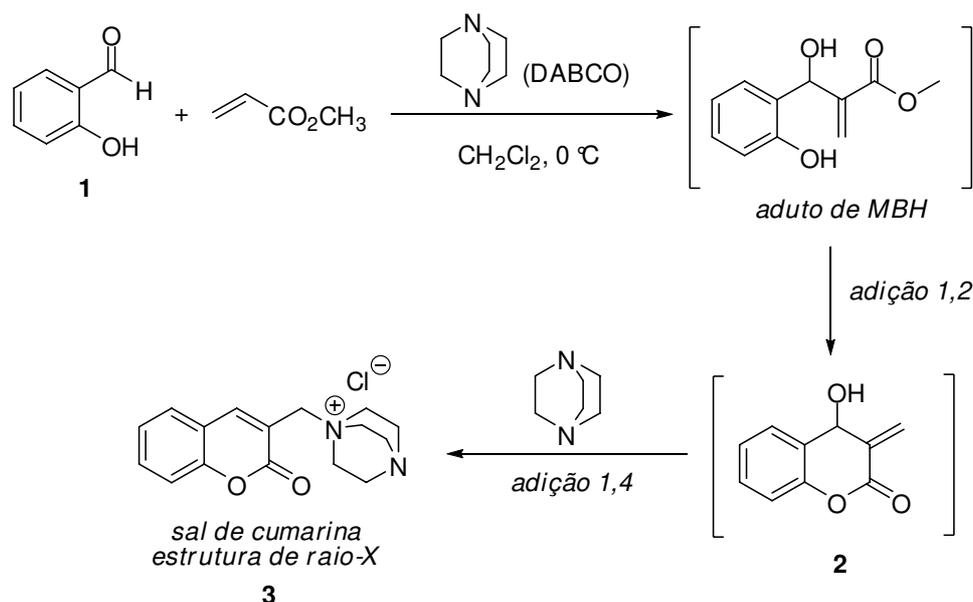


Esquema 2: Mecanismo geral da reação de Morita-Baylis-Hillman.

A única evidência experimental que suportava essa proposta foi gerada por Drewes e colaboradores<sup>7</sup>. Esses autores isolaram e caracterizaram por raios-X, um sal **3** resultante da adição 1,4 de DABCO sobre a dupla exocíclica de um derivado cumarínico **2** (Esquema 3).

<sup>†</sup> Do inglês: Kinetic Isotope Effect.

<sup>7</sup> Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2807-2815.



Esquema 3: Evidência estrutural para o mecanismo da reação de MBH.

Visando contribuir na elucidação deste mecanismo, o nosso grupo de pesquisas, utilizou pioneiramente a espectrometria de massas com ionização por *electrospray* para estudar a reação de MBH. Neste estudo, os intermediários III e V (Esquema 2) foram devidamente interceptados e caracterizados em suas formas protonadas.<sup>8</sup>

Recentemente, o mecanismo da reação de MBH foi revisto por McQuade e Aggarwal. O grupo de McQuade<sup>9</sup> re-avaliando o experimento de cinética, realizado por Hill e Isaacs, observou uma não linearidade desta reação com relação ao aldeído, verificando que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído. Neste experimento também foi possível observar um significativo efeito isotópico cinético primário ( $\text{KIE} - k_{\text{H}}/k_{\text{D}} = 5,2 \pm 0,6$  em DMSO), indicando a importância da etapa de transferência de próton para o ciclo catalítico desta reação.

Tendo este dado experimental, McQuade questiona o fato da etapa de transferência de próton (ver esquema 2, etapa 3), ocorrer através de um estado de transição cíclico de quatro membros, de alta restrição geométrica. Além disso, questiona o fato dessa proposta não justificar a formação de subprodutos cíclicos

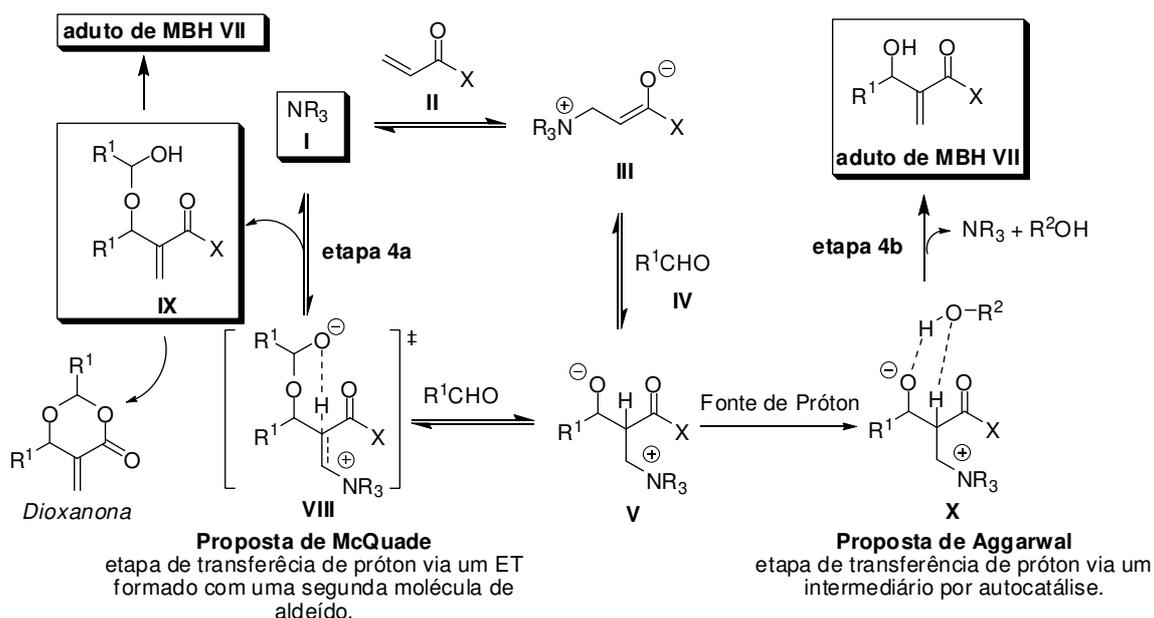
<sup>8</sup> Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4330-4333.

<sup>9</sup> a. Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3980-3987. b. Price K.E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 47-50.

contendo duas moléculas de aldeído (dioxanonas) e a estereosseletividade obtida em versões assimétricas dessa reação.<sup>10</sup>

Baseado nos dados obtidos ficou evidente a importância da etapa de prototropismo no mecanismo da reação de MBH. Baseado nessa evidência cinética, McQuade propôs uma nova interpretação para este mecanismo, a qual envolvia agora uma segunda molécula de aldeído (Esquema 4, etapa 4a). Nesta interpretação, a etapa lenta do processo era etapa de transferência do próton, que ocorre através de um estado de transição cíclico de seis membros **VIII** (Esquema 4), de menor energia comparado ao obtido para proposta inicial.

Este arranjo estrutural representado pelo estado de transição **VIII** (Esquema 4) se decompõe para a formação do intermediário **IX**, que perde uma molécula de aldeído para fornecer o aduto de MBH **VII** ou sofre uma reação no grupo carbonílico que conduz a dioxanona, isolada como um subproduto.



Esquema 4: Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.

<sup>10</sup> a. Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4317-4318. b. Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.

O grupo de Aggarwal<sup>11</sup> também interessado na elucidação deste mecanismo realizou experimentos de cinética e constatou que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído, como mostrado por McQuade, mas somente em seu início ( $\leq 20\%$  de conversão). Neste experimento, os autores monitoraram o valor de KIE durante todo processo de reação, já McQuade realizou medidas de KIE nos primeiros momentos da reação (até  $10\%$  de conversão). Por isso, Aggarwal observou que em conversões maiores havia uma perda no efeito cinético isotópico primário, sugerindo uma inversão de catálise.

Buskens e colaboradores,<sup>12</sup> investigando a versão *aza* desta reação, em que se utiliza iminas como eletrófilos, sugeriram que a aceleração desta reação em presença de agentes doadores de hidrogênio no meio reacional, devia-se ao fato de que estes doadores de prótons estivessem auxiliando na etapa de transferência de próton. Outro trabalho também nesta linha foi descrito por Xia e colaboradores<sup>13</sup> que utilizaram dados de cinética de reação e cálculos teóricos para estudar um processo em que água promovia transferência [1,2] de próton.

Aggarwal, somando os resultados obtidos por cinética e os trabalhos relatados na literatura, busca entender como solventes próticos aceleram a reação de MBH. A hipótese mais aceita era a ocorrência de uma protonação do aldeído na etapa de adição aldólica. Entretanto, se isso for verdade, como poderíamos justificar esta protonação se um enolato era formado na etapa de adição de Michael. A princípio este enolato seria protonado preferencialmente e seria estabilizado, o que, por conseguinte, diminuiria a sua reatividade.

Outro fator analisado foi o efeito da base (DABCO). Aggarwal considerou a possibilidade de catálise dupla da base, que atuaria no ciclo, auxiliando também a etapa de transferência de próton. Esta hipótese foi descartada, uma vez que o efeito cinético isotópico primário obtido para uma catálise dupla da base foi baixo (incremento de 1,75 nos primeiros instantes da reação).

---

<sup>11</sup> a. Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706-1708. b. Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513-15525.

<sup>12</sup> Buskens, P.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762-16763.

<sup>13</sup> Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470-3471.

Diante das evidências, Aggarwal concorda com McQuade no que diz respeito à etapa lenta do processo, a etapa de transferência de próton, porém devido à perda observada no efeito cinético isotópico primário, propõe que após 20 % de conversão a reação se torna autocatalítica. Aparentemente, o aduto de MBH (VII, Esquema 4) ou qualquer outra fonte de prótons podem atuar como doador de próton, podendo, então, assistir a etapa de transferência de próton via um intermediário cíclico de 6 membros (Esquema 4, etapa 4b).

Esta constatação explica o efeito de aceleração na reação de MBH em presença de solventes próticos e como estes atuam na etapa lenta da reação.

Diante do exposto, é claro que uma elucidação completa do mecanismo da reação de MBH ainda não está demonstrada na literatura. Grupos de pesquisa têm voltado esforços neste sentido, com o intuito de generalizar uma condição para a reação e, principalmente, uma vertente assimétrica. Visando aprofundar o conhecimento dessa reação e apresentar mais evidências estruturais para a reação de MBH, neste trabalho, apresentaremos os resultados de estudos mecanísticos, utilizando como ferramenta a espectrometria de massas com ionização por *electrospray*.

## 2. OBJETIVOS

Na parte inicial desse trabalho de tese nos propusemos a realizar estudos sobre o mecanismo de reação, utilizando como instrumento a espectrometria de massas com ionização por *electrospray*, visando interceptar e caracterizar intermediários fundamentais de reações em fase gasosa. Importante ressaltar que esta parte do trabalho foi realizada em colaboração com o Prof. Marcos Nogueira Eberlin, do laboratório ThoMSon de espectrometria de massas do IQ-UNICAMP. Sendo assim, os nossos objetivos são os seguintes:

- 1- Sustentar ou não com evidências estruturais o perfil dualístico da reação de MBH (Propostas de McQuade e Aggarwal);
- 2- Re-avaliar o comportamento de (tio)uréias como organocatalisadores na reação de MBH (catálise via ácido de Brønsted);

Visando ampliar o uso dos adutos de MBH no desenvolvimento de metodologias sintéticas e na síntese de compostos de importância farmacológica e comercial, esse trabalho de doutorado tem como objetivos sintéticos:

- 1- Propor uma estratégia de síntese alternativa que nos permita obter os derivados do ácido nalidíxico, representados pelas 4-fluoroquinolonas, a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Demonstrar que estes substratos podem ser utilizados para a síntese de quinolonas em geral;
- 2- Propor uma síntese do novo inibidor seletivo da COX-2, análogo ao DFP, em sua forma enantiomericamente pura, a partir de um aduto de MBH;
- 3- Propor uma metodologia para preparação de aciloínas e para preparação diastereosseletiva de 1,2-amino-alcoóis, utilizando-se como estratégia uma adaptação do rearranjo de Curtius aplicado aos adutos de MBH. Neste contexto,

proponer a síntese do (+/-) bupropion, um fármaco bastante utilizado no tratamento de abstinência de fumantes e, também, na síntese diastereosseletiva da (+/-) episulosina, um potente antitumoral de origem marinha.

### 3. ESPECTROMETRIA DE MASSAS NO ESTUDO DE MECANISMOS DE REAÇÕES. O MECANISMO DA REAÇÃO DE MBH É DUALÍSTICO?

#### 3.1 Ionização por Electrospray (ESI)

Graças ao advento de técnicas de ionização a pressão atmosférica (APCI<sup>‡</sup> e ESI) no final da década de 80 e começo dos anos 90, a espectrometria de massas sofreu uma grande revolução ampliando seu espectro de aplicações. Moléculas com alta massa molecular, espécies instáveis termicamente e iônicas antes não analisadas por equipamentos com EI ou CI, passam a ser analisadas. Com a ionização por electrospray foi possível analisar moléculas polares e de alta massa molecular, tais como: fármacos, proteínas e compostos de coordenação.

O mecanismo mais aceito para ionização por ESI é resultado da diminuição do raio das gotículas pela evaporação das moléculas do solvente e do conseguinte aumento da força do campo elétrico na superfície da gotícula. Assim que a força do campo atinge a instabilidade (limite de Rayleigh), ocorre a formação de microgotículas a partir das gotículas, devido à instabilidade superficial induzida pelo campo. Portanto, juntando o processo de evaporação do solvente e da formação de microgotículas num ponto crítico de força do campo, ocorre uma emissão direta de íons dessolvatados a partir das microgotículas (Figura 2).<sup>14</sup>

---

<sup>‡</sup> Do inglês: Atmospheric Pressure Ionization.

<sup>14</sup> **a.** Niessen, W. M. A.; Tinke, A. P.; *Journal of Chromatography A* **1995**, *703*, 37-57. **b.** Cole, R. In *Electrospray Ionization Mass Spectrometry. Fundamentals Instrumentals & Applications*. 1<sup>st</sup> Edition. John Wiley & Sons. 1997. New York. p. 577. **c.** Cech, N. B.; Enke, C. G. *Mass Spectrometry Reviews* **2001**, *20*, 362-387.

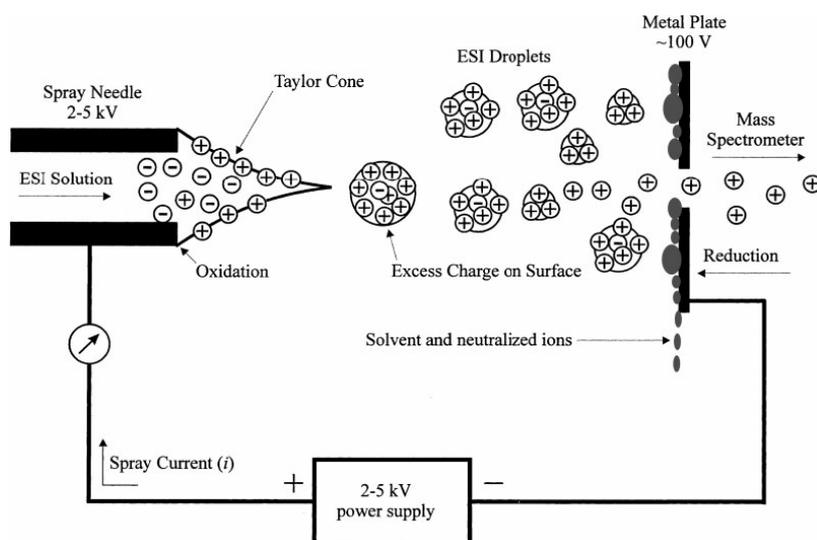


Figura 2: Diagrama esquemático da ionização por *Electrospray*.<sup>14</sup>

O desenvolvimento deste modo de ionização associado a um analisador de massas, despertou o interesse de vários grupos de pesquisas na utilização dessa ferramenta no estudo de mecanismos de reações. Dentro desse contexto podemos citar o grupo do Prof. Eberlin que vem utilizando esta técnica para estudar diversas reações, dentre elas: o ciclo catalítico da reação de Heck<sup>15</sup>, o acoplamento de Stille<sup>16</sup>, a reação de Biginelli multicomponente<sup>17</sup>, entre outras.

O monitoramento por ESI-MS(/MS) permite “pescar” de uma forma rápida e eficiente, reagentes, intermediários e/ou produtos de reação em suas formas iônicas ou em suas formas protonadas ou não-protonadas diretamente do meio reacional em solução para fase gasosa do espectrômetro de massas. A caracterização *on-line* via experimentos de ESI-MS(/MS) permite elucidar a estrutura de cada um deles.<sup>18</sup> O monitoramento por ESI-MS(/MS) fornece, então, dados instantâneos sobre a composição iônica presente no meio reacional em solução.

<sup>15</sup> Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514-2518.

<sup>16</sup> Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5809-5812.

<sup>17</sup> De Souza, R. O. M. A.; Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, ASAP.

<sup>18</sup> Eberlin, M. N. *Eur. J. Mass. Spectrom.* **2007**, *13*, 18-28.

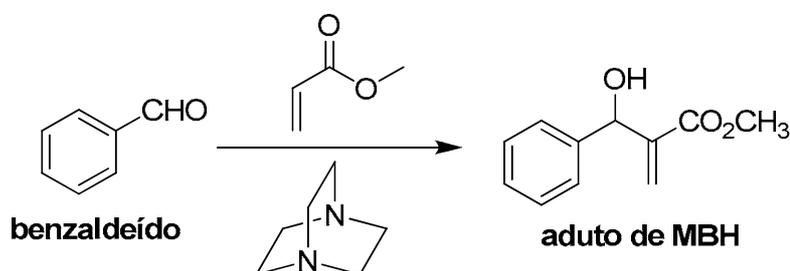
Mikosch e colaboradores<sup>19</sup> utilizaram esta técnica para estudar o mecanismo de substituição nucleofílica de 2ª ordem envolvendo haletos, e neste trabalho foi possível constatar uma boa correlação entre estudos de mecanismos de reação em fase gasosa e em solução, ou seja, os mesmos estados de transição e/ou intermediários estão envolvidos nos dois processos e, ainda, foi possível estudar aspectos de dinâmica molecular relacionados a este mecanismo. Este trabalho foi relatado por Brauman<sup>20</sup> como perspectiva futura nesta área.

Wenthold e colaboradores<sup>21</sup> têm utilizado a espectrometria de massas, principalmente sua versão tandem (ESI-MS/MS), para estudar mecanismos de reações que apresentam diversos intermediários em equilíbrio. O formalismo adotado segue o Princípio de Curtin-Hammett, conceito bastante utilizado no estudo de mecanismos de reações em solução.

Visto o potencial desta técnica, decidimos estudar agora o mecanismo da reação de MBH, visando buscar mais evidências estruturais para suportar as recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH, com ênfase na etapa de transferência de próton.

### 3.2 Resultados e discussões

Nossa investigação começou com o monitoramento por ESI-MS da reação entre acrilato de metila e benzaldeído (Esquema 5). Esta reação tem uma velocidade intermediária (nem muito rápida, nem muito longa) o que permite um monitoramento mais escalonado.



Esquema 5: Reação de MBH monitorada por ESI-MS.

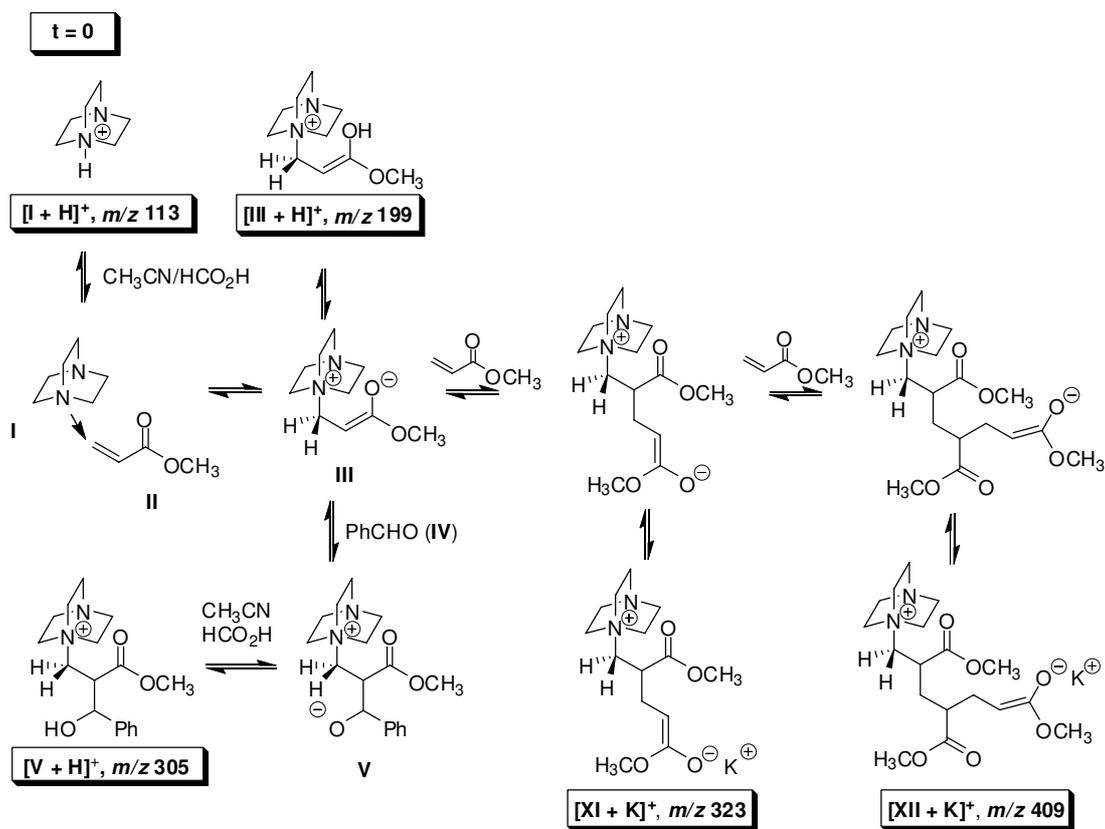
<sup>19</sup> Mikosch, *et. al.*, *Science* **2008**, 319, 183.

<sup>20</sup> Brauman, J. I. *Science* **2008**, 319, 168.

<sup>21</sup> Hauptert, L. J.; Poutsma, J. C.; Wenthold, P. G. *Acc. Chem. Res.* **2009**, ASAP.

DABCO (1 equiv.), acrilato de metila (1 equiv.) e benzaldeído (3 equiv.) foram misturados. Alíquotas do meio reacional foram tiradas e diluídas em uma mistura de acetonitrila com traços de ácido fórmico e, em seguida, foram injetadas diretamente na fonte ESI. Desde que espécies zwitteriônicas neutras participam da reação de MBH, em solução elas estão em equilíbrio com suas formas protonadas e/ou catiônicas, podendo ser detectadas por ESI-MS.<sup>8</sup>

Uma alíquota foi retirada após misturar os reagentes e, como reportado anteriormente por Coelho e Eberlin,<sup>8</sup> foi possível interceptar três íons em suas formas protonadas já relatados no ciclo catalítico da reação de MBH (Esquema 6): [I + H]<sup>+</sup> de  $m/z$  113, [II + H]<sup>+</sup> de  $m/z$  199, e [III + H]<sup>+</sup> de  $m/z$  305. Porém pela primeira vez, devido à alta concentração, duas novas espécies foram interceptadas [XI + K]<sup>+</sup> de  $m/z$  323 e [XII + K]<sup>+</sup> de  $m/z$  409 (Figura 3). Para caracterização estrutural, estas espécies foram individualmente selecionadas com argônio e analisadas através de experimentos tandem de espectrometria de massas.



Esquema 6: Íons interceptados e caracterizados na reação de MBH entre benzaldeído, acrilato de metila e DABCO no tempo  $t = 0$  min.

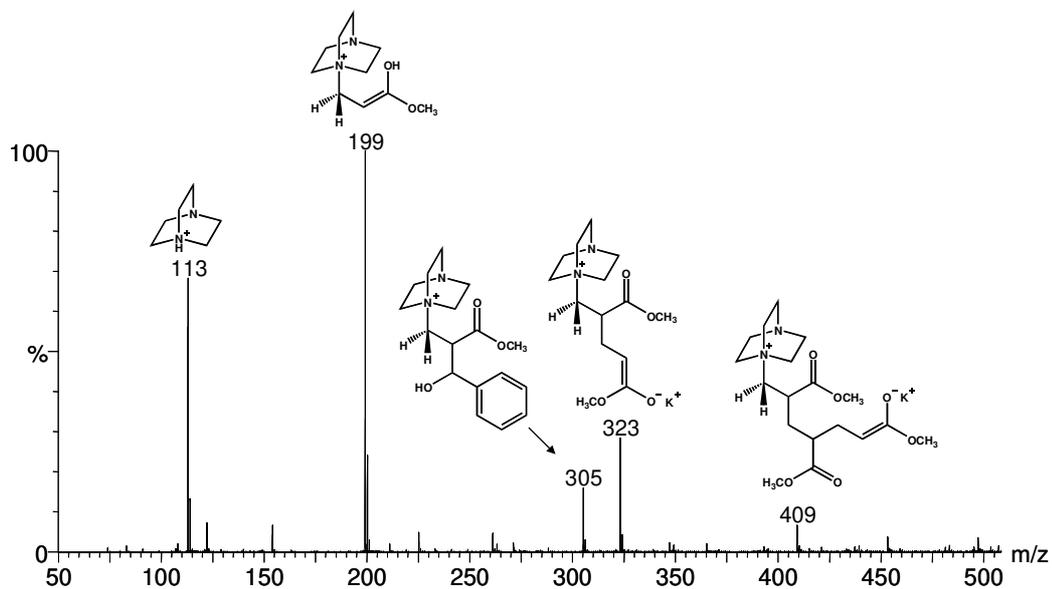


Figura 3: ESI(+)-MS da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído no tempo  $t = 0$  min.

O íon  $[XI + K]^+$  de  $m/z$  323 forma um fragmento iônico de  $m/z$  211 pela perda de uma molécula de DABCO. Dá origem também a um íon de  $m/z$  113, caracterizado como DABCO protonado, pela perda de uma espécie neutra de 210 Da. Esta última foi caracterizada como um aduto de  $K^+$  do produto aniônico, resultante de uma adição de Michael do *aza-enolato* III sobre o acrilato (Figura 4).

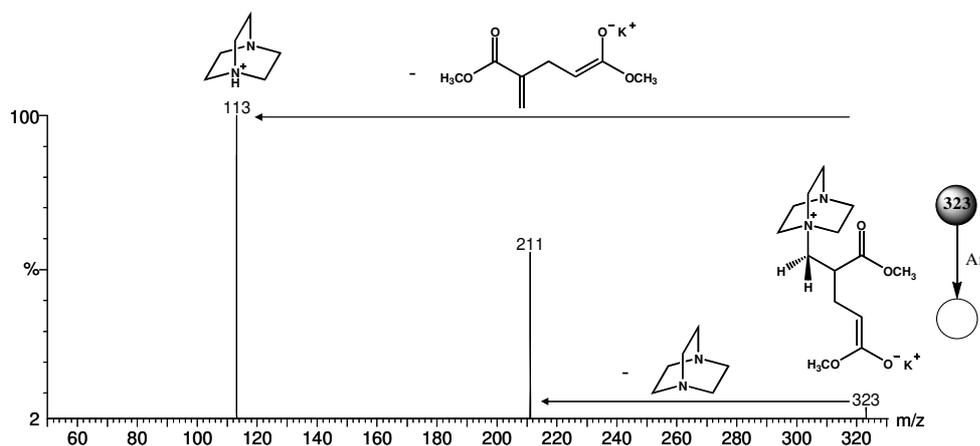


Figura 4: ESI(+)-MS/MS do íon de  $m/z$  323 da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído no tempo  $t = 0$  min.

O íon  $[XII + K]^+$  de  $m/z$  409 dissocia pela perda de uma espécie neutra de 210 Da para formar o *aza-enolato* [III + H] $^+$  de  $m/z$  199 (Figura 5).

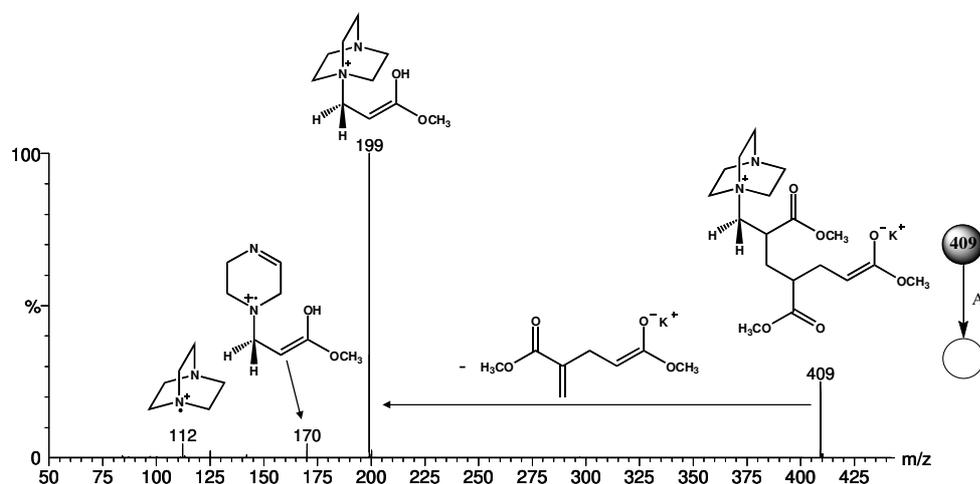


Figura 5: ESI(+)-MS/MS do íon de  $m/z$  409 da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído no tempo  $t = 0$  min.

Este estudo nos permitiu, pela primeira vez, interceptar e caracterizar compostos provenientes da polimerização de DABCO e acrilato, já relatados na literatura<sup>1</sup>, como subprodutos da reação de MBH.

Após 10 minutos, tomou-se outra alíquota da reação de MBH e o seu ESI-MS foi obtido (Figura 6). Neste espectro interceptamos o intermediário **VIII**, de  $m/z$  433, que a análise por ESI-MS(/MS) mostrou tratar-se do produto resultante do ataque nucleofílico do alcóxido **V** sobre uma outra molécula de aldeído, como proposto por McQuade (Esquema 7).

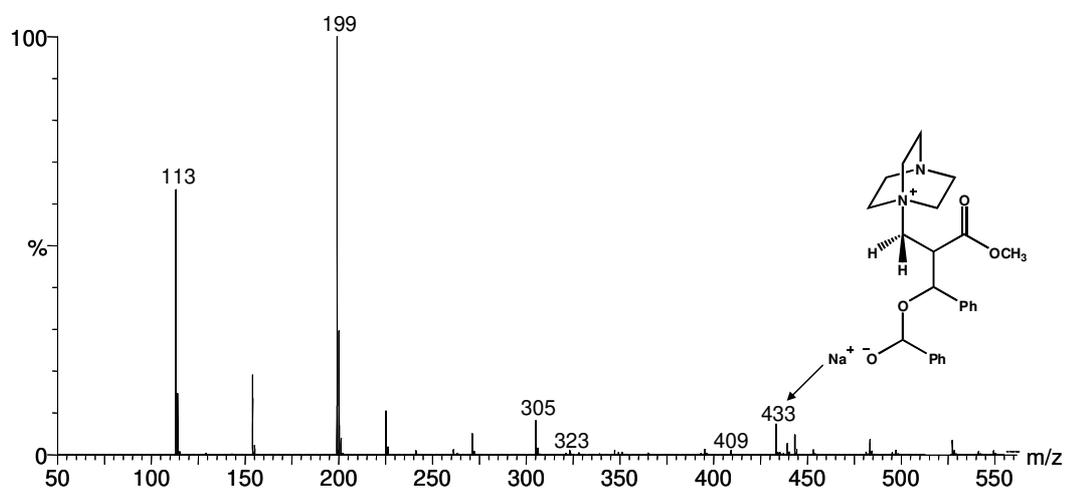
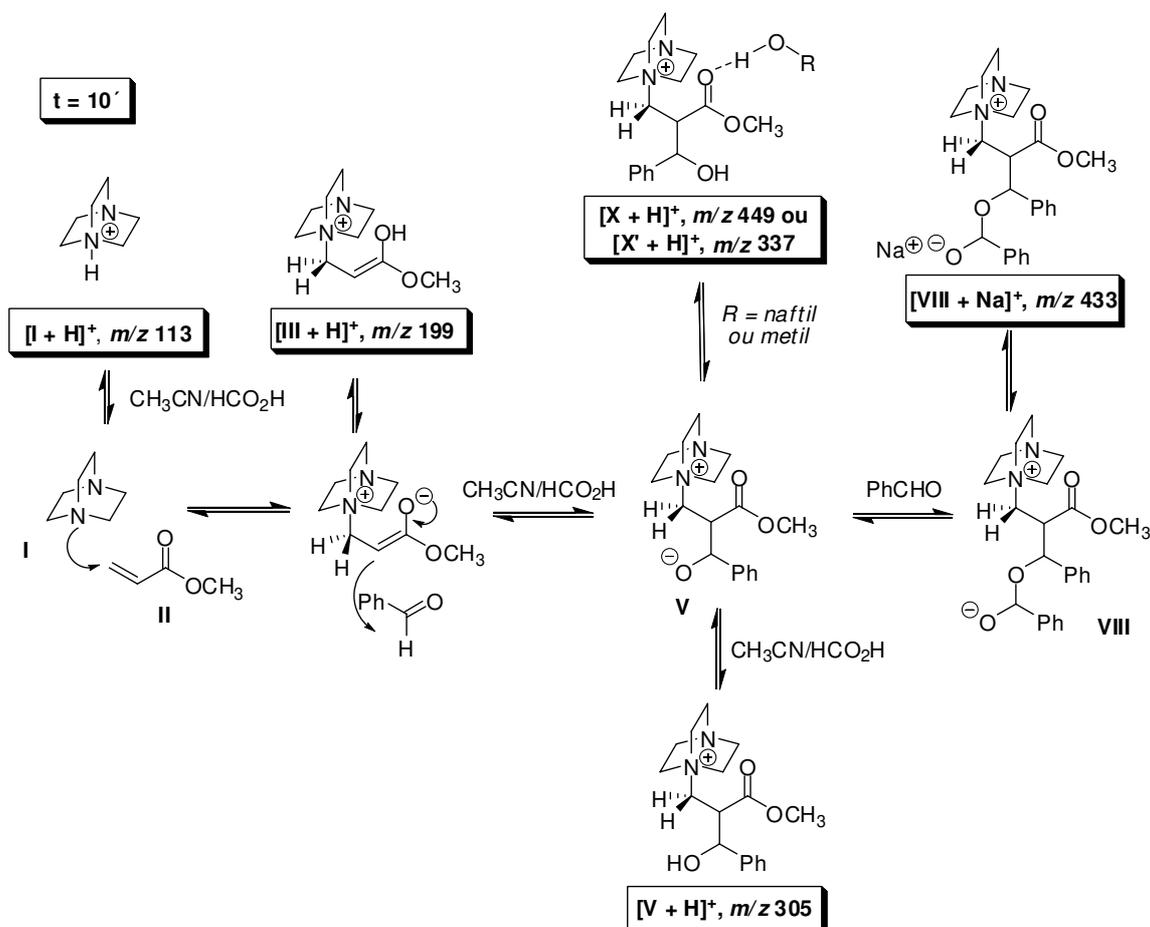


Figura 6: ESI(+)-MS da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído no tempo  $t = 10$  min.



*Esquema 7: Íons interceptados e caracterizados na reação de MBH entre benzaldeído, acrilato de metila e DABCO no tempo  $t = 10$  min.*

No espectro de ESI-MS(/MS) observou-se uma perda não usual de 128 Da correspondente ao par iônico  $[\text{PhCO}]^-\text{Na}^+$  para formar o fragmento de  $m/z$  305 e, então, uma molécula de benzaldeído (via reação retro-aldol) para formar a forma protonada do *aza-enolato* de  $m/z$  199.

Para confirmar a estrutura deste intermediário dois experimentos adicionais foram realizados, no primeiro, benzaldeído e DABCO foram previamente tratados e, no segundo, empregou-se benzaldeído- $d_6$ . O tratamento dos reagentes, DABCO por recristalização e benzaldeído por destilação, foi feito a fim de eliminar sais de sódio e/ou potássio presentes como estabilizantes dos reagentes. Assim,

foi possível interceptar a forma protonada para este íon em ambos os experimentos, confirmando sua proposta estrutural.<sup>22</sup>

Considerando a proposta de Aggarwal o mesmo experimento foi agora conduzido em presença de 3 equiv. de  $\beta$ -naftol. O intermediário **X**, correspondente ao enolato presente no ciclo catalítico da reação de MBH, foi interceptado, complexado ao naftol por ligações de hidrogênio, na forma  $[\mathbf{X} + \text{H}]^+$  de  $m/z$  449 (Esquema 7). Seu espectro de ESI-MS(/MS) mostra perda neutra de naftol e benzaldeído para formar o *aza*-enolato de  $m/z$  199 (Figura 7).

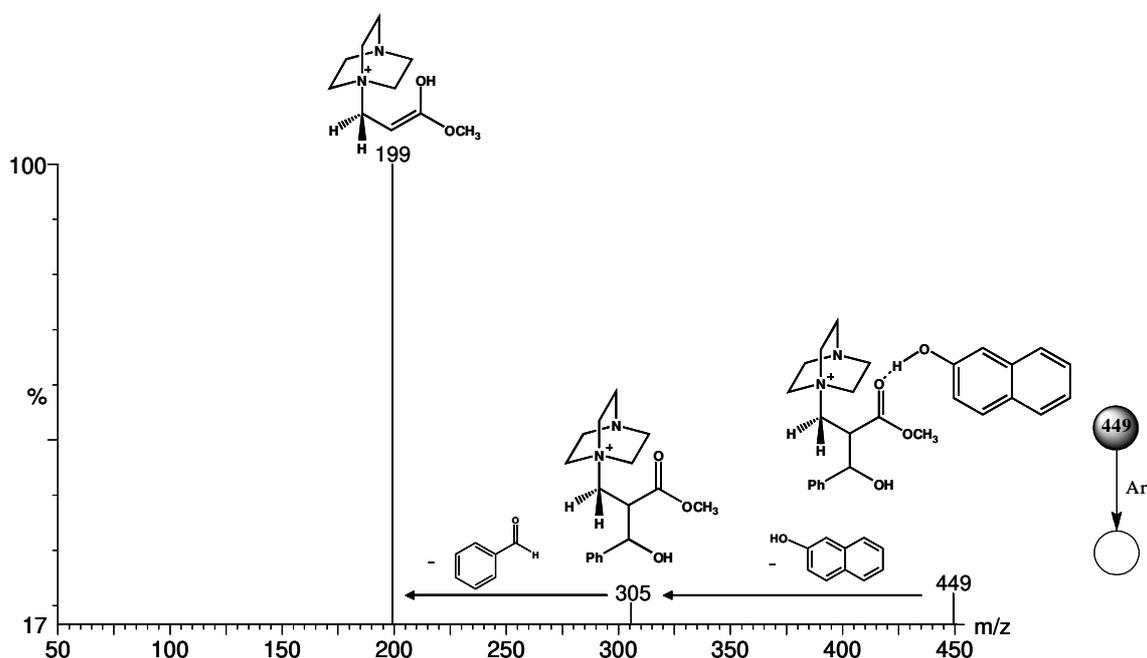


Figura 7: ESI(+)-MS/MS do íon de  $m/z$  449 da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído em presença de  $\beta$ -naftol no tempo  $t = 10$  min.

A interceptação e caracterização do íon  $[\mathbf{X} + \text{H}]^+$  de  $m/z$  449 corrobora com a proposta de Aggarwal, na qual uma fonte de próton participa da etapa de transferência de próton. Um experimento utilizando agora metanol como solvente foi realizado e um intermediário  $[\mathbf{X}' + \text{H}]^+$  de  $m/z$  337 foi interceptado e seu CID<sup>23</sup>

<sup>22</sup> Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031-3037.

<sup>23</sup> Do inglês: Collision-induced dissociation.

se mostrou análogo ao obtido no experimento com naftol, confirmando também a proposta de Aggarwal (Figuras 8 e 9).

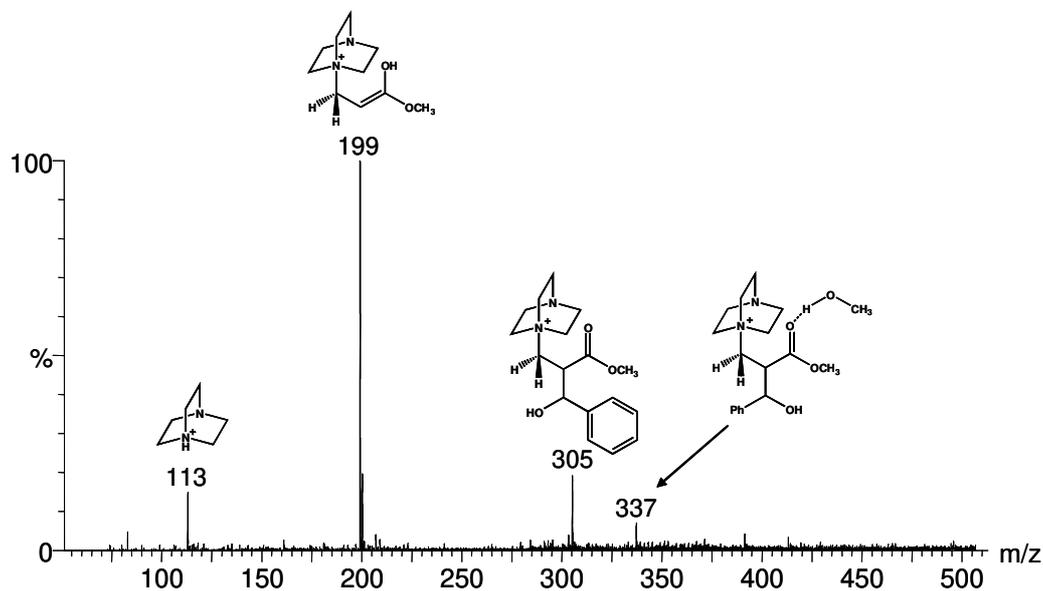


Figura 8: ESI(+)-MS da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído em presença de metanol como solvente no tempo  $t = 10$  min.

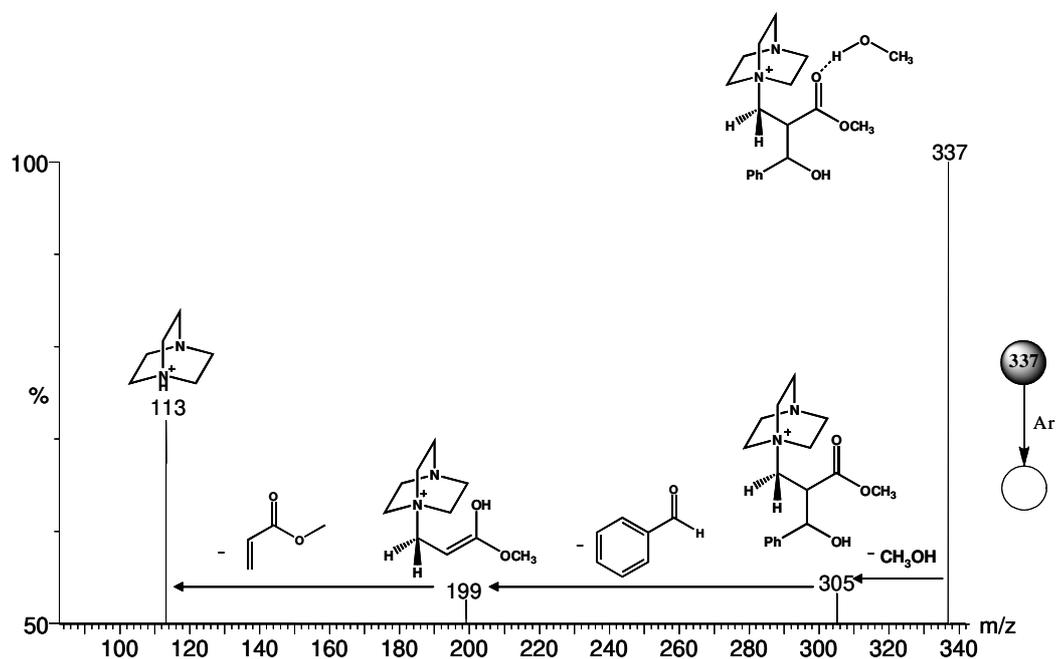


Figura 9: ESI(+)-MS/MS do íon de  $m/z$  337 da reação de MBH entre acrilato de metila e benzaldeído em presença de MeOH como solvente no tempo  $t = 10$  min.

Estes resultados são as primeiras evidências estruturais sobre o comportamento dualístico do mecanismo da reação de MBH, corroborando com as recentes propostas feitas por McQuade e Aggarwal.<sup>22</sup>

A etapa de transferência de próton aparentemente é realizada, inicialmente, com a participação de duas moléculas de aldeído, que forma um intermediário de seis membros, facilitando a transferência de próton.

O aumento da concentração do aduto de MBH no meio reacional altera esse comportamento. Agora é o aduto de MBH quem participa da etapa de prototropismo como doador de próton.

Em nossos experimentos de massa observamos claramente que a presença de uma fonte de próton inibe quase completamente a formação do produto de adição do alcóxido sobre uma nova molécula de aldeído.

A associação dos dados disponíveis na literatura, de cinética e de cálculo teórico, com os nossos dados de espectrometria de massas nos permite propor que o ciclo catalítico se processa de duas formas complementares. Deve entretanto ficar claro, que não podemos afirmar que um intermediário é completamente eliminado, mas podemos afirmar que existe uma preferência de caminho para a transferência de próton que é dependente da presença de uma fonte de próton no meio reacional.

## 4. (TIO)URÉIAS NA CATÁLISE VIA ÁCIDO DE BRØNSTED NA REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN. AVALIAÇÃO DO PAPEL DESSES ORGANOCATALISADORES POR ESI-MS(/MS) E CÁLCULOS TEÓRICOS

### 4.1 Introdução

A reação de Morita-Baylis-Hillman é uma poderosa ferramenta sintética para formação de novas ligações  $\sigma$  C-C. No entanto, dependendo do substrato, essa reação pode ser muito lenta, por isso, faz-se necessária a introdução de modificações experimentais, físicas<sup>24</sup> e/ou químicas,<sup>25</sup> com o intuito de aumentar a sua velocidade. O uso de organocatalisadores, com outros modos de ativação (catálise), vem surgindo como poderosa ferramenta, complementar às existentes.<sup>26</sup>

Recentemente, Connon e colaboradores descreveram o uso de tio(uréias) na reação de MBH e observaram um aumento em sua velocidade.<sup>27</sup> Por exemplo, como mostrado no esquema 8, os autores conduziram uma reação de MBH utilizando um aldeído desativado, o 2-metoxibenzaldeído **5**. A constante de velocidade obtida, considerando o mesmo tempo de reação, para um sistema catalisado e um não-catalisado, ou seja, com e sem a presença da uréia **7**, foi um  $K_{rel}$  de 9,4.

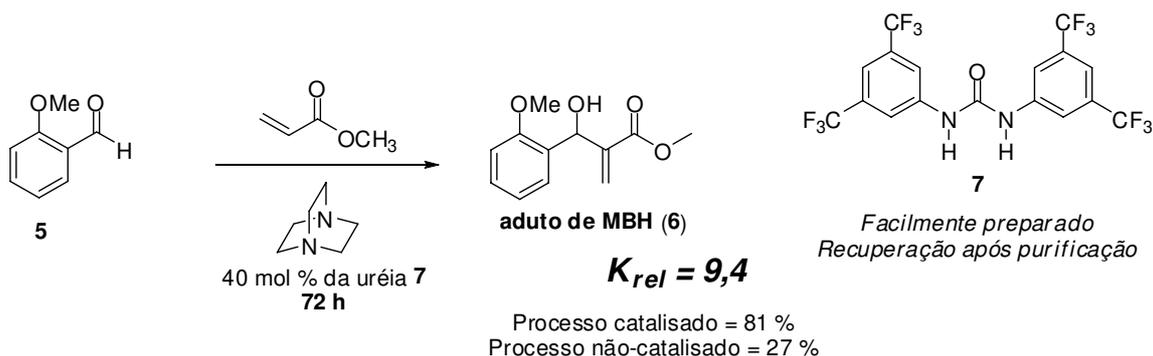
O rendimento para a reação de MBH não catalisada foi de 27 %, enquanto que para o processo catalisado pela uréia **7**, foi de 81 % (Esquema 8).

<sup>24</sup> Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.

<sup>25</sup> De Souza, R. O. M. A.; Pereira, V. L. P.; Esteves, P. M.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5902-5905.

<sup>26</sup> Amarante, G. W.; Coelho, F. *Quím. Nova* **2009**, *32*, 469-481.

<sup>27</sup> Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.



Esquema 8: Reação de MBH conduzida por Connon e colaboradores.

As vantagens na utilização deste tipo de catalisador podem ser atribuídas à facilidade na sua preparação (uma reação de condensação entre a subunidade amina e um iso(tio)cianato), eles podem ser facilmente recuperados após a reação e re-utilizados em outras reações e, ainda, são catalisadores essencialmente orgânicos, possuindo uma menor toxicidade comparados aos processos mediados por metais de transição, além de não deixarem traços nos produtos por ele catalisados.

Connon propôs um mecanismo para esta reação com a participação da uréia. Essa substância se complexaria ao sistema acrílico, estabilizando o intermediário oriundo da etapa de adição de Michael **8**. Além disso, se ancora no aldeído e no *aza*-enolato, em um estado de transição cíclico do tipo cadeira **9**, influenciando diretamente na etapa de adição aldólica (Figura 10).

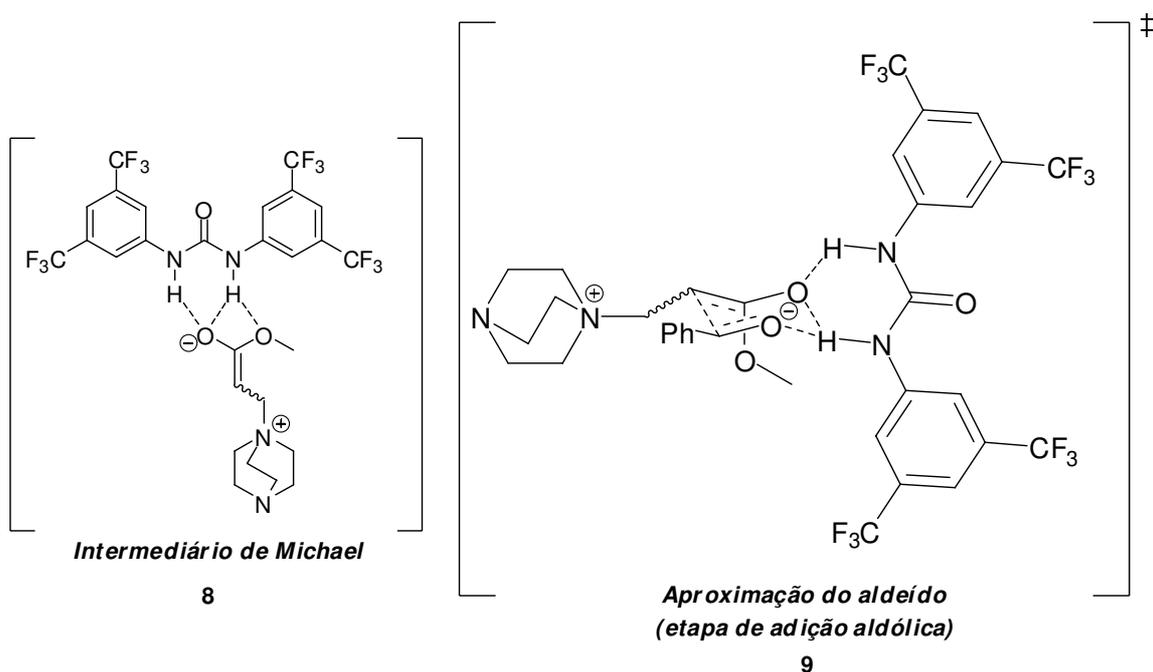


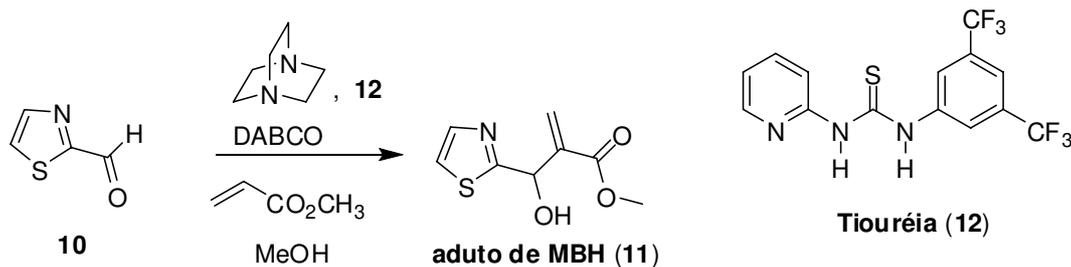
Figura 10: Modelo proposto por Connon para racionalizar o aumento na velocidade da reação de MBH catalisada pela uréia **7**.<sup>27</sup>

Entretanto, nenhum estudo experimental foi realizado com intuito de comprovar o papel real desempenhado por essa uréia na reação e, também, se os dados apontam para uma aceleração do processo, como a uréia atua na etapa de transferência de próton?

Para tentar obter subsídios que nos permitisse responder a essa pergunta realizamos um estudo dessa reação associando a espectrometria de massas aos cálculos teóricos.

## 4.2 Resultados e discussões

Iniciamos a investigação deste mecanismo monitorando a reação de MBH entre 2-tiazol-carbaldeído **10**, DABCO, acrilato de metila, a tiouréia **12** como organocatalisador, e metanol como solvente (Esquema 9).



Esquema 9: Reação de MBH monitorada por ESI-MS(/MS).

Após 10 minutos, observou-se no espectro de ESI(+)-MS todos os intermediários presentes no ciclo da reação de MBH (Figura 11). Foram detectados três intermediários vistos anteriormente.<sup>8</sup> O intermediário **XIII** de  $m/z$  312, **XIV** de  $m/z$  200 e **III** de  $m/z$  199, porém três novos intermediários de reação ancorados com a tiouréia foram também detectados: **XV** de  $m/z$  452, **XVI** de  $m/z$  564 e **XVII** de  $m/z$  677 (Figura 11).

O intermediário **XV** corresponde ao complexo entre a tiouréia **12** com o acrilato de metila, indicando que **12** participa na primeira etapa da reação de MBH e facilita a adição de Michael do DABCO. Esta complexação pode ter conseqüências diretas sobre os coeficientes dos orbitais no LUMO da ligação dupla do acrilato de metila.

O intermediário **XVI** corresponde ao complexo da tiouréia **12** com o intermediário *aza-enolato*, indicando que **12** atua nesta importante etapa da reação de MBH, estabilizando o *aza-enolato* para a reação de adição aldólica. O intermediário **XVII** corresponde ao complexo entre o produto de adição aldólica do ciclo catalítico da reação de MBH e a tiouréia **12**. Este representa um importante intermediário, uma vez que indica que a tiouréia **12** pode também atuar sobre a etapa de transferência de próton, a etapa determinante da reação. Todos os novos intermediários interceptados foram devidamente caracterizados pelos respectivos experimentos de ESI(+)-MS(/MS).

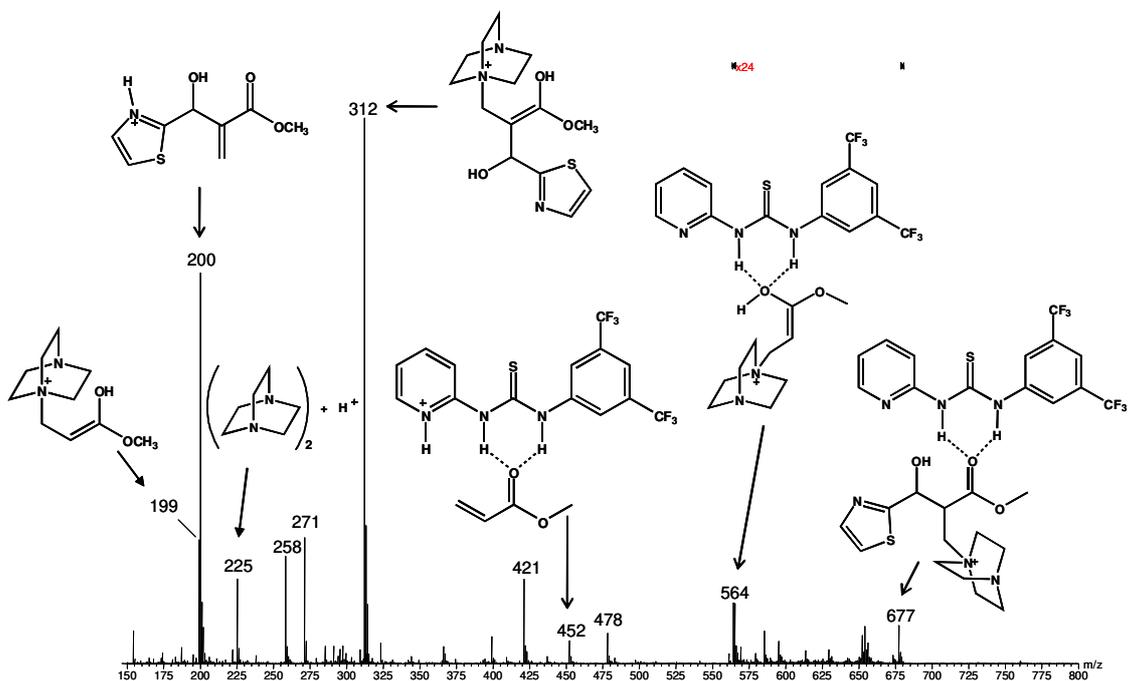


Figura 11: ESI-MS da reação de MBH em presença da tiouréia **12**.

O espectro de ESI-MS/MS para íon de  $m/z$  677 (**d**, Figura 12) mostra como fragmento principal uma perda neutra de DABCO, caracterizando uma reação *retro*-Michael e o aduto de MBH de massa  $m/z$  200. O CID para o íon de massa  $m/z$  564 (**c**, Figura 12) também nos mostra uma perda neutra de DABCO, além da perda neutra da tiouréia, indicada pelo íon de massa  $m/z$  199. A dissociação do íon de massa  $m/z$  452 (**b**, Figura 12) nos mostra uma perda neutra de catalisador, indicada pela interceptação do íon de massa  $m/z$  87.

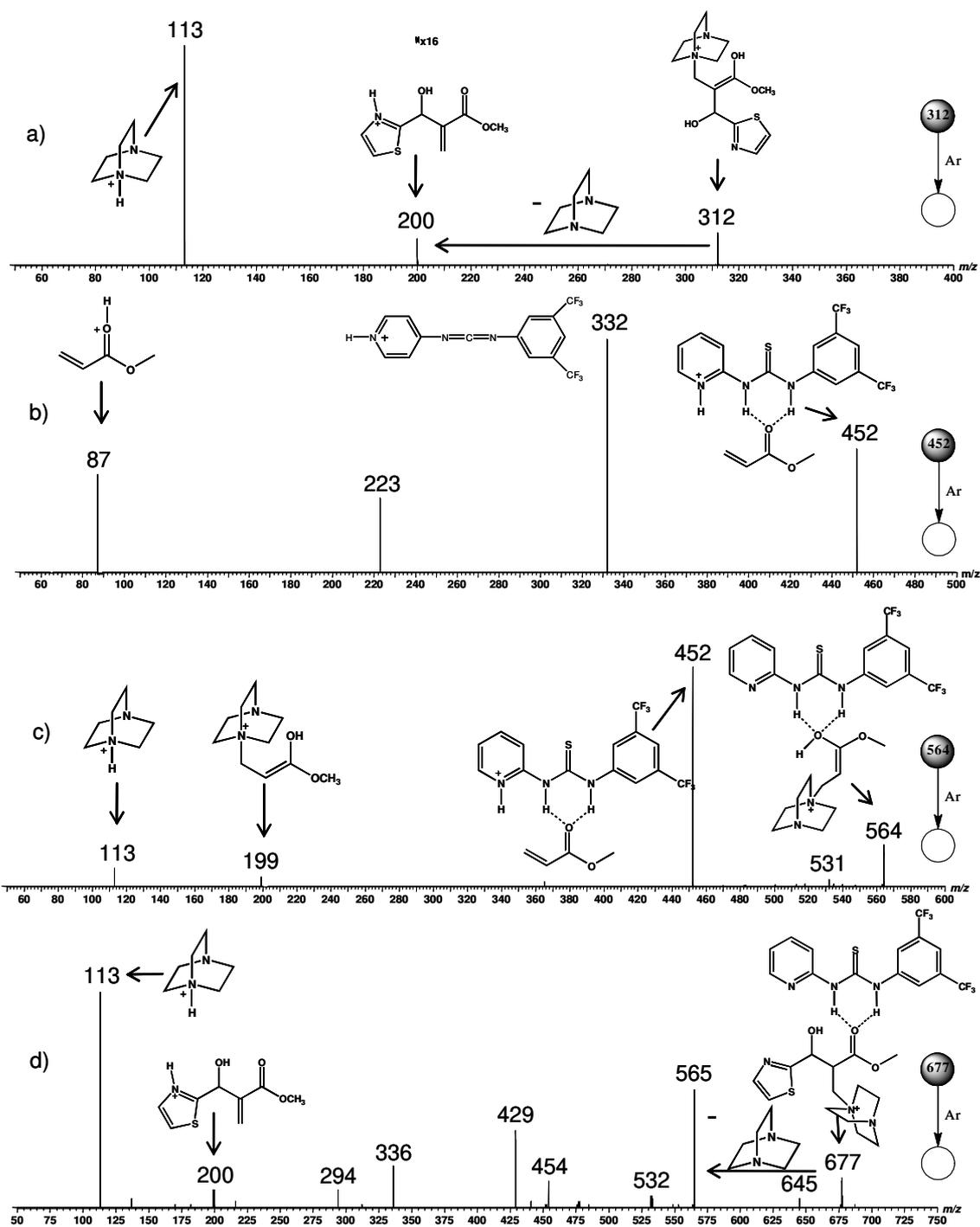


Figura 12: Espectros de ESI(+)-MS/MS para os íons: a)  $m/z$  312, b)  $m/z$  452, c)  $m/z$  564, d)  $m/z$  677.

De posse destas informações estruturais que nos permitiram visualizar a presença da tiouréia durante todo o ciclo catalítico da reação de MBH, deparamos

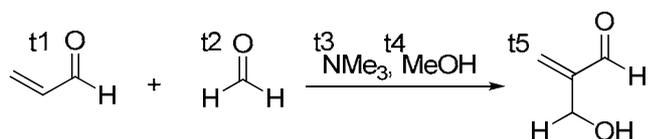
com a seguinte questão: como a tiouréia poderia atuar no ciclo catalítico da reação e, principalmente, na etapa lenta do processo, já que os dados de literatura apontam para o aumento de velocidade de reação quando (tio)uréias são utilizadas na catálise dessa reação?

Para responder esta questão foram realizados cálculos teóricos em colaboração com Prof. Feliu Maseras do Instituto Catalão de Investigações Químicas (ICIQ, Tarragona, Espanha). Os resultados obtidos indicam a participação da tiouréia em todo ciclo catalítico da reação de MBH, incluindo a etapa lenta do processo.

Os cálculos teóricos foram realizados em bases extremamente sofisticadas, em nível DFT, utilizando o funcional B3LYP.

Os estudos se iniciaram analisando todos os possíveis estados de transição presentes no ciclo catalítico da reação de MBH, com intuito de quantificar as energias envolvidas em cada etapa e, principalmente, na etapa lenta do processo.

A reação estudada foi o acoplamento entre acroleína (**t1**) e formaldeído (**t2**) em presença de trimetilamina (**t3**) como base de Lewis e metanol (**t4**) como solvente, levando ao álcool alílico (**t5**) como aduto de MBH (Esquema 10).



*Esquema 10:* Reação de MBH investigada computacionalmente.

Os resultados computacionais obtidos a partir deste protocolo estão sumarizados na figura 13. Todas as energias envolvidas nos processos foram comparadas com dados já descritos na literatura<sup>28</sup> e estão em comum acordo.

Os dados mostram claramente que a etapa lenta da reação de MBH é a etapa de transferência de próton, representada pelo estado de transição **mTSA3** (1,4 Kcal mol<sup>-1</sup>). Este resultado está em acordo com os dados descritos por Aggarwal.

<sup>28</sup> a. Xu, J. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2006**, 767, 61-66. b. Roy, D.; Sunoj, R. B. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4873-4876.

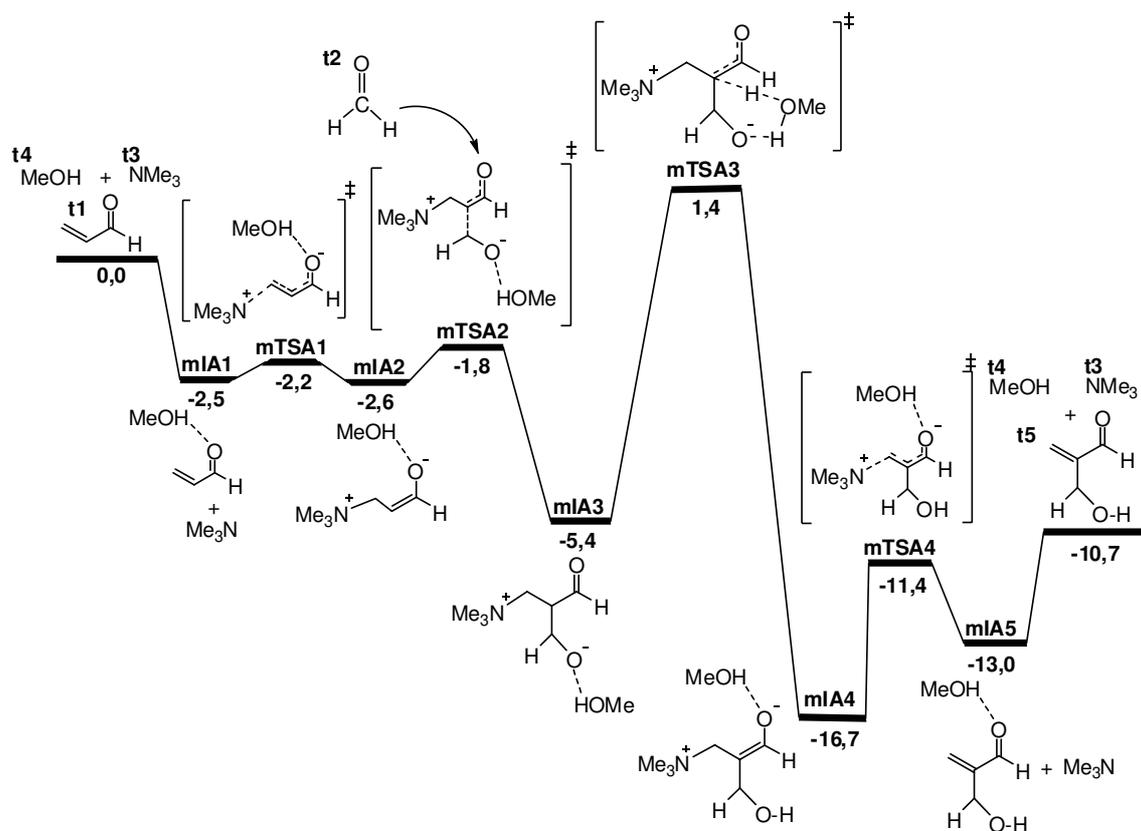
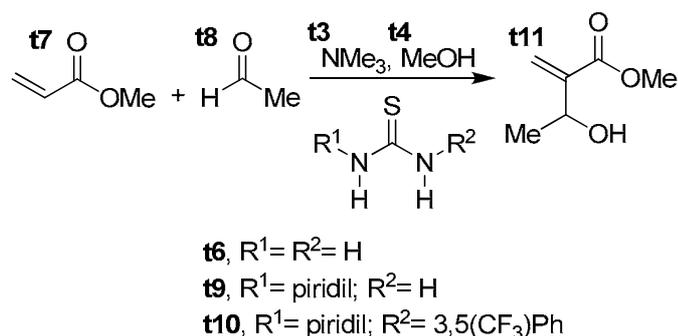


Figura 13: Energias em  $\text{Kcal mol}^{-1}$  obtidas computacionalmente para a reação de MBH modelo. O solvente (metanol) foi modelado por cálculos PCM\*.

Estes resultados foram de suma importância para continuar os estudos computacionais, uma vez que nos mostrou que a metodologia adotada para os cálculos estava adequada para o sistema a ser analisado. Além disso, a atenção ficou concentrada na etapa de transferência de próton, vista como etapa determinante do processo.

O sistema analisado computacionalmente foi a reação entre acetaldeído e acrilato de metila em presença de trimetilamina e diferentes doadores de hidrogênio (Esquema 11, Tabela 1). Este sistema fica mais próximo da reação monitorada por ESI(+)-MS/MS (Esquema 9).

\* Do inglês: Polarizable Continuum Model.



Esquema 11: Reação de MBH analisada computacionalmente.

Tabela 1: Doadores de hidrogênio analisados computacionalmente.

| Mecanismo | Doadores de hidrogênio |
|-----------|------------------------|
| <b>A</b>  | MeOH                   |
| <b>B</b>  |                        |
| <b>C</b>  |                        |
| <b>D</b>  | MeOH +                 |
| <b>E</b>  | MeOH + MeOH            |
| <b>F</b>  | MeOH + 2 MeOH          |

O sistema **A** (Tabela 1) é análogo ao sistema proposto no sistema modelo mostrado no esquema 9, porém agora a acroleína foi substituída pelo acrilato de metila e foi incluído o acetaldeído, ao invés do formaldeído. Assim como anteriormente, este sistema apresentou energias de estado de transição bem próximas das energias apresentadas no trabalho do Aggarwal, sendo que a energia obtida para a etapa lenta da reação foi de 16,7 Kcal mol<sup>-1</sup>, em relação aos reagentes separados (**TSA3**, Figura 14).

No sistema **B**, simplesmente substituindo o metanol por um pequeno modelo de tiouréia (**t6**), a barreira energética foi muito superior quando comparada com o sistema em presença de metanol (**TSB3**, Figura 14). A energia calculada

para o estado de transição foi  $21,3 \text{ Kcal mol}^{-1}$ , cerca de  $5 \text{ Kcal mol}^{-1}$  superior a obtida para o sistema **A**. Este resultado sugere que (tio)uréia (**t6**) não catalisa a reação de MBH, estando em desacordo com os dados experimentais obtidos por Cannon e colaboradores.<sup>27</sup>

O alto valor obtido para o sistema **B**, representado pelo estado de transição **TSB3**, é justificado pelas diferenças nas distâncias das ligações  $\text{N}\cdots\text{H}$  e  $\text{O}\cdots\text{H}$  na etapa de transferência de próton (Figura 14).

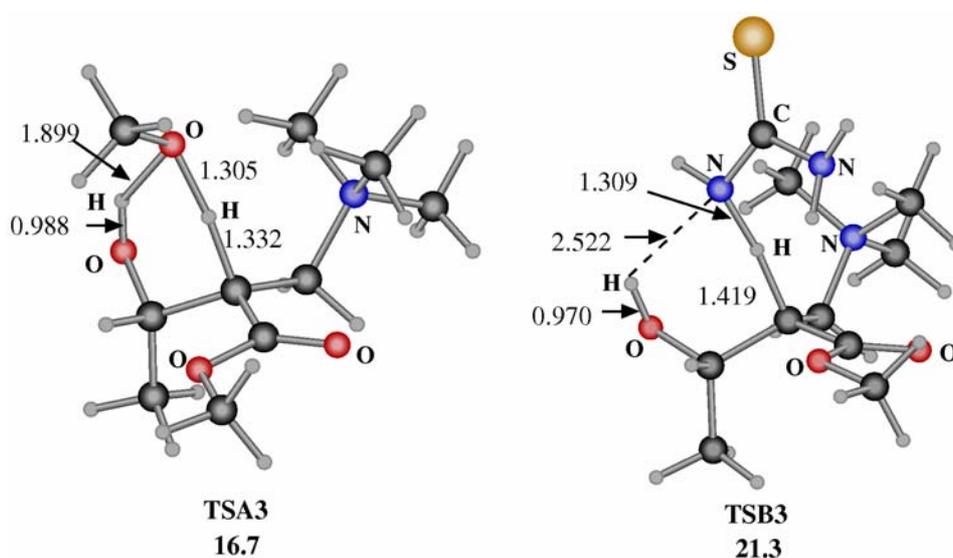
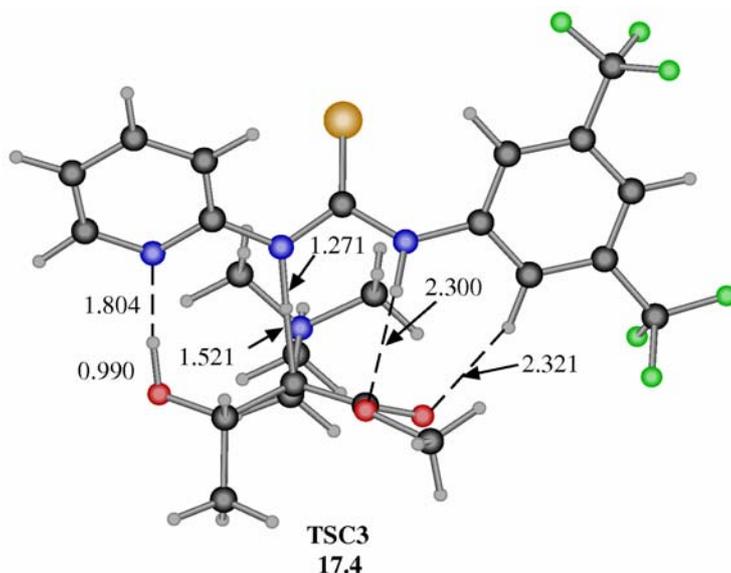


Figura 14: Geometrias e energias relativas para os estados de transição para a etapa de transferência de próton no sistema **A** (**TSA3**) e no sistema **B** (**TSB3**).

Energias dadas em  $\text{Kcal mol}^{-1}$  e as distâncias das ligações em Å.

No sistema **C** quando foi empregada a tiouréia **12**, utilizada no experimento de ESI-MS, a energia obtida para o estado de transição na etapa de transferência de próton foi de  $17,4 \text{ Kcal mol}^{-1}$ , em relação aos reagentes separados (**TSC3**, Figura 15). Esta diferença deve-se ao fato de que o grupo piridil, precisamente o nitrogênio da piridina, oferece a possibilidade de uma ligação de hidrogênio, tendo comportamento análogo a um sistema bifuncional. Porém, o sistema **A**, onde o metanol atua como doador de próton, a energia do estado de transição calculada para a etapa lenta da reação ainda permanece mais baixa ( $16,7 \text{ Kcal mol}^{-1}$ ).

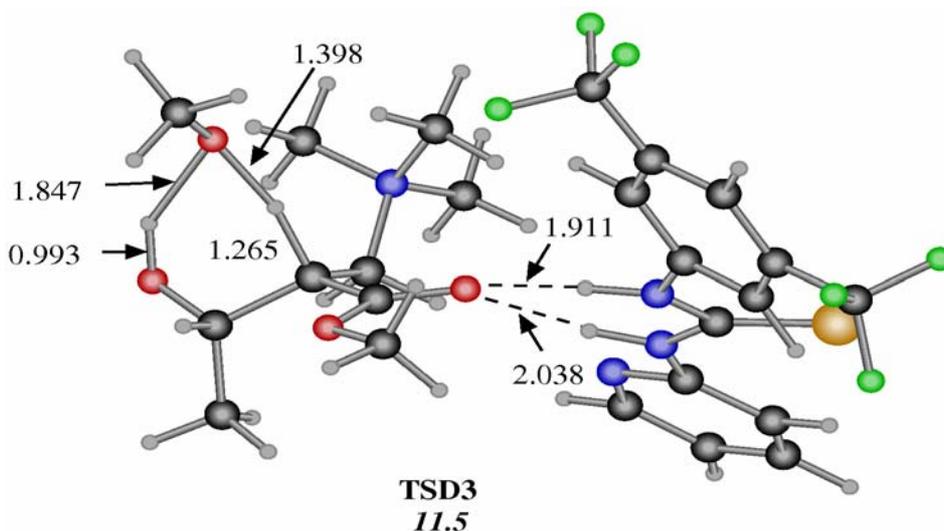


*Figura 15:* Geometria e energias relativas para o estado de transição para a etapa de transferência de próton no sistema **C** (**TSC3**). Energia dada em  $\text{Kcal mol}^{-1}$  e as distâncias das ligações em Å.

Diante destes resultados, onde o metanol se apresentou como melhor catalisador na etapa de transferência de próton, decidimos analisar agora o comportamento das (tio)uréias como *co*-catalisadores, ou seja, metanol e (tio)uréia atuando juntos na etapa lenta do processo.

No sistema **D**, a tiouréia **12** e metanol foram empregados juntos e a energia do estado de transição calculada (**TSD3**, Figura 16) foi de  $11,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ , muito menor que àquela obtida para o sistema **A**, onde o metanol atuava sozinho no processo (**TSA3**, Figura 14). Interessante notar, que a presença da tiouréia **12**, decresce a barreira energética na abstração de próton por formar duas ligações de hidrogênio, um mecanismo análogo ao proposto por Houk e colaboradores<sup>29</sup> para reações de cicloadições altamente polarizadas.

<sup>29</sup> Gordillo, R.; Dudding, T.; Anderson, C. D.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 501-503.



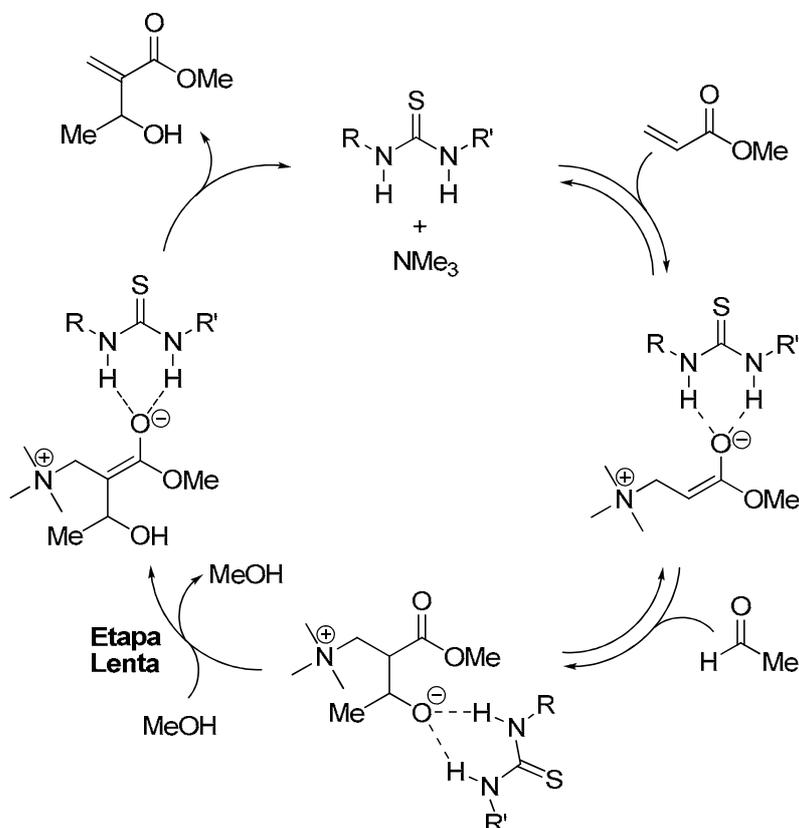
*Figura 16:* Geometria e energias relativas para o estado de transição para a etapa de transferência de próton no sistema **D** (**TSD3**). Energia dada em Kcal mol<sup>-1</sup> e as distâncias das ligações em Å.

A tiouréia **12** não atua como doador de prótons, mas sim como ácido de Brønsted, estabilizando o oxigênio básico formado no estado de transição. Esta estabilização adicional aumenta a acidez do hidrogênio sobre o carbono terciário, facilitando a transferência de próton.

Por último, analisou-se os sistemas **E** e **F**. No primeiro, a energia calculada para o estado de transição **TSE3** (13,4 Kcal mol<sup>-1</sup>), obtido pela substituição da tiouréia por metanol, foi superior ao observado pelo sistema **D**. Já para o segundo, a adição de mais uma molécula de metanol, a energia potencial calculada para o estado de transição **TSF3** foi de 11,3 Kcal mol<sup>-1</sup>, próxima a energia obtida para o sistema **D**. Entretanto, a adição de mais uma molécula no sistema, os efeitos entrópicos devem ser considerados e, para este caso, foi estimado em 5,8 Kcal mol<sup>-1</sup>, fazendo com que o valor real fique bem distante do sistema **D**.

Diante disso, os resultados obtidos pelos cálculos teóricos indicam que (tio)uréias catalisam a reação de MBH não como doadores de próton, mas pela capacidade delas de realizar ligações de hidrogênio do tipo bidentada, estabilizando intermediários aniônicos formados em todo ciclo catalítico da reação e, principalmente, na etapa de transferência de próton, cabendo ao solvente

prótico e/ou ao próprio aduto formado (> 20 % de conversão) atuar como doador de próton. No esquema 12 apresentamos uma proposta para este mecanismo.



Esquema 12: Ciclo catalítico para a reação de MBH em presença de (tio)uréia com metanol como solvente.

A união entre as técnicas, ESI(+)-MS/MS e cálculos teóricos, nos permitiu caracterizar o papel de (tio)uréias como organocatalisadores na reação de MBH. Aparentemente, estes não atuam como doadores de próton, mas como um potente agente estabilizante das cargas negativas formadas durante o ciclo catalítico desta reação e, principalmente, na etapa determinante do processo.<sup>30</sup>

<sup>30</sup> Amarante, G. W.; Benassi, M.; Milagre, H. M. S.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Chem. Eur. J.* **2009**, no prelo.

## 5. SÍNTESE DE ANTIBIÓTICOS DA CLASSE DO ÁCIDO 4-FLUOROQUINOLÔNICO. SÍNTESE DO ANTIBIÓTICO NORFLOXACINA

### 5.1 Introdução

A investigação de 4-fluoroquinolonas como agentes anti-bacterianos se iniciou quando Lescher e colaboradores identificaram que o ácido nalidíxico apresentava moderada atividade sobre microorganismos gram-negativos (Figura 17).<sup>31</sup> Estudos da relação estrutura atividade dessa classe de fármacos, realizados nos anos 80, identificaram que a combinação de um átomo de flúor na posição 6 e um grupo piperazina na posição 7 do esqueleto quinolônico, melhoravam consideravelmente a atividade anti-bacteriana destas substâncias. Esse resultado originou o primeiro representante da classe dos agentes antibacterianos 4-fluoroquinolônicos, a norfloxacin (13) (Figura 17).

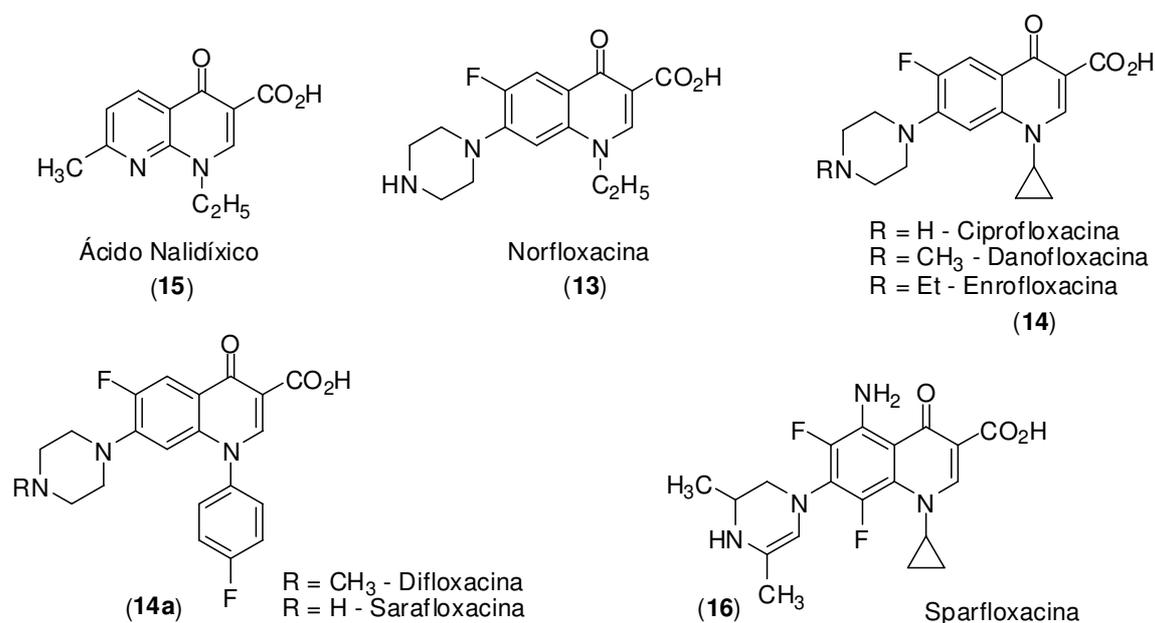


Figura 17: Antibióticos da classe do ácido 4-fluoroquinolônico.

<sup>31</sup> Lescher, G. Y.; Froelich, E. D.; Gruet, M. D.; Bailey, J. H.; Brundage, R. P. *J. Med. Pharmaceut. Chem.* **1962**, *5*, 1063.

Comercialmente, a ciprofloxacina e a norfloxacina são os fármacos dessa classe mais conhecidos e difundidos no mercado, o que estimula a busca de novas alternativas para a sua preparação.

A classe das 4-fluoroquinolonas continua em expansão e ainda é objeto de muitas pesquisas.<sup>32</sup> O interesse comercial dessa família de antibióticos é enorme, pois somente no período de janeiro a novembro do ano de 2003, o Brasil importou 95.495 Kg do nicotinato de norfloxacina a um custo total de US\$ 3.269.667,00 (dados obtidos no Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior).<sup>33</sup> Considerando que boa parte das patentes dessa classe de antibióticos já expirou, é de grande interesse desenvolver metodologias sintéticas alternativas para a preparação deles.

Existem várias metodologias para obtenção de derivados do esqueleto quinolônico. Entre elas, duas são as mais utilizadas e difundidas. Para melhor contextualizar a nossa proposta passamos a descrevê-las a seguir.

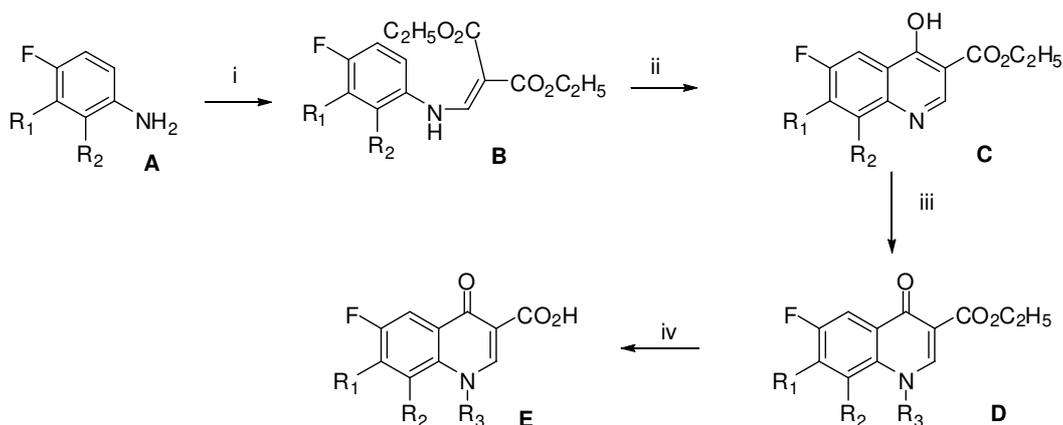
Koga e colaboradores realizaram um estudo da relação estrutura-atividade (SAR) dos derivados quinolônicos e identificou os grupos essenciais para a atividade. As substâncias utilizadas nesse estudo foram preparadas usando diferentes anilinas **A**,<sup>34</sup> que foram aquecidas com etoximetileno-malonato de dietila, fornecendo o intermediário dicarboxilado **B**. Este sofreu uma ciclização intramolecular, fornecendo o intermediário quinolínico **C**, que após uma alquilação, seguida de hidrólise forneceu o derivado 4-fluoroquinolônico **E** (Esquema 13).<sup>35</sup>

---

<sup>32</sup> a. Back, T. G.; Parvez, M.; Wilff, J. E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2223-2233. b. Cheng, D.; Zhou, J.; Saiah, E.; Graham, B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 25, 4411-4414. c. Rao, V. V. R.; Wentrup, C. *J. Chem. Soc. Perk. Trans. I* **2002**, 1232-1235. d. Srivastava, S. K.; Chauhan, P. M. S.; Fátima, N. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2275-2279.

<sup>33</sup> Dados obtidos através do banco de dados ALICE WEB, do Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior (<http://aliceweb.mdic.gov.br>), acessado em 12.07.05.

<sup>34</sup> Por convenção, intermediários sintetizados por outros autores, ou seja, precedentes de literatura serão tratados por letras.  
<sup>35</sup> a. Koga, H.; Itoh, K.; Murayama, S.; Suzu, S.; Irikura, T. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1358-1363. b. Bambeke, V. F.; Michot, J. -M.; van Eldere, J.; Tulkens, P. M. *Clin. Microbiol. Infect.* **2005**, *11*, 256-280. c. Mitscher, L. A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 559-592.

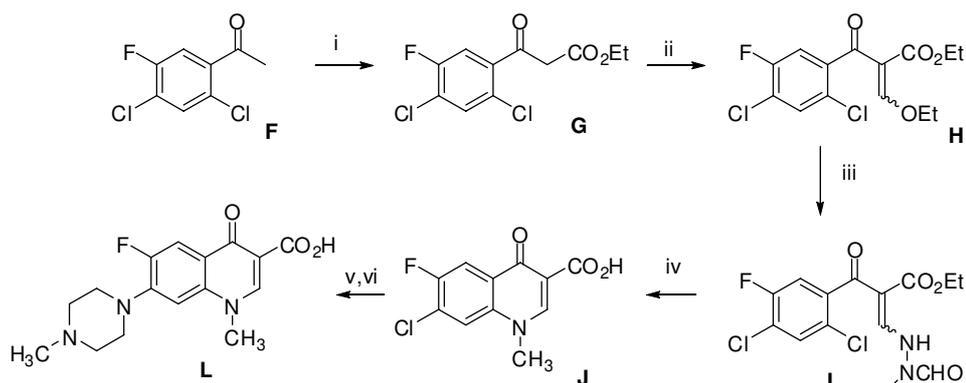


Reagentes e condições: i)  $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$ , EtOH; ii)  $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{O}$ , refluxo, 1 h; iii) haleto de alquila,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; iv) HCl,  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

**Esquema 13:** Metodologia utilizada por Koga e colaboradores para a síntese dos esqueletos fluoroquinolônicos.

Outra metodologia empregada para obtenção de quinolonas se baseia no uso da acetofenona **F**, como material de partida (Esquema 14). A acetofenona **F** foi transformada no composto 1,3-dicarbonilado **G**, pelo tratamento com carbonato de dietila em meio básico. O acetoacetato vinílico **H** foi preparado a partir desse último, numa alquilação seguida da eliminação do grupo etóxido. O intermediário **H** sofreu uma adição do tipo Michael, seguida de outra reação de eliminação do grupo etóxido formando a enamino-cetoéster **I**. Completando a rota, uma reação de ciclização intramolecular da enamina **I** levou à formação da quinolona **J**. A reação de hidrólise do éster **J**, seguida da incorporação do resíduo *N*-metil-piperazina na posição 7 do sistema quinolônico levou à obtenção da quinolona **L**.<sup>36</sup>

<sup>36</sup> Chu, D. T. W. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 1033-1034.



Reagentes e condições: i) NaH, CO(OEt)<sub>2</sub>; ii) HC(OEt)<sub>3</sub>, Ac<sub>2</sub>O iii) (CH<sub>3</sub>CHO)NNH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 86 % iv) NaH, DMF, 82 % v) HCl, CH<sub>3</sub>CN, 93 % vi) *N*-metil-piperazina, *N*-metilpirrolidinona, 100 °C, 73 %.

**Esquema 14:** Metodologia utilizada por Chu para a síntese dos esqueletos fluoroquinolônicos.

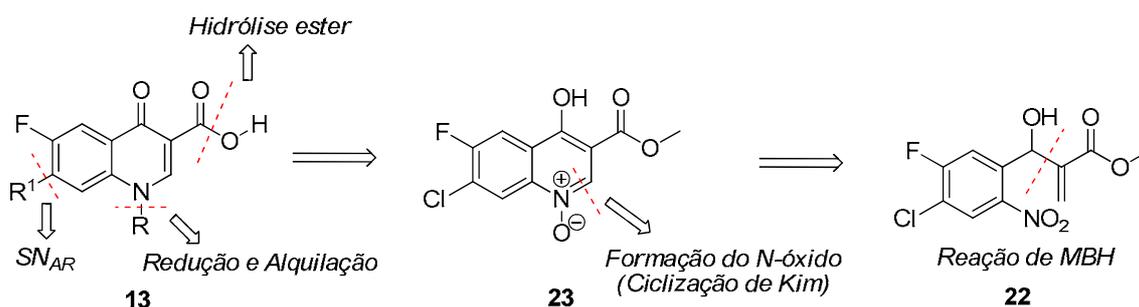
## 5.2 Resultados e discussões

Visto o potencial terapêutico e farmacológico dessa classe de antibióticos decidimos propor uma estratégia diferente para sua preparação, explorando adutos de MBH e uma reação de ciclização intramolecular, descrita por Kim<sup>37</sup>. Esta estratégia pode ser visualizada na análise retrossintética apresentada no esquema 15.

Por essa análise, o ácido quinolônico **13** pode ser obtido após reação de hidrólise do éster e substituição nucleofílica aromática(S<sub>N</sub>AR) em **30**.<sup>35</sup> Este, por sua vez, pode ser preparado a partir de **23** após reação de redução seletiva do sistema *N*-óxido, seguida de uma alquilação. O *N*-óxido **23** pode ser sintetizado a partir do aduto de MBH **22**, através de uma reação de ciclização intramolecular.<sup>37</sup> O aduto de MBH **22** pode ser preparado de acordo com condições de reação desenvolvidas pelo nosso grupo de pesquisas, utilizando um excesso de acrilato de metila e sonicação.<sup>24</sup> O aldeído **21** pode ser obtido facilmente a partir de uma reação de nitração regioseletiva de **20**.<sup>38</sup>

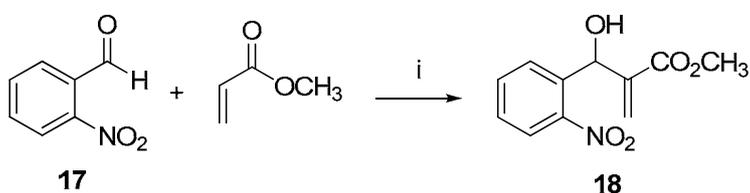
<sup>37</sup> Kim, J. N.; Lee, K. Y.; Kim, H. S.; Kim, T. Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 343-345.

<sup>38</sup> Ataka, K.; Yoneda, Y.; Kono, M. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **1996** Patent n°JP **08268974**.



Esquema 15: Análise retrossintética para preparação de quinolonas a partir de aduto de MBH.

Devido à disponibilidade de *o*-nitrobenzaldeído em nosso laboratório utilizamos esse substrato como material de partida para realização de estudos modelo (otimização de condições experimentais). Portanto, realizou-se a reação entre o acrilato de metila e o *o*-nitrobenzaldeído **17** conforme metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa,<sup>24</sup> que utiliza DABCO como catalisador em banho de ultrassom (Esquema 16). Dessa forma, obteve-se o aduto de MBH **18**, em 92 % de rendimento.



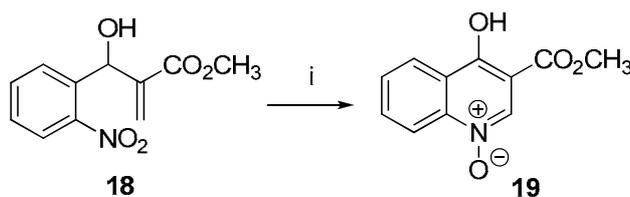
Reagentes e condições: i) DABCO, t.a., ))) , 8 h, 92 %.

Esquema 16: Reação de obtenção do aduto de MBH **18**.

A formação do aduto foi comprovada por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C. No espectro no IV do aduto **18** observou-se o aparecimento da banda de absorção em 1630 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C=C, a banda de absorção em 1716 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C=O, característico de carbonila de éster α,β-insaturado, um sinal de absorção em 3469 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento O-H, além das bandas de absorção em 1528 e 1352 cm<sup>-1</sup>, referentes ao grupo NO<sub>2</sub>.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **18** apresentou dois simpletos em 5,72 e 6,36 ppm, atribuídos aos dois hidrogênios metilênicos e um sinal de absorção em 3,73 ppm, atribuído ao grupo metila do éster. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observou-se, além das outras absorções características, o aparecimento de um sinal de absorção em 67,6 ppm correspondente ao carbono carbinólico ( $\underline{\text{C}}\text{H-OH}$ ). Para inequívoca atribuição dos sinais de absorção obtidos pela análise dos espectros de RMN foram feitos mapas de contornos COSY e HSQC, os quais possibilitaram correlacionar os hidrogênios e também os respectivos carbonos.

Após a caracterização do aduto de MBH **18**, este foi tratado com ácido trifluoroacético (TFA) em excesso, a 60 - 70 °C, para fornecer o *N*-óxido de hidroxiquinolina **19**, em 80 % de rendimento, conforme metodologia descrita por Kim e colaboradores<sup>37</sup> (Esquema 17).



*Reagentes e condições:* i) TFA, 70 °C, 20 h, 80 %.

**Esquema 17:** Síntese do *N*-óxido de hidroxiquinolina **19**.

O mecanismo para essa transformação ainda não é muito elucidado na literatura, porém será discutida adiante a proposta mecanística formulada por Kim e colaboradores<sup>37</sup> bem como uma nova proposta que estudamos durante a realização dessa reação, utilizando espectrometria de massas com ionização por *electrospray*.<sup>39</sup>

A formação do composto *N*-óxido de hidroxiquinolina **19** foi comprovada por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . No espectro no IV do composto **19** observou-se uma banda de absorção em  $1613\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento C=C, a banda de absorção em

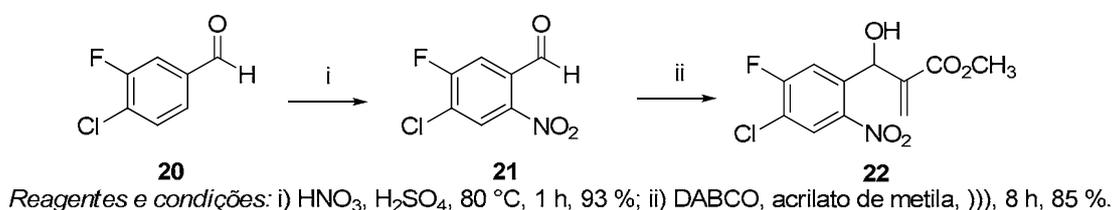
<sup>39</sup> Amarante, G. W.; Benassi, M.; Sabino, A. A.; Esteves, P. M.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8427-8431.

1702  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação C=O e uma absorção em 3417  $\text{cm}^{-1}$ , referente ao estiramento O-H.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **19** observou-se um simpleto em 8,70 ppm, que foi atribuído ao hidrogênio quinolínico em posição alfa ao grupo *N*-óxido, além do desaparecimento dos dois simpletos em 5,72 e 6,36 ppm, anteriormente presentes no aduto de MBH **18**.

Após a síntese e caracterização do *N*-óxido de hidroxiquinolína **19** decidimos refazer essa sequência de reações utilizando o aldeído funcionalizado **21**, substrato proposto para a síntese do esqueleto fluoroquinolônico (Esquema 15).

Sendo assim, realizamos uma etapa de nitração do aldeído comercial **20** utilizando-se condições padrões da literatura<sup>38</sup> ( $\text{HNO}_3$  e  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) e obtivemos o aldeído almejado **21**, com 93 % de rendimento. Este aldeído foi então utilizado em uma reação de MBH, pelo tratamento com DABCO, na presença de um excesso de acrilato de metila e ultrassom. Nestas condições o aduto de MBH **22** foi obtido em um rendimento de 85 % (Esquema 18).



Esquema 18: Preparação do aduto de MBH **22**.

A alta regioseletividade observada na reação de nitração é justificada pelo efeito do átomo de flúor. Esse efeito é bastante pronunciado devido a maior estabilidade do complexo  $\sigma$  formado no estado de transição (Figura 18).

A polarizabilidade da ligação C-F é aumentada e interações eletrostáticas estabilizantes são criadas no estado de transição *para* em relação aos estados de

transição *orto* e *meta*. Por isso, em compostos benzenofluorados, a posição *para*, é a preferencial para a reação de substituição eletrofílica aromática.<sup>40</sup>

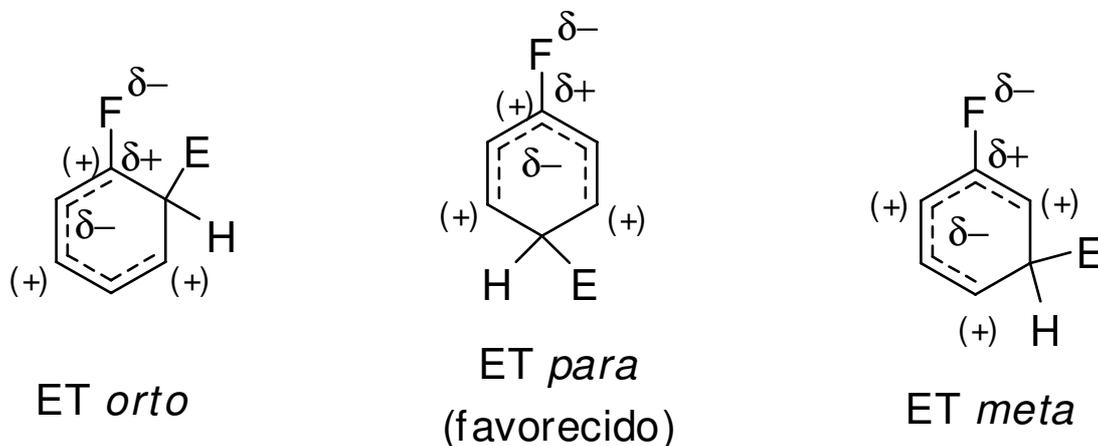


Figura 18: Estados de transição *orto*, *meta* e *para* em reações de substituição eletrofílica aromática em compostos benzenofluorados.

Tanto o nitroaldeído **21**, quanto o aduto de MBH **22**, tiveram suas estruturas confirmadas pela análise de seus espectros na região do infravermelho (IV), de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

No espectro no IV de **21** (Figura 19) observamos o aparecimento das bandas de absorção em  $1528$  e  $1340\text{ cm}^{-1}$ , referentes ao estiramento do grupo  $\text{NO}_2$ .

<sup>40</sup> a. Rosenthal, J.; Schuster, D. I. *J. Chem. Edu.* **2003**, *80*, 679-690. b. Blankespoor, R. L.; Hogendoorn, S.; Pearson, A. J. *Chem. Edu.* **2007**, *84*, 697-698.

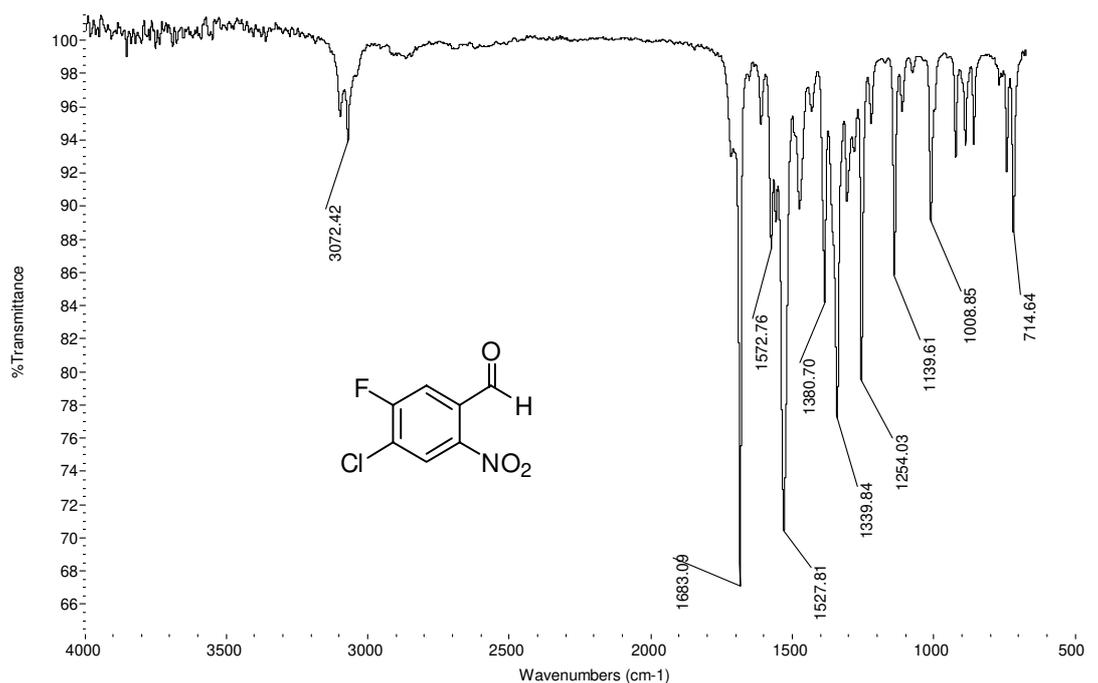


Figura 19: Espectro no IV de **21**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **21** observaram três sinais de absorção distintos com integração para um hidrogênio. Dois dupletos em 7,75 e 8,29 ppm ( $J = 8,1$  e  $5,7$  Hz) referentes aos hidrogênios aromáticos e um duplete em 10,41 ppm ( $J = 2,1$  Hz) correspondente ao hidrogênio do aldeído (CHO). As multiplicidades observadas bem como os valores das constantes de acoplamento estão de acordo com os valores de acoplamento *orto* e *meta* com a presença do átomo de flúor como substituinte em sistemas aromáticos.

A análise dos espectros de absorção na região do IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C do aduto de MBH **22** confirma a proposta estrutural. No espectro no IV do aduto **22** observou-se o aparecimento da banda de absorção em 1630 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C=C, a banda de absorção em 1716 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento da ligação C=O, característico de carbonila de éster  $\alpha,\beta$ -insaturado, um sinal de absorção em 3477 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento O-H, além das bandas de absorção em 1532 e 1348 cm<sup>-1</sup>, atribuídos ao grupo NO<sub>2</sub>.

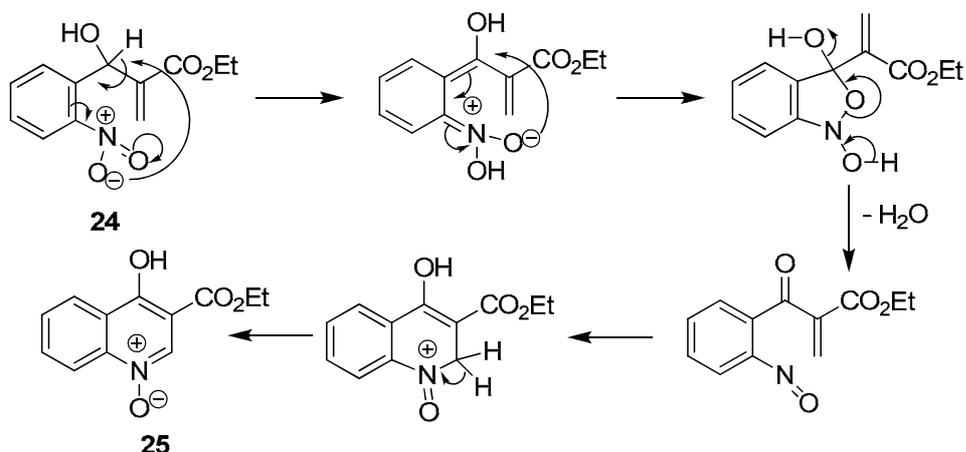
O espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **22** apresentou dois simpletos em 5,67 e 6,35 ppm, referentes às absorções dos dois hidrogênios metilênicos e um sinal de



A formação do composto *N*-óxido de hidroxiquinolina **23** foi comprovada por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **23** observou-se um simpleto em 9,40 ppm correspondente ao hidrogênio quinolírico em posição alfa ao grupo *N*-óxido, além do desaparecimento dos dois simpletos em 5,67 e 6,35 ppm, anteriormente presentes no aduto de MBH **22**.

Kim propõe um mecanismo para explicar essa reação, onde em uma primeira etapa ocorre uma abstração de próton intramolecular, seguida de uma ciclização para formar o intermediário *N,O*-acetal. Este, por sua vez, sofre um rearranjo eletrônico com eliminação de água para formar um derivado nitroso que após uma adição do tipo Michael intramolecular seguida pela perda de próton, regenera o sistema aromático e conduz a *N*-óxido de quinolina (Esquema 21).

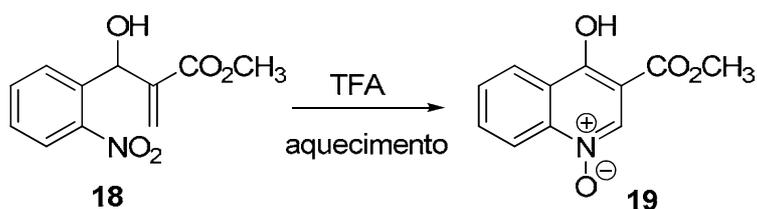


Esquema 21: Mecanismo proposto por Kim para formação de **25**.

Curiosamente a formação do *N*-óxido de hidroxiquinolina **25** não foi observada quando o ácido trifluoroacético foi substituído pelos ácidos fórmico e acético, mais fracos que o TFA. Diante disso nos surgiu a seguinte questão: o ácido trifluoroacético estaria participando da reação como mera fonte de prótons conforme disposto no mecanismo? Se sim, como justificar ainda, o fato que a

reação não ocorre em presença dos ácidos, acético e fórmico. Neste momento decidimos revisitar este mecanismo utilizando ESI-MS.

Nossa investigação começou com o monitoramento da reação mostrada no esquema 22. As alíquotas coletadas foram previamente diluídas em metanol e analisadas por ESI-MS por 10 h, em intervalos de 1 h. No início da reação observamos a formação do aduto **18** [**18** + H]<sup>+</sup> de *m/z* 238 (Figura 20a – i).



Esquema 22: Reação de obtenção da quinolina **19** monitorada por ESI-MS.

Após 150 minutos de reação, observou-se além do íon referente ao aduto, um íon de *m/z* 334 que foi atribuído ao intermediário trifluoroacetilado **26** e um íon de *m/z* 220 referente à quinolina **19** (Figura 20b - i). No entanto, o material de partida (*m/z* 238) sofre uma perda neutra de água, formando o íon de *m/z* 220, cujo valor é o mesmo de **19**. Pela figura 20 - ii é evidenciado que a intensidade do íon de *m/z* 220 sempre aumenta mesmo com o decréscimo do íon de *m/z* 238 referente ao material de partida, concluindo que o íon de *m/z* 220 é um produto da reação.

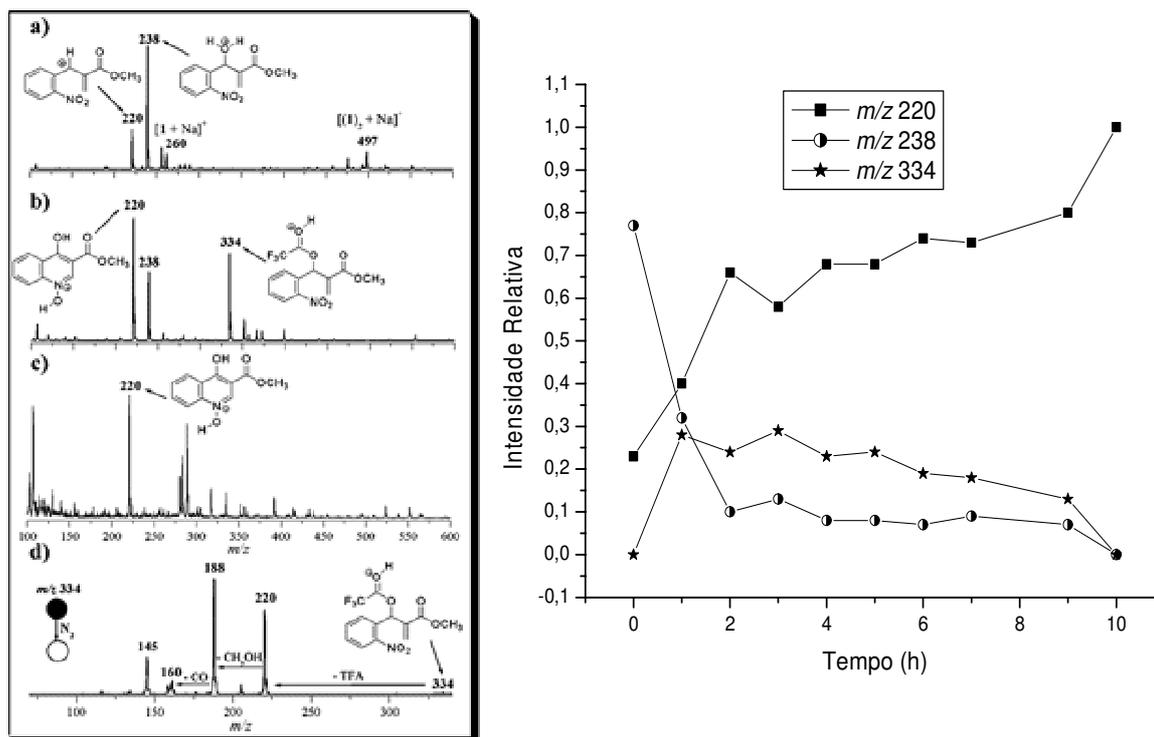


Figura 20: i) Esquerda - a) Reação no começo; b) Reação após 150 min; c) Reação após 360 min; d) ESI-MS(/MS) do íon trifluoroacetilado **26**. ii) Direita - Intensidade relativa dos íons de  $m/z$  220, 238 e 334 x tempo de reação.

Após 360 minutos de reação, observa-se o decréscimo do íon de  $m/z$  238 e que o íon trifluoroacetilado [**26** + H]<sup>+</sup> de  $m/z$  334 decai lentamente após 3 h de reação (Figura 20c - i). Esse estudo evidencia que o ácido trifluoroacético participa na acilação do aduto de MBH e esse intermediário (próton carbinólico acilado – mais ácido) está intimamente ligado na transferência intramolecular deste próton e/ou na maior eletrofilicidade do carbono carbinólico.

Cálculos teóricos, realizados em colaboração com o Prof. Pierre Mothé Esteves (UFRJ), indicaram a maior acidez do próton carbinólico do intermediário **26** comparado ao aduto de MBH **18**. Os resultados em fase gasosa mostraram a maior acidez do hidrogênio em **26** ( $\Delta G^\circ = 336.7$  kcal/mol) em relação a **18** ( $\Delta G^\circ = 361.5$  kcal/mol). Os valores simulados em solução também exibiram esta tendência, mostrando a maior acidez do hidrogênio em **26** ( $\Delta G = 179.1$  kcal/mol) em relação a **18** ( $\Delta G = 184.7$  kcal/mol).

Adicionalmente foram realizados estudos em solução onde o intermediário trifluoroacetilado **26** foi preparado a partir de **18**, na presença de anidrido trifluoroacético e trietilamina, a 0 °C, em 80 % de rendimento.<sup>41</sup> O composto foi purificado por coluna cromatográfica e devidamente caracterizado por espectroscopia de RMN, no IV e por espectrometria de massas.

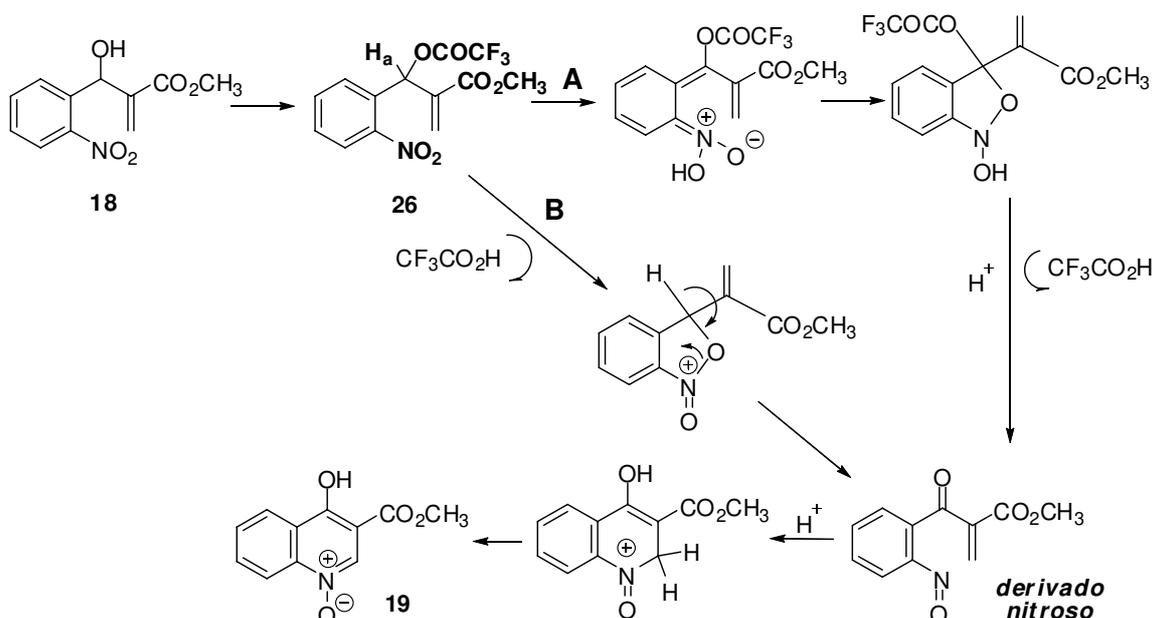
Pode-se observar claramente no espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **26**, o deslocamento do hidrogênio carbinólico para região mais baixa do espectro (7,52 ppm) em comparação ao aduto de MBH **18** (6,2 ppm). No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observa-se o aparecimento dos dois quartetos em 114,2 (*J* = 285,6 Hz) e 155,6 (*J* = 42,7 Hz) ppm, comprovando a formação do derivado trifluoroacetilado **18**.

Após, amostras contendo **26** foram refluxadas em acetonitrila e em acetonitrila/quantidade catalítica de AcOH (5 gotas). Em poucas horas o experimento contendo quantidade catalítica de AcOH conduziu à quinolina **19**, comprovando a importância do intermediário trifluoroacetilado **26** no mecanismo de obtenção de **19**.

Baseado nos dados obtidos propusemos um mecanismo estendido para a preparação de *N*-óxido de hidroxiquinolinas a partir de adutos de MBH derivados do *o*-nitrobenzaldeído, com a inclusão do intermediário trifluoroacetilado **26** (Esquema 23).<sup>39</sup> Nesta proposta, alternativamente ao proposto por Kim (caminho **A**), o intermediário **26** poderia se decompor diretamente para o derivado nitroso, perdendo ácido trifluoroacético, sem passar por um intermediário onde observa-se perda momentânea da aromaticidade do sistema (caminho **B**, Esquema 23).

---

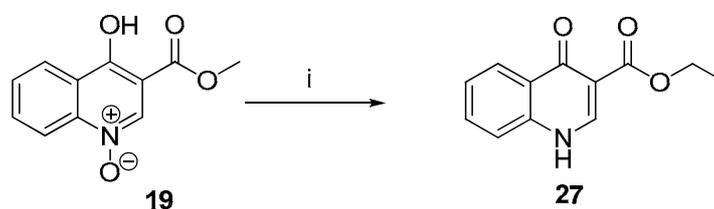
<sup>41</sup> Said, S. A.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 893.



*Esquema 23: Mecanismo estendido contendo um novo intermediário **26** para a síntese de **19** a partir de adutos de MBH **18**.*

Retomando a síntese do antibióticos quinolônicos e tendo em mãos o composto **23** iniciamos os testes para redução seletiva do sistema *N*-óxido. Vários experimentos foram realizados em um sistema modelo, tais como: o uso de  $\text{PPh}_3$ , em diferentes solventes e temperaturas como descrito por Kim<sup>37</sup>, Zn metálico em diferentes condições, porém não obtivemos sucesso nas condições testadas.

Após sucessivas tentativas, a reação, ainda em um sistema modelo, o composto **19** foi colocado em presença de quantidades estequiométricas de hexacarbonil molibdato (VI)<sup>42</sup> e etanol sob refluxo. Nestas condições o produto reduzido **27** pôde ser obtido em 77 % de rendimento (Esquema 24).



*Reagentes e condições: i)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , EtOH, refluxo, 45 min, 77 %.*

*Esquema 24: Redução seletiva do *N*-óxido para quinolona **27**.*

<sup>42</sup> Yoo, B. W.; Choi, J. W.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 125-126.

Vários experimentos foram realizados empregando esta metodologia e esta reação se mostrou muito sensível ao tempo. Tempos reacionais maiores levam a formação de subprodutos, enquanto que em tempos menores observamos, pela análise por CCD, a presença de material de partida.

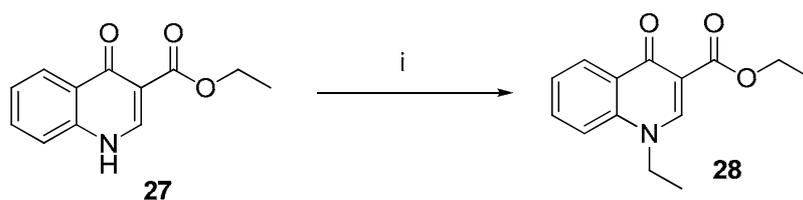
Durante o processo de caracterização de **27** observou-se também que uma reação de transesterificação estava acontecendo simultaneamente à redução. Este fato não foi observado no trabalho de Yoo, porém os pontos apresentados pelo autor não contem o padrão de substituição presente em **19**.

Em um experimento paralelo trocamos o etanol para THF, a fim de eliminar a reação de transesterificação. Nessa nova condição apenas o produto de redução foi obtido, porém em baixo rendimento (35 %). Metanol também foi utilizado como solvente, porém obtivemos baixos rendimentos. Como em uma última etapa faremos uma reação de hidrólise do éster etílico, esta reação de transesterificação não afeta a nossa estratégia sintética.

A quinolona **27** foi caracterizada pela análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **27** observa-se um sinal de absorção que se apresenta como um simpleto em 9,84 ppm, que foi atribuído ao hidrogênio  $\alpha$  ao nitrogênio quinolônico. Além das demais absorções aromáticas, observa-se um quarteto ( $J = 7,0$  Hz) em 5,22 ppm e um tripleto ( $J = 7,0$  Hz) em 2,08 ppm, correspondente aos hidrogênios do grupo etila. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **27** observam-se dois sinais de absorção correspondentes aos dois carbonos carbonílicos em 176,3 e 170,2 ppm, além dos sinais em 67,3 e 14,8 ppm, referentes aos carbonos dos grupos  $-\text{CH}_2$  e  $-\text{CH}_3$ , respectivamente.

Tendo o produto reduzido devidamente caracterizado seguimos a proposta sintética e iniciamos o processo de alquilação. A reação foi realizada utilizando-se 20 equiv. de EtI, 50 equiv. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF como solvente e sob aquecimento. Nestas condições, o produto de alquilação **28** foi obtido em 55 % de rendimento, após 10 h de reação (Esquema 25).

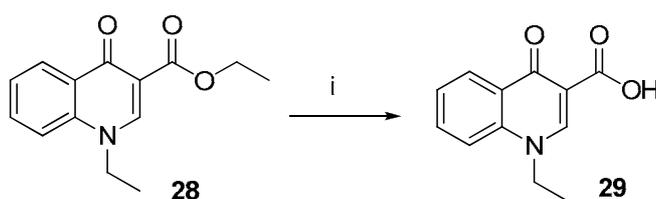


Reagentes e condições: i) EtI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 95 °C, 10 h, 55 %.

Esquema 25: Síntese da quinolona *N*-alquilada **28**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **28** observa-se, além dos demais sinais de absorção, um quarteto em 4,38 ppm, integrando para quatro hidrogênios, atribuídos à presença dos dois grupos metílenos e, também, dois tripletos em 1,50 ppm com integração para seis hidrogênios, correspondentes aos dois grupos metila. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **28** observa-se, além dos demais sinais de absorção, dois sinais de absorção correspondentes aos dois carbonos metilênicos em 74,5 e 61,0 ppm, referentes aos carbonos dos grupos –CH<sub>2</sub>O e –CH<sub>2</sub>N, além de dois sinais de absorção em 14,4 e 13,3 ppm, atribuídos aos carbonos dos dois grupos metila.

Seguindo a estratégia sintética o éster **28**, foi transformado no ácido carboxílico correspondente, por tratamento com LiOH, em uma mistura de CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O (1:1), para fornecer o ácido carboxílico **29** em 77 % de rendimento (Esquema 26).



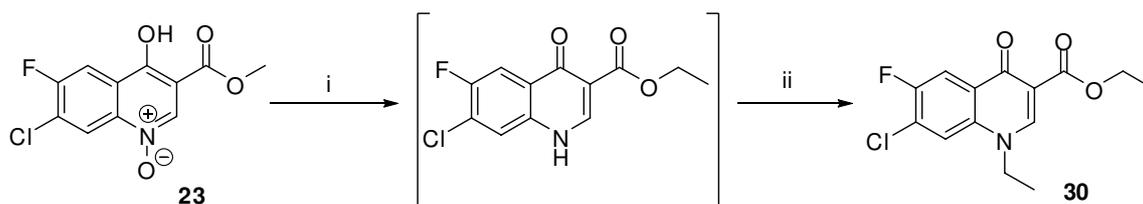
Reagentes e condições: i) LiOH, CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O, 50-60 °C, 50 min, 77 %.

Esquema 26: Síntese do ácido carboxílico **29**.

A formação do ácido carboxílico **29** foi comprovada por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro no IV observa-se o aparecimento de uma banda larga de absorção em  $3445\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento O-H, característico de ácido carboxílico. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **29** observou-se um simpleto em 9,32 ppm correspondente ao hidrogênio quinolínico, além do desaparecimento dos sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo etila ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), anteriormente presentes na quinolona **28**. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  observa-se também o desaparecimento dos sinais correspondentes aos carbonos do grupo etila ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ), anteriormente presentes na quinolona **28**.

Tendo otimizada a rota para síntese do ácido carboxílico **29**, a *N*-óxido quinolina **23** foi submetida às condições de redução, em presença de quantidades estequiométricas do complexo de molibdênio e, em seguida, foi alquilado utilizando EtI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base e DMF como solvente. O composto **30** foi obtido em 40 % de rendimento para duas etapas (Esquema 27).



Reagentes e condições: i)  $\text{Mo}(\text{CO})_6$ , EtOH, refluxo, 30 min; ii) EtI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF,  $95\text{ }^\circ\text{C}$ , 10 h, 40 % para duas etapas.

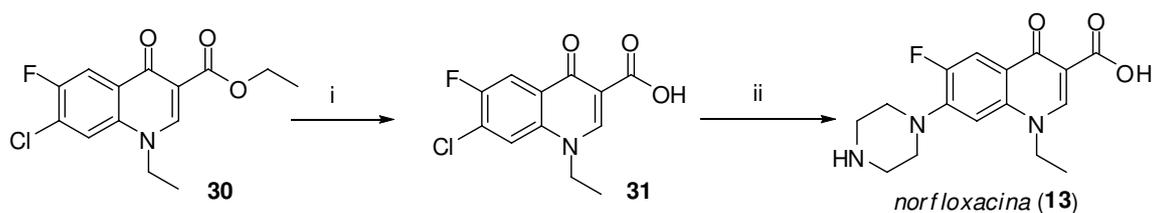
Esquema 27: Síntese da fluoroquinolona **30**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **30** observam-se, além dos demais sinais de absorção, dois quartetos em 4,39 e 4,22 ppm, integrando para dois hidrogênios referentes à presença dos dois grupos metilenos e, também, dois tripletos em 1,56 e 1,41 ppm com integração para seis hidrogênios, correspondentes aos dois grupos metila.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **30** observam-se, além dos demais sinais de absorção, dois sinais de absorção correspondentes aos dois carbonos metilenos em 61,1 e 49,2 ppm, referentes aos carbonos dos grupos  $-\text{CH}_2\text{O}$  e  $-\text{CH}_2\text{N}$ , além do sinal de absorção em 14,4 ppm, correspondentes aos carbonos dos dois grupos metila.

As tentativas de isolamento e purificação do composto reduzido culminaram com decomposição, por isso, foi utilizado para a etapa seguinte em sua forma bruta. Outro aspecto a ser considerado, conforme também foi observado no estudo modelo, na reação de redução ocorreu simultaneamente uma reação de transesterificação e o produto isolado possui agora um éster etílico, ao invés do grupo metila do material de partida. Isto de certo modo não nos incomoda, visto que a etapa subsequente se trata de uma hidrólise da função éster.

Seguindo a estratégia sintética, a fluoroquinolona **30** foi transformada no ácido carboxílico correspondente, por tratamento com LiOH em uma mistura de CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O (1:1), para fornecer o ácido carboxílico **31** em 75 % de rendimento (Esquema 28). O ácido carboxílico **31**, por sua vez, foi acoplado ao anel piperazínico após aquecimento em micro-ondas, por 35 minutos, para fornecer o antibiótico norfloxacin (13), em 80 % de rendimento.



Reagentes e condições: i) LiOH, CH<sub>3</sub>CN : H<sub>2</sub>O, 50-60 °C, 10 h, 75 %; ii) Piperazina, EtOH, micro-ondas, 35 min, 80 %.

Esquema 28: Preparação do antibiótico norfloxacin (13).

A formação do ácido carboxílico **31** e da norfloxacin (13) foi comprovada por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro no IV de **31** observa-se o aparecimento de uma banda larga de absorção em 3433 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento O-H, característico de ácido carboxílico. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **31** observou-se um simpleto em 9,45 ppm correspondente ao hidrogênio quinolínico, além do desaparecimento dos sinais correspondentes aos hidrogênios do grupo etila (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O), anteriormente presentes na quinolona **30**. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observa-se também o

desaparecimento dos sinais correspondentes aos carbonos do grupo etila ( $C_2H_5O$ ), anteriormente presentes na quinolona **30**.

No espectro de RMN de  $^1H$  de **13** observou-se, além das demais absorções, o aparecimento de um multiplete em torno de 4,00 ppm, integrando para oito hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios do anel piperazínico. No espectro de RMN de  $^{13}C$  observa-se também o aparecimento dos sinais correspondentes aos carbonos do anel piperazínico 43,4 ppm.

Esta estratégia sintética nos permitiu, de uma forma geral, preparar esqueletos quinolônicos a partir de adutos de MBH derivados do *o*-nitrobenzaldeído. Além disso, foi possível sintetizar o antibiótico norfloxacina (**13**), a partir do aldeído **17**, em 7 etapas e com rendimento global de 10 %.

## 6. SÍNTESE ASSIMÉTRICA DE UM ANÁLOGO DO DFP, UM POTENTE INIBIDOR SELETIVO DA ENZIMA COX-2

### 6.1 Introdução

No tratamento da inflamação, várias classes de agentes anti-inflamatórios não-esteroidais têm sido utilizados e estudados. Os inibidores específicos da COX-2 têm apresentado excelentes resultados para este fim, pois apresentam menores efeitos colaterais em comparação a outras classes.

A cascata do ácido araquidônico (CAA) é responsável pela bioformação de eicosanóides, como as prostaglandinas, as tromboxanas e as prostaciclina. Essas substâncias são importantes mediadores celulares que controlam diversas funções fisiológicas.

Uma das enzimas envolvidas na CAA são as ciclo-oxigenases (conhecidas pela sigla COX). Elas estão subdivididas nas isoformas COX-1 e COX-2. A COX-1 está envolvida no controle de uma série de funções fisiológicas, principalmente nos sistemas renal e gastrointestinal. A COX-2 é uma isoforma que está envolvida exclusivamente e localmente, no processo inflamatório, e por isso tem sido alvo de grande interesse por parte da comunidade científica, no desenho de novos agentes inflamatórios.<sup>43a</sup> O grupo de Simmons descobriu outra isoforma, denominada COX-3, que está associada à funções cerebrais.<sup>43b</sup>

A vantagem de se desenvolver fármacos que atuam de forma específica na COX-2 reside no fato de que essa enzima é liberada principalmente no local da inflamação. A sua inibição seletiva combate o processo inflamatório, sem paralisar a cascata do ácido araquidônico sistêmica, evitando dessa maneira os problemas gástricos causados pelo uso continuado dos agentes inflamatórios de 2ª geração (derivados aril acéticos e outros).<sup>43a</sup>

---

<sup>43</sup> a. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; Rodrigues, C. R.; Miranda, A. L. P. M. *Braz. J. Pharm. Sci.* **2001**, *37*, 269-292. b. Xie, W. L.; Chipman, J. G.; Robertson, D. L.; Erikson, R. L.; Simmons, D. L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1991**, *88*, 2692-2696.

A empresa farmacêutica *Merck and Co.*, baseado em estudos de SAR da família dos Coxibs, identificou um novo inibidor seletivo para a COX-2, um composto análogo ao DFP (Figura 21).

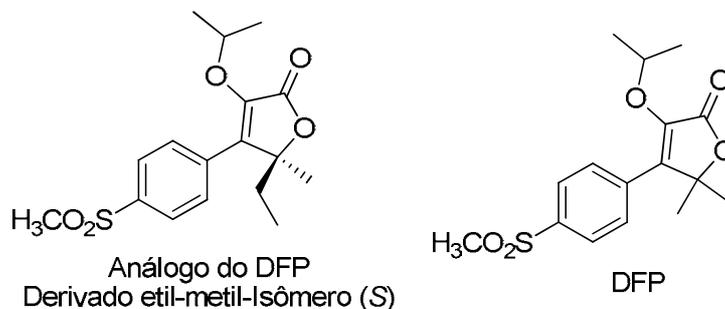
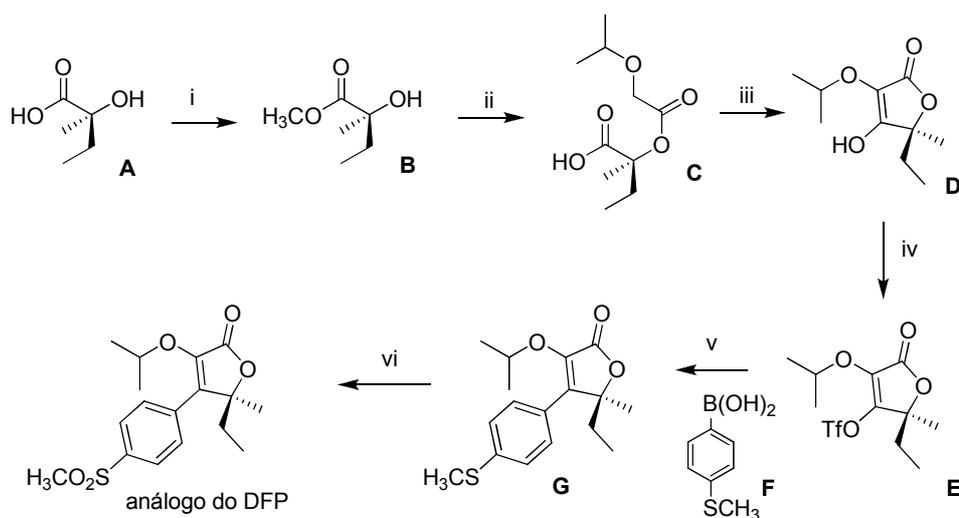


Figura 21: Estrutura do DFP e de seu análogo estrutural quiral.

Existem duas sínteses assimétricas descritas para o análogo do DFP, descritas a seguir.

Na primeira metodologia, Tan e colaboradores<sup>44</sup> partiram do ácido (*S*)-2-hidroxi-2-metilbutírico **A**, que foi obtido através da resolução de uma mistura racêmica. O hidroxi-éster **B** foi obtido a partir da transesterificação do ácido **A** seguida de um acoplamento com ácido 1-isopropoxi-acético, formando o éster **C**. O éster **C** foi tratado na presença de base para formar a hidroxilactona **D**. Esta foi convertida no triflato **E** que sofreu um acoplamento de Suzuki com o ácido borônico **F**, formando o intermediário **G**. Oxidação da função tio-éter leva à formação do análogo do DFP, inibidor seletivo da COX-2 (Esquema 29).

<sup>44</sup> Tan, L.; Chen, C-Y.; Chen, W.; Frey, L.; King, A. O.; Tillyer, R. D.; Xu, F.; Zhao, D.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J.; O'Shea, P.; Dagneu, P.; Wang, X. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7403-7410.

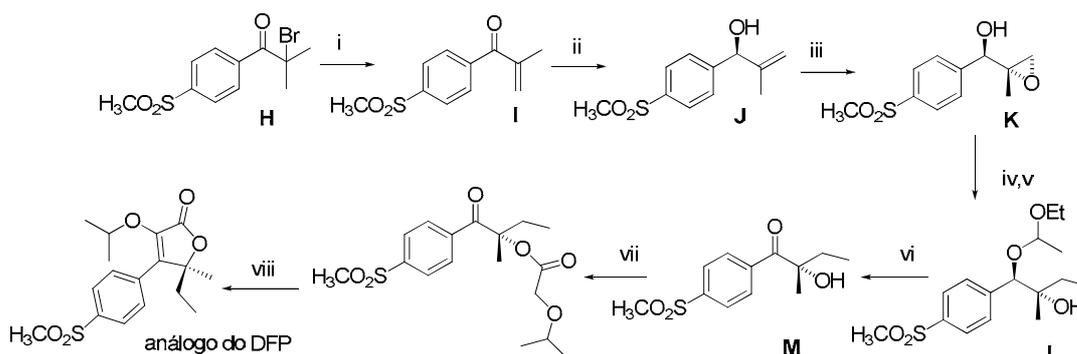


*Reagentes e condições:* i)  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$  cat.; ii) Ác. 1-Isopropoxi-acético, DCC,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, 82 %; iii) THF, LiHMDS, 91 %; iv)  $\text{Tf}_2\text{O}$ , Piridina,  $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$ ; v)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{CsCO}_3$ , DME, 63 %; vi) Oxone, acetona/ $\text{H}_2\text{O}$ , 94 %.

**Esquema 29:** Metodologia utilizada por Tan e colaboradores para a síntese assimétrica do análogo do DFP.

Outra metodologia empregada para a síntese do DFP utilizou a bromocetona **H**, que foi aquecida em DMF na presença de LiCl para fornecer a cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada **I**. O tratamento de **I** com (*S*)-CBS e borana forneceu o álcool alílico enantiomericamente enriquecido **J**, que foi utilizado em uma reação de epoxidação assimétrica de Sharpless, para fornecer o epóxido **K**, com 77 % de rendimento. Após a proteção da hidroxila do epoxi-álcool **K**, com 1-etoxietil-éter, este foi aberto regiosseletivamente com um reagente de Gillman, formando o diol protegido **L**. O diol sofreu um acoplamento com ácido 1-isopropoxi-acético, produzindo o éster **M**. O éster **M** foi tratado com uma base para formar o anti-inflamatório análogo do DFP (Esquema 30).<sup>45</sup>

<sup>45</sup> Leblanc, Y.; Roy, P.; Zhaoyin, W.; Li, C. S.; Chauret, N.; Griffith, D. A. N.; Silva, J. M.; Aubin, Y.; Yergey, J. A.; Chan, C.C.; Riendeau, D.; Brideau, C.; Gordon, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3317-3320.



Reagentes e condições: i) LiCl, DMF, 84 %; ii) (S)-CBS, BH<sub>3</sub>, THF, 86 %, 88 % ee; iii) Ti(iPrO)<sub>4</sub>, (-)-DIPT, iPrOOH, 77 %; iv) CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>OEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CSA; v) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuLi, Et<sub>2</sub>O; vi) NBS, CCl<sub>4</sub>; vii) Ácido 1-isopropoxi-acético, CMC, ClC<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Cl; viii) DBU, CH<sub>3</sub>CN, iPrOCOCF<sub>3</sub>, 59 %.

**Esquema 30:** Metodologia utilizada por Leblanc e colaboradores para a síntese assimétrica do análogo do DFP.

A importante atividade anti-inflamatória do análogo do DFP, descrito pela empresa *MERCK*, associado ao nosso interesse em utilizar adutos de MBH como substratos versáteis para a síntese de produtos naturais e fármacos, nos levou a propor uma alternativa para a síntese desse análogo.

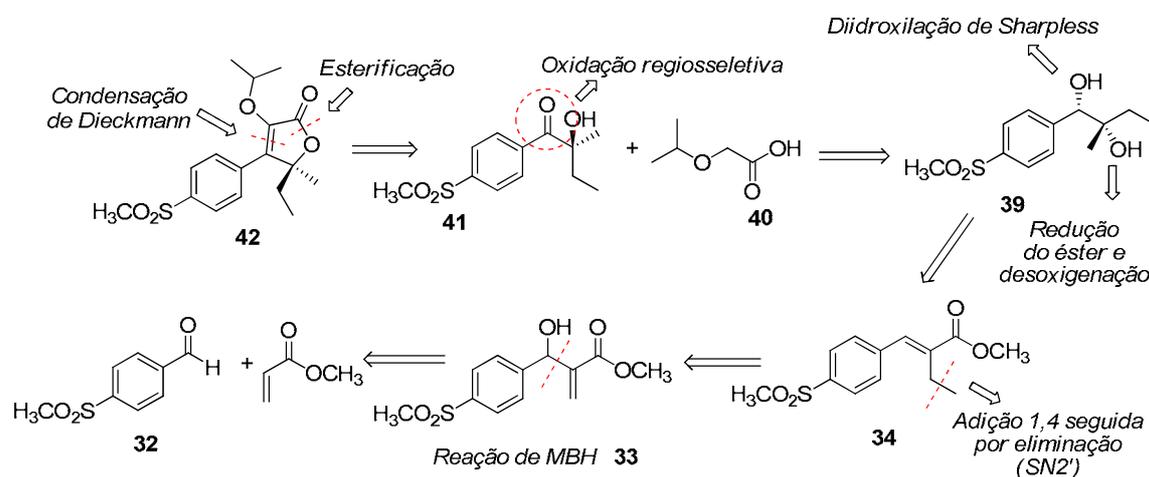
## 6.2 Resultados e discussões

Diante do potencial terapêutico dessa classe de antiinflamatórios decidimos propor uma estratégia diferente para sua preparação, explorando adutos de MBH. Esta estratégia pode ser visualizada na análise retróssintética apresentada no esquema 31.

Por essa análise, a lactona quiral **42** pode ser obtida a partir de uma reação de esterificação entre a aciloína **41** e o ácido **40**, seguida por uma condensação de Dieckmann.<sup>46</sup> A hidroxiketona **41** pode ser preparada a partir de **39**, após oxidação regioseletiva da posição benzílica. O diol quiral **39** pode ser obtido após redução quimiosseletiva, desoxigenação do álcool alílico e dihidroxilação assimétrica da olefina oriunda de **34**. Este, por sua vez, pode ser preparado pela acetilação do aduto de MBH **33**, seguida por uma adição 1,4 de um

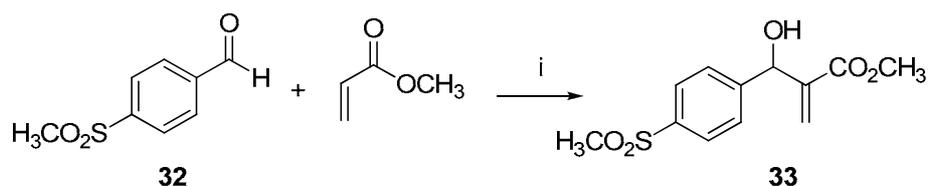
<sup>46</sup> Beley, M. Y.; Leblanc, J. Y.; Gauthier, E.; Grimm, M.; Therien, C. B.; Prasit, P.; Lau, C. K.; Roy, P. *World Patent Application*, **WO 9714691**.

organocuprato. O aduto de MBH **33** pode ser preparado a partir do aldeído comercial **32**, utilizando condições previamente estabelecidas em nosso grupo de pesquisas.<sup>24</sup>



**Esquema 31:** Análise retrossintética para preparação de **42** a partir do aduto de MBH **32**.

A mistura de acrilato de metila, o p-sulfonilbenzaldeído **32** e DABCO foi sonicada por 12 h, para fornecer o aduto de MBH **33**, em 93 % de rendimento (Esquema 32).



Reagentes e condições: i) DABCO, CH<sub>3</sub>CN, t.a., ))) , 12 h, 93 %.

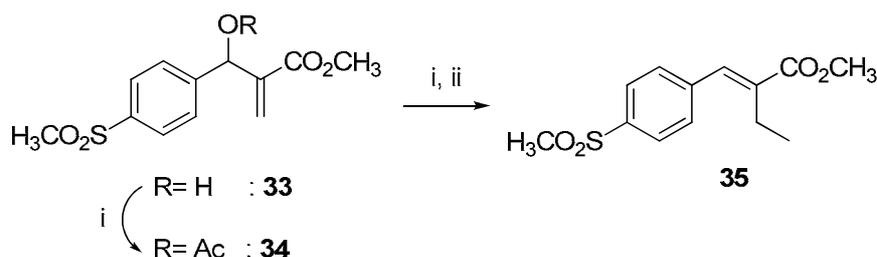
**Esquema 32:** Síntese do aduto de MBH **33**.

O aduto de MBH **33** foi devidamente caracterizado pela análise dos seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C. Os espectros se mostraram idênticos aos padrões descritos na literatura.<sup>4</sup>

Após, o aduto de MBH **33** foi submetido a uma reação de acetilação, utilizando-se cloreto de acetila, DMAP (cat.), Et<sub>3</sub>N em diclorometano. O intermediário acetilado **34** foi isolado em 87 % de rendimento (Esquema 33).

A caracterização desse intermediário foi feita por espectroscopia no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro no IV nota-se o desaparecimento do estiramento O-H, anteriormente observado em 3481 cm<sup>-1</sup>. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **34** podemos observar três simpletos com integração para três hidrogênios em 2,12, 3,04 e 3,71 ppm, referentes aos hidrogênios dos dois grupos acetil e ao grupo metilssulfonil, respectivamente.

O aduto acetilado **34** foi tratado com uma solução etérea de dimetil cuprato de lítio, a -40 °C, para fornecer o cinamato **35** em 40 % de rendimento (Esquema 33).



*Reagentes e condições:* i) CH<sub>3</sub>COCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 12 h, 87 %.

ii) 2.4 eq. CuI, 4.8 eq. MeLi, éter, -40 °C, 8 h, 40 %.

**Esquema 33:** Preparação do cinamato **35**.

Conforme observado em resultados anteriores em nosso grupo de pesquisa,<sup>3</sup> nesta etapa de reação os rendimentos obtidos não são elevados e, neste caso, o rendimento obtido foi de 40 % que pode ser atribuído à dois fatores:

- 1- O grupo metilssulfonil possui hidrogênios relativamente ácidos que podem reagir com o organocuprato que possui uma basicidade considerável;
- 2- Conforme observado anteriormente,<sup>3</sup> neste caso também isolamos um composto altamente polar **36** proveniente de uma dimerização (Figura 22).

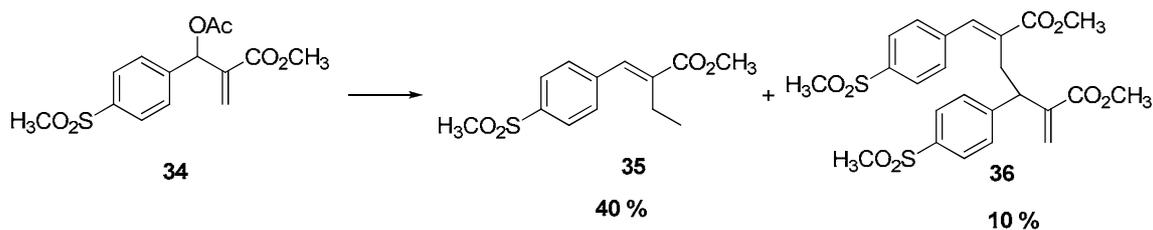
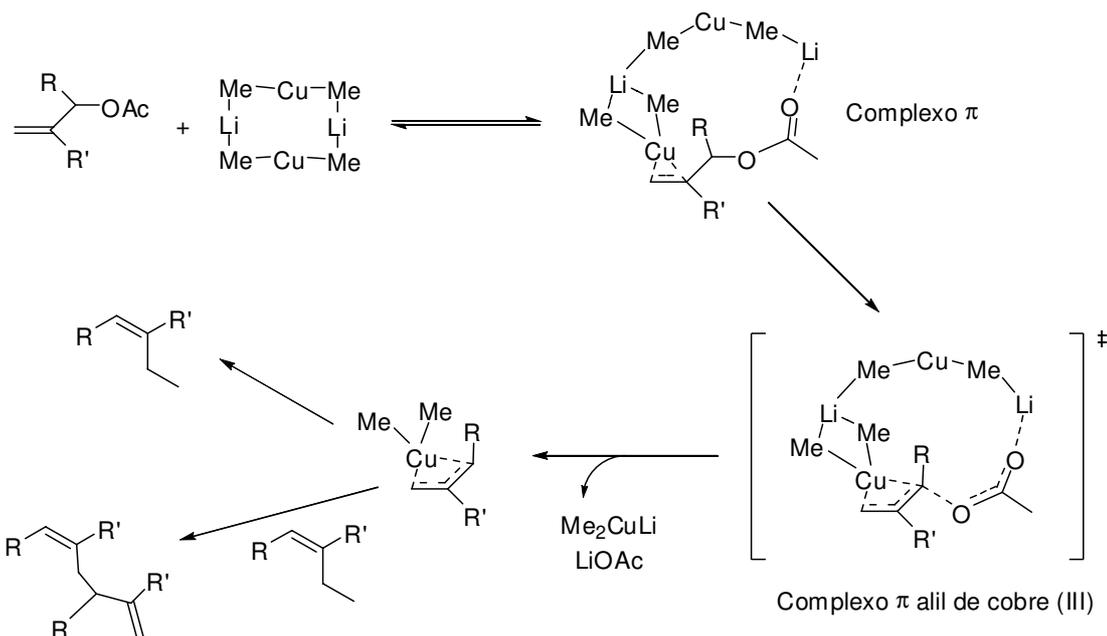


Figura 22: Subproduto **36** isolado na reação de obtenção do cinamato **35**.

O composto cinamato **35** foi devidamente caracterizado por espectroscopia no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **35** observa-se o aparecimento de um quarteto em 2,52 ppm ( $J = 7,2$  Hz) referente aos hidrogênios do grupo ( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) e de um triplete em 1,18 ppm ( $J = 7,2$  Hz) referente à metila, além do deslocamento químico do hidrogênio carbinólico para 7,65 ppm, anteriormente em 6,44 ppm no acetato **34**. Nota-se também, o desaparecimento do simpleto em 2,12 ppm, observado em **34**, devido à eliminação do grupo acetila na posição benzílica.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do dímero **36** é possível observar sinais característicos de padrões observados anteriormente. Dentre eles podemos citar: quatro dupletos na região compreendida entre 7,40-8,00 ppm, referentes aos hidrogênios aromáticos, um hidrogênio em 7,70 ppm, característico do hidrogênio benzílico, dois simpletos em 6,32 e 5,59 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos, anteriormente vistos no aduto de MBH **33**. Podem ser evidenciados também quatro simpletos entre 3,00-4,00 ppm, referentes às metilas dos grupos sulfonil e éster metílico.

Após a caracterização dos produtos majoritários da reação (**35** e **36**), não tendo observado qualquer outro tipo de subproduto com esses padrões, propusemos um mecanismo para tentar racionalizar esta transformação baseado em dados recentes descritos na literatura<sup>48</sup> (Esquema 34).



**35 e 36:**

R = 4-metanossufonil-fenil-;

R' = -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

*Esquema 34: Mecanismo proposto para justificar a formação de 36.*

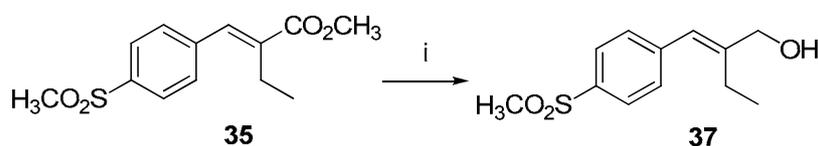
O mecanismo ilustrado no esquema 34 é uma proposta baseada em discussões da literatura tratando-se de reações catalisadas por cobre.<sup>47</sup> Neste mecanismo o aduto acetilado **34** estaria em equilíbrio com o complexo I, onde o centro metálico (Cu) estaria complexado com a dupla ligação formando um complexo do tipo π, que por sua vez estaria em equilíbrio com o intermediário formado a partir da adição oxidativa.<sup>48</sup> Esta espécie poderia então sofrer um rearranjo eletrônico com eliminação de acetato para formar o complexo de cobre (III), mais estável, dupla ligação formada conjugada com o anel aromático. Este intermediário pode fazer uma adição do tipo 1,4 em outra molécula e eliminar <sup>I</sup> Cu (CH<sub>3</sub>).

<sup>47</sup> a. Woodward, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 393-401. b. Yamanaka, M.; Nakamura, E. *Organometallics* **2001**, 20, 5675-5681.

<sup>48</sup> Para recentes contribuições experimentais e teóricas para adições 1,4 de organocupratos, ver: a. Yoshikai, N.; Zhang, S.-L.; Nakamura, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12862-12863. b. Henze, W.; Gartner, T.; Gschwind, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13718-13726.

Os mecanismos envolvendo adição de organocupratos de lítio ainda são motivos de discussões na literatura,<sup>49</sup> porém essa estratégia nos conduziu a um composto interessante, dímero de um aduto de MBH. Vale ressaltar também que em se tratando de compostos de cobre não podemos descartar a possibilidade de um mecanismo radicalar.

Tendo obtido o cinamato **35** a próxima etapa consistiu na redução regioseletiva do éster do cinamato em presença de DIBAL-H em baixas temperaturas<sup>50</sup> (Esquema 35). Após duas horas foi evidenciado o término da reação e o álcool alílico **37** foi obtido, em 81 % de rendimento, sem necessidade de purificação por coluna cromatográfica.



*Reagentes e condições:* i) DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 2 h, 81 %.

*Esquema 35:* Obtenção do álcool alílico **37**.

A formação do álcool alílico **37** foi comprovada por meio da análise dos espectros de absorção na região do IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C. No espectro no IV do álcool **37** (figura 23) observou-se o aparecimento de uma banda de absorção em 3485 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento O-H e o desaparecimento da banda de absorção em 1708 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento da ligação C=O, anteriormente observado no cinamato **35**.

<sup>49</sup> a. Boche, G.; John, M.; Auel, C.; Marsch, M.; Klaus, H.; Bosold, F.; Gschwind, R. M.; Rajamohanan, P. R.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *16*, 3060-3068. b. Krause, N.; Gerold, A.; Canisius, J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1644-1646. c. Yamada, S.; Sugiyama, Y.; Hamada, K.; Inoue, H.; Jukuta, J.; Ogura, H.; Yamamoto, K.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4449-4458. d. Krause, N.; Gerold, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 184-204. e. Nakamura, E.; Mori, S.; Morokuma, K.; *J. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4900-4910.

<sup>50</sup> Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.

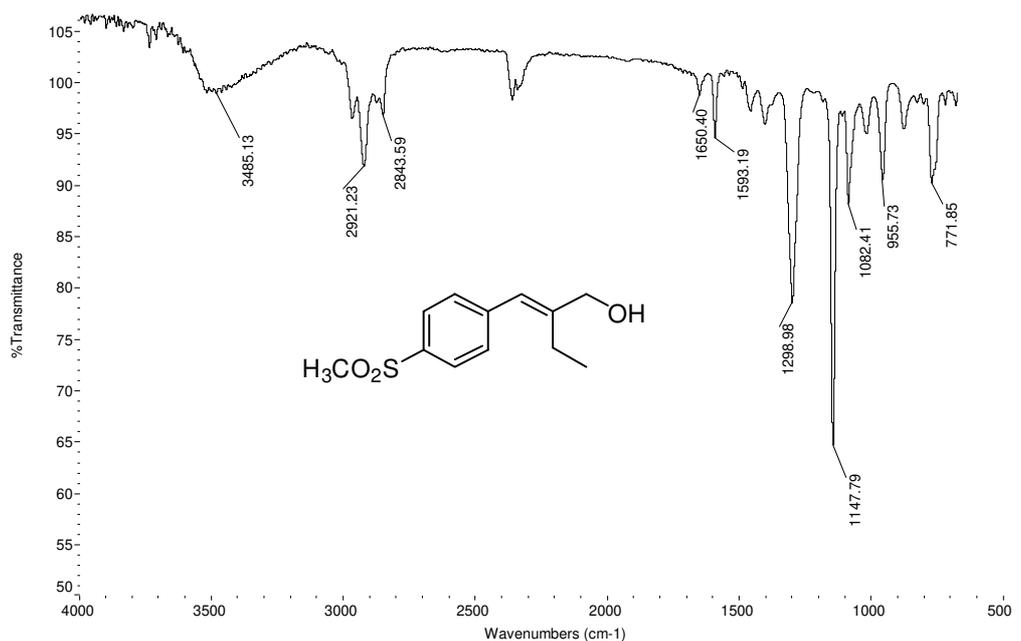
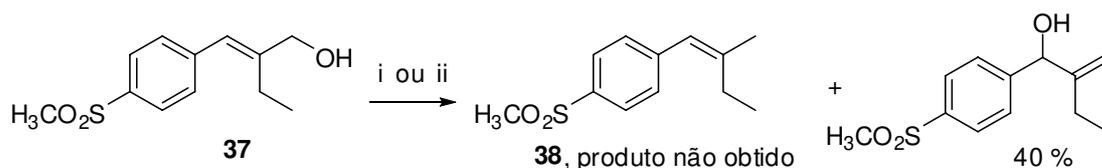


Figura 23: Espectro no IV de **37**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **37** observou-se um duplete em 4,27 ppm ( $J = 1.2$  Hz) correspondente aos hidrogênios do grupo (-CH<sub>2</sub>OH), além do deslocamento químico do hidrogênio carbinólico para 6,55 ppm, anteriormente em 7,65 ppm no composto **35**. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **37** observou-se o desaparecimento do sinal de absorção da carbonila, presente no material de partida.

Tendo obtido o álcool alílico **37** a próxima etapa seria a desoxigenação desse álcool, o que levaria a olefina **38**, que por sua vez seria submetida à dihidroxilação utilizando as condições de Sharpless. Na tentativa de obtenção da olefina **38** foi testada uma metodologia descrita por Alper e colaboradores<sup>51</sup> onde derivados do álcool cinâmico foram reduzidos em presença de CoCl<sub>2</sub>, HCN, HCl, KOH 0.4N e β-ciclodextrina em atmosfera de hidrogênio (Esquema 36).

<sup>51</sup> Alper, H.; Lee, J-T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4101-4104.



*Reagentes e condições:* i) H<sub>2</sub>, CoCl<sub>2</sub>, KCN, KCl, KOH 0.4N, ciclodextrina (material de partida recuperado).  
 ii) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 15 min; LiAlH<sub>4</sub>, THF, 0 °C, 1 h, 40 % do álcool alílico.

**Esquema 36:** Tentativa de síntese da olefina **38**.

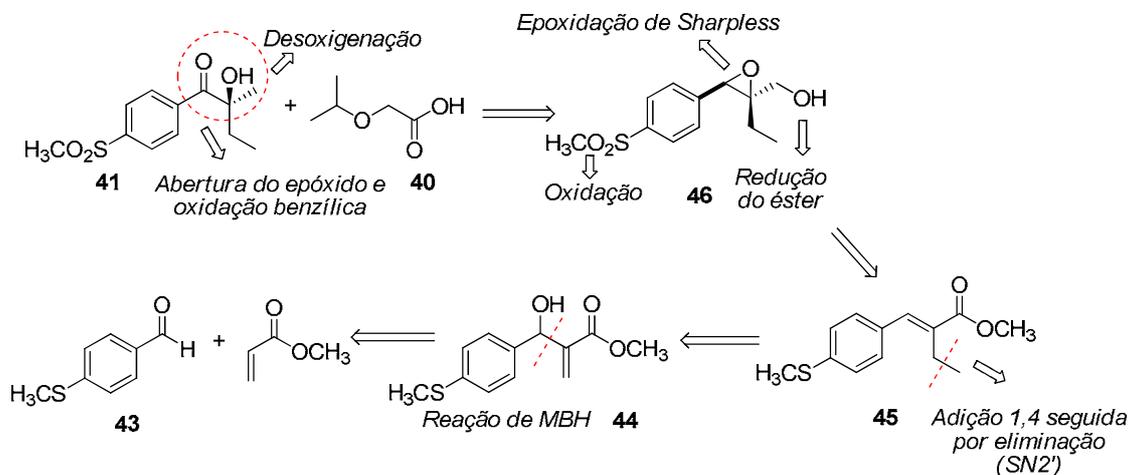
Alper e colaboradores<sup>51</sup> já haviam testado essas condições para derivados do álcool cinâmico onde a olefina possuía três substituintes e a metodologia não funcionou. Realizamos testes em temperatura ambiente e em aquecimento, contudo, em todos os testes foi recuperado o material de partida **37**.

Alternativas testadas, como por exemplo, derivatização na forma de um mesilato seguido por reação de substituição por hidreto também não conduziram à olefina desejada. Para este caso isolamos um composto oriundo de um rearranjo alílico, em 40 % de rendimento (Esquema 36).

Neste momento, decidimos voltar às etapas da síntese e fazer uma alteração experimental, substituição do aldeído de partida **32** derivado do metilssulfonil para um correspondente tiometil **43**, devido a maior disponibilidade em nosso laboratório e, principalmente, comparavelmente mais barato que o respectivo metilssulfonil. O correspondente sulfeto poderia ser facilmente oxidado, quando necessário, à respectiva sulfona em presença de perácido. Além disso, devido aos problemas na etapa de desoxigenação, alteramos a estratégia para introdução de quiralidade para epoxidação assimétrica e, após, remoção do grupo hidroxila (Esquema 37).

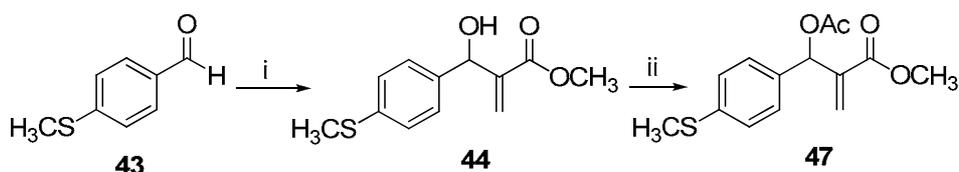
Assim, a hidroxicetona **41** pode ser preparada a partir de **46** após desoxigenação da hidroxila primária seguida por abertura de epóxido e oxidação da posição benzílica. O epóxido quiral **46** pode ser obtido após redução quimiosseletiva e epoxidação assimétrica do álcool alílico oriundo de **45**. Este, por sua vez, pode ser preparado pela acetilação do aduto de MBH **44** seguida por uma adição 1,4 de um organocuprato. O aduto de MBH **44** pode ser preparado a

partir do aldeído comercial **43**, utilizando condições previamente estipuladas pelo nosso grupo de pesquisas (Esquema 37).<sup>24</sup>



*Esquema 37: Análise retrossintética para preparação de **41** a partir do aduto de MBH **44**.*

Sendo assim, iniciou-se o trabalho submetendo o aldeído **43** às condições da reação de MBH, utilizando-se excesso de acrilato de metila, DABCO como base e sonicação para fornecer o aduto de MBH **44**, em 79 % de rendimento, após 48 h. O aduto de MBH **44** foi então acetilado em presença de AcCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP (cat.) e diclorometano como solvente para fornecer o acetato **47**, em 88 % de rendimento (Esquema 38).



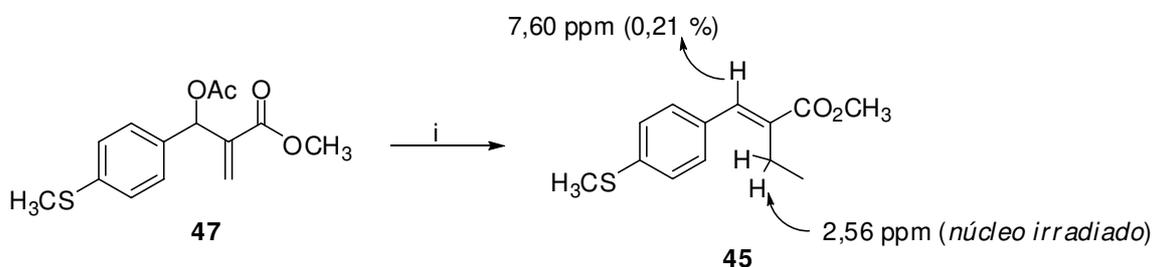
*Reagentes e condições:* i) Acrilato de metila (excesso), 0.65 eq. DABCO, ))) , 48 h, 79 %; ii) 1.3 eq. AcCl, 1.3 eq. Et<sub>3</sub>N, DMAP (cat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 12 h, 88 %.

*Esquema 38: Preparação do aduto de MBH acetilado **47**.*

O aduto de MBH **44** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C. Todos os sinais de absorção foram condizentes com a proposta estrutural.

O intermediário acetilado **47** foi caracterizado por espectroscopia no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **47** observa-se o aparecimento de um simpleto com integração para três hidrogênios em 2,14 ppm, evidenciando a acetilação.

Tendo caracterizado o aduto acetilado **47**, este foi tratado com  $\text{Cu}(\text{CH}_3)_2\text{Li}$ , gerado *in situ*, para fornecer o cinamato **45**, em 60 % de rendimento, após 8 h de reação (Esquema 39). A geometria da dupla ligação do composto **45** foi confirmada pela análise de seu espectro de nOe e por comparação de dados descritos na literatura\*.

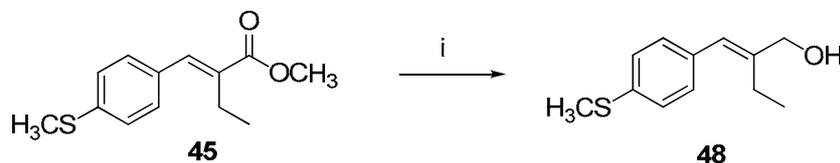


Reagentes e condições: i) 2.4 eq.  $\text{CH}_3\text{Li}$ , 1.2 eq.  $\text{CuI}$ , éter,  $-40$  a  $-20$  °C, 8 h, 60 %.

#### Esquema 39: Preparação do cinamato **45**.

Observa-se um aumento de rendimento de 40 % (**35**) para 60 % (**45**) ao substituirmos o substrato e a estequiometria dos reagentes foi reduzida pela metade. Este fato pode estar relacionado com a acidez dos hidrogênios presentes no grupo metilssulfonil.

O éster **45** foi então submetido a uma reação de redução quimiosseletiva em presença de DIBAL-H para fornecer o álcool **48**, em 89 % de rendimento, após 2 h de reação (Esquema 40).



Reagentes e condições: i) 2.5 eq. DIBAL-H,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78$  °C, 2 h, 89 %.

#### Esquema 40: Preparação do álcool alílico **48**.

\* O deslocamento químico do hidrogênio da olefina em 7,60 ppm está de acordo com os dados descritos na literatura para o isômero de configuração (*E*). Para maiores detalhes ver: Basavaiah, D.; Sarma, P. K. S.; Bhavani, A. K. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1091-1092.

O álcool alílico **48** foi caracterizado por espectroscopia no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . No espectro no IV de **48** observou-se o aparecimento de uma banda de absorção em  $3350\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento O-H e o desaparecimento da banda de absorção em  $1708\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação C=O, anteriormente observado no cinamato **45**.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **48** observou-se um duplete em 4,30 ppm ( $J = 0.8\text{ Hz}$ ) correspondente aos hidrogênios do grupo ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), além do deslocamento químico do hidrogênio carbinólico para 6,52 ppm, anteriormente em 7,59 ppm no composto **45**. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **48** observou-se o desaparecimento do sinal de absorção da carbonila, presente anteriormente no cinamato **45** em 168,7 ppm.

Tendo caracterizado o álcool alílico **48** iniciamos os testes de preparação do epóxido quiral e, para tal, escolhemos a metodologia de epoxidação assimétrica de Sharpless, devido aos excelentes resultados descritos na literatura no que diz respeito a rendimentos e seletividades.<sup>52</sup>

Esta estratégia é baseada no uso de um complexo de titânio contendo ligantes quirais de origem natural ou sintética. Os ligantes mais utilizados são os tartaratos de etila e de isopropila, das séries *D* ou *L*, sendo que a escolha dependerá da estereoquímica almejada para o epóxido.

A seletividade do processo é altamente previsível tendo como base modelos teóricos e estudos mecanísticos empíricos, os quais indicam a formação de um complexo bimetálico *in situ*, que apresenta uma geometria bioctaédrica (Figura 24, **A**). Neste complexo os ligantes ocupariam as posições axiais, deixando as posições apicais para a complexação do substrato e do peróxido (Figura 24, **B**).

---

<sup>52</sup> a. Sharpless, K. B.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976. b. Rossiter, B. E.; Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 464. c. Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

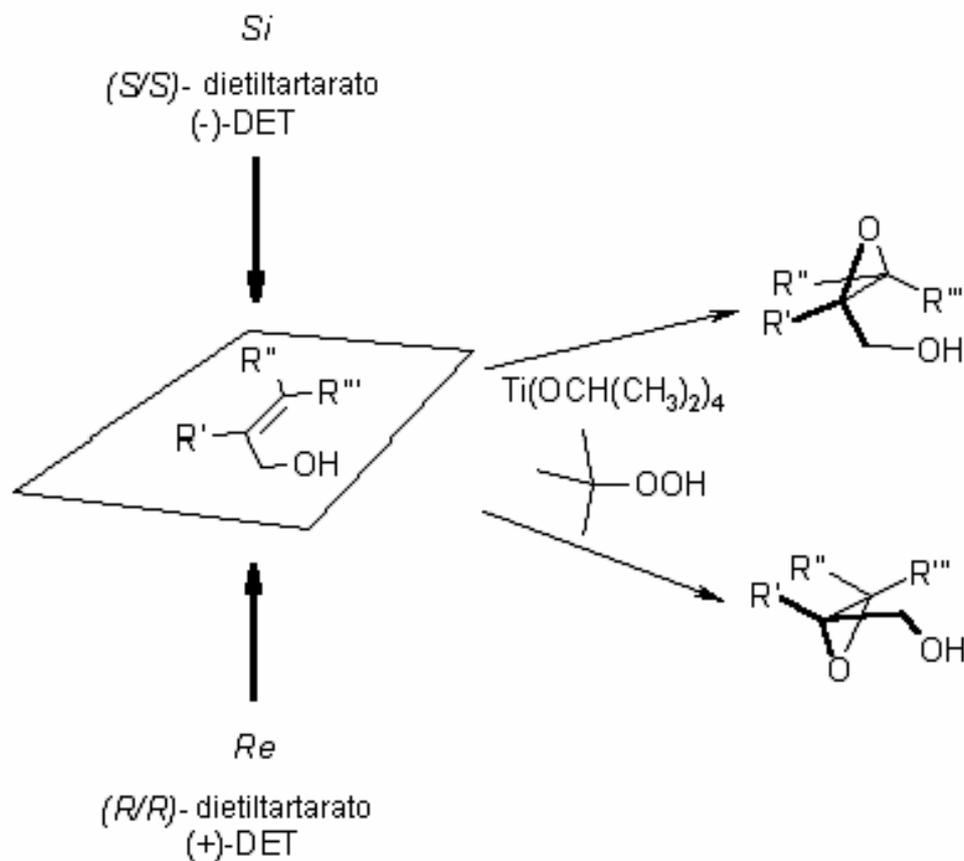


Figura 24: Modelo proposto para justificar a seletividade no processo de Sharpless.<sup>52</sup>

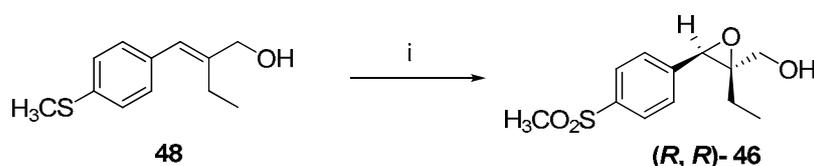
O agente oxidante mais utilizado é o *tert*-butil-hidroperóxido (TBHP), disponível comercialmente na forma de uma solução. Uma limitação geral da técnica é a exigência de que o substrato seja um álcool alílico ou homoalílico.

Recentemente, nosso grupo de pesquisas utilizou essa estratégia na preparação enantiosseletiva do (*R*)-Efaroxan e análogos.<sup>3</sup> A epoxidação empregando o L-(+)-DIPT (tartarato de diisopropila) forneceu o epóxido desejado com um rendimento de 75 % e um excesso enantiomérico<sup>53</sup> de 89 %.

Conforme reportado nos trabalhos de Sharpless e colaboradores (ver Ref. 52), baixas temperaturas são requisitadas para uma melhor eficiência do sistema oxidativo. Os melhores resultados foram obtidos na faixa de -40 a -20 °C.

<sup>53</sup> Medida baseada em análise de CG utilizando coluna quiral.

O álcool alílico **48** foi então submetido às condições clássicas de epoxidação assimétrica de Sharpless<sup>52</sup> em presença de tetraisopropóxido de titânio, *D*-(-)-tartarato de isopropila e de *tert*-butil-hidroperóxido para conduzir ao epóxido quiral **46** com rendimento de 69 % e uma razão enantiomérica de 88:12 (HPLC – quiral) (Esquema 41).<sup>54</sup> Várias condições experimentais foram testadas para esta reação, diferentes proporções do indutor de quiralidade, porém a condição apresentada mostrou a melhor seletividade (Figura 25).



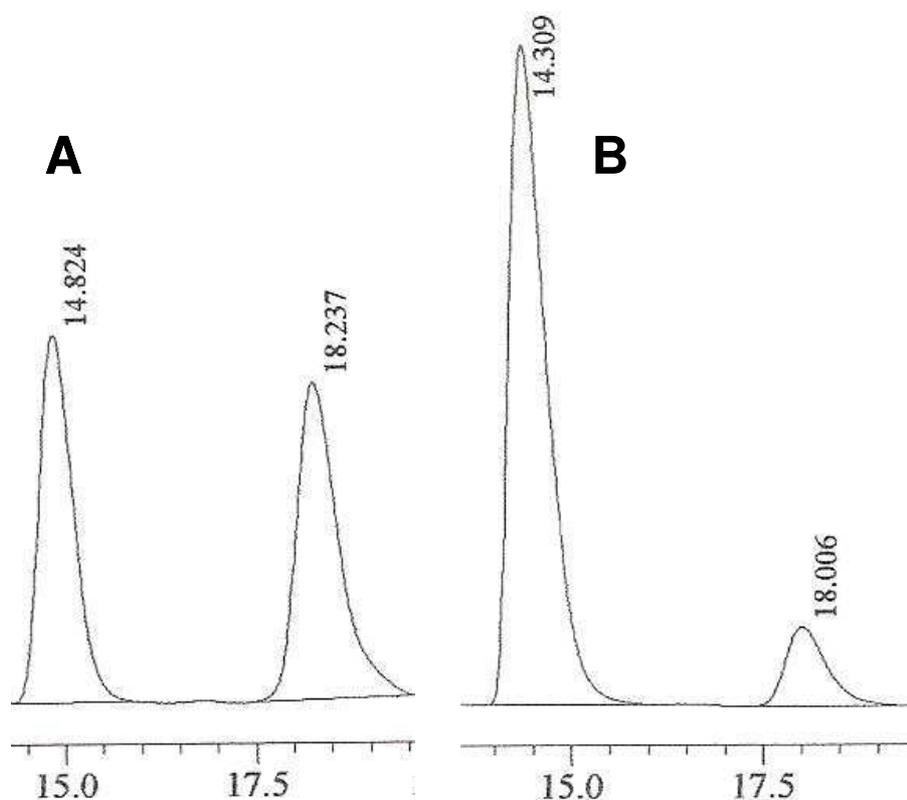
*Reagentes e condições:* i) 1.0 equiv. Ti (*O*-*i*-Pr)<sub>4</sub>, 1.2 equiv. (-)-DIPT, 9.0 equiv. TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 a -20 °C, 69 %, 88:12 *re* (HPLC - quiral).

*Esquema 41:* Preparação do epóxi-álcool quiral **46**.

O epoxi-álcool **46** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C. No espectro no IV observou-se, além das outras absorções, o aparecimento de uma banda de absorção em 1148 cm<sup>-1</sup>, correspondente ao estiramento do grupo –SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H observou-se o deslocamento dos sinais dos hidrogênios aromáticos para a região entre 7,50 e 8,0 ppm, anteriormente em torno de 7,20 ppm, e do grupo metila ligado ao enxofre em torno de 2,50 para 3,0 ppm. Pode-se constatar também a formação do epóxido pela blindagem do hidrogênio benzílico para a região de 4,10 ppm, dos hidrogênios do grupo –CH<sub>2</sub>OH em torno de 3,90 ppm, além dos hidrogênios metilênicos para 1,20 ppm. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o aparecimento dos sinais de absorção referentes aos carbonos do sistema oxirano na região entre 59,0 e 70,0 ppm, além do deslocamento do sinal da metila ligada ao átomo de enxofre para a região de 40,0 ppm, evidenciando a oxidação do grupo sulfeto a sulfona.

<sup>54</sup> Configuração absoluta dos centros estereogênicos oriunda do modelo catalítico proposto por Sharpless (ver figura 24).



**Figura 25: A)** Padrão Racêmico (preparado utilizando *m*-CPBA como oxidante com 90 % de rendimento); **B)** Amostra quiral, 88:12 *re* - HPLC quiral (Coluna: ChiralCel, OJ-H, 0.46 cm  $\Phi$  X 25 cm, DAICEL CHEMICAL ind.); fase móvel: Mistura hexano: isopropanol 35 %, eluição isocrática.

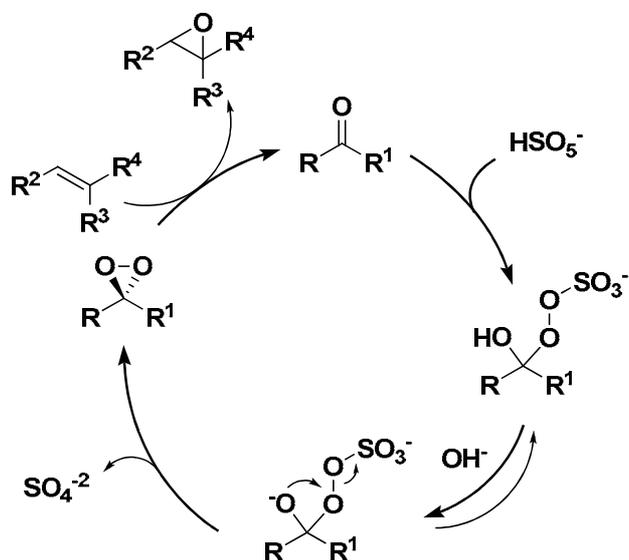
Visando um protocolo catalítico e ambientalmente mais adequado para a obtenção do epóxido quiral **46**, avaliamos a metodologia desenvolvida por Shi,<sup>55</sup> que se baseia no uso de cetonas quirais, derivadas de açúcares, como reagente organocatalítico para obtenção de **46**, em sua forma enantiomericamente pura.

Esta estratégia consiste na geração de uma dioxirana quiral, oriunda de uma reação entre um oxidante e uma cetona quiral, que conduzirá a epoxidação de forma seletiva (Esquema 42). Os oxidantes mais utilizados são H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e Oxone<sup>®</sup>.

Vale ressaltar no ciclo catalítico que a eficiência do processo é creditada, na maioria dos casos, no controle de pH, ou seja, em pH alcalino o equilíbrio presente no ciclo catalítico se desloca para formação da dioxirana, que por sua vez será

<sup>55</sup> Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496 e referências citadas.

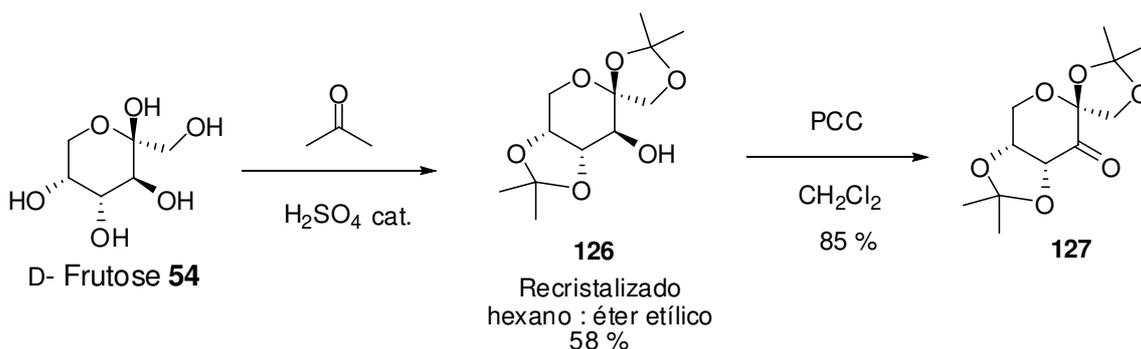
responsável pela epoxidação. O não controle de pH acarreta a formação de subprodutos.



Esquema 42: Ciclo catalítico geral para epoxidação assimétrica de Shi.

Conforme descrito na literatura, a cetona quiral **127** foi preparada a partir da D-Frutose **54**, disponível comercialmente, em duas etapas, com um rendimento global de 49 %. A primeira etapa consistiu na preparação de um intermediário diisopropilideno monoidroxilado **126**, na presença de acetona e meio ácido, que por sua vez foi oxidado utilizando-se PCC e diclorometano como solvente (Esquema 43).<sup>56</sup>

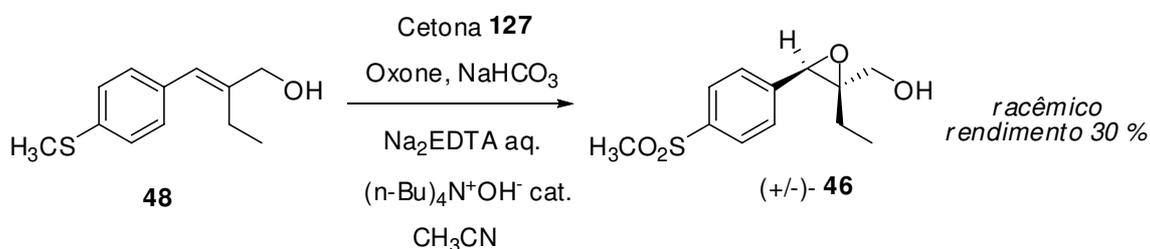
<sup>56</sup> Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.



**Esquema 43: Preparação da cetona quiral 127.**

O álcool **126** e a cetona **127** foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ , os quais se apresentaram em concordância com os dados descritos na literatura.<sup>57</sup>

Tendo um padrão devidamente caracterizado da cetona **127**, submeteu-se a olefina **48** a um procedimento típico de epoxidação assimétrica.<sup>58</sup> Foi utilizado um sal sódico de EDTA como solução tampão, hidróxido de tetrabutilamônio como reagente de transferência de fase, oxone como oxidante e bicarbonato de sódio como base para deixar o meio reacional em pH alcalino (Esquema 44).



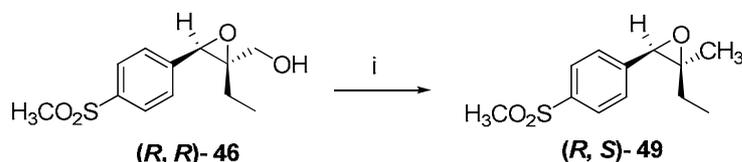
**Esquema 44: Tentativa de realização da metodologia de Shi.**

Infelizmente não obtivemos sucesso nesta tentativa, o composto epoxidado foi obtido em 30 % de rendimento e as análises por HPLC quiral evidenciaram a presença do racemato. Por isso, resolvemos seguir com o planejamento sintético com os resultados obtidos para a síntese de **46**, utilizando a metodologia de epoxidação de Sharpless.

<sup>57</sup> Mio, S.; Kumagawa, Y.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, 12-13, 2133-2144.

<sup>58</sup> Ver material suplementar: Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9806-9807.

Assim, o epóxido **49** foi preparado a partir de **46** pela mesilação da hidroxila primária seguida da reação de substituição em presença de  $\text{LiAlH}_4$ , em 70 % de rendimento para as duas etapas (Esquema 45).



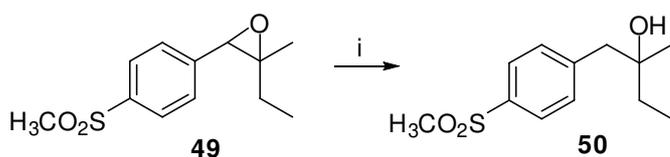
*Reagentes e condições:* i) a = 1.3 eq.  $\text{MsCl}$ , 1.3 eq.  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 10 min; b = 5.0 eq.  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 30 min, 70 % (para duas etapas).

*Esquema 45: Síntese do epóxido 49.*

O epóxido **49** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . No espectro no IV constatou-se o desaparecimento da banda de absorção referente ao estiramento O-H, presente no material de partida. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observou-se o aparecimento de um simpleto em torno de 1,50 ppm, integrando para três hidrogênios, correspondente ao grupo C- $\text{CH}_3$ . O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou um sinal de absorção em torno de 23,0 ppm referente ao grupo C- $\text{CH}_3$ .

Tendo o epóxido **49** devidamente caracterizado iniciamos os estudos para etapa de oxidação e conseqüentemente obtenção da cetona **41**.

Em uma primeira alternativa, a cetona seria obtida através de uma reação de abertura de epóxido seguida de uma oxidação benzílica. Neste contexto, o epóxido **49** (este teste foi realizado no padrão racêmico) pôde ser convertido em um álcool homo-benzílico **50** através de uma hidrogenólise catalisada por Pd/C 10 % a uma pressão de 80 psi, em 6 h e com 80 % de rendimento (Esquema 46).



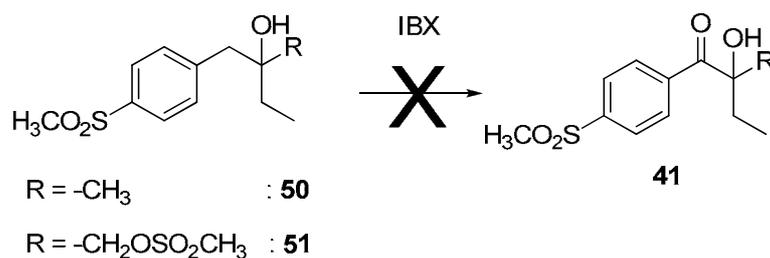
*Reagentes e condições:* i) Pd/C 10 %,  $\text{H}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , t.a., 80 psi, 6 h, 80 %.

*Esquema 46: Preparação do álcool 50.*

Esta metodologia é regioseletiva para uma clivagem benzílica, uma vez que, para este caso, trata-se da posição de menor impedimento estéreo.

O álcool **50** teve sua estrutura confirmada através da análise de seus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observou-se o aparecimento de um duplo duplete em torno de 2,90 ppm, integrando para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios benzílicos e no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  um sinal de absorção em 42,0 ppm, correspondente ao carbono benzílico.

Nicolaou e colaboradores<sup>59</sup> descreveram uma metodologia para oxidação seletiva de posições benzílicas baseada no uso de um reagente de iodo hipervalente, IBX (ácido *o*-iodoxi-benzóico). Esta metodologia demanda o uso de três equivalentes de IBX para que ocorra a formação do derivado cetônico. Visto isto, optamos por utilizar este método para oxidação do álcool **50** para a  $\alpha$ -hidroxicetona **41** (Esquema 47).

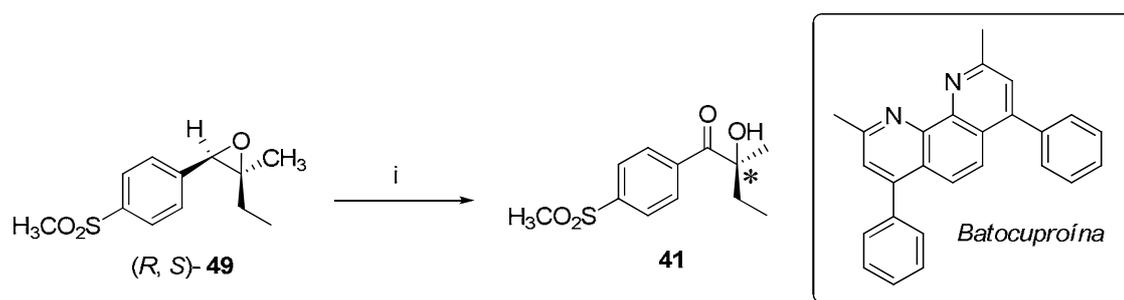


Esquema 47: Tentativa de preparação de **41**.

Realizamos vários testes onde as condições experimentais foram variadas, como por exemplo, o uso de THF e acetonitrila como solventes e, ainda, variações na temperatura. As diversas metodologias testadas não se mostraram eficientes para este caso e a cetona desejada não foi detectada. Testamos também com o epóxido mesilado, que foi submetido às condições de abertura do epóxido (produto caracterizado **51**) seguido da tentativa de oxidação e, mesmo assim, a metodologia não funcionou para este sistema.

<sup>59</sup> Nicolaou, K. C.; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3183-3185.

Alternativamente, Sommerlade e Richter<sup>60</sup> relataram um método elegante para preparação de  $\alpha$ -hidroxicetonas a partir de 1,2-oxiranos com substituintes aromáticos. Esta metodologia consiste no emprego de acetato de paládio (II) e o ligante nitrogenado, batocuproína, em meio aquoso e atmosfera de oxigênio. Nessas condições, a  $\alpha$ -hidroxicetona **41** foi obtida em 54 % de rendimento, a partir do epóxido **49** (Esquema 48).



Reagentes e condições: i) 20 mol% Pd (OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% batocuproína, H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>, 100 °C, 30 h, 54 %.

\* Configuração esperada para o centro estereogênico.

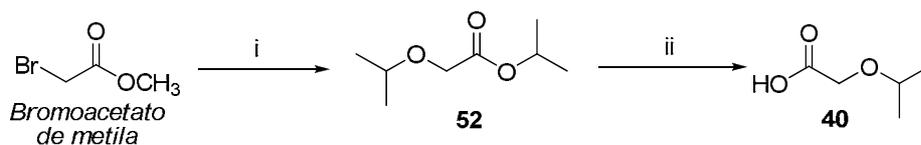
**Esquema 48: Preparação da hidroxicetona 41.**

A  $\alpha$ -hidroxicetona **41** foi devidamente caracterizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C. No espectro vibracional na região do infravermelho observaram-se, além das outras absorções, duas bandas de absorção em 3493 e 1683 cm<sup>-1</sup> referentes aos estiramentos dos grupos O-H e C=O, respectivamente. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H notou-se o desaparecimento do sinal de absorção referente ao hidrogênio benzílico e no espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o sinal de absorção característico de carbonila de cetona em 204,0 ppm.

Seguindo a estratégia sintética mostrada no esquema 36, o ácido isopropoxiacético **40** foi preparado a partir do bromoacetato de metila com rendimento de 92 % para duas etapas, de acordo com procedimento descrito na literatura (Esquema 49).<sup>61</sup>

<sup>60</sup> Sommerlade, R. H.; Richter, Y. *International Patent (PCT)* **WO 2006/005682 A2** 19.01.2006.

<sup>61</sup> Padakanti, S.; Pal, M.; Yeleswarapu, K. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 7915-7920.



Reagentes e condições: i) *i*-PrOH, Na<sup>0</sup>, refluxo, 48 h a t.a., 97 %; ii) NaOH 10 %, CH<sub>3</sub>OH, t.a., 20 min, 95 %.

**Esquema 49: Preparação do ácido 40.**

O intermediário dicarbonílico **52** bem como o ácido **40** foram devidamente caracterizados por espectroscopia na região do IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

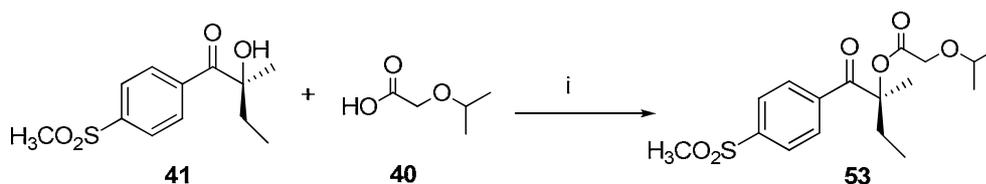
No espectro no IV de **52** observou-se um sinal de absorção intenso em 1747 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento C=O. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H notou-se a presença de um hepteto em 5,01 ppm, correspondente ao hidrogênio do grupo CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, um simpleto integrando para dois hidrogênios em 3,96 ppm, referente ao grupo (CH<sub>2</sub>O) e dois dupletos em 1,15 ppm integrando para doze hidrogênios, referentes às metilas dos grupos CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **52** evidenciou-se um sinal de absorção em 170,4 ppm correspondente ao carbono carbonílico, três sinais de absorção entre 60,0 – 75,0 ppm correspondentes aos sinais dos carbonos C-O e um sinal de absorção intenso em 21,7 ppm, referente aos carbonos das metilas.

No espectro no IV de **40** observou-se um sinal de absorção intenso em 3444 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento O-H e uma banda de absorção em 1724 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento C=O. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H notou-se um simpleto largo em 9,10 ppm, referente ao hidrogênio do grupo ácido carboxílico (COOH), um hepteto em 3,70 ppm, correspondente ao hidrogênio do grupo CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, um simpleto integrando para dois hidrogênios em 4,10 ppm, referente ao grupo (CH<sub>2</sub>O) e um duplete em 1,20 ppm integrando para seis hidrogênios, referentes às metilas do grupo CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **40** evidenciou-se um sinal de absorção em 167,0 ppm correspondente ao carbono carbonílico, dois sinais de absorção entre 65,1 e 73,1 ppm, correspondentes aos sinais dos carbonos C-O e uma absorção intensa em 21,0 ppm, atribuída aos carbonos das metilas.

O acoplamento entre o ácido **40** e a hidroxicetona **41** foi realizado em presença de dicioxetilcarbodiimida (DCC), como ativante do ácido carboxílico, DMAP catalítico e dicloroetano como solvente (Esquema 50). O cetoéster **53** foi obtido em 45 % de rendimento.



Reagentes e condições: i) 1.5 equiv. DCC, 1.5 equiv. de **40**, 0.4 equiv. DMAP, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 18 h, 45 %.

Esquema 50: Preparação do cetoéster **53**.

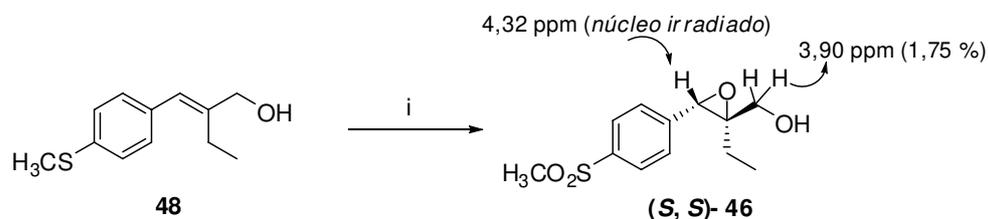
O cetoéster **53** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **53** observaram-se os sinais de acoplamento entre **40** e **41**, dentre eles podem-se citar: os sinais de absorção referentes aos hidrogênios aromáticos em torno de 8,00 ppm, um duplete em 3,99 ppm referente ao grupo CH<sub>2</sub>O, um hepteto em 3,46 ppm, referente ao hidrogênio do grupo CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, um simpleto integrando para três hidrogênios em 1,72 ppm, correspondente ao grupo metila -CCH<sub>3</sub>.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **53** destacamos a presença de dois sinais de carbonos carbonílicos em 197,9 e 170,1 ppm, característicos de grupamento cetona e éster, respectivamente, além de quatro sinais referentes aos carbonos aromáticos entre 120,0 – 145,0 ppm e três sinais de absorção na região entre 60,0 – 88,0 ppm, referentes aos carbonos (C-O).

O cetoéster **53** foi preparado no trabalho descrito por pesquisadores da Merck, por isso, fizemos a análise comparativa de rotação óptica específica, α<sub>D</sub>. O dado obtido foi de [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = + 18.8° (c = 1.0, MeOH) e o dado da literatura<sup>44</sup> é [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = - 19.3° (c = 1.0, MeOH), ou seja, os valores possuem a mesma magnitude, porém são de sinais opostos. Portanto, a configuração absoluta presente em **53** é a (*R*), contrária a desejada para o produto final.

Neste momento, decidimos voltar a etapa de epoxidação e preparar o enantiômero desse epóxido. Para isso, utilizamos o L-tartarato de diisopropila (L-DIPT). Assim, o epóxido (*S, S*)- **46** foi obtido em 71 % de rendimento e com 90:10 de *re* (Esquema 51, Figura 26).



Reagentes e condições: i) 1.0 equiv. Ti (*O-i-Pr*)<sub>4</sub>, 1.2 equiv. (+)-DIPT, 9.0 equiv. TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 a -20 °C, 71 %, 90:10 *re* (HPLC - quiral).

Esquema 51: Preparação do epóxido (*S, S*)- **46**.

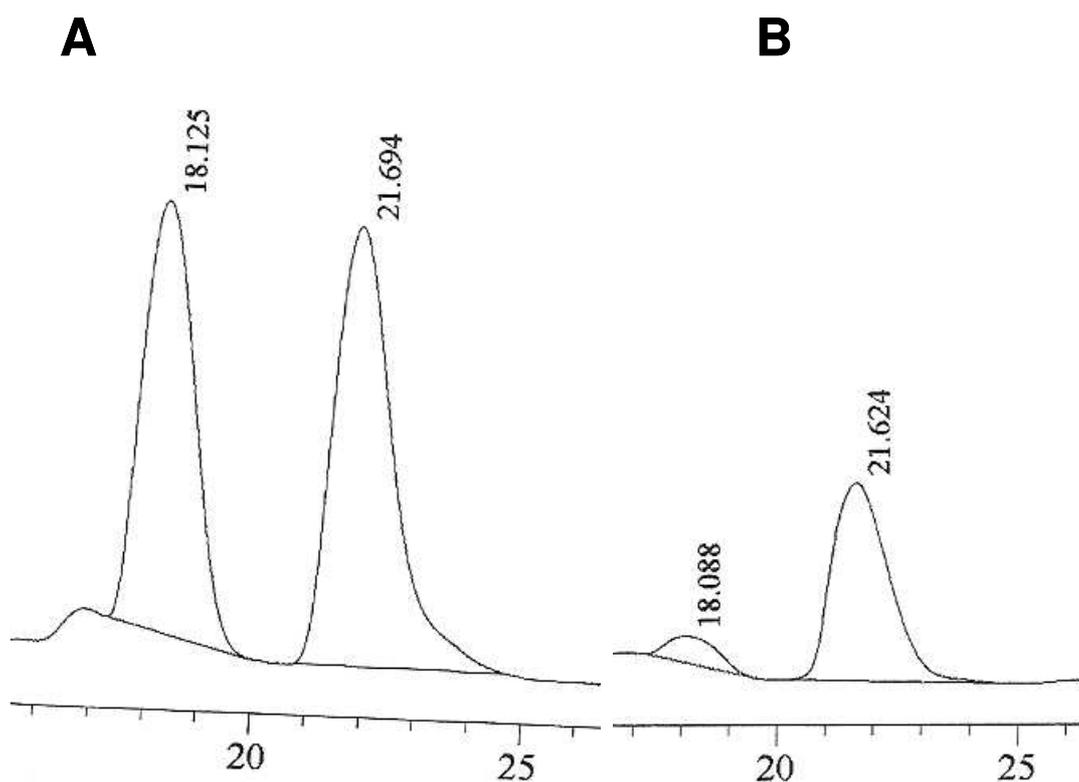


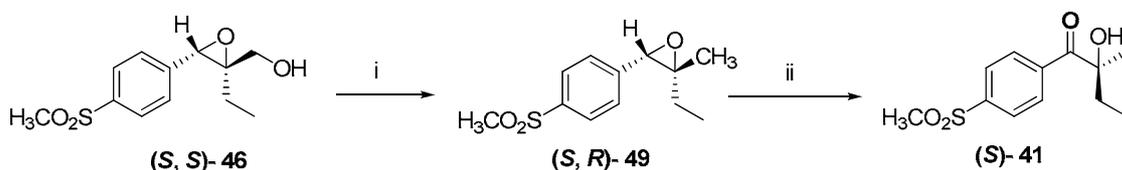
Figura 26: **A**) Padrão Racêmico (preparado utilizando *m*-CPBA como oxidante com 90 % de rendimento); **B**) Amostra quiral, 90:10 *re* - HPLC quiral (Coluna: ChiralCel, OJ-H, 0.46 cm  $\Phi$  X 25 cm, DAICEL CHEMICAL ind.); fase móvel: Mistura hexano: isopropanol 35 %, eluição isocrática.

O epóxido (*S, S*)- **46** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Todas as absorções estão condizentes com a proposta estrutural e a sua massa foi confirmada pela análise em alta resolução. Os dados espectrais se apresentaram idênticos aos já descritos para o enantiômero (*R, R*)- **46**. Adicionalmente fizemos um experimento de nOe, onde foi possível confirmar a relação cis entre o hidrogênio benzílico e o grupo ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ).

Tendo o epóxido (*S, S*)- **46** devidamente caracterizado, as etapas subseqüentes foram realizadas da mesma forma que para o enantiômero (*R, R*)- **46** (Esquema 52).

A desoxigenação forneceu o epóxido (*S, R*)- **49** em 70 % de rendimento e a etapa de abertura de epóxido seguida por oxidação conduziu à aciloína (*S*)- **41**, em 55 % de rendimento.

Os intermediários foram devidamente caracterizados pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Todas as absorções estão condizentes com as propostas estruturais e a suas massas foram confirmadas pelas análises em alta resolução. Os dados espectrais são idênticos aos já descritos para a outra série enantiomérica.



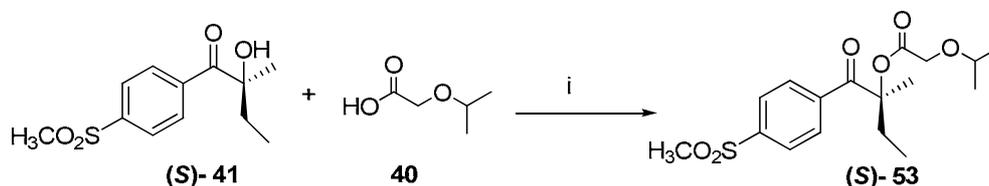
*Reagentes e condições:* i)  $a = 1.3$  eq. MsCl, 1.3 eq.  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C, 10 min;  $b = 5.0$  eq.  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 °C, 30 min, 70 %; ii) 20 mol% Pd (OAc) $_2$ , 20 mol% batocuproína,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$ , 100 °C, 30 h, 55 %.

**Esquema 52: Preparação da aciloína (*S*)- **41**.**

Todas as análises de rotação óptica específica foram realizadas, para todos os intermediários, e os valores se mostraram na mesma magnitude, porém em sinais opostos.

A exceção experimental adotada foi à etapa de esterificação, onde modificamos o agente ativante do ácido carboxílico. Sendo assim, o acoplamento entre o ácido **40** e a hidroxicetona (*S*)- **41** foi realizado em presença de

diisopropilcarbodiimida (DPC), como ativante do ácido carboxílico, DMAP catalítico e dicloroetano como solvente (Esquema 53). O cetoéster **53** foi obtido em 70 % de rendimento.



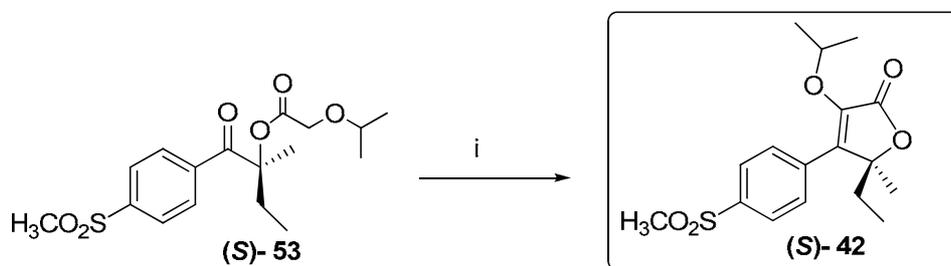
Reagentes e condições: i) 1.5 equiv. DPC, 1.5 equiv. de **40**, 0.4 equiv. DMAP, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 13 h, 70 %.

Esquema 53: Preparação do éster quiral (S)- **53**.

O cetoéster (S)- **53** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C. Todas as absorções estão condizentes com a proposta estrutural e a sua massa foi confirmada pela análise em alta resolução. Os dados espectrais são idênticos aos já descritos para o enantiômero (R)- **53**.

Novamente, aqui, fizemos à análise comparativa de rotação ótica específica,  $\alpha_D$ . O dado obtido foi de  $[\alpha]_D^{25} = -19.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH) e o dado da literatura<sup>44</sup> é  $[\alpha]_D^{25} = -19.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH), ou seja, os valores possuem a mesma magnitude. Portanto, a configuração absoluta presente em **53** agora é a (S), a mesma desejada para o produto final.

Para a finalização da síntese do análogo do DFP, o cetoéster (S)- **53** foi dissolvido em acetonitrila e foram adicionados a esta solução trifluoroacetato de isopropila e DBU como base. Após 10 h sob refluxo, a lactona (S)- **42** foi obtida em 85 % de rendimento (Esquema 54).



Reagentes e condições: i) 1.2 equiv. *i*-PrOCCF<sub>3</sub>, 1.5 equiv. de DBU, CH<sub>3</sub>CN, refluxo, 10 h, 85 %.

Esquema 54: Síntese da lactona quiral (S)- **42**.

A lactona (*S*)- **42** foi devidamente caracterizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  e sua massa confirmada por espectro de massa de alta resolução.

No espectro no IV de **42** observou-se uma banda de absorção intensa em  $1724\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento  $\text{C}=\text{O}$ , característico para esta lactona. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  notou-se o desaparecimento do sinal de absorção em 3,99 ppm, referente aos hidrogênios do grupo  $\text{CH}_2\text{O}$ , observado anteriormente no cetoéster **53**. Além disso, observou-se o deslocamento químico do hepteto em 3,46 ppm, presente em **53**, para 5,32 ppm em **42**, correspondente ao hidrogênio do grupo  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ .

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **42** evidenciou-se um sinal de absorção em 167,0 ppm correspondente ao carbono carbonílico, além da presença de dois sinais de absorção em torno de 140,0 ppm, correspondentes aos carbonos da dupla ligação do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado presente na lactona.

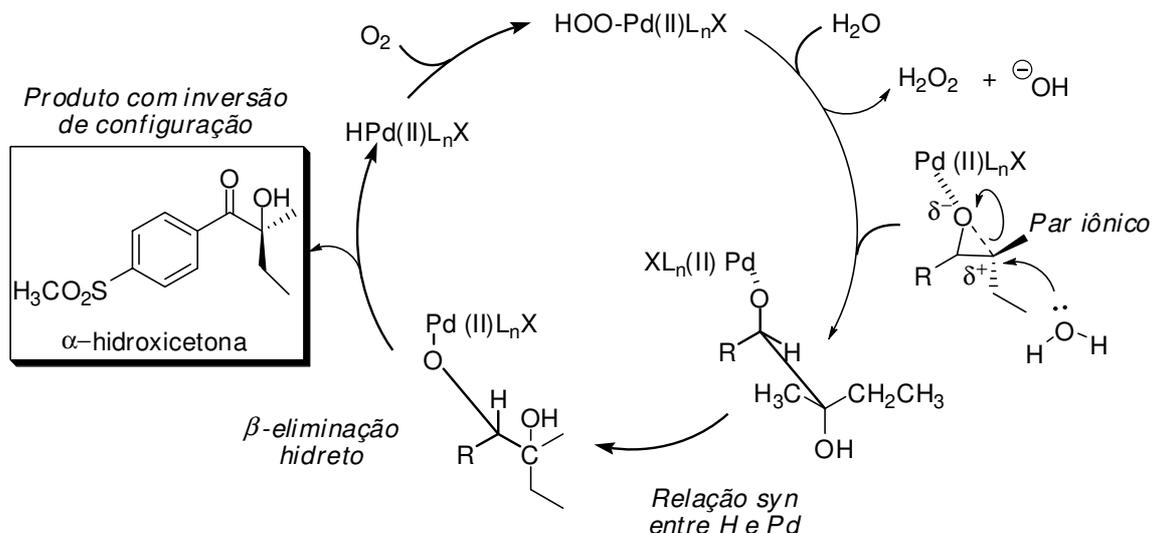
Fizemos a comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **42** com os dados descritos na literatura<sup>44</sup>, foi possível observar um pleno acordo entre os deslocamentos químicos no RMN de  $^{13}\text{C}$  (Tabela 2).

A lactona (*R*)- **42** também foi preparada utilizando esta metodologia e a caracterização apresentou os mesmos sinais de absorção presentes no respectivo enantiômero. Realizamos à análise comparativa de rotação óptica específica,  $\alpha_{\text{D}}$ . O dado obtido para (*S*)- **42** foi de  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -18.9^\circ$  ( $c = 1.02$ , MeOH); lit.<sup>44</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.0^\circ$  ( $c = 1.02$ , MeOH); para o enantiômero (*R*)- **42**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +18.4^\circ$  ( $c = 1.02$ , MeOH), ou seja, os valores obtidos são praticamente idênticos aos descritos na literatura. Já para o isômero (*R*), o valor foi o mesmo, porém em sentido contrário.

Tabela 2: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  da Lactona **42**.

| Dados de RMN de $^{13}\text{C}$<br>de <b>42</b> ( $\delta$ em ppm). | Dados de RMN de $^{13}\text{C}$<br>da lit <sup>44</sup> ( $\delta$ em ppm). |
|---|---|
| 167,0   | 166,9   |
| 141,6   | 141,5   |
| 140,4   | 140,4   |
| 139,3   | 139,3   |
| 135,9   | 135,9   |
| 128,7   | 128,7   |
| 127,7   | 127,7   |
| 85,9  | 85,9  |
| 73,8  | 73,8  |
| 44,4  | 44,4  |
| 31,5  | 31,5  |
| 25,9  | 25,9  |
| 22,7  | 22,7  |
| 7,6   | 7,6   |

A partir dos dados obtidos para a síntese de ambos enantiômeros da lactona **42**, dos dados obtidos nos experimentos de nOe e da alta previsibilidade no modelo de epoxidação de Sharpless, observamos que a etapa de abertura de epóxido mediada por Pd (II) conduziu à aciloína **41** esperada, porém com inversão de configuração para o centro estereogênico presente na mesma, ou seja, contrário ao centro introduzido na etapa de epoxidação assimétrica de Sharpless. Baseado nisso, propusemos um mecanismo para racionalizar o ciclo catalítico desta reação (Esquema 55).



Esquema 55: Ciclo catalítico da reação de formação da hidroxicetona **41** em presença de Pd (II).

Conforme mostrado no ciclo catalítico inicialmente o complexo de Pd (II) se coordena no oxigênio do epóxido, facilitando sua ruptura por formação de um par iônico<sup>62</sup>.

Esta abertura pode ser provocada por alguns fatores, dentre eles: (i) a alta oxofilicidade do paládio, fazendo com que esta coordenação do Pd com o oxigênio seja relativamente forte; (ii) a presença dos resíduos metila no ligante nitrogenado causa um efeito estérico com os substituintes do epóxido, forçando a ruptura, isso pode suportar o fato de que quando utilizamos o ligante nitrogenado sem as metilas (1,10-fenantrolina), a reação não ocorreu.

Após, ocorre uma simples rotação na ligação C-H do carbono benzílico deixando o hidrogênio e o complexo de paládio em relação *syn*, favorável para uma reação de  $\beta$ -eliminação de hidreto.

Após a etapa de  $\beta$ -eliminação de hidreto, a  $\alpha$ -hidroxicetona **41** é formada juntamente com um complexo de Pd, um hidropaládio, que é reoxidado em presença de oxigênio<sup>63</sup>. Este mecanismo ainda é motivo de discussões na

<sup>62</sup> Friestad, G. K.; Lee, H. J. *Org. Lett.* **2009**, ASAP.

<sup>63</sup> Para detalhes sobre esta oxidação do hidro-paládio em presença de oxigênio, ver: a. Enquist, P.-A.; Nilsson, P.; Sjberg, P.; Larhed, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8779-8786. b. Konnick, M. M.; Gandhi, B. A.; Guzei, I. A.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2904-2907.

literatura. Uma proposta sugere a inserção de oxigênio na ligação Pd-H<sup>64</sup> do hidropaládio para formar um complexo hidroperóxido-Pd(II)<sup>65</sup>, que por sua vez se decompõe, retornando ao ciclo catalítico para complexar com outra molécula do epóxido. Alternativamente, o paládio poderia ser reduzido e, em seguida, reoxidado em presença do oxigênio para formar o hidroperóxido-Pd(II).<sup>63b</sup>

No momento da abertura do epóxido, mostrada no ciclo catalítico, apesar de não ser comumente visto, consideramos que a formação de um cátion benzílico e/ou homobenzílico é preterida em relação ao par iônico.

A formação de um cátion benzílico geraria um carbocátion, que seria desestabilizado devido à presença de um substituinte retirador de elétrons na posição *para* do anel aromático. Além disso, conduziria a um produto com retenção de configuração, o que não foi observado.

A formação de um cátion homobenzílico julgamos desfavorecida, pois conduziria a um produto de parcial ou completa racemização, contrariando o observado, que foi um produto de inversão de configuração.

Como conclusão, esta estratégia permitiu a síntese enantiosseletiva de ambos enantiômeros análogos do DFP a partir de um aduto de MBH, sendo que o isômero com configuração absoluta (*S*)- **42** foi preparado em 10 etapas e com rendimento global de 6,0 %. A síntese dos dois enantiômeros nos permitiu propor um mecanismo para racionalizar a abertura e oxidação de um derivado epóxido para aciloína, mediada por Pd (II).

---

<sup>64</sup> Keith, J. M.; Muller, R. P.; Kemp, R. A.; Goldberg, K. I.; Goddard III, W. A.; Oxgaard, J. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9631-9633.

<sup>65</sup> Um complexo hidroperóxido-Pd(II), contendo ligantes do tipo NHC, foi preparado por Konnick e colaboradores<sup>63b</sup>.

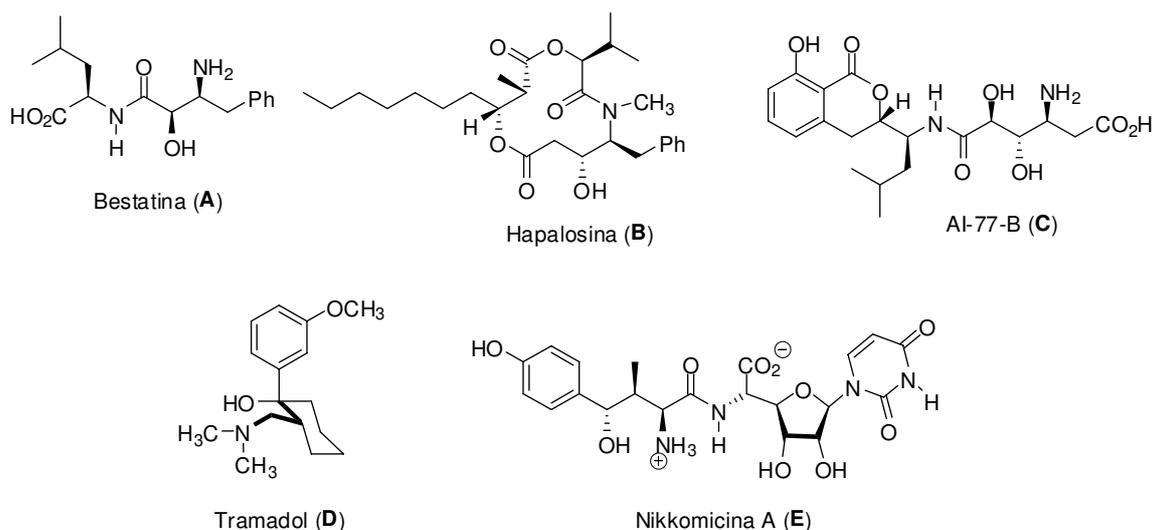
## 7. REARRANJO DE CURTIUS APLICADO EM ADUTOS DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN. SÍNTESE DE ACILOÍNAS E APLICAÇÃO SINTÉTICA, SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA DE 1,2-AMINO-ALCOÓIS E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DA (+/-) ESPISULOSINA

### 7.1 Introdução

Aminoalcoóis são padrões estruturais que estão intimamente relacionados a presença de atividade biológica. Esse tipo de padrão pode ser encontrado em vários produtos naturais e fármacos. Podemos encontrar vários regioisômeros desse padrão, entretanto aqueles que estão mais comumente relacionados a atividade biológica são os 1,2- e 1,3-amino-alcoóis. No quadro abaixo apresentamos alguns exemplos de substâncias biologicamente ativas, que apresentam os padrões 1,2 e 1,3-amino-alcoóis (Figura 27).<sup>66</sup>

---

<sup>66</sup> a. Para uma revisão referente aos métodos de preparação de 1,2-aminoalcoóis, veja: Bergmeier, S. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2561-2576. Para outros exemplos de 1,2-amino-alcoóis em produtos naturais e fármacos, veja: b. Davis, F. A.; Srirajan, V.; Titus, D. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6931-6934. c. Garner, P.; Ramakanth, S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2609-2612. d. Maurer, P. J.; Knudsen, C. G.; Palkowitz, A. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 325-332. e. Boutin, R. H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5320-5327. f. Casadei, M. A.; Feroci, M.; Inesi, A.; Rossi, L.; Sotgiu, G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4759-4761. g. Hoffman, R. V.; Maslouh, N.; Cervantes-Lee, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1045-1056.



**Figura 27:** Exemplos de substâncias biologicamente ativas que contem o padrão 1,2- e 1,3-aminoálcool em suas estruturas.

A bestatina (**A**) é um inibidor de aminopeptidase que apresenta uma atividade imunomodulatória. Essa substância vem sendo utilizada com sucesso como adjuvante no tratamento quimioterápico contra câncer. A hapalosina (**B**) foi isolada de algas e apresenta a habilidade de inibir a multiresistência a drogas em células cancerígenas multiresistentes. A lactona AI-77-B (**C**) foi isolada de cepas de *Bacillus pumilus* e apresenta atividade gastroprotetora.

O tramadol (**D**) é um agonista opiáceo, que apresenta em sua estrutura um padrão 1,3-aminoálcool. Essa substância apresenta atividade analgésica sem os efeitos colaterais apresentados pela morfina, que lhe deu origem.<sup>67</sup> A nikkomicina (**E**) é um antibiótico nucleosídeo de natureza dipeptídica, isolado de *Streptomyces tendae* e de *Streptomyces cacaoi* ssp. *asoensis*. Essa substância, que também apresenta em sua estrutura um padrão 1,3-aminoálcool, é um potente inibidor da enzima quitina sintase e apresenta propriedades antifúngicas, inseticida e acaricida.<sup>68</sup>

<sup>67</sup> Gais, J. H.; Griebel, C.; Buschmann, H. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 917-928.

<sup>68</sup> Barrett, A. G. M.; Lebold, S. A. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4875-4884.

Além da atividade biológica, aminoalcoóis, especialmente os 1,3-aminoalcoóis, são muito utilizados como indutores de quiralidade em reações orgânicas.<sup>69</sup>

O importante papel desempenhado por 1,2- e 1,3-amino-alcoóis, tanto biológico quanto em síntese orgânica, estimulou e continua a estimular o desenvolvimento de estratégias de síntese para as suas preparações.<sup>66,69</sup>

Há alguns anos atrás o nosso grupo de pesquisas iniciou um trabalho de pesquisa que visava a preparação de amino-alcoóis a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Esse trabalho se baseava no uso de uma reação de Curtius<sup>70</sup> como forma de incorporar, de maneira eficiente, um átomo de nitrogênio, nesses adutos, levando assim a preparação de *ene*-isocianatos, que quando tratados com um álcool levavam a formação de carbamatos. Esses últimos foram utilizados, inicialmente, na síntese de antibióticos, tais como, cloranfenicol, tianfenicol e fluoranfenicol.<sup>71</sup> Posteriormente, a mesma estratégia foi empregada na preparação de isoquinolinonas.<sup>72</sup> Particularmente, no último caso, foi possível sintetizar o esqueleto funcionalizado de isoquinolinonas presentes em alcalóides da família amaryllidaceae.

No desenvolvimento da síntese de antibióticos observamos, durante a preparação dos carbamatos, a presença de um produto lateral apolar que foi caracterizado como a aciloína **F** (Esquema 56).

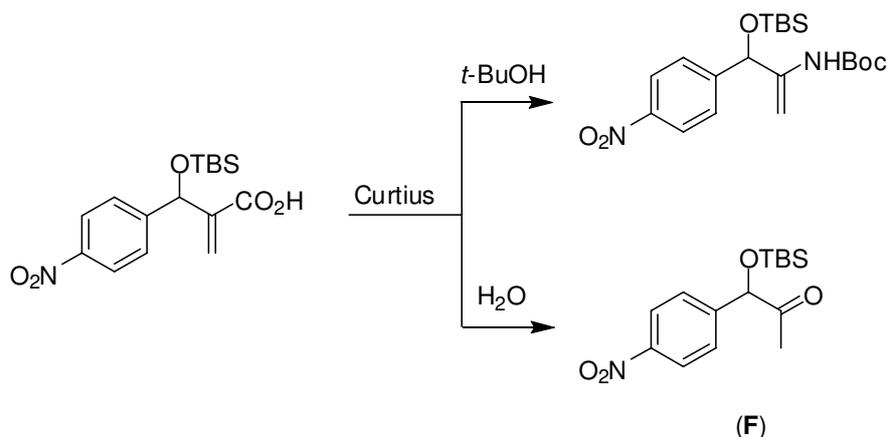
---

<sup>69</sup> Para uma revisão sobre o uso de 1,3-aminoalcoóis em síntese orgânica veja: Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767-796.

<sup>70</sup> Para o rearranjo de Curtius veja: Lebel, H.; Leogane, O. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5717-5720 e referências citadas.

<sup>71</sup> Mateus, C. R.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16A*, 386-396.

<sup>72</sup> a. Coelho, F.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5731-5735. b. Lopes, E. C. S.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1415-1438.



Esquema 56: Primeira evidência de formação da aciloína.

Essa  $\alpha$ -hidroxicetona ou aciloína foi formada quando tratamos o isocianato, obtido no rearranjo de Curtius, com *t*-butanol que não foi seco de forma adequada.

Esse resultado nos estimulou a avaliar a generalidade dessa nova metodologia para preparação de aciloínas ( $\alpha$ -hidróxi-cetonas) a partir de adutos de MBH. Uma aplicação direta desta metodologia foi realizada na síntese do (+/-)-bupropion (**55**), fármaco amplamente utilizado no tratamento de abstinência de fumantes (Figura 28).

Essa substância age inibindo a recaptção da nor-epinefrina e da dopamina, além de ser um antagonista nicotínico. A inibição da recaptção da nor-epinefrina e da dopamina fornecem ao paciente a sensação de bem estar que ele experimenta quando fuma um cigarro. O uso desse medicamento ajuda o paciente, de maneira muito eficiente, a abandonar o hábito de fumar. Em contraste com muitas drogas psiquiátricas, incluindo quase todos os antidepressivos, o bupropion não causa aumento de peso ou disfunção sexual.<sup>73</sup>

Essa substância também pode ser utilizada no tratamento de algumas doenças neurodegenerativas, notadamente para a esclerose múltipla.<sup>74</sup>

<sup>73</sup> Retirado de <http://en.wikipedia.org/wiki/Bupropion> (acessado em 02 de janeiro de 2008).

<sup>74</sup> Bannister, R. M.; Lyne, M. H. Patente Internacional (WO) 2007/034200, de 29 de março de 2007 (Empresa Sosei R&D Ltd.)

Cabe ressaltar que o Bupropion é administrado em sua forma racêmica, pois sofre uma rápida racemização em meio biológico, devido à presença do hidrogênio ácido em posição  $\alpha$  carbonila.

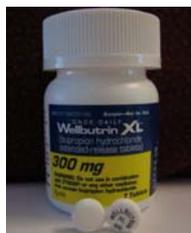
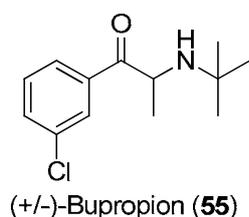


Figura 28: Estrutura do (+/-)-bupropion (55) e do medicamento comercializado nos EUA.

Esta metodologia de preparação de acilóinas, por sua vez, poderia ser estendida para a síntese diastereosseletiva de 1,2-amino-alcoóis e aplicada na síntese diastereosseletiva da (+/-)-Espisulosina (56) que foi isolada em 1999 do molusco *Spisula polynyma* e apresenta uma potente atividade anticancerígena. Essa substância se encontra atualmente em fase clínica I na Europa (Figura 29).<sup>75</sup>

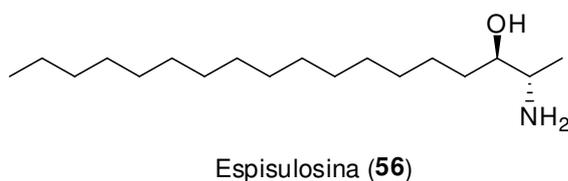


Figura 29: Estrutura da Espisulosina (56).

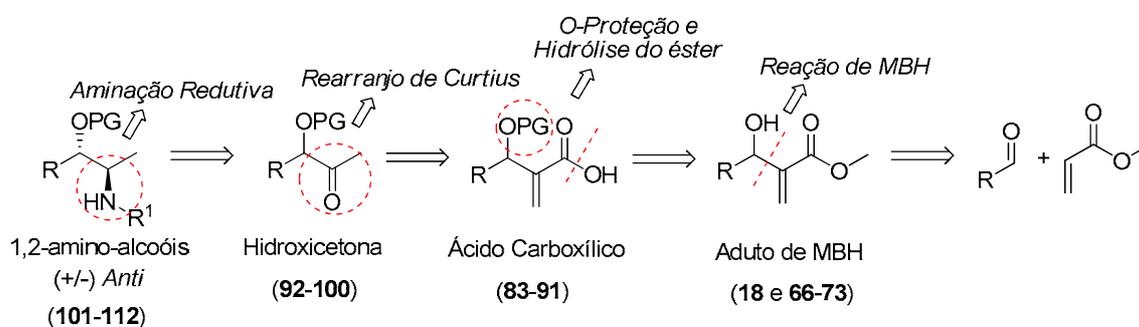
## 7.2 Resultados e discussões

Os estudos se iniciaram no desenvolvimento da metodologia que consiste no emprego do rearranjo de Curtius em adutos de MBH para preparação de

<sup>75</sup> a. Warwick, R. A.; Fregeau, N. L.; Rinehart, K. L.; Garcia-Gravalos, D.; Faircloth, G. T. US 6800661, de 21 de outubro de 1999; b. Rinehart, K. L.; Warwick, R. A.; Avila, J.; Gallagher, N. L. F.; Garcia-Gravalos, D.; Faircloth, G. T. Patente americana USP 7109244, de 19 de setembro de 2006.

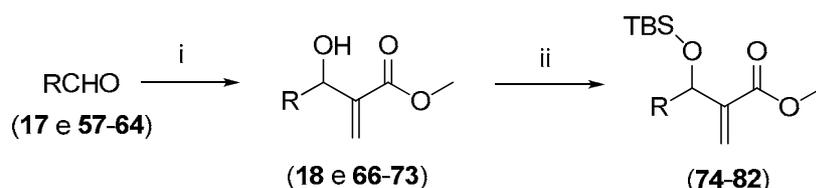
aciloínas, que serão utilizados como substratos para as reações de aminação redutiva (Esquema 57).

Como mostrado no esquema 54 os respectivos 1,2-aminoalcoóis (**101-112**) podem ser preparados a partir de hidroxicetonas (**92-100**), utilizando-se reação de aminação redutiva. As aciloínas (**92-100**) podem ser obtidas a partir dos ácidos carboxílicos (**83-91**), realizando uma adaptação do rearranjo de Curtius para sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados. Os ácidos carboxílicos correspondentes podem ser obtidos a partir dos adutos de MBH (**18 e 66-73**), após uma reação de proteção e hidrólise.



**Esquema 57:** Análise retrossintética para preparação dos 1,2-amino-alcoóis (**101-112**).

Sendo assim, os adutos de MBH (**18 e 66-73**) foram preparados de acordo com metodologia descrita pelo nosso grupo de pesquisas.<sup>24</sup> Nestas condições os adutos de MBH foram preparadas em rendimentos de bons a excelentes. Após, os adutos de MBH (**18 e 66-73**) foram então protegidos na forma de um éter de silício e para tal foram utilizadas condições clássicas, utilizando TBSCl como agente sililante (Esquema 58, Tabela 3). Os produtos sililados (**74-82**) foram obtidos em excelentes rendimentos.



*Reagentes e condições:* i) DABCO, acrilato de metila, ))) ; ii) TBSCl, imidazol, DMF, 2 h.

**Esquema 58:** Preparação dos adutos de MBH protegidos (74-82).

Tabela 3: Escopo de aldeídos para a preparação dos adutos de MBH e proteção.

| Entrada | R                     | Adutos de MBH <sup>a</sup> | Adutos protegidos <sup>a</sup> |
|---------|-----------------------|----------------------------|--------------------------------|
| 1       | 2-NO <sub>2</sub> -Ph | <b>18:</b> 92              | <b>74:</b> 97                  |
| 2       | 3-Cl-Ph               | <b>66:</b> 89              | <b>75:</b> >99                 |
| 3       | Ph                    | <b>67:</b> 75              | <b>76:</b> >99                 |
| 4       | 4-OMe-Ph              | <b>68:</b> 73              | <b>77:</b> >99                 |
| 5       | Hexil                 | <b>69:</b> 76 <sup>b</sup> | <b>78:</b> >99                 |
| 6       | 3,4,5-OMe-Ph          | <b>70:</b> 60              | <b>79:</b> 80                  |
| 7       | Tiofeno               | <b>71:</b> 90              | <b>80:</b> 90                  |
| 8       | 2-F-Ph                | <b>72:</b> 95              | <b>81:</b> 85                  |
| 9       | Etil                  | <b>73:</b> 80 <sup>b</sup> | <b>82:</b> 85                  |

<sup>a</sup> Rendimentos dados em porcentagem (%) e referentes aos produtos isolados.

<sup>b</sup> A reação de MBH foi conduzida com excesso de acrilato de metila sob agitação, líquido iônico como aditivo, a 50 °C.<sup>76</sup>

A formação dos adutos de MBH e dos respectivos adutos siliados foi realizada com sucesso e caracterizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

Analisando-se o espectro no infravermelho de **66**, observam-se duas bandas de absorção características do aduto que são: uma absorção em 3452 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento do grupo O-H e outra em 1711 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento da ligação C=O, característico de carbonila de éster α,β-insaturado.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **66** observam-se o aparecimento de um sinal de absorção correspondente a um simpleto em 3,71 ppm correspondente aos três

<sup>76</sup> Porto, R. S.; Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Poppi, R. J.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1184-1187.

hidrogênios da metila do éster, dois simpletos em 5,50 e 6,34 ppm, que correspondem a dois hidrogênios metilênicos e os sinais de absorção correspondentes aos hidrogênios aromáticos em 7,24 e 7,36 ppm. Neste espectro observou-se ainda, um sinal de absorção em 5,84 ppm, atribuído ao hidrogênio carbinólico. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , observa-se uma absorção em 166,6 ppm correspondente a carbonila do éster, um sinal de absorção em 72,6 ppm referente ao carbono carbinólico (CH-OH), quatro absorções na região de 120 – 130 ppm do anel aromático não substituído e um sinal em 52,1 ppm, atribuído ao carbono da metila do éster.

Para o composto sililado **75** observa-se no espectro no IV, o desaparecimento da banda de absorção do O-H, anteriormente em  $3452\text{ cm}^{-1}$ , confirmando que o grupo hidroxila foi protegido na forma do éter de silício.

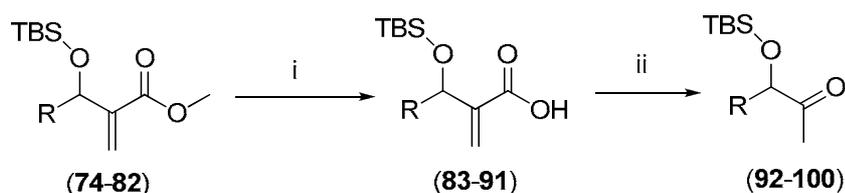
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **75** se diferencia do aduto pelo aparecimento de um simpleto correspondente a nove hidrogênios em 0,88 ppm e dois simpletos integrando cada um para três hidrogênios, na região do TMS (0 ppm), que foram atribuídos às metilas do grupo de proteção. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , há o aparecimento dos sinais de absorção correspondentes aos carbonos do grupo protetor sililado em 25,7, 18,1 e -5,0 ppm.

Os adutos de MBH sililados (**74-82**) foram tratados com LiOH, uma mistura de  $\text{CH}_3\text{CN} : \text{H}_2\text{O}$  (1:1) e aquecimento (50 – 60 °C) para fornecer, a pós simples extração, os ácidos carboxílicos (**83-91**), em rendimentos próximos do quantitativo. Estes foram submetidos às condições de rearranjo de Curtius e os derivados *ene*-isocianatos oriundos dessa reação, foram refluxados em água para fornecer as aciloínas, com bons rendimentos para três etapas (Esquema 59, Tabela 4).

Esta metodologia se mostrou versátil e tolerante a diferentes padrões, alifáticos ou aromáticos, cíclicos ou acíclicos, doadores ou retiradores de elétrons.<sup>77</sup>

---

<sup>77</sup> a. Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3744-3748. b. Para os primeiros estudos na preparação das aciloínas ver: Patrícia Rezende, *Tese de doutorado*, IQ-UNICAMP, 2007.



*Reagentes e condições:* i) LiOH, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1:1), 50 - 60 °C, 2 - 4 h, quantitativo; ii) a = ClCO<sub>2</sub>Et, CO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5 °C, 5 min; b = NaN<sub>3</sub>, t.a., 2 h; c = PhCH<sub>3</sub>, refluxo, 2 h; d = H<sub>2</sub>O, refluxo, 12 h.

**Esquema 59:** Síntese das aciloínas (**92-100**).

Tabela 4: Escopo de adutos de MBH protegidos na síntese das aciloínas.

| Entrada | adutos de MBH            | Aciloínas (%) <sup>a</sup> |
|---------|--------------------------|----------------------------|
| 1       | R= 2-NO <sub>2</sub> -Ph | <b>92:</b> 46              |
| 2       | R= 3-Cl-Ph               | <b>93:</b> 45              |
| 3       | R= Ph                    | <b>94:</b> 50              |
| 4       | R= 4-OMe-Ph              | <b>95:</b> 48              |
| 5       | R= hexil                 | <b>96:</b> 42              |
| 6       | R= 3,4,5-OMe-Ph          | <b>97:</b> 42              |
| 7       | R= tiofeno               | <b>98:</b> 44              |
| 8       | R= 2-F-Ph                | <b>99:</b> 41              |
| 9       | R= etil                  | <b>100:</b> 46             |

<sup>a</sup> Rendimentos globais referentes a três etapas.

A formação dos ácidos carboxílicos derivados dos adutos de MBH e das respectivas aciloínas foi realizada com sucesso e caracterizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro no infravermelho de **84**, notou-se o desaparecimento da banda de absorção característica de éster e o aparecimento de uma banda de absorção em 1691 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento da ligação C=O do ácido carboxílico.

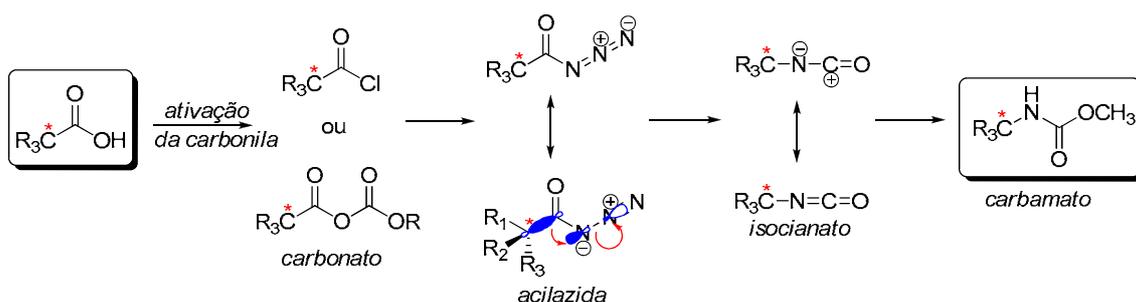
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **84**, observa-se o desaparecimento do simpleto, anteriormente em 3,69 ppm referente aos três hidrogênios da metila do éster e no espectro de RMN de <sup>13</sup>C, nota-se que não há o sinal em 50 ppm referente ao carbono da metila do éster.

No espectro no infravermelho da aciloína **93** observa-se o aparecimento de uma banda de absorção em  $1719\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação C=O da cetona formada.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **93** observa-se a ausência dos sinais de absorção referentes ao carbono metilênico; podem-se notar os sinais de absorção correspondentes aos hidrogênios aromáticos entre 7,0 – 7,5 ppm, um simpleto em 5,0 ppm, atribuído ao hidrogênio carbinólico (CH-OTBS) e um simpleto integrando para três hidrogênios referentes à metila  $\alpha$  carbonila em 2,12 ppm, além dos sinais correspondentes ao grupo protetor sililado.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **93** observa-se, além dos demais sinais de absorção, o aparecimento de um sinal de absorção em 208,7 ppm, característico de um carbono carbonílico de cetona.

Particularmente, o mecanismo do rearranjo de Curtius apresenta características interessantes do ponto de vista sintético, pois é concertado e estereoespecífico não alterando a configuração do carbono que migra para o nitrogênio deficiente de elétrons (Esquema 60).<sup>78</sup> A formação da acilazida bem como do *ene*-isocianato é facilmente evidenciada pela análise do espectro na região do infravermelho, apresentando dois estiramentos característicos em  $2141$  e  $2235\text{ cm}^{-1}$ , respectivamente (Figuras 30 e 31).



Esquema 60: Mecanismo para o rearranjo de Curtius.

<sup>78</sup> a. Zabalov, M. V.; Tiger, R. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, *54*, 2270-2280. b. Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7219-7223.

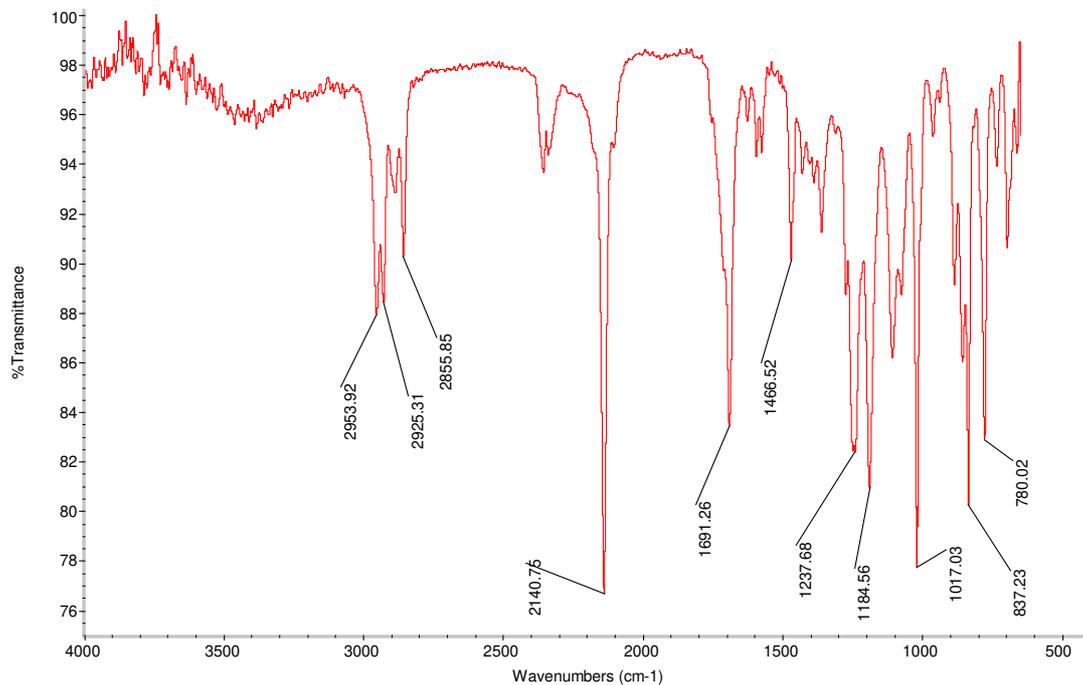


Figura 30: Espectro no Infravermelho (Filme,  $\nu_{\max}$ ) da acilazida.

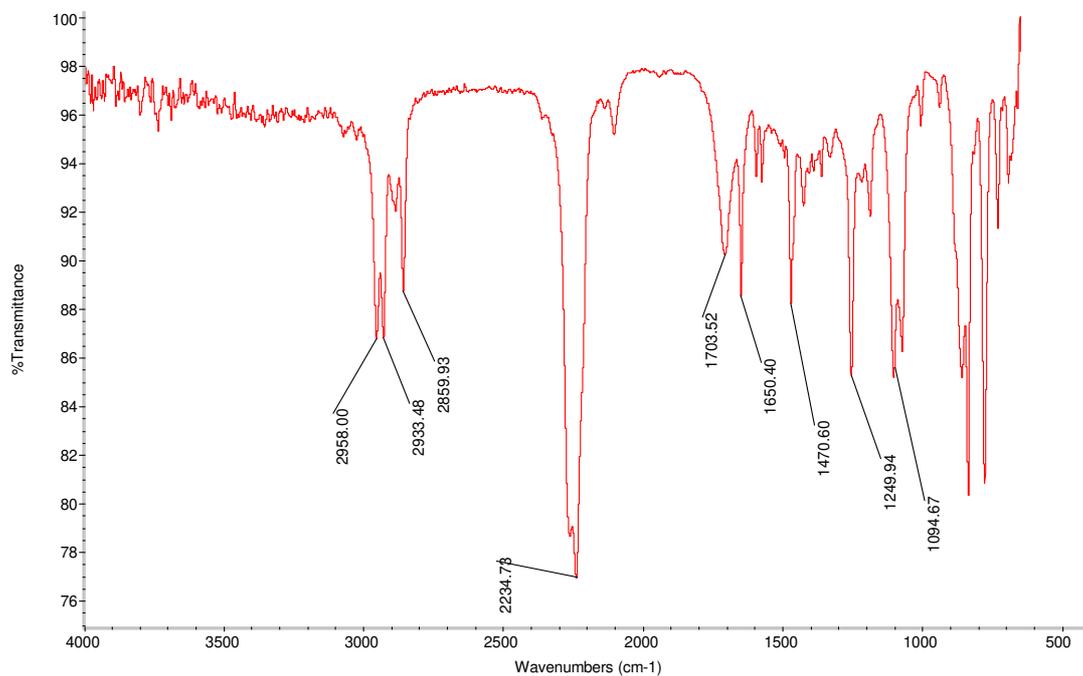
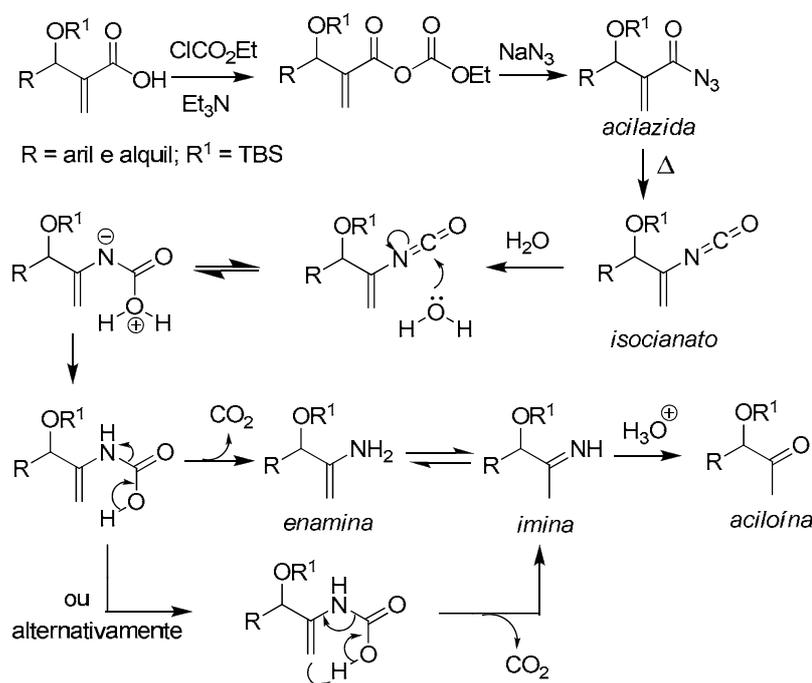


Figura 31: Espectro no Infravermelho (Filme,  $\nu_{\max}$ ) do isocianato.

Para o caso em questão, onde o ácido carboxílico é  $\alpha,\beta$ -insaturado, foi feita uma adaptação do rearranjo de Curtius para a formação da aciloína. O mecanismo proposto para a formação da aciloína pode ser visto abaixo. O *ene*-isocianato intermediário oriundo do rearranjo de Curtius, em presença de água e aquecimento, sofre um processo de descarboxilação para conduzir à imina, que por sua vez, é hidrolisada para a cetona (Esquema 61).

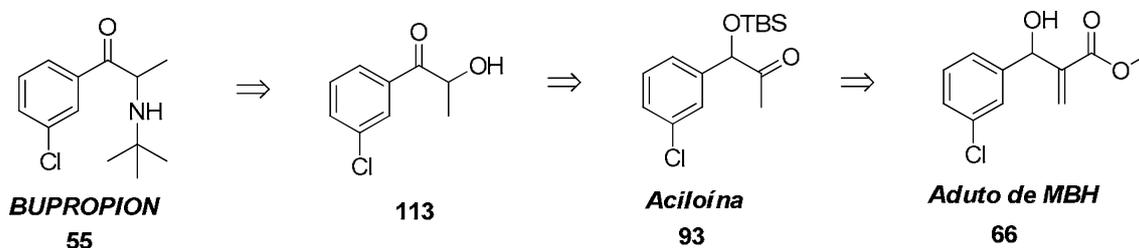


Esquema 61: Mecanismo do rearranjo de Curtius para formação da aciloína a partir de um ácido carboxílico derivado de um aduto de MBH.

Uma aplicação direta da metodologia foi na síntese do (+/-)-bupropion (**55**) e foi realizada utilizando uma aciloína preparada a partir do aduto derivado do 3-Clorobenzaldeído.

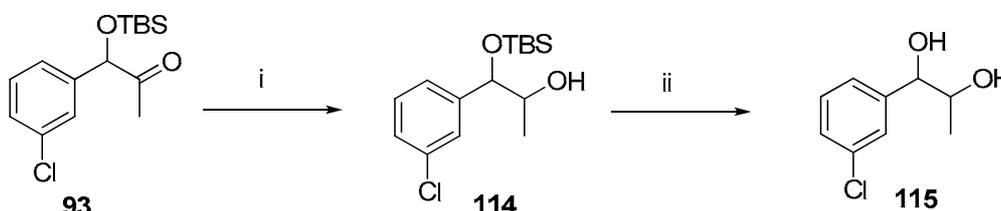
O bupropion, na forma de base livre, poderia ser obtido por uma reação de substituição utilizando *terc*-butilamina, que será empregada como nucleófilo em uma reação com triflato **23**, preparado *in situ*. A hidroxicetona **23**, por sua vez, poderia ser obtida após uma reação de redução, desproteção e oxidação seletiva da aciloína **24**. Por fim, a aciloína **24** seria preparada a partir do aduto **25**

utilizando-se uma estratégia baseada em uma adaptação do rearranjo de Curtius (Esquema 62).



Esquema 62: Análise retrossintética para a síntese de **55**.

Sendo assim, a carbonila da acilóina **93** foi reduzida utilizando  $\text{NaBH}_4$  em MeOH e, em seguida, após simples extração, o produto reduzido **114** foi tratado com TBAF para fornecer o diol **115**, com rendimento de 97 % para duas etapas (Esquema 63). O sucesso desta etapa de desproteção é fundamentado na força da ligação (Si – F), que é maior do que a ligação (Si – O).



Reagentes e condições: *i*)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH, t.a., rendimento quantitativo; *ii*) TBAF/THF, t.a., 2 h, 97 %.

Esquema 63: Preparação do diol **115**.

A redução da cetona no álcool secundário **114** pôde ser confirmada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

Analisando-se o espectro no infravermelho, nota-se uma banda larga de absorção em  $3448\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao grupo O-H e o desaparecimento da banda de absorção, anteriormente em  $1719\text{ cm}^{-1}$  do composto carbonílico.

Observa-se no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **114** a duplicação de sinais referente a uma mistura diastereoisomérica. Neste espectro nota-se também, além das outras absorções, a presença de dois dupletos na região de 4,5 ppm

referentes aos hidrogênios carbinólicos e dois quintetos referentes aos hidrogênios do grupo  $CH-OH$ . No espectro de RMN de  $^{13}C$  de **114**, observa-se a duplicação dos sinais devido à mistura diastereoisomérica, além do desaparecimento da absorção em 208,7 ppm, referente ao carbono da carbonila de cetona.

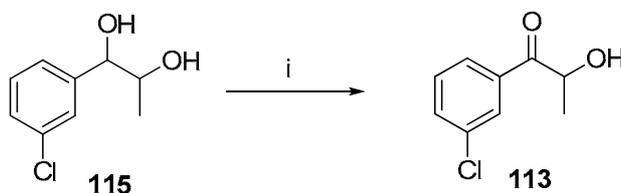
A formação do diol **115** foi evidenciada pela análise de seus espectros no infravermelho, de RMN de  $^1H$  e de RMN de  $^{13}C$ .

No espectro de RMN de  $^1H$  de **115** observa-se, além da duplicação de sinais devido à presença da mistura diastereoisomérica e dos sinais de absorção dos demais hidrogênios, constatou-se o desaparecimento dos sinais de absorção na região compreendida entre 0 e 1,50 ppm correspondentes ao grupo de proteção *tert*-butilsilila, anteriormente observados em **114**.

Além do espectro vibracional na região do infravermelho, outra evidência da presença dos grupos hidroxila na estrutura de **115** foi através da análise do espectro de RMN de  $^1H$  na presença de gotas de  $D_2O$ , onde se observou o desaparecimento do simpleto em 2,62 ppm, referente aos dois hidrogênios dos grupos hidroxila.

Assim como no espectro de RMN de  $^1H$ , na análise do espectro de RMN de  $^{13}C$  constatou-se o desaparecimento dos sinais de absorção referentes aos carbonos do grupo de proteção, que se encontram em torno de 20,0 ppm (*t*-butila) e abaixo de 0 ppm referentes as duas metilas diretamente ligadas ao átomo de silício.

O diol **115**, devidamente caracterizado, foi tratado com IBX em DMSO para fornecer a hidroxicetona **113**, em rendimento de 85 % (Esquema 64). Nessa reação, observamos exclusivamente o produto de oxidação da hidroxila benzílica.



Reagentes e condições: i) IBX, DMSO, t.a., 30 h, 85 %.

Esquema 64: Preparação da hidroxicetona **113**.

Nesta etapa tivemos algumas dificuldades para obter o produto oxidado desejado, a pouca diferença na reatividade das hidroxilas estava dificultando uma maior preferência para a oxidação de uma hidroxila frente à outra. Diante disso, fizemos alguns testes utilizando-se quantidades estequiométricas de IBX e acetato de etila como solvente, tanto em baixas como em altas temperaturas e o comportamento observado era uma baixa conversão e o aparecimento de um composto de baixa polaridade, que foi atribuído e caracterizado como sendo o produto dioxidado.

Diante disso, realizamos alguns testes utilizando agora DMSO como solvente, uma vez que é conhecida a maior facilidade com que IBX se dissolve neste sistema. Os resultados preliminares evidenciaram uma maior conversão, ou seja, a análise qualitativa por CCD evidenciava o consumo do material de partida, porém ainda se observava que o produto de dioxidação se formava concomitantemente. Em um experimento final, decidimos pela adição lenta do agente oxidante (IBX), aumentando-se o tempo reacional para 30 h. Nestas condições, o produto de oxidação na posição benzílica foi obtido como único produto, em um rendimento de 85 %.

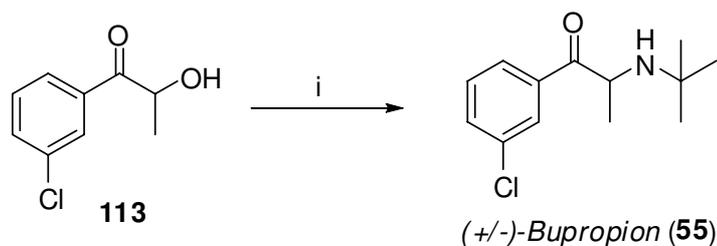
A hidroxiketona **113** foi caracterizada pela análise de seus espectros na região do IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

No espectro vibracional na região do infravermelho de **113** observou-se, além das demais bandas de absorção, uma banda de absorção intensa em  $1687\text{ cm}^{-1}$ , característico do estiramento do grupo carbonílico de cetona benzílica.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **113** notam-se, além das absorções características dos hidrogênios presentes na estrutura, a simplicidade dos sinais de absorção devido ao desaparecimento da mistura diastereoisomérica. Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  nota-se, além da simplicidade do espectro, um sinal de absorção em 201,3 ppm, atribuído ao carbono da carbonila da cetona formada.

A última etapa da síntese consistiu de uma reação de substituição. A hidroxiketona **113** foi tratada com anidrido trifílico à baixa temperatura para fornecer o triflato correspondente. Triflatos são excelentes grupos de saída e podem facilitar reações de substituição nucleofílica. Assim, após a formação do

triflato, ele foi tratado com *tert*-butilamina para fornecer o bupropion.<sup>79</sup> O bupropion (**55**) foi obtido em 75 % de rendimento (Esquema 65). Esta estratégia sintética permitiu a preparação do bupropion (**55**) em 8 etapas e com rendimento global de 25 %.<sup>80</sup>



*Reagentes e condições:* i) a = Tf<sub>2</sub>O, 2,6-lutidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 30 min, b = *t*-BuNH<sub>2</sub>, 12 h, 75 %.

*Esquema 65:* Preparação do (+/-)-Bupropion (**55**).

O bupropion (**55**) foi caracterizado pela análise de seus espectros de RMN de <sup>1</sup>H, de RMN de <sup>13</sup>C e por massas de alta resolução.

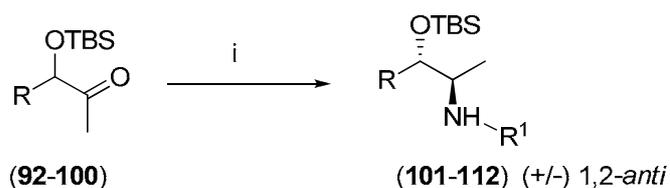
No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **55** observam-se os sinais de absorção referentes aos hidrogênios das sub-unidades, aciloína e amina. Dentre os sinais pode-se destacar: um sinal de absorção na forma de um simpleto em 1,44 ppm referente aos nove hidrogênios presentes nas três metilas do grupo amina e um sinal de absorção na forma de um quarteto em 6,11 ppm (*J* = 7,0 Hz) correspondente ao hidrogênio diretamente ligado ao nitrogênio da amina e α-carbonílico. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **55** observa-se, além das demais absorções, os sinais de absorção em 58,1 e 30,3 ppm correspondentes à sub-unidade *t*-butil-amina.

Visando estender esta metodologia de preparação de aciloínas, estas foram então submetidas à reação de aminação reductiva, tratando-as com excesso de aminas primárias (3 equiv.) e as iminas geradas foram reduzidas *in situ* com LiBH<sub>4</sub>.<sup>81</sup> Os respectivos 1,2-amino-alcoóis (**101-112**) foram obtidos em bons rendimentos e altas diastereosseletividades (Esquema 66, Tabela 5).

<sup>79</sup> Fang, Q. K.; Han, Z.; Grover, P.; Kessler, D.; Senanayake, C. H.; Wald, S. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3659-3663.

<sup>80</sup> Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. A. S. Pedido de Privilégio n.PI0900158-1, de 07 de janeiro de 2009.

<sup>81</sup> Cabral, S.; Hulin, B.; Kawai, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7134.



*Reagentes e condições:* i) 3 equiv. R<sup>1</sup>-NH<sub>2</sub>, LiBH<sub>4</sub>, MeOH, -72 °C a t.a., 16 h.

**Esquema 66:** Síntese dos 1,2-amino-alcoóis **(101-112)**.

A formação dos 1,2-amino-alcoóis foi realizada com sucesso e caracterizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro no IV de **101** observa-se, além das demais absorções, o desaparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento carbonílico em 1711 cm<sup>-1</sup>, anteriormente presente em **94**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **101** observa-se o aparecimento de um duplete integrando para um hidrogênio em 4,58 ppm (*J* = 5,0 Hz) correspondente ao hidrogênio carbinólico e um multiplete em 2,81 ppm integrando para cinco hidrogênios correspondentes aos hidrogênios ligados aos carbonos vizinhos ao nitrogênio e ao grupo (-CH<sub>2</sub>Ph).

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **101** observa-se o desaparecimento do sinal de absorção em 209,1 ppm correspondente ao carbono carbonílico, anteriormente presente em **94**. Além disso, pode-se notar a presença de dois sinais de absorção em 59,8 e 48,7 ppm, atribuídos aos carbonos ligados ao nitrogênio.

Tabela 5: Escopo de aciloínas na síntese diastereosseletiva de 1,2-amino-alcoóis.

| Entrada | R            | R <sup>1</sup> -NH <sub>2</sub> | Rendimento (%) <sup>a</sup> | <i>rd</i> <sup>b</sup> |
|---------|--------------|---------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| 1       | Fenil        | Fenetil-                        | <b>101:</b>                 | 85 > 95:05             |
| 2       | Fenil        | Benzil-                         | <b>102:</b>                 | 83 97:03               |
| 3       | Fenil        | Alil-                           | <b>103:</b>                 | 82 98:02               |
| 4       | Fenil        | Ciclohexil-                     | <b>104:</b>                 | 80 93:07               |
| 5       | 3-Cl-Ph      | Fenetil-                        | <b>105:</b>                 | 79 96:04               |
| 6       | 3-Cl-Ph      | Benzil-                         | <b>106:</b>                 | 77 92:08               |
| 7       | 2-F-Ph       | Fenetil-                        | <b>107:</b>                 | 78 > 95:05             |
| 8       | 3,4,5-OMe-Ph | Fenetil-                        | <b>108:</b>                 | 81 > 95:05             |
| 9       | 3,4,5-OMe-Ph | Alil-                           | <b>109:</b>                 | 80 87:13               |
| 10      | Etil         | Fenetil-                        | <b>110:</b>                 | 73 > 95:05             |
| 11      | Etil         | Decil-                          | <b>111:</b>                 | 71 > 95:05             |
| 12      | Tiofeno      | Fenetil-                        | <b>112:</b>                 | 82 91:09               |

<sup>a</sup> Rendimentos referentes aos produtos purificados.

<sup>b</sup> Razão diastereoisomérica medida pela análise de RMN de <sup>1</sup>H do produto bruto.

A estereoquímica destes compostos foi atribuída como 1,2 *anti*, após comparação com dados descritos na literatura<sup>82</sup> de um derivado oxazolidinona (Figura 32a).

Um estado de transição é proposto para justificar a estereosseletividade (Figura 32b). Neste estado de transição, o lítio poderia complexar ao nitrogênio da imina e ao oxigênio do grupo (-OTBS) e, assim, o hidreto poderia se aproximar pelo lado do hidrogênio. Apesar da baixa basicidade atribuída ao oxigênio ligado ao silício, devido a interação entre os pares de elétrons não-ligantes do oxigênio e o orbital  $\pi^*$  da ligação Si-C,<sup>83</sup> é reportada a capacidade do grupo (-OTBS) realizar ligações de hidrogênio intramoleculares, controlando seletividades de reações.<sup>84</sup> Portanto, julgamos razoável uma quelação com o lítio, aumentando a rigidez no estado de transição que conduz aos produtos com estereoquímica 1,2-*anti*.

<sup>82</sup> a. Futagawa, S.; Inui, T.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1973**, *46*, 3308-3310. b. Dias, L. C.; Fattori, J.; Perez, C. C.; De Oliveira, V. M.; Aguilár, A. M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5891-5903.

<sup>83</sup> Shambayati, S.; Schreiber, S. L.; Blake, J. F.; Wierschke, S. G.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 697.

<sup>84</sup> Dias, L. C.; Ferreira, M. A. B.; Tormena, C. F. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 232-237.

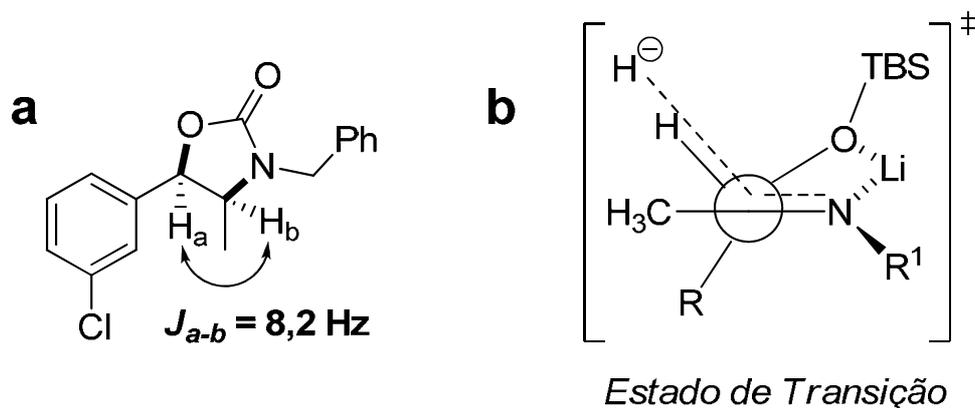
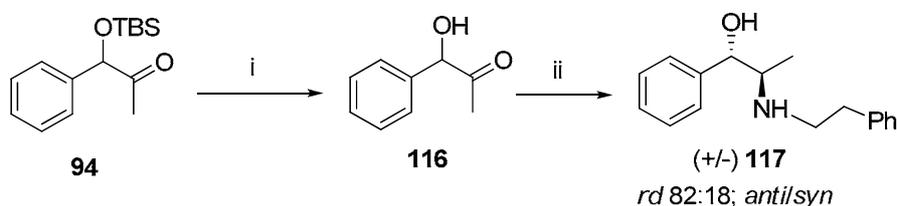


Figura 32: a) Oxazolidinona e b) ET que justifica a formação dos 1,2-aminoalcoóis com estereoquímica 1,2-*anti*.

Realizamos também esta reação de aminação redutiva, nestas mesmas condições, empregando um derivado não siliado, ou seja, desprotegemos a hidroxila do composto **94**, em presença de TBAF e esta aciloína formada **116** foi então submetida à reação em presença de fenetilamina para fornecer o amino-álcool **117**, em 70 % de rendimento (Esquema 67).



Reagentes e condições: i) TBAF, THF, t.a., 2 h, 80 %; ii) 3 equiv.  $R^1-NH_2$ ,  $LiBH_4$ , MeOH,  $-72^\circ C$  a t.a., 16 h, 70 %.

Esquema 67: Preparação do amino-álcool **117**.

Baseado na análise dos espectros de RMN de  $^1H$  dos compostos feitos a partir do bruto de reação (Figura 33), os resultados mostraram que o oxigênio agora mais básico segue também o estado de transição mostrado anteriormente e fornece o produto com a estereoquímica 1,2-*anti* como majoritário (Figura 34a), porém a diastereosseletividade do processo diminui para 82:18, pois a hidroxila com característica polar e por se tratar de um grupo pouco volumoso, também ocupa a posição oposta ao ataque do hidreto, segundo o modelo polar de *Felkin-*

*Anh* ou segundo o modelo eletrostático de Evans<sup>85</sup>, que minimiza interações dipolares, para fornecer o produto com a estereoquímica 1,2-*syn* como minoritário (Figura 34b).

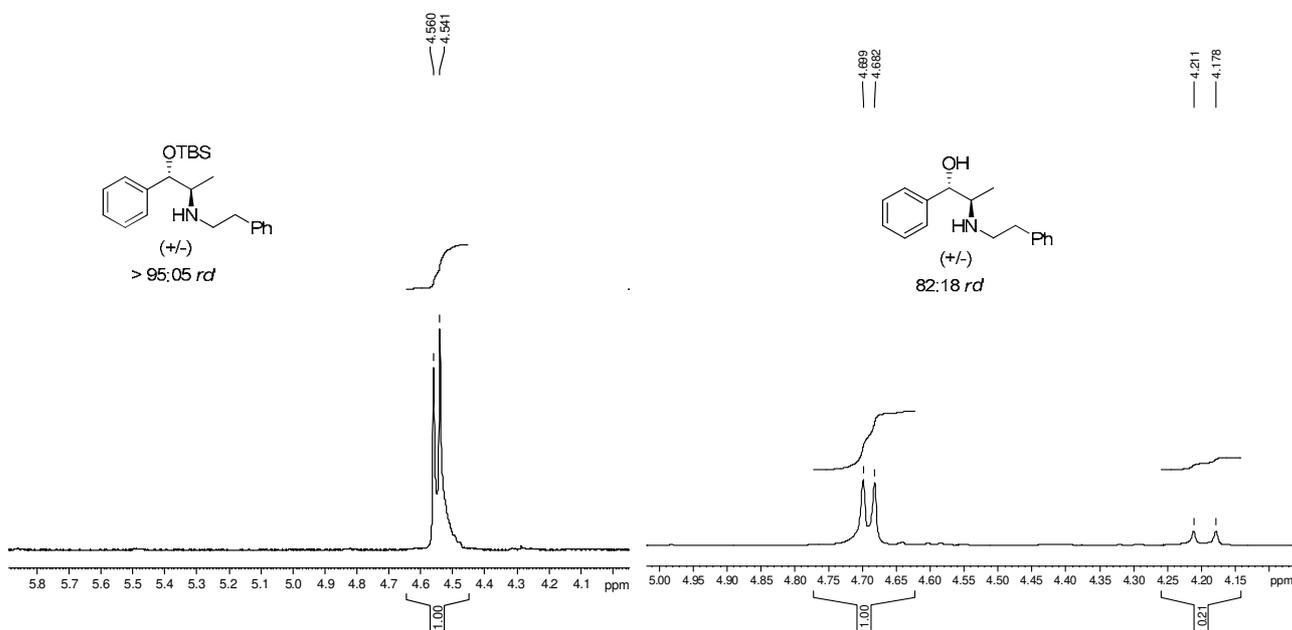


Figura 33: Expansão dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H para os 1,2-amino-álcoóis, com e sem a presença do grupo sililado.

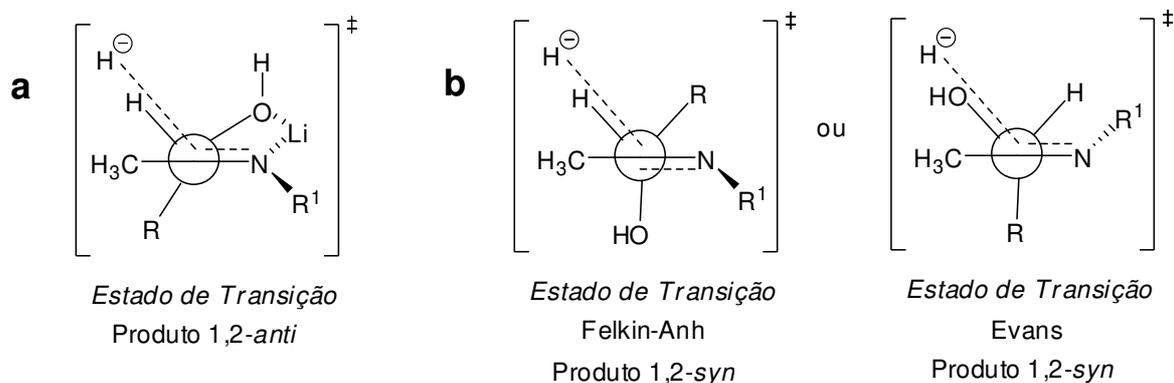
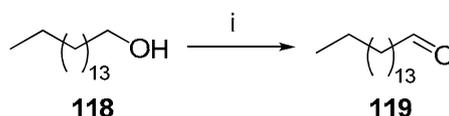


Figura 34: a) ET que justifica a formação do 1,2-amino-álcool com estereoquímica 1,2-*anti*. e b) ET que justifica a formação do 1,2-amino-álcool com estereoquímica 1,2-*syn*.

<sup>85</sup> Material didático da disciplina QP822, "Tópicos Especiais em Química Orgânica VIII-Teoria de Orbitais Moleculares", IQ-UNICAMP, 1º semestre de 2009, Prof. responsável: Luiz Carlos Dias.

Esta metodologia se mostrou versátil e tolerante a diferentes padrões, alifáticos ou aromáticos, cíclicos ou acíclicos, doadores ou retiradores de elétrons. A limitação da estratégia fica para o uso de amins secundárias que não reagiram nas condições testadas. Nesse caso observamos apenas o produto de redução da cetona.

Visando exemplificar a utilidade sintética dessa metodologia, iniciamos os estudos para a síntese total diastereosseletiva da (+/-)-Espisulosina (**56**). Para tal, o hexadecanol **118** foi utilizado como material de partida, que ao sofrer uma reação de oxidação em presença de PCC conduziu ao hexadecanal **119**, em 95 % de rendimento (Esquema 68).



*Reagentes e condições:* i) 3 equiv. de PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo, 2 h, 95 %.

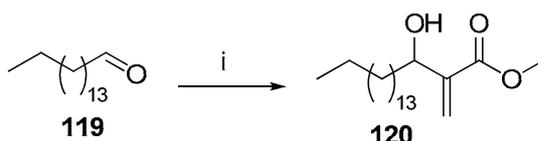
**Esquema 68:** Síntese do hexadecanal **119**.

O aldeído **119** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro no IV de **119** observou-se, além das demais absorções, uma banda de absorção intensa em 1713 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento C=O característico de aldeído. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H notou-se o aparecimento de um tripleto em 9,72 ppm (*J* = 1,8 Hz), referente ao hidrogênio do grupo CHO. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C evidenciou-se um sinal de absorção em 202,6 ppm, atribuído ao carbono carbonílico.

De posse do aldeído várias condições foram testadas para a reação de MBH tendo este aldeído de cadeia longa como substrato. Após alguns insucessos, tais como uso de tiouréias como catalisadores, de ultrassom, diversos solventes (octanol, acetonitrila, líquido iônico), a reação de MBH pôde ser realizada, utilizando-se uma mistura (1:1) de acrilato de metila e metanol (excesso), DABCO como base, sob agitação a 50 °C.

Nessa condição o aduto de MBH **120** foi obtido com rendimento de 45 %, sendo que, considerando o aldeído recuperado o rendimento foi de 55 % (Esquema 69). Consideramos o rendimento razoável, uma vez que se trata de uma transformação ainda considerada como desafio para a reação de MBH.



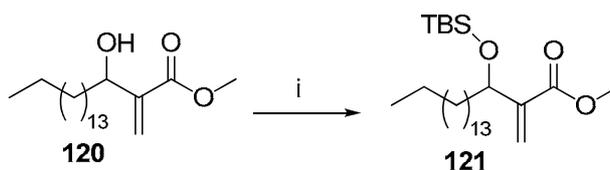
Reagentes e condições: i) Acrilato de metila/metanol (1:1), DABCO, 50 °C, 7 dias, 45 %.

Esquema 69: Síntese do aduto de MBH **120**.

O aduto de MBH **120** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

No espectro no IV de **120** observou-se, além das demais absorções, uma banda de absorção intensa em  $3465\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao estiramento O-H e uma banda de absorção em  $1742\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento C=O. No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  notaram-se o aparecimento dos sinais de absorção em 6,21 e 5,79 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos e um simpleto em 3,77 ppm correspondente aos hidrogênios da metila do éster. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  evidenciou-se um sinal de absorção em 167,0 ppm correspondente ao carbono carbonílico, um sinal de absorção em 71,8 e 51,8 referentes aos carbonos, carbinólico e do grupo (-OCH<sub>3</sub>), respectivamente.

Seguindo a estratégia de síntese a proteção foi realizada em presença de TBSOTf, mais reativo que TBSCl, trietilamina como base por 6 h, fornecendo o composto sililado **121**, em 65 % de rendimento (Esquema 70).



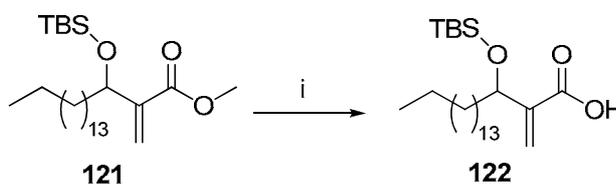
Reagentes e condições: i) TBSOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 6 h, 65 %.

Esquema 70: Preparação do aduto de MBH sililado **121**.

Para o composto sililado **121** observa-se no espectro no IV, o desaparecimento da banda de absorção do O-H, anteriormente em  $3465\text{ cm}^{-1}$ , sugerindo que o grupo hidroxila foi protegido na forma do éter de silício.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **121** se diferencia do aduto pelo aparecimento de um simpleto correspondente aos hidrogênios do grupo *t*-butila em 0,89 ppm e dois simpletos integrando cada um para três hidrogênios, na região do TMS (0 ppm), que foram atribuídos às metilas do grupo de proteção. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , há o aparecimento dos sinais de absorção correspondentes aos carbonos do grupo protetor sililado em 25,8, 18,1, -4,8 e -5,1 ppm.

A reação de hidrólise do éster não evoluiu utilizando-se as condições mostradas anteriormente, por isso, utilizou-se NaOH como base e metanol/água como solvente (Esquema 71). Nestas condições, observou-se total consumo do material de partida e o ácido correspondente pôde ser utilizado para a próxima etapa, sem purificação por coluna cromatográfica.



Reagentes e condições: i) NaOH, metanol/água (1:1),  $70\text{ }^\circ\text{C}$ , 30 h, quantitativo.

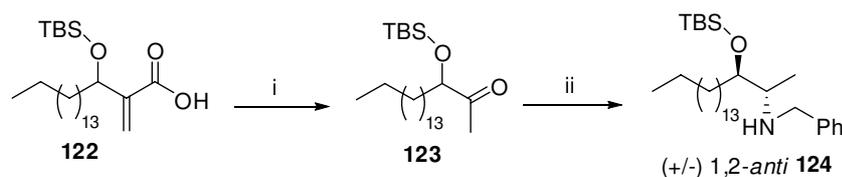
Esquema 71: Preparação do ácido carboxílico **122**.

O ácido carboxílico **122** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros no IV, de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

No espectro no infravermelho de **122**, notou-se o desaparecimento da banda de absorção característica de éster e presenciou-se uma banda de absorção em  $1681\text{ cm}^{-1}$ , referente ao estiramento da ligação C=O do ácido carboxílico.

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **122**, observa-se o desaparecimento do simpleto, anteriormente em 3,75 ppm, referente aos três hidrogênios da metila do éster e no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , nota-se que não há o sinal em 51,6 ppm, referente ao carbono da metila do éster.

O ácido carboxílico **122** foi submetido às condições de rearranjo de Curtius e a aciloína **123** correspondente foi obtida em um rendimento de 35 % para duas etapas. Esta cetona foi então tratada com excesso de benzilamina e a imina gerada *in situ* foi reduzida com NaBH<sub>3</sub>CN. O 1,2-aminoálcool **124** foi obtido com rendimento de 68 % e com *rd* >95:05 medida pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H do bruto (Esquema 72).



*Reagentes e condições:* i) a = ClCO<sub>2</sub>Et, CO(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 5 °C, 5 min; b = NaN<sub>3</sub>, t.a., 2 h; c = PhCH<sub>3</sub>, refluxo, 2 h; d = H<sub>2</sub>O, refluxo, 12 h, 35 % para duas etapas; ii) 5 equiv. Bn-NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 40 °C a t.a., NaBH<sub>3</sub>CN, 20 h, 68 %, *rd* >95:05.

**Esquema 72: Síntese diastereosseletiva do 1,2-amino-álcool 124.**

A formação da aciloína **123** e do amino-álcool **124** foi realizada com sucesso e caracterizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro no infravermelho da aciloína **123** observa-se o aparecimento de uma banda de absorção em 1719 cm<sup>-1</sup>, referente ao estiramento da ligação C=O da cetona formada.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **123** observa-se a ausência dos sinais de absorção referentes ao carbono metilênico; podem-se notar os sinais de absorção correspondentes a um duplo duplete em 3,97 ppm (*J*<sub>1</sub> = 5,3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 6,9 Hz) referente ao hidrogênio carbinólico (CH-OTBS) e um simpleto integrando para três hidrogênios referentes à metila α carbonila em 2,15 ppm, além dos sinais correspondentes ao grupo protetor sililado.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **123** observa-se, além dos demais sinais de absorção, o aparecimento de um sinal de absorção em 212,7 ppm, característico de um carbono carbonílico de cetona.

No espectro no IV de **124** observa-se, além das demais absorções, o desaparecimento do sinal de absorção correspondente ao estiramento carbonílico em  $1719\text{ cm}^{-1}$ , anteriormente presente em **123**.

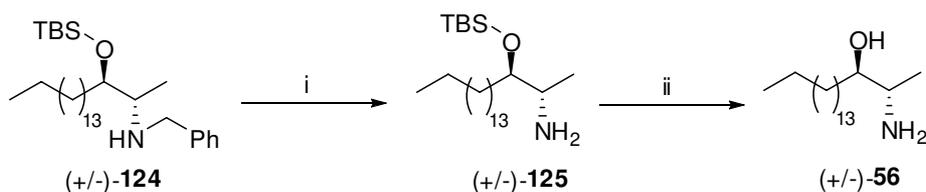
No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **124** observa-se o aparecimento de um duplo duplete integrando para dois hidrogênios em 3,78 ppm ( $J_1 = 13,2\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 13,2\text{ Hz}$ ), correspondente aos hidrogênios do grupo (-NCH<sub>2</sub>Ph), um quarteto integrando para um hidrogênio em 3,54 ppm ( $J = 4,6\text{ Hz}$ ), atribuído ao hidrogênio carbinólico e um quinteto em 2,69 ppm ( $J = 6,0\text{ Hz}$ ), integrando para um hidrogênio atribuído ao hidrogênio ligado ao carbono vizinho ao nitrogênio.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **124** observa-se o desaparecimento do sinal de absorção em 212,7 ppm correspondente ao carbono carbonílico, anteriormente presente em **123**. Além disso, pode-se notar a presença de dois sinais de absorção em 56,3 e 51,5 ppm, atribuídos aos carbonos ligados ao nitrogênio.

Tendo o amino-álcool **124** em mãos, iniciamos os testes para realização das desproteções dos grupos TBS e benzil. Dentre as metodologias, utilizamos aquelas baseadas em fontes de íons fluoreto, tais como: HF e TBAF, a presença de meio ácido (HCl), THF ou metanol como solventes, a temperatura ambiente ou aquecimento. Uma combinação dessas metodologias com hidrogenólise (H<sub>2</sub>, Pd/C) também foram testadas, surpreendentemente não obtivemos sucesso.

Racionalizando este problema como um possível efeito de formação de micelas ou agregados, resolvemos utilizar uma condição onde foi empregada uma mistura de ácido acético/diclorometano em presença de Pd/C e sob atmosfera de hidrogênio, a 50 °C. Nestas condições, o amino-álcool **124** teve o grupo benzil removido, após 20 h de reação, para fornecer o produto **125**, em 87 % de rendimento (Esquema 73).

O intermediário **125** foi então tratado com HCl concentrado, em uma mistura 1:1 de diclorometano e metanol, sob aquecimento (50 °C), para fornecer a (+/-) Espisulosina (**56**), em 98 % de rendimento, após 20 h de reação (Esquema 73).



Reagentes e condições: i) AcOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd/C, H<sub>2</sub>, 50 °C, 20 h, 87 %; ii) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH, HCl, 50 °C, 20 h, 98 %.

**Esquema 73: Preparação da (+/-) Espisulosina (56).**

A formação do amino-álcool **125** e da (+/-) Espisulosina (**56**) foi realizada com sucesso e caracterizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C.

No espectro no IV de **125** observa-se um sinal de absorção correspondente ao estiramento do grupo (–NH<sub>2</sub>) em 3409 cm<sup>-1</sup>.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **125** observa-se o desaparecimento dos sinais referentes ao anel aromático e do duplo duplete referentes aos dois hidrogênios benzílicos em 3,78 ppm, anteriormente presente em **124**. Nota-se também um multiplete integrando para um hidrogênio em 3,50 ppm, atribuído ao hidrogênio carbinólico e um multiplete em 2,92 ppm, integrando para um hidrogênio correspondente ao hidrogênio ligado ao carbono vizinho ao nitrogênio.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **125** observa-se o desaparecimento dos sinais de absorção referentes ao anel aromático, anteriormente presentes em **124**.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C de **56** foi possível constatar o desaparecimento dos sinais de absorção, referentes ao grupo de proteção sililado, anteriormente observados no amino-álcool **125**. Os dados espectrais de RMN de <sup>13</sup>C do produto final estão em pleno acordo com os dados descritos na literatura (Tabela 6).<sup>75</sup>

Tabela 6: Comparação dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **56**.

| Dados de RMN de $^{13}\text{C}$<br>de <b>56</b> ( $\delta$ em ppm). | Dados de RMN de $^{13}\text{C}$<br>da lit <sup>75</sup> ( $\delta$ em ppm). |
|---|---|
| 74,7  | 74,2  |
| 50,3  | 50,4  |
| 32,4  | 32,5  |
| 31,9  | 31,9  |
| 29,8  | -   |
| 29,7  | 29,7  |
| 29,6  | -   |
| 29,3  | 29,3  |
| 26,2  | 26,2  |
| 22,7  | 22,7  |
| 16,8  | 16,3  |
| 14,1  | 14,1  |

Esta estratégia nos permitiu preparar a (+/-)- Espisulosina (**56**), em 8 etapas e com 6,0 % de rendimento global.

## 8. CONCLUSÕES

Em resumo, a partir dos dados apresentados neste trabalho, tanto nos estudos de mecanismos de reação quanto nos trabalhos sintéticos, podemos concluir que:

- Um estudo mecanístico suportando a natureza dualística do mecanismo da reação de MBH, baseado em experimentos por ESI-MS(/MS) foi realizado. Nesse estudo inteceptamos e caracterizamos os intermediários propostos por McQuade e Aggarwal, assim as primeiras evidências estruturais para a participação desses intermediários no mecanismo da reação de MBH foram relatadas.
- O comportamento de (tio)uréias na reação de MBH foi avaliado utilizando ESI-MS(/MS) e cálculos teóricos. Os resultados obtidos em fase gasosa e os resultados obtidos por cálculos teóricos indicam a participação da (tio)uréia em todo ciclo catalítico da reação, porém ficou constatado que (tio)uréias catalisam a reação de MBH, formando ligações de hidrogênio do tipo bidentadas com os intermediários aniônicos formados no ciclo catalítico e que uma fonte de prótons, um solvente ou próprio produto formado realiza a transferência de próton.
- Uma rota sintética para a preparação de 4-Fluoroquinolonas a partir de adutos de MBH foi realizada. Utilizando-se esta metodologia foi possível preparar o antibiótico norfloxacin, em 7 etapas, com rendimento global de 10 %. Utilizando ESI-MS(/MS) foi proposto um mecanismo estendido, com a participação de um novo intermediário chave, para uma reação de preparação de *N*-óxidos quinolinas, a partir de adutos de MBH derivados do *o*-nitrobenzaldeído.

- Uma rota sintética para preparação enantiosseletiva de um análogo do DFP foi realizada e utilizando essa estratégia foi possível preparar os dois enantiômeros do análogo do DFP. O enantiômero com configuração (S)- **42** foi preparado em 10 etapas, com rendimento global de 6,0 %. A partir da síntese dos dois enantiômeros, foi possível, também, propor um mecanismo para racionalizar a etapa de abertura de epóxido e oxidação benzílica mediada por Pd (II).
- Uma aplicação do rearranjo de Curtius em adutos de MBH foi realizada, na preparação de aciloínas e na síntese diastereosseletiva de 1,2-aminoalcoóis. As aciloínas foram obtidas em bons rendimentos globais 41 – 50 % para três etapas, a partir da reação de proteção. Já os 1,2-aminoalcoóis foram obtidos em bons rendimentos 71 – 85 % e em altas seletividades, até 98:02 *rd*, em favor do isômero 1,2-*anti*.
- Utilizando a metodologia de preparação de aciloínas foi sintetizado o fármaco bupropion. A síntese foi realizada em 8 etapas, em 25 % de rendimento global. Uma aplicação da metodologia de preparação de 1,2-aminoalcoóis foi realizada, na síntese diastereosseletiva da (+/-)-espisulosina, em 8 etapas, em 6,0 % de rendimento global.

## **9. PARTE EXPERIMENTAL E SEÇÃO DE ESPECTROS DE RMN DE $^1\text{H}$ E DE RMN DE $^{13}\text{C}$**

## **9.1 PARTE EXPERIMENTAL**

### **CONSIDERAÇÕES GERAIS**

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetraidrofurano e o éter etílico foram previamente destilados sob hidreto de cálcio e re-destilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. O diclorometano, a trietilamina e a acetonitrila foram destilados sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. A *N,N*-Dimetilformamida (DMF) foi seca por tratamento com hidreto de cálcio sob aquecimento por 14 h e após destilação sob pressão reduzida, foi armazenada sob atmosfera de argônio e peneira molecular 4 Å ativada. O tolueno foi refluxado sob sódio/benzofenona por 3 h, destilado e armazenado sob argônio em peneira molecular 4 Å ativada. A acetona foi tratada com  $\text{KMnO}_4$  sob refluxo por 5 h e após destilada. O metanol foi refluxado e destilado com magnésio metálico/iodo. Todos os tratamentos seguiram procedimentos descritos na literatura.<sup>86</sup>

Os demais solventes e reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e não tiveram purificação prévia.

O acompanhamento reacional foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), revelada em solução etanólica de ácido fósfolíbdico 5%, ou utilizando cromatografia gasosa.

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas com sílica gel (70-230 mesh) ou sílica flash (230-400 mesh) (cromatografia rápida).

As reações em ultrassom foram efetuadas em ultrassom de 81 W e 40 KHz.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos em aparelhos Varian Gemini 300 operando a 300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; Inova 500 operando a 500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ; BRUKER 250 operando a 250 MHz para  $^1\text{H}$  e 62.5 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm, tendo padrão interno tetrametilsilano, clorofórmio, ácido trifluoroacético ou dimetilsulfóxido deuterado.

---

<sup>86</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª Ed., Pergamon Press, 1987.

Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: número de hidrogênios; multiplicidade (s, simpleto; d, duplete; dd, duplo duplete; td, duplo tripleto duplete; t, tripleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; dq, duplo quarteto; qu, quinteto; m, multiplete; sl, simpleto largo; hept, hepteto) e a constante de acoplamento ( $J$ ) em Hertz (Hz).

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em aparelho Nicolet Impact 410, com as frequências de absorção expressas em  $\text{cm}^{-1}$ , utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

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

A reação em micro-ondas foi realizada em aparelho CEM (Matthews, NC, USA) Model: Discover System, power: 300 w.

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelos programas ACD/Name 1.0 ([www.acdlabs.com](http://www.acdlabs.com)) e ChemDraw e não corresponde obrigatoriamente a nomenclatura oficial da IUPAC.

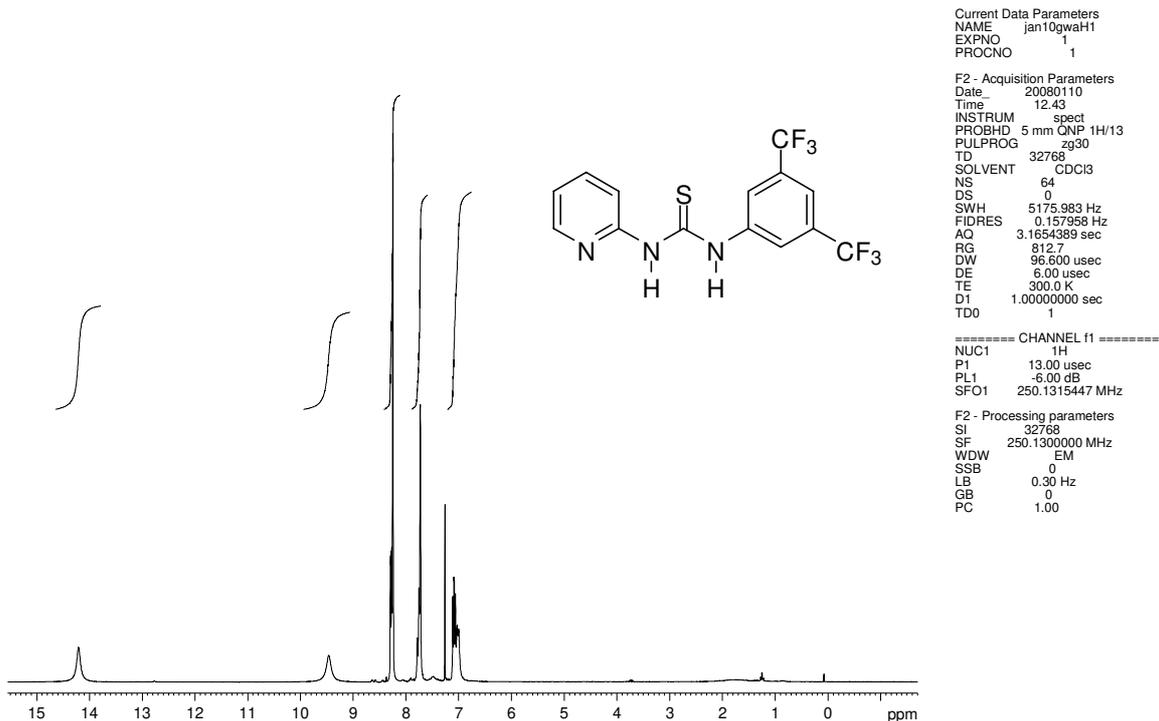
**9.2 PARTE EXPERIMENTAL  
REFERENTE AO CAPÍTULO 4**

### 9.2.1 Reação de MBH monitorada por ESI-MS do derivado do 2-Tiazolcarboxaldeído.

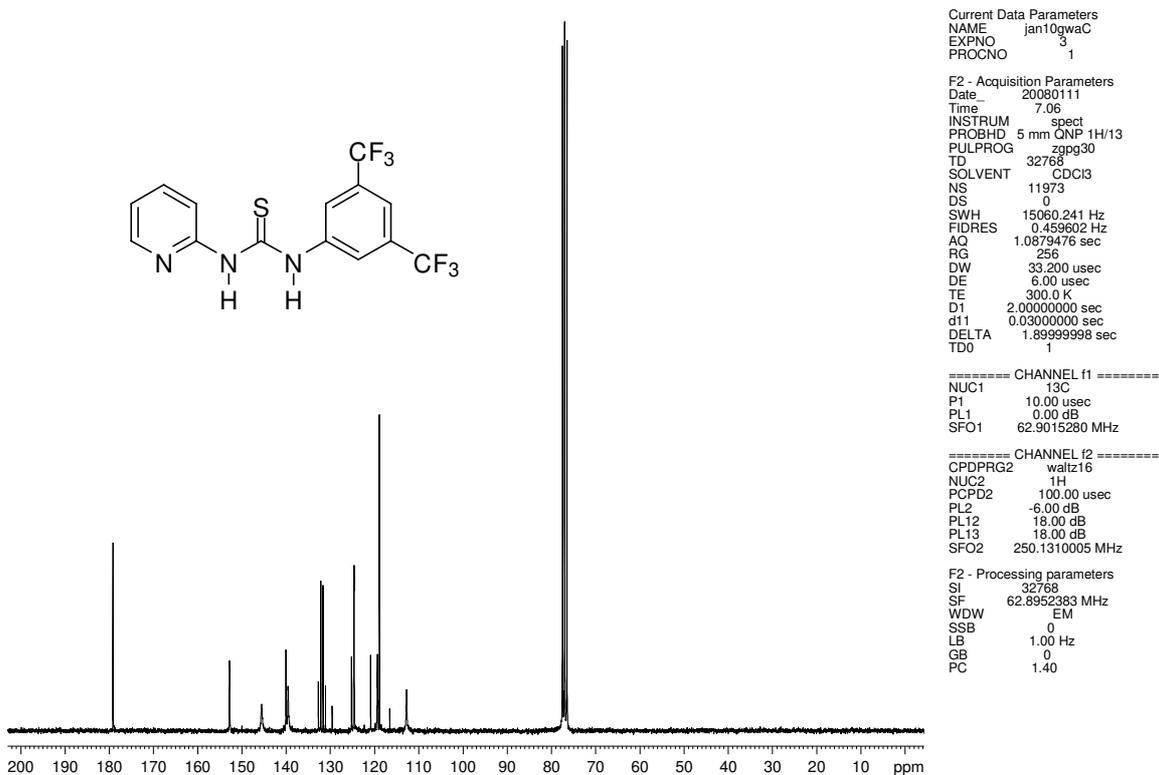
A uma solução metanólica (2 mL) de acrilato de metila (100 mg; 1,16 mmol) e DABCO (26 mg; 0,23 mmol) foi adicionada a tiouréia **12** (42 mg; 0,115 mmol) e então o 2-tiazolcarboxaldeído (26 mg; 0,23 mmol). Após 10 minutos uma alíquota (0,5 µL) foi retirada da solução e diluída em uma solução de metanol/ácido fórmico 0,001%. A amostra foi diretamente injetada no ESI(+)-MS(/MS).

Tiouréia **12**: 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-piridin-2-il-tiouréia: *RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ ppm*: 14,2 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,27 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,05 (m, 2H). *RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) δ ppm*: 179,2, 152,8, 145,6, 140,1, 139,6, 132,0 (q, *J* = 33 Hz), 124,7 (d, *J* = 3,0 Hz), 123,1 (q, *J* = 271 Hz), 119,4 (q, *J* = 3,7 Hz), 118,9, 112,8. HRMS Calcd. para C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 366.0494; Encontrado: 366.0504.

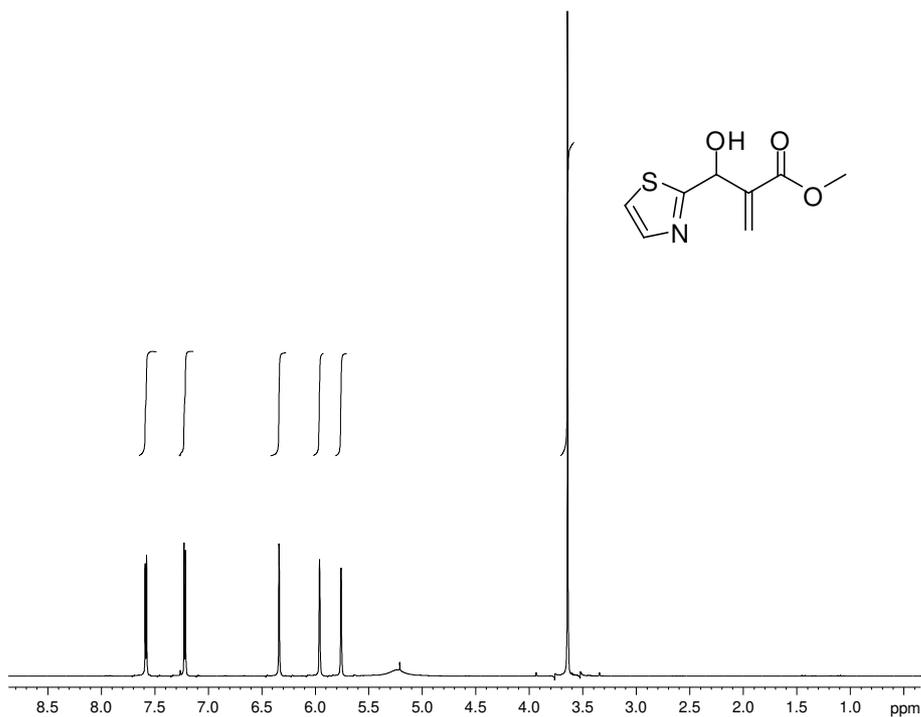
Aduto de MBH derivado do 2-Tiazolcarboxaldeído: *RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ ppm*: 7,58 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,64 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) δ ppm*: 173,0, 166,2, 142,2, 140,1, 127,6, 119,7, 70,4, 52,0. HRMS Calcd. para C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NSO<sub>3</sub> [M + Na]<sup>+</sup>: 222.2167; Encontrado: 222.2145.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) da tiouréia **12**.



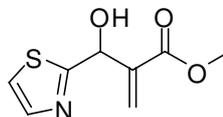
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) da tiouréia **12**.



Current Data Parameters  
 NAME ago28gwaH  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20080828  
 Time\_ 14.08  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 2997.602 Hz  
 FIDRES 0.091480 Hz  
 AQ 5.4657526 sec  
 RG 114  
 DW 166.800 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.0000000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PL1 -6.00 dB  
 SFO1 250.1312574 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 250.1300000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH.

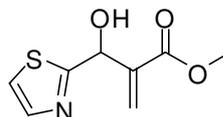


Current Data Parameters  
 NAME ago28gwaC  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20080828  
 Time\_ 14.50  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 181  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.459602 Hz  
 AQ 1.0879476 sec  
 RG 812.7  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.0000000 sec  
 d11 0.0300000 sec  
 DELTA 1.8999998 sec  
 TD0 1

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

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

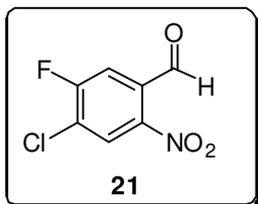
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952390 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH.

## **9.3 PARTE EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 5**

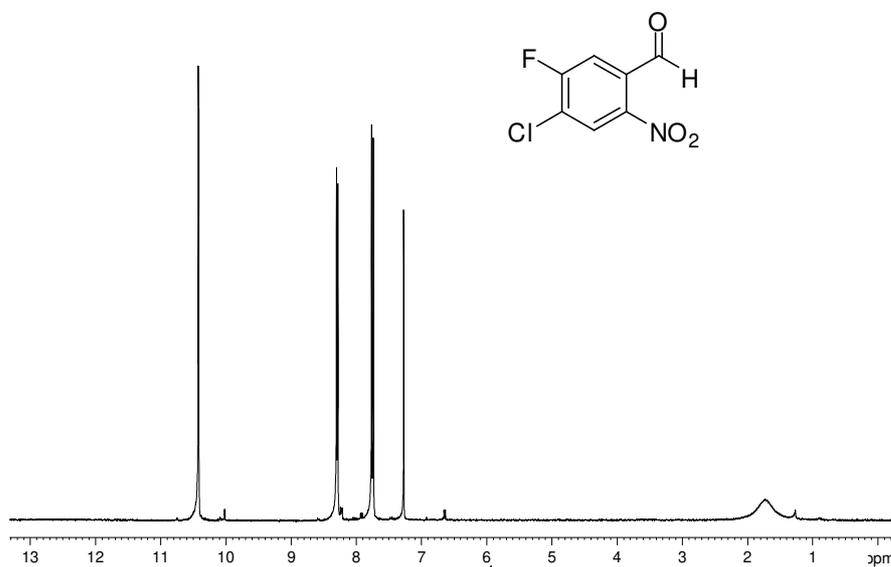
### 9.3.1 PREPARAÇÃO DO ALDEÍDO 21



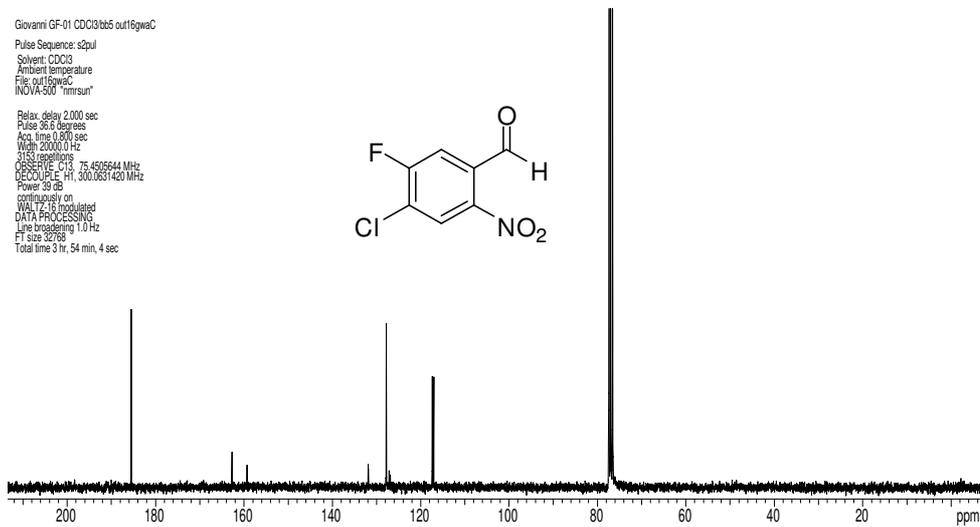
Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,5 g do aldeído **20**, o balão foi resfriado à 0 °C com banho de gelo. Em seguida foi adicionado 2 mL de ácido sulfúrico e a essa solução foram adicionados, gota a gota, 2 mL de ácido nítrico. A mistura reacional foi então aquecida até 80 °C, permanecendo em agitação e aquecimento por 1 h. O término da reação foi evidenciado por CCD. Resfriou-se o sistema que foi jogado em água gelada e a mistura foi extraída com acetato de etila. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida e submetida à purificação por coluna cromatográfica utilizando-se um gradiente de eluição hexano: acetato de etila até 65:35. O aldeído **21** (0,6 g) foi obtido como um sólido amarelado, em 93 % de rendimento.

**Composto 21:** 4-Cloro-5-fluoro-2-nitro-benzaldeído: *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3072, 1683, 1528, 1340  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 10,41 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,29 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 185,5, 161,0 (d,  $J = 258,6$  Hz), 131,9, 127,5, 117,3 (d,  $J = 25,0$  Hz). HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_7\text{H}_3\text{O}_3\text{ClFN}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 225.9683. Encontrado: 225.9678.

Current Data Parameters  
NAME outllgwaH.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1

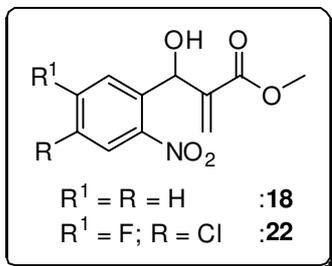


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do aldeído **21**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz) do aldeído **21**.

### 9.3.2 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH **18** e **22**

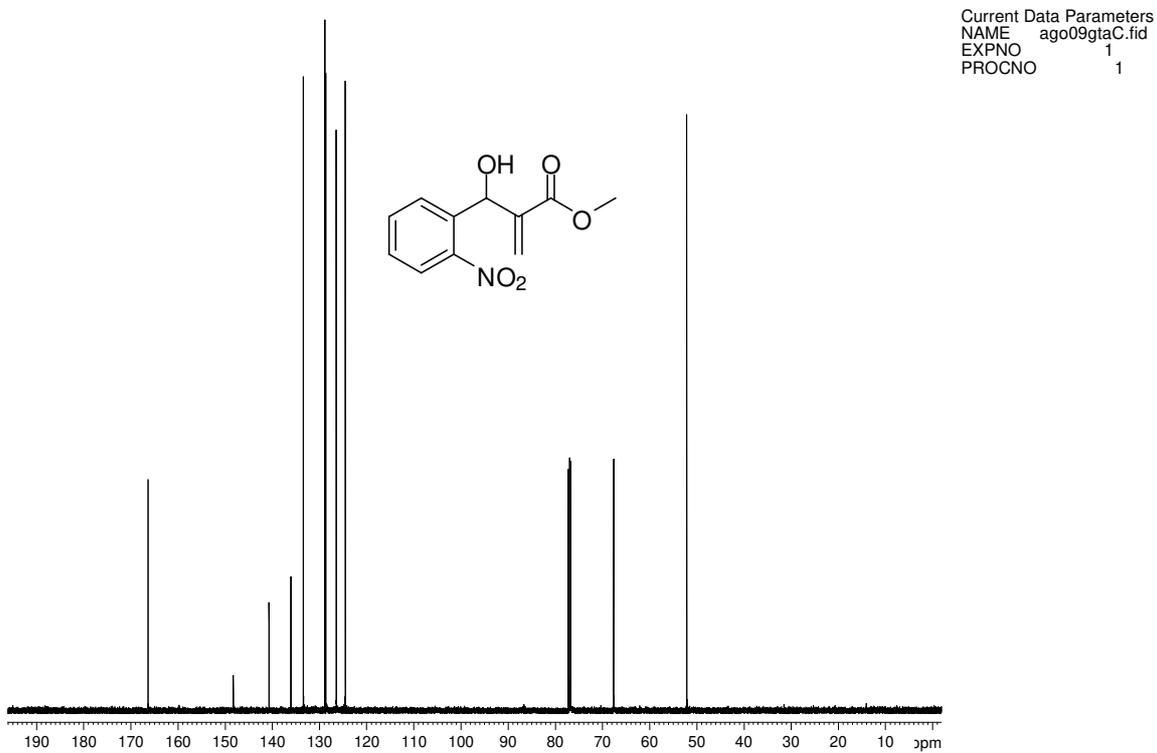
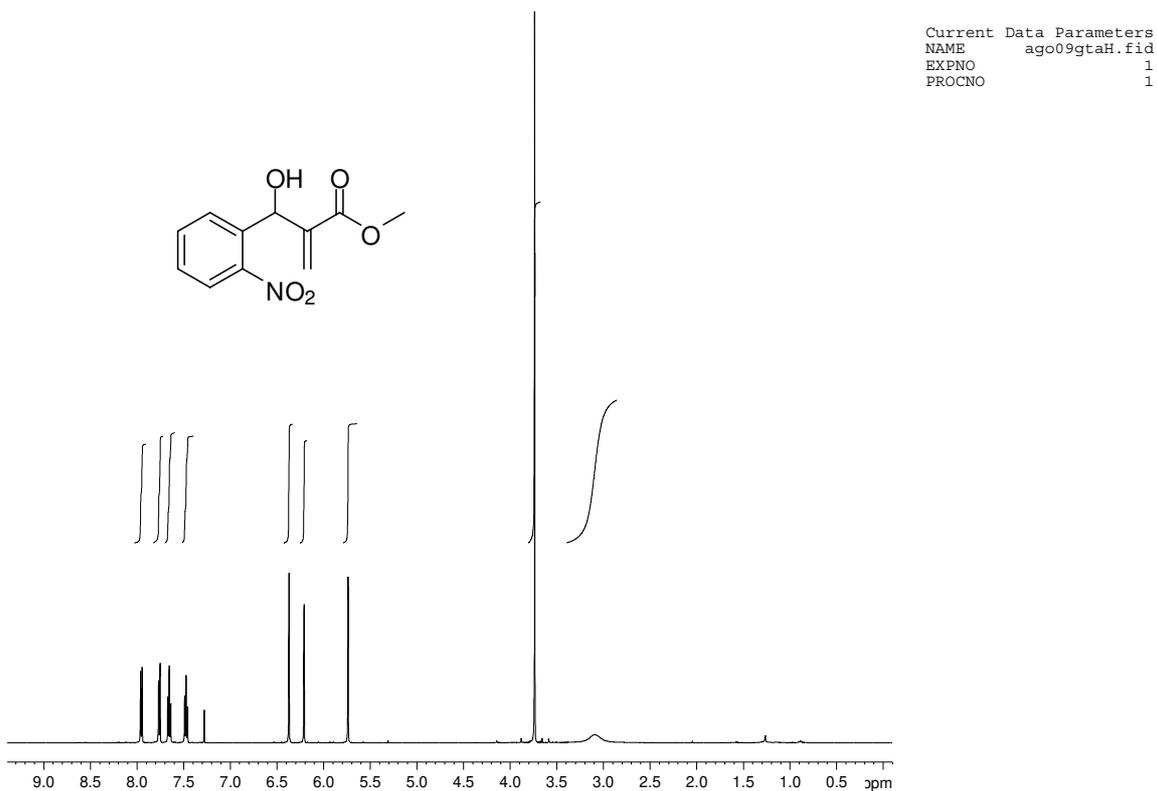


Em um balão de 100 mL adicionou-se os aldeídos, **17** ou **21**, dissolvidos em acrilato de metila (utilizado em excesso – 5,0 equivalentes) e em seguida foi adicionado DABCO (0,65 equivalentes). As misturas foram submetidas à sonicação em um banho de ultrassom e devidamente acompanhadas por CCD.

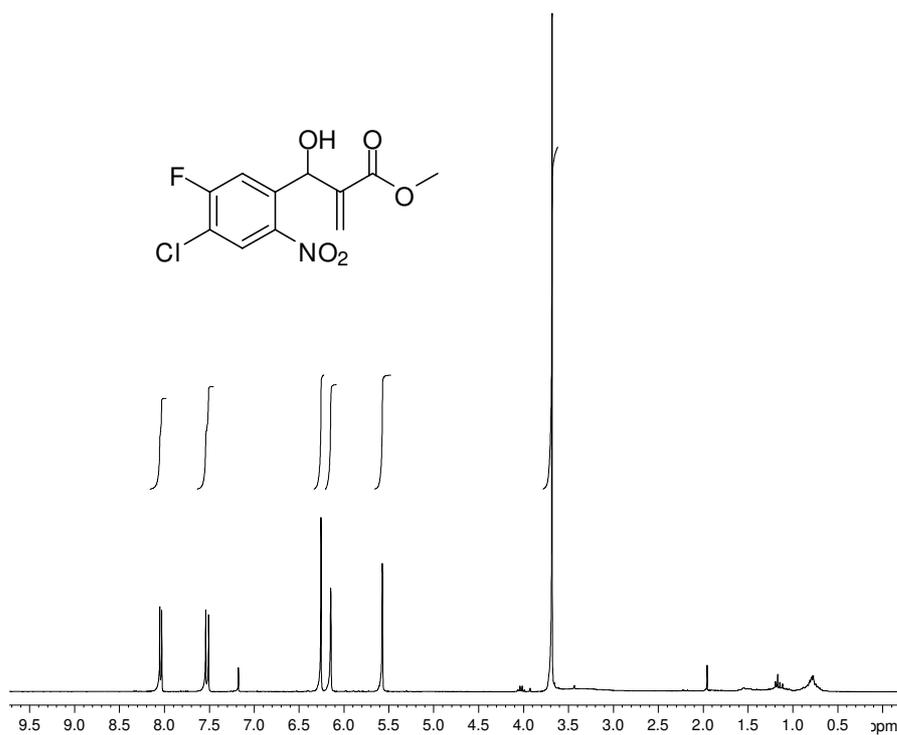
Depois de evidenciado o término das reações, o excesso de acrilato de metila foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto foi redissolvido em acetato de etila. Esta solução foi extraída com água (15 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas em presença de sulfato de sódio anidro. Após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto submetido à purificação por coluna cromatográfica, onde foi utilizado um gradiente de eluição hexano: acetato de etila até 1:1, resultando na obtenção dos adutos de MBH **18** ou **22**.

**Composto 18:** Acrilato de metil-2-[(2-nitro-fenil)(hidroxi)metil]: 92 %, óleo amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3469, 1716, 1630, 1528, 1352  $cm^{-1}$ . *RMN de  $^1H$*  (500 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,94 (dd,  $J = 1,2$  e  $8,2$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,08 (s, 1H, OH). *RMN de  $^{13}C$*  (125 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,3, 148,2, 140,7, 136, 133,4, 128,8, 128,6, 126,4, 124,5, 67,6, 52,1.

**Composto 22:** Acrilato de metil-2-[(4-Cloro-5-fluoro-2-nitro-fenil)(hidroxi)metil]: 85 %, óleo amarelado. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3477, 1716, 1630, 1531, 1348 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 8,13 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,78 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 166,3, 160,9 (d,  $J = 258,6$  Hz), 140,4, 138,5 (d,  $J = 7,4$  Hz), 127,9 (d,  $J = 1,5$  Hz), 126,9, 121,5 (d,  $J = 19,5$  Hz), 117,2 (d,  $J = 24,6$  Hz), 67,5, 52,6. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>O<sub>5</sub>ClFN (M + Na<sup>+</sup>): 312.0051. Encontrado: 311.9922.*

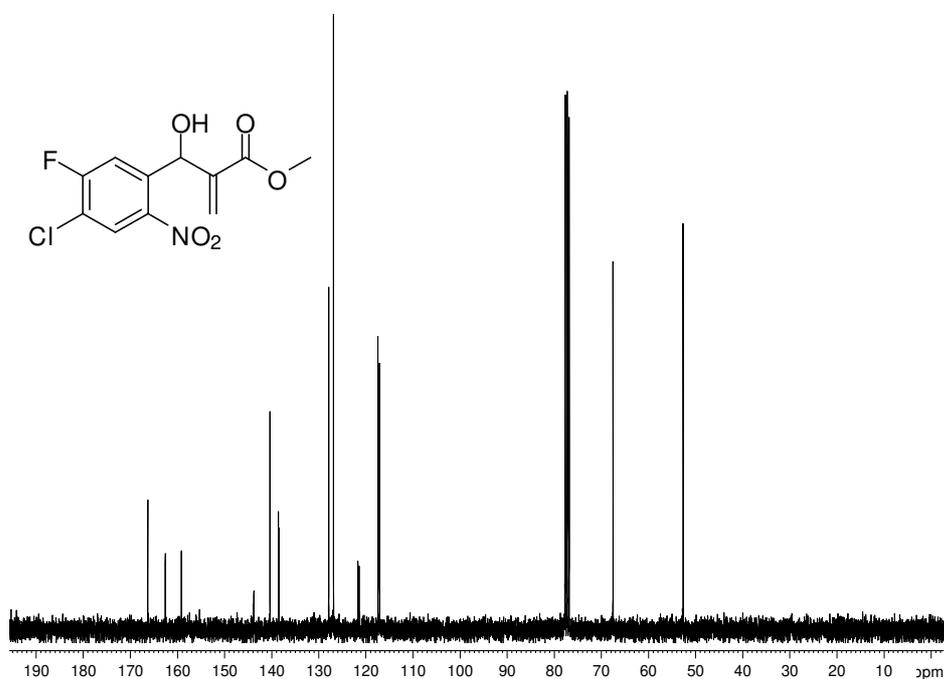


Current Data Parameters  
NAME out19gwaH.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



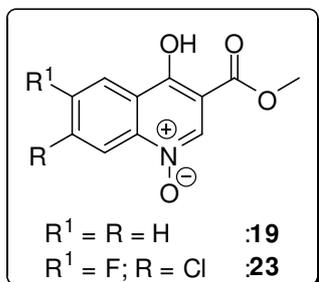
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do aduto de MBH 22.

Current Data Parameters  
NAME out19gwaC.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz) do aduto de MBH 22.

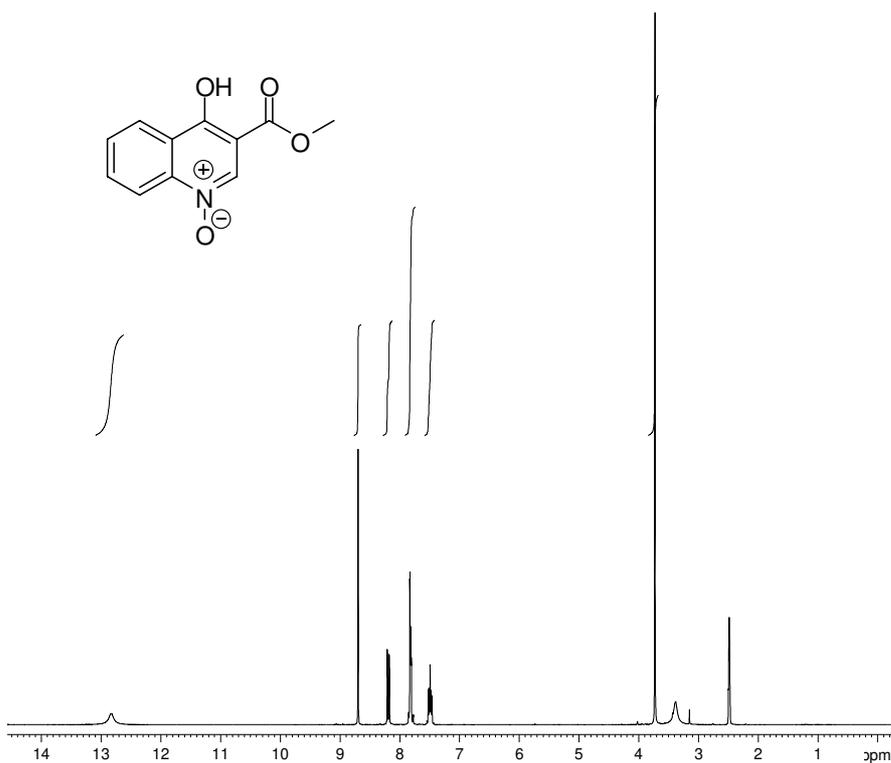
### 9.3.3 PREPARAÇÃO DAS QUINOLINAS **19** e **23**



Em um balão de 50 mL foram adicionados os adutos de MBH **18** (300 mg) ou **22** (200 mg) os quais foram dissolvidos em 2 mL de ácido trifluoroacético (TFA). As misturas permaneceram em agitação magnética e foram aquecidas até 70 – 75 °C. As reações foram monitoradas por CCD e evidenciou-se o término da reação com o aduto de MBH **18** em 20 h, e com o aduto **22** em 48 h. Após o término, a solução foi jogada em água gelada. O bruto correspondente à reação com aduto **18** foi extraído com clorofórmio e o produto **19** (220 mg) foi obtido em 80 % de rendimento como um sólido branco após purificação por coluna cromatográfica, utilizando-se como gradiente diclorometano: metanol até 90:10. O bruto da reação de preparação de **23** precipitou-se na solução, depois de jogado em água gelada, sendo isolado por simples filtragem e lavagem em clorofórmio em 55 % de rendimento (103 mg).

**Quinolina 19:** Óxido de 4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de metila: *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3417, 2924, 1702, 1613, 1541, 1454, 1356, 1229, 1143, 1068, 767  $cm^{-1}$ . *RMN de  $^1H$*  (250 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  ppm: 12,8 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,19 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 3,73 (s, 3H). *RMN de  $^{13}C$*  (62.5 MHz,  $DMSO-d_6$ ),  $\delta$  ppm: 171,9, 164,6, 145,0, 139,0, 133,0, 127,4, 126,1, 125,5, 115,3, 107,3, 51,3.

**Quinolina 23:** Óxido de 7-cloro-6-fluoro-4-hidroxiquinolina-3-carboxilato de metila: *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 1720, 1605, 1556, 1458, 1356, 1164, 1025, 796  $cm^{-1}$ . *RMN de  $^1H$*  (250 MHz,  $CF_3CO_2D$ ),  $\delta$  ppm: 9,40 (s, 1H), 8,59 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,16 (s, 3H). *RMN de  $^{13}C$*  (125 MHz,  $CF_3CO_2D$ ),  $\delta$  ppm: 172,5, 169,6, 161,5 (d,  $J = 260,7$  Hz), 146,6, 139,2, 138,5 (d,  $J = 21,4$  Hz), 123,6, 122,7, 113,2 (d,  $J = 25,3$  Hz), 106,8, 56,4. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $C_{11}H_7O_4ClFN$  ( $M + H^+$ ): 272.0126. Encontrado: 272.0057.



```

Current Data Parameters
NAME      jun26gwaH
EXPNO     1
PROCNO    1

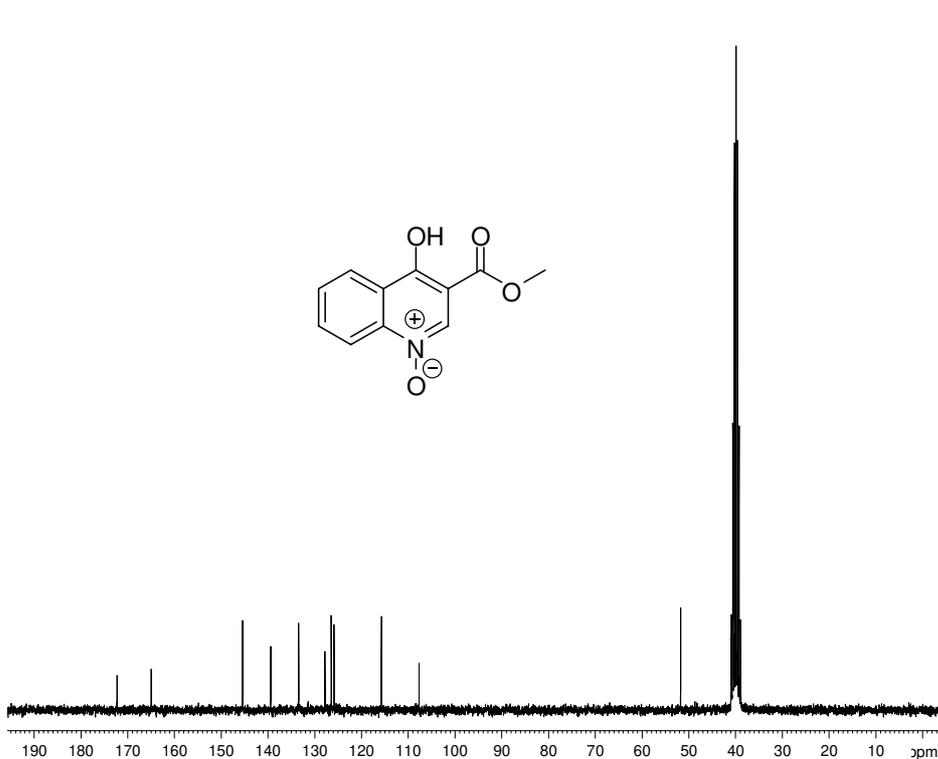
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080626
Time      12.57
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         1024
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.0000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 250 MHz) da quinolina **19**.



```

Current Data Parameters
NAME      jun26gwaC
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080626
Time      13.03
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         515
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         322.5
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0        1

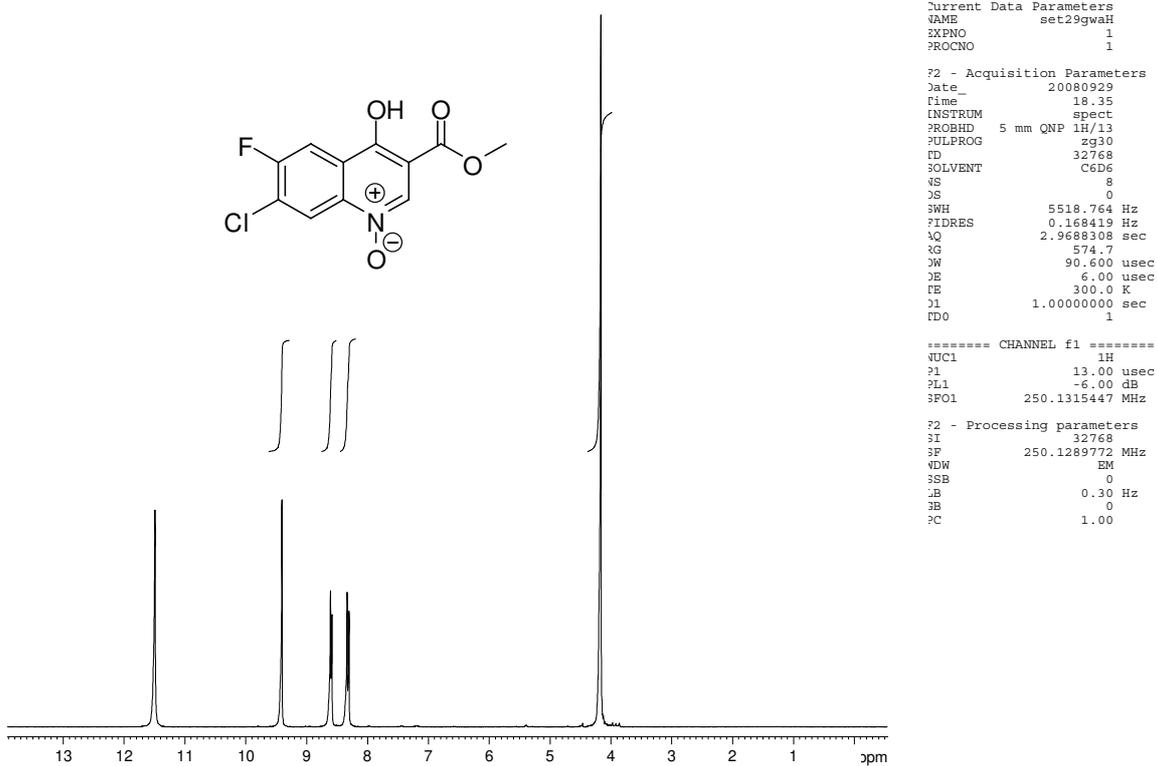
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1       62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PLT2       18.00 dB
PLT3       18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz

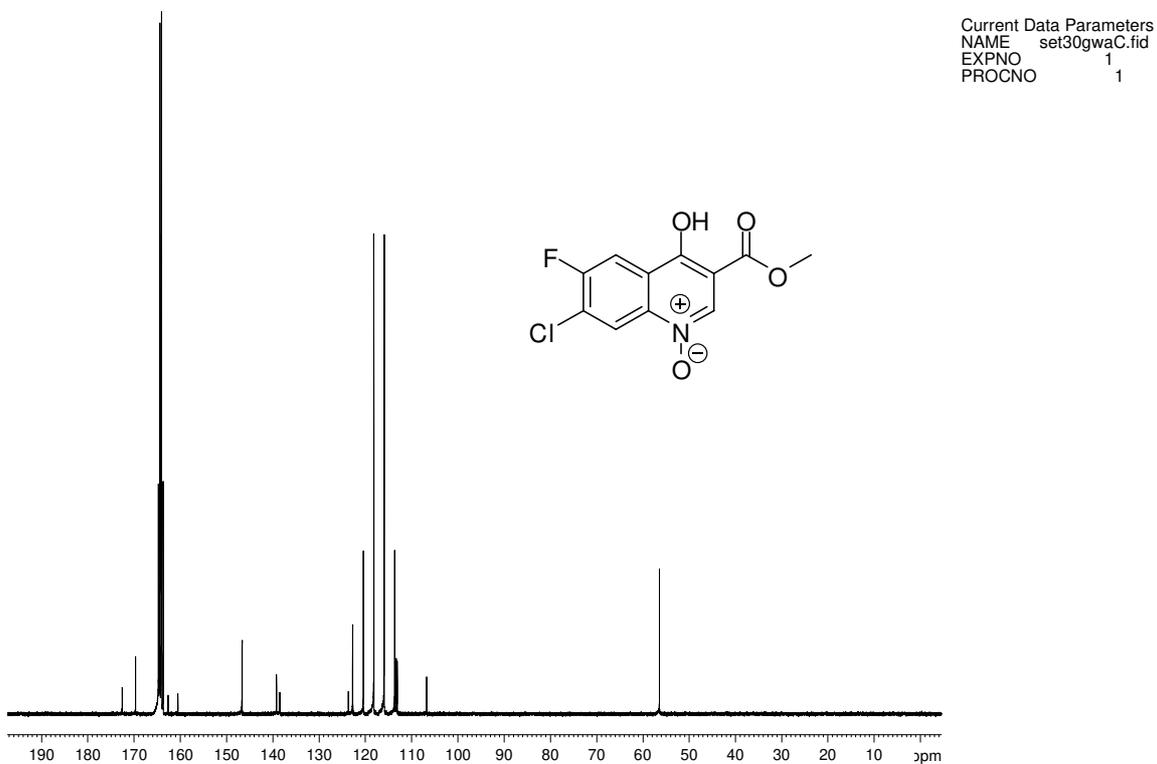
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 62.5 MHz) da quinolina **19**.

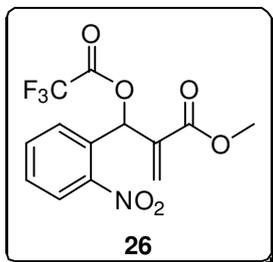


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , 250 MHz) da quinolina **23**.



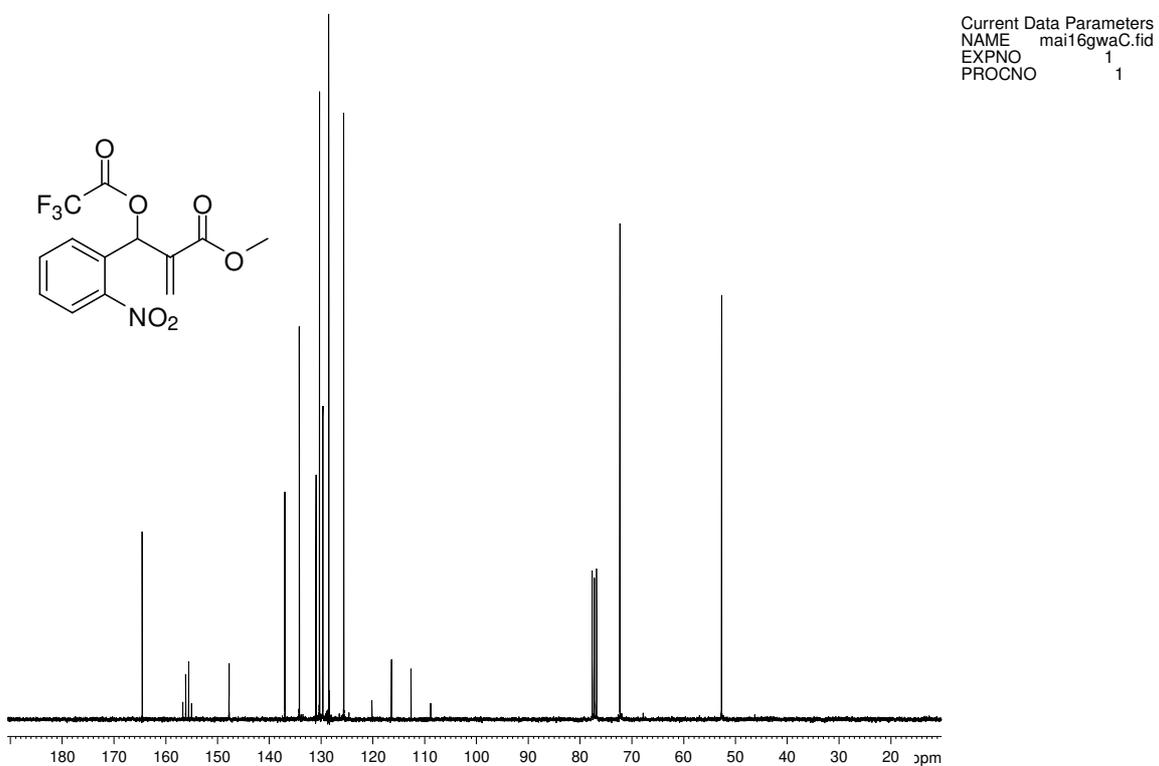
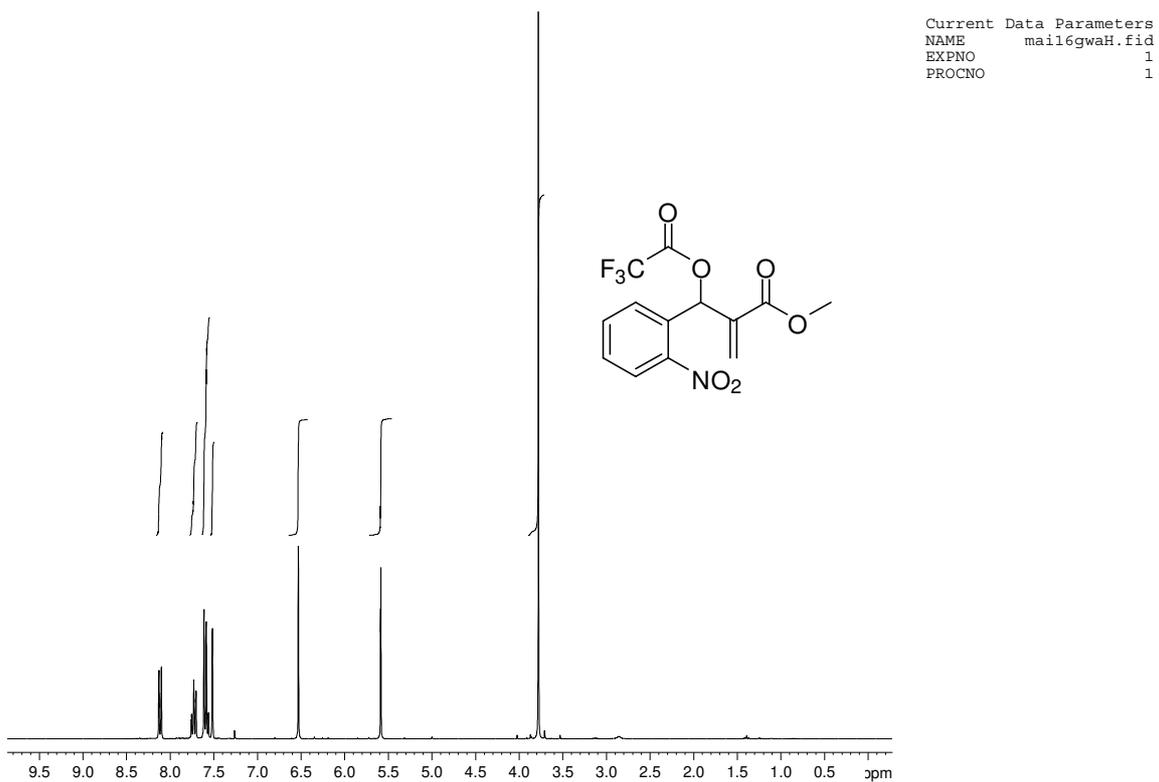
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ , 125 MHz) da quinolina **23**.

### 9.3.4 PREPARAÇÃO DO TRIFLUOROACETATO 26

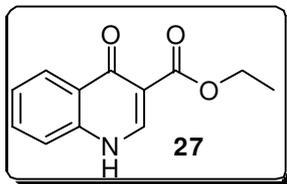


A uma solução contendo o aduto de MBH **18** (0,53 g, 2,24 mmol) em 10 mL de diclorometano anidro foi adicionado, sob atmosfera de argônio, a 0 °C, trietilamina destilada (0,48 mL, 0,339 g, 3,36 mmol) seguida pela adição lenta de anidrido trifluoroacético recém-distilado (0,47 mL, 0,705 g, 3,36 mmol). A reação permaneceu em agitação por 30 minutos. Após este tempo, o solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado rapidamente em um *plug* de sílica e o composto **26** (0,59 g) foi isolado como um óleo transparente, em 80 % de rendimento. O composto apresentou uma alta instabilidade em condições normais, sendo necessária à estocagem em solução em diclorometano seco à -15 °C.

**Trifluoroacetato 26:** Acrilato de metil-2{(2-nitrofenil)[trifluoroacetil]oxi}metil}: *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2958, 1789, 1723, 1634, 1527, 1433, 1348, 1221, 1135  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8,12 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 3,78 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 164,2, 155,6 (q,  $J = 42,7$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{OCF}_3$ ), 147,5, 136,7, 133,9, 130,7, 130,0, 129,4, 128,2, 125,3, 114,2 (q,  $J = 285,6$  Hz,  $\underline{\text{C}}\text{F}_3$ ), 72,0, 52,4; HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_6$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 334.2242. Encontrado: 334.2230.

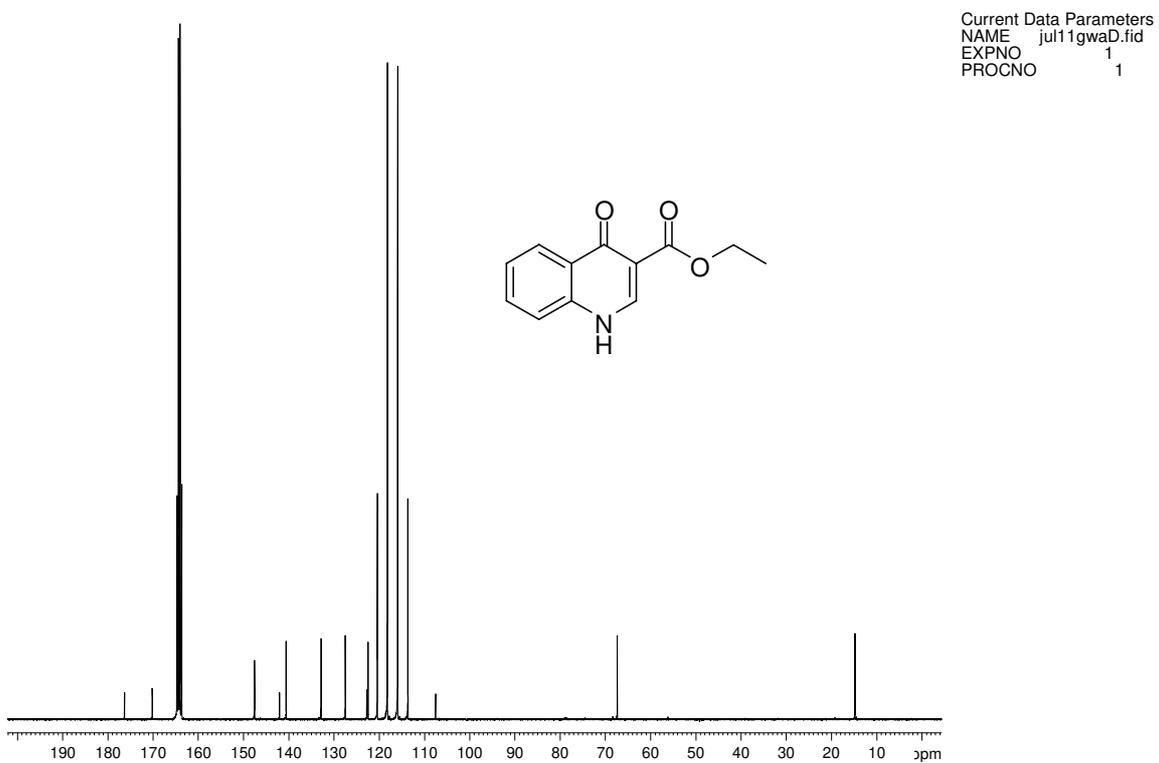
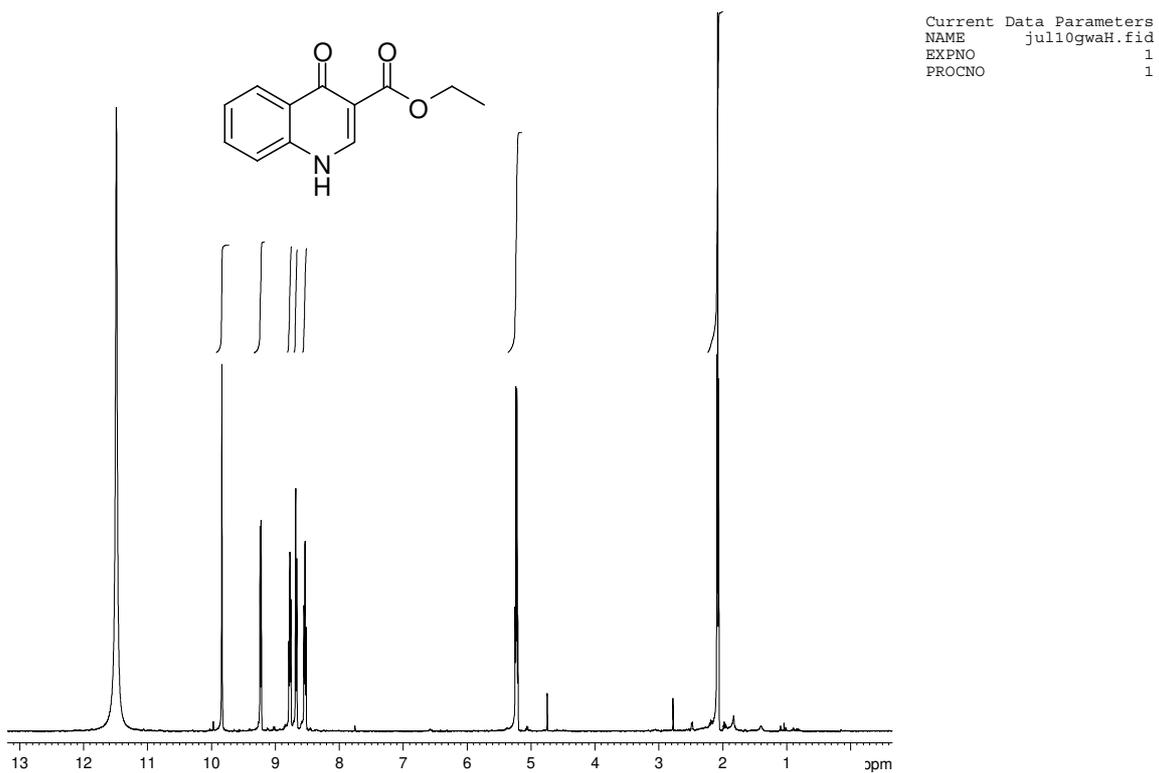


### 9.3.5 PREPARAÇÃO DA QUINOLINA 27

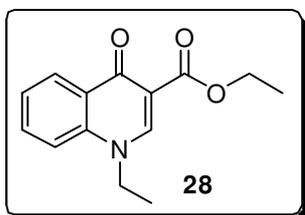


Em um balão de 50 mL contendo 400 mg (1,83 mmol) do *N*-óxido **19** e sob atmosfera de argônio foram adicionados 10 mL de etanol anidro e 484 mg (1,83 mmol) de hexacarbonil molibdato (VI). Esta mistura foi mantida em agitação e refluxo por 45 minutos, quando foi evidenciado o término da reação por CCD. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada e evaporada, fornecendo o composto reduzido **27** (287 mg) como um sólido branco, em 77 % de rendimento.

**Quinolona 27:** 4-Oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de metila: *RMN de <sup>1</sup>H* (500 MHz, *CF*<sub>3</sub>*CO*<sub>2</sub>*D*),  $\delta$  ppm: 9,84 (s, 1H), 9,23 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,75 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,53 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (125 MHz, *CF*<sub>3</sub>*CO*<sub>2</sub>*D*),  $\delta$  ppm: 176,3, 170,2, 147,6, 142,0, 140,6, 132,9, 127,5, 122,7, 122,5, 107,5, 67,3, 14,8.



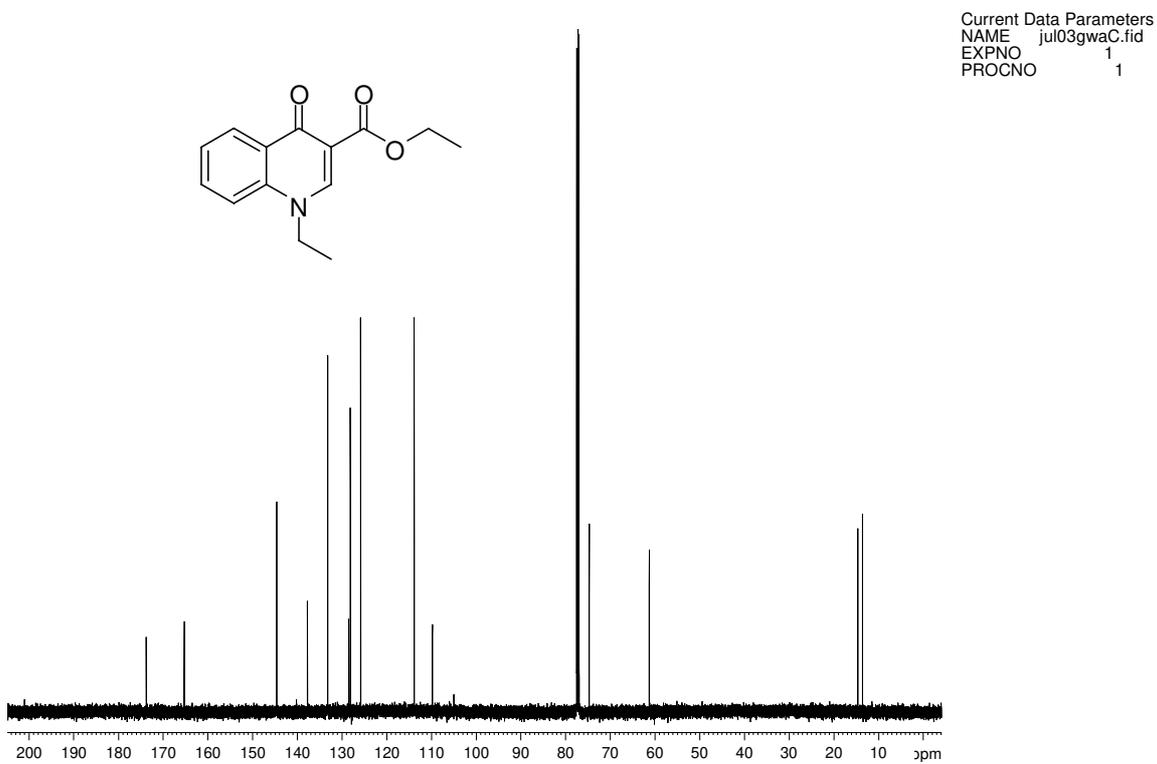
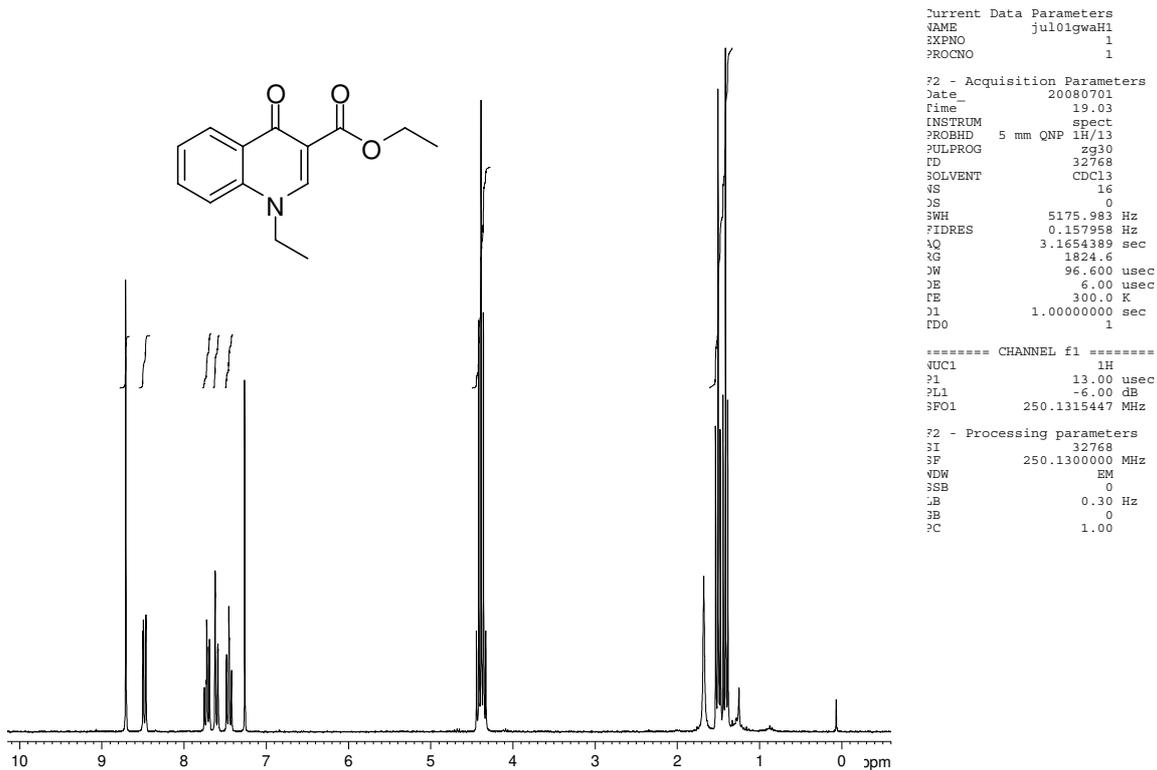
### 9.3.6 PREPARAÇÃO DA QUINOLONA 28



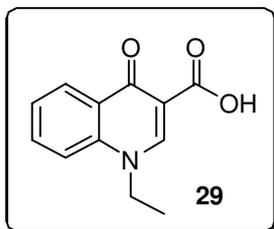
Em um balão de 50 mL contendo 211 mg (0,97 mmol) da quinolona **27** adicionou-se 401,5 mg (2,91 mmol) de  $K_2CO_3$ , 1,5 mL de DMF seco e 0,4 mL (4,85 mmol) de iodeto de etila. A mistura foi mantida em agitação, aquecimento (95 °C) e sob atmosfera de argônio por 7 h.

A temperatura foi resfriada até a ambiente, à mistura foi então filtrada e o resíduo foi diluído em acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água destilada (4x 10 mL) e solução saturada de NaCl (1x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob  $Na_2SO_4$ , evaporada sob pressão reduzida. A quinolona **28** (129,0 mg) foi obtida como um sólido branco, em 55 % de rendimento.

**Quinolona 28:** 1-Etil-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxilato de etila: *RMN de  $^1H$*  (250 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm: 8,70 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 4,38 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 1,50 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,41 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}C$*  (125 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm: 173,5, 165,0, 144,4, 137,5, 133,0, 128,2, 127,9, 125,6, 113,6, 109,6, 74,5, 61,0, 14,4, 13,3.

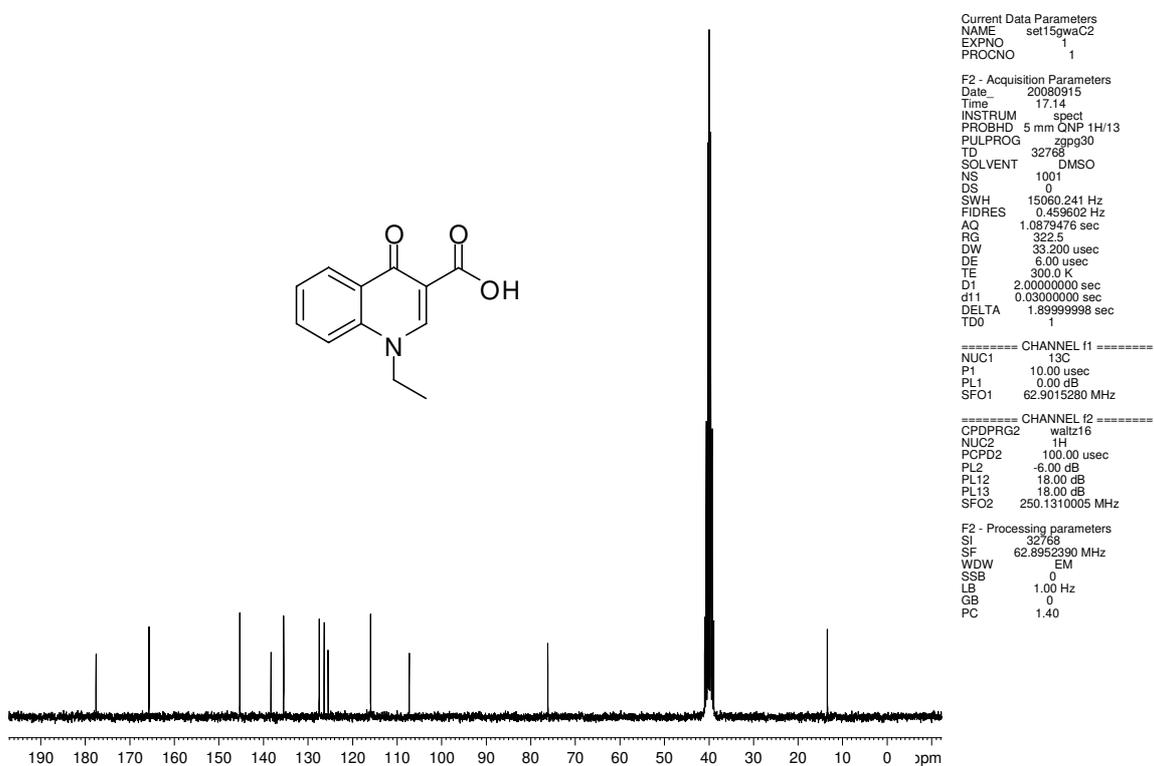
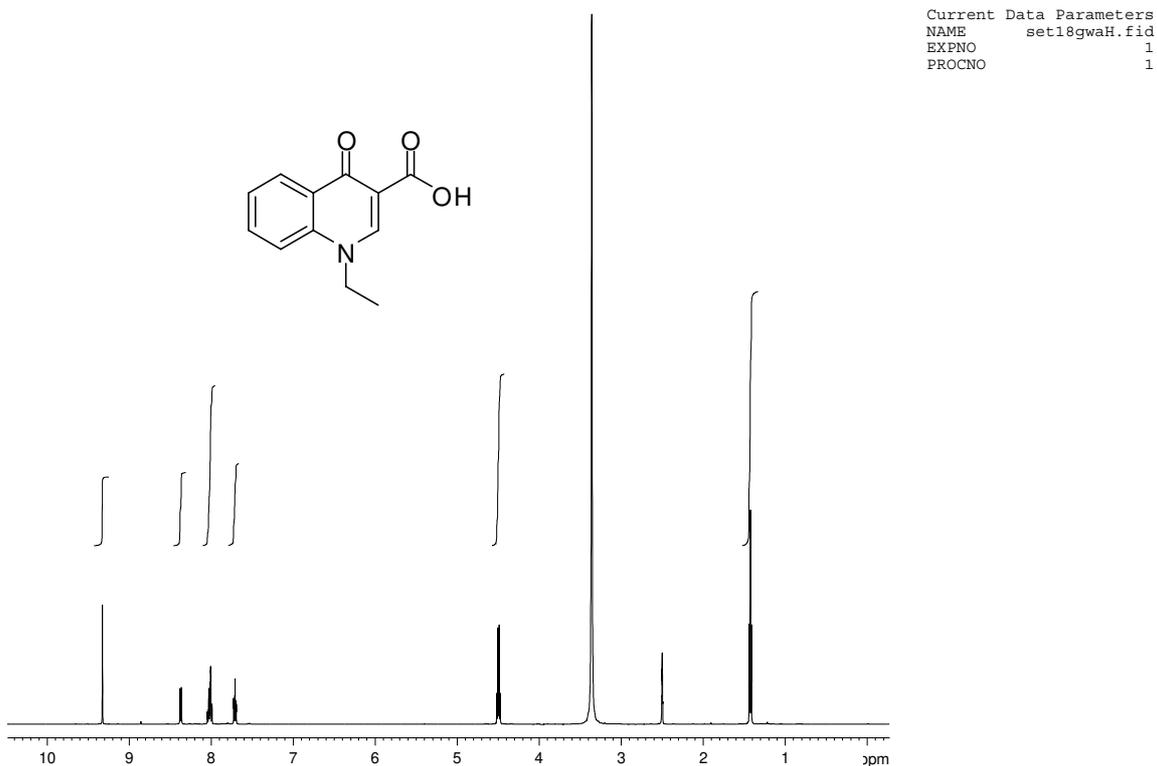


### 9.3.7 PREPARAÇÃO DO ÁCIDO CARBOXÍLICO 29

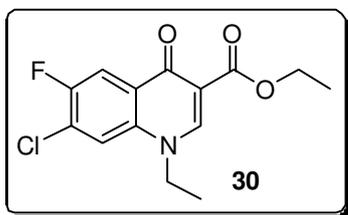


Em um balão de 50 mL contendo 80 mg (0,33 mmol) da quinolona **28** foram adicionados 8 mL de uma mistura contendo acetonitrila : água na proporção (1:1). A esta mistura adicionou-se 5 equivalentes de LiOH.H<sub>2</sub>O (1,65 mmol; 66 mg) e elevou-se a temperatura até uma faixa entre 50 – 60 °C. Esta mistura foi mantida em agitação e aquecimento por 50 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado (acetonitrila) e o pH foi ajustado até o neutro. A mistura foi extraída com acetato de etila (2x 8 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (1x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporada sob pressão reduzida. O ácido **29** (55,0 mg) foi obtido como um sólido branco em 77 % de rendimento, após purificação através de um *plug* em sílica.

**Ácido carboxílico 29:** Ácido 4-oxo-1,4-Diidroquinolina-3-carboxílico: *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3445, 2944, 1723, 1607, 1613, 1466 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H* (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm: 9,32 (s, 1H), 8,36 (dd,  $J_1 = 0,9$  Hz,  $J_2 = 8,3$  Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 4,49 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,42 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>),  $\delta$  ppm: 177,1, 165,2, 144,8, 137,8, 135,8, 135,0, 127,0, 125,9, 125,0, 115,5, 106,9, 75,7, 13,0.

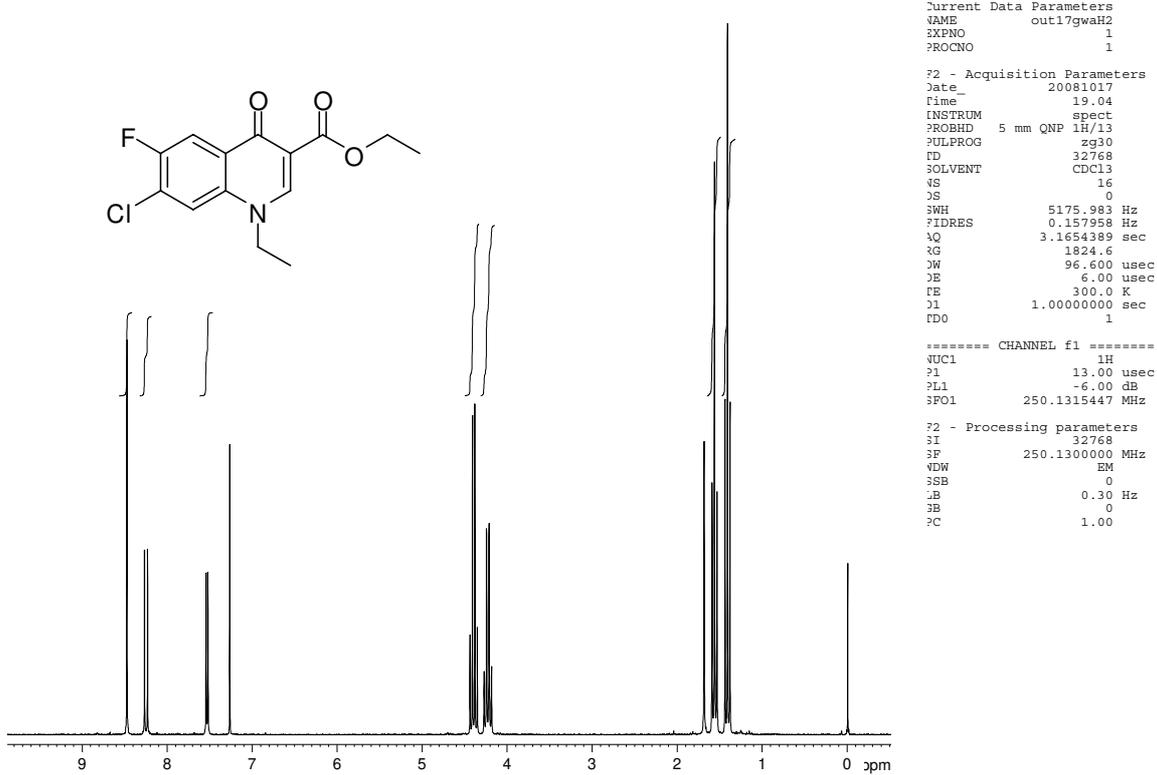


### 9.3.8 PREPARAÇÃO DA QUINOLONA 30

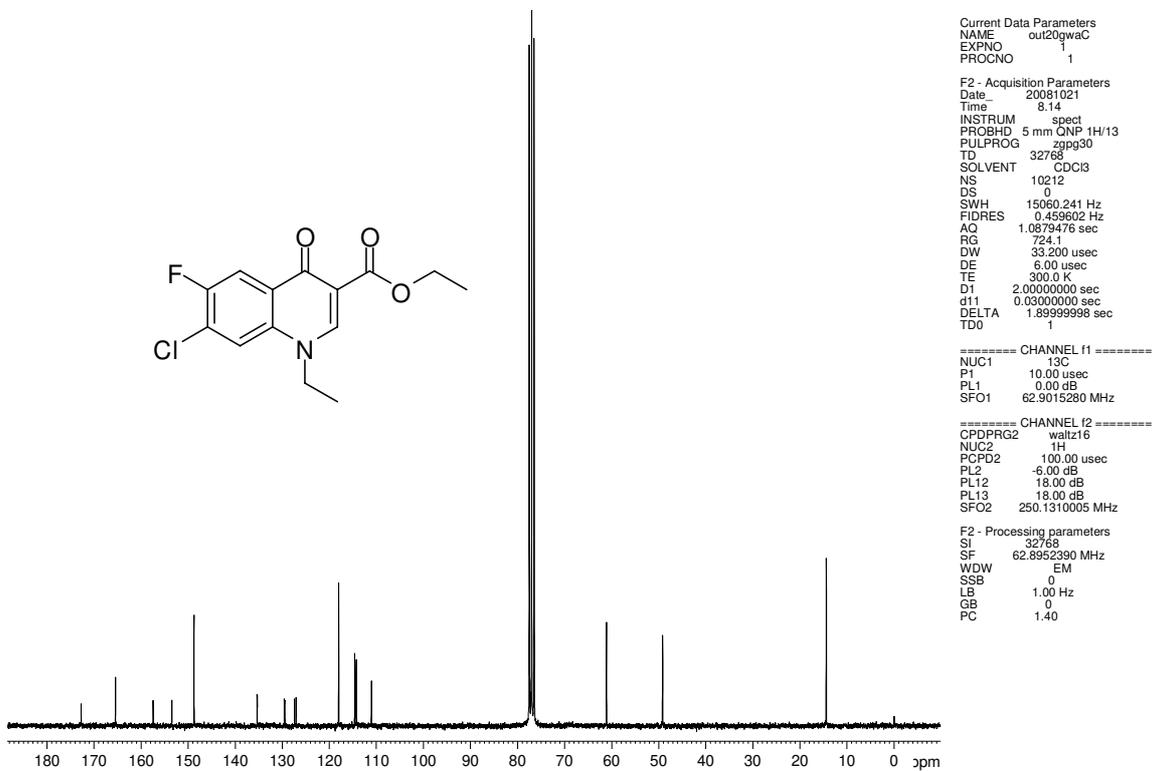


Em um balão de 50 mL contendo 300 mg (1,10 mmol) do *N*-óxido **23** e sob atmosfera de argônio foram adicionados 10 mL de etanol anidro e 291 mg (1,83 mmol) de hexacarbonil molibdato (VI). Esta mistura foi mantida em agitação e refluxo por 30. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado, e o bruto de reação foi submetido à etapa seguinte, sem qualquer purificação. Em seguida, adicionou-se 455,3 mg (2,91 mmol) de  $K_2CO_3$ , 1,5 mL de DMF anidro e 0,45 mL (4,85 mmol) de iodeto de etila. A mistura foi mantida em agitação, aquecimento (95 °C) e sob atmosfera de argônio por 7 h. A temperatura foi reduzida até a ambiente, a mistura foi então filtrada e o resíduo foi diluído em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada (4x 10 mL) e solução saturada de NaCl (1x 10 mL). A fase orgânica foi seca sob  $Na_2SO_4$ , evaporada sob pressão reduzida. A quinolona **30** (131,5 mg) foi obtida como um sólido branco, após purificação por coluna cromatográfica (gradiente, hexano : acetato de etila até 30:70), em 40 % de rendimento.

**Quinolona 30:** 7-Cloro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilato de etila: *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2985, 2928, 1718, 1689, 1613, 1527, 1487, 1312, 1218, 1174  $cm^{-1}$ . *RMN de  $^1H$*  (250 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm: 8,47 (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,39 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,22 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,56 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,41 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}C$*  (62.5 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm: 172,7, 165,4, 155,4 (d,  $J = 250$  Hz), 148,7, 135,3 (d,  $J = 2,1$  Hz), 129,5 (d,  $J = 5,8$  Hz), 127,3 (d,  $J = 20,6$  Hz), 118,0, 114,4 (d,  $J = 22,7$  Hz), 111,0, 61,1, 49,2, 14,4. MS (ESI) Calcd para  $C_{14}H_{13}O_3ClFN$  ( $M + H^+$ ): 298.7. Encontrado: 298.3.

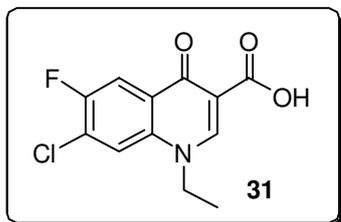


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) da quinolona **30**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) da quinolona **30**.

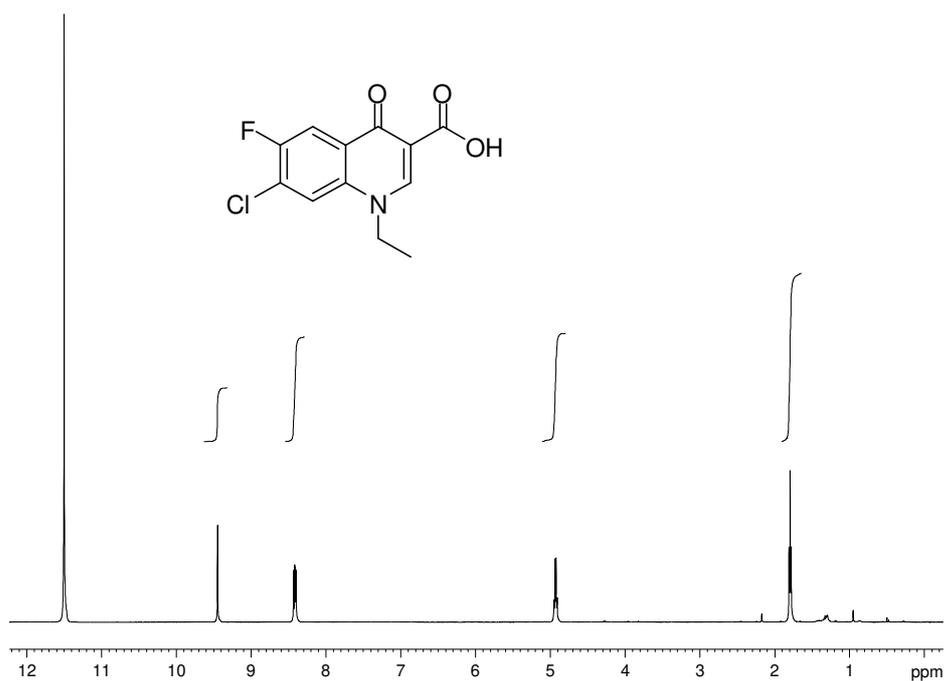
### 9.3.9 PREPARAÇÃO DO ÁCIDO CARBOXÍLICO **31**



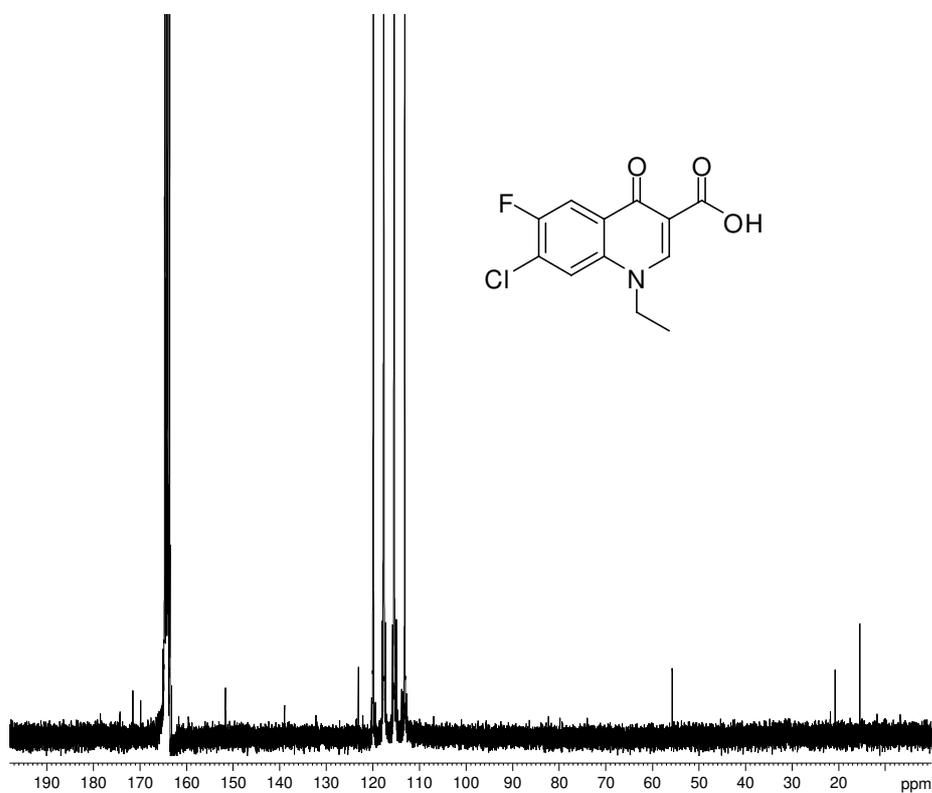
Em um balão de 25 mL contendo 50 mg (0,17 mmol) da quinolona **30** foram adicionados 5 mL de uma mistura contendo acetonitrila : água em proporção (1:1). A esta mistura adicionou-se 5 equivalentes de LiOH.H<sub>2</sub>O (0,85 mmol; 34 mg) e elevou-se a temperatura até uma faixa entre 50 – 60 °C. Esta mistura foi mantida em agitação e aquecimento por 50 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, o solvente foi evaporado (acetonitrila) e o pH foi ajustado até o neutro. A mistura foi extraída com acetato de etila (2x 8 mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (1x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporada sob pressão reduzida. O ácido **31** (34,0 mg) foi obtido como um sólido branco em 75 % de rendimento, após purificação através de um *plug* em sílica (eluente, acetato de etila : metanol 95:05).

**Ácido carboxílico 31:** Ácido 7-Cloro-1-etil-6-fluoro-4-oxo-1,4-diidroquinolina-3-carboxílico: IV (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3433, 3039, 1721, 1613, 1454 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H* (500 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D),  $\delta$  ppm: 9,45 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 8,41 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1H), 4,93 (q,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 1,79 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (125 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D),  $\delta$  ppm: 171,5, 169,9, 151,6, 148,7, 139,0, 123,1, 118,0, 113,6 (d,  $J = 11,5$  Hz), 107,0, 55,8, 15,5. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>O<sub>3</sub>ClFN (M + H<sup>+</sup>): 270.0333. Encontrado: 270.0281.

Current Data Parameters  
NAME jul14gwaH2.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



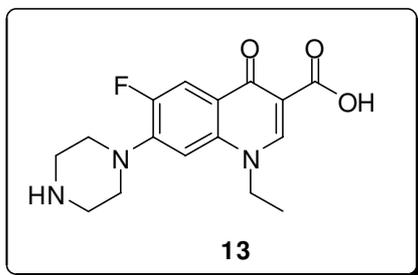
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 500 MHz) do ácido carboxílico **31**.



Current Data Parameters  
NAME jul24gwaC2.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1

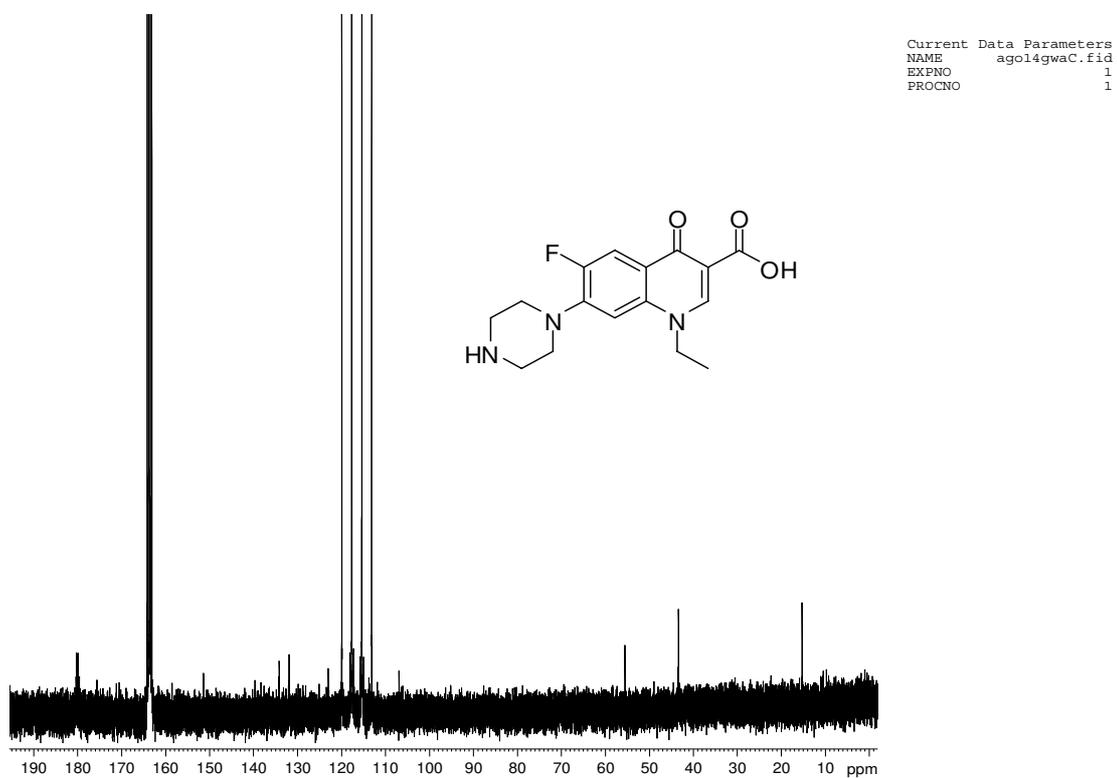
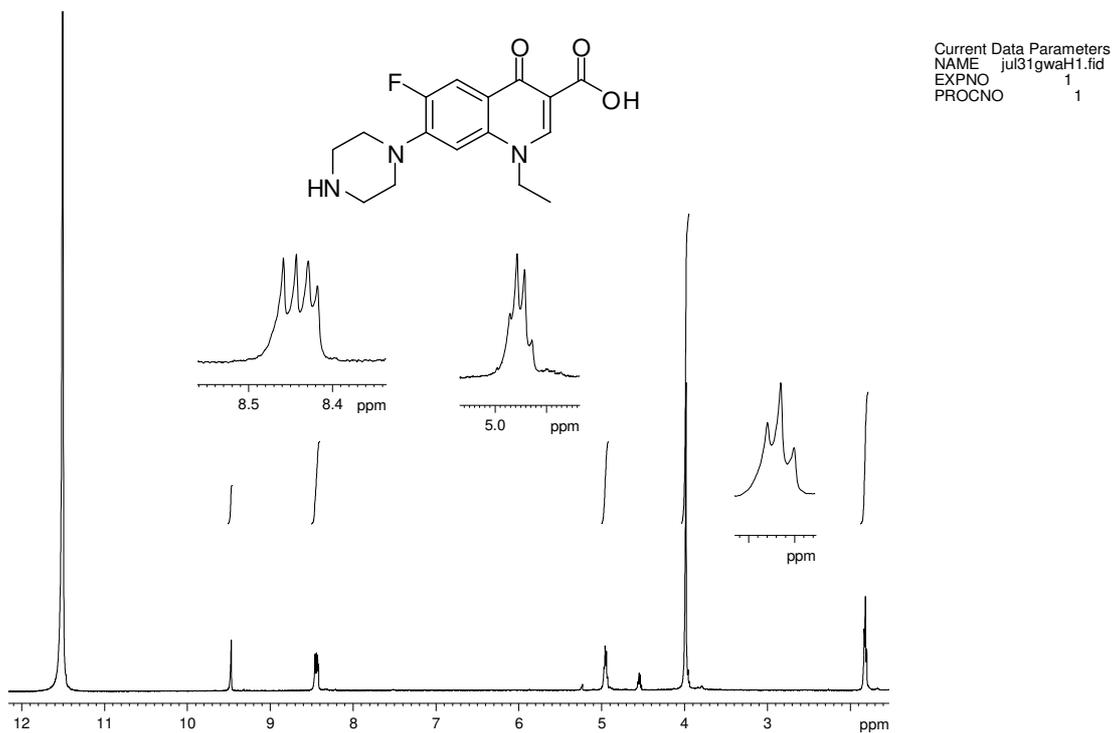
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, 125 MHz) do ácido carboxílico **31**.

### 9.3.9.1 PREPARAÇÃO DA NORFLOXACINA (13)



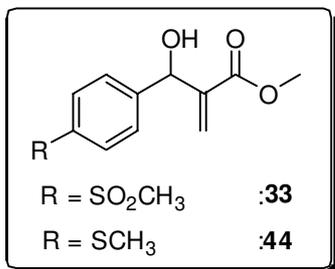
Em um tudo fechado (próprio para micro-ondas) contendo 6 mg (0,02 mmol) do ácido carboxílico **31** foram adicionados 0,3 mL de álcool etílico. A esta mistura adicionou-se 2,2 equivalentes de piperazina anidra (0,05 mmol; 4,3 mg). A mistura foi aquecida no micro-ondas, a 120 °C, por um período de 35 minutos. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, quando observou-se a formação de um precipitado branco. Este precipitado foi filtrado e o solvente residual removido sob vácuo. A norfloxacin (**13**) (5,7 mg) foi obtida como um sólido branco, em 80 % de rendimento.

**norfloxacin (13):** Ácido 1-etil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico: *RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ ppm:* 9,47 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,93 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,80-4,10 (m, 8H), 1,81 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D), δ ppm:* 180,0, 151,4, 134,2, 132,0, 123,0, 55,6, 43,4, 15,3 ppm.



## **9.4 PARTE EXPERIMENTAL REFERENTE AO CAPÍTULO 6**

### 9.4.1 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH **33** e **44**

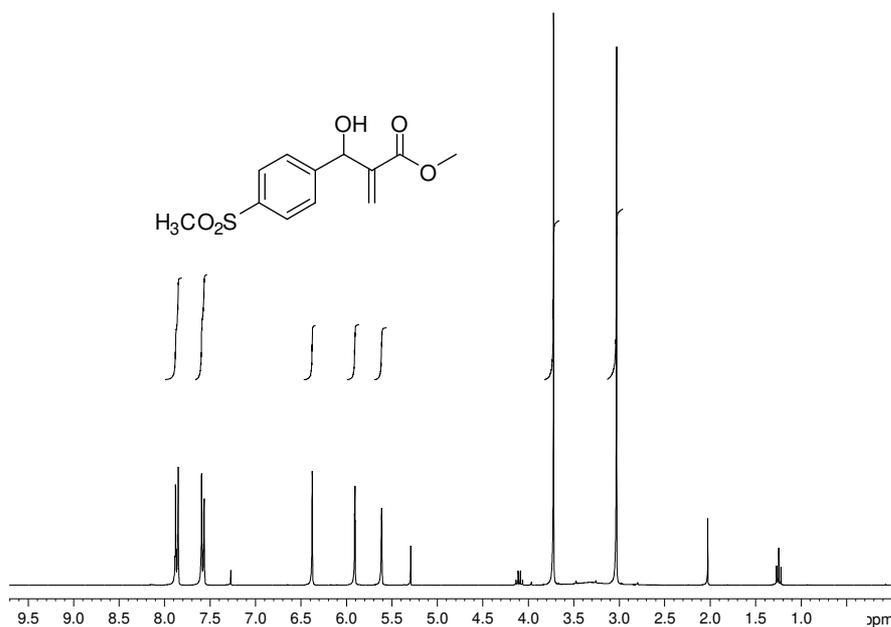


Em um balão de 100 mL adicionou-se os aldeídos, 4-Metanossulfonil-benzaldeído **32** ou 4-Tiometil-benzaldeído **43**, dissolvidos em acrilato de metila (utilizado em excesso – 5 equivalentes) e em seguida foi adicionado DABCO (0,65 equivalentes). Para a reação com o aldeído 4-tiometil-benzaldeído foi utilizado acetonitrila em relação 1:1 com acrilato de metila para solubilização completa da mistura. As misturas foram submetidas à sonicação em banho de ultrassom e acompanhadas por CCD. Depois de evidenciado o término das reações, o excesso de acrilato de metila foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto foi redissolvido em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada (15 mL) e com solução saturada de NaCl (2x 15 mL). A fase orgânica foi combinada e seca sob sulfato de sódio anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto submetido à purificação por coluna cromatográfica, onde foi utilizado um gradiente de eluição hexano: acetato de etila (até 50:50 para **33** e 70:30 para **44**), resultando na obtenção dos adutos de MBH **33** ou **44**.

**Composto 33:** Acrilato de metil-2-[(4-metanossulfonil-fenil)(hidroxi)metil]: 93 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3481, 1716, 1299, 1144  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de <sup>1</sup>H* (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,86 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,29 (s, 1H, OH), 3,72 (s, 3H), 3,03 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,3, 147,7, 141,1, 139,6, 127,5, 127,4, 126,9, 72,5, 52,1, 48,4.

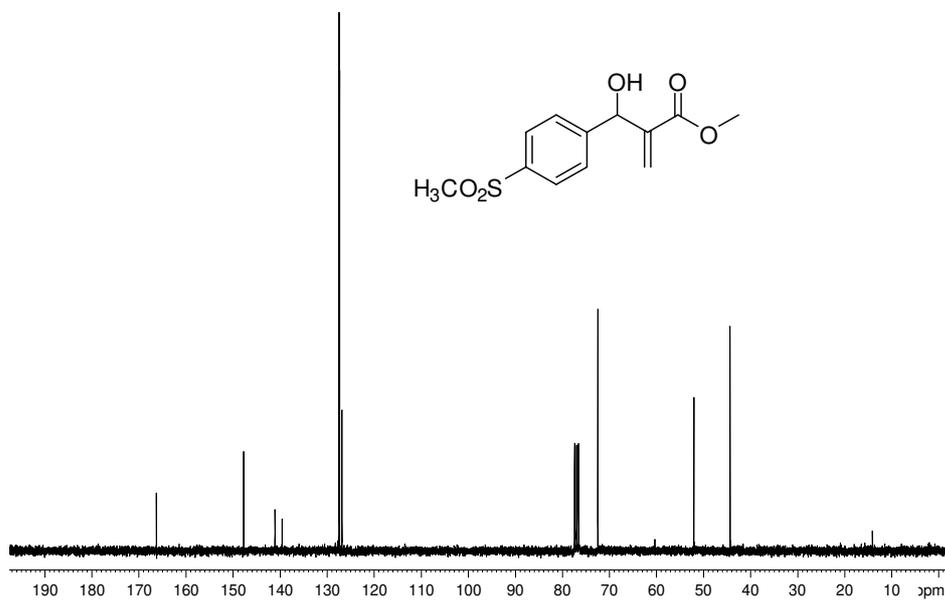
**Composto 44:** Acrilato de metil-2-[(4-tiometil-fenil)(hidroxi)metil]: 79 %, sólido branco. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3456, 1712, 1434  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,46 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,23 (s, 1H, OH), 2,65 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,5, 141,8, 138,1, 137,9, 127,0, 126,8, 126,4, 125,7, 72,5, 51,8, 15,6. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 261.0562. Encontrado: 261.0727.

Current Data Parameters  
NAME ago15gwaH.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1

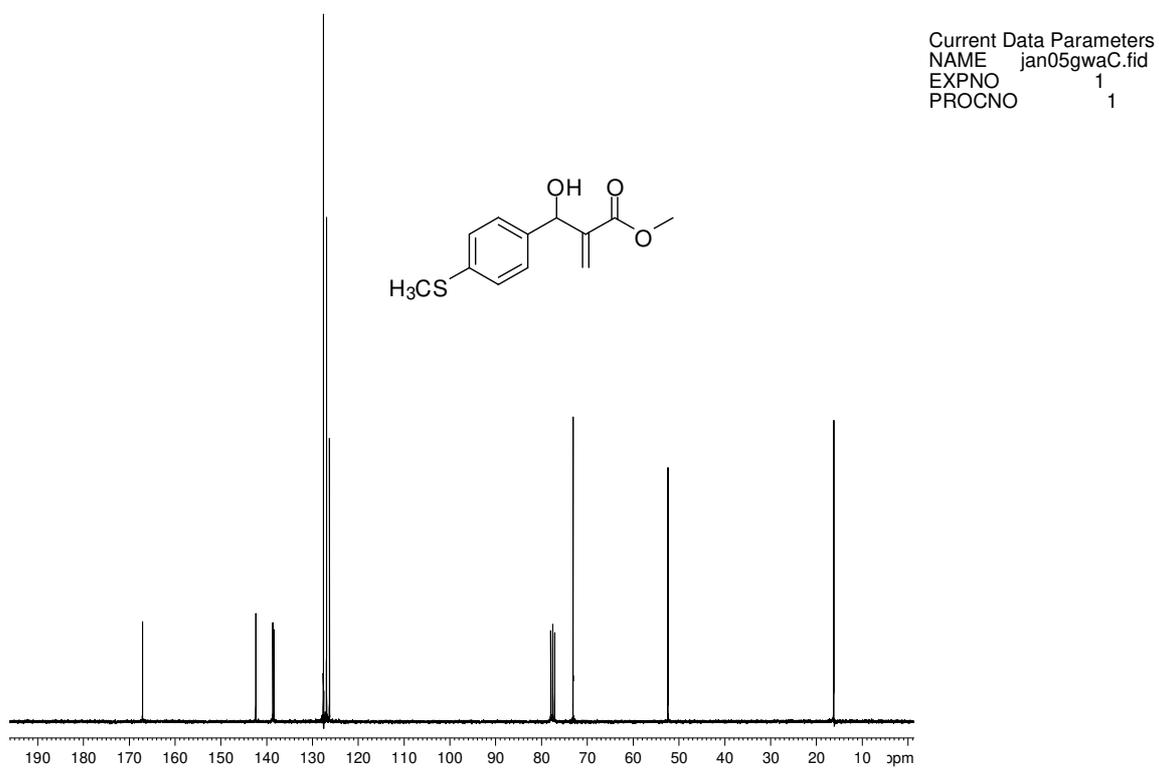


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do aduto de MBH 33.

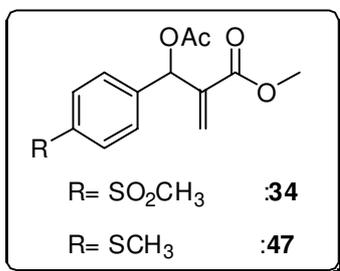
Current Data Parameters  
NAME ago16gwaC.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz) do aduto de MBH 33.



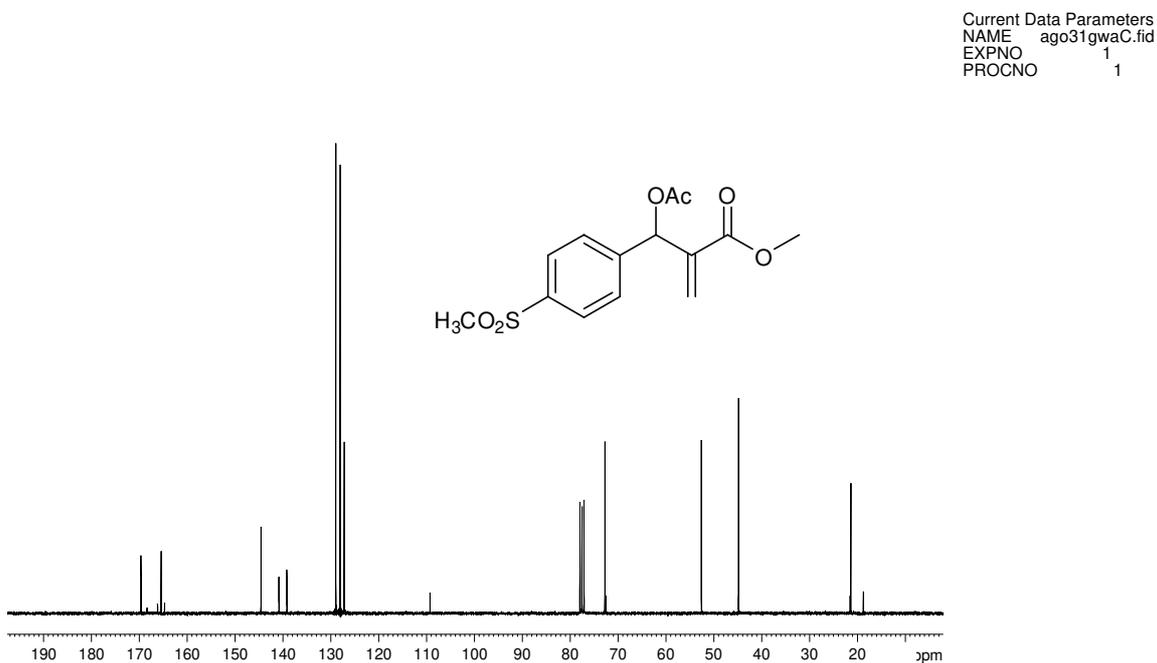
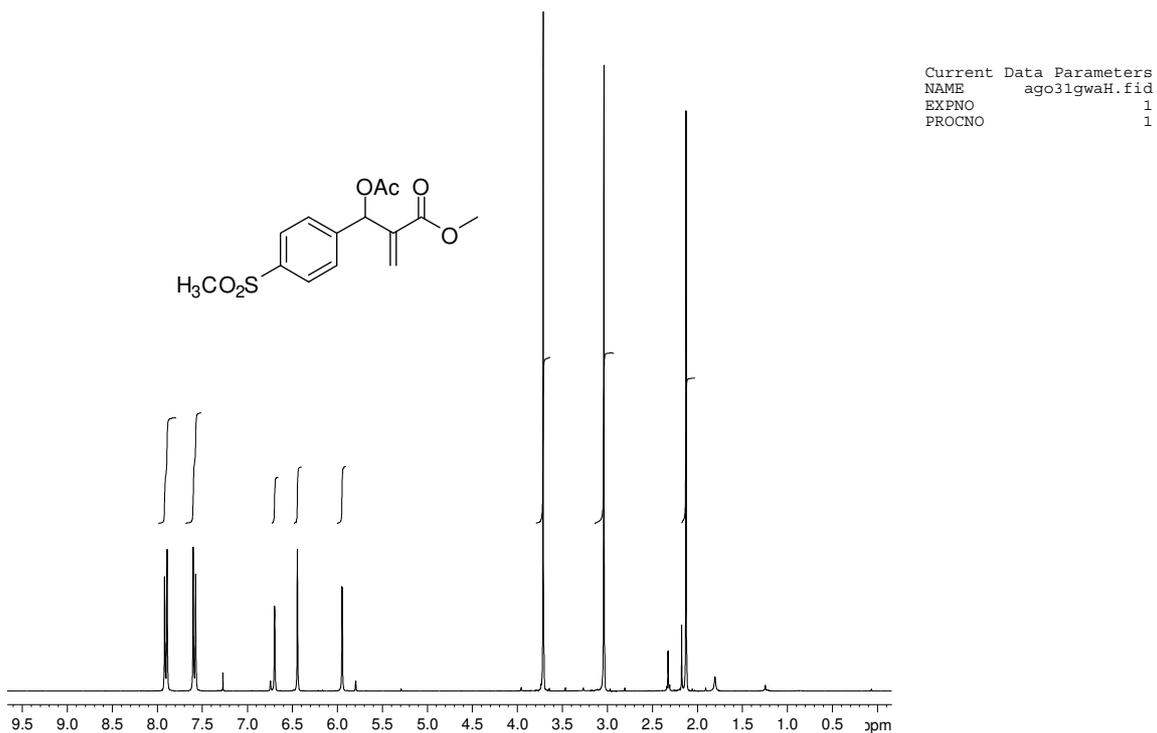
### 9.4.2 PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS ACETILADOS **34** e **47**

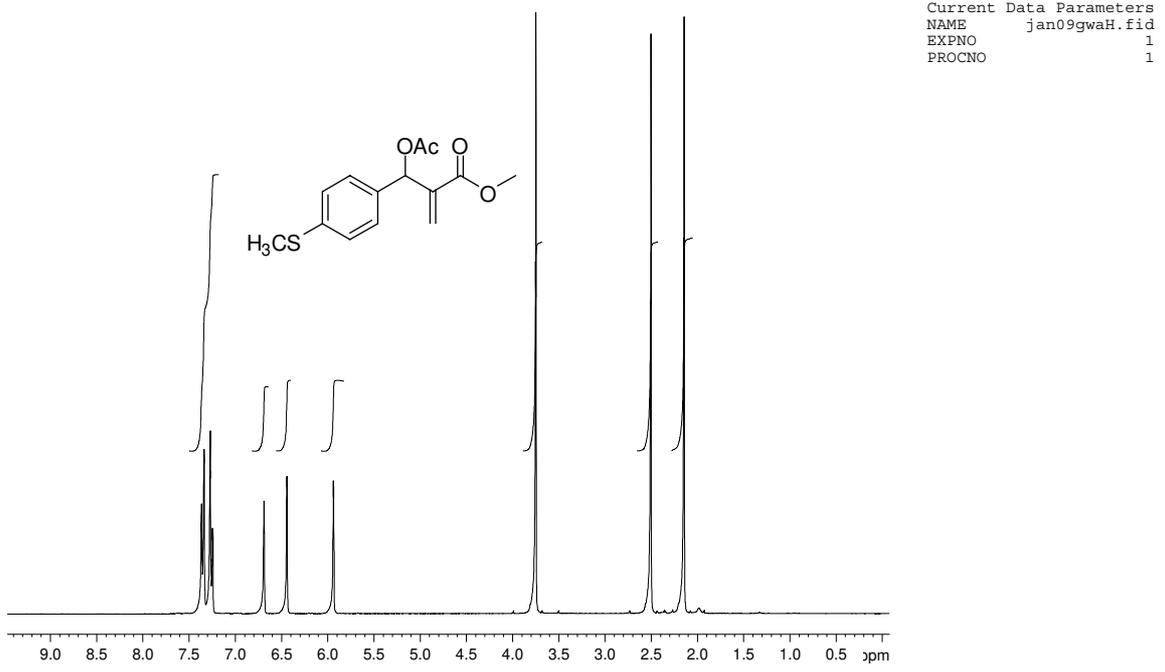


Em um balão de 250 mL foram adicionados 1,0 g dos adutos de MBH **33** ou **44** e cristais de DMAP (cat.). Em seguida, sob atmosfera de argônio foram adicionados 30 mL de diclorometano anidro e 1,3 equivalentes de trietilamina anidra. A mistura foi resfriada em banho de gelo e então foi adicionado lentamente 1,3 equivalentes de cloreto de acetila. As reações permaneceram sob agitação mecânica e temperatura ambiente por 12 h. Após consumo total do material de partida observado por CCD, o solvente foi evaporado e o bruto foi redissolvido em acetato de etila. A solução orgânica foi lavada com água destilada (20 mL) e com solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. Após filtração e concentração do solvente, o bruto foi submetido à purificação por coluna cromatográfica utilizando-se gradiente de eluição hexano: acetato de etila (até 60:40 para **34** e 75:25 para **47**), resultando na obtenção dos adutos de MBH acetilados **34** ou **47**.

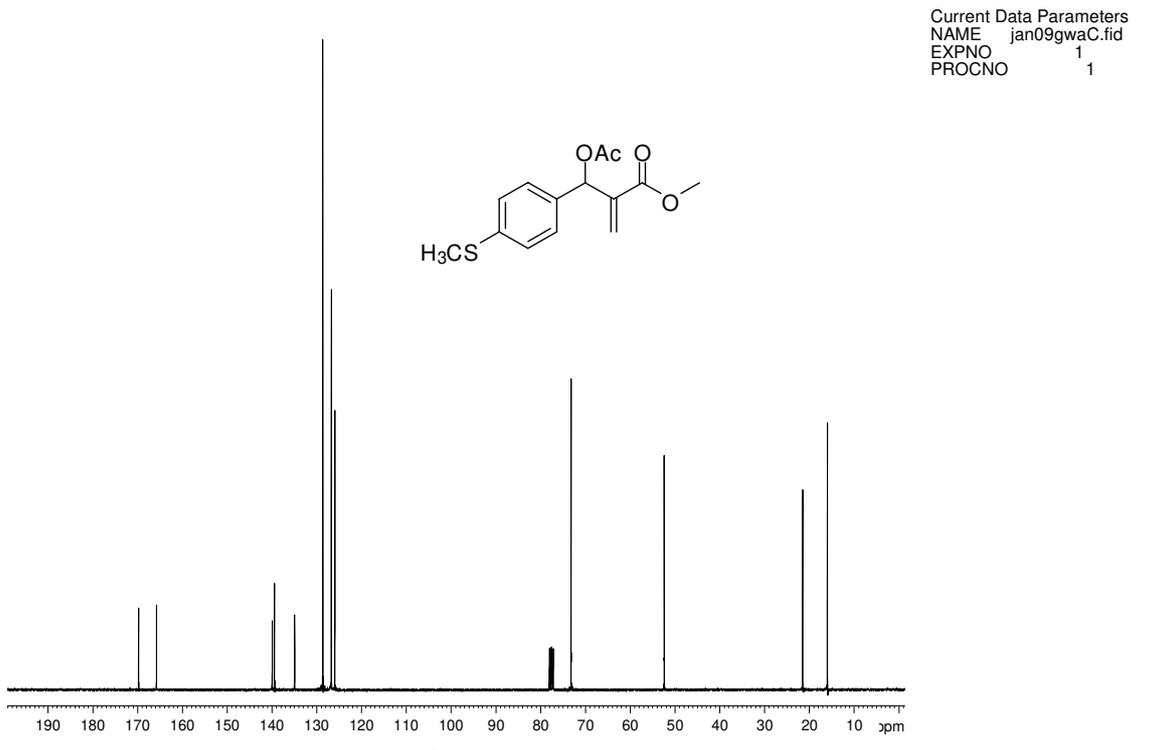
**Composto 34:** Acrilato de metil-2{(4-metanossulfonil-fenil)[(acetil)oxi]metil}: 87 %, óleo incolor. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 1728, 1303, 1148  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de <sup>1</sup>H* (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 169,1, 164,9, 144,1, 140,3, 138,6, 128,4, 127,5, 126,7, 72,2, 52,1, 44,3, 20,9.

**Composto 47:** Acrilato de metil-2{(4-tiometil-fenil)[(acetil)oxi]metil}: 88 %, óleo amarelado. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 2950, 1736, 1437, 1225  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,35 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 169,1, 165,1, 139,3, 138,8, 134,3, 128,0, 126,1, 125,3, 72,6, 51,8, 20,9, 15,3. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 303.0667. Encontrado: 303.0774.



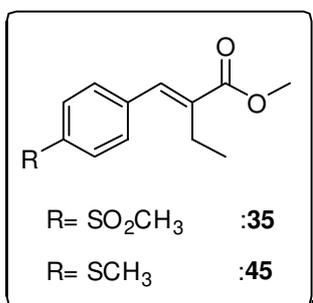


Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do aduto acetilado **47**.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz) do aduto acetilado **47**.

### 9.4.3 PREPARAÇÃO DOS CINAMATOS **35** e **45**

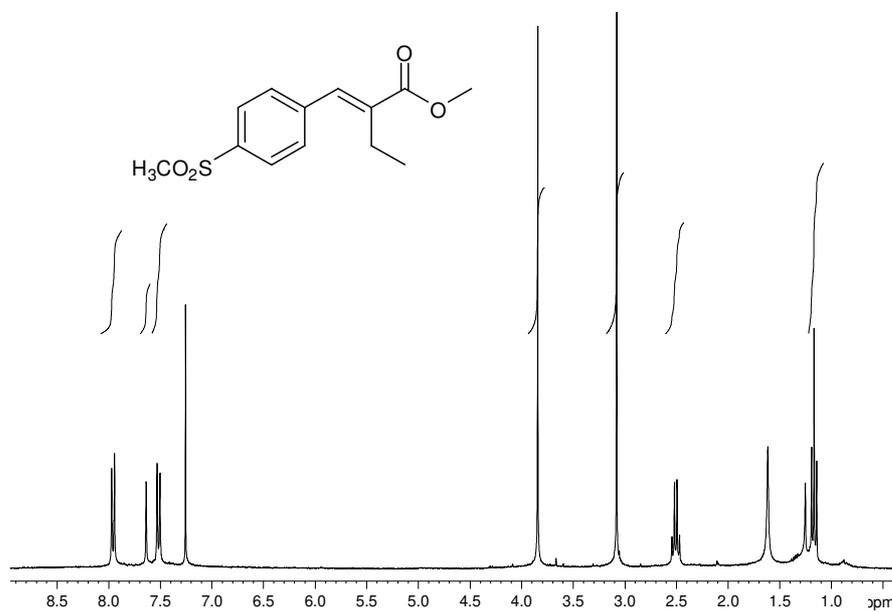


Em um balão de 100 mL seco contendo uma barra magnética foram adicionados sob atmosfera inerte 600 mg dos compostos acetilados **34** ou **47**. Em seguida adicionou-se 20 mL de éter etílico anidro e resfriou-se o sistema a -40 °C. Em outro balão de 100 mL seco contendo uma barra magnética foram adicionados 1,2 equivalentes de CuI e 15 mL de éter etílico anidro sob atmosfera de argônio. Esta suspensão foi resfriada a 0 °C e mantida sob agitação quando foram adicionados 2,4 equivalentes de uma solução 1,6 M de MeLi em éter etílico. A solução amarelada resultante permaneceu sob agitação, por 10 minutos, para garantir a formação do (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuLi. Após, a solução contendo (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuLi foi resfriada a -40 °C e transferida via cânula para o balão contendo o material acetilado. Para a reação onde o substituinte é metilssulfonil foram utilizados 2,4 equivalentes de CuI e 4,8 equivalentes de MeLi. As reações foram monitoradas por CCD por 8 h quando se evidenciou os seus términos. Foram adicionados ao meio reacional 20 mL de éter etílico e 5 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl/NH<sub>4</sub>OH 1:1. As misturas permaneceram em agitação até a fase aquosa adquirir uma coloração azul intensa. Em seguida as fases aquosa e orgânica foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e filtrada. Depois de evaporado o solvente, o bruto foi submetido à purificação por coluna cromatográfica utilizando-se como gradiente de eluição hexano: acetato de etila (até 65:35 para **35** e 80:20 para **45**), resultando na obtenção dos compostos **35** ou **45**.

**Composto 35:** Butanoato de metil-2(*E*)-2-[4-(metanossulfonil)benzilideno]: 40 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2917, 1708, 1307, 1148  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,97 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,52 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,18 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 168,1, 141,4, 139,9, 137,8, 136,2, 129,8, 127,6, 52,2, 44,5, 29,7, 20,9, 13,8.

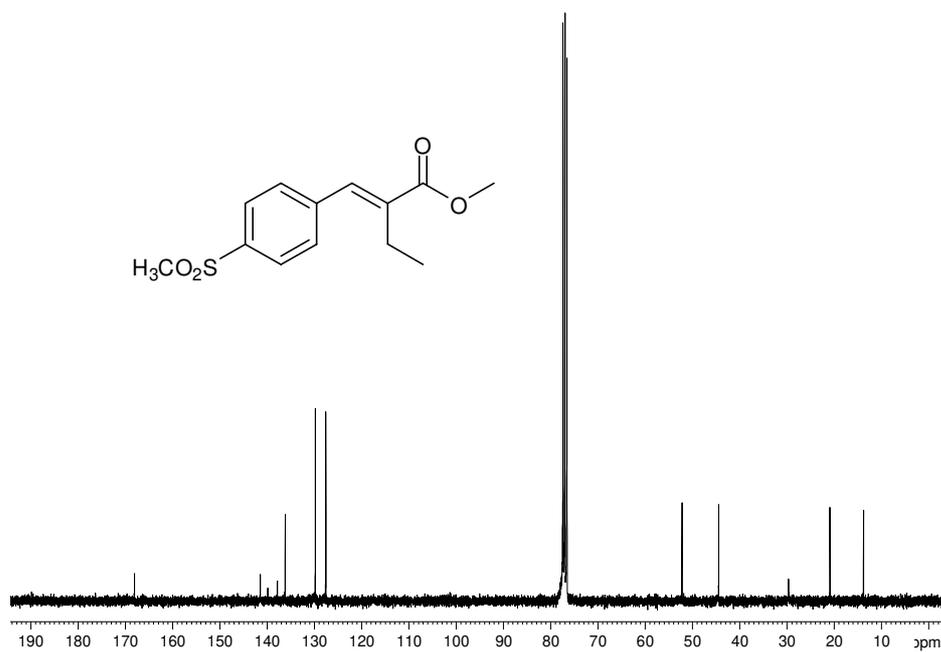
**Composto 45:** Butanoato de metil-2(*E*)-2-[4-(tiometil)benzilideno]: 60 %, óleo amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2966, 1708, 1234  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,59 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,56 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,18 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 168,7, 139,3, 137,9, 134,0, 132,2, 129,6, 125,9, 51,9, 20,9, 15,5, 13,8. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 237.0949. Encontrado: 237.0875.

Current Data Parameters  
NAME set22gwaH1.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



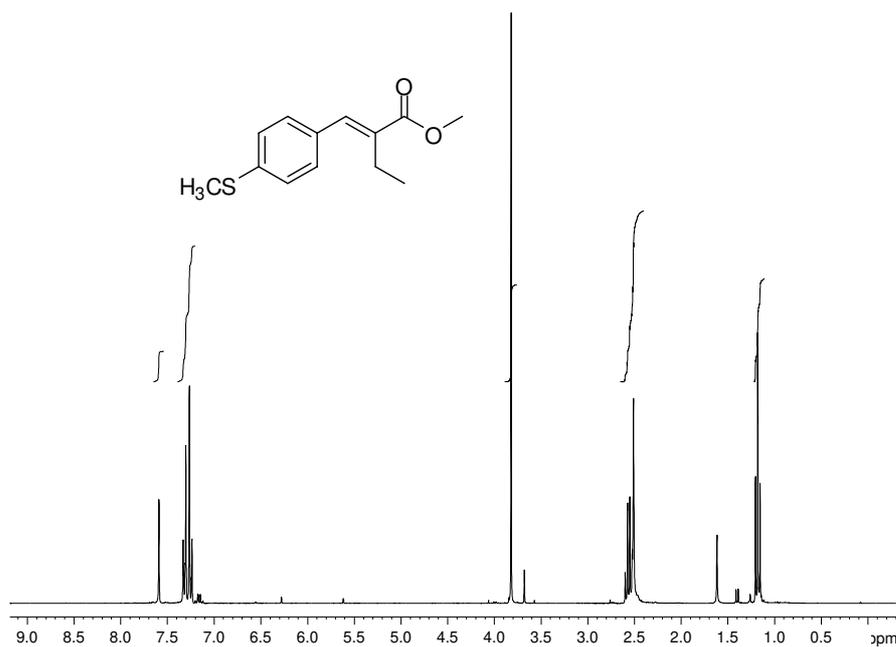
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do cinamato **35**.

Current Data Parameters  
NAME set27gwaC.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



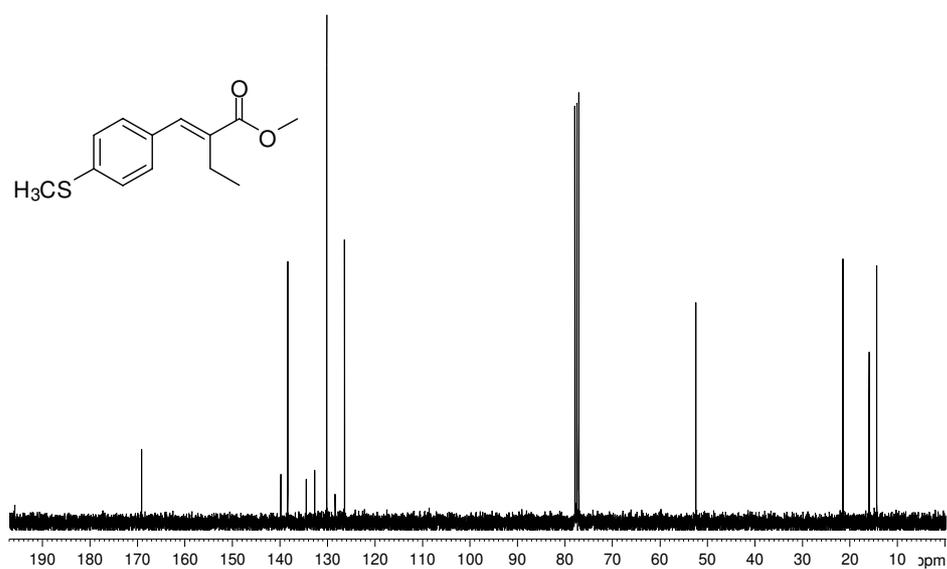
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz) do cinamato **35**.

Current Data Parameters  
NAME jan30gwaH.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do cinamato **45**.

Current Data Parameters  
NAME jan30gwaC.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75.4 MHz) do cinamato **45**.

Giovanni ORA-3 CDCl3/tri\_res nov28gwaNOE

Pulse Sequence: NOESY1D

Solvent: CDCl3

Ambient temperature

File: nov28gwaNOE

INOVA-500 "Inova500"

Relax. delay 5.000 sec

Pulse 90.0 degrees

Mixing 0.500 sec

Acq. time 3.277 sec

Width 10000.0 Hz

65 repetitions

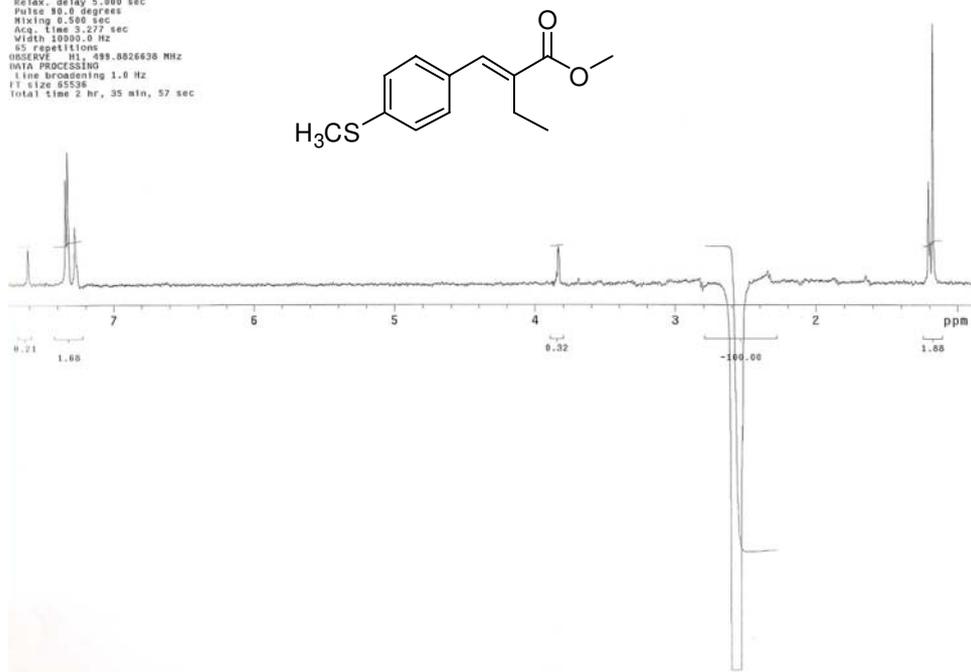
OBSERVE H1, 499.8826638 MHz

DATA PROCESSING

Line broadening 1.0 Hz

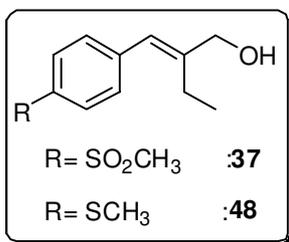
FI size 85538

Total time 2 hr, 35 min, 57 sec



Espectro de nOe (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do cinamato **45**.

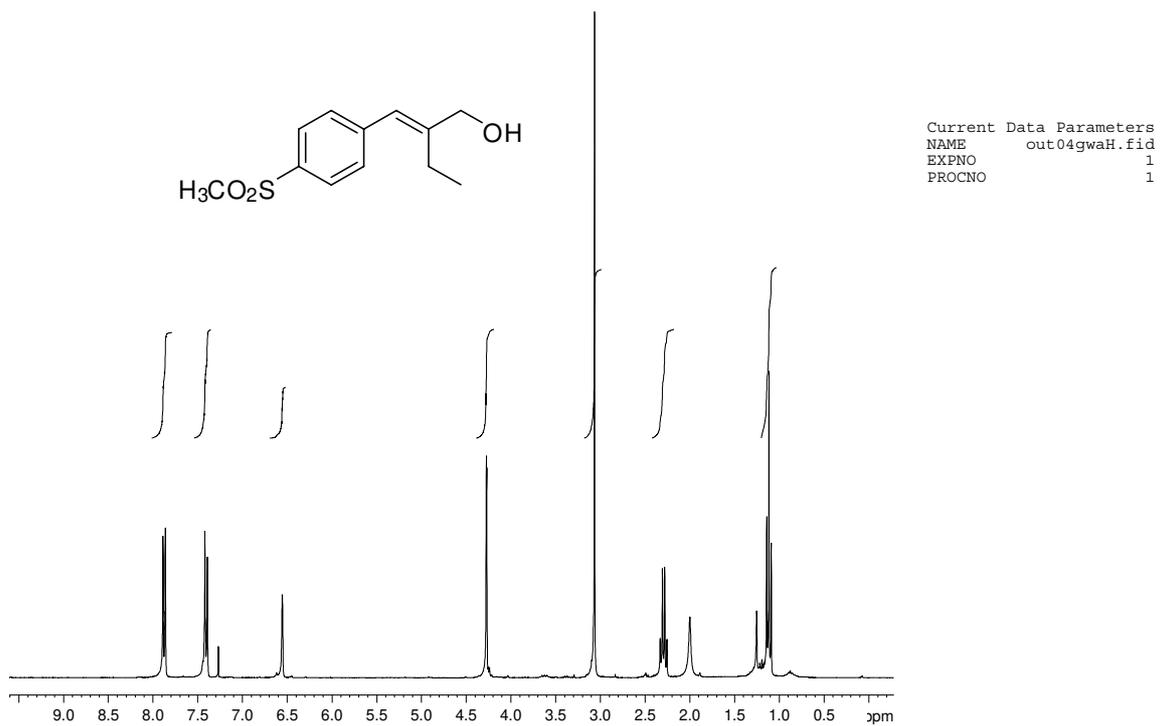
#### 9.4.4 PREPARAÇÃO DOS ALCOÓIS **37** e **48**



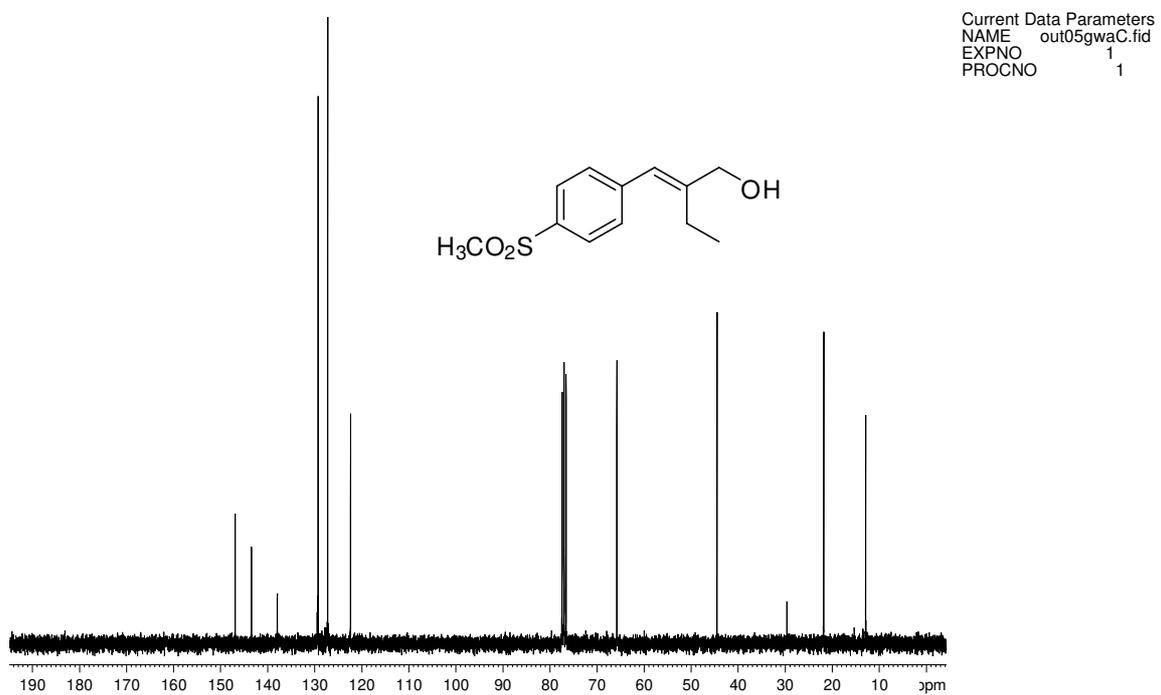
Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,4 g dos cinamatos **35** ou **45**. Sob agitação magnética e atmosfera inerte adicionou-se 12 mL de diclorometano anidro. As misturas foram então resfriadas à -78 °C e foram adicionados 2,5 equivalentes de solução 1,5 M de DIBAL-H em hexano. As reações permaneceram em agitação mecânica, a -78 °C, por 2 h, quando se evidenciou o término por análise em CCD. Em seguida foram adicionados 6 gotas de metanol e a temperatura foi elevada para 0 °C, quando foram adicionados 10 mL de solução saturada de acetato de sódio. A mistura foi então agitada até observarmos a formação de um gel, que foi filtrado em um funil de placa sinterizada contendo celite. A fase orgânica foi separada da fase aquosa e seca sob sulfato de magnésio. Os produtos **37** ou **48** foram obtidos após concentração do solvente e foram utilizados na próxima etapa, sem necessidade de purificação por coluna cromatográfica.

**Composto 37:** 2(*E*)-2-[4-(Metanossulfonil)benzilideno]butan-1-ol: 81 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3485, 2921, 1299, 1148 cm<sup>-1</sup>. *RMN de* <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 7,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,29 (q, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,98 (s, 1H, OH), 1,11 (t, *J* = 6,0 Hz, 3H). *RMN de* <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 146,9, 143,4, 138,0, 129,5, 129,3, 127,3, 122,4, 65,8, 44,5, 29,6, 21,8, 12,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>S (M + Na<sup>+</sup>): 263.3084. Encontrado: 263.3043.

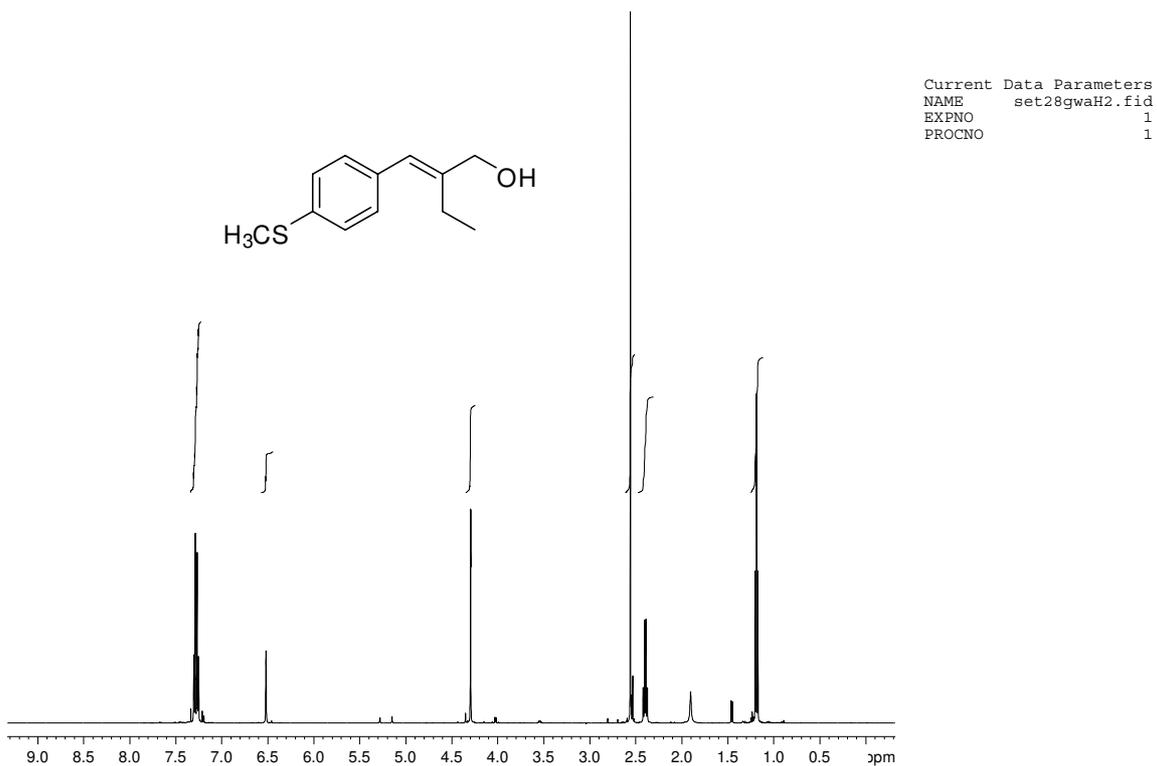
**Composto 48:** 2(*E*)-2-[4-(Tiometil)benzilideno]butan-1-ol: 89 %, óleo amarelado.  
*IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3350, 2962, 1491, 1091  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,30 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,30 (d,  $J = 0,8$  Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,40 (q,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 1,91 (s, 1H, OH), 1,19 (t,  $J = 6,0$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 143,2, 136,4, 134,3, 128,9, 126,4, 124,3, 66,7, 21,9, 16,0, 13,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{OS}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 231.0820. Encontrado: 231.0781.



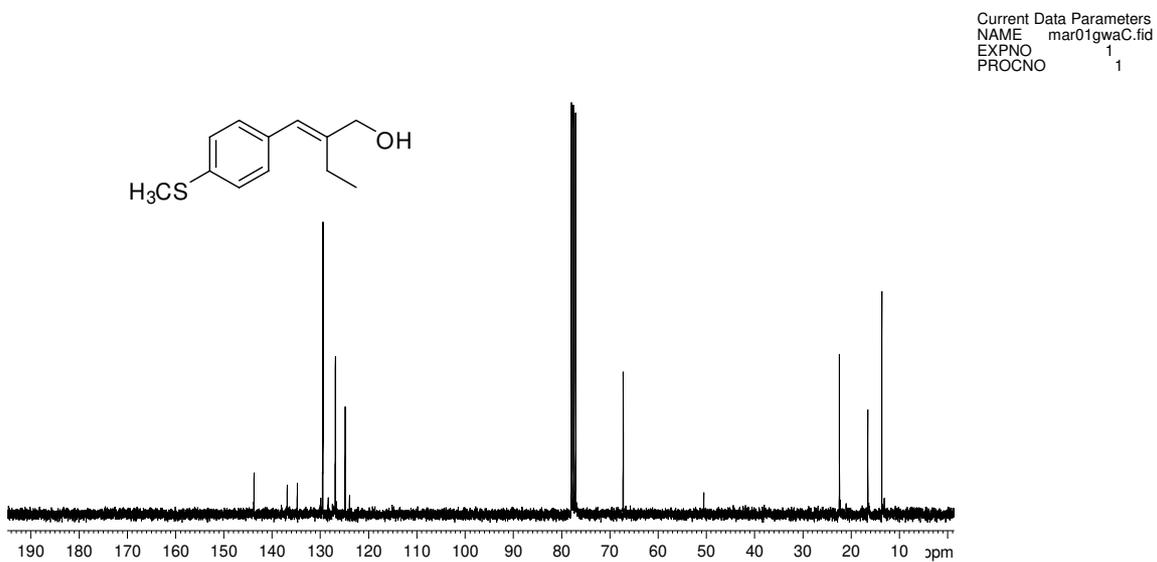
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do álcool **37**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz) do álcool **37**.

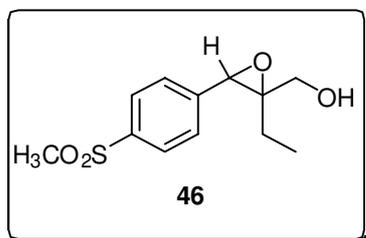


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do álcool **48**.

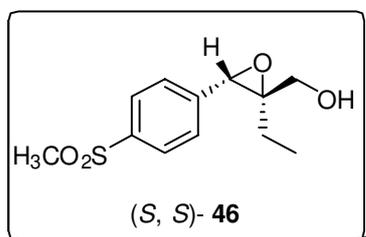


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz) do álcool **48**.

#### 9.4.5 PREPARAÇÃO DO EPOXI-ÁLCOOL **46**



**Composto Racêmico:** Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,1 g do álcool alílico **48** que foi dissolvido em 15 mL de diclorometano, a mistura foi então resfriada a 0 °C em banho de gelo. Em seguida foram adicionados 4 equiv. (0,43 g) de ácido *m*-cloroperbenzóico. A reação permaneceu em agitação por 12 h, quando o seu término foi evidenciado por CCD. Foi adicionada uma solução saturada de bissulfito de sódio (8 mL) ao meio reacional e a mistura foi então extraída com diclorometano (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se um gradiente de eluição hexano: acetato de etila (até 20:80), resultando no isolamento do epóxi-álcool **46** (0,11 g) em sua forma racêmica e como um óleo altamente viscoso, em 90 % de rendimento.



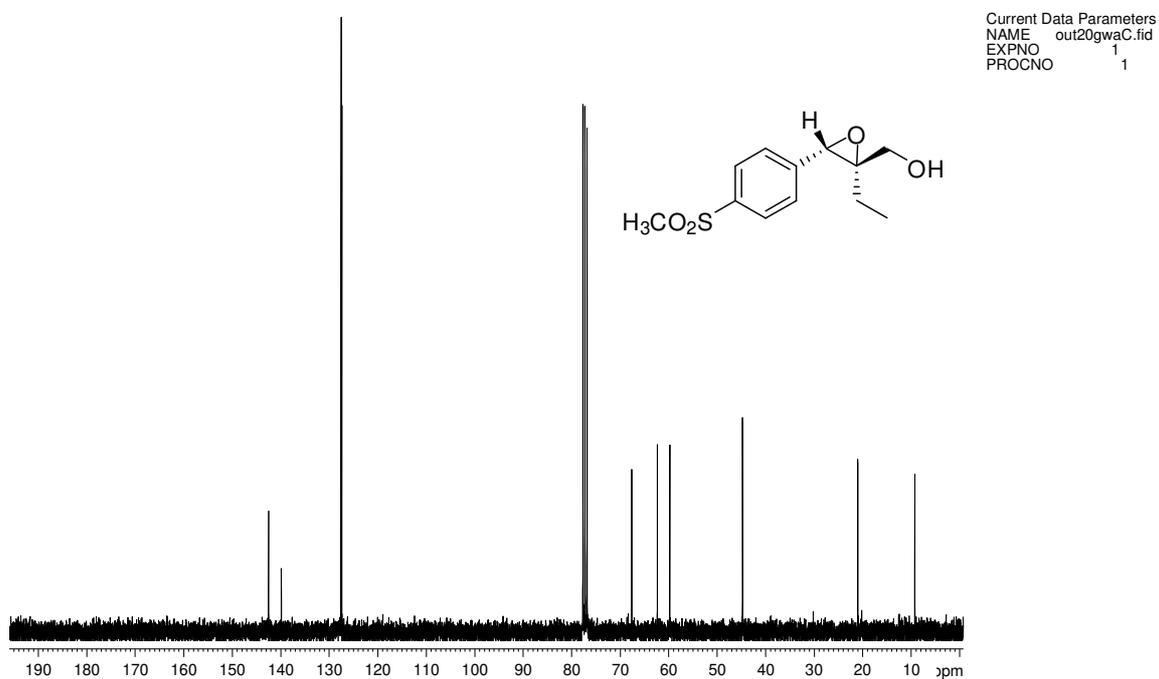
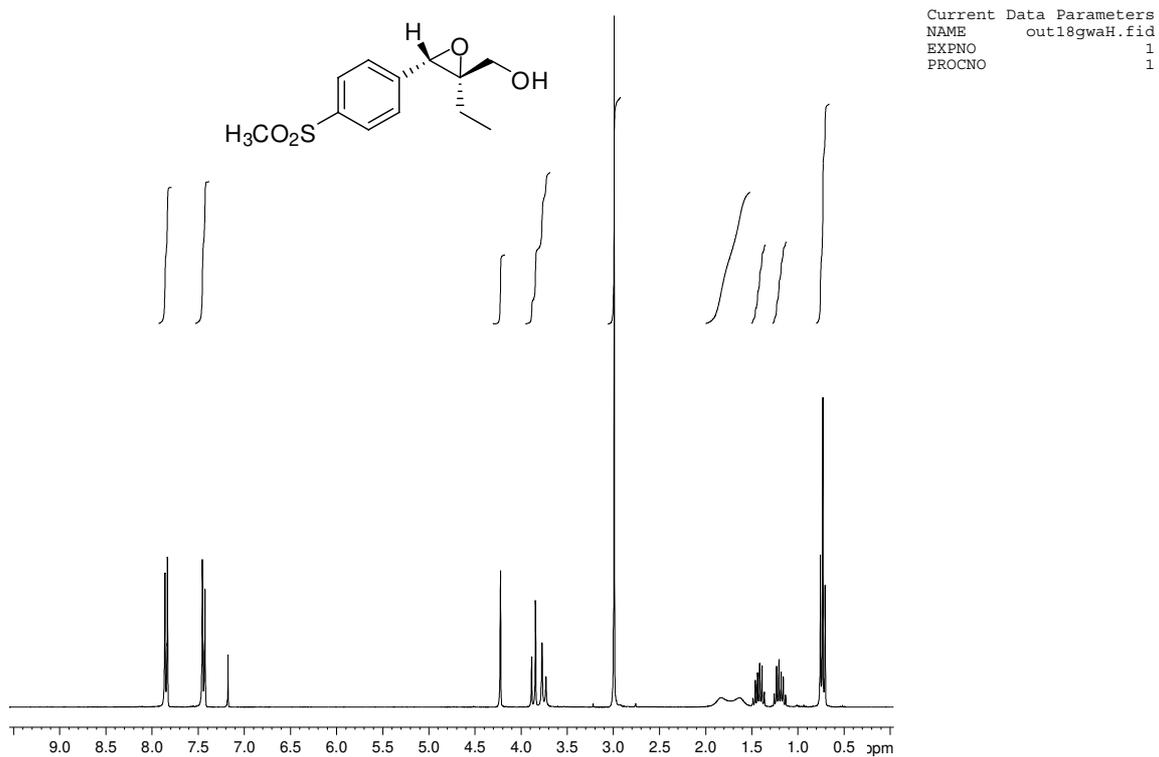
**Composto Quiral:** Em um balão de 50 mL devidamente flambado, contendo uma barra magnética, foram adicionados 60 mg de peneira molecular 4A e 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro sob atmosfera inerte. Resfriou-se o sistema a -40 °C e adicionou-se 73 µL de tetra-isopropóxido de titânio e 36 µL de (+)-tartarato de diisopropila dissolvido em 1,0 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Esta mistura permaneceu em agitação por 1 h quando se adicionou 0,32 mL (9 equiv.) de uma solução 5,0 M de TBHP em nonano e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Após este período foram canulados 50 mg do álcool alílico **48** dissolvidos 3 mL de diclorometano. A temperatura foi elevada a -20 °C e a reação permaneceu em agitação por 30 h, quando o seu término foi evidenciado por CCD. A temperatura foi elevada a 0 °C e adicionou-se 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> e 5 mL de água. Deixou-se o sistema em agitação até atingir a temperatura ambiente e adicionou-se 2 mL de uma solução de NaOH 10 % e uma solução saturada de NaCl. Esta mistura permaneceu em agitação até

a observação de uma diferenciação de fases. O sistema foi filtrado em Celite<sup>®</sup> e, em seguida, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída (3x 5 mL) com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi combinada, seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica utilizando-se um gradiente de eluição hexano: acetato de etila (até 20:80). O epoxi-álcool (*S, S*)- **46** (43 mg) foi obtido como um óleo altamente viscoso em 71 % de rendimento e com 90:10 de *re*. O correspondente enantiômero foi preparado utilizando-se a mesma condição experimental, porém o indutor de quiralidade empregado foi (-)-tartarato de diisopropila. Nesta condição, obteve-se (*R, R*)- **46** (42 mg) como óleo altamente viscoso em 69 % de rendimento e com 88:12 de *re*.

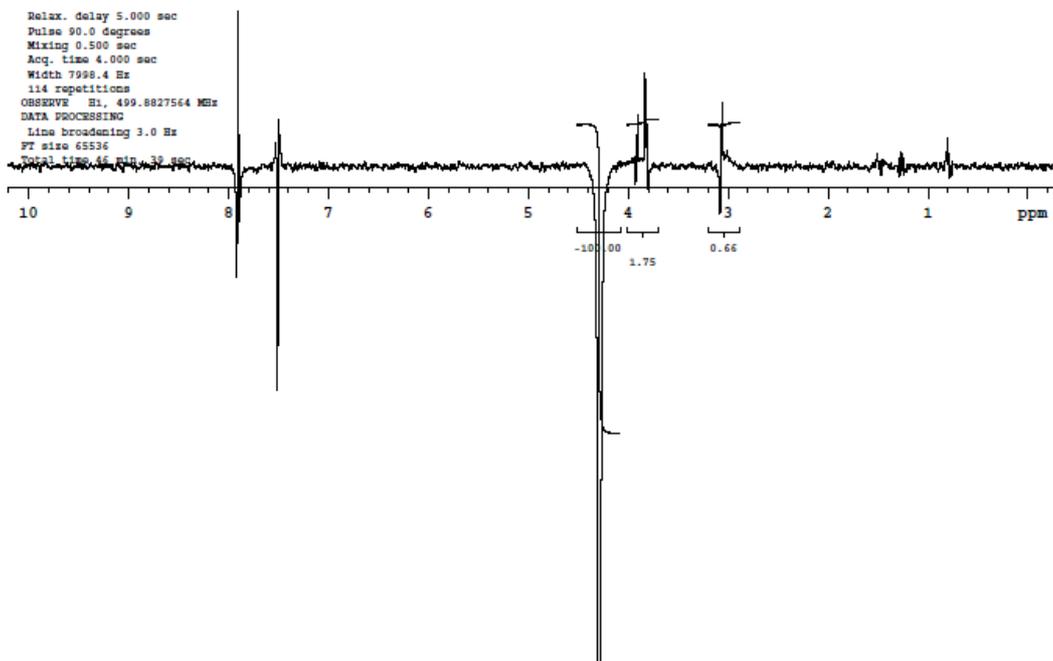
Condições otimizadas para a determinação da pureza ótica: HPLC quiral (Coluna: ChiralCel, OJ-H, 0.46 cm Φ X 25 cm, DAICEL CHEMICAL ind.); Fase Móvel: Mistura hexano: isopropanol 35 %, eluição isocrática.

**Epoxi-álcool 46:** {2-Etil-3-[4-(metanossulfonil)-fenil]oxiran-2-il}metanol: (*S, S*)- **46**:  $[\alpha]_D^{25} = + 16.0^\circ$  (*c* = 1.2, MeOH); para o enantiômero (*R, R*)- **46**:  $[\alpha]_D^{25} = - 15.0^\circ$  (*c* = 1.2, MeOH).

*IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 3432, 2970, 2921, 1299, 1148 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:* 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,90 (dd, *J*<sub>1</sub> = 12,6 Hz, *J*<sub>2</sub> = 12,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,80 (sl, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:* 142,2, 139,6, 127,3, 127,1, 67,3, 62,1, 59,5, 44,5, 20,8, 8,98. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>S (M + H<sup>+</sup>): 257.0848. Encontrado: 257.1002.

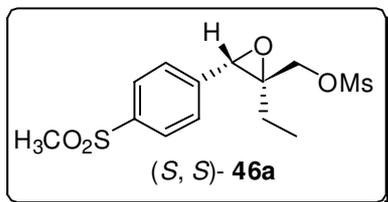


Giovanni \*EPOXI\* CDCl3/BSW ago27gwaNOE3  
File: home/espectros/inova/2009/ago09/ago27gwaNOE3.fid  
Pulse Sequence: NOEST1D  
Solvent: cdcl3  
Temp. 24.6 C / 297.8 K  
Operator: rmm  
File: ago27gwaNOE3  
INOVA-500 "tesla.igm.unicamp.br"



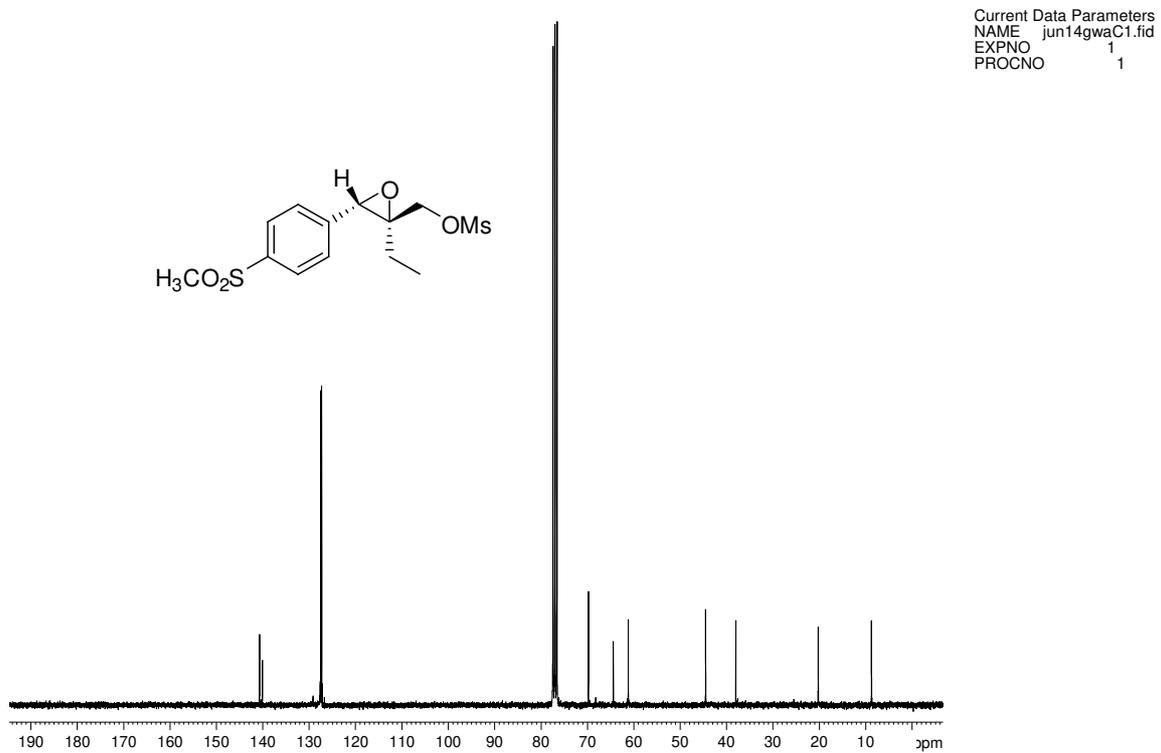
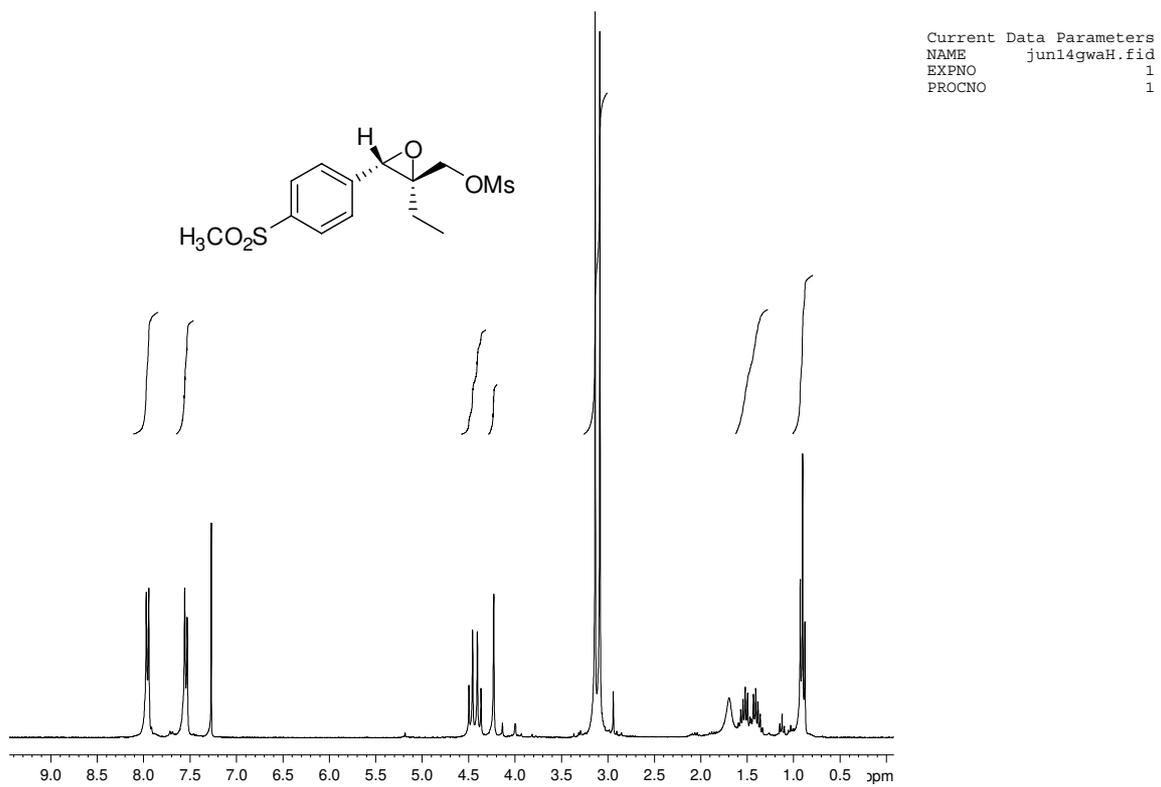
Espectro de nOe (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do epóxi-álcool **46**.

#### 9.4.6 PREPARAÇÃO DO MESILATO **46a**

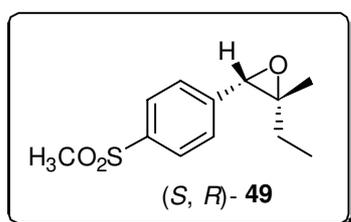


Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,106 g do epóxi-álcool **46**, a atmosfera foi substituída por argônio e em seguida foram adicionados 12 mL de diclorometano anidro. A mistura foi então resfriada a 0 °C em banho de gelo . Em seguida foram adicionados 2,0 equiv. (0,12 mL) de trietilamina e 2,0 equiv. (0,64 mL) de cloreto de mesila. A mistura reacional permaneceu em agitação por 20 minutos, correspondente ao tempo necessário para adicionar o cloreto de mesila. O término da reação foi evidenciado por CCD. Foi adicionada água destilada (8 mL) ao meio reacional e a mistura foi então extraída com diclorometano (3x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto resultante, mesilato **46a**, foi obtido em um rendimento > 99 % e foi utilizado para a etapa seguinte sem purificação por coluna cromatográfica.

**Mesilato 46a:** Metanossulfonato de {2-etil-3-[4-(metanossulfonil)-fenil]oxiran-2-il}-metil: *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3000, 1351, 1295, 1171, 1148, 958, 852  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,96 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 7,54 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 4,43 (dd,  $J_1 = 11,7$  Hz,  $J_2 = 11,7$  Hz, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,42 (m, 2H), 0,90 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 140,7, 140,0, 127,4, 127,3, 69,8, 64,4, 61,2, 44,5, 38,0, 20,3, 8,79.



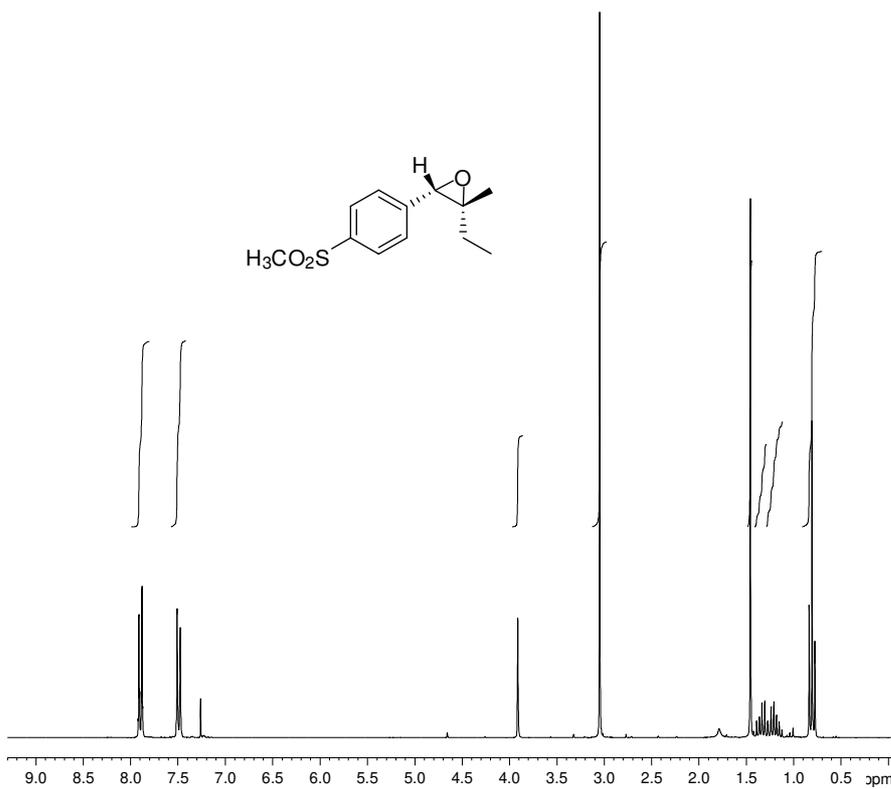
#### 9.4.7 PREPARAÇÃO DO EPÓXIDO 49



Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,103 g do mesilato **46a**, a atmosfera foi substituída por argônio e em seguida foram adicionados 10 mL de tetraidrofurano anidro. Em outro balão de 50 mL foram adicionados 5 equiv. (0,06 g) de  $\text{LiAlH}_4$ , a atmosfera foi substituída por argônio e adicionou-se 10 mL de THF anidro. As misturas foram então resfriadas a  $0^\circ\text{C}$ , com ajuda de um banho de gelo. Em seguida, a suspensão contendo o mesilato foi transferida para a suspensão de  $\text{LiAlH}_4$  em THF. A reação permaneceu em agitação a  $0^\circ\text{C}$  por 30 minutos e o seu término foi evidenciado por CCD. Foi adicionada lentamente uma solução de NaOH 10% (1 mL) ao meio reacional e a mistura foi então agitada a temperatura ambiente até a formação de um sólido branco. O sólido foi filtrado sob Celite<sup>®</sup>, lavado com acetato de etila (3x 20 mL). A solução resultante foi seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto resultante foi submetido à purificação por cromatografia em coluna, utilizando-se um gradiente de eluição hexano: acetato de etila (até 50:50). O epóxido **49** (0,052 g) foi obtido como um óleo viscoso, em 70 % de rendimento para duas etapas.

**Epóxido 49:** 2-Etil-2-metil-3-[4-(metanossulfonil)fenil]oxirano: (S, R)- **49**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +11.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH); para o enantiômero (R, S)- **49**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -10.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

*IV (Filme,  $\nu_{\text{max}}$ ):* 2974, 1308, 1149  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 7,93 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 3,94 (s, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,30 (m, 2H), 0,84 (t,  $J = 7,8$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 143,0, 139,4, 127,1, 65,1, 64,0, 44,5, 24,6, 21,4, 9,16. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 241.0898. Encontrado: 241.0901.



```

Current Data Parameters
NAME      nov01GWAH
EXPNO    1
PROCNO   1

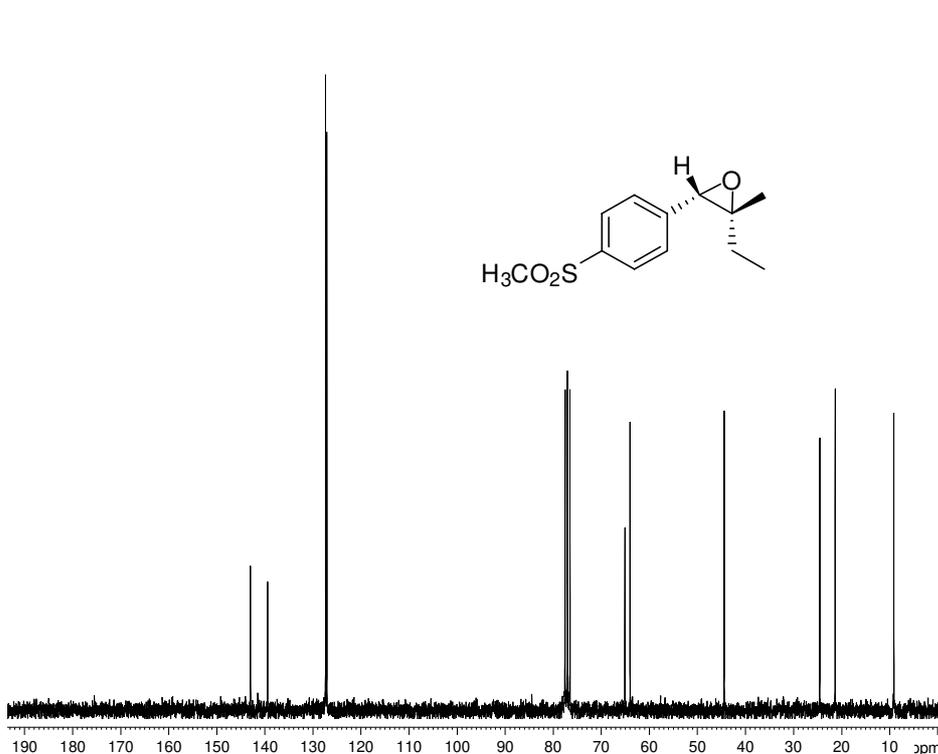
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20071101
Time     13.36
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      3342.246 Hz
FIDRES   0.101997 Hz
AQ       4.9021430 sec
RG       287.4
DW       149.600 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.0000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1313436 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do epóxido **49**.



```

Current Data Parameters
NAME      nov01gwaC
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20071101
Time     16.41
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       179
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       1149.4
DW       33.200 usec
DE       8.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
DELTA    1.8999999 sec
TD0      1

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

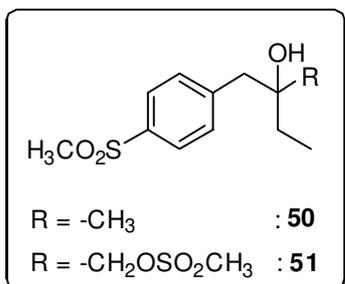
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do epóxido **49**.

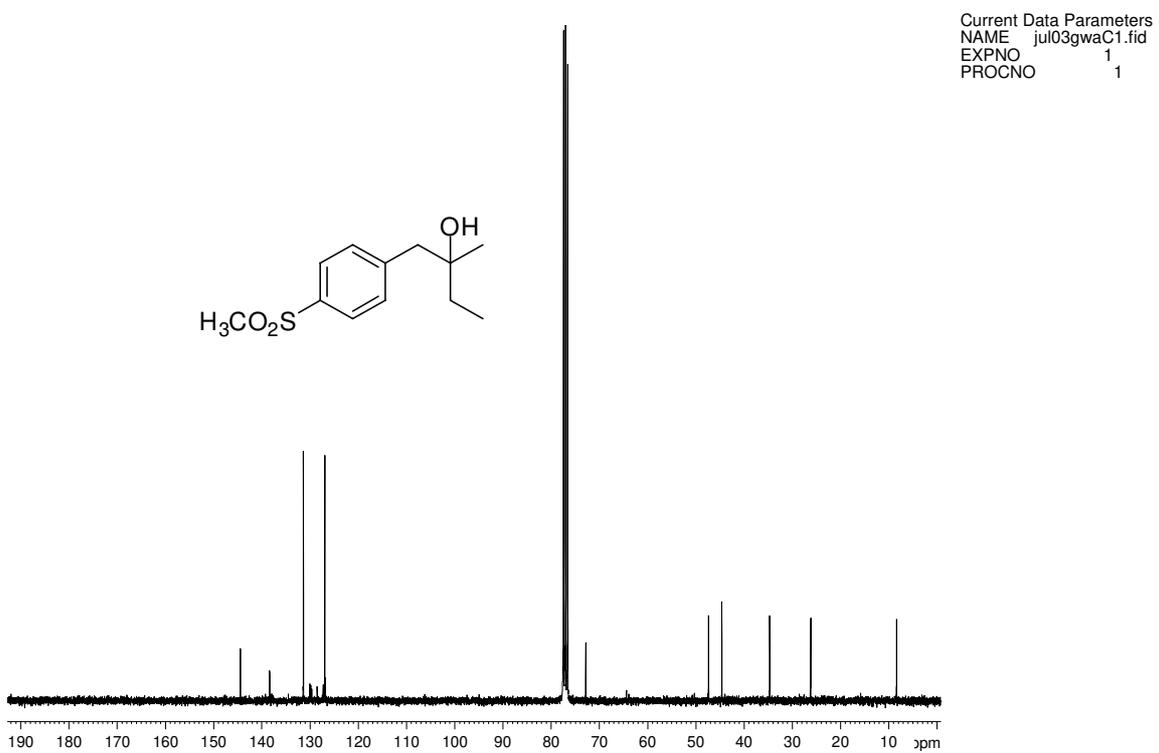
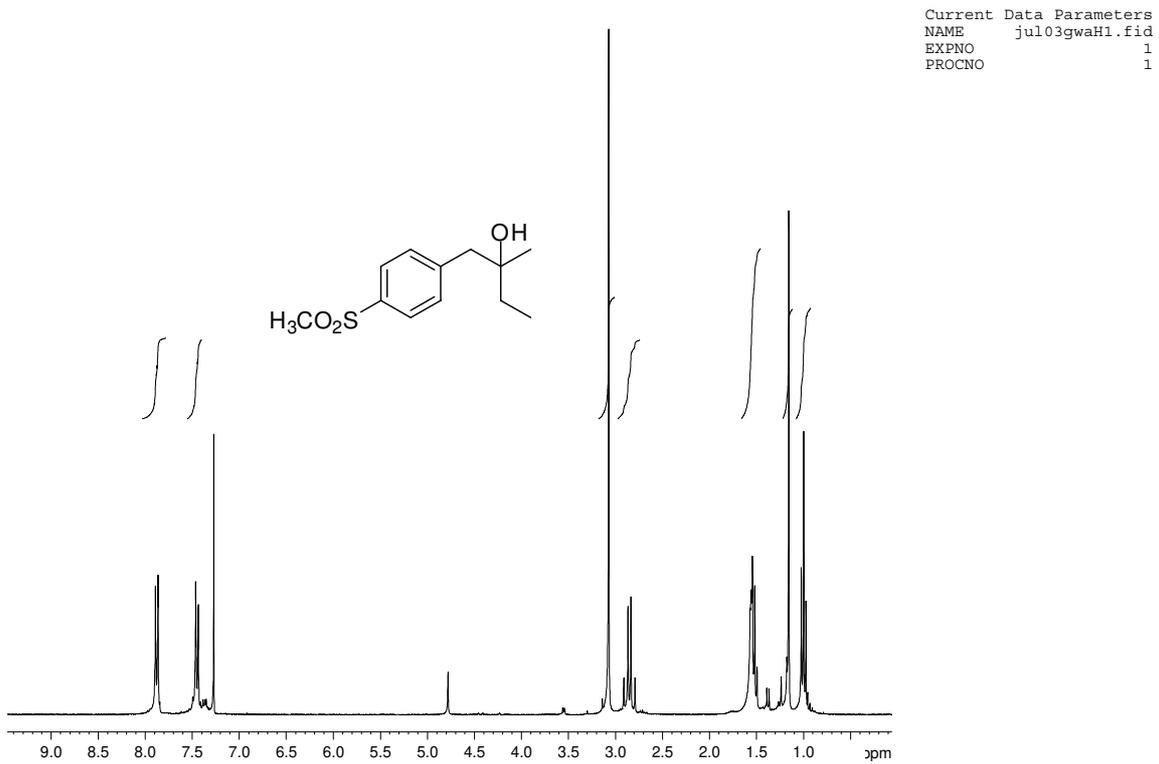
#### 9.4.8 PREPARAÇÃO DOS ALCOÓIS **50** e **51**



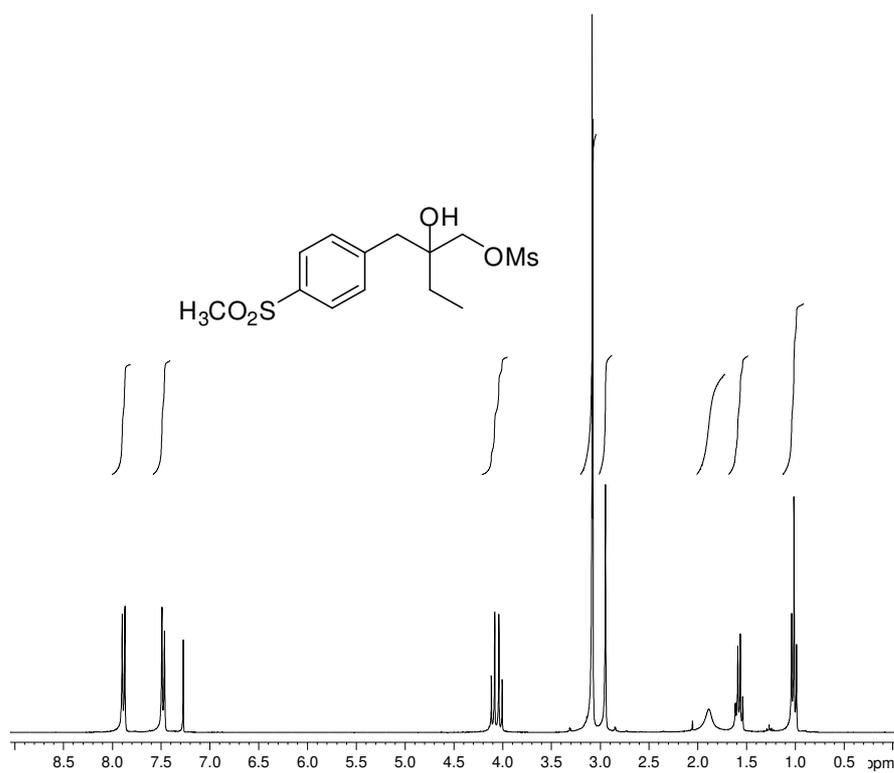
Em um reator de vidro de 200 mL foram adicionados 0,05 g do epóxido (racêmico) **46** ou mesilato **46a** (racêmico) dissolvidos em 2 mL de metanol. Em seguida foram adicionados 5 mg de Pd/C 10 %. A mistura foi submetida a uma pressão de 80 psi onde permaneceu em agitação por 6 h. O seu término foi evidenciado por CCD. Em seguida a mistura foi então filtrada sob Celite<sup>®</sup>, o filtrado foi seco sob sulfato de sódio anidro e o solvente concentrado sob pressão reduzida. O bruto resultante foi submetido à purificação por cromatografia em coluna, utilizando-se um gradiente de eluição hexano: acetato de etila (até 40:60). O álcool **50** (40,3 mg) foi obtido como um óleo viscoso, em 80 % de rendimento. Já o composto **51** foi submetido às condições de oxidação sem prévia purificação por coluna cromatográfica.

**Álcool 50:** 2-Metil-1-[4-(metanossufonil)fenil]butan-1-ol: *RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:* 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,85 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13,2 Hz, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:* 144,4, 138,4, 131,4, 127,0, 72,8, 47,4, 44,6, 34,7, 26,2, 8,36.

**Álcool 51:** Metanossulfonato de 2-hidroxi-2-[4-(metanossulfonil)benzil]-butil: *RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:* 7,88 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 4,06 (dd, *J*<sub>1</sub> = 10,2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10,2 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 1,88 (sl, 1H), 1,57 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

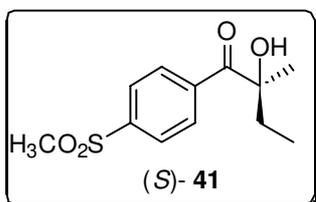


Current Data Parameters  
NAME jun29gwaH.fid  
EXPNO 1  
PROCNO 1



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do álcool 51.

#### 9.4.9 PREPARAÇÃO DA $\alpha$ -HIDROXICETONA **41**

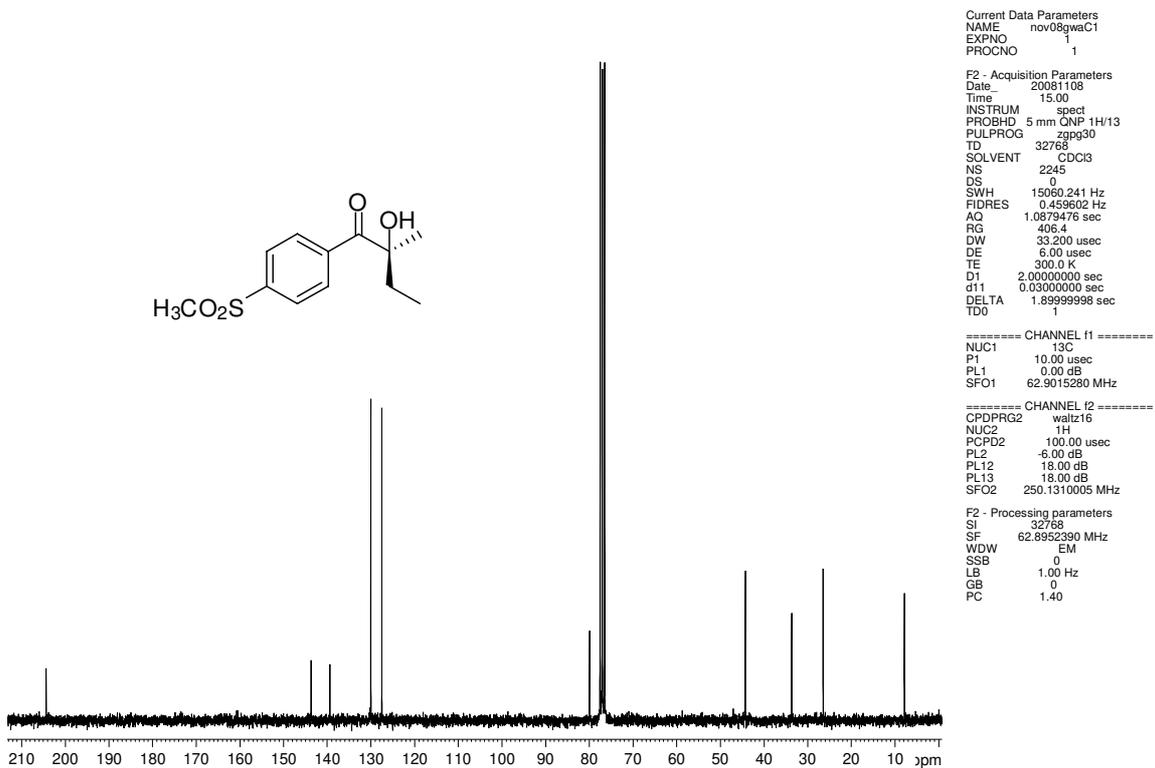
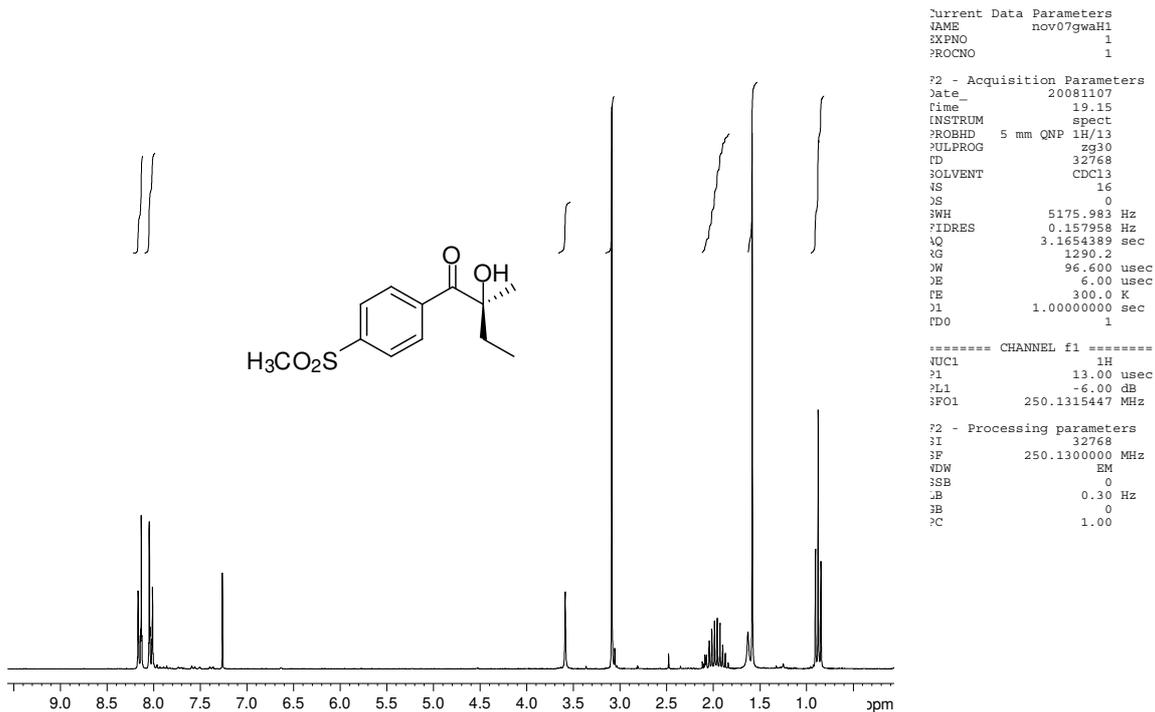


Em um balão de 25 mL foram adicionados 20 mol % (4,1 mg) de acetato de paládio e 20 mol % (6,7 mg) do ligante batocuproína. Em seguida foram adicionados 3 mL de água destilada e a mistura permaneceu em agitação magnética e a temperatura ambiente por 24 h.

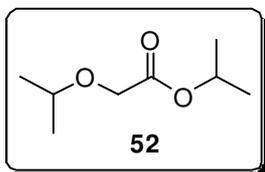
Após, adicionou-se à mistura inicial, 18 mg do epóxido **49**, a temperatura foi elevada até 100 °C e a atmosfera foi trocada por oxigênio. A reação permaneceu nestas condições por 30 h e o seu término foi monitorado por CCD. A temperatura foi resfriada até a ambiente e adicionou-se 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída 3x com acetato de etila (5 mL). As fases orgânicas foram combinadas, a solução foi seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando um gradiente de eluição hexano: acetato de etila (até 45:55). O cetona **41** (10,6 mg) foi obtida como um óleo viscoso, em 55 % de rendimento.

**$\alpha$ -Hidroxicetona 41:** 2-Hidroxi-2-metil-1-[(4-metanossulfonil)fenil]-butan-1-ona: (S)- **41**:  $[\alpha]_D^{25} = -18.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH); para o enantiômero (R)- **41**:  $[\alpha]_D^{25} = +17.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

IV (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3493, 2970, 2929, 1683, 1307, 1148  $\text{cm}^{-1}$ . RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 8,15 (m, 2H), 8,04 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 0,88 (t,  $J = 6,2$  Hz, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 204,3, 143,7, 139,4, 130,0, 127,5, 80,0, 44,3, 33,7, 26,4, 7,86. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 279.0667. Encontrado: 279.0656.



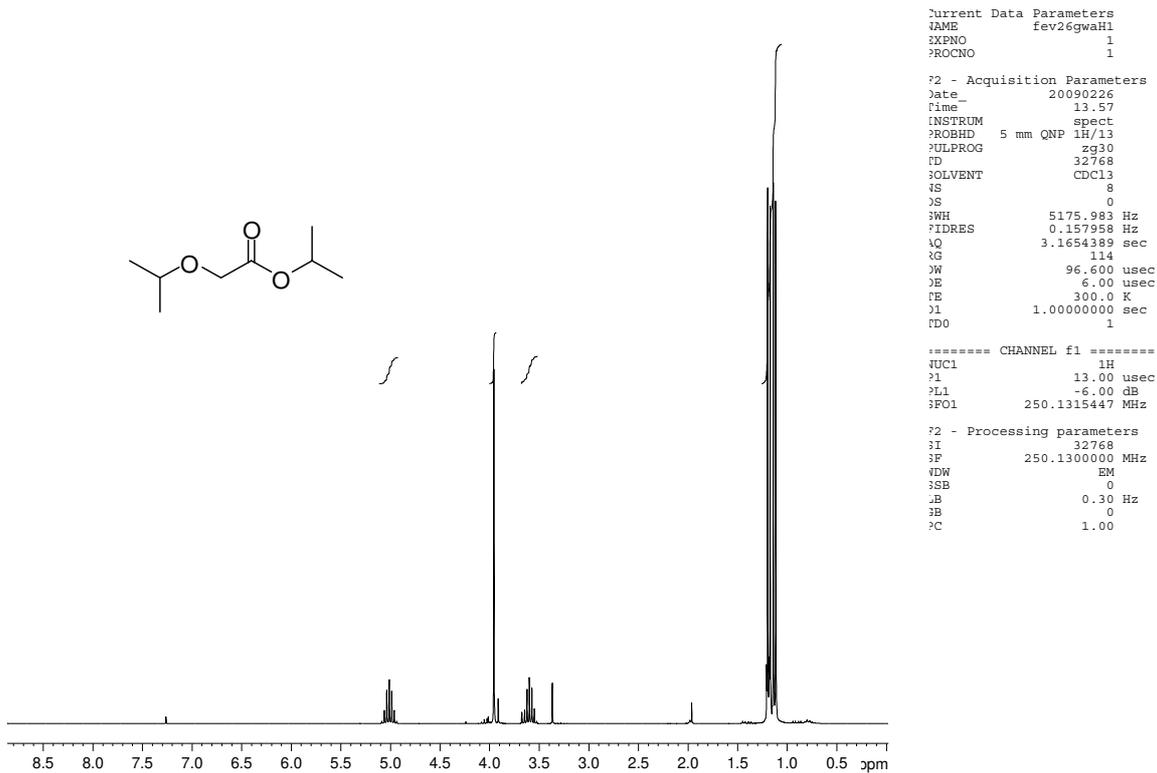
#### 9.4.9.1 PREPARAÇÃO DO ÉSTER 52



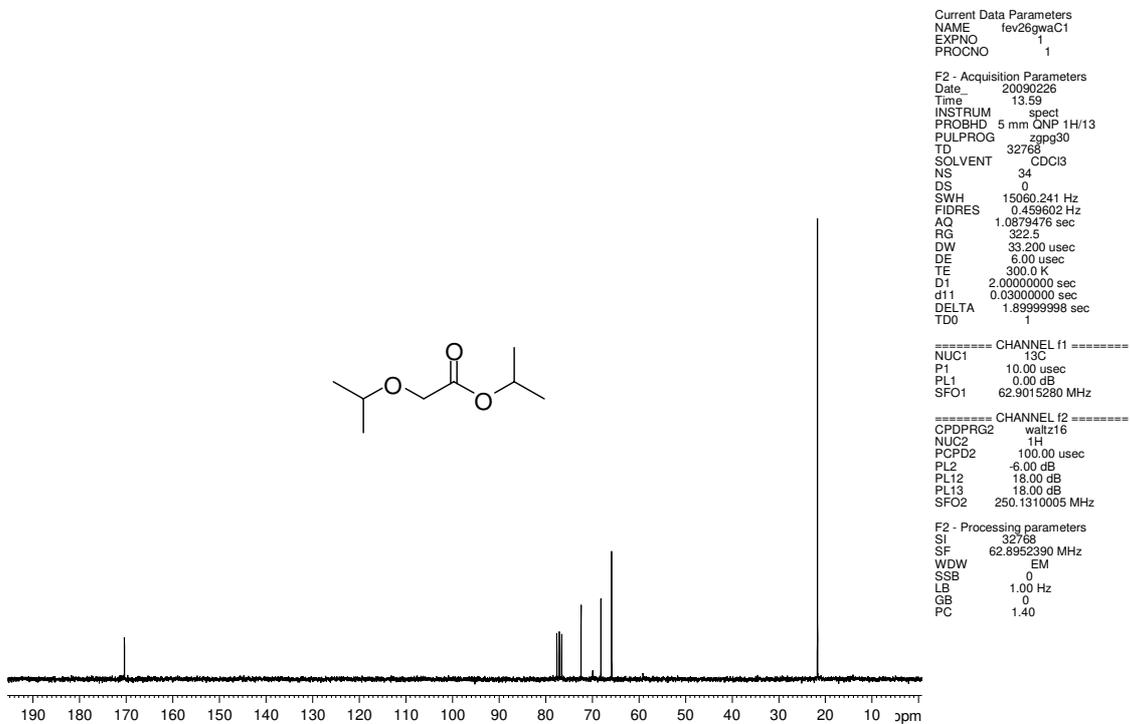
Em um balão de 250 mL foram adicionados 150 mL de isopropanol e, em seguida, adicionou-se lentamente 0,3 g de sódio metálico. A mistura foi aquecida até o refluxo quando se adicionou 400 mg de bromoacetato de metila durante 2 h.

A reação permaneceu nestas condições por 48 h. A temperatura foi resfriada até a ambiente e o resíduo foi concentrado sob pressão reduzida. O bruto resultante foi extraído em água gelada (20 mL) e acetato de etila (2x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas, a solução foi seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto resultante foi submetido à filtração por cromatografia em coluna, utilizando-se hexano: acetato de etila 40 %. O éster **52** (0,408 g) foi obtido como um óleo transparente, em 97 % de rendimento.

**Éster 52:** 2-Isopropoxiacetato de isopropila: *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 1747  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 5,01 (hept,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,60 (hept,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 1,18 (d,  $J = 6,3$  Hz, 6H), 1,12 (d,  $J = 6,2$  Hz, 6H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 170,4, 72,4, 68,2, 65,9, 21,7.

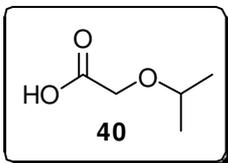


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do éster **52**.



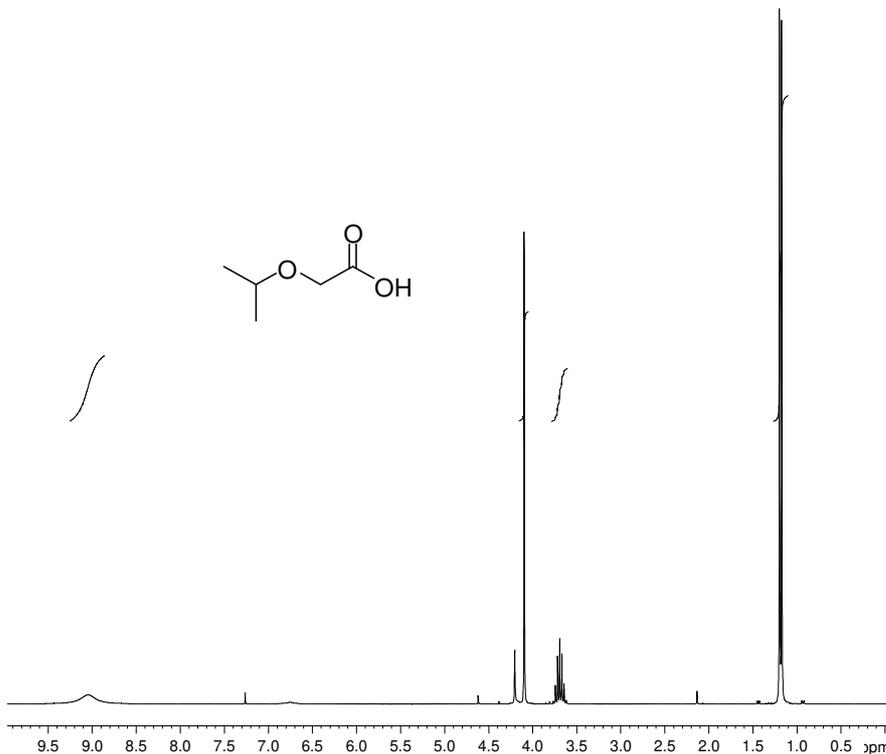
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do éster **52**.

#### 9.4.9.2 PREPARAÇÃO DO ÁCIDO ISOPROPOXIACÉTICO **40**



Em um balão de 100 mL foram adicionados 200 mg de **52** dissolvidos em 15 mL de metanol. A mistura foi mantida em agitação quando se adicionou 2 mL de NaOH 10% durante 8 minutos. A reação permaneceu nestas condições por 20 minutos. O resíduo foi concentrado sob pressão reduzida. O bruto resultante foi lavado com água gelada (10 mL) e extraído com acetato de etila (2x 15 mL). As fases orgânicas foram combinadas, a solução foi seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O ácido **40** (0,140 g) foi obtido como único produto, apresentando-se como um óleo transparente, em 95 % de rendimento.

**Ácido 40:** Ácido isopropoxiacético. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3444, 2982, 1724, 1115  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 9,04 (sl, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,69 (hept,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 1,18 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 175,4, 73,1, 65,1, 21,6.



```

Current Data Parameters
NAME      nov06gwaH
EXPNO    1
PROCNO   1

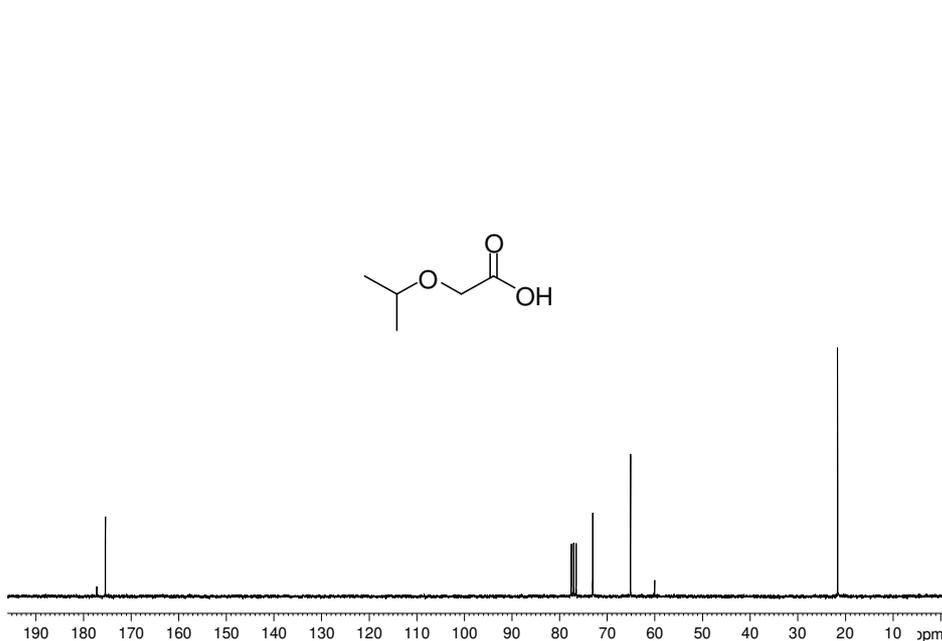
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20071106
Time     18.28
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       181
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
d1       1.00000000 sec
TD0      1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1     -6.00 dB
SFO1    250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do ácido 40.



```

Current Data Parameters
NAME      nov06gwaC
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20071106
Time     19.07
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       129
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       406.4
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
d1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1
  
```

```

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

```

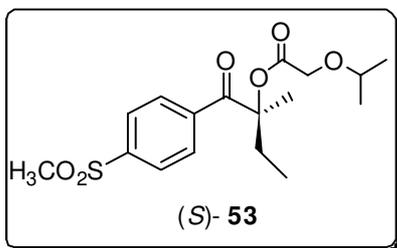
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2     -6.00 dB
PL12    18.00 dB
PL13    18.00 dB
SFO2    250.1310005 MHz
  
```

```

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
  
```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do ácido 40.

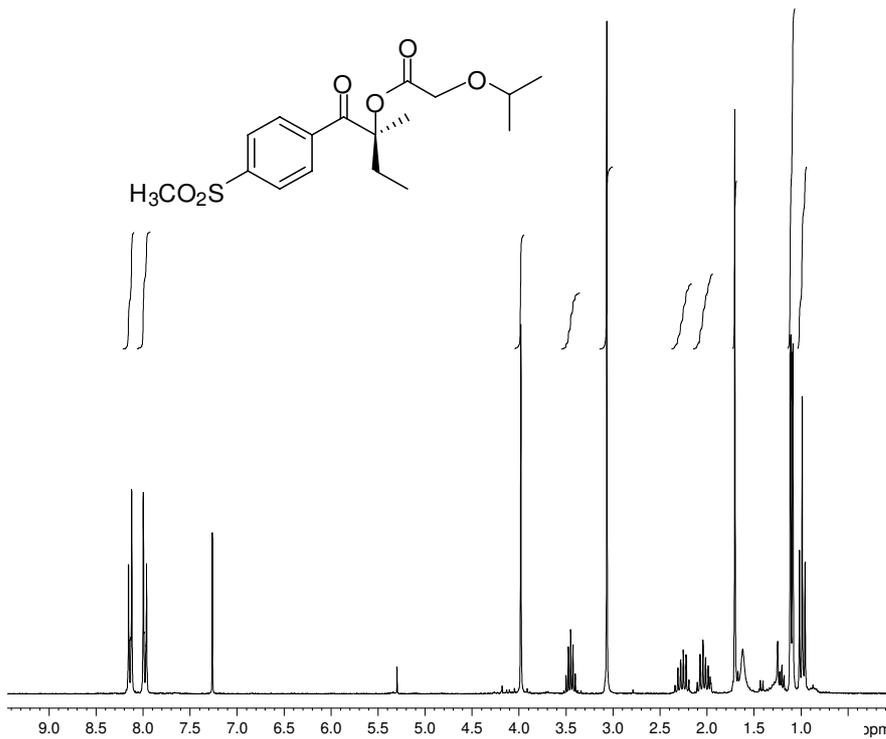
### 9.4.9.3 PREPARAÇÃO DO CETOÉSTER **53**



Em um balão de 10 mL foram adicionados 5,3 mg (0,045 mmol) de **40** e 1 cristal de DMAP, dissolvidos em 3 mL de dicloroetano. A mistura foi resfriada a 0 °C quando adicionou-se a cetona **41** (8 mg). Em seguida foram adicionados 1,5 equiv. (5,7 mg; 0,045 mmol) de DPC durante 3 h. Elevou-se a temperatura até a ambiente e a reação permaneceu nestas condições por 10 h. Constatou-se por CCD o consumo do material de partida. O resíduo foi concentrado sob pressão reduzida. Extraíu-se o bruto resultante em água (5 mL) e acetato de etila (2x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas, a solução foi seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por coluna cromatográfica (até 45:55), utilizando-se um gradiente de eluição hexano: acetato de etila. O cetoéster **53** (8 mg) foi obtido como um sólido branco, em 70 % de rendimento.

**Cetoéster 53:** Acetato de 1-etil-1-metil-2-[(4-metanossulfonil)fenil]-2-oxietil-2-(etoximetila): (S)- **53**:  $[\alpha]_D^{25} = -19.0^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH); lit.  $[\alpha]_D^{25} = -19.3^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH); para o enantiômero (R)- **53**:  $[\alpha]_D^{25} = +18.8^\circ$  ( $c = 1.0$ , MeOH).

*RMN de  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm:* 8,15 (m, 2H), 7,99 (m, 2H), 3,99 (d,  $J = 2,5$  Hz, 2H), 3,46 (hept,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,11 (dd,  $J_1 = 3,5$  Hz,  $J_2 = 6,0$  Hz, 6H), 1,00 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}C$  (62.5 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  ppm:* 197,9, 170,1, 143,4, 139,4, 129,2, 127,5, 87,5, 72,8, 65,8, 44,3, 30,6, 21,7, 21,6, 21,2, 7,60. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $C_{17}H_{24}O_6S$  ( $M + Na^+$ ): 379.1191. Encontrado: 361.1032.



```

Current Data Parameters
NAME      mar12gwaH2
EXPNO     1
PROCNO    1

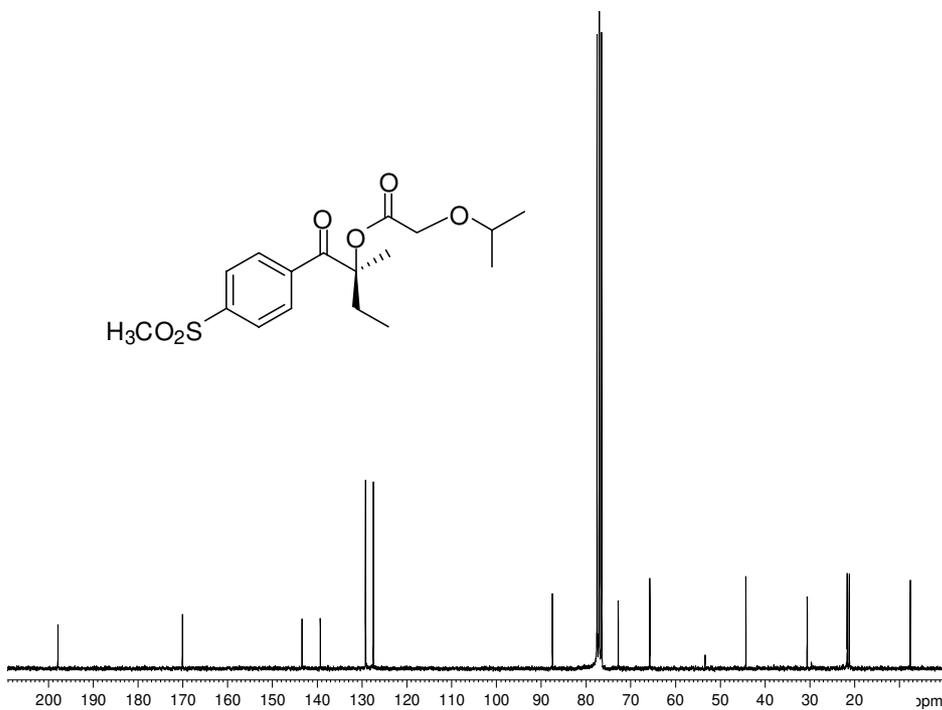
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20090312
Time      14.15
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         1149.4
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.0000000 sec
TDO        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do cetoéster **53**.



```

Current Data Parameters
NAME      mar15gwaC
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20090316
Time      5.30
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         10000
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         512
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         3.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     2.9000010 sec
TDO        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1       62.9015290 MHz

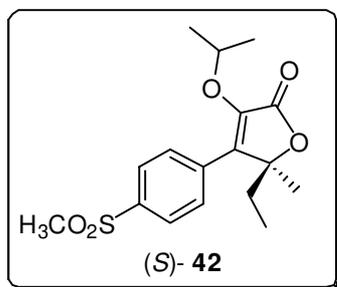
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       18.00 dB
PL13       18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do cetoéster **53**.

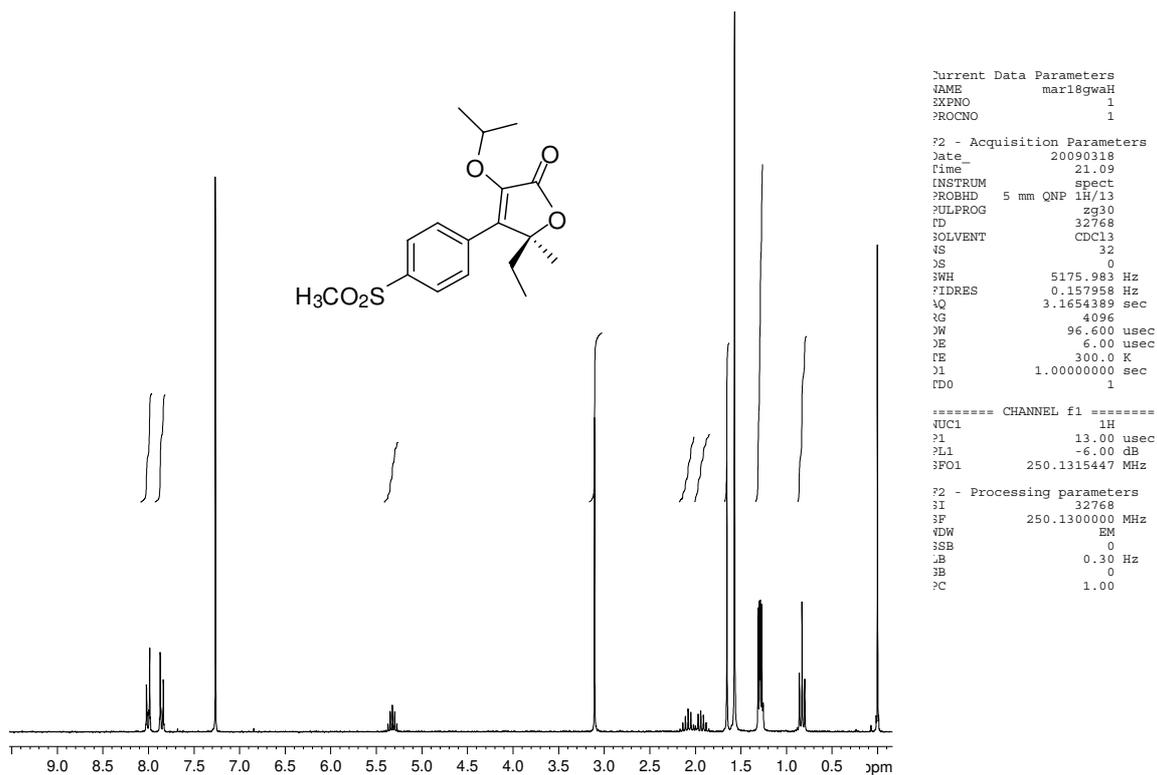
#### 9.4.9.4 PREPARAÇÃO DA LACTONA **42**



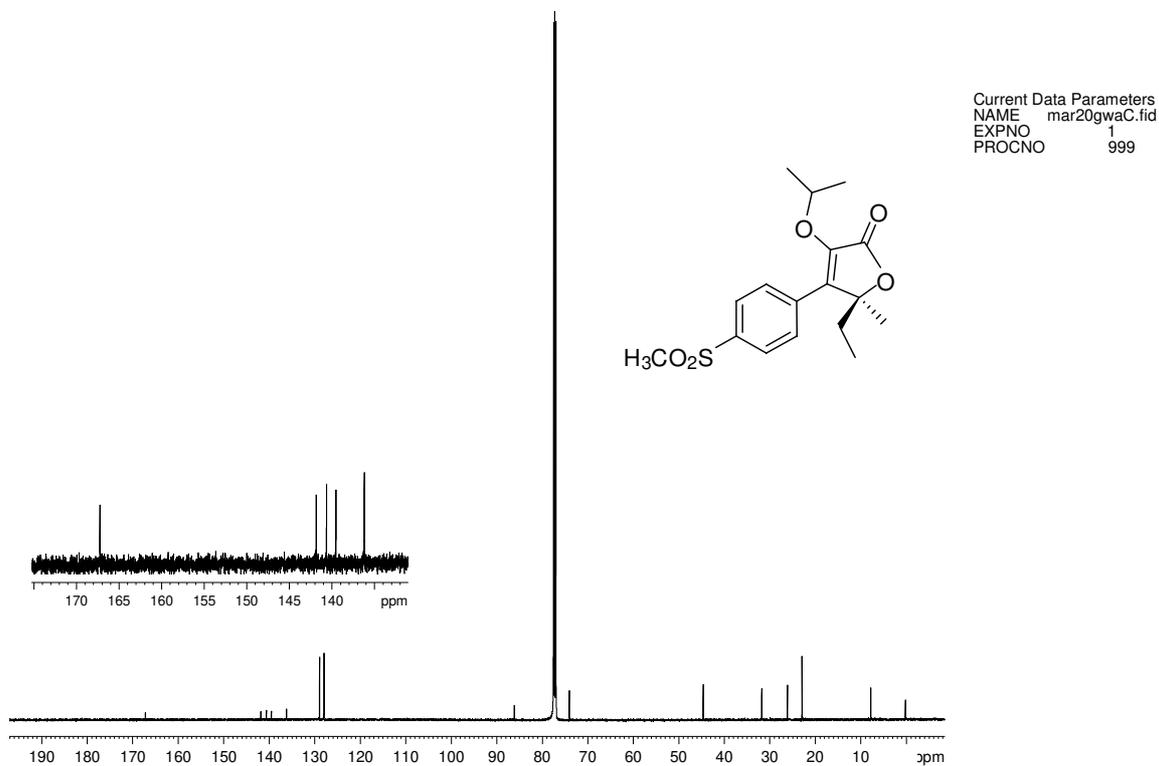
Em um balão de 10 mL sob atmosfera de argônio foram adicionados 5,0 mg de **53** e dissolvidos em 1,5 mL de acetonitrila seca e degaseificada. A esta mistura foram adicionados 1,2 equivalentes (2,5  $\mu$ L) de *i*-PrOCCF<sub>3</sub> e 1,5 equivalentes (3,2  $\mu$ L) de DBU. A temperatura foi elevada até o refluxo e a reação permaneceu nestas condições por 10 h. Constatou-se por CCD o consumo do material de partida. A temperatura foi resfriada até a ambiente e foram adicionadas 6 gotas de solução de HCl 1M. Após agitação por 1 h, extraiu-se o bruto em água (3 mL) e acetato de etila (3x 4 mL). As fases orgânicas foram combinadas, a solução foi seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi purificado por coluna cromatográfica (placa preparativa), utilizando-se uma mistura de hexano: acetato de etila (1:1). A lactona **42** (4,0 mg) foi obtida como um sólido branco, em 85 % de rendimento.

**Lactona 42:** 5-Etil-5-metil-3-etoximetil-4-[(4-metanossulfonil)fenil]-oxolan-2-ona:  
(S)- **42**:  $[\alpha]_D^{25} = -18.9^\circ$  ( $c = 1.02$ , MeOH); lit.  $[\alpha]_D^{25} = -19.0^\circ$  ( $c = 1.02$ , MeOH);  
para o enantiômero (*R*)- **42**:  $[\alpha]_D^{25} = +18.4^\circ$  ( $c = 1.02$ , MeOH).

IV (Filme,  $\nu_{max}$ ): 2978, 2931, 1754, 1152  $\text{cm}^{-1}$ . RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 8,0 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 5,32 (hept,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,07 (dq,  $J_1 = 14,8$  Hz,  $J_2 = 7,4$  Hz, 1H), 1,94 (dq,  $J_1 = 14,7$  Hz,  $J_2 = 7,3$  Hz, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,30 (d,  $J = 3,5$  Hz, 3H), 1,28 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 0,83 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).  
RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 167,0, 141,6, 140,4, 139,3, 135,9, 128,7, 127,7, 85,9, 73,8, 44,4, 31,5, 25,9, 22,7, 7,60. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>S (M + Na<sup>+</sup>): 361.1086. Encontrado: 361.0947.

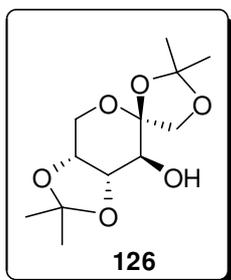


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) da lactona **42**.



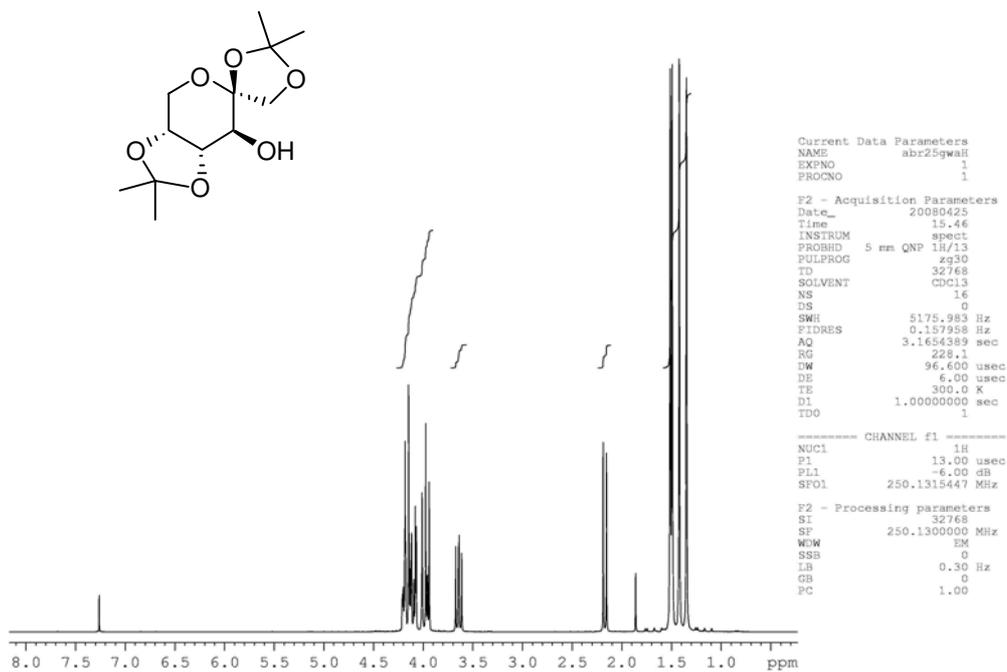
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) da lactona **42**.

#### 9.4.9.5 PREPARAÇÃO DO DIISOPROPILIDENO DERIVADO DA FRUTOSE **126**

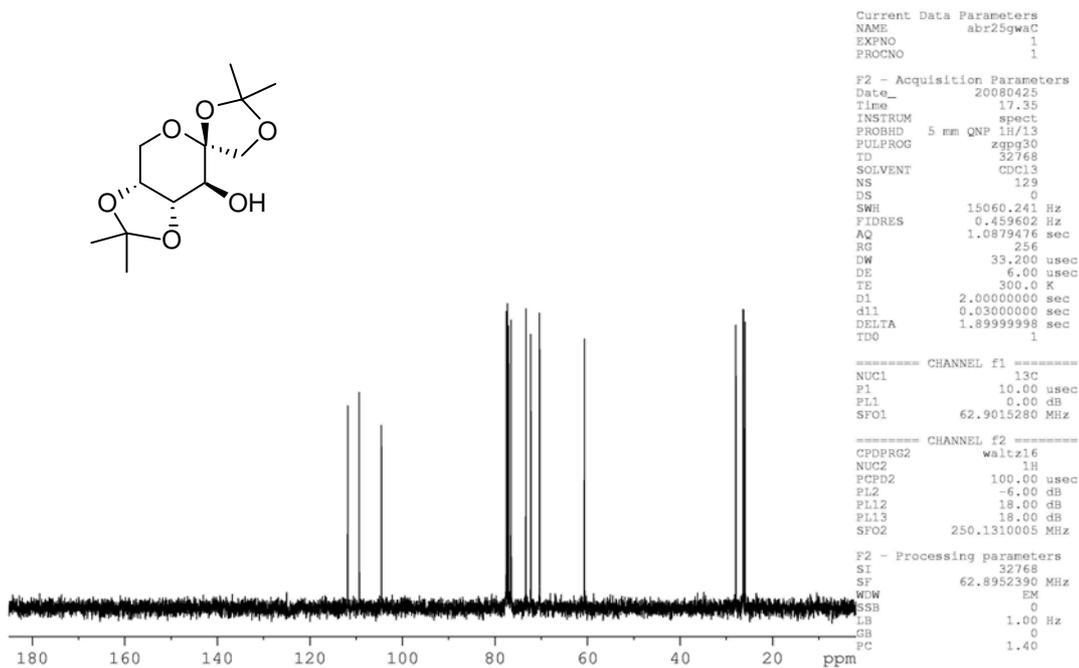


Em um balão de 500 mL foram adicionados 2,0 g de D-Frutose **54**, a atmosfera foi substituída por argônio e em seguida foram adicionados 300 mL de acetona anidra. Após adicionou-se aos poucos 0,5 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e deixou-se o sistema em agitação e a temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e o seu término foi evidenciado após 2 h. A mistura foi então resfriada a 0 °C e neutralizada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A acetona foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi redissolvido em acetato de etila e extraído com água destilada. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O bruto resultante foi recristalizado em presença de uma mistura hexano/éter etílico, para fornecer o álcool protegido **126**, como um cristal transparente, em 58 % de rendimento.

**Álcool protegido 126:** (3*aR*, 4'*S*, 7*S*, 7*aS*)-2,2,2',2'-tetrametiltetraidroespiro {[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-6,4'-[1,3]dioxolan]-7-ol. *RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 4,21-3,94 (m, 4H), 3,64 (dd,  $J_1 = 6,8$  Hz,  $J_2 = 8,1$  Hz, 1H), 2,17 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 111,8, 109,4, 104,5, 76,5, 73,3, 72,2, 70,3, 60,7, 28,0, 26,4, 26,2, 25,9.

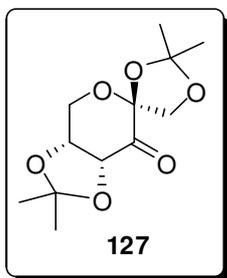


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de **126**.



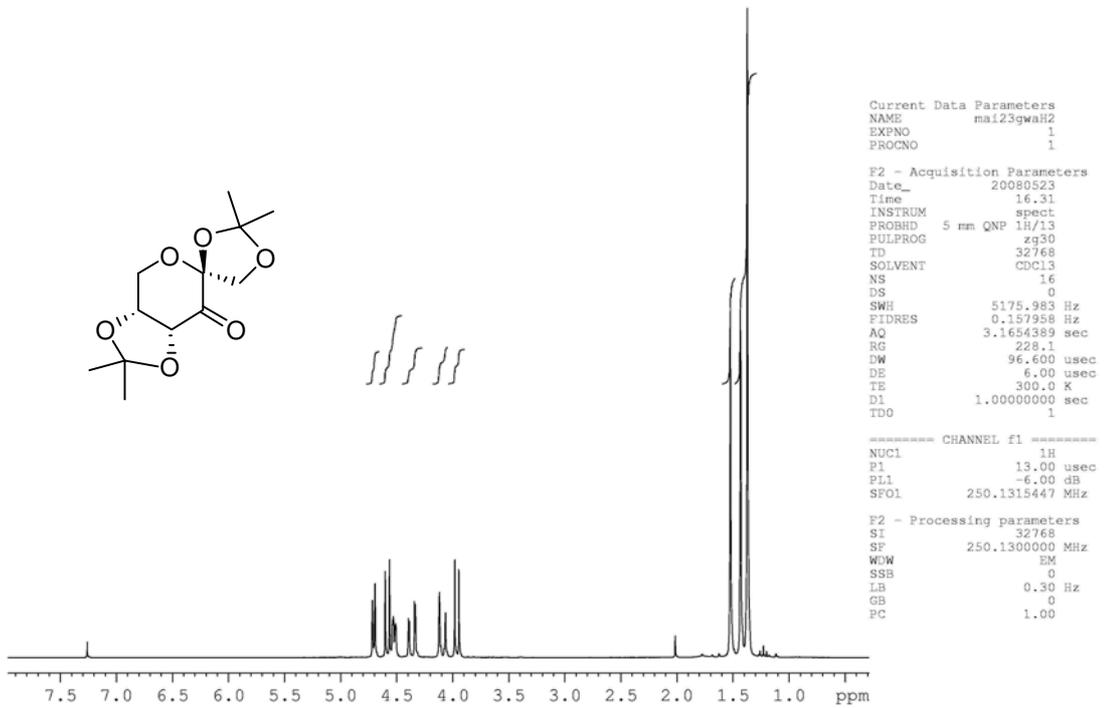
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) de **126**.

#### 9.4.9.6 PREPARAÇÃO DA CETONA **127**

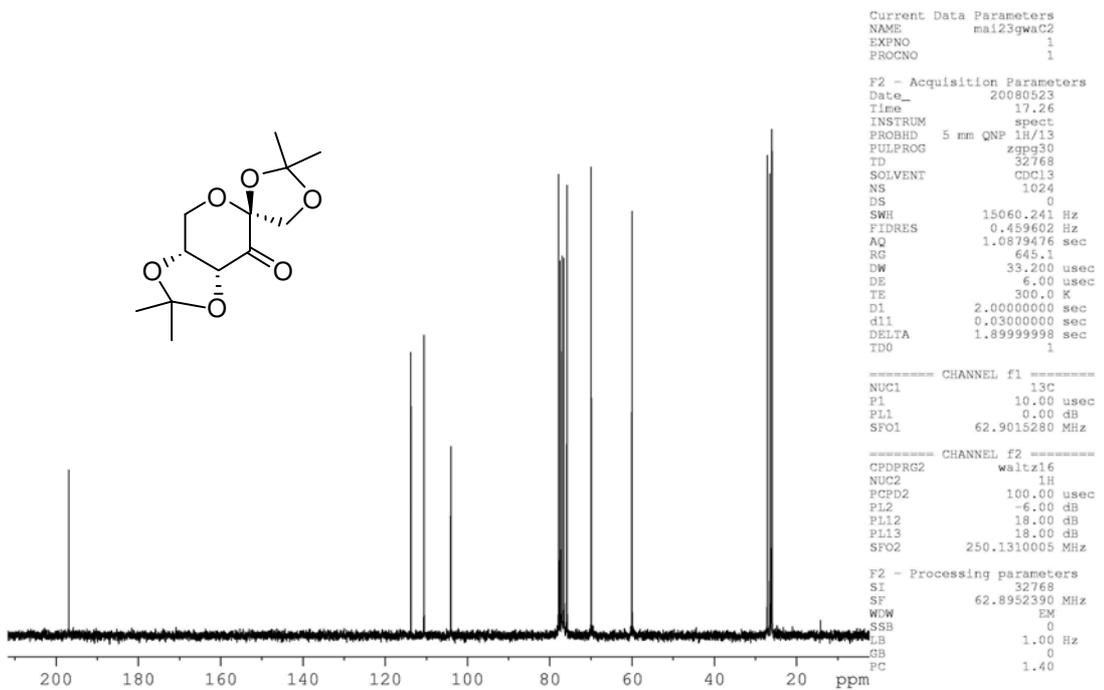


A um balão de 250 mL, contendo uma suspensão de PCC (2 equiv.) em 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sob atmosfera de argônio e refluxo, foram adicionados 2,0 g do álcool **126**, dissolvidos em 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, por um período de 4 h. A reação foi acompanhada por CCD e o seu término foi evidenciado após 8 h. A mistura foi então filtrada em Florisil<sup>®</sup>. O solvente foi evaporado e o produto foi obtido como um sólido branco, em 85 % de rendimento e com pureza satisfatória para ser utilizado na próxima etapa.

**Cetona 127:** (3a*R*, 4'*S*, 7a*S*)-2,2,2',2'-tetrametiltetradidroespiro {[1,3]dioxolo[4,5-*c*]piran-6,4'-[1,3]dioxolan]-7(7a*H*)-um. *RMN* de <sup>1</sup>*H* (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 4,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,36 (dd, *J*<sub>1</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13,5 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,37 (s, 6H). *RMN* de <sup>13</sup>*C* (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 196,9, 113,8, 110,6, 104,1, 77,9, 75,8, 69,9, 60,0, 27,1, 26,5, 26,02, 26,0.



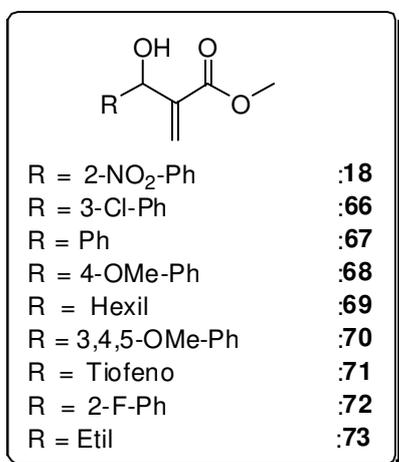
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de **127**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) de **127**.

**9.5 PARTE EXPERIMENTAL  
REFERENTE AO CAPÍTULO 7**

### 9.5.1 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH 18, 66 a 73



Em um balão de 100 mL foi adicionado o aldeído de partida (**17**, **57** a **64**) dissolvido em acrilato de metila (em excesso – 5 equivalentes) e DABCO (0,65 equivalentes). A mistura reacional foi colocada em um banho de ultrassom\* e devidamente acompanhada por CCD. Após o término da reação, o excesso de acrilato de metila foi evaporado sob pressão reduzida, o produto bruto foi redissolvido em acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de

cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto submetido à purificação por coluna cromatográfica com gradiente de eluição hexano : acetato de etila (70:30). Os adutos de MBH foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes.

\* Para a preparação dos adutos de MBH **69** e **73** a reação foi conduzida com excesso de acrilato de metila (10 equivalentes) sob agitação e líquido iônico como aditivo, a 50 °C.

**Composto 18:** ver dados espectroscópicos na parte experimental 2.

**Composto 66:** Acrilato de metil-2-[(3-cloro-fenil)(hidroxi)metil]: 89 %, óleo incolor. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 3452, 1711, 1433, 1282, 1151, 1041  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 7,36 (s, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,16 (s, 1H, OH). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 166,6, 143,4, 141,4, 134,3, 129,7, 127,9, 126,7, 124,8, 72,6, 52,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{Cl}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 249.0294. Encontrado: 249.0321.

**Composto 67:** Acrilato de metil-2-[(fenil)(hidroxi)metil]: 75 %, óleo incolor. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3448, 2949, 1711, 1446, 1270, 1155, 1041  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,30 (m, 5H), 6,31 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,45 (s, 1H, OH). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,7, 142,1, 141,4, 128,4, 127,8, 126,7, 125,8, 72,8, 51,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$  (M +  $\text{Na}^+$ ): 215.0684. Encontrado: 215.0811.

**Composto 68:** Acrilato de metil-2-[(4-metoxi-fenil)(hidroxi)metil]: 73 %, sólido amorfo. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3465, 1714, 1611, 1512, 1465, 1034  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,29 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,43 (s, 1H, OH). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,8, 159,2, 142,1, 133,4, 127,9, 125,7, 113,8, 72,8, 55,2, 51,9.

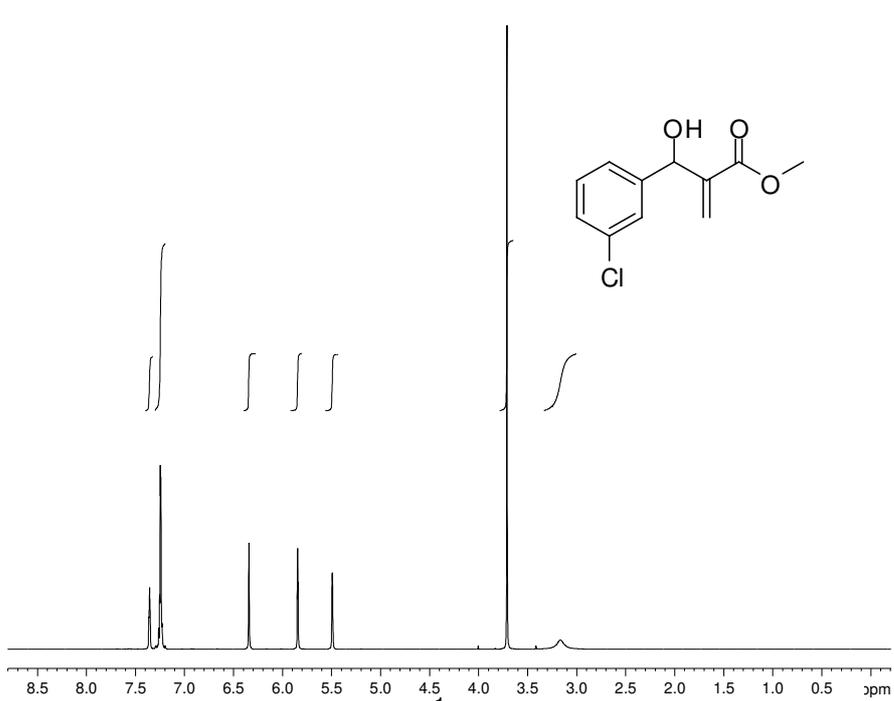
**Composto 69:** Acrilato de metil-2-[(hexil)(hidroxi)metil]: 76 %, sólido amorfo. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3452, 2929, 2855, 1707, 1290, 1155  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,20 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,37 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,47 (m, 10H), 0,86 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 167,0, 142,5, 124,9, 71,7, 51,8, 36,2, 31,7, 29,0, 25,7, 22,5, 14,0.

**Composto 70:** Acrilato de metil-2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)(hidroxi)metil]: 60 %, sólido amorfo. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3464, 1712, 1613, 1514, 1463, 1036  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,54 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,44 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,35 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,8, 153,1, 141,9, 137,2, 137,0, 125,9, 103,5, 72,9, 60,7, 55,9, 52,0.

**Composto 71:** Acrilato de metil-2-[(tiofeno)(hidroxi)metil]: 90 %, óleo amarelado. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3445, 2952, 1715, 1632 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 7,21 (dd,  $J_1 = 2,5$  Hz,  $J_2 = 3,8$  Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,73 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,73 (d,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 166,5, 145,8, 141,5, 126,8, 126,0, 125,2, 124,8, 69,1, 52,0.*

**Composto 72:** Acrilato de metil-2-[(2-fluoro-fenil)(hidroxi)metil]: 95 %, óleo incolor. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3437, 1721 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 7,42 (dt,  $J_1 = 1,9$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,10 (dt,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,85 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,62 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H). RMN de <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 166,7, 160,0 (d,  $J = 245,5$  Hz), 140,9, 129,4 (d,  $J = 8,2$  Hz), 128,4, 128,1 (d,  $J = 3,7$  Hz), 126,3, 124,1 (d,  $J = 3,5$  Hz), 115,3 (d,  $J = 21,5$  Hz), 66,7, 52,0.*

**Composto 73:** Acrilato de metil-2-[(etil)(hidroxi)metil]: 80 %, óleo incolor. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3454, 2928, 2853, 1705, 1287, 1157 cm<sup>-1</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 6,15 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,27 (q,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,00 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 1,58 (m, 2H), 0,86 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). RMN de <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 167,0, 142,3, 124,9, 72,4, 51,7, 29,0, 9,9.*



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 66.

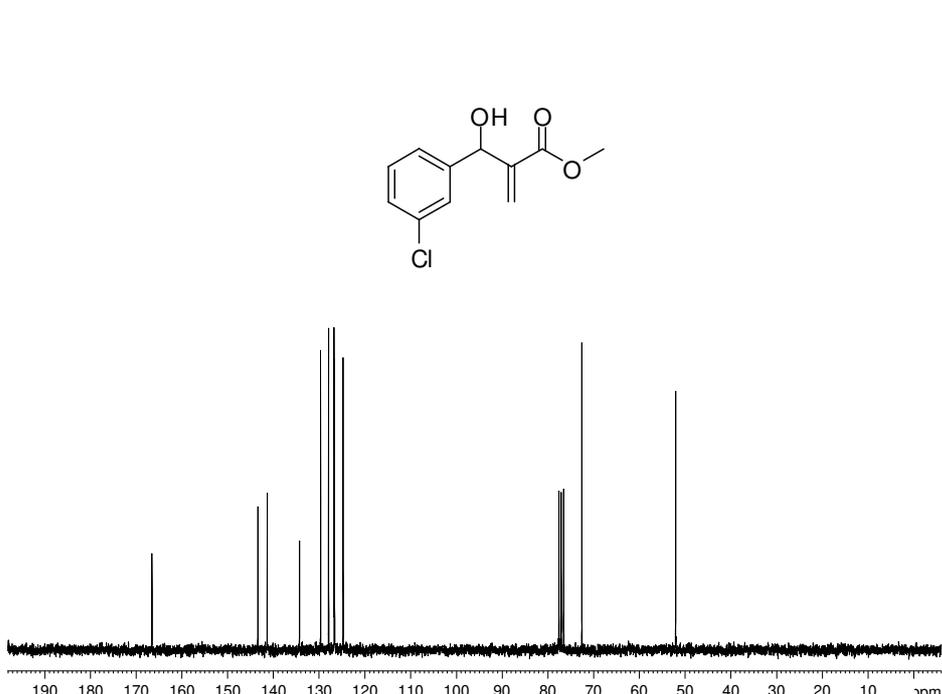
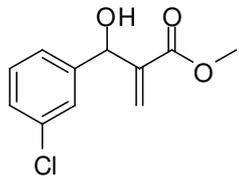
```

Current Data Parameters
NAME      jul131gwaH
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070731
Time     17.57
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       0
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       228.1
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1     -6.00 dB
SFO1    250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do aduto de MBH 66.

```

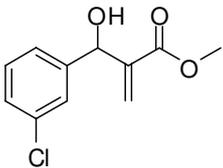
Current Data Parameters
NAME      ago01gwaC
EXPNO    1
PROCNO   1

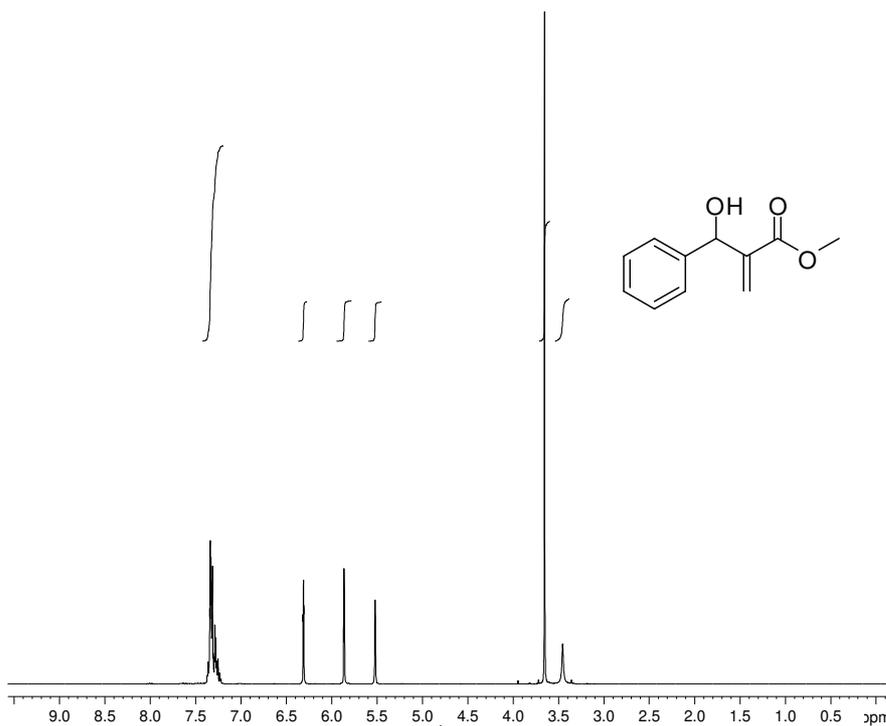
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070801
Time     18.28
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       97
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       1024
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2     -6.00 dB
PL12    18.00 dB
PL13    18.00 dB
SFO2    250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
  
```





Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH 67.

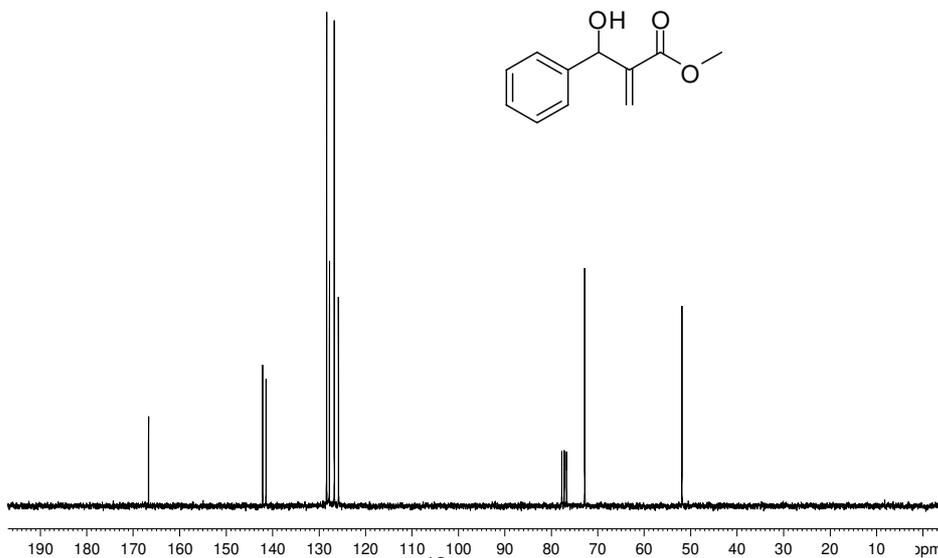
```

Current Data Parameters
NAME      dez18gwaH3
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20071218
Time     18.41
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       90.5
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.0000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH 67.

```

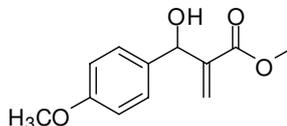
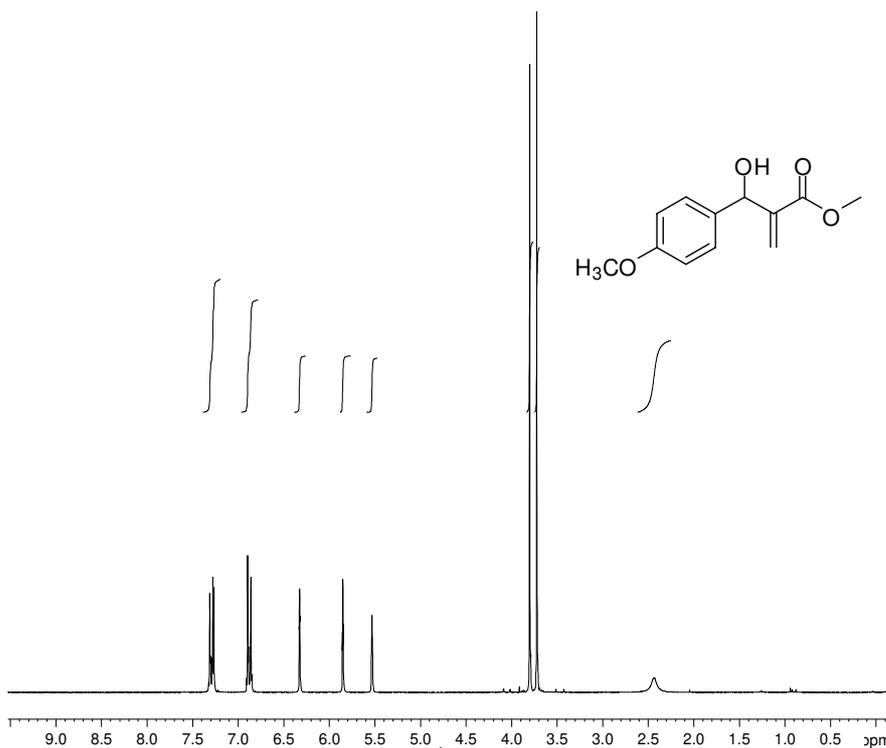
Current Data Parameters
NAME      dez20gwaC1
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20071220
Time     12.47
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       32
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       512
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
DELTA    1.8999998 sec
TD0      1

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
  
```



```

Current Data Parameters
NAME      out30gwa1
EXPNO    1
PROCNO   1

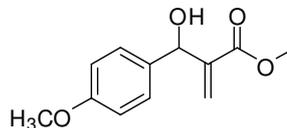
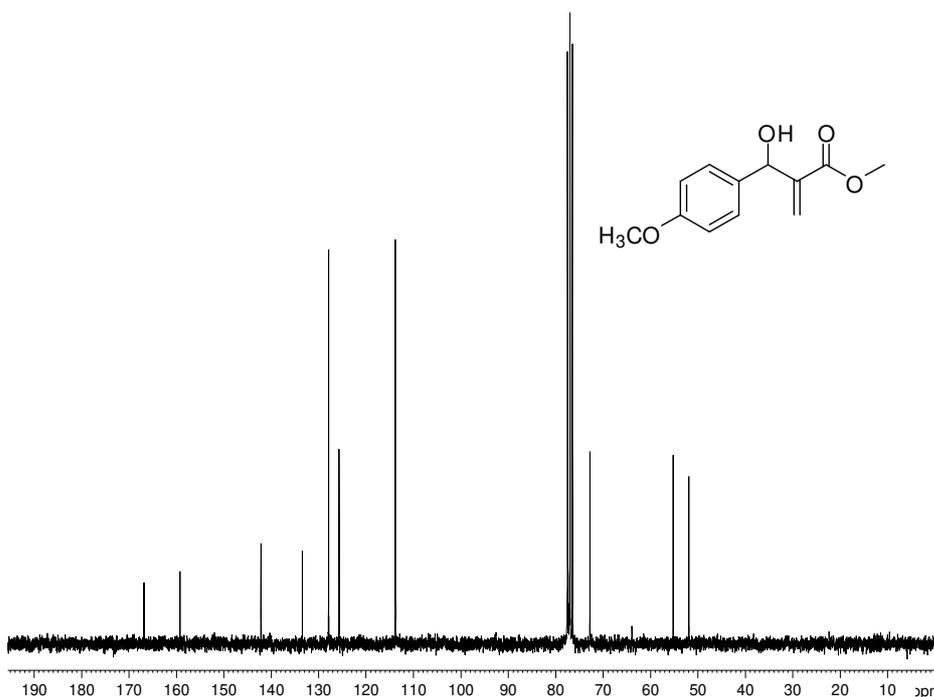
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20071030
Time     18.21
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       1024
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.0000000 sec
TD0      1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1     -6.00 dB
SFO1    250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH 68.



```

Current Data Parameters
NAME      out31gwaC1
EXPNO    1
PROCNO   1
  
```

```

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20071031
Time     13.51
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       1024
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       645.1
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1
  
```

```

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

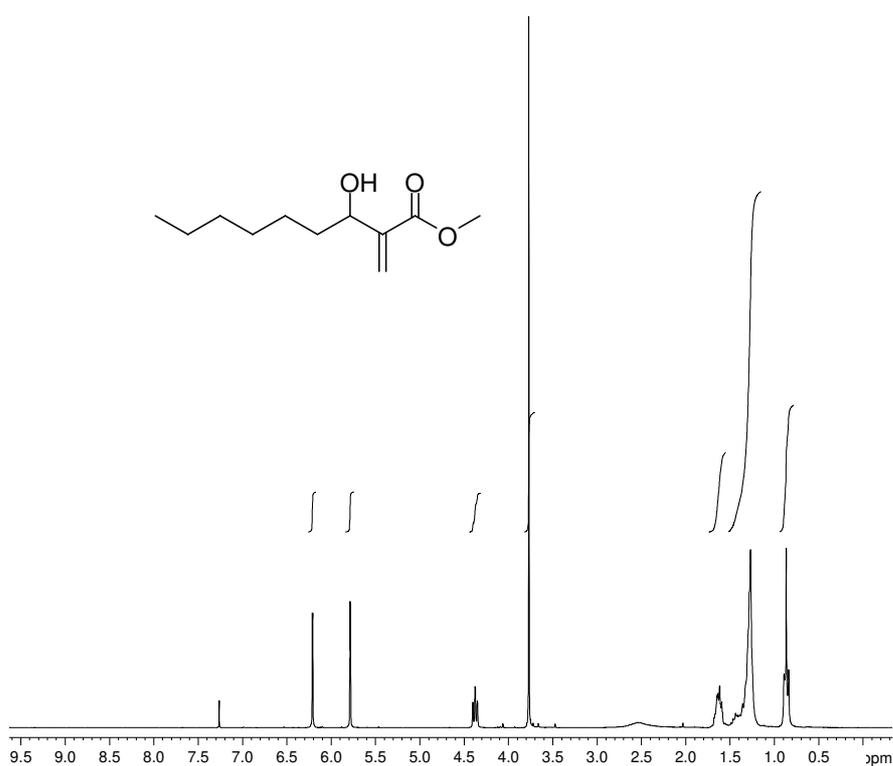
```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2     1H
PCPD2   100.00 usec
PL2     -6.00 dB
PL12    18.00 dB
PL13    18.00 dB
SFO2    250.1310005 MHz
  
```

```

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
  
```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH 68.



```

Current Data Parameters
NAME      fev21gwaH2
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20080221
Time      13.19
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
FD        32768
SOLVENT   CDCl3
NS        16
DS        0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES    0.157958 Hz
AQ        3.1654389 sec
RG        256
AW        96.600 usec
DE        6.00 usec
FE        300.0 K
D1        1.0000000 sec
TD0       1

```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        13.00 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1     250.1315447 MHz

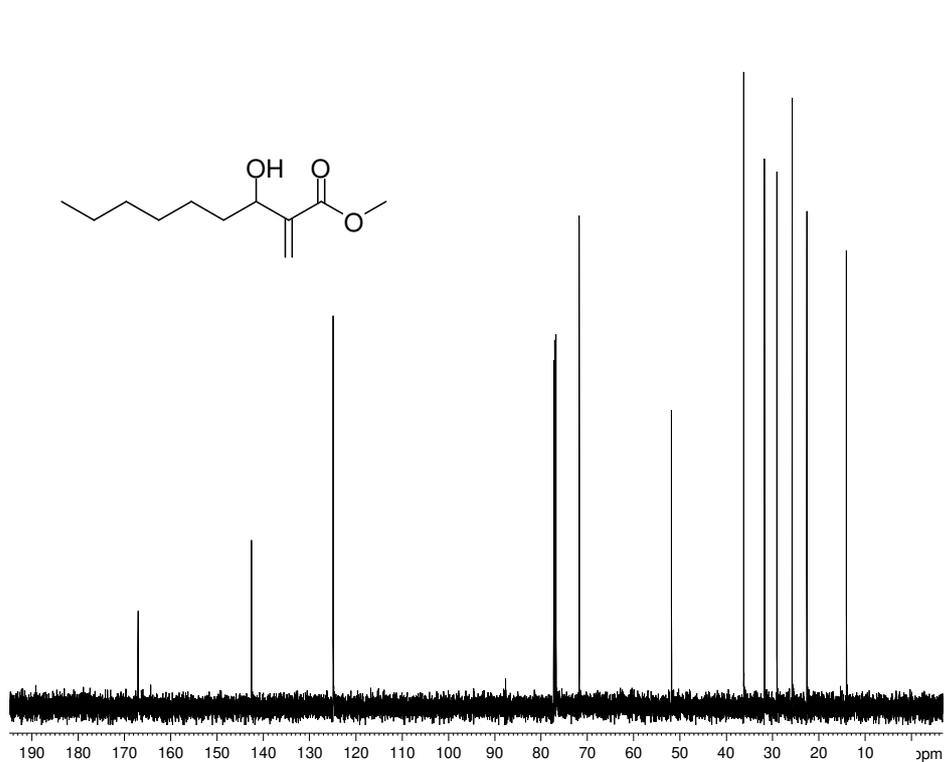
```

```

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        250.1300000 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH 69.

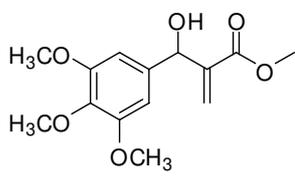
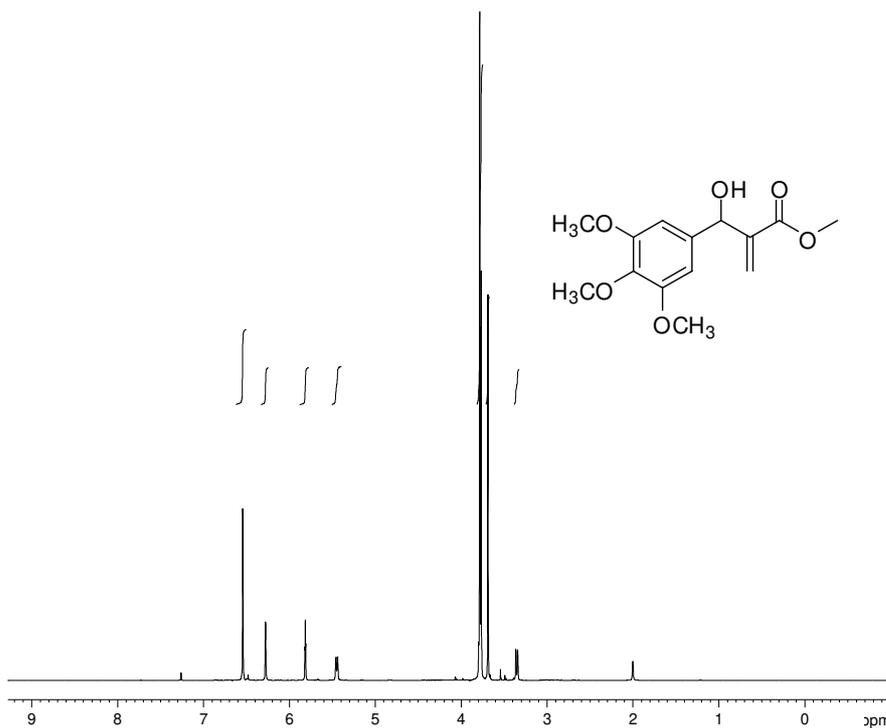


```

Current Data Parameters
NAME      fev21gwaC.fid
EXPNO     1
PROCNO    1

```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) do aduto de MBH 69.



```

Current Data Parameters
NAME      jun03gwaH
EXPNO    1
PROCNO   1

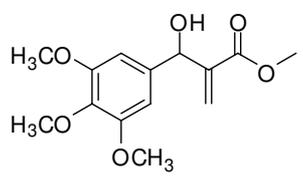
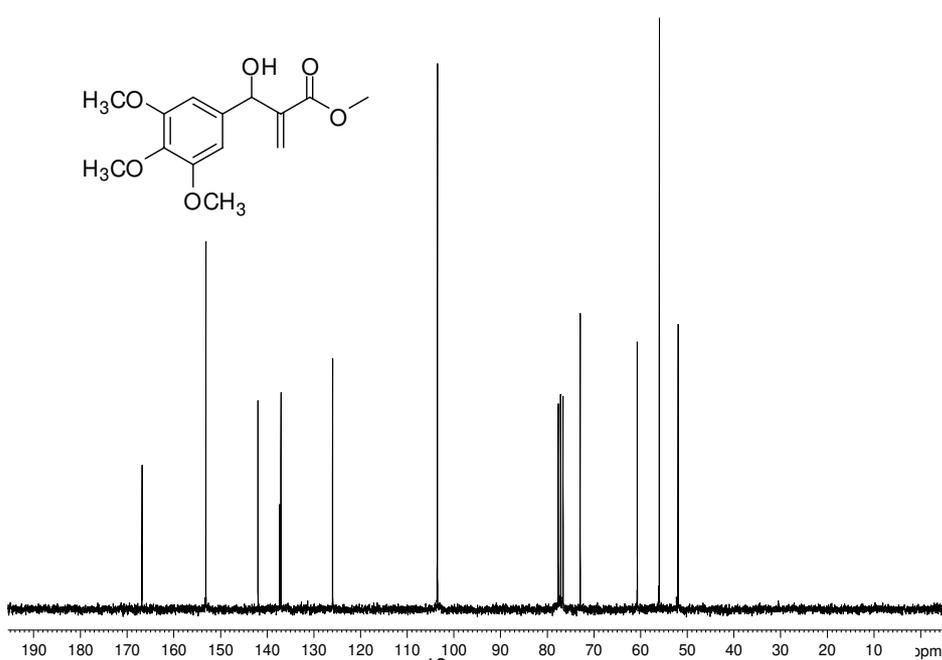
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080603
Time     18.14
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      2572.016 Hz
FIDRES   0.078492 Hz
AQ       6.3701491 sec
RG       161.3
JW       194.400 usec
JE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
FDO      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1310344 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH 70.



```

Current Data Parameters
NAME      jun04gwaC1
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080604
Time     9.37
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       256
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       256
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1

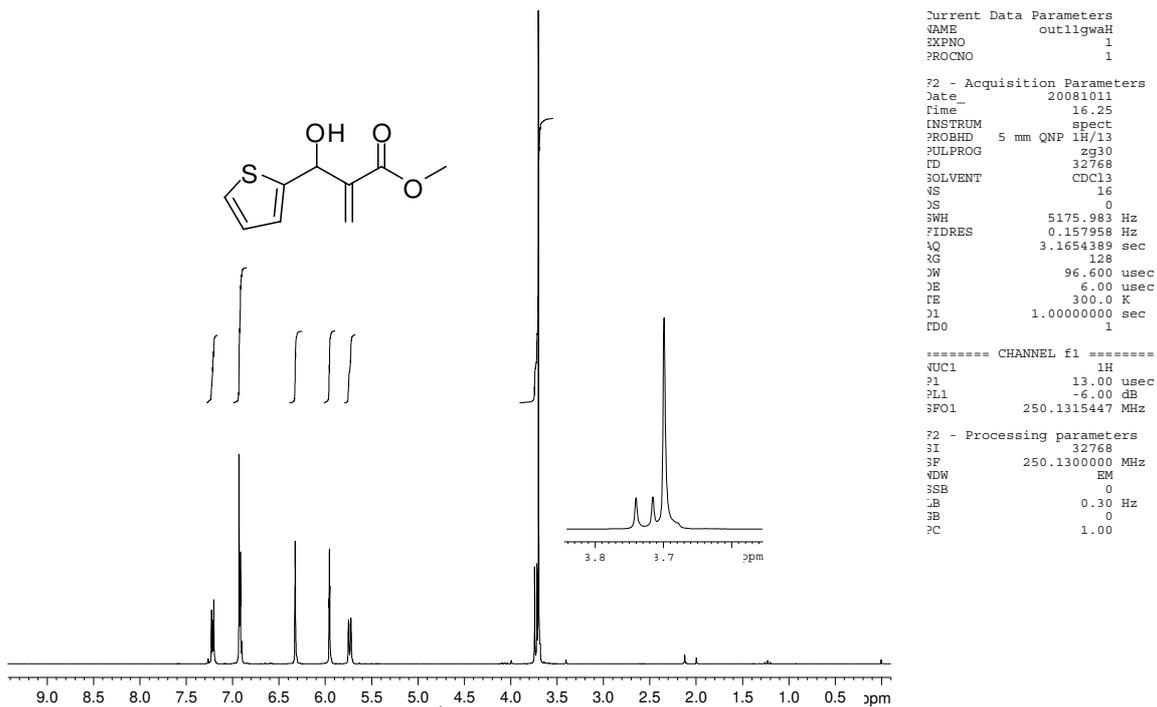
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1     62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

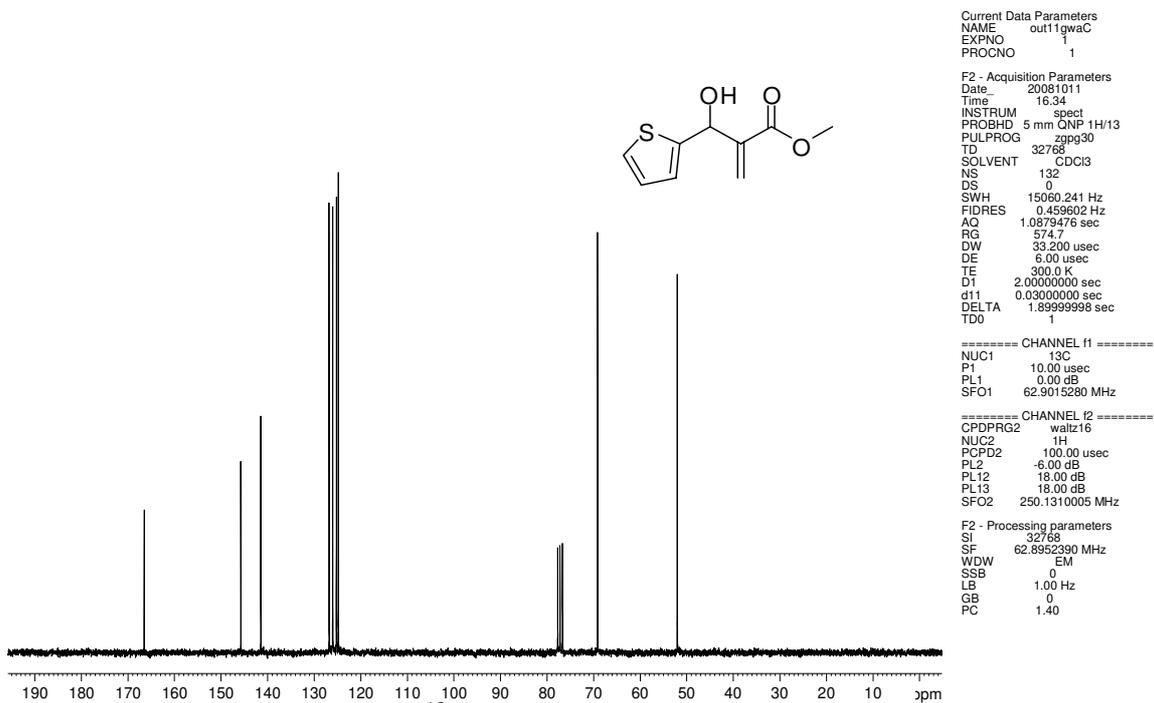
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

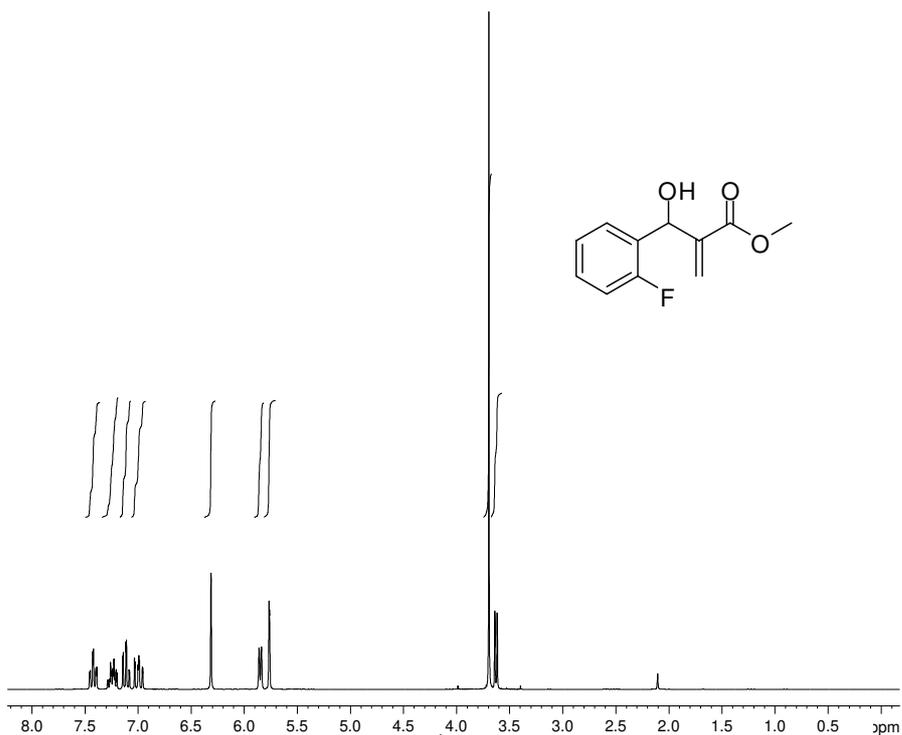
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do aduto de MBH 70.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH 71.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH 71.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH 72.

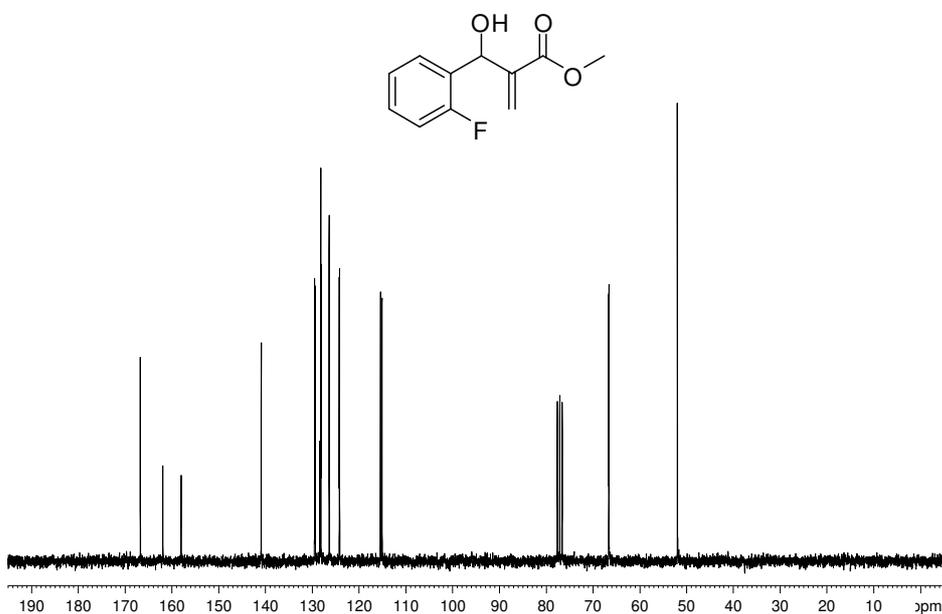
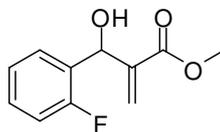
```

Current Data Parameters
NAME      ago19gwaH2
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080819
Time     18.36
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      2777.778 Hz
FIDRES   0.084771 Hz
AQ       5.8982902 sec
RG       128
DW       180.000 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.0000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1311069 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH 71.

```

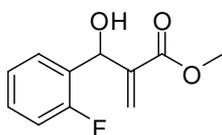
Current Data Parameters
NAME      ago19gwaC1
EXPNO    1
PROCNO   1

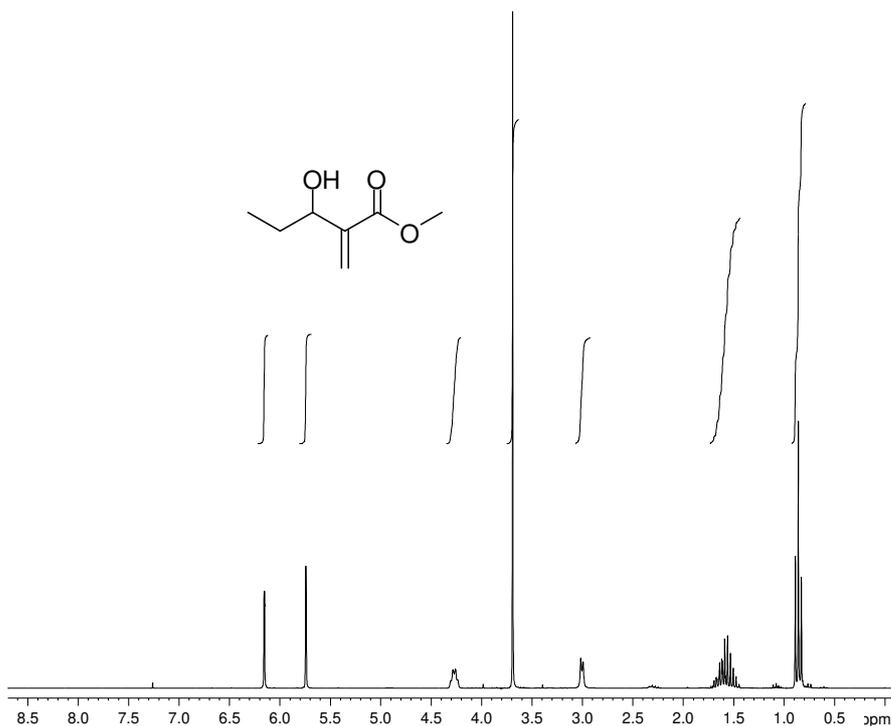
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080819
Time     18.49
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       101
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       406.4
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
DELTA    1.8999998 sec
TD0      1

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
  
```





Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH 73.

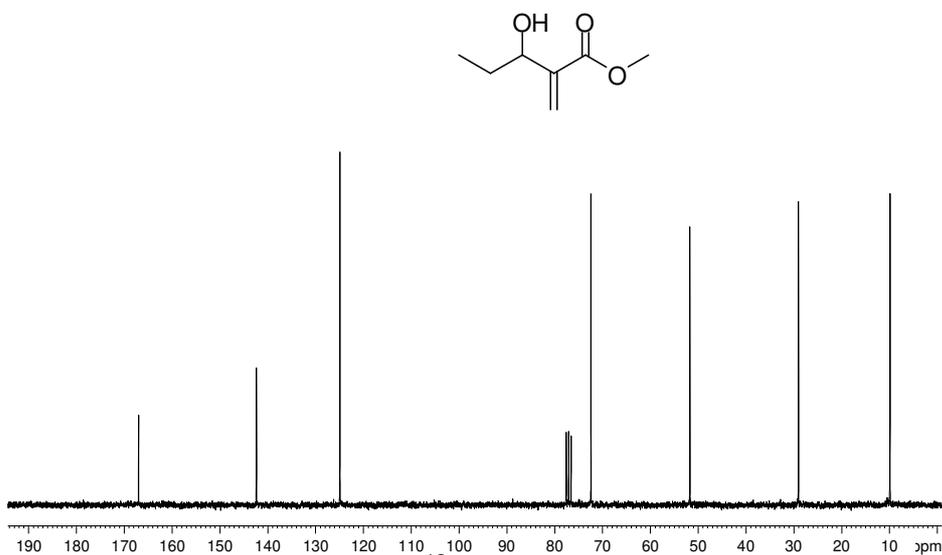
```

Current Data Parameters
NAME      jan29gwaH
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090129
Time     13.58
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       114
RW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH 73.

```

Current Data Parameters
NAME      jan29gwaC
EXPNO    1
PROCNO   1

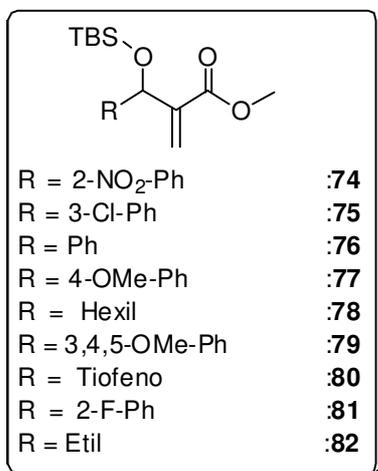
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090129
Time     14.03
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       79
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       724.1
RW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40
  
```

## 9.5.2 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS SILILADOS 74 a 82



Em um balão de 100 mL contendo o aduto de MBH (**18**, **66** a **73**), sob atmosfera de argônio, foi adicionado imidazol (2,5 equivalentes) e TBSCl (1,5 equivalentes). Para auxiliar na agitação, adicionou-se 2 gotas de dimetilformamida anidro. A mistura reacional permaneceu sob agitação mecânica por 2 - 4 h, quando através de CCD observou-se seu término. O produto foi redissolvido em acetato de etila e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. Os compostos siliados foram obtidos com excelentes rendimentos, após purificação por um *plug* de sílica (mistura hexano : acetato de etila, 85:15).

**Composto 74:** Acrilato de metil-2-[(2-nitro-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: 97 %, óleo amarelado. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2949, 2929, 2851, 1728, 1531, 1352, 1249, 1090, 837 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:* 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), -0,06 (s, 3H),. *RMN de <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:* 165,2, 148,2, 143,1, 137,5, 132,6, 129,6, 128,1, 125,0, 123,9, 66,7, 51,8, 25,7, 18,1, -5,1.

**Composto 75:** Acrilato de metil-2-[(3-cloro-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: >99 %, óleo amarelado. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2949, 2929, 2855, 1707, 1061, 841, 780 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:* 7,35 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,08 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:* 166,1, 144,8, 143,4, 133,9, 129,3, 127,5, 127,0, 125,2, 124,4, 72,1, 51,7, 25,7, 18,1, -5,0.

**Composto 76:** Acrilato de metil-2-[(fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: >99 %, óleo incolor. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2949, 2851, 1458, 1258, 1082  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 7,30 (m, 5H), 6,25 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,11 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 166,4, 143,9, 142,6, 128,0, 127,3, 127,0, 123,8, 72,7, 51,6, 25,7, 18,1, -4,9.

**Composto 77:** Acrilato de metil-2-[(4-metoxi-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: >99 %, sólido amorfo. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2949, 2929, 2851, 1715, 1507, 1245, 1047, 833, 771  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 7,27 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 6,82 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,11 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 166,4, 158,8, 144,1, 134,8, 128,2, 123,3, 113,4, 72,3, 55,1, 51,6, 25,7, 18,1, -4,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 359.1655. Encontrado: 359.1699.

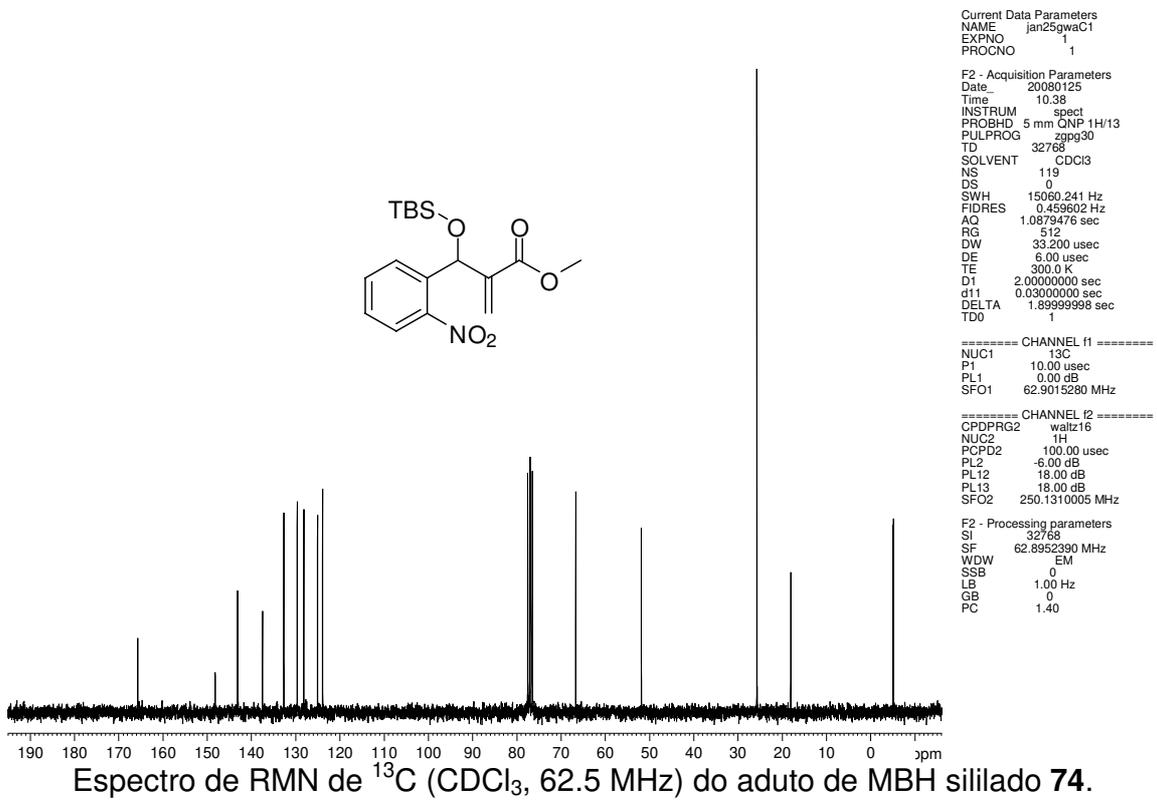
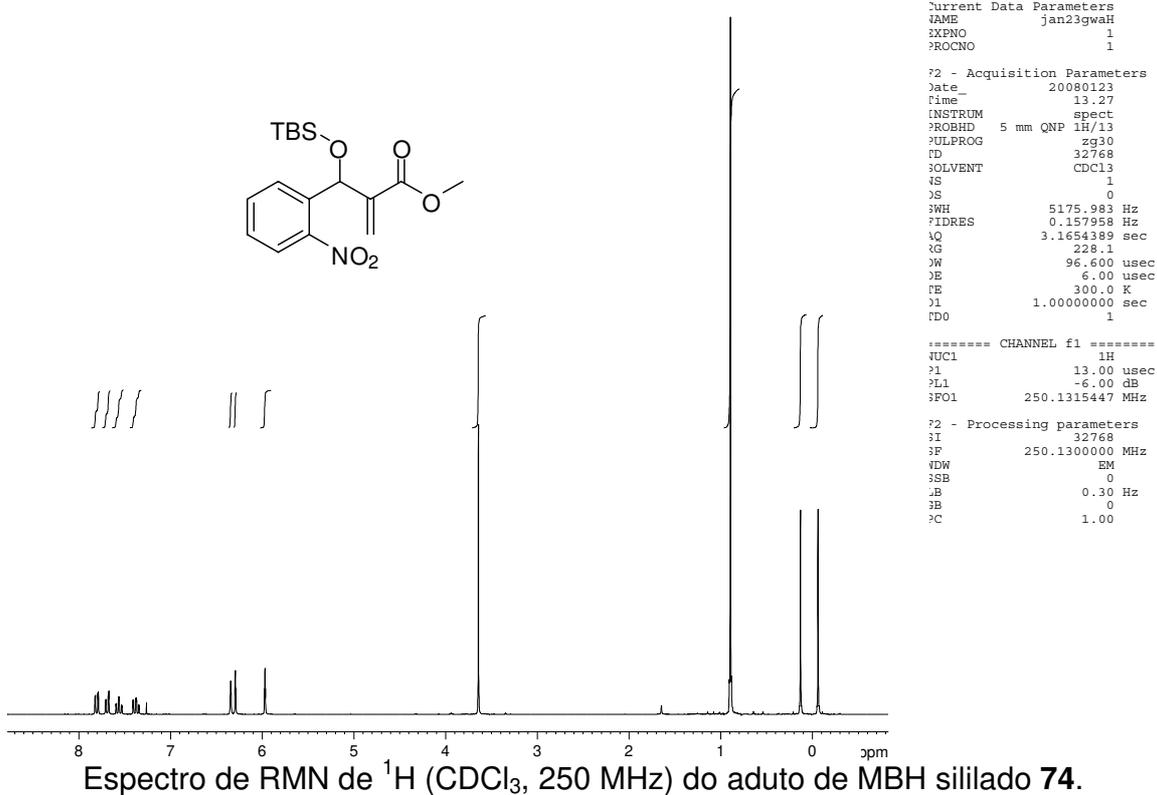
**Composto 78:** Acrilato de metil-2-[(hexil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: >99 %, sólido amorfo. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2929, 2859, 1719, 1249, 1090, 837  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 6,19 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,24 (m, 10H), 0,88 (m, 12H), 0,04 (s, 3H), -0,04 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 166,7, 144,1, 124,2, 70,2, 51,5, 37,8, 31,8, 29,1, 25,7, 24,9, 22,6, 18,1, 14,0, -4,8, -5,1.

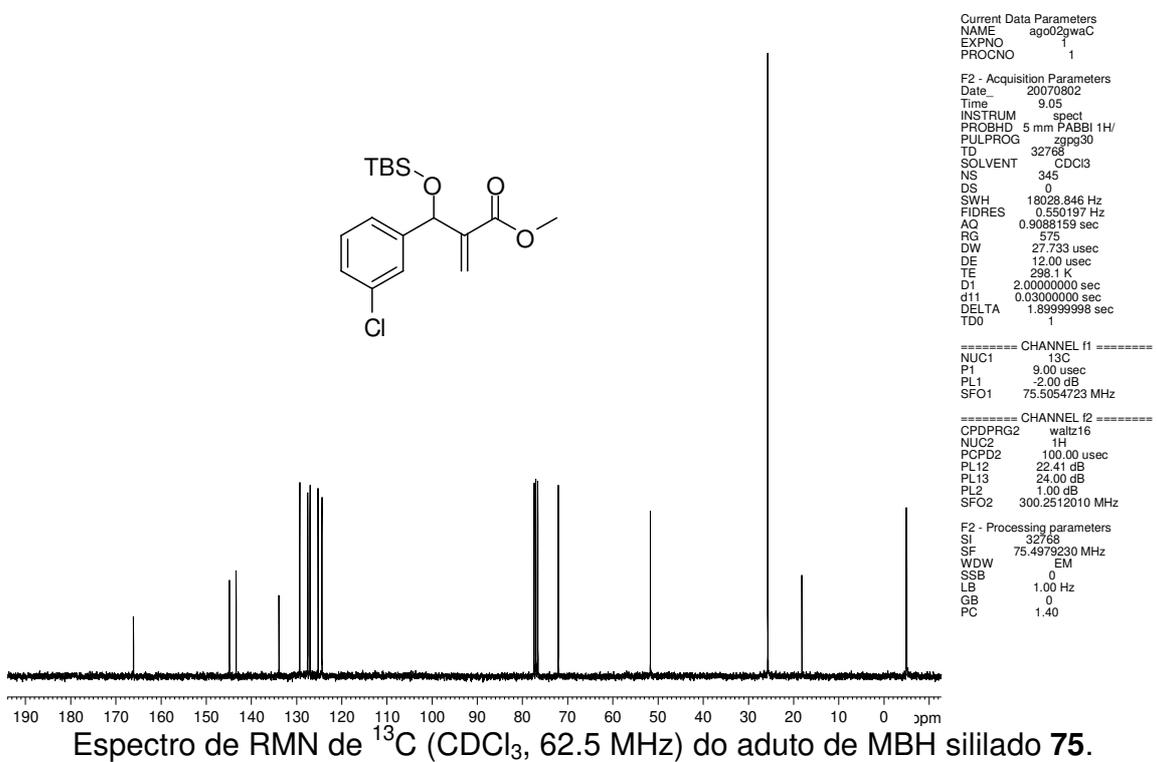
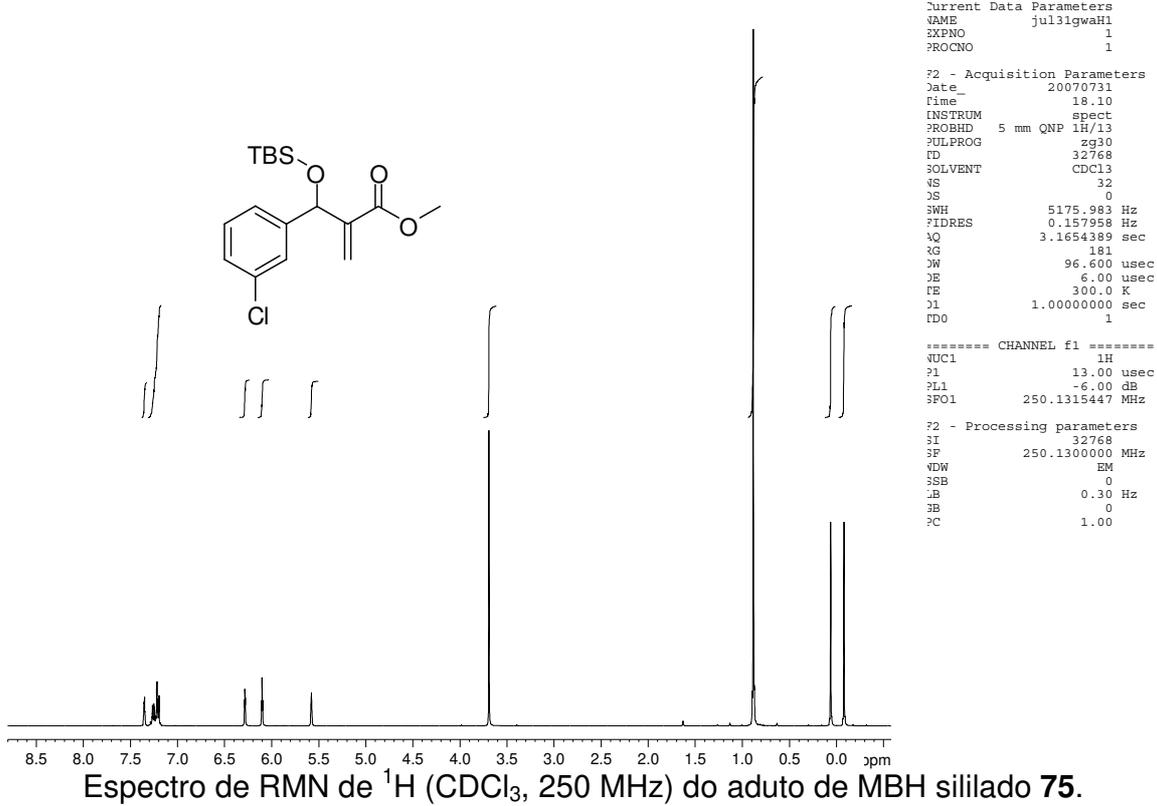
**Composto 79:** Acrilato de metil-2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: 80 %, óleo incolor. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2950, 2927, 2854, 1718, 1505, 1246, 1051  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 6,56 (s, 2H), 6,18 (t,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 5,95 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,67 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), -0,10 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 166,5, 152,8, 143,9, 138,3, 137,0, 123,9, 103,7, 72,4, 60,7, 55,9, 51,6, 25,6, 18,1, -4,9, -5,1.

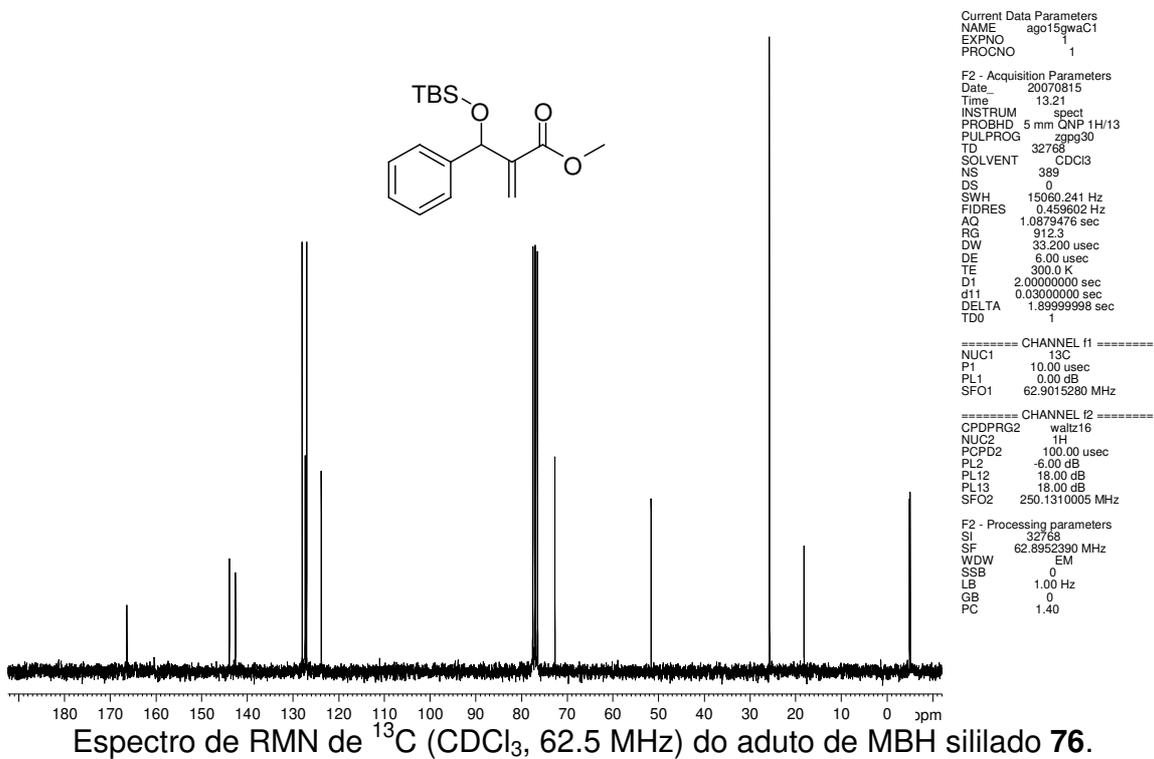
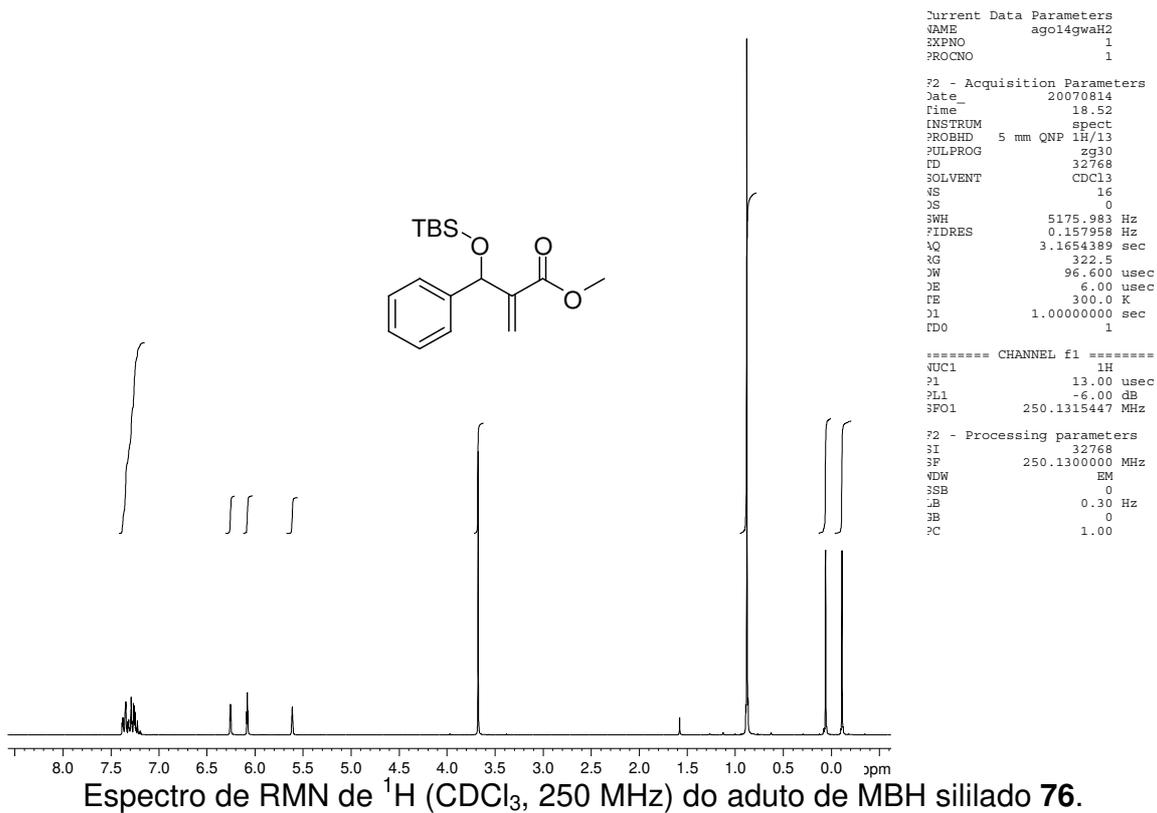
**Composto 80:** Acrilato de metil-2-[(tiofeno)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: 90 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2954, 2930, 2857, 1723, 1632, 1256, 1082  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,18 (dd,  $J_1 = 5,0$  Hz,  $J_2 = 1,3$  Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,28 (t,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 6,12 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,003 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,2, 147,3, 143,5, 126,3, 124,6, 124,4, 124,2, 68,4, 51,7, 25,7, 18,2, -5,1, -5,14.

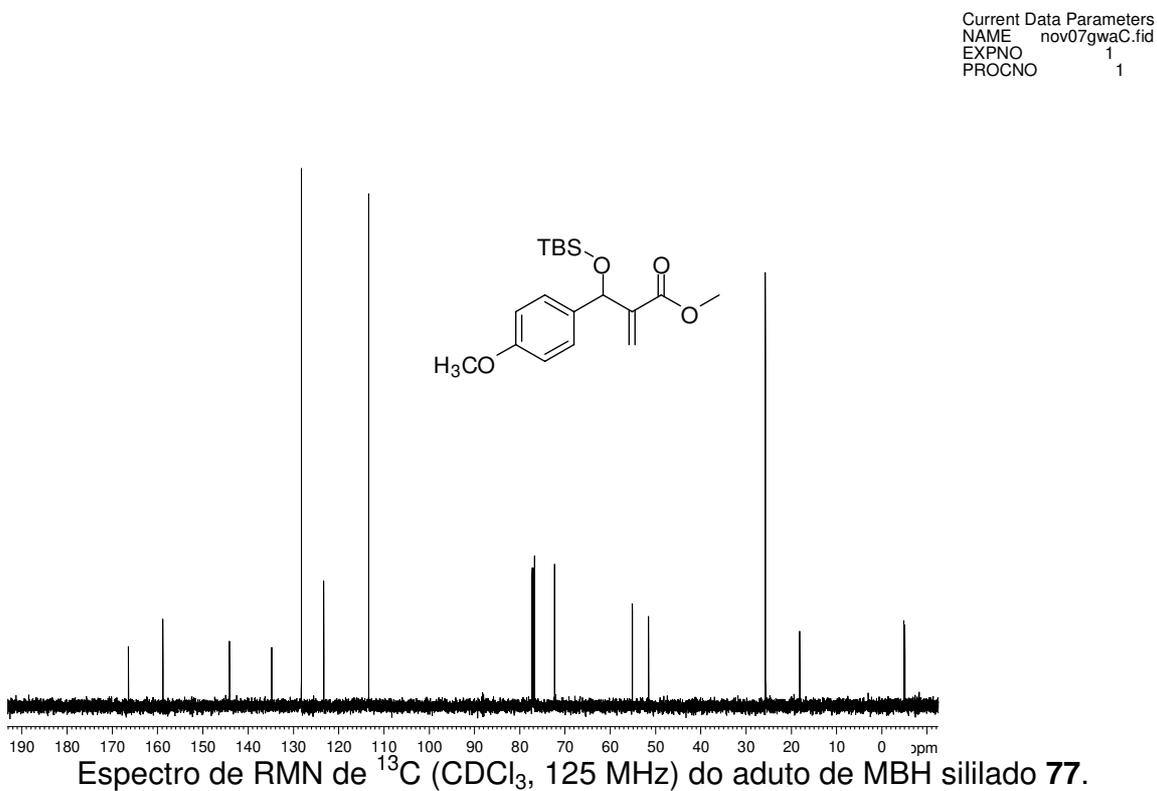
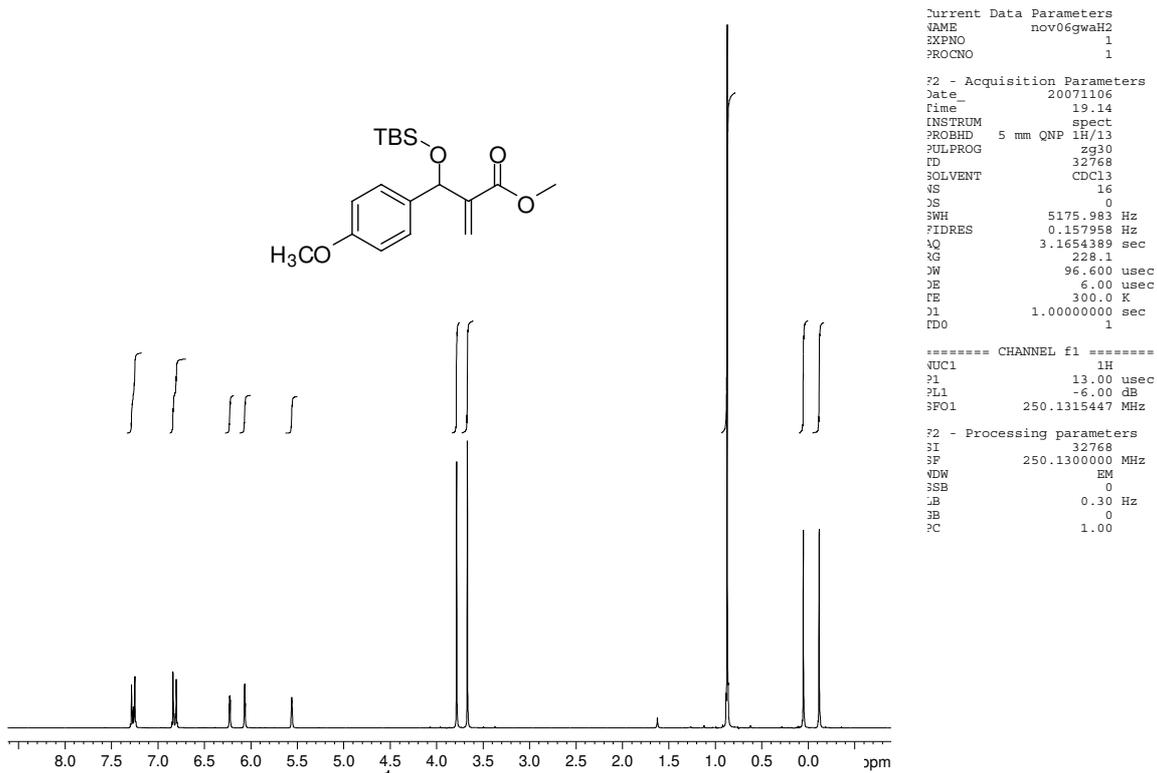
**Composto 81:** Acrilato de metil-2-[(2-fluoro-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: 85 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 1723  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,35 (dt,  $J_1 = 1,5$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,09 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,0, 159,8 (d,  $J = 245,7$  Hz), 142,7, 129,5 (d,  $J = 13,5$  Hz), 129,1, 129,0 (d,  $J = 6,8$  Hz), 128,8, 124,8, 123,9 (d,  $J = 3,5$  Hz), 115,2 (d,  $J = 22,2$  Hz), 65,8, 51,6, 25,7, 18,1, -5,2, -5,3.

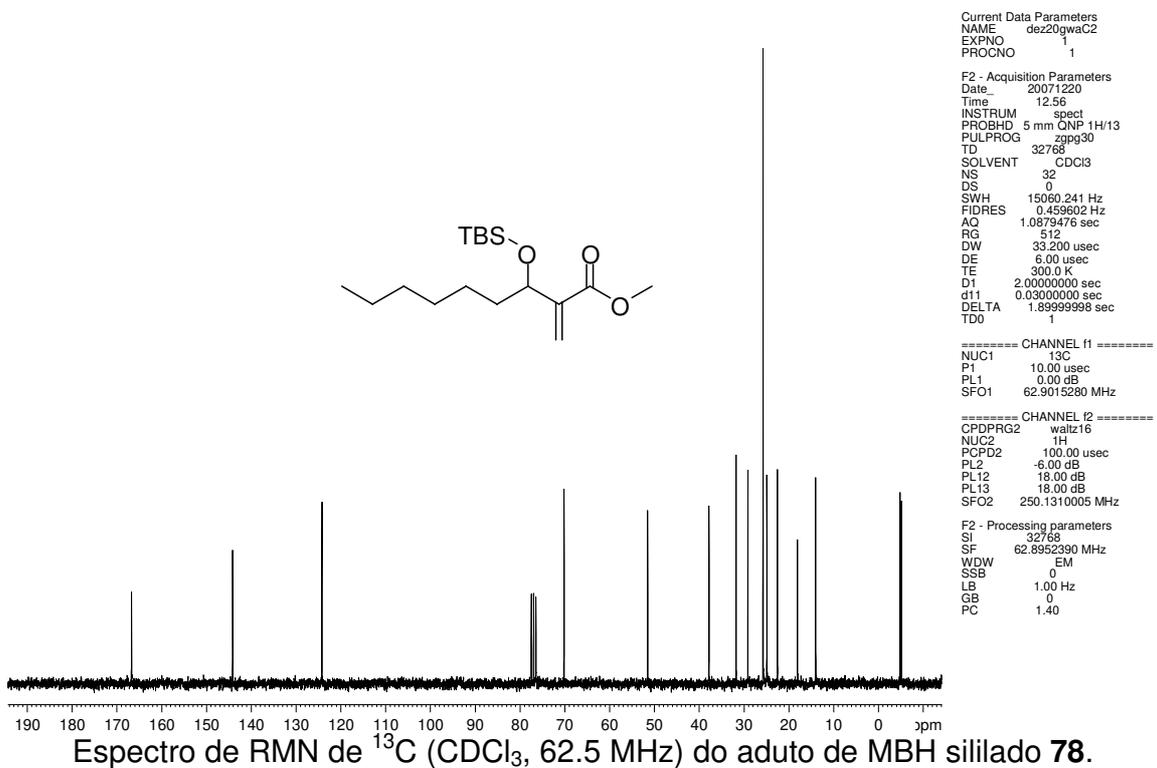
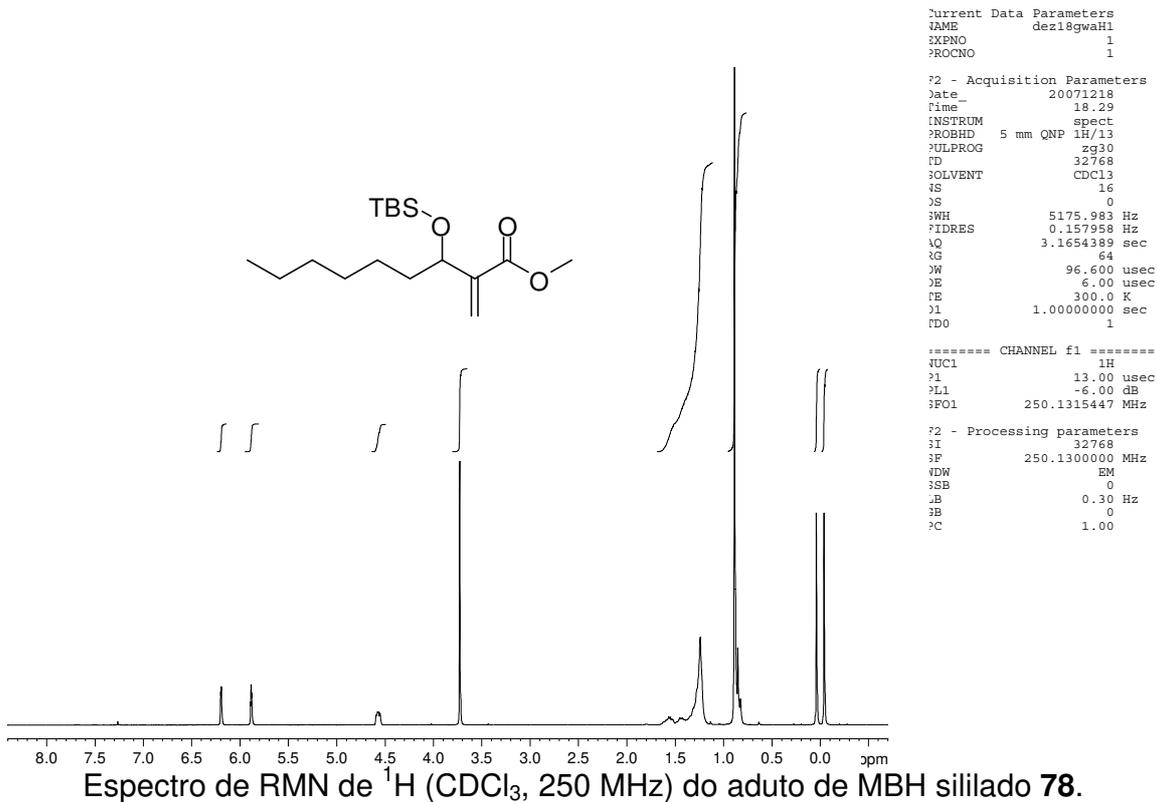
**Composto 82:** Acrilato de metil-2-[(etil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil]: 85 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2930, 2845, 1721  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,22 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 1,55 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,85 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 0,05 (s, 3H), -0,02 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,8, 143,6, 124,5, 71,0, 51,6, 30,3, 25,8, 18,1, 9,0, -4,8, -5,1.

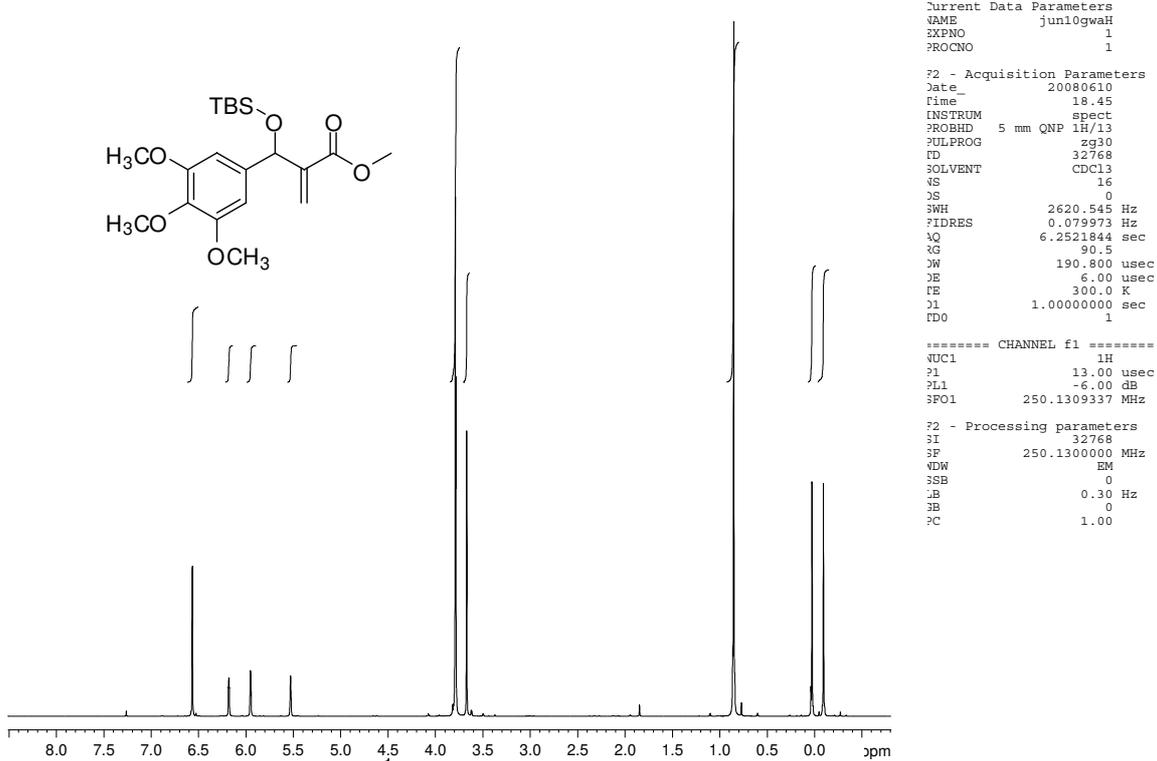




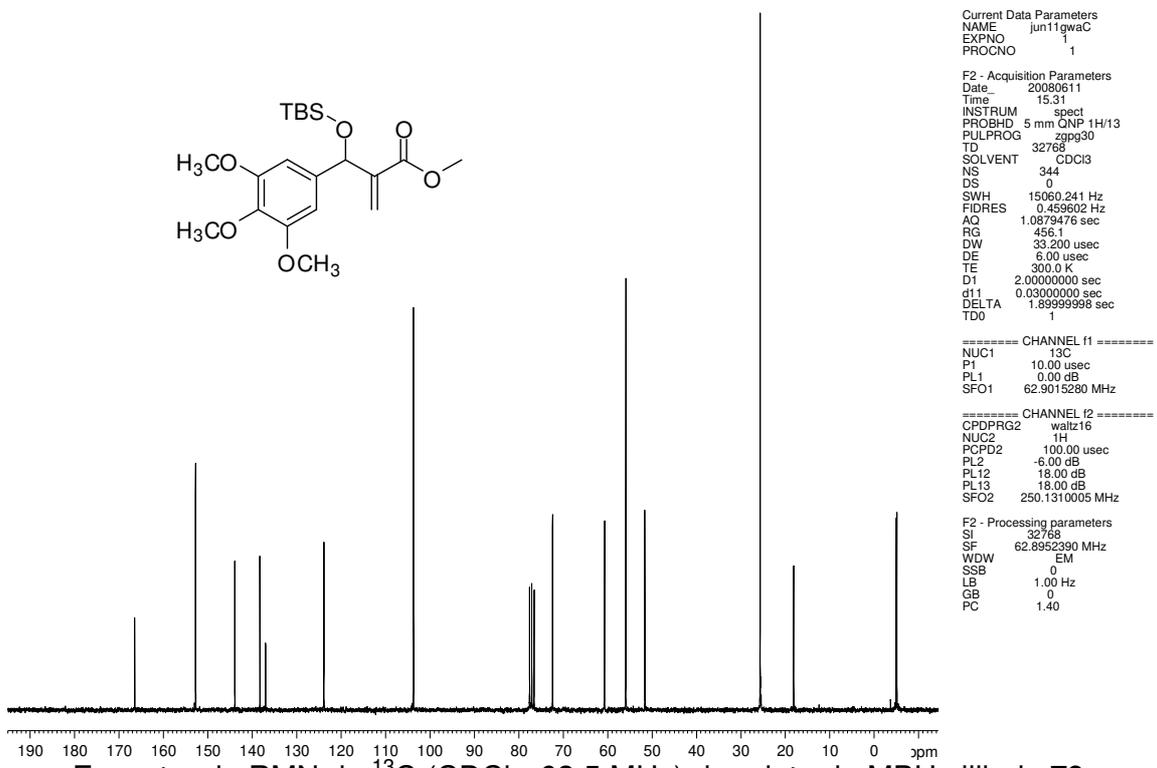




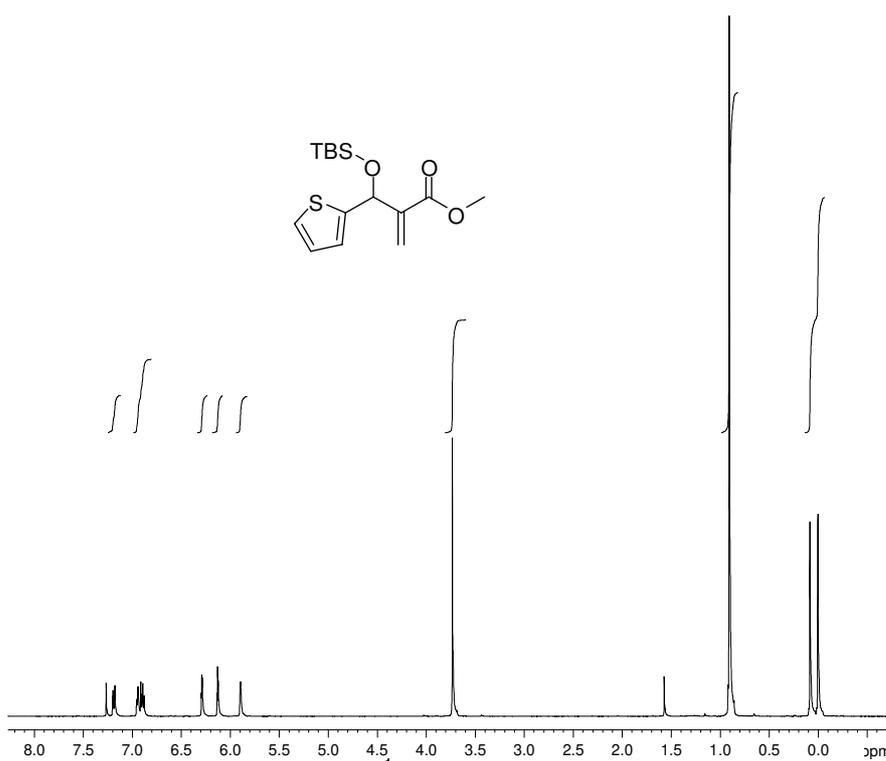




Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH siliado **79**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH siliado **79**.



```

Current Data Parameters
NAME      out14gwaH
EXPNO    1
PROCNO   1

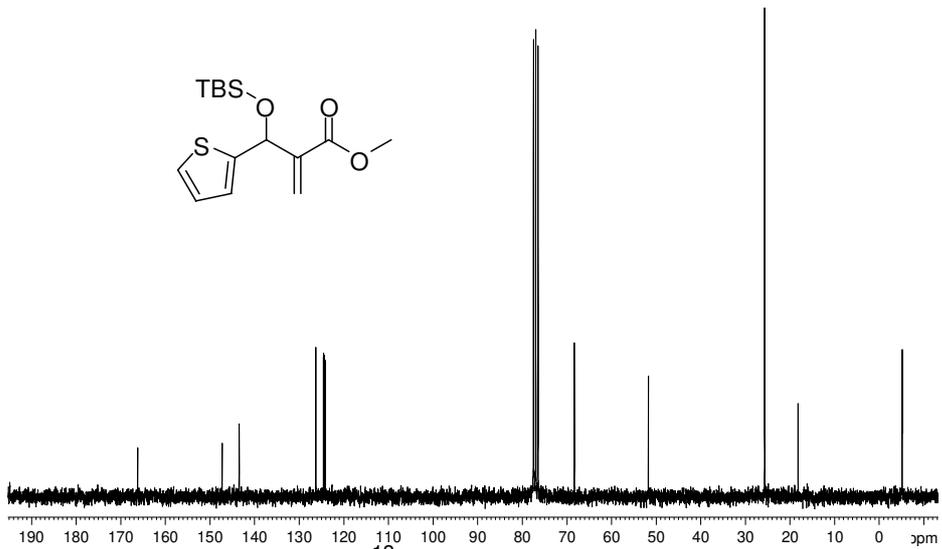
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081014
Time     19.30
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      2380.952 Hz
FIDRES   0.072661 Hz
AQ       6.8813300 sec
RG       574.7
DW       210.000 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1309371 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH siliado **80**.



```

Current Data Parameters
NAME      out15gwaC1
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081015
Time     18.58
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       516
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.453602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       287.4
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1

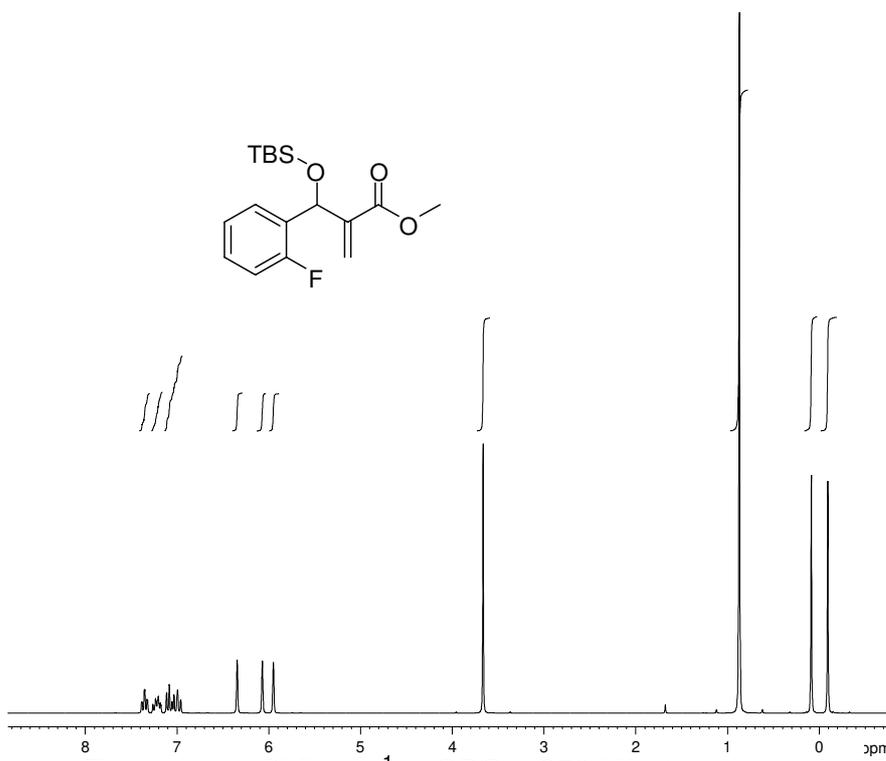
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1     62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do aduto de MBH siliado **80**.



```

Current Data Parameters
NAME      ago21GWAH
EXPNO    1
PROCNO   1

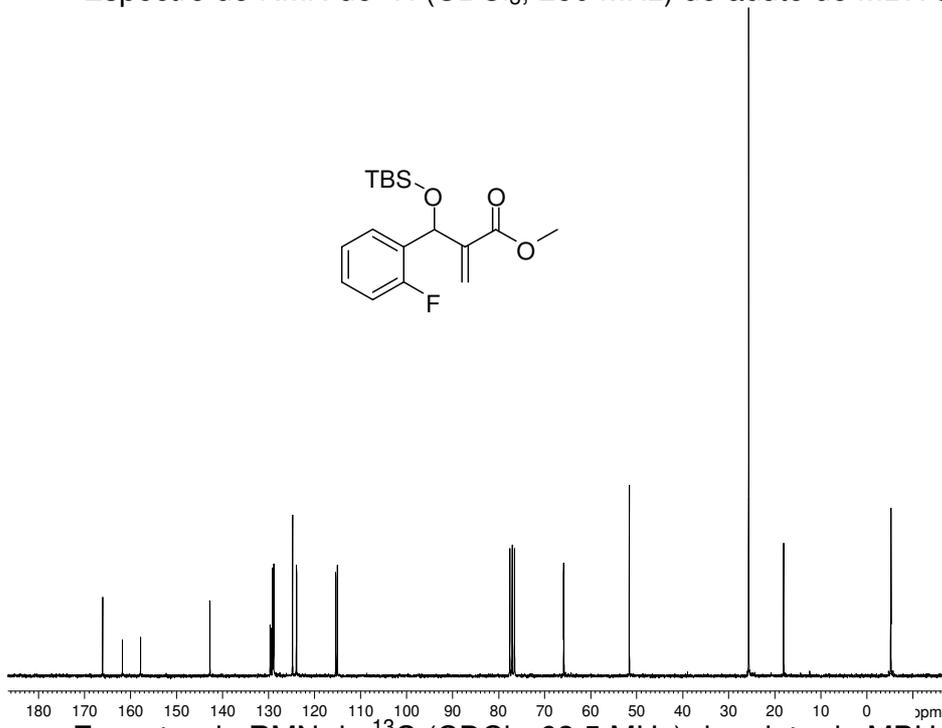
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080821
Time     13.23
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      2834.467 Hz
FIDRES   0.086501 Hz
AQ       5.7803254 sec
RG       114
AW       176.400 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1     -6.00 dB
SFO1    250.1311108 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do aduto de MBH siliado **81**.



```

Current Data Parameters
NAME      ago21GWAC
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080821
Time     14.01
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       732
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       287.4
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1

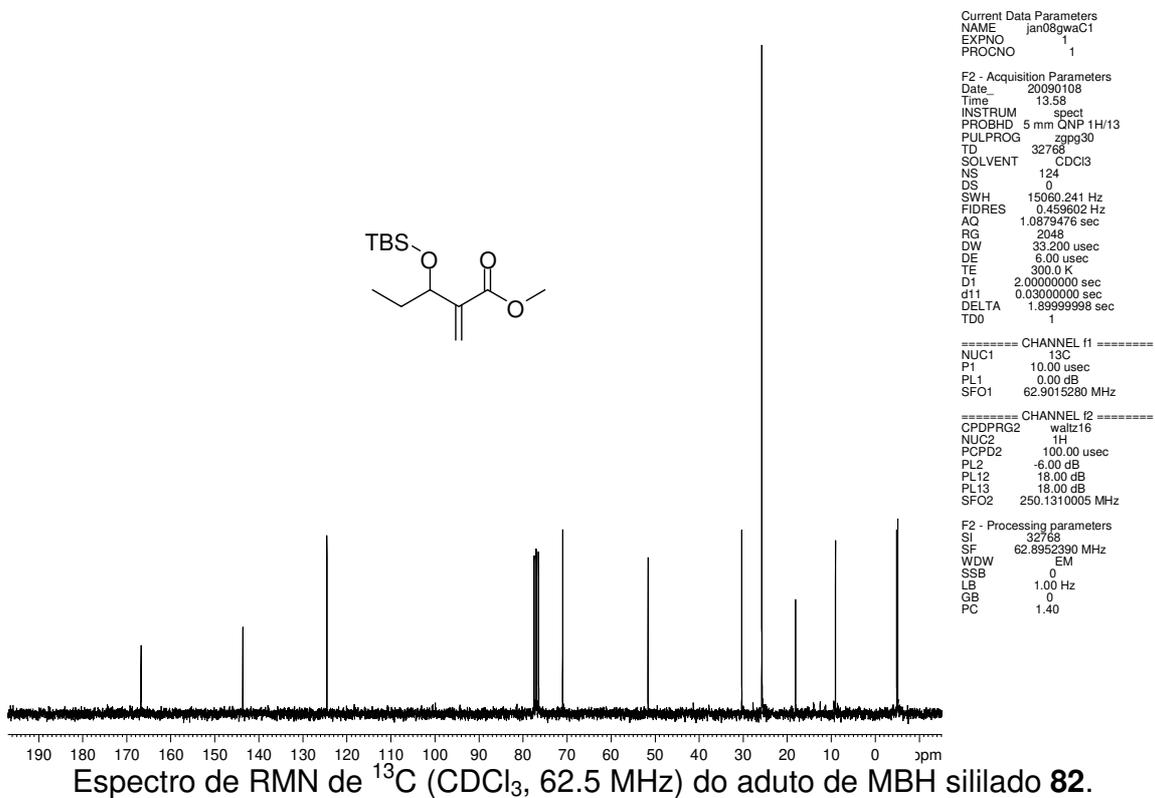
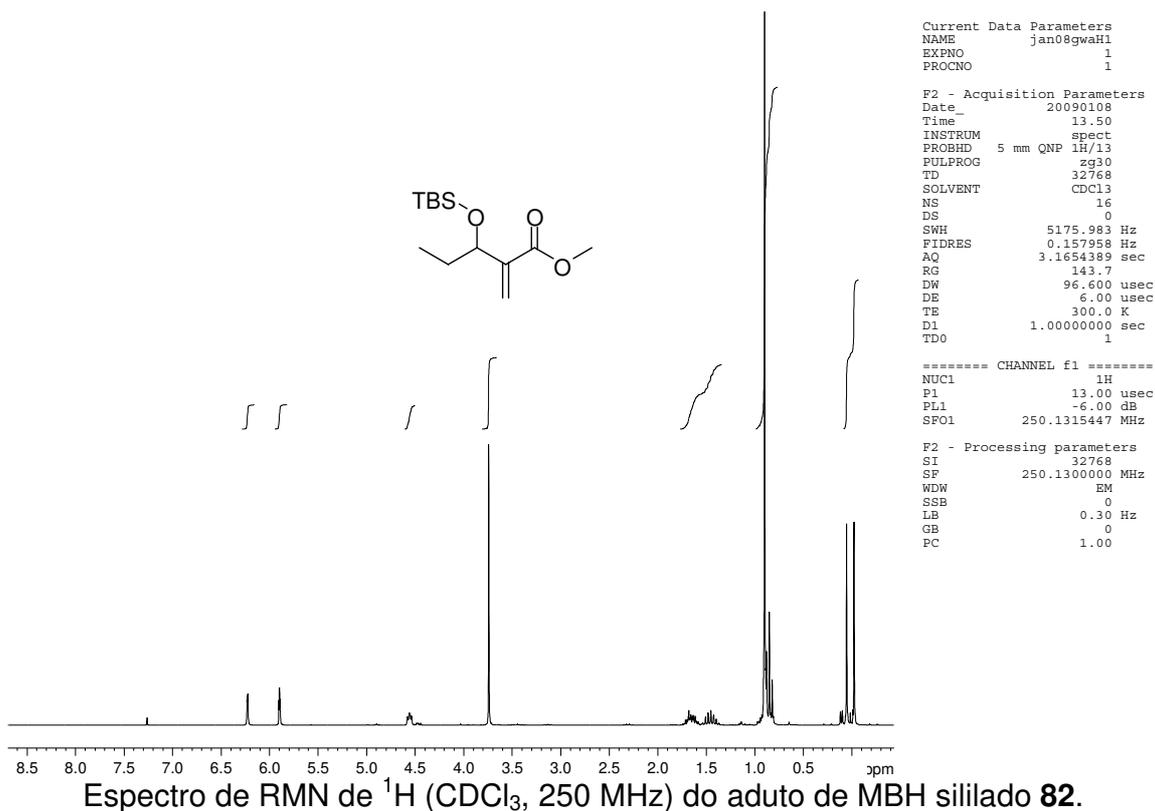
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1    62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2     -6.00 dB
PL12    18.00 dB
PL13    18.00 dB
SFO2    250.1310005 MHz

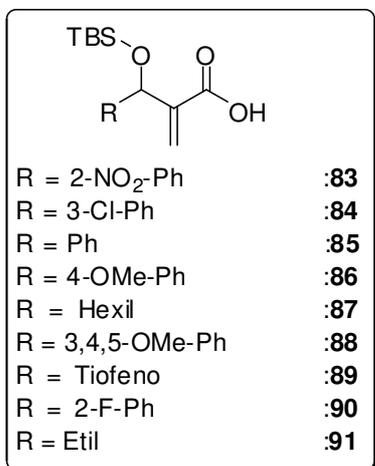
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do aduto de MBH siliado **81**.



### 9.5.3 PREPARAÇÃO DOS ÁCIDOS CARBOXÍLICOS **83** a **91**



Em um balão de 100 mL contendo o aduto de MBH protegido (**74** a **82**), foi adicionado uma mistura contendo água destilada e acetonitrila em uma proporção de 1:1 e LiOH.H<sub>2</sub>O (10 equivalentes). A mistura reacional foi elevada entre 50 – 60 °C. Após 4 horas, observou-se por CCD que a reação havia terminado. Então, a acetonitrila foi removida sob pressão reduzida e bruto de reação foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os compostos foram obtidos em rendimentos próximos do quantitativo (> 99 %), após realização de filtração em um *plug* de sílica (solvente: acetato de etila).

**Composto 83:** Ácido-2-[(2-nitro-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2945, 2864, 2353, 1703, 1531, 1258, 1090, 837 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 170,4, 148,1, 142,4, 137,3, 132,7, 129,5, 128,2, 127,2, 124,0, 66,6, 25,7, 18,1, -4,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>5</sub>NSi (M + Na<sup>+</sup>): 360.4328. Encontrado: 360.4303.

**Composto 84:** Ácido-2-[(3-cloro-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2949, 2929, 2851, 1691, 1437, 1254, 1074, 833, 780  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de*  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,34 (s, 1H), 7,23 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,07 (s, 3H). *RMN de*  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 170,1, 144,4, 142,6, 134,0, 129,4, 127,7, 127,0, 125,1, 71,9, 25,7, 18,1, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{ClSi}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 349.0918. Encontrado: 349.1003.

**Composto 85:** Ácido-2-[(fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *RMN de*  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,29 (m, 5H), 6,39 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), -0,07 (s, 3H). *RMN de*  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 169,8, 142,9, 141,9, 128,1, 127,6, 126,8, 126,4, 72,8, 25,7, 18,2, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 315.1393. Encontrado: 315.1338.

**Composto 86:** Ácido-2-[(4-metoxi-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2953, 2925, 2847, 1691, 1507, 1245, 1074, 837, 775  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de*  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,25 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 6,82 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,09 (s, 3H). *RMN de*  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 170,1, 158,9, 143,1, 134,2, 128,1, 126,0, 113,5, 72,4, 55,2, 25,7, 18,1, -4,9, -5,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 345.4612. Encontrado: 345.4598.

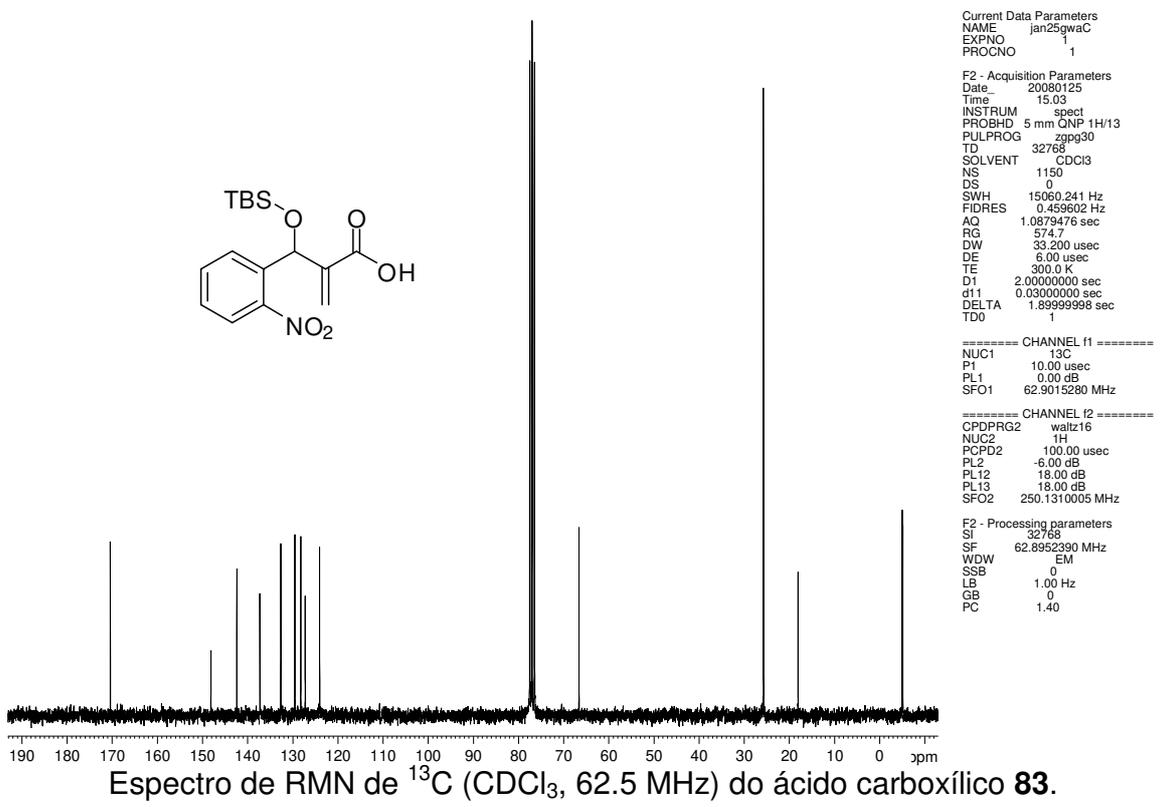
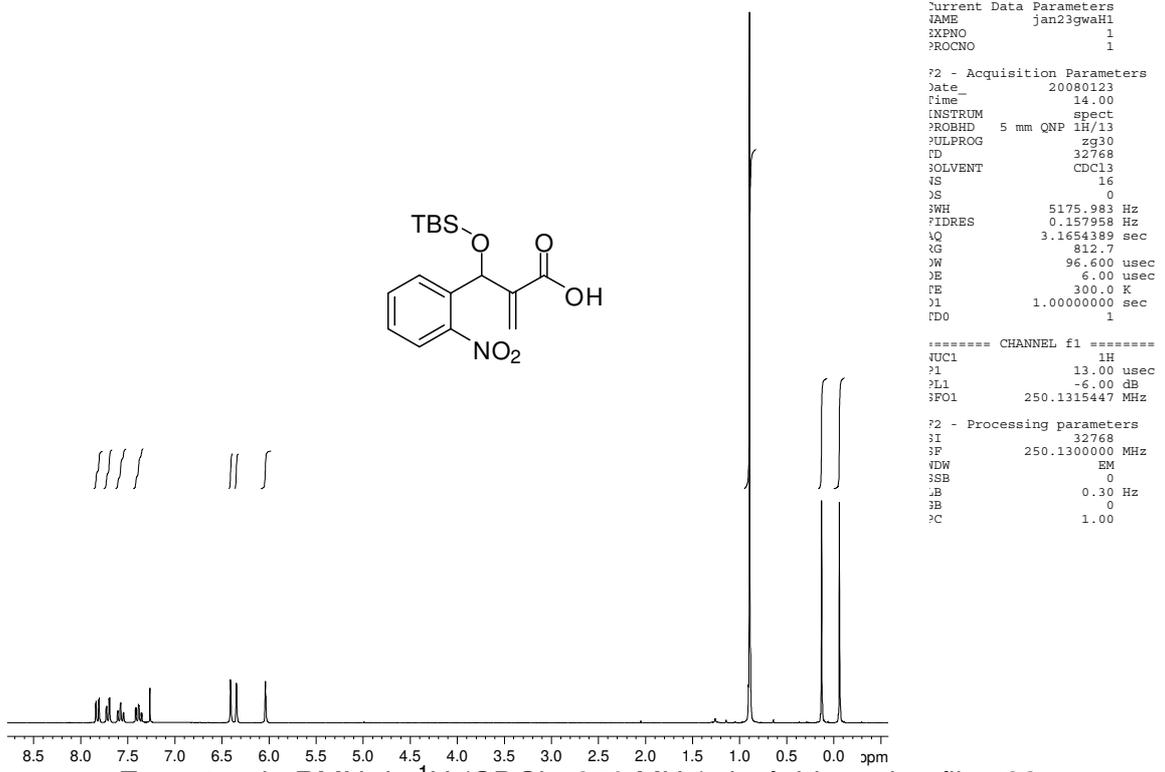
**Composto 87:** Ácido-2-[(hexil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2925, 2859, 1691, 1254, 1086, 833, 649  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de*  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,37 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 1,26 (m, 10H), 0,91 (m, 12H), 0,08 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). *RMN de*  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 170,6, 142,9, 126,9, 71,2, 37,7, 31,7, 29,1, 25,7, 25,0, 22,6, 18,1, 14,1, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 301.2199. Encontrado: 301.2232.

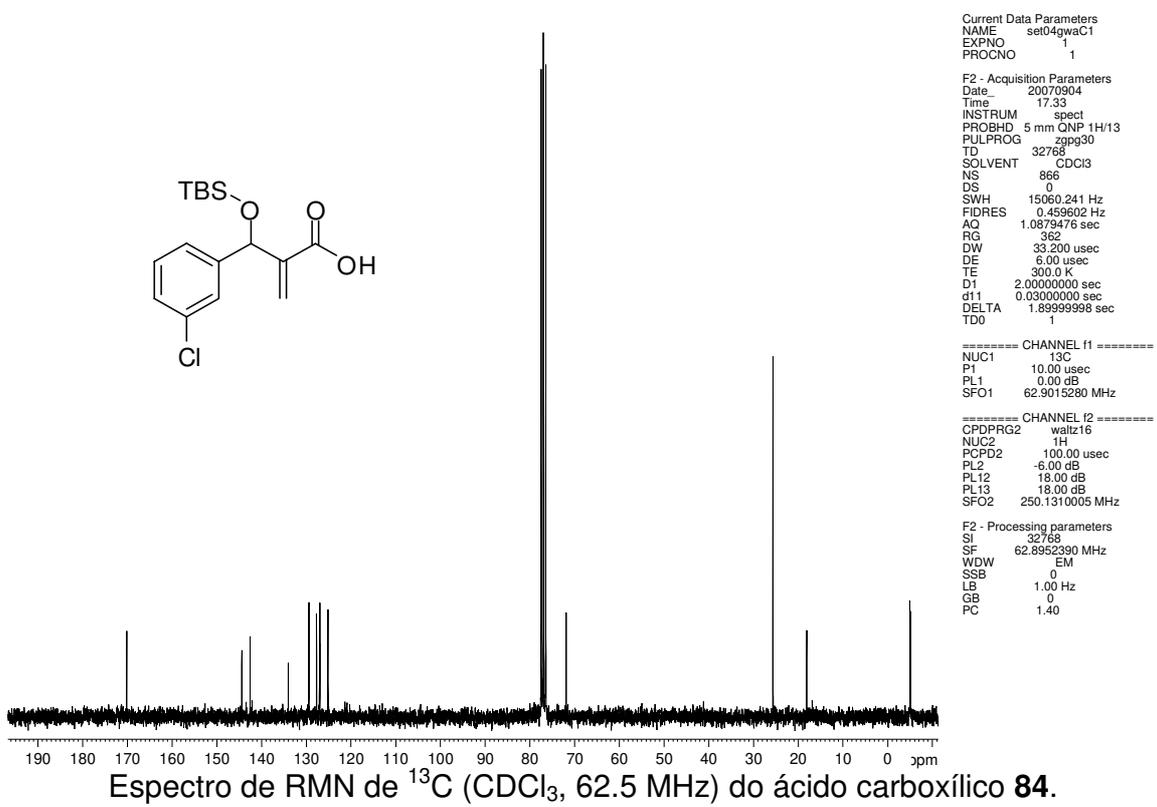
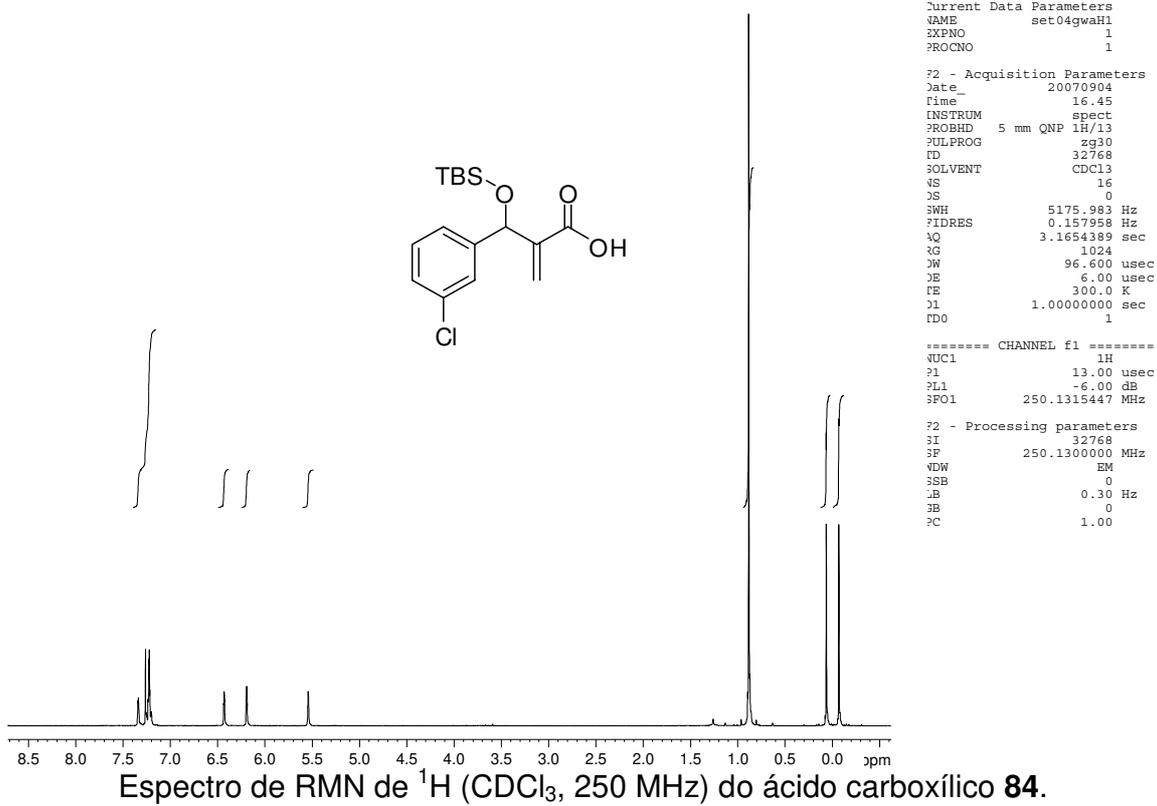
**Composto 88:** Ácido-2-[(3,4,5-trimetoxi-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2955, 2923, 2849, 1692, 1509, 1243, 1077  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,58 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,81 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,05 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 170,9, 152,8, 143,3, 137,9, 137,1, 126,4, 103,7, 72,3, 60,8, 56,0, 25,7, 18,2, -4,9, -5,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 405.1709. Encontrado: 405.1566.

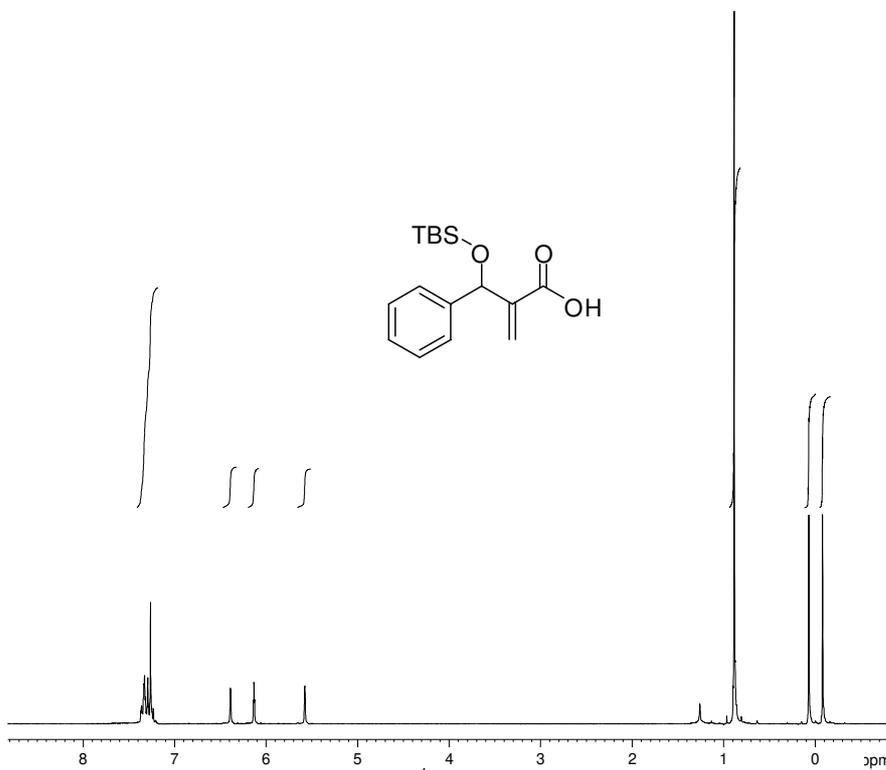
**Composto 89:** Ácido-2-[(tiofeno)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2959, 2931, 2857, 1691, 1459, 1259, 1074, 837  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,20 (dd,  $J_1 = 5,0$  Hz,  $J_2 = 1,3$  Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,45 (t,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 6,23 (t,  $J = 1,3$  Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 170,8, 146,9, 142,8, 126,9, 126,4, 124,8, 124,5, 68,3, 25,7, 18,2, -5,1, -5,14. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{SSi}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 321.0957. Encontrado: 321.0883.

**Composto 90:** Ácido-2-[(2-fluoro-fenil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2951, 2928, 2850, 1692, 1072, 832, 782  $\text{cm}^{-1}$ . 10,44 (s, 1H,  $\text{COOH}$ ), 7,34 (dt,  $J_1 = 1,8$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), -0,08 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 171,0, 159,8 (d,  $J = 246,1$  Hz), 142,1, 129,3 (d,  $J = 3,0$  Hz), 129,1 (d,  $J = 2,1$  Hz), 128,8 (d,  $J = 3,8$  Hz), 127,3, 123,9 (d,  $J = 3,5$  Hz), 115,3 (d,  $J = 22,0$  Hz), 65,7, 51,6, 25,7, 18,1, -5,2, -5,24. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{FSi}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 333.1298. Encontrado: 333.1207.

**Composto 91:** Ácido-2-[(etil)(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)metil] acrílico. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 2923, 2854, 1691, 1253, 1084  $\text{cm}^{-1}$ . RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 11,60 (s, 1H, COOH), 6,41 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 6,0 (t,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 4,55 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 1,61 (m, 2H), 0,91 (m, 12H), 0,08 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 171,6, 142,9, 127,2, 71,2, 30,3, 29,1, 25,7, 18,1, 9,1, -4,9, -5,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$  (M +  $\text{H}^+$ ): 245.1573. Encontrado: 245.1554.







```

Current Data Parameters
NAME      set04gwaH2
EXPNO     1
PROCNO    1

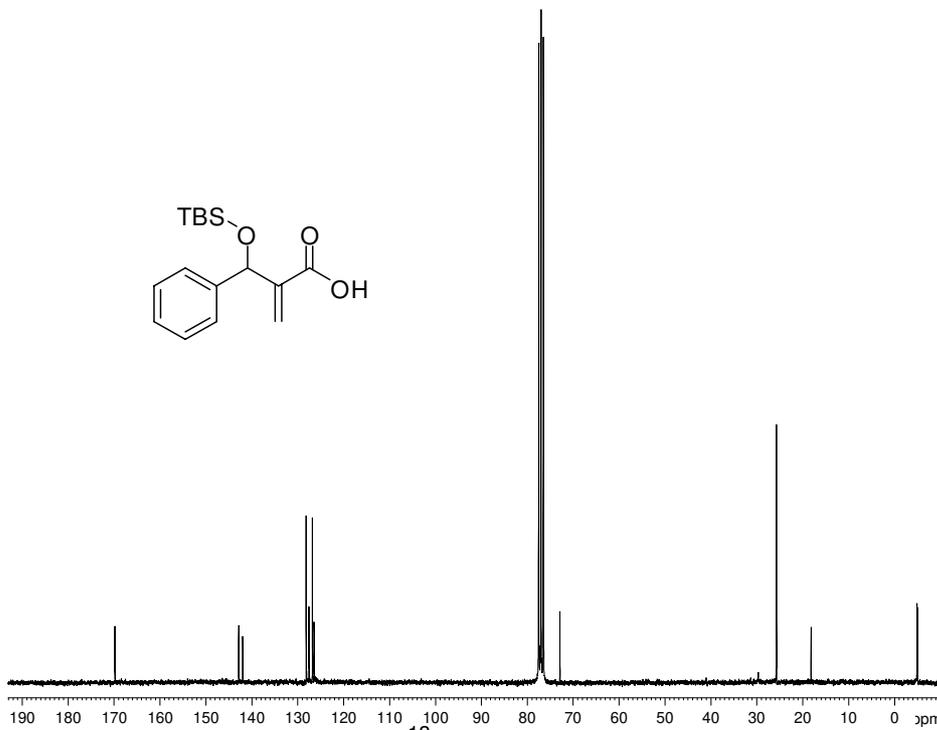
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20070904
Time      18.27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         1149.4
AW         96.600 usec
DE         6.00 usec
FE         300.0 K
d1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do ácido carboxílico **85**.



```

Current Data Parameters
NAME      set04gwaC2
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20070905
Time      3.26
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         10000
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         406.4
AW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0        1

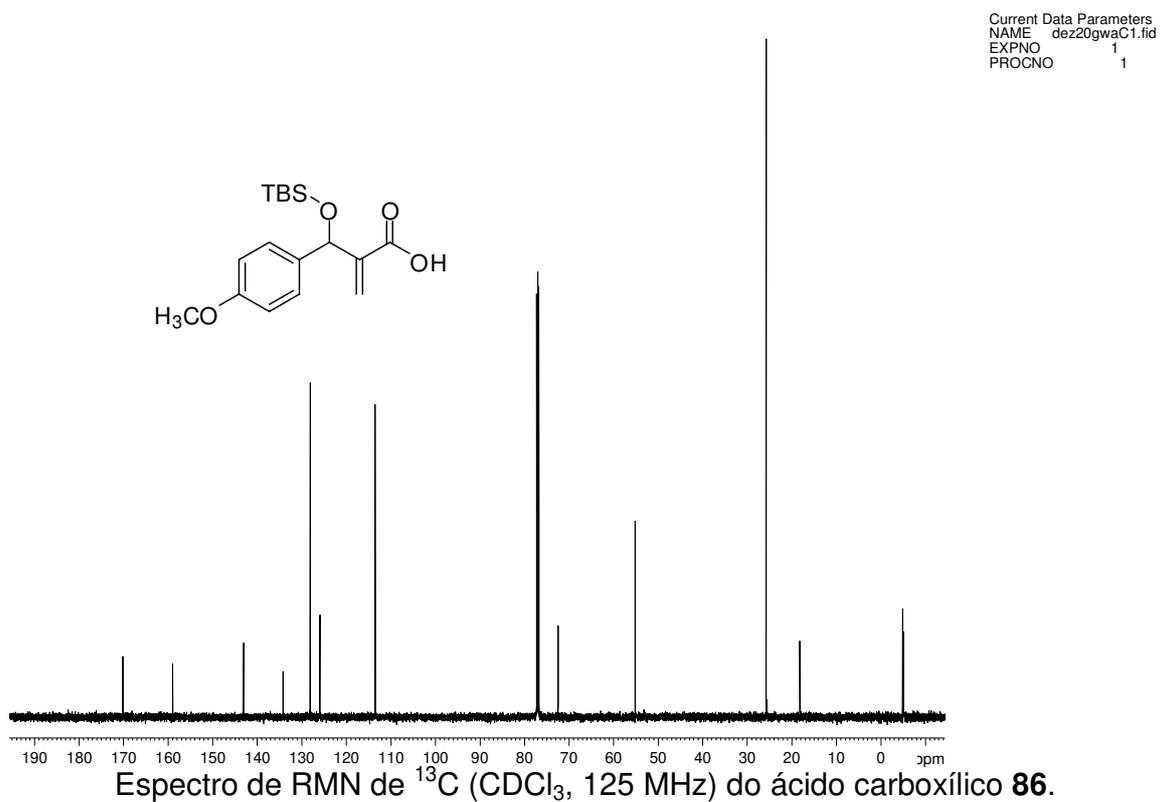
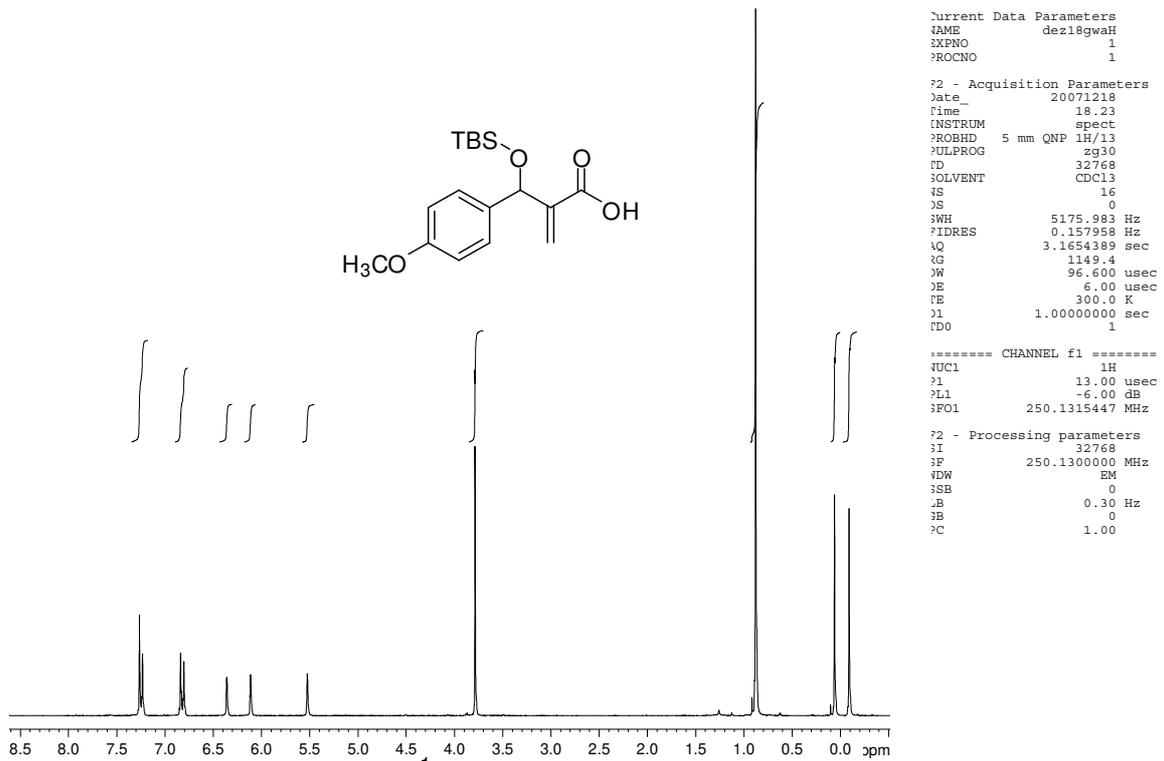
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1       62.9015280 MHz

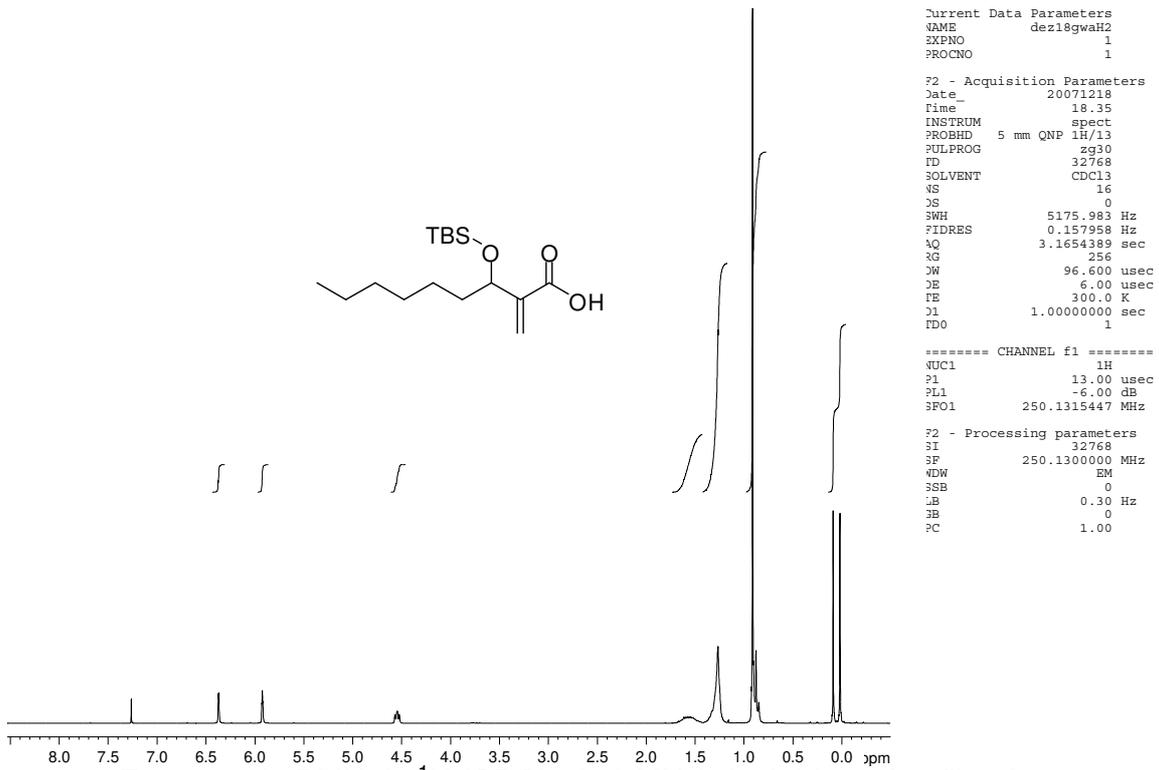
===== CHANNEL f2 =====
OPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       18.00 dB
PL13       18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

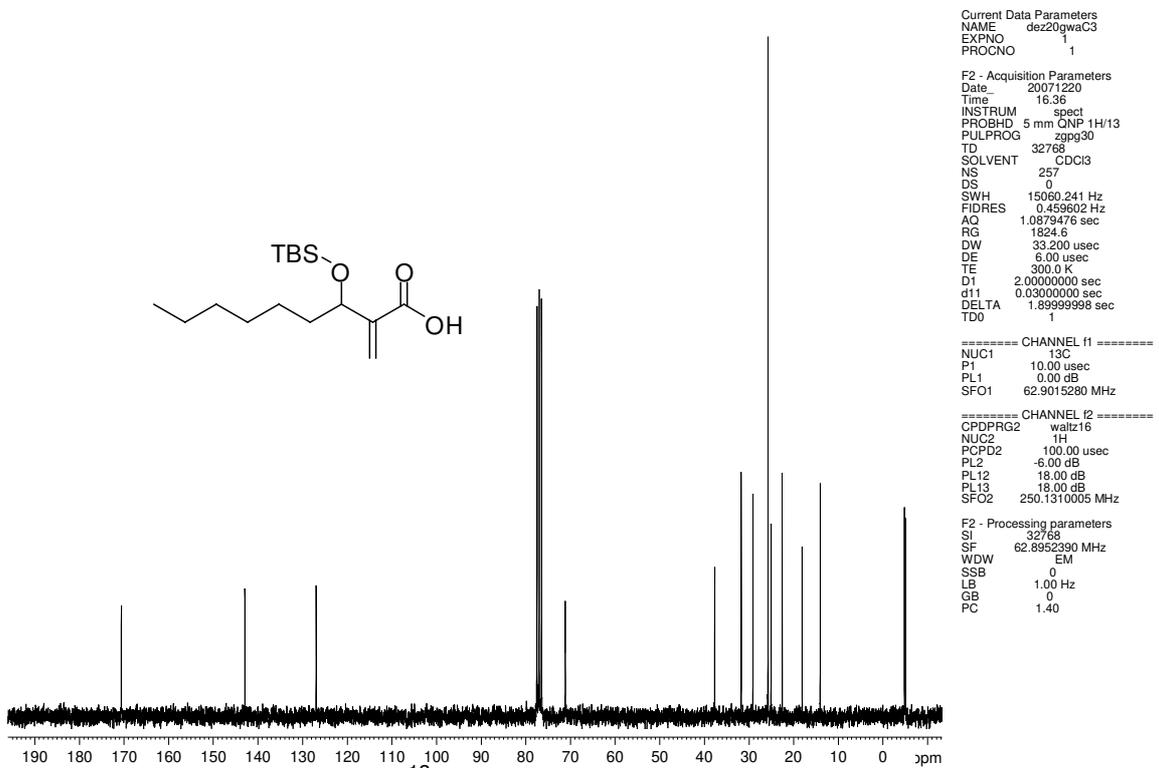
```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do ácido carboxílico **85**.

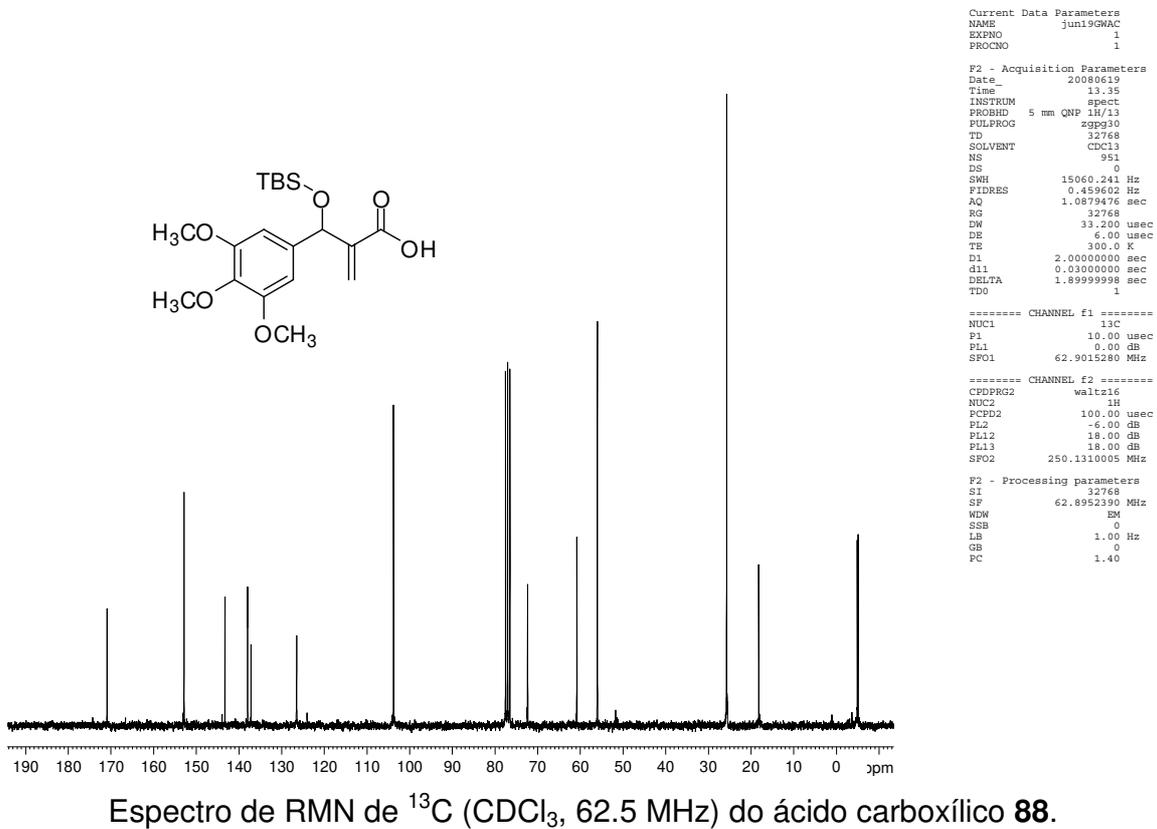
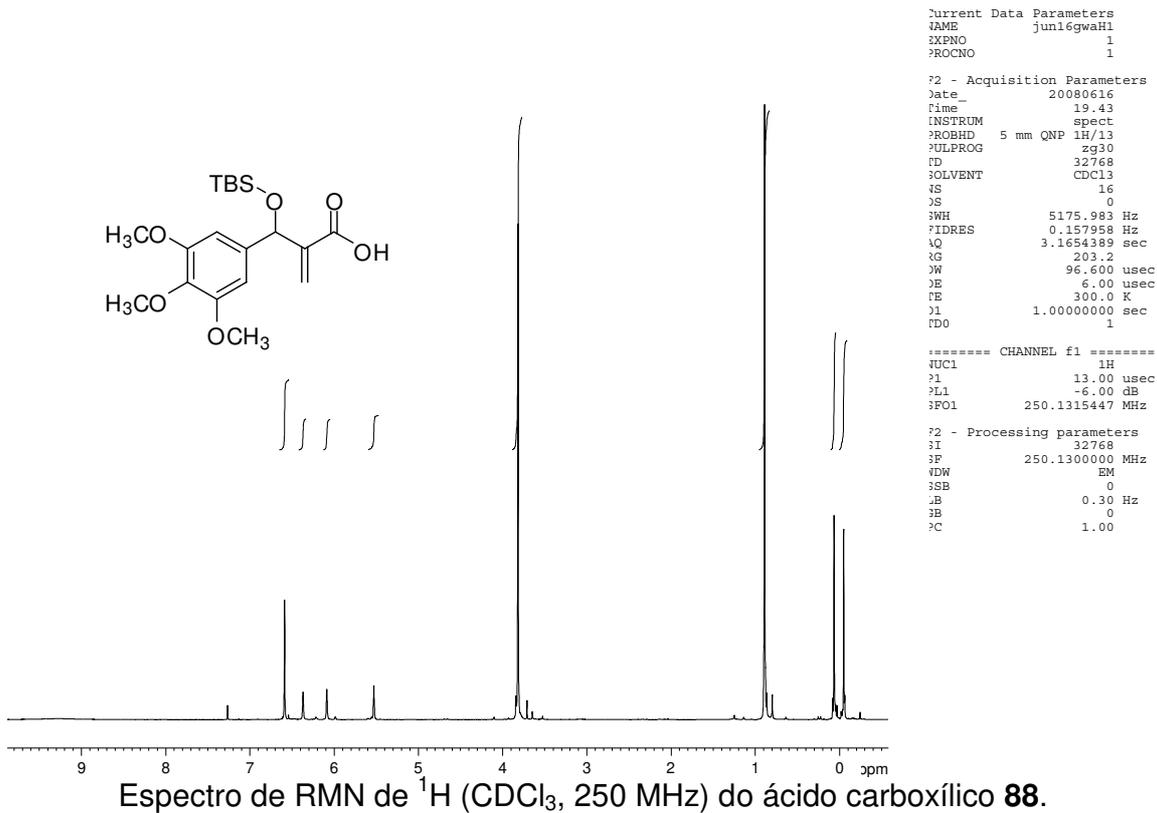


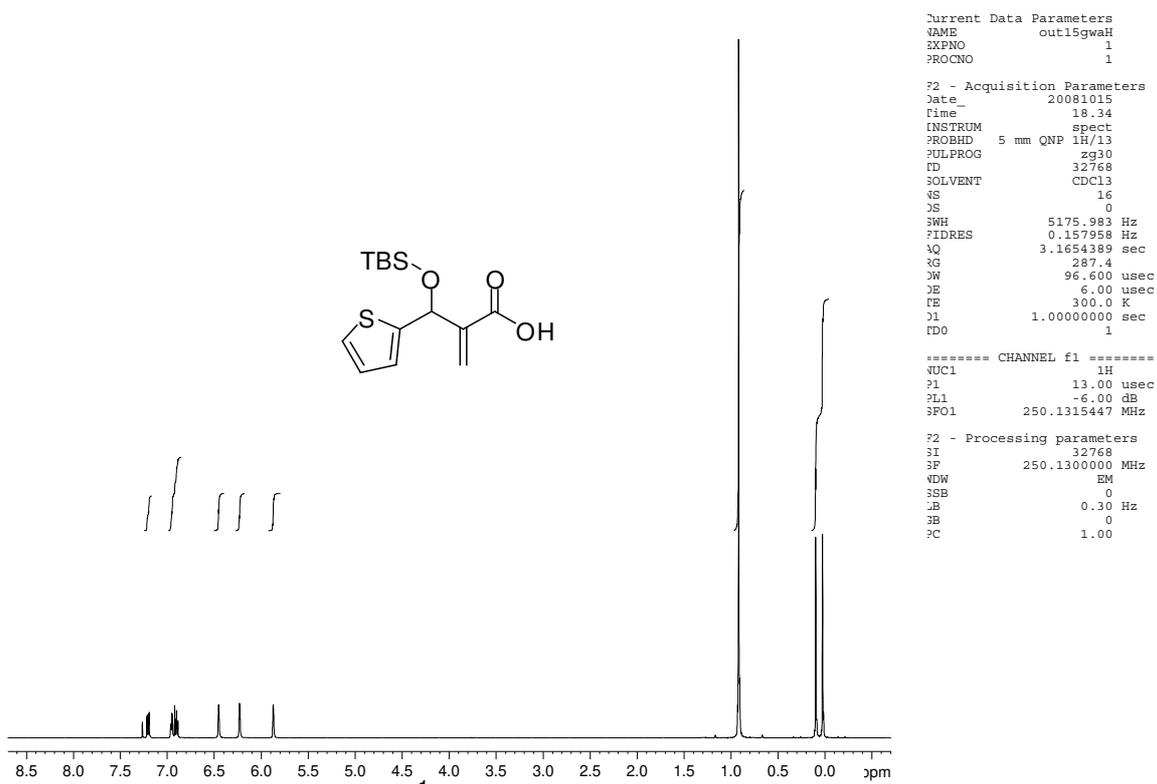


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do ácido carboxílico **87**.

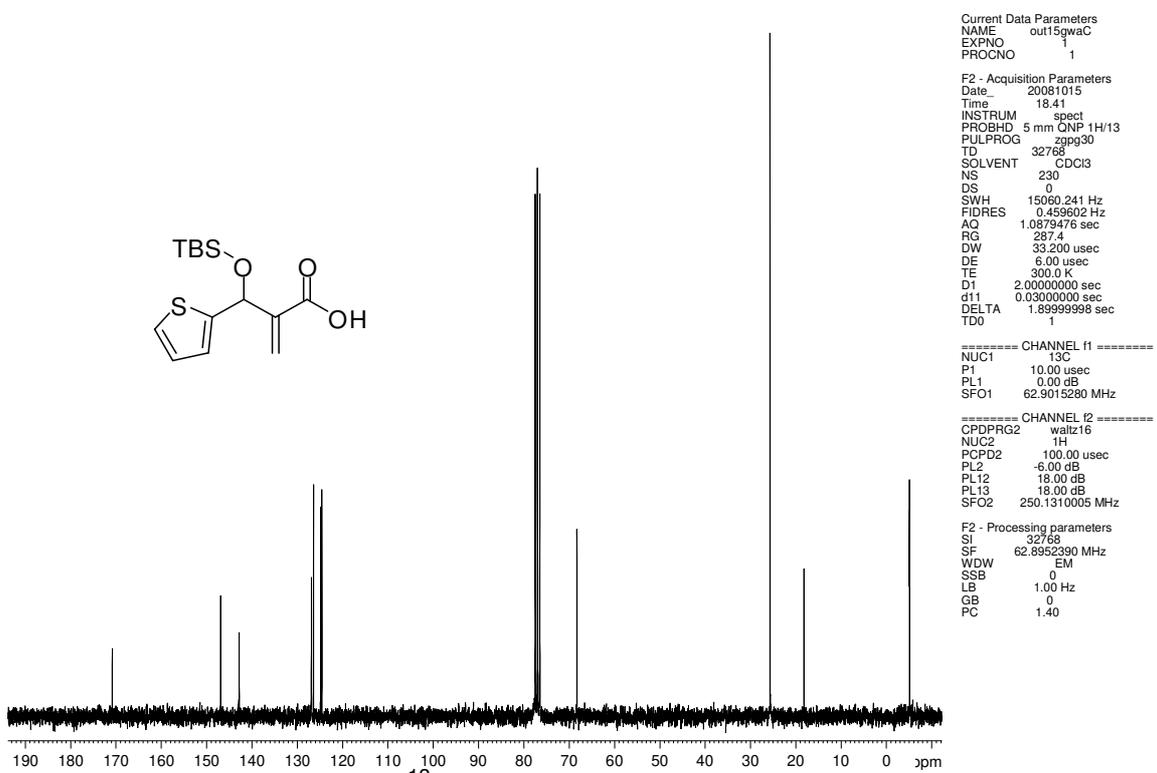


Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do ácido carboxílico **87**.

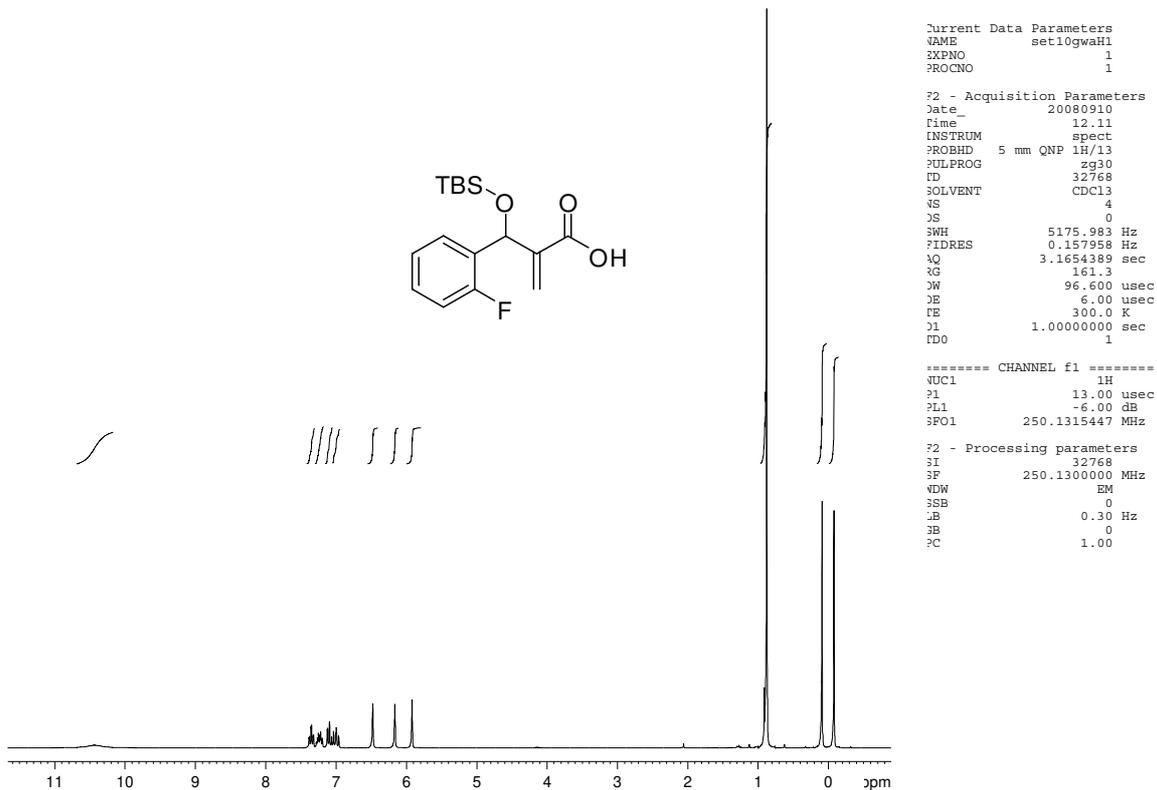




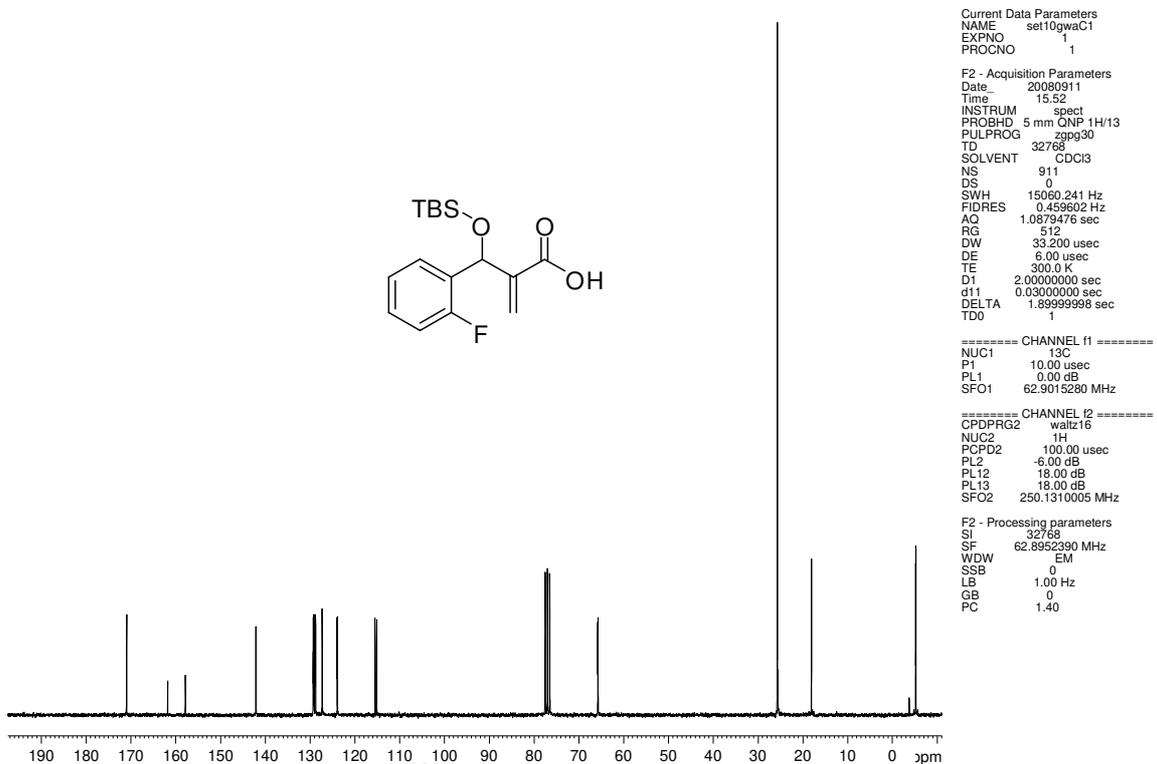
Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do ácido carboxílico **89**.



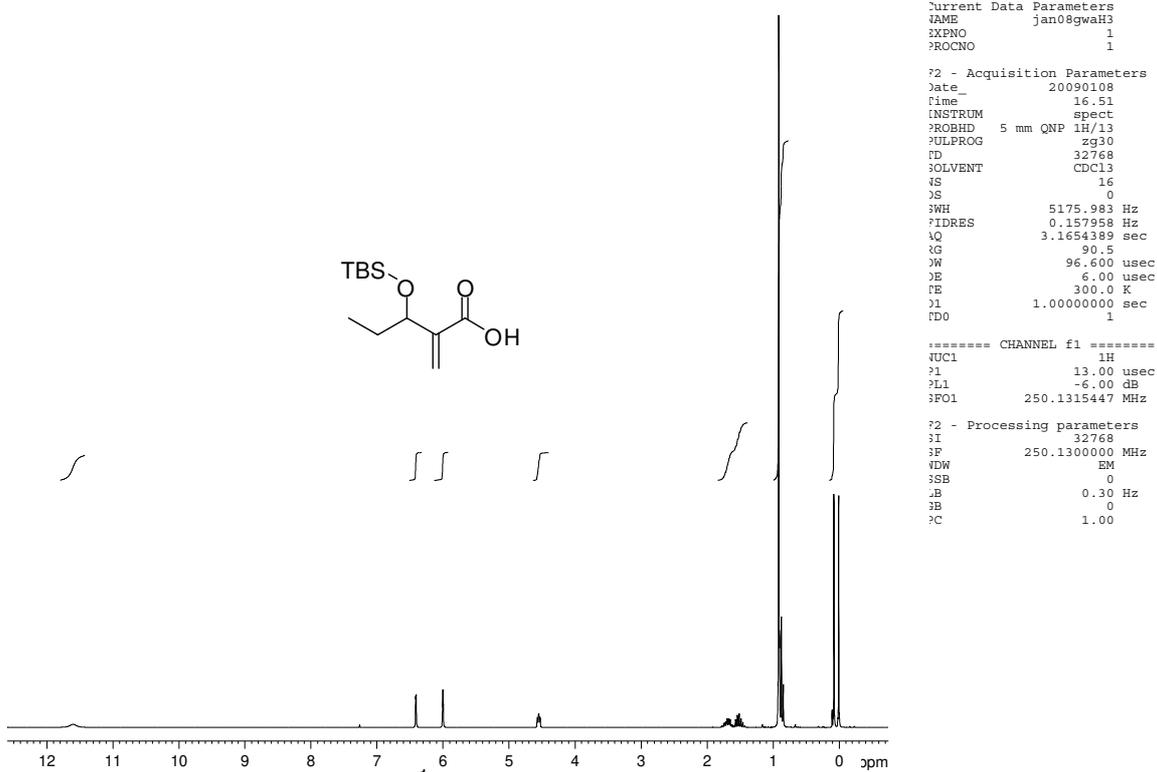
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do ácido carboxílico **89**.



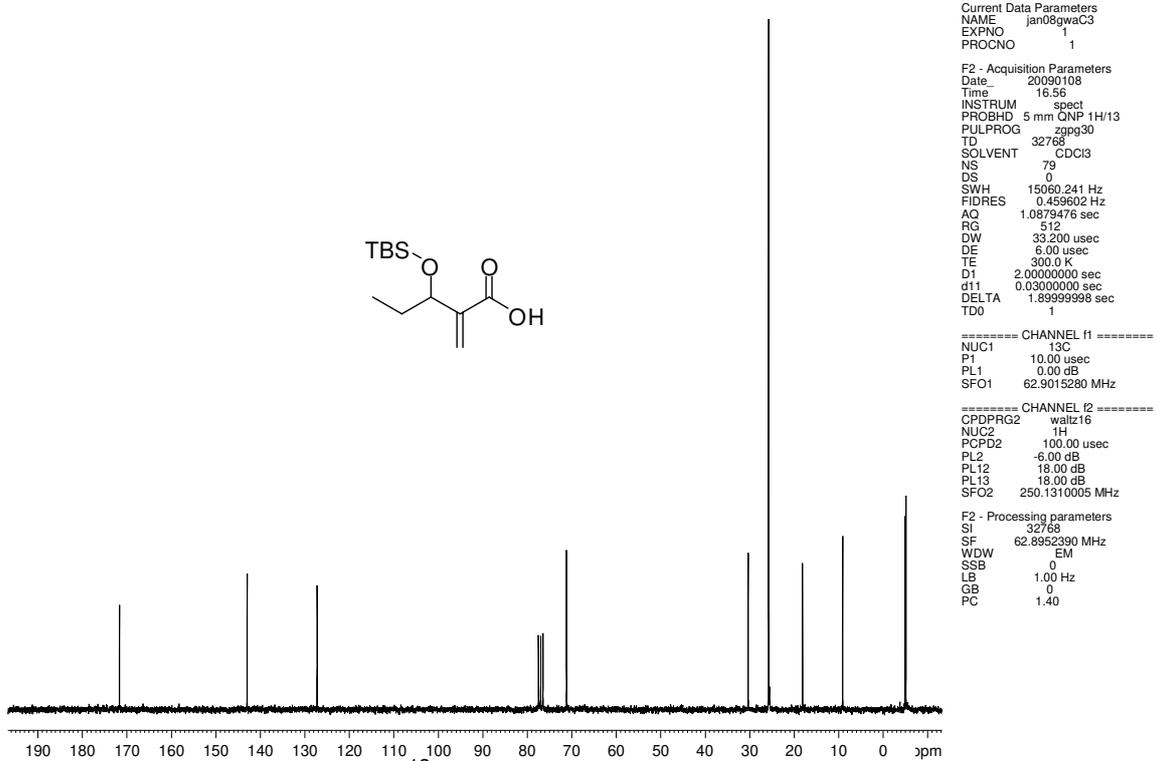
Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do ácido carboxílico **90**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do ácido carboxílico **90**.

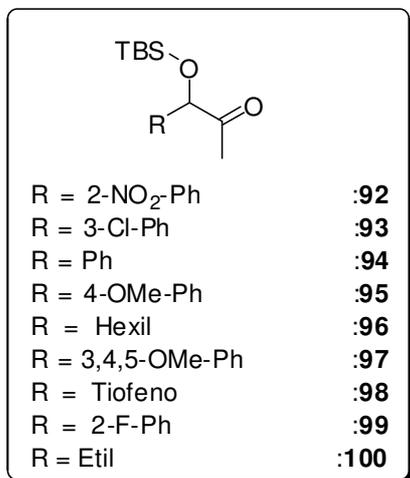


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do ácido carboxílico **91**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do ácido carboxílico **91**.

#### 9.5.4 PREPARAÇÃO DAS ACILOÍNAS 92 a 100



Em um balão de 100 mL contendo o ácido carboxílico foi adicionada acetona (utilizada como solvente). A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionou-se trietilamina (2 equivalentes) e cloroformiato de etila (1,5 equivalentes). A solução foi agitada a 0 °C e o consumo do ácido carboxílico e conseqüente formação do carbonato foi monitorada por CCD em 5 minutos. Após esse tempo, adicionou-se azida de sódio (2,5 equivalentes). A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou, por CCD, o consumo do carbonato 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 água destilada gelada. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido adicionou-se, sob atmosfera de argônio, tolueno seco (em excesso) e a mistura reacional foi refluxada por 2 horas. 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 água (em excesso) e a solução foi refluxada por 12 horas. Foi observado por CCD, a formação da cetona e então, fez-se a extração com acetato de etila. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do material bruto foi feita por coluna cromatográfica com gradiente de eluição hexano : acetato de etila (até 75:25). Os compostos foram obtidos em bons rendimentos para três etapas.

**Composto 92:** 1-(2-nitro-fenil)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 46 %, óleo amarelado. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2953, 2933, 2851, 1728, 1527, 1343, 1254, 1102, 833  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 7,99 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,31 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,16 (s, 3H), -0,07 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 205,8, 147,7, 135,0, 133,2, 129,2, 128,8, 124,8, 26,3, 25,6, 18,1, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{NSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 310.1475. Encontrado: 310.1600.

**Composto 93:** 1-(3-cloro-fenil)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 45 %, óleo amarelado. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2953, 2929, 2864, 1719, 1470, 1258, 1111, 775  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 7,43 (s, 1H), 7,28 (m, 3H), 5,00 (s, 1H), 2,12 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,02 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 208,5, 140,7, 134,5, 129,8, 128,2, 125,9, 123,9, 80,6, 25,7, 23,9, 18,2, -4,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{ClSi}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 321.1053. Encontrado: 321.1056.

**Composto 94:** 1-(fenil)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 50 %, óleo levemente amarelado. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2949, 2929, 2855, 1711, 1258, 1102, 865, 837  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 7,36 (m, 5H), 5,04 (s, 1H), 2,11 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 209,1, 199,5, 138,6, 128,5, 128,0, 125,8, 81,2, 25,7, 23,9, 18,2, -4,9, -5,2. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 265.1624. Encontrado: 265.1685.

**Composto 95:** 1-(4-metoxi-fenil)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 48 %, óleo amarelado. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 2949, 2855, 1715, 1511, 1090, 841, 784  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 7,30 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H), 4,99 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,01 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:* 209,2, 159,4, 130,7, 127,1, 113,9, 80,8, 55,2, 25,7, 23,8, 18,2, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 317.1549. Encontrado: 317.1505.

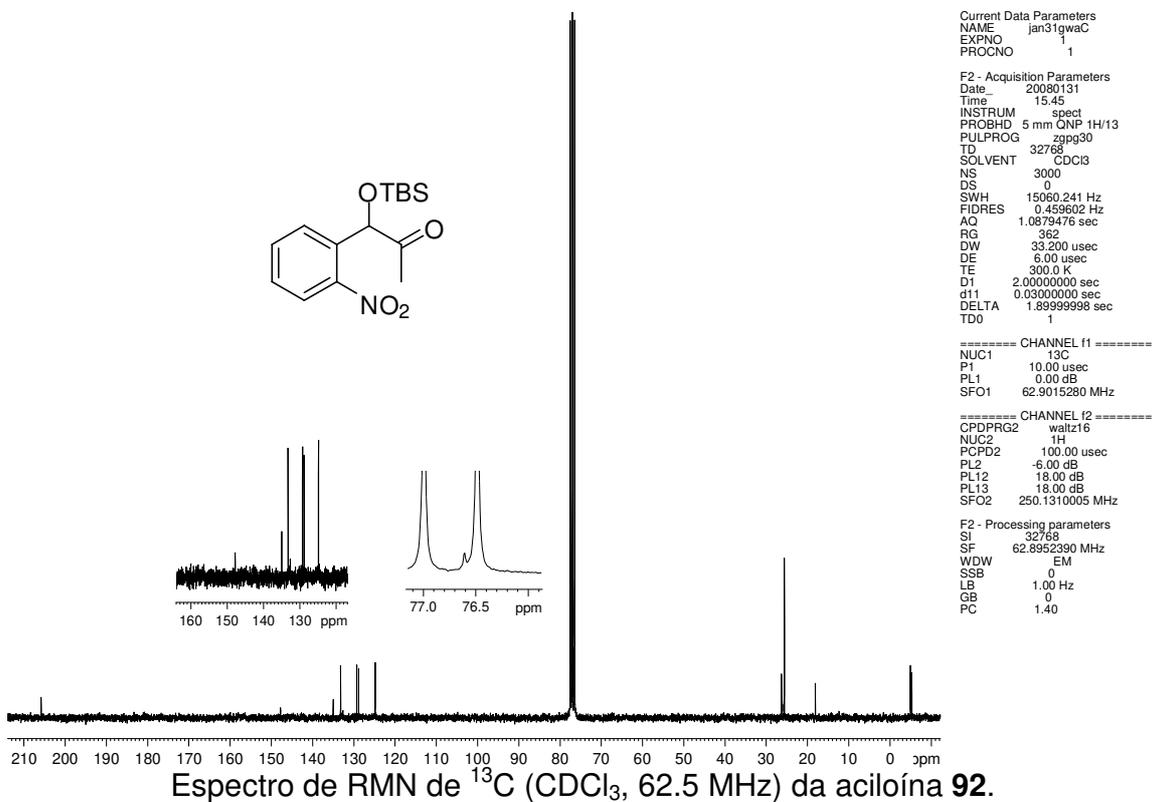
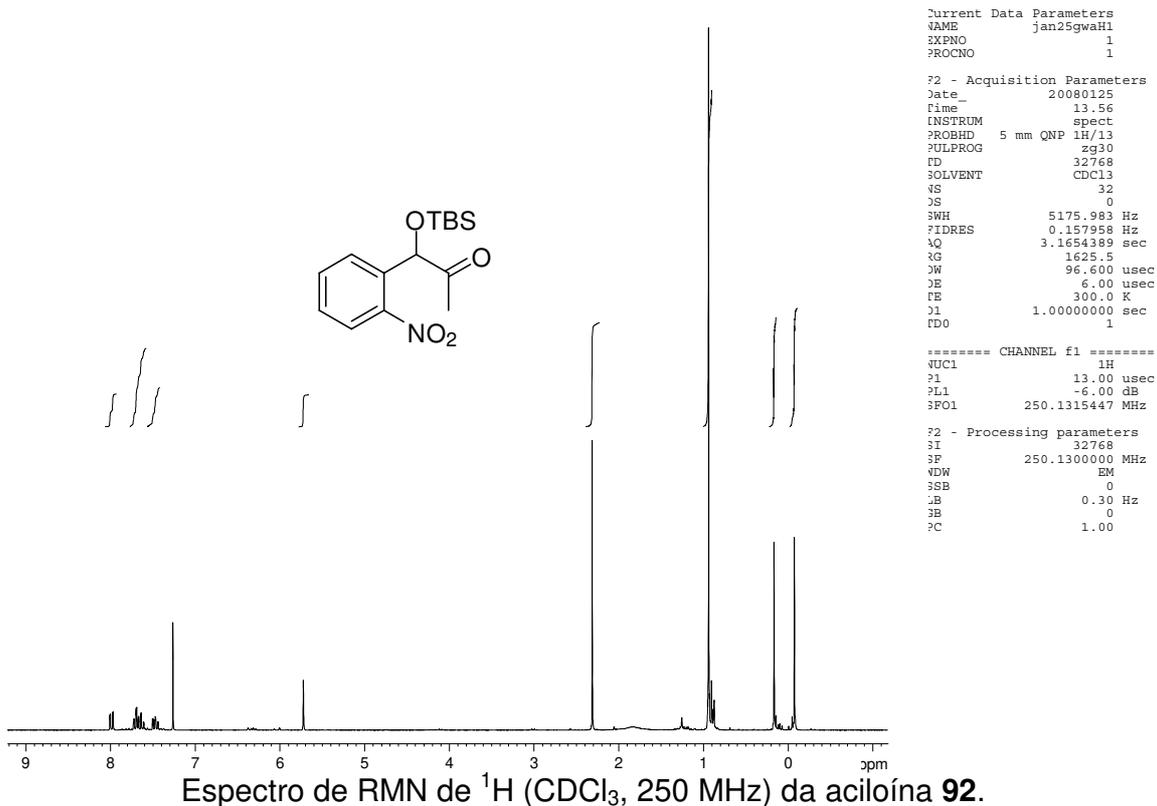
**Composto 96:** 1-(hexil)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 42 %, óleo amarelado. *RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 3,96 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,27 (m, 10H), 0,90 (m, 12H), 0,05 (s, 6H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 212,8, 79,0, 34,8, 31,7, 29,2, 25,7, 25,2, 24,7, 22,6, 18,1, 14,1, -4,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub>Si (M + Na<sup>+</sup>): 295.4887. Encontrado: 295.4849.

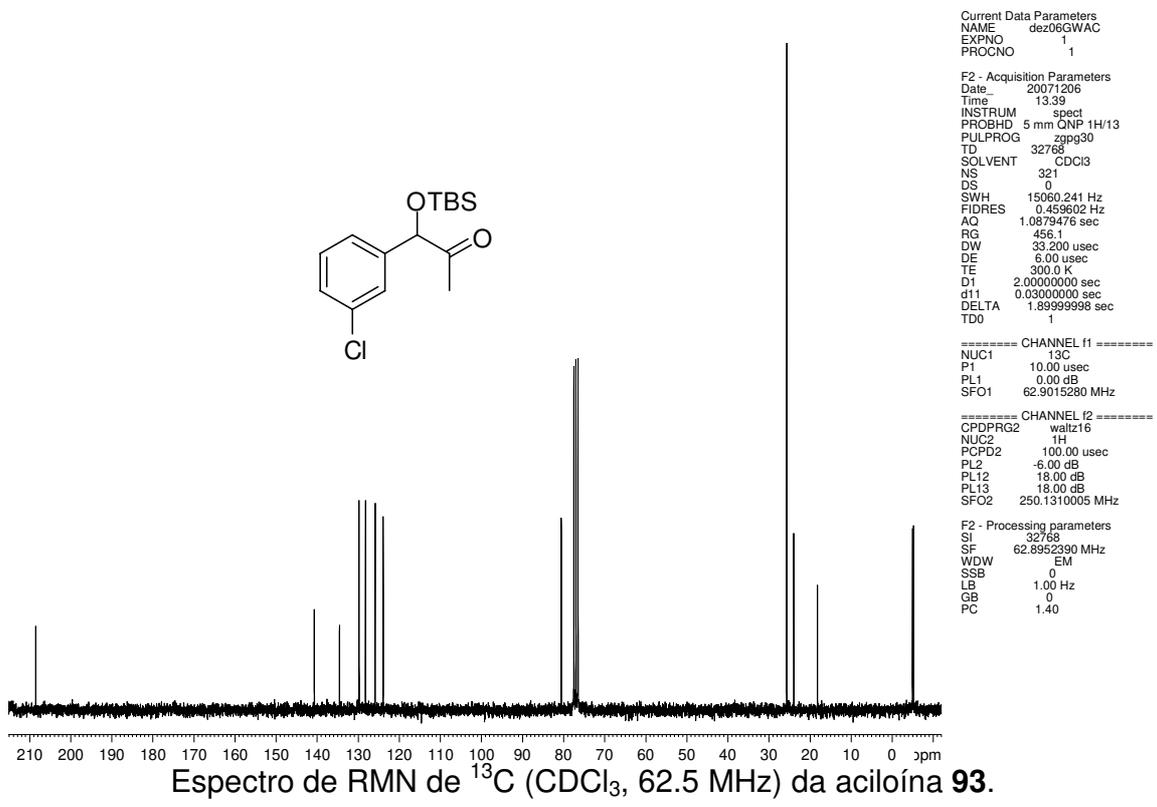
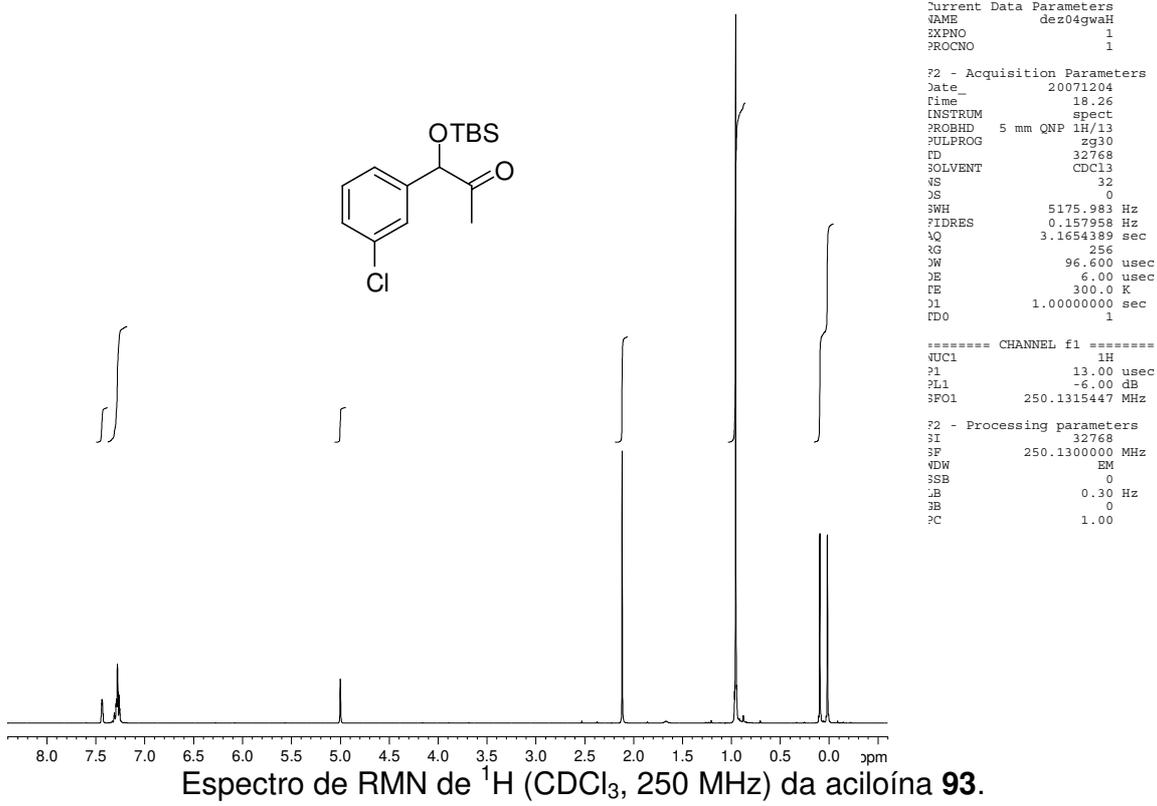
**Composto 97:** 1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 42 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2947, 2853, 1714, 1512, 1089, 843 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 6,65 (s, 2H), 4,95 (s, 1H), 3,82 (m, 9H), 2,10 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 208,8, 153,3, 137,5, 134,0, 102,4, 80,9, 60,8, 56,0, 25,7, 23,7, 18,2, -4,9, -5,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>Si (M + Na<sup>+</sup>): 377.1760. Encontrado: 377.1657.

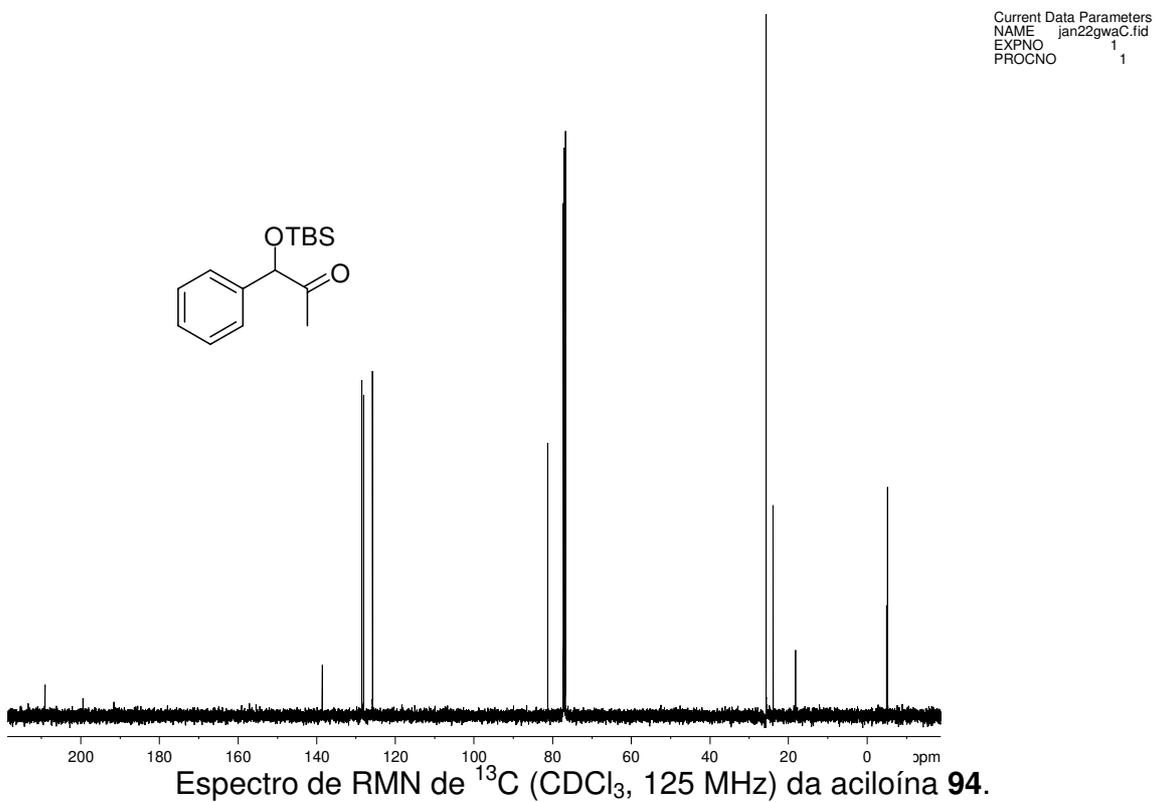
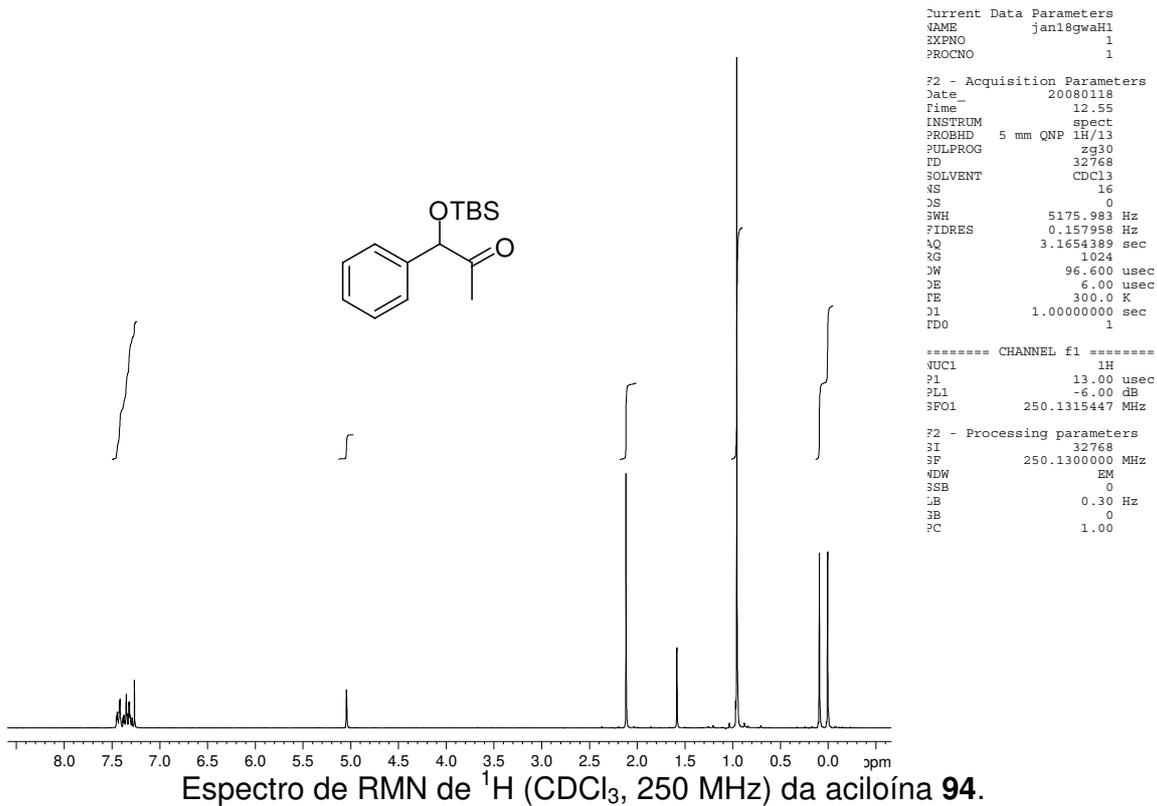
**Composto 98:** 1-(tiofeno)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 44 %, óleo amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2949, 2851, 1712, 1091 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 7,26 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,24 (s, 1H), 2,20 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 207,7, 153,3, 142,6, 127,1, 125,2, 124,3, 77,8, 25,6, 23,7, 18,2, -5,1, -5,2. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>SSi (M + Na<sup>+</sup>): 293.1007. Encontrado: 293.0922.

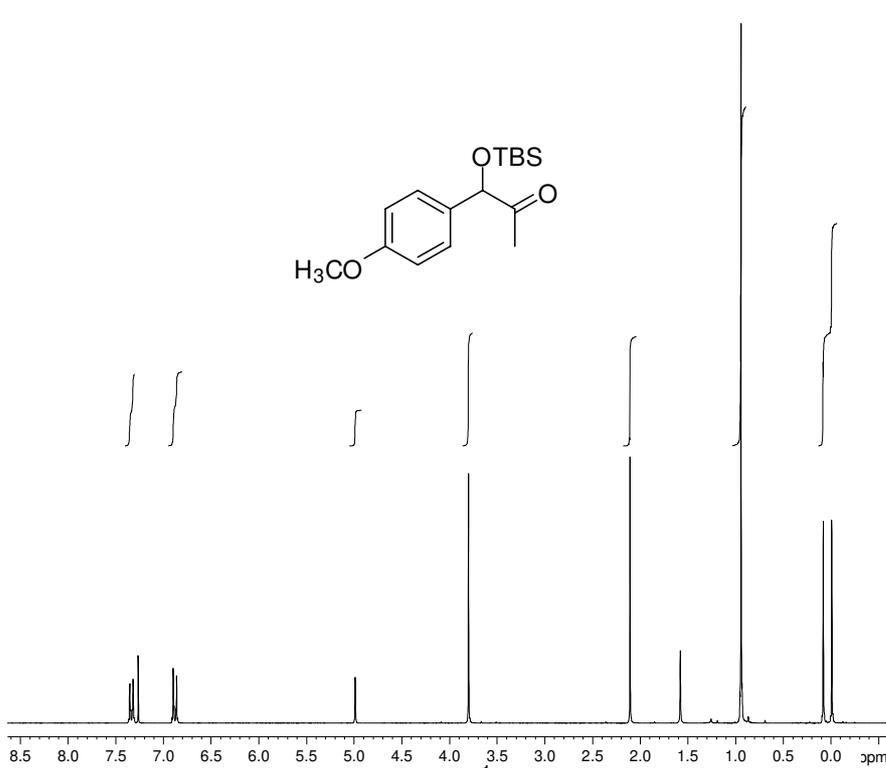
**Composto 99:** 1-(2-fluoro-fenil)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 41 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2951, 1720, 1471, 1256, 1109 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 7,47 (dt,  $J_1 = 1,8$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,15 (dt,  $J_1 = 1,2$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,34 (s, 1H), 2,18 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), -0,05 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, *CDCl*<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 207,1, 159,8 (d,  $J = 245,4$  Hz), 129,8 (d,  $J = 8,1$  Hz), 128,2 (d,  $J = 3,8$  Hz), 126,6 (d,  $J = 14,3$  Hz), 124,3 (d,  $J = 3,5$  Hz), 115,4 (d,  $J = 21,5$  Hz), 74,9, 25,6, 24,9, 18,1, -5,1, -5,2. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>O<sub>2</sub>FSi (M + Na<sup>+</sup>): 305.1349. Encontrado: 305.1284.

**Composto 100:** 1-(etil)-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)acetona. 46 %, óleo incolor.  
*RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 3,90 (dd,  $J_1 = 5,6$  Hz,  $J_2 = 6,5$  Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 0,90 (m, 12H), 0,04 (s, 3H), 0,03 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 212,5, 79,9, 27,8, 25,3, 18,0, 9,1, -5,0, -5,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>Si (M + H<sup>+</sup>): 217.1624. Encontrado: 217.1608.









```

Current Data Parameters
NAME      jan11gwaH1
EXPNO    1
PROCNO   1

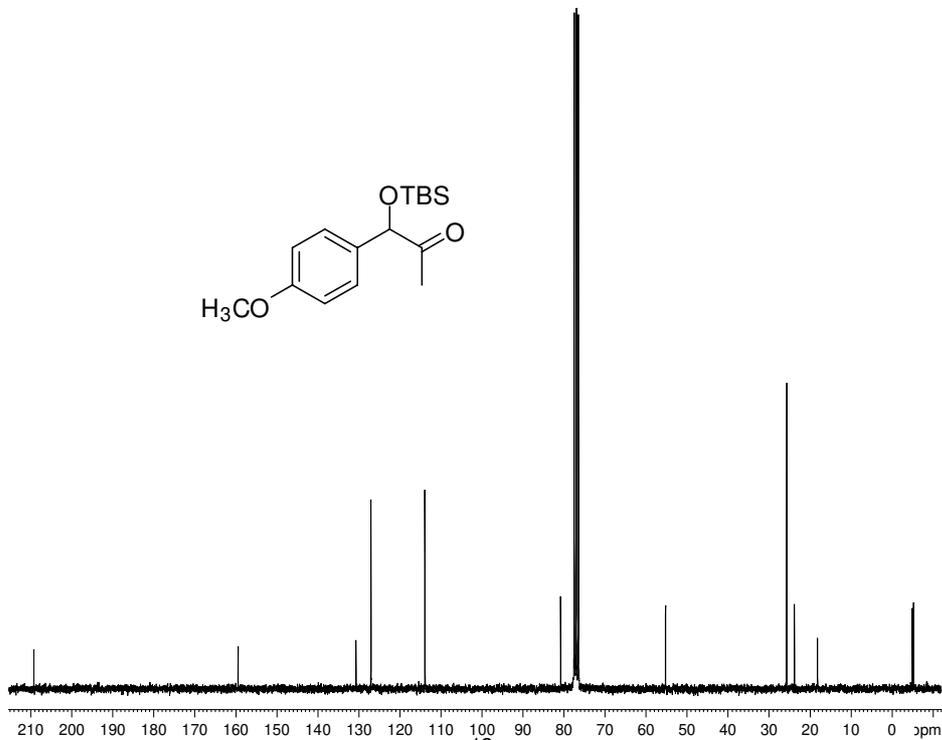
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080111
Time     13.53
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       32
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       1149.4
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1     -6.00 dB
SFO1    250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) da aciloina **95**.



```

Current Data Parameters
NAME      jan14gwaC
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080114
Time     14.09
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       3627
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       512
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1

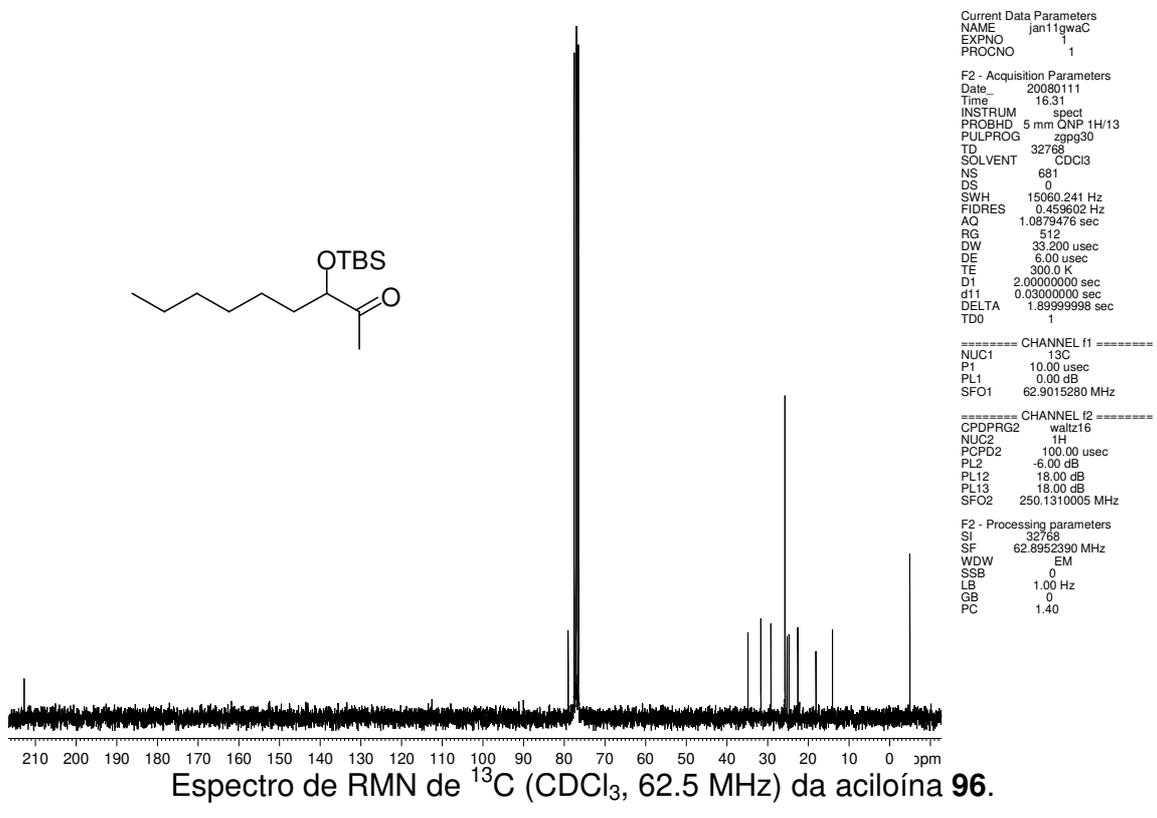
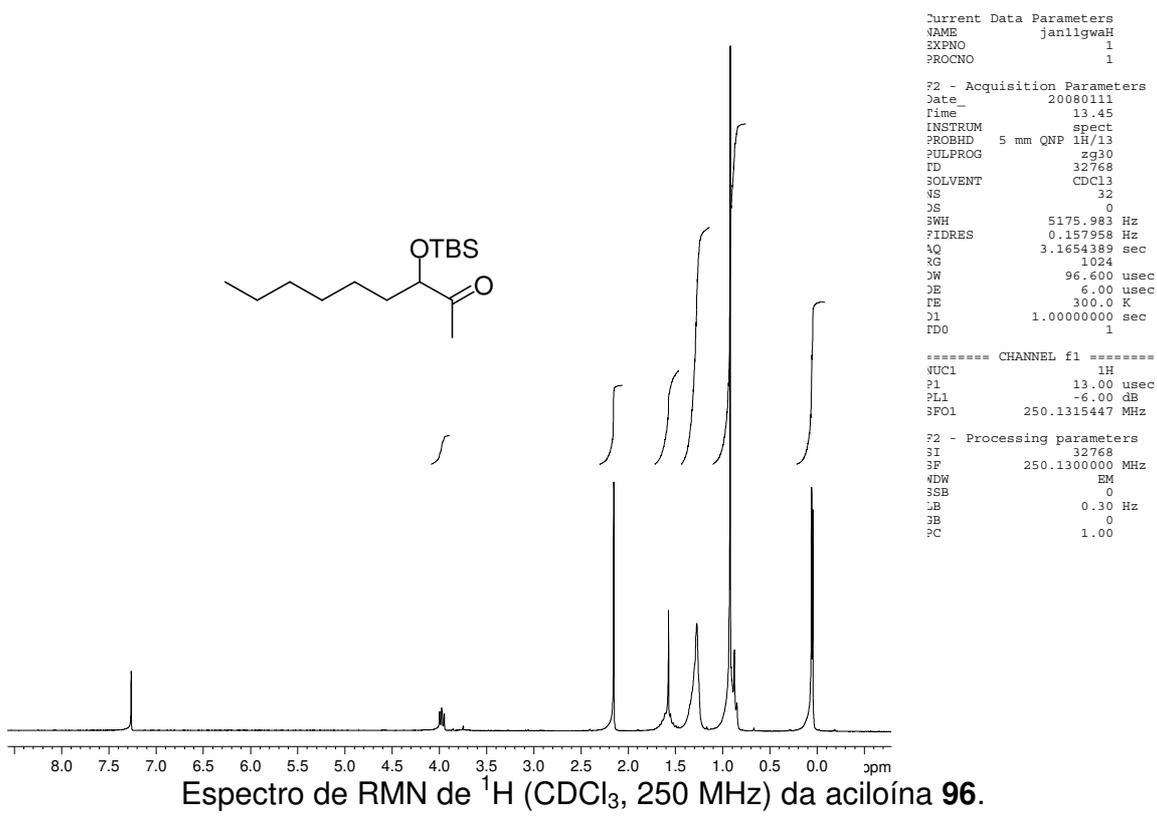
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1     0.00 dB
SFO1    62.9015280 MHz

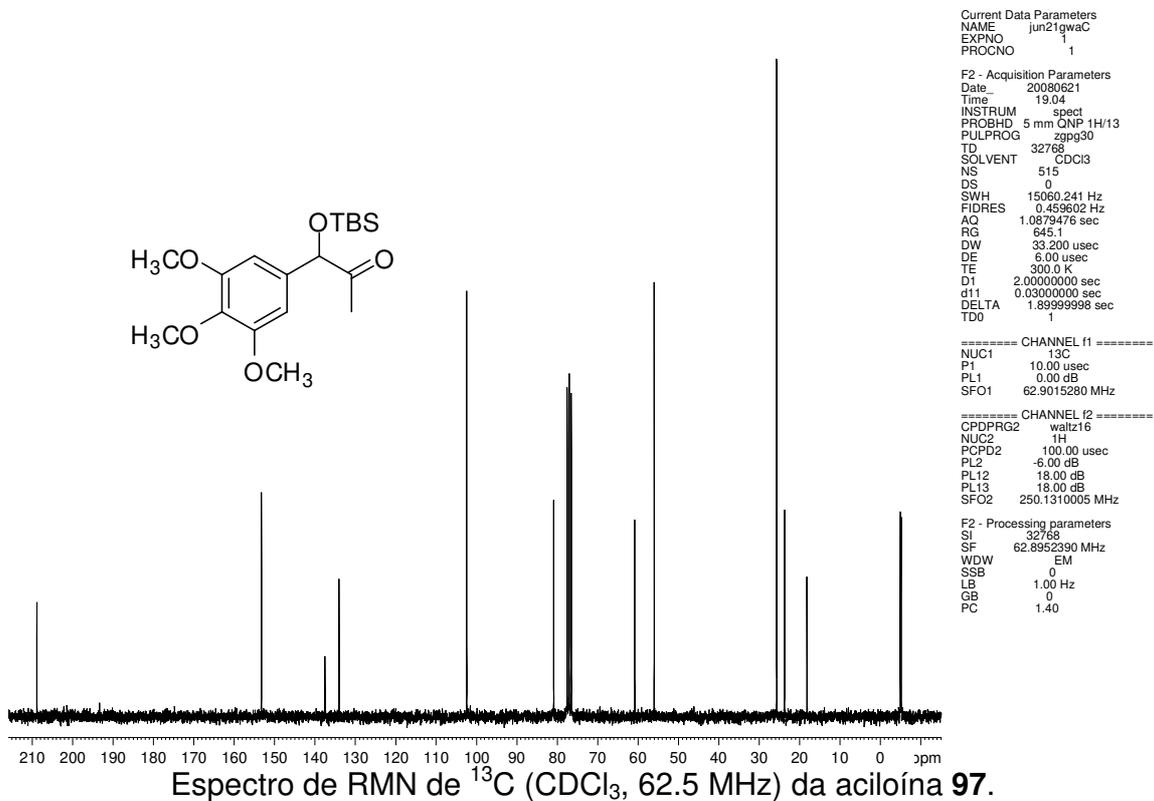
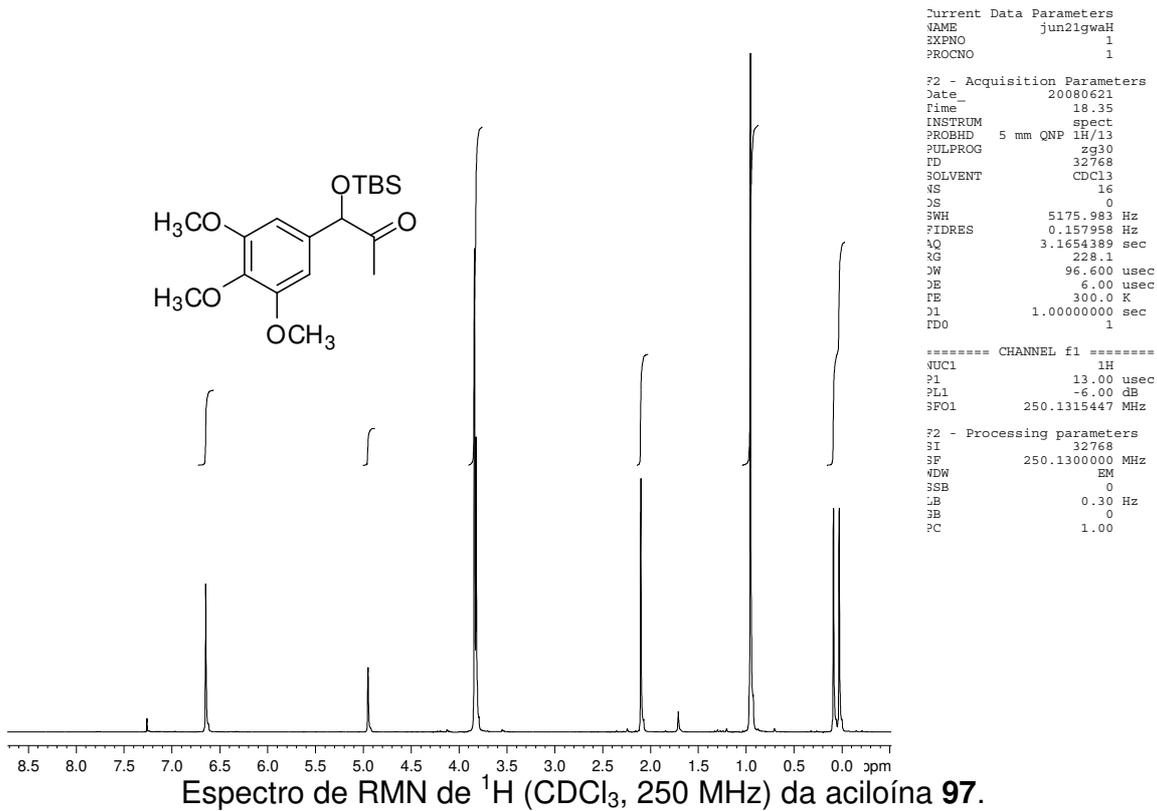
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2     -6.00 dB
PL12    18.00 dB
PL13    18.00 dB
SFO2    250.1310005 MHz

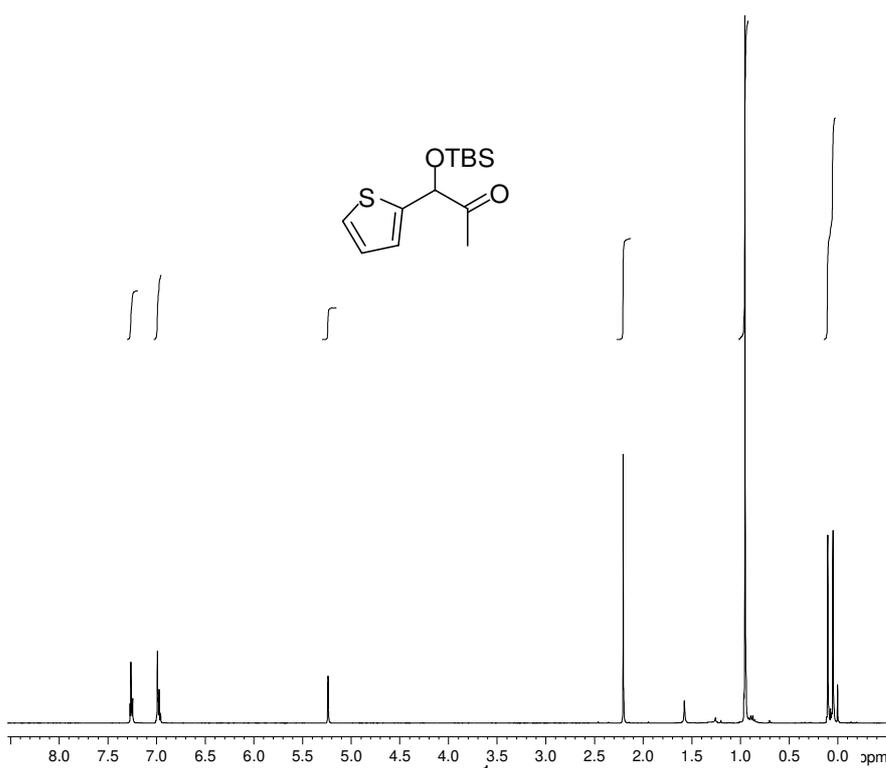
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) da aciloina **95**.







```

Current Data Parameters
NAME      out21gwaH
EXPNO     1
PROCNO    1

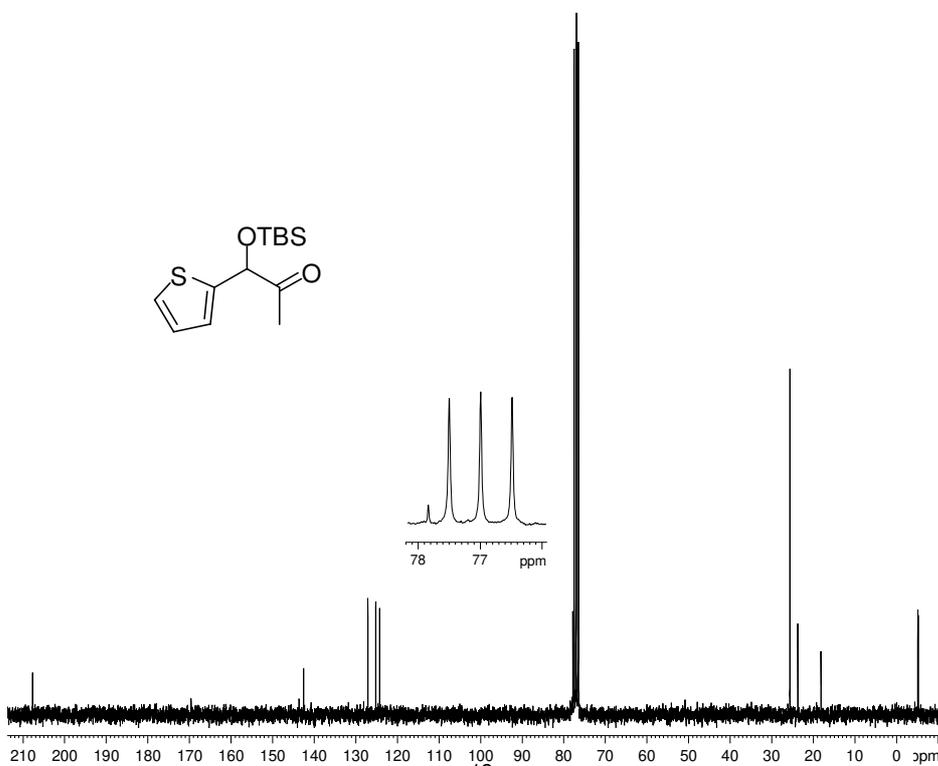
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20081021
Time      18.44
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         1024
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) da aciloina **98**.



```

Current Data Parameters
NAME      out21gwaC
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20081021
Time      19.49
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         620
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         812.7
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA      1.89999998 sec
TD0        1

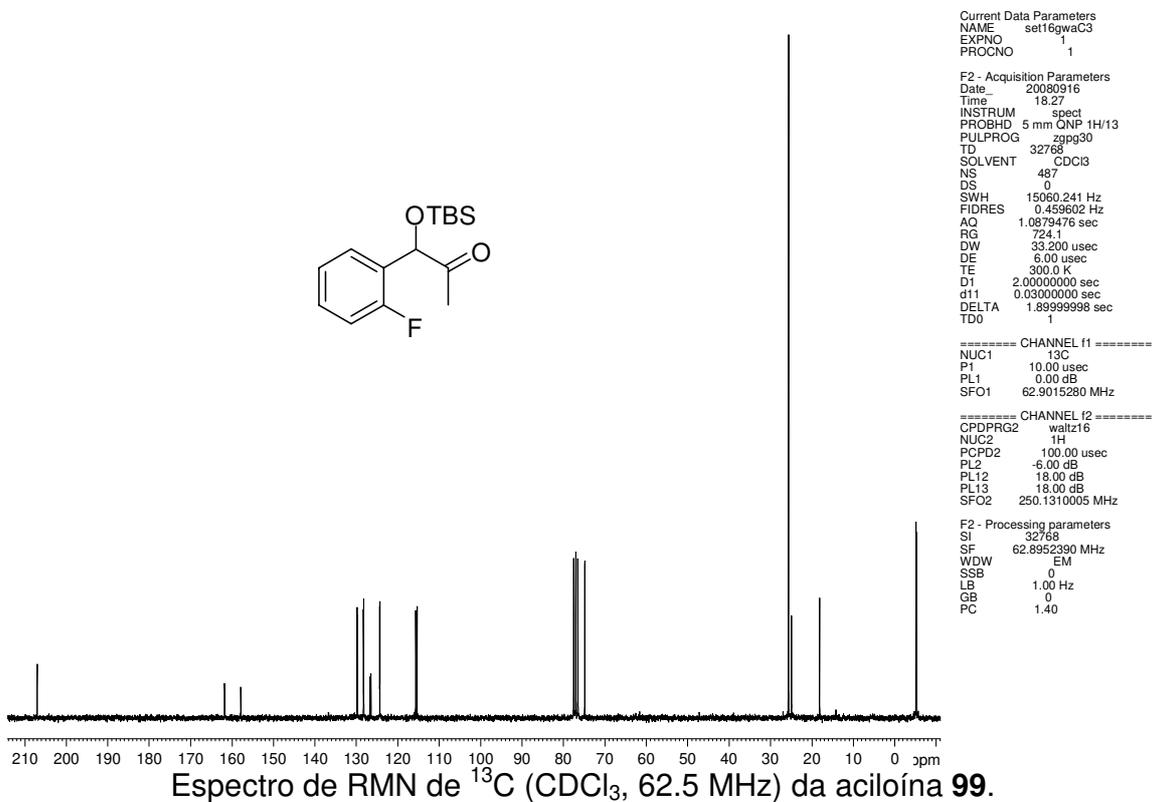
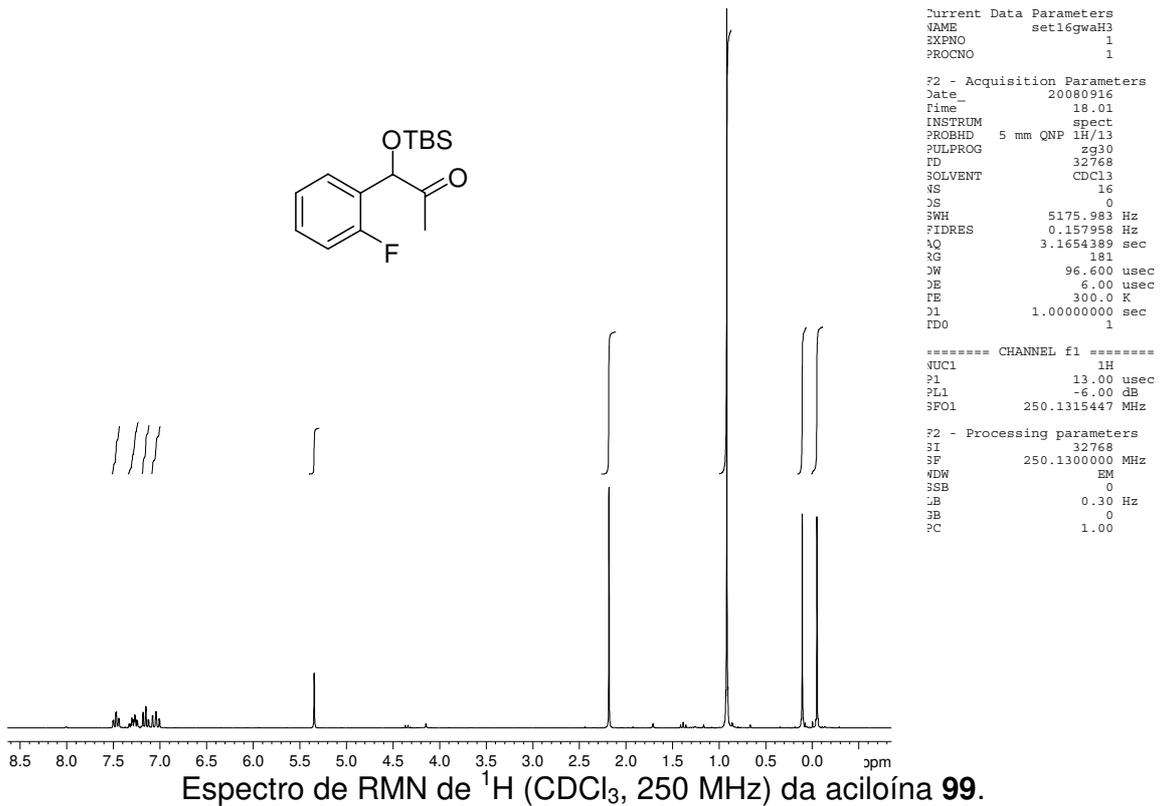
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1       62.9015280 MHz

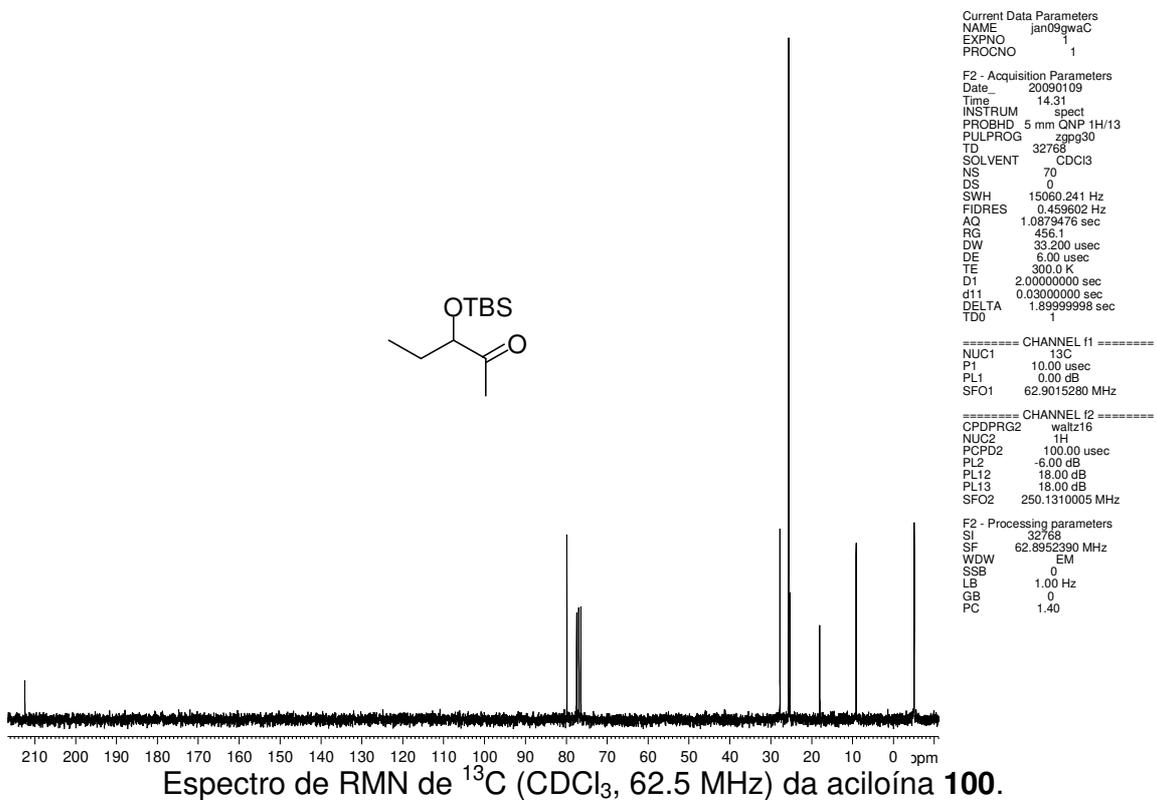
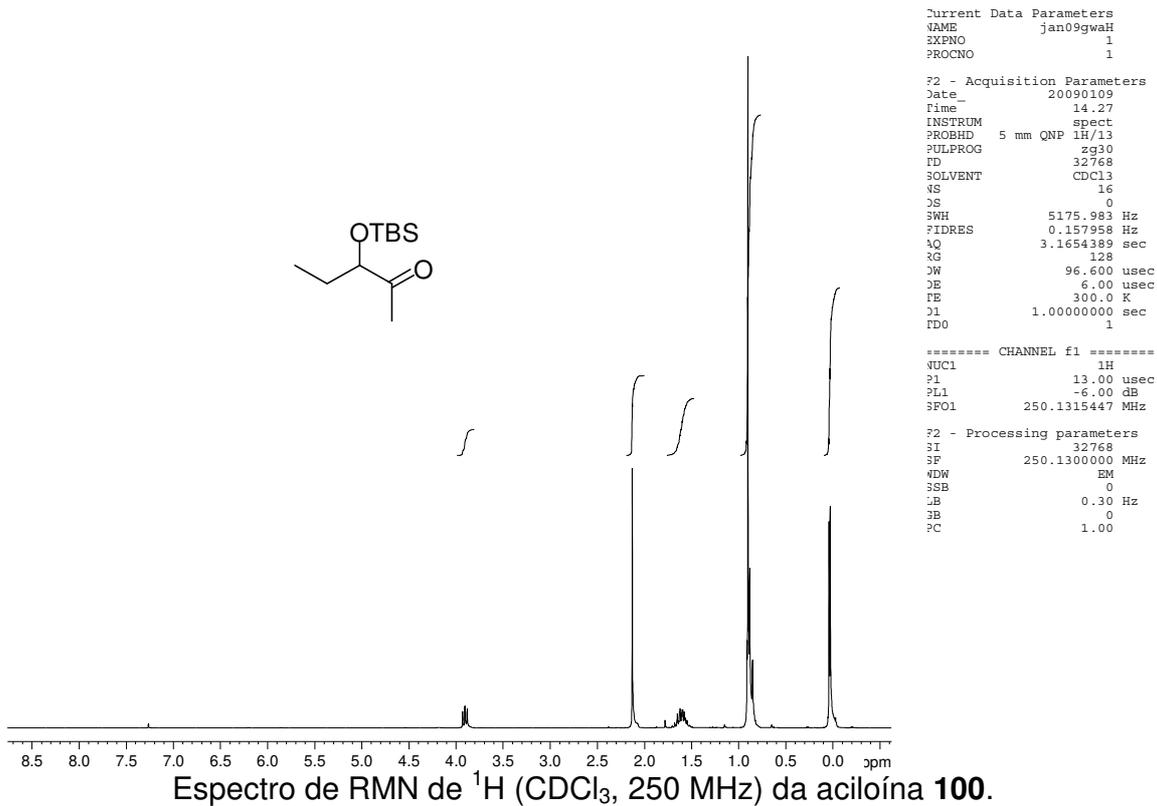
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      100.00 usec
PL2         -6.00 dB
PL12        18.00 dB
PL13        18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

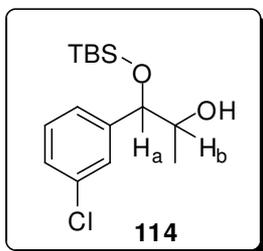
```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) da aciloina **98**.



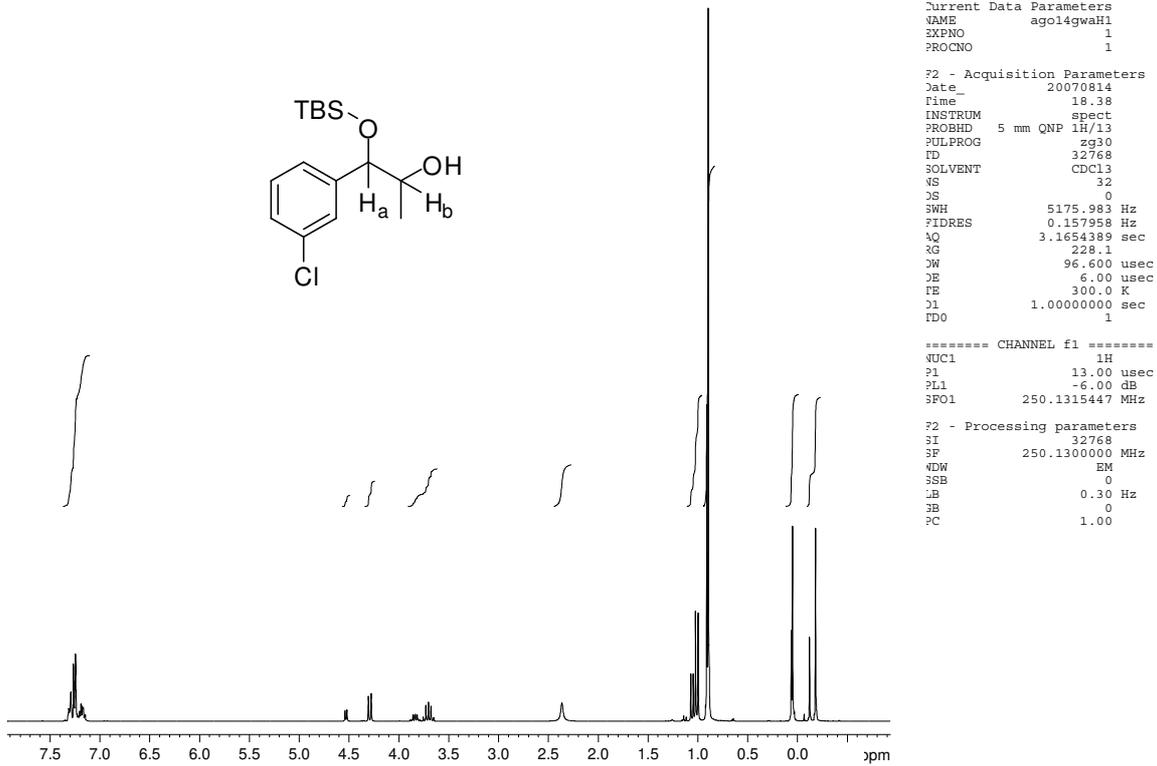


### 9.5.5 PREPARAÇÃO DO ÁLCOOL **114**

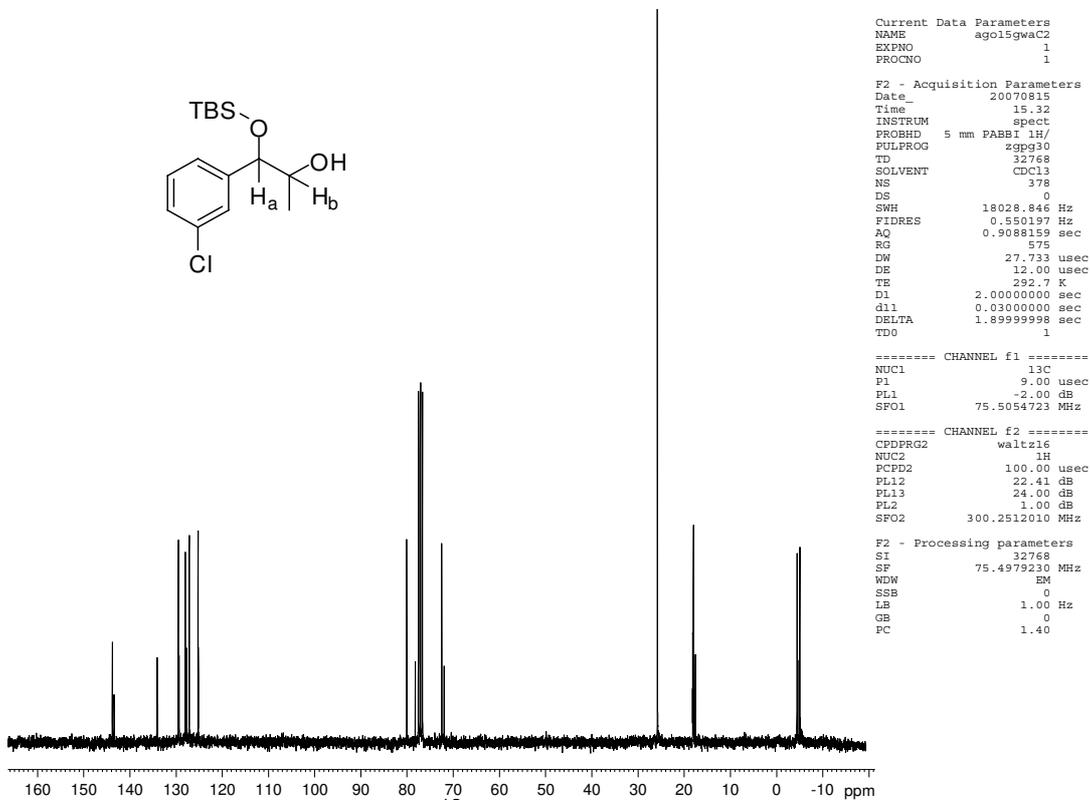


Em um balão de 100 mL contendo 170 mg (0,57 mmol) da aciloína **93** adicionou-se 10 mL de metanol anidro sob atmosfera de argônio. A temperatura foi abaixada a 0 °C, com ajuda de um banho de gelo e, então, adicionou-se 108,3 mg (2,85 mmol) de NaBH<sub>4</sub>. A reação permaneceu sob agitação magnética, a 0 °C, por 10 minutos, quando se evidenciou por CCD que a reação havia terminado. Ao meio reacional foi adicionado 1 mL de água destilada e o solvente foi evaporado. Foi adicionado ao bruto resultante 15 mL de acetato de etila. A solução foi lavada com solução saturada de NaCl e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para fornecer o diol **114**, em um rendimento próximo do quantitativo, na forma de um óleo incolor.

**Composto 114:** 1-(3-cloro-fenil)-1-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)propan-2-ol. óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3448, 2949, 2933, 2851, 1462, 1254, 1070, 833, 775 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm (*mistura de diastereoisômeros*): 7,19 (m, 6H), 4,52 (d,  $J = 4,7$  Hz, H<sub>a</sub>), 4,28 (d,  $J = 6,5$  Hz, H<sub>a</sub>), 3,80 (q,  $J = 4,7$  Hz, H<sub>b</sub>), 3,70 (q,  $J = 6,5$  Hz, H<sub>b</sub>), 2,36 (s, 1H), 1,06 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,00 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,12 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm (*mistura de diastereoisômeros*): 143,7, 143,3, 134,1, 133,9, 129,5, 129,3, 127,9, 127,7, 127,1, 125,2, 125,1, 80,0, 78,2, 72,4, 71,9, 25,8, 18,2, 18,1, 17,9, 17,6, -4,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>O<sub>2</sub>ClSi (M + H<sup>+</sup>): 301.1391. Encontrado: 301.1577.

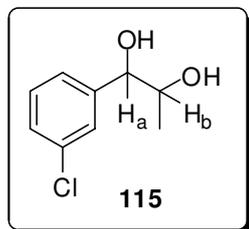


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do álcool 114.



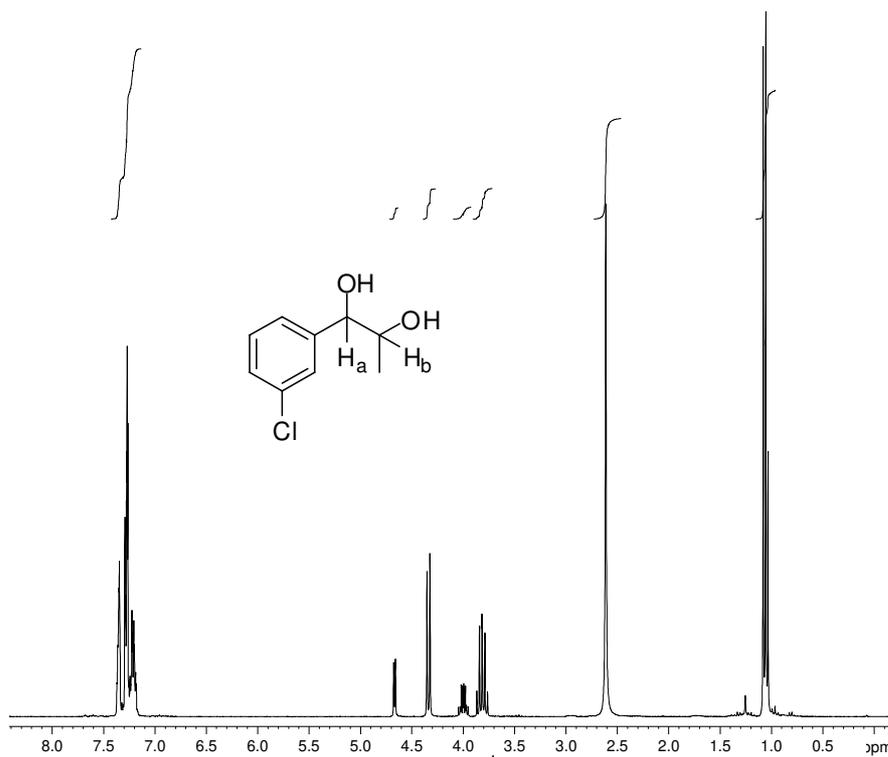
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz) do álcool 114.

### 9.5.6 PREPARAÇÃO DO DIOL **115**



Em um balão contendo 100 mg (0,34 mmol) do álcool **114** adicionou-se 6 ml de THF e 0,41 ml de TBAF (solução 1M em tolueno) sob banho de gelo. A reação permaneceu em agitação magnética e em banho de gelo por 5 minutos, quando o banho de gelo foi retirado, a temperatura elevada até a ambiente e a reação ficou em agitação por 2 horas, quando se observou o consumo total do material de partida por placa de CCD. Ao meio reacional foi adicionado 5 mL de água destilada e 15 mL de acetato de etila. A solução foi lavada com solução saturada de NaCl e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto resultante foi filtrado uma coluna de sílica gel (solvente: acetato de etila) e o diol **115** foi obtido como um óleo transparente viscoso, em um rendimento de 97 %.

**Composto 115:** 1-(3-cloro-fenil)propano-1,2-diol. óleo incolor. *IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 3395, 2978, 2876, 1569, 1426, 1082, 1037, 780, 694  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm (mistura de diastereoisômeros):* 7,19 (m, 6H), 4,67 (d,  $J = 4,0$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 4,33 (d,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{H}_a$ ), 3,99 (m,  $\text{H}_b$ ), 3,81 (q,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{H}_b$ ), 2,62 (s, 3H, OH), 1,03, (m, 5H,  $\text{CH}_3$ ). *RMN de  $^{13}\text{C}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm (mistura de diastereoisômeros):* 143,1, 142,4, 134,4, 129,7, 129,5, 128,2, 127,8, 127,0, 126,7, 125,1, 124,8, 78,6, 77,2, 71,9, 71,0, 18,7, 16,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 209.6252. Encontrado: 209.6223.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do álcool 115.

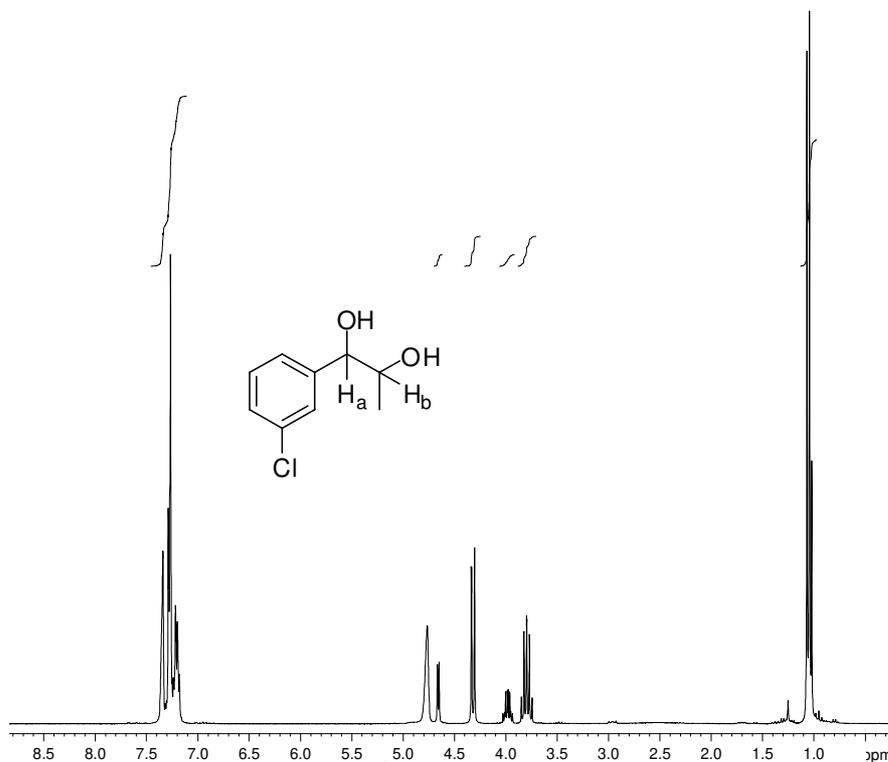
```

Current Data Parameters
NAME      set13gwaH
EXPNO    1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070913
Time     15.15
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
FD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       574.7
JW       96.600 usec
DE       6.00 usec
FE       300.0 K
SI       1.00000000 sec
TD       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1     -6.00 dB
SFO1    250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + 2$  gotas de  $\text{D}_2\text{O}$ , 250 MHz) do diol 115.

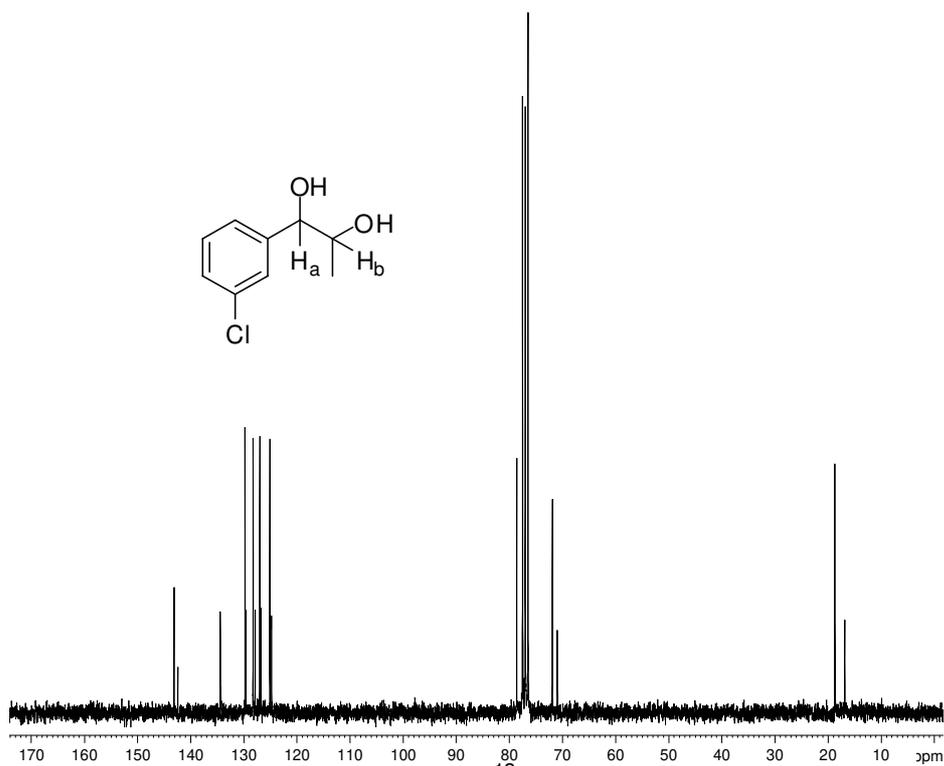
```

Current Data Parameters
NAME      set14gwaH
EXPNO    1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20070914
Time     13.01
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
FD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       32
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       645.1
JW       96.600 usec
DE       6.00 usec
FE       300.0 K
SI       1.00000000 sec
TD       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1     -6.00 dB
SFO1    250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```



Current Data Parameters  
 NAME set14gwaC  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20070314  
 Time 17.30  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 721  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.459602 Hz  
 AQ 1.0879476 sec  
 RG 574.7  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 1.89999998 sec  
 TDO 1

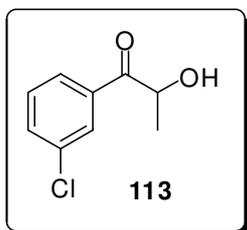
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 FCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952390 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

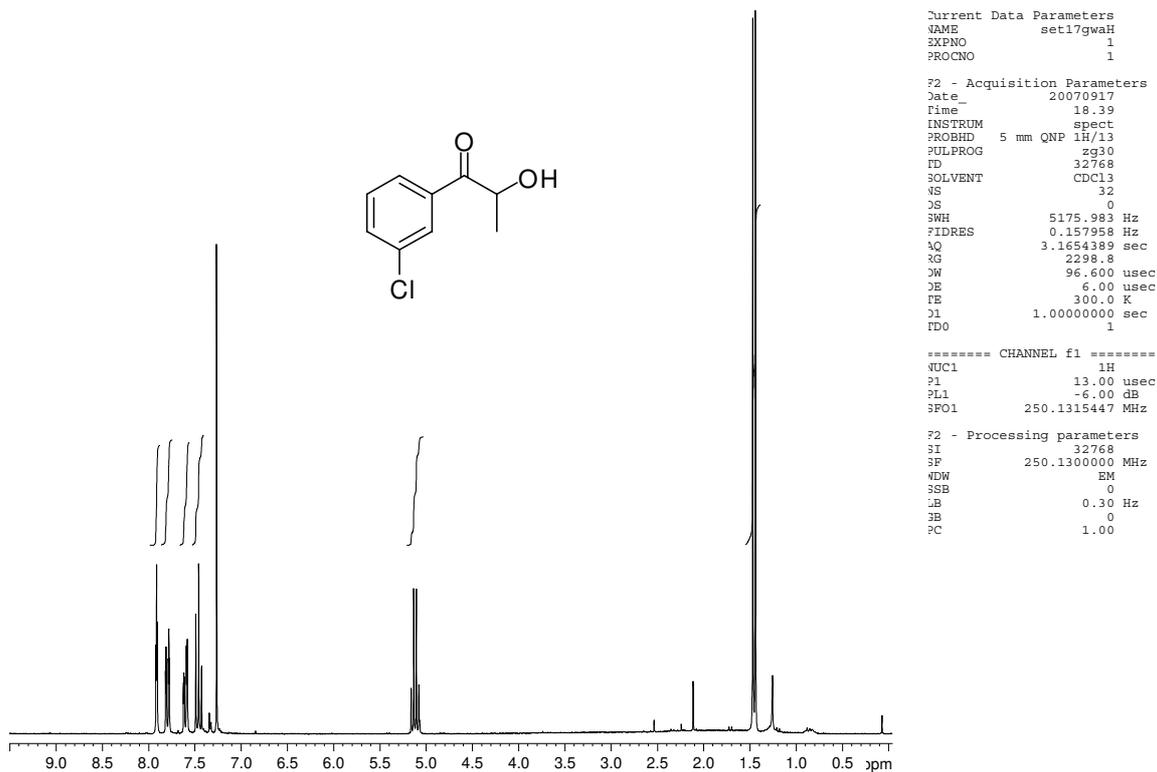
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do diol 115.

### 9.5.7 PREPARAÇÃO DA CETONA **113**

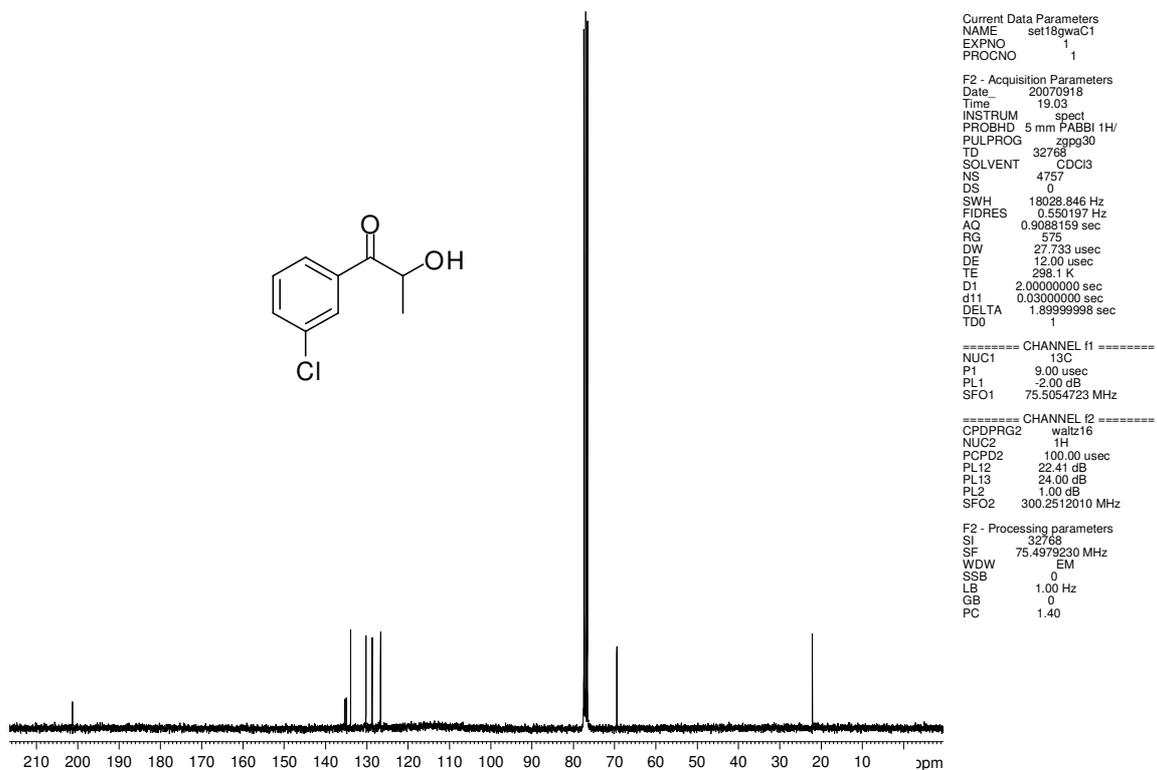


Em um balão contendo 70 mg (0,38 mmol) do material de partida **115** adicionou-se 1 ml de DMSO e 236,4 mg de IBX 45 % (0,38 mmol) lentamente. A reação permaneceu em agitação magnética por 30 horas, a temperatura ambiente, quando se observou o consumo do material de partida. Ao meio reacional foi adicionado 5 mL de água destilada e 15 mL de acetato de etila. A solução foi lavada com solução saturada de NaCl e a fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto resultante foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel (eluente: hexano : acetato de etila, até 60:40) e a aciloína **113** foi obtida como um óleo amarelo viscoso, em um rendimento de 85 %.

**Composto 113:** 1-(3-cloro-fenil)-2-hidroxi-propan-1-ona. óleo amarelo. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 3436, 2982, 2921, 2843, 1687, 1569, 1262, 1123, 1070, 1033, 739  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,91 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,46 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 5,12 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H, CH), 1,45 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 201,3, 135,3, 134,9, 133,9, 130,2, 128,7, 126,6, 77,2, 69,5, 22,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2\text{Cl}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 207.6093. Encontrado: 207.6075.

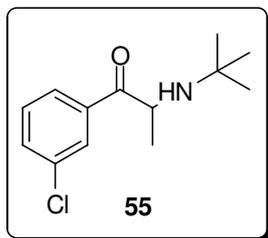


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) da cetona **113**.



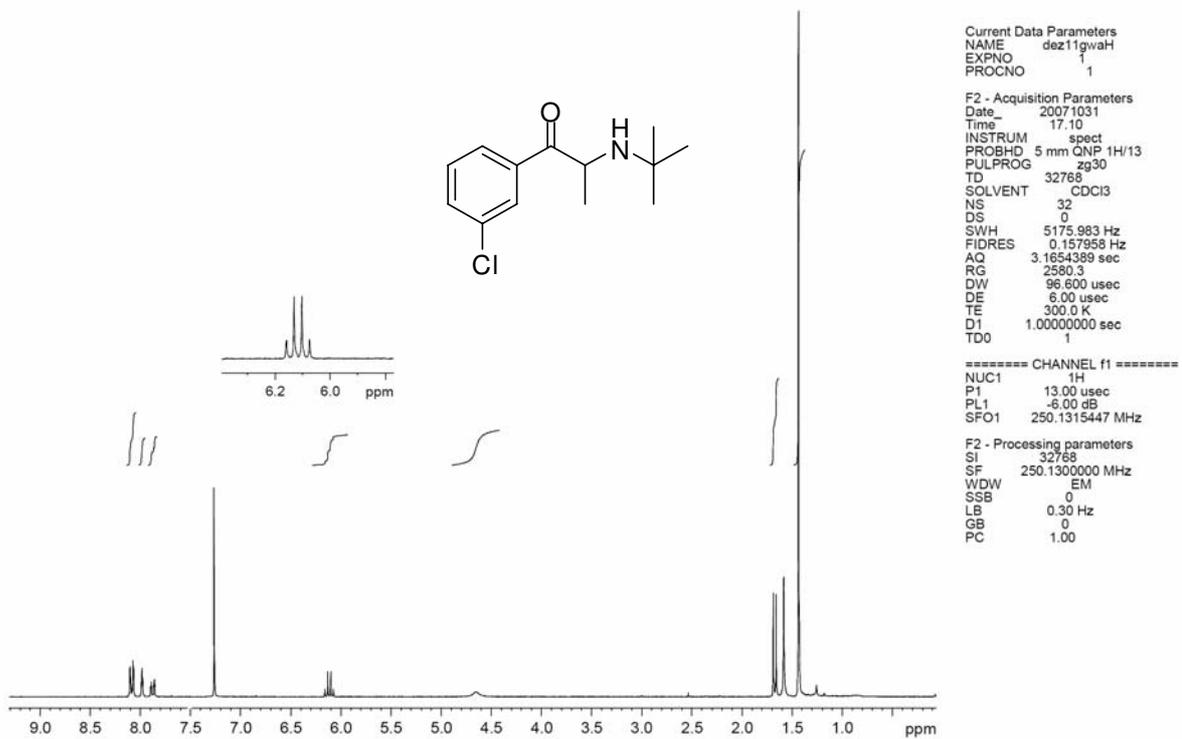
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75.4 MHz) da cetona **113**.

### 9.5.8 PREPARAÇÃO DO BUPROPION (55)

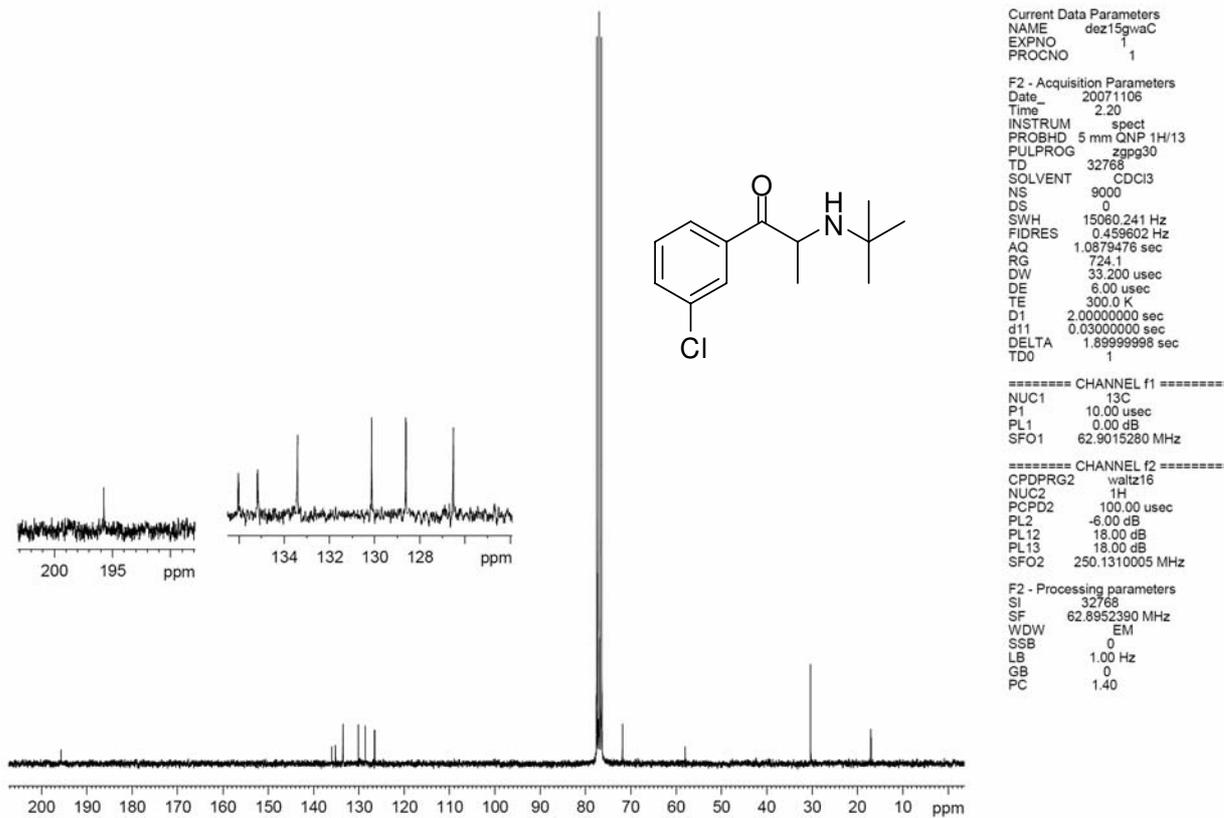


A uma solução de 30 mg (0,16 mmol) da cetona **113** em 3 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro, a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , foi adicionado 50 mg de anidrido triflico, seguido pela adição de 26 mg de 2,6-lutidina. A temperatura da mistura reacional foi elevada até  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  e permaneceu em agitação por 30 minutos. Após, a fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaCl (5 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e, então, o bruto foi redissolvido em 3 mL de diclorometano anidro. A esta solução, adicionou-se 29,6 mg de *terc*-butilamina (0,41 mmol) e a mistura reacional foi agitada por 2 h a temperatura de  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ , aquecida até  $0\text{ }^\circ\text{C}$  e mantida sob agitação durante 12 h. Após, 10 mL de diclorometano foi adicionado e a fase orgânica foi lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio, água e solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi concentrada e purificada em uma coluna cromatográfica de sílica gel (gradiente de eluição, hexano : aceto de etila, até 60:40). O produto **55**, foi obtido como um sólido branco, em 75 % de rendimento.

**Bupropion (55):** (+/-)-1-(3-clorofenil)-2-[(1,1-dimetiletil)amino]-1-propanona. *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,92 (m, 4H), 6,11 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}$ ), 4,65 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 1,67 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,44 (s, 9H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 195,7, 136, 135,2, 133,5, 130,1, 128,6, 126,5, 71,9, 58,1, 30,3, 17,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{OCIN}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 262.7309. Encontrado: 262.7299.

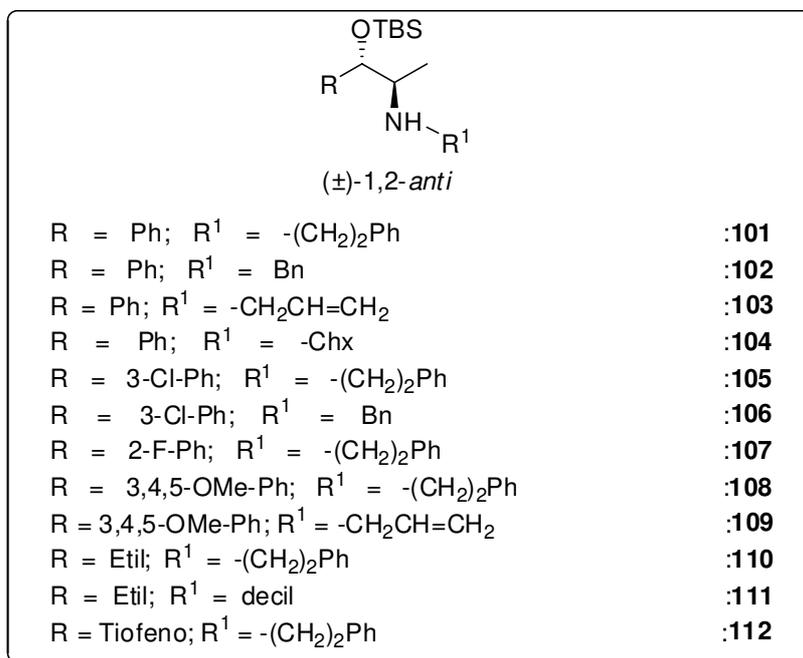


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do Bupropion (**55**).



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do Bupropion (**55**).

### 9.5.9 PREPARAÇÃO DOS 1,2-AMINO-ALCOÓIS **101** a **112**



A uma solução metanólica (2 mL) contendo a aciloína (**92** a **100**) 70 mg, adicionou-se 3 equivalentes da respectiva amina. Esta mistura permaneceu em agitação vigorosa e a temperatura ambiente por 1 h. Após, a mistura reacional foi resfriada, a -78 °C\*, e então, foi adicionado LiBH<sub>4</sub> (1,2 equivalentes). A temperatura foi elevada lentamente até a temperatura ambiente e a solução permaneceu em agitação por 12 h. Após, evidenciou-se o término da reação por análise por CCD. O meio reacional foi diluído com acetato de etila (15 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (5x 7 mL) e com solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida.<sup>87</sup> O bruto foi purificado por coluna cromatográfica com gradiente de eluição, hexano : acetato de etila (até 65:35). Os compostos, 1,2-amino-alcoóis (**101** a **112**), foram obtidos com bons rendimentos e com altas diastereosseletividades.

\* Para a preparação de **111** abaixou-se a temperatura a 0 °C devido a dificuldade na agitação, uma vez que a decilamina congela a temperatura de -78 °C.

<sup>87</sup> A diastereosseletividade foi medida neste momento, após feita uma análise por RMN de <sup>1</sup>H.

**Composto 101:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-Fenetil-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-1-fenilpropan-2-amina. 85 %, óleo levemente amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2928, 2857, 1453, 1255, 1063, 836  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,18 (m, 10H), 4,58 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 2,81 (m, 5H), 1,02 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,001 (s, 3H), -0,22 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 142,9, 140,0, 128,6, 128,4, 127,9, 127,1, 126,7, 126,0, 77,6, 59,8, 48,7, 36,6, 25,8, 18,1, 15,1, -4,6, -5,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{ONSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 370.2566. Encontrado: 370.2747.

**Composto 102:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-Benzil-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-1-fenilpropan-2-amina. 83 %, óleo levemente amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2956, 2929, 2857, 1493, 1254, 1063, 1028, 836  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,25 (m, 10H), 4,64 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 3,77 (dd,  $J_1 = J_2 = 13,5$  Hz, 2H), 2,80 (dq,  $J_1 = 5,1$  Hz,  $J_2 = 6,4$  Hz, 1H), 1,05 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,18 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 142,9, 140,6, 128,3, 127,9, 127,8, 127,1, 126,9, 126,7, 77,8, 58,7, 51,0, 25,8, 18,2, 15,4, -4,5, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{ONSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 356.2410. Encontrado: 356.2561.

**Composto 103:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-[2-(*terc*-Butil-dimetil-sililoxi)-1-metil-2-fenetil]prop-2-eno-1-amina. 82 %, óleo levemente amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2956, 2929, 2857, 1471, 1255, 1063, 867, 837  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,28 (m, 5H), 5,84 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,65 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,80 (dq,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 6,4$  Hz, 1H), 0,99 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,19 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 142,9, 137,0, 128,3, 127,9, 127,1, 126,7, 115,4, 77,3, 58,9, 49,6, 25,8, 18,2, 14,9, -4,5, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{ONSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 306.2253. Encontrado: 306.2394.

**Composto 104:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-Cicloexil-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-1-fenilpropan-2-amina. 80 %, óleo levemente amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2928, 2855, 1451, 1255, 1066, 862, 836  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,25 (m, 5H), 4,61 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 2,89 (dq,  $J_1 = 4,7$  Hz,  $J_2 = 6,3$  Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 1,67 (m, 6H), 1,18 (m, 4H), 0,97 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,20 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 143,3, 127,8, 127,0, 77,5, 55,8, 52,9, 34,1, 33,1, 26,2, 25,6, 25,0, 24,9, 18,2, 15,5, -4,5, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{ONSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 348.2723. Encontrado: 348.2834.

**Composto 105:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-Fenetil-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-1-(3-clorofenil)propan-2-amina. 79 %, óleo levemente amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2955, 2929, 2857, 1471, 1254, 1075, 836  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,19 (m, 9H), 4,55 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 2,81 (m, 5H), 0,98 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,003 (s, 3H), -0,20 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 145,1, 139,9, 133,9, 129,2, 128,6, 128,4, 127,3, 126,8, 126,1, 124,8, 77,0, 59,7, 48,6, 36,5, 25,8, 18,1, 14,9, -4,6, -5,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ONCISi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 404.2177. Encontrado: 404.1996.

**Composto 106:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-Benzil-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-1-(3-clorofenil)propan-2-amina. 77 %, óleo amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2929, 2857, 1471, 1255, 1075, 836  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,23 (m, 9H), 4,63 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 3,77 (dd,  $J_1 = J_2 = 13,5$  Hz, 2H), 2,77 (dq,  $J_1 = 4,8$  Hz,  $J_2 = 6,4$  Hz, 1H), 1,02 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,16 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 145,2, 140,4, 133,9, 129,2, 128,3, 127,8, 127,3, 127,0, 126,8, 125,0, 77,1, 58,6, 51,0, 25,8, 18,1, 15,1, -4,6, -4,9. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{ONCISi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 390.2020. Encontrado: 370.1797.

**Composto 107:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-Fenetil-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-1-(3-fluorofenil)propan-2-amina. 78 %, óleo levemente amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2857, 1486, 1254, 1033, 837  $\text{cm}^{-1}$ . 7,43 (dt,  $J_1 = 1,8$  Hz,  $J_2 = 7,5$  Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,20 (m, 7H), 6,96 (m, 1H), 5,07 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 2,82 (m, 5H), 0,97 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 159,4 (d,  $J = 242,8$  Hz), 140,2, 130,0 (d,  $J = 13,3$  Hz), 128,8 (m, C-Ar), 128,4 (m, C-Ar), 126,0, 123,7 (d,  $J = 3,4$  Hz), 114,8 (d,  $J = 22,0$  Hz), 70,0, 58,3, 48,7, 36,7, 25,8, 18,1, 14,8, -4,8, -5,2. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ONFSi}$  (M +  $\text{H}^+$ ): 388.2472. Encontrado: 388.2512.

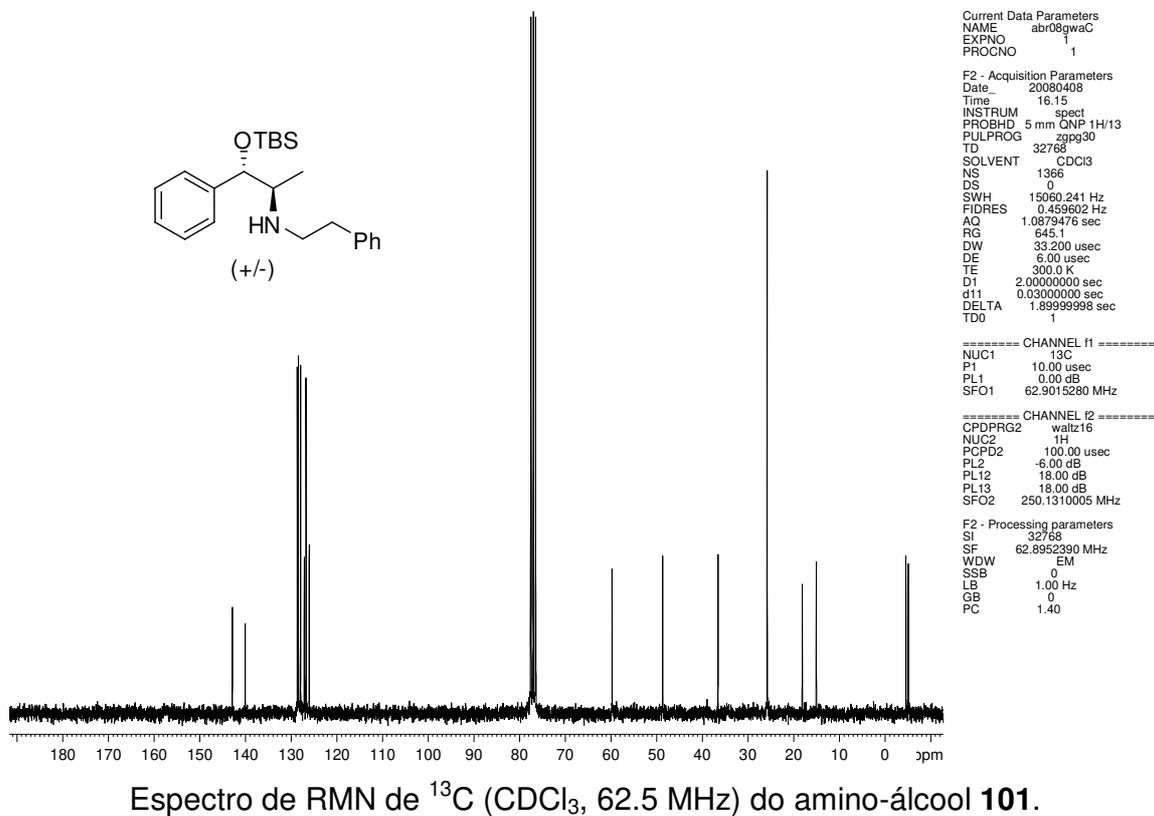
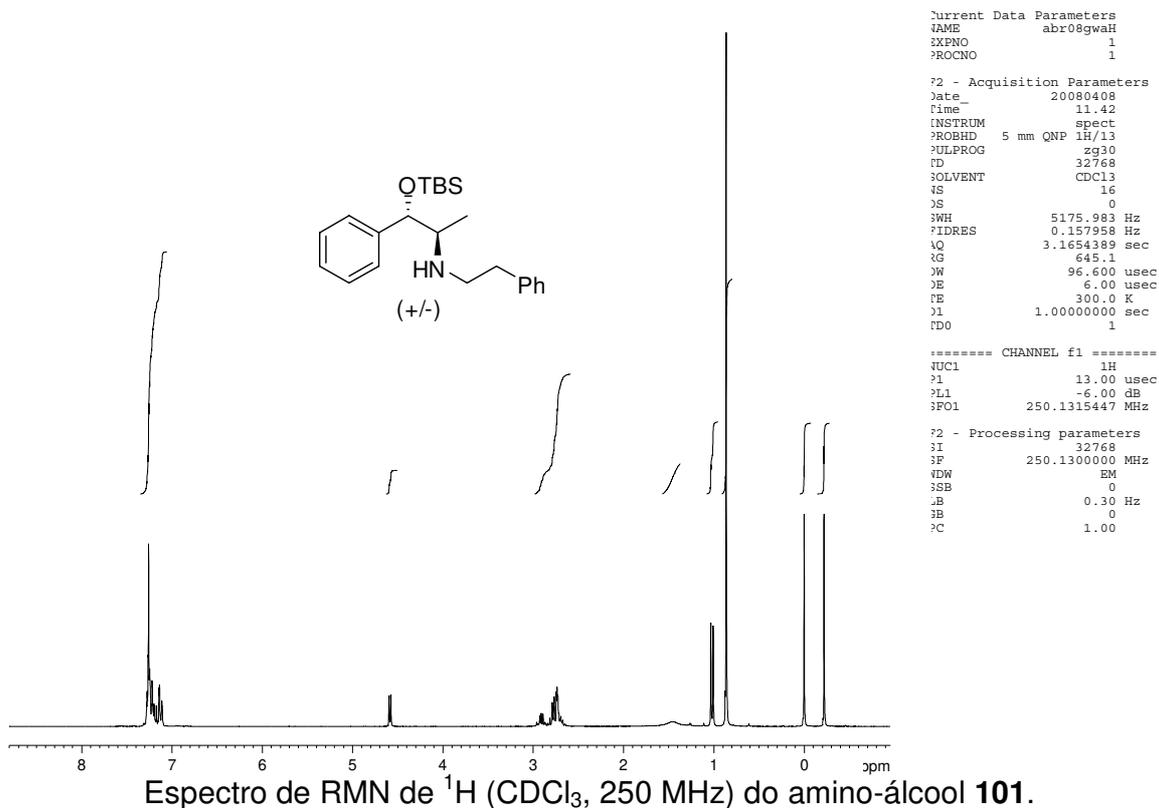
**Composto 108:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-Fenetil-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-1-(3,4,5-trimetoxi-fenil)propan-2-amina. 81 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2933, 1592, 1455, 1321, 1128, 836, 776  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,16 (m, 5H), 6,48 (s, 2H), 4,45 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 2,81 (m, 5H), 1,05 (d,  $J = 6,1$  Hz, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,19 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 152,8, 139,8, 138,6, 136,8, 128,5, 128,4, 126,1, 103,4, 77,9, 60,9, 59,9, 56,0, 48,6, 36,4, 25,8, 18,1, 15,3, -4,5, -5,1. MS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{NSi}$  (M +  $\text{H}^+$ ): 460.3. Encontrado: 460.3.

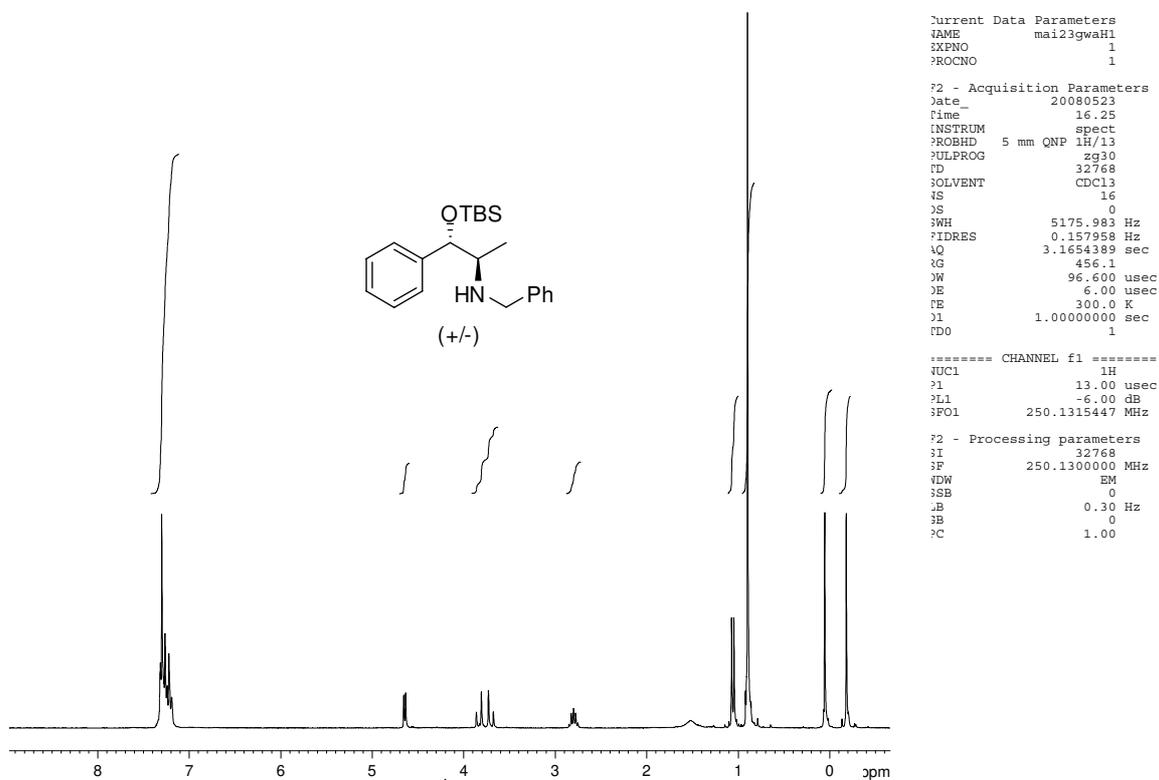
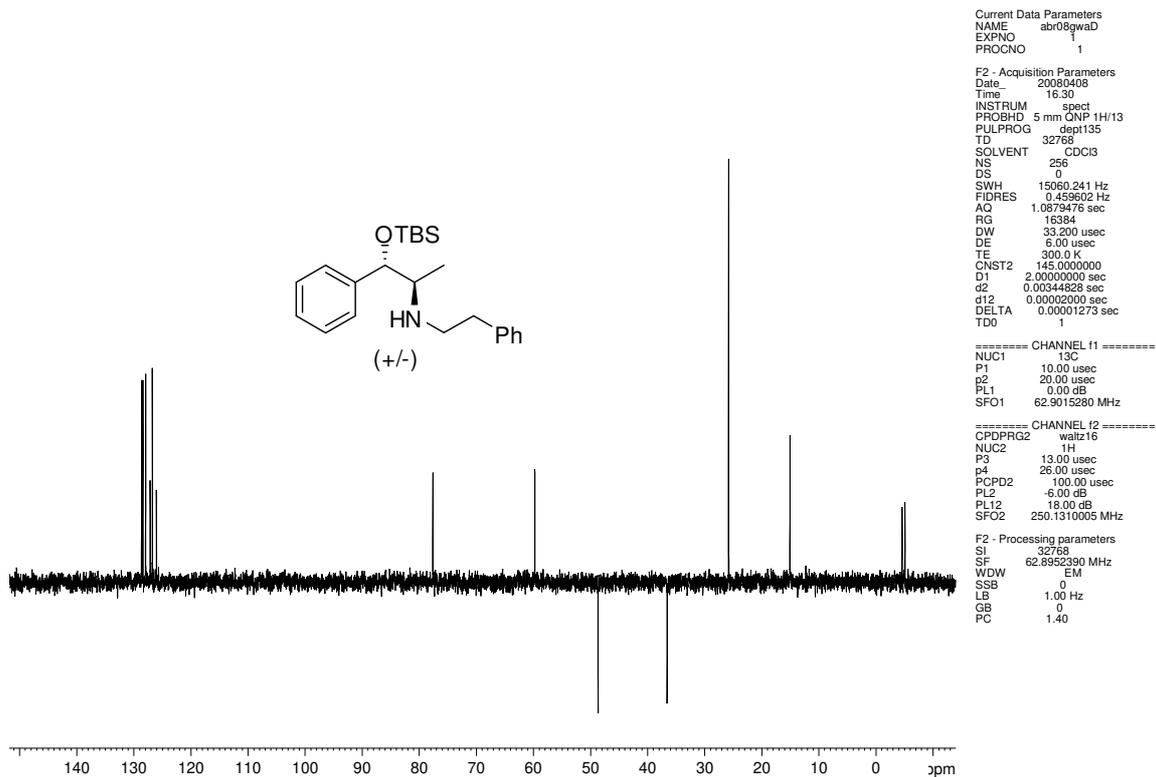
**Composto 109:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-[2-(*terc*-Butil-dimetil-sililoxi)-2-(3,4,5-trimetoxi-fenil)-1-metil-1-etil]prop-2-eno-1-amina. 80 %, óleo incolor. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2930, 2857, 1592, 1420, 1330, 1130, 869, 837  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,54 (s, 2H), 5,84 (m, 1H), 5,10 (m, 2H), 4,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,84 (s, 9H), 3,24 (m, 2H), 2,80 (dq,  $J_1 = 5,0$  Hz,  $J_2 = 6,3$  Hz, 1H), 1,03 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,14 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 152,8, 138,7, 136,9, 136,8, 115,4, 103,4, 77,6, 60,9, 59,0, 56,0, 49,6, 25,8, 18,2, 15,1, -4,5, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{NSi}$  (M +  $\text{H}^+$ ): 396.2570. Encontrado: 396.2693.

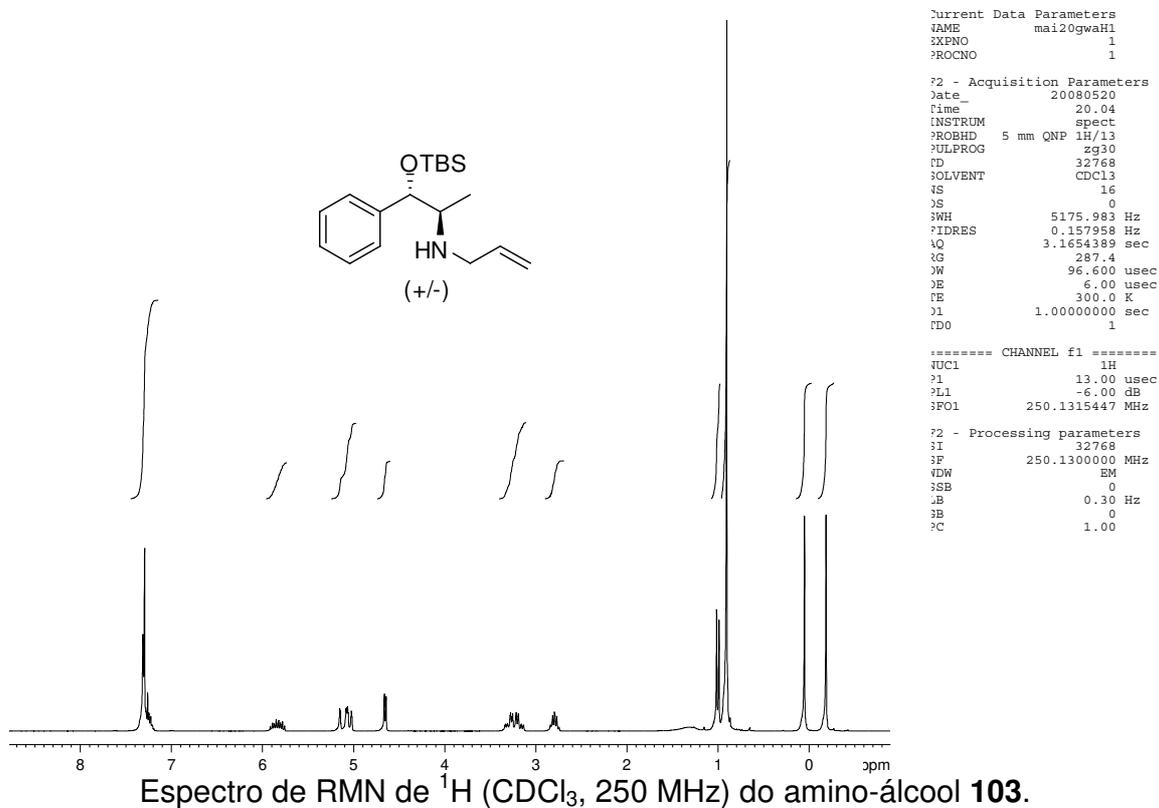
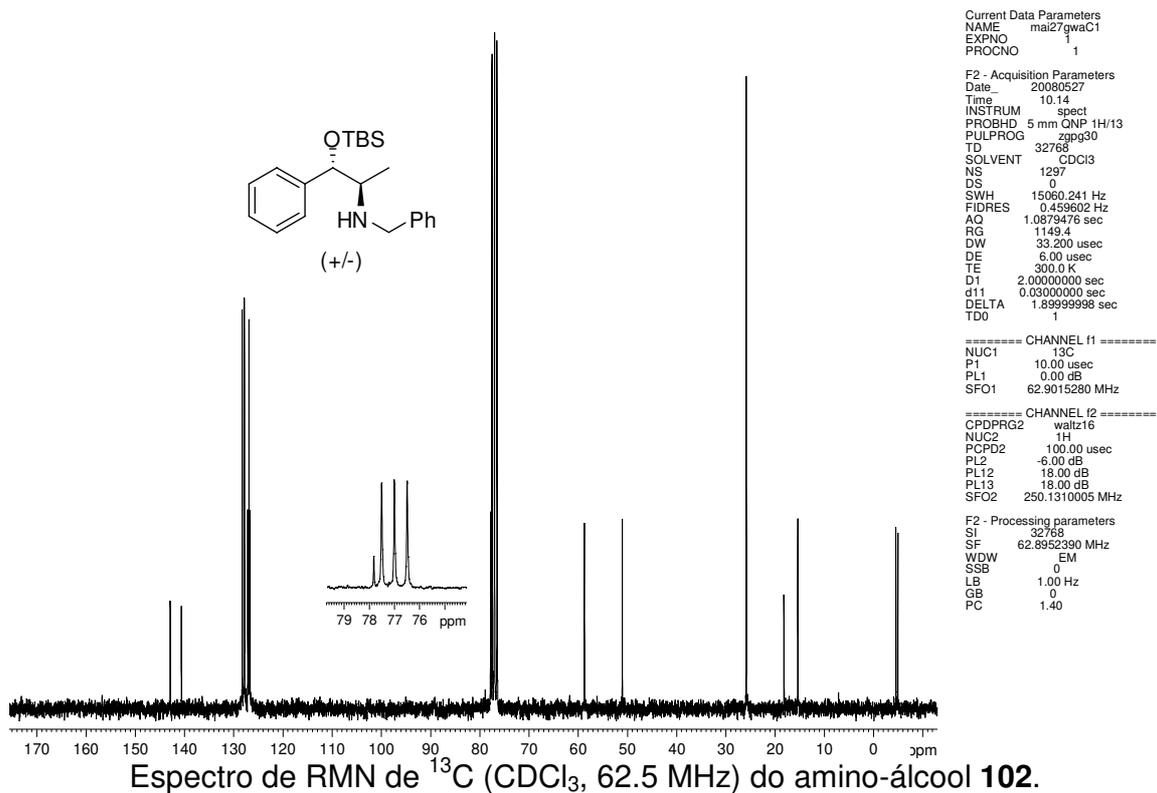
**Composto 110:** (+/-)-1,2-*anti*-3-(*terc*-Butil-dimetil-sililoxi)-*N*-(2-fenetil)pentan-2-amina. 73 %, óleo levemente amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2958, 2930, 2857, 1470, 1254, 1007, 835  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,25 (m, 5H), 3,55 (m, 1H), 2,81 (m, 5H), 1,47 (m, 2H), 0,98 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,84 (m, 12H), 0,03 (s, 3H), -0,01 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 140,2, 128,7, 128,4, 126,1, 76,6, 56,9, 49,3, 36,9, 25,8, 25,3, 18,0, 15,0, 10,4, -4,4, -4,5. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{ONSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 322.2566. Encontrado: 322.2550.

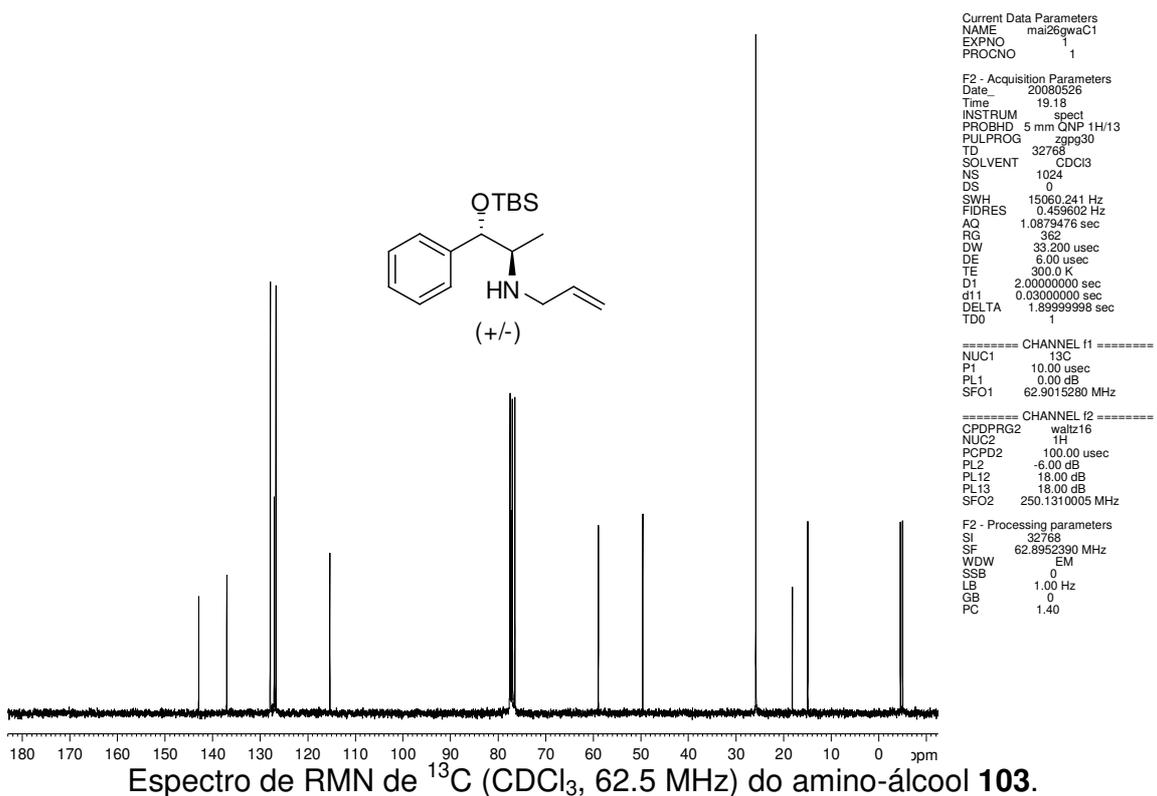
**Composto 111:** (+/-)-1,2-*anti*-3-(*terc*-Butil-dimetil-sililoxi)-*N*-decilpentan-2-amina. 71 %, óleo amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2958, 2928, 2855, 1463, 1254, 836  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 3,55 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 1,47 (m, 6H), 1,26 (sl, 16H), 0,96 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,89 (m, 12H), 0,05 (s, 6H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 76,6, 56,9, 47,8, 31,9, 30,4, 29,6, 29,5, 29,3, 27,5, 25,8, 25,2, 22,6, 18,1, 15,1, 14,1, 10,5, -4,4, -4,42. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{47}\text{ONSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 358.3505. Encontrado: 358.3428.

**Composto 112:** (+/-)-1,2-*anti*-*N*-Fenetil-1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-1-tiofenilpropan-2-amina. 82 %, óleo levemente amarelado. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2955, 2929, 2857, 1471, 1253, 1075, 836  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 7,19 (m, 6H), 6,87 (m, 2H), 4,76 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 2,81 (m, 5H), 1,08 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,15 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 146,9, 140,0, 128,6, 128,4, 126,002, 126,0, 124,5, 124,3, 74,7, 60,1, 48,7, 36,5, 25,7, 18,1, 15,9, -4,6, -5,1. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ONSSi}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 376.2130. Encontrado: 376.2141.









```

Current Data Parameters
NAME      mai26gwaC1
EXPNO    1
PROCNO   1

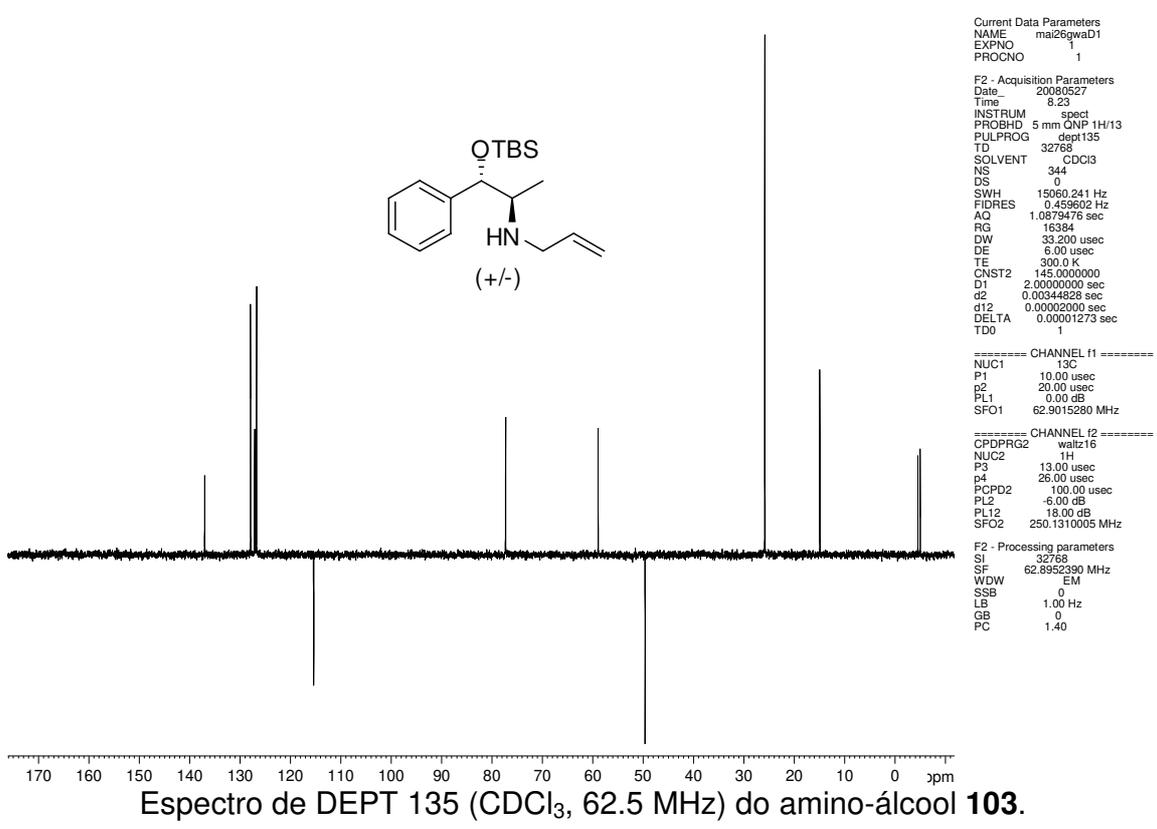
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080526
Time     19.18
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       1024
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       362
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
DELTA    1.8999998 sec
TD0      1

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```



```

Current Data Parameters
NAME      mai26gwaD1
EXPNO    1
PROCNO   1

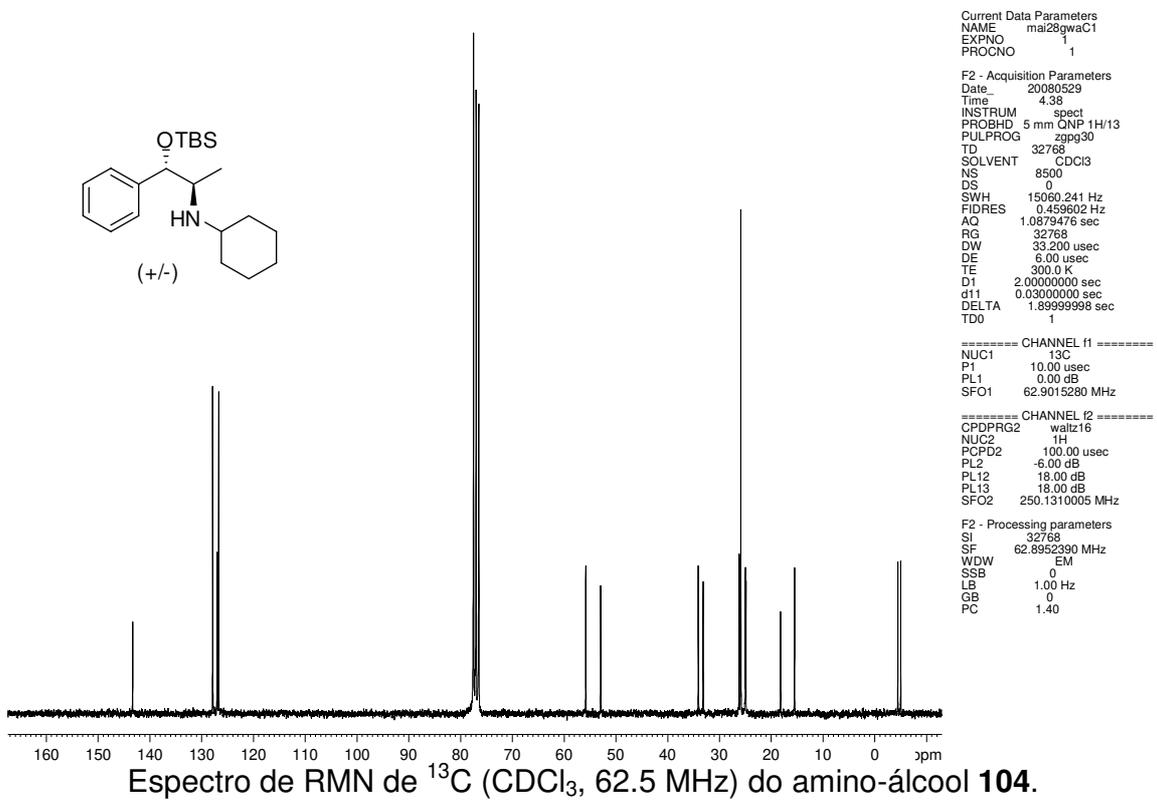
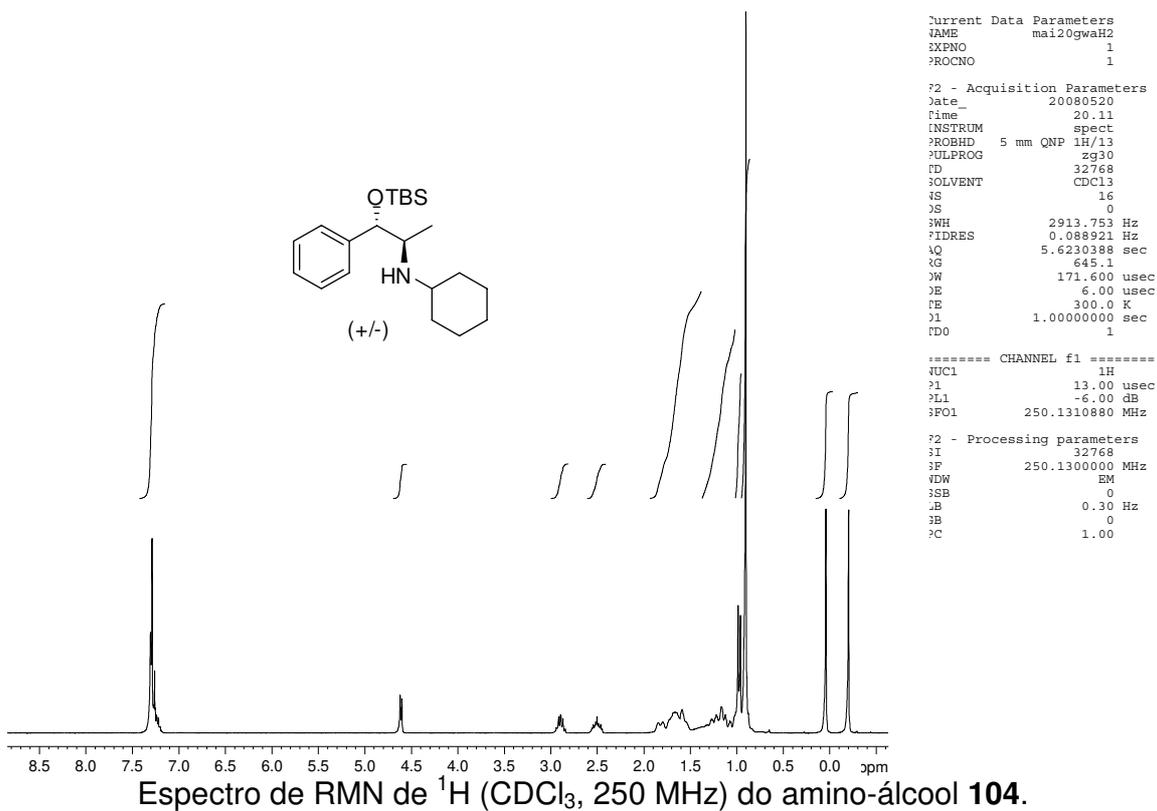
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20080527
Time     8.23
INSTRUM spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG dept135
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       344
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       16384
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
CNST2    145.0000000
D1       2.0000000 sec
d2       0.00344828 sec
d12      0.00002000 sec
DELTA    0.00001273 sec
TD0      1

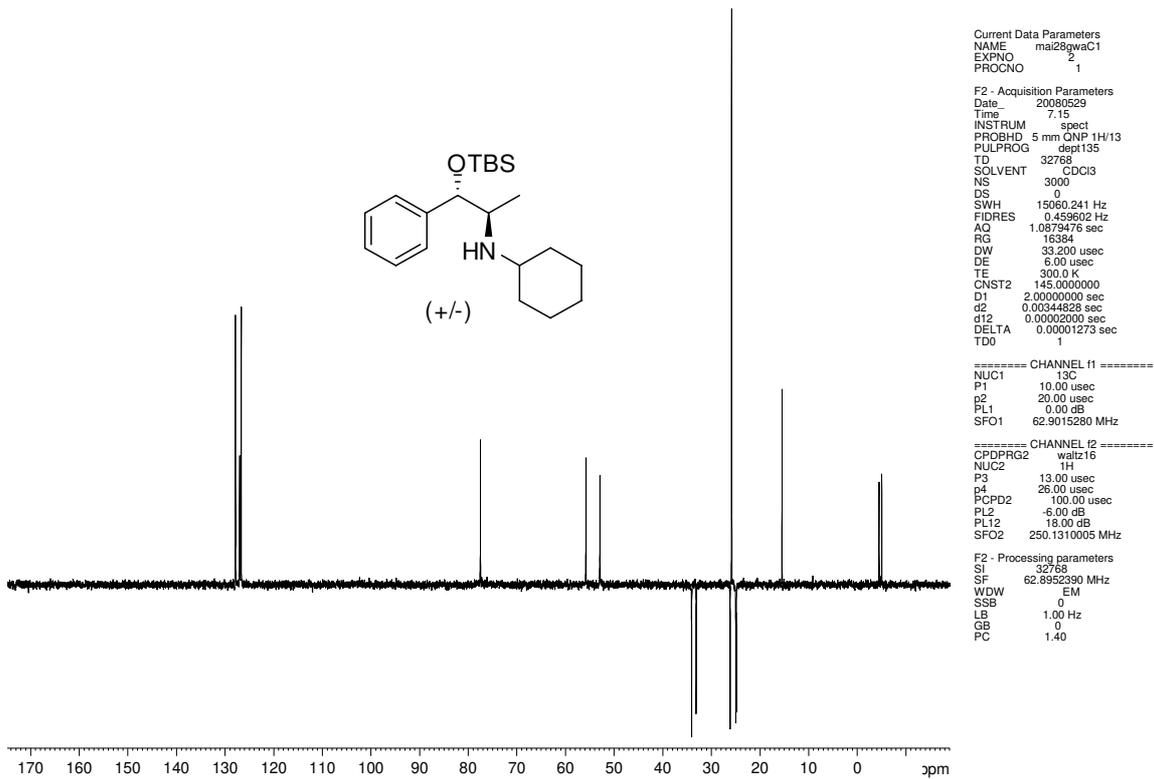
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1     62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
P3       13.00 usec
p4       26.00 usec
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

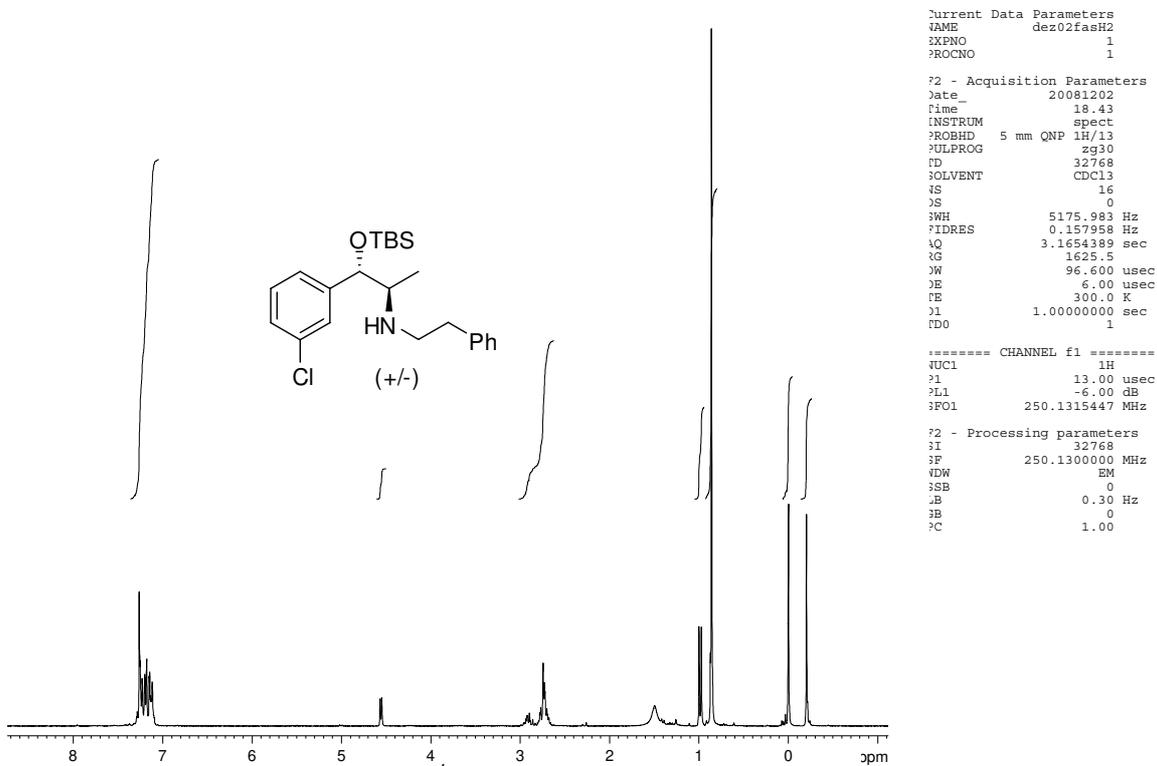
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

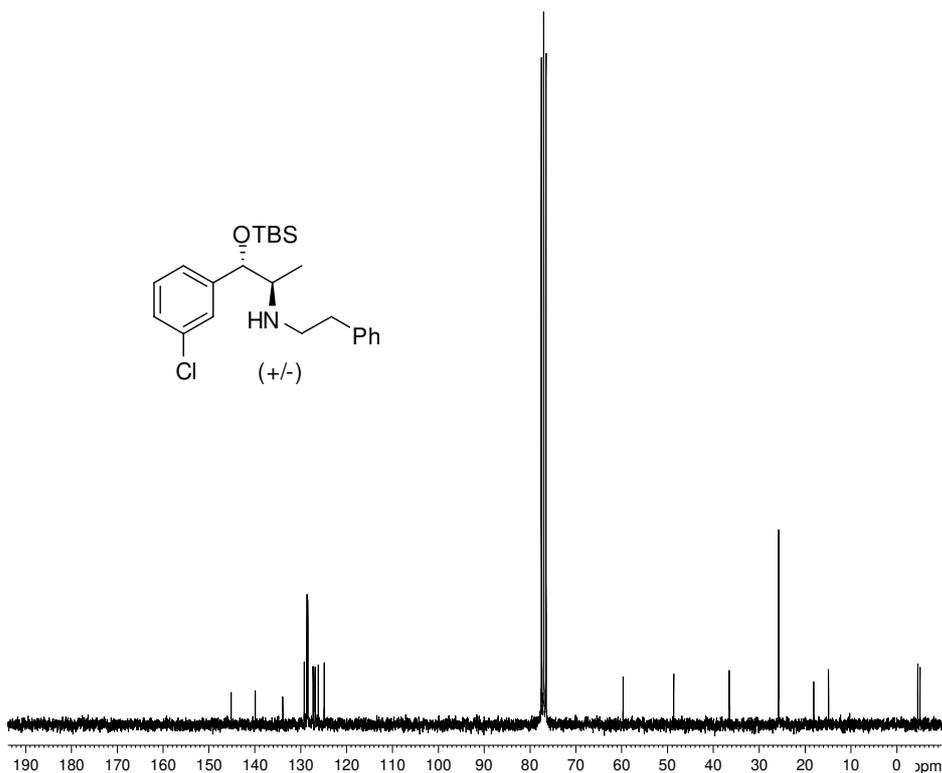




Espectro de DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do amino-álcool **104**.



Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do amino-álcool **105**.



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do amino-álcool **105**.

```

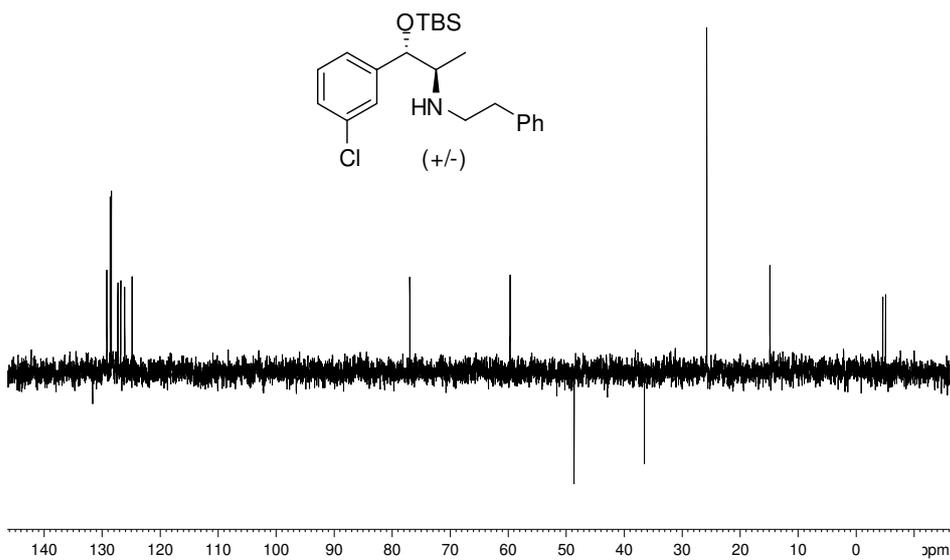
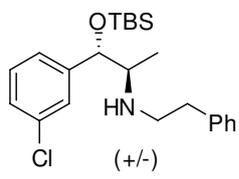
Current Data Parameters
NAME      dez03gwaC1
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081203
Time     13.21
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        1951
DS        0
SWH       15060.241 Hz
FIDRES    0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         912.3
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0        1

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      18.00 dB
PL13      18.00 dB
SFO2      250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
  
```



Espectro de DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do amino-álcool **105**.

```

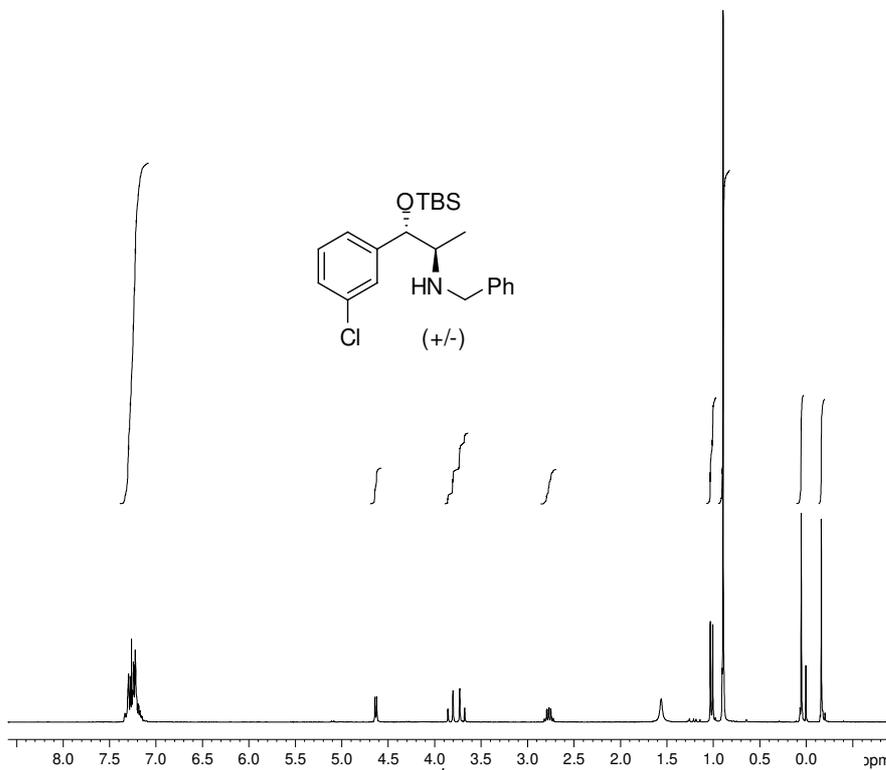
Current Data Parameters
NAME      dez03gwaD1
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081203
Time     15.08
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  dpr135
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        512
DS        0
SWH       15060.241 Hz
FIDRES    0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         1824.6
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
CNST2     145.0000000
D1         2.0000000 sec
d2         0.00344828 sec
d12        0.0000200 sec
DELTA     0.00001273 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1        10.00 usec
P2        20.00 usec
PL1       0.00 dB
SFO1      62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
P3         13.00 usec
P4         26.00 usec
PCPD2     100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      18.00 dB
SFO2      250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
  
```



```

Current Data Parameters
NAME      fev02gwaH
EXPNO    1
PROCNO   1

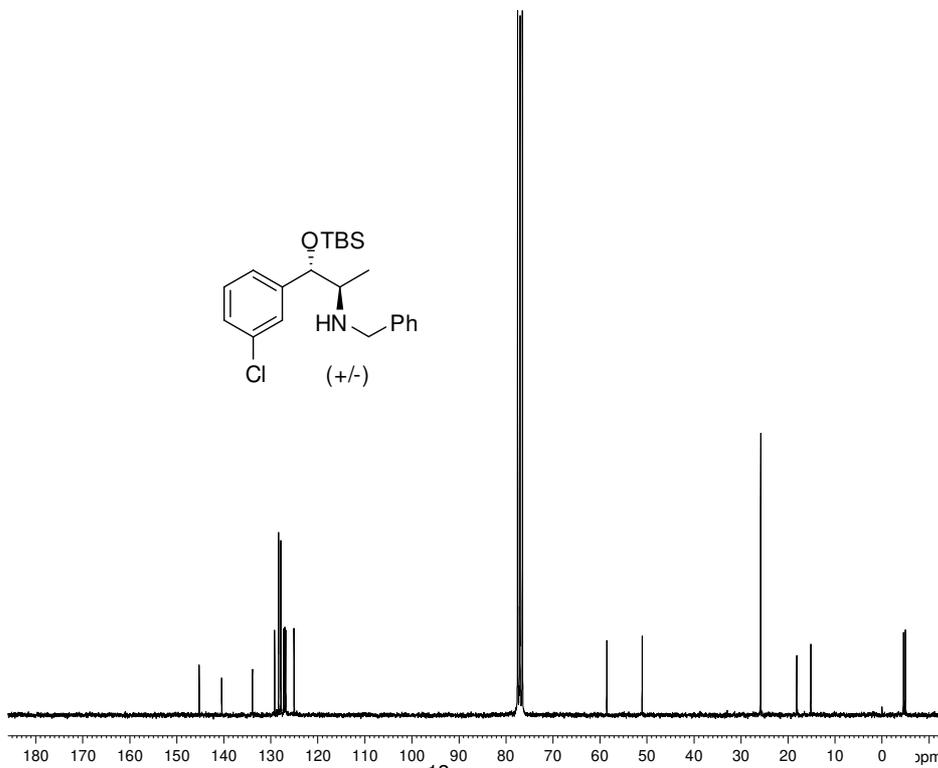
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090202
Time     18.00
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       1024
AW       96.600 usec
DE       6.00 usec
FE       300.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1     250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do amino-álcool **106**.



```

Current Data Parameters
NAME      fev03gwaC
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090204
Time     4.02
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       9000
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       322.5
AW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
D1       2.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1

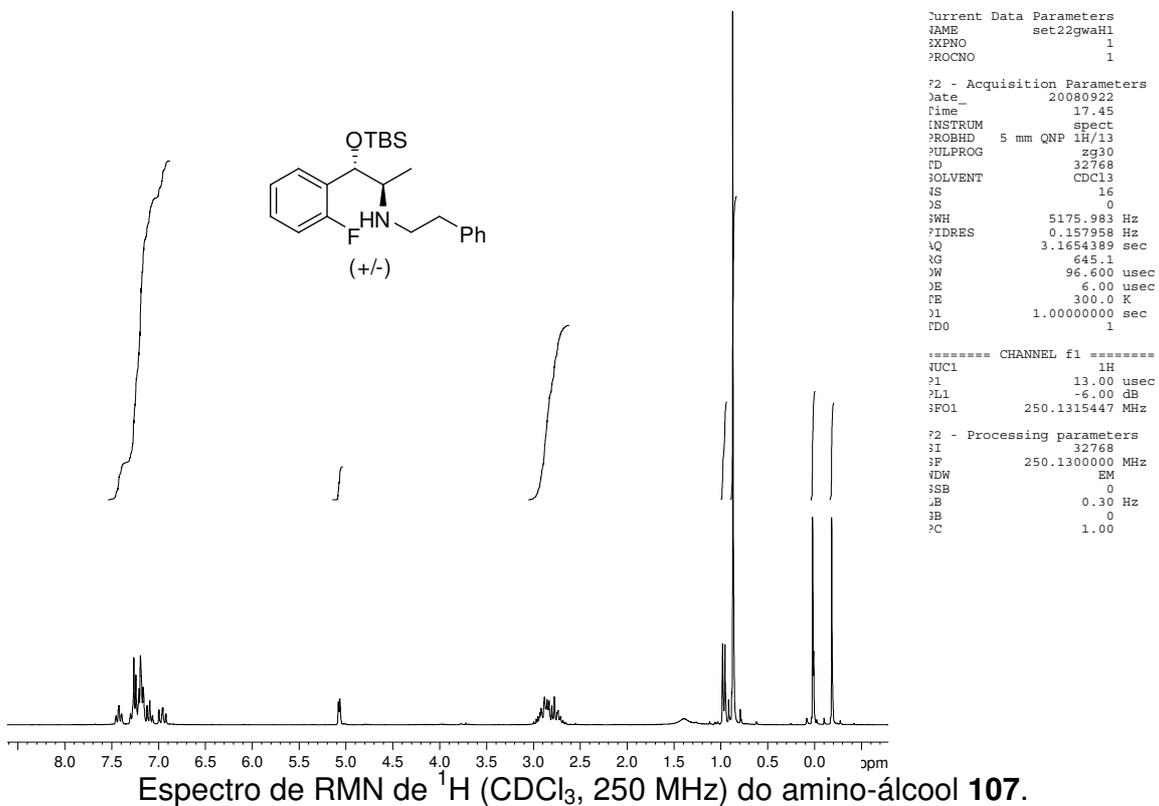
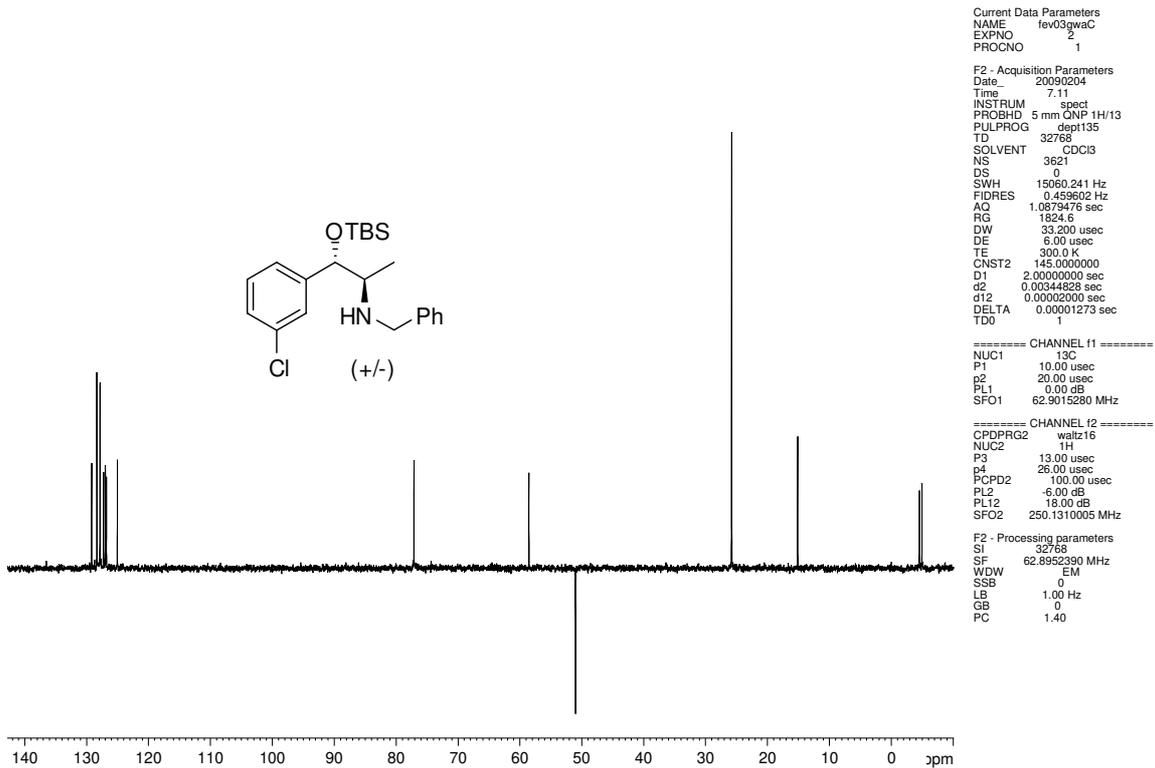
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PL1      0.00 dB
SFO1     62.9015280 MHz

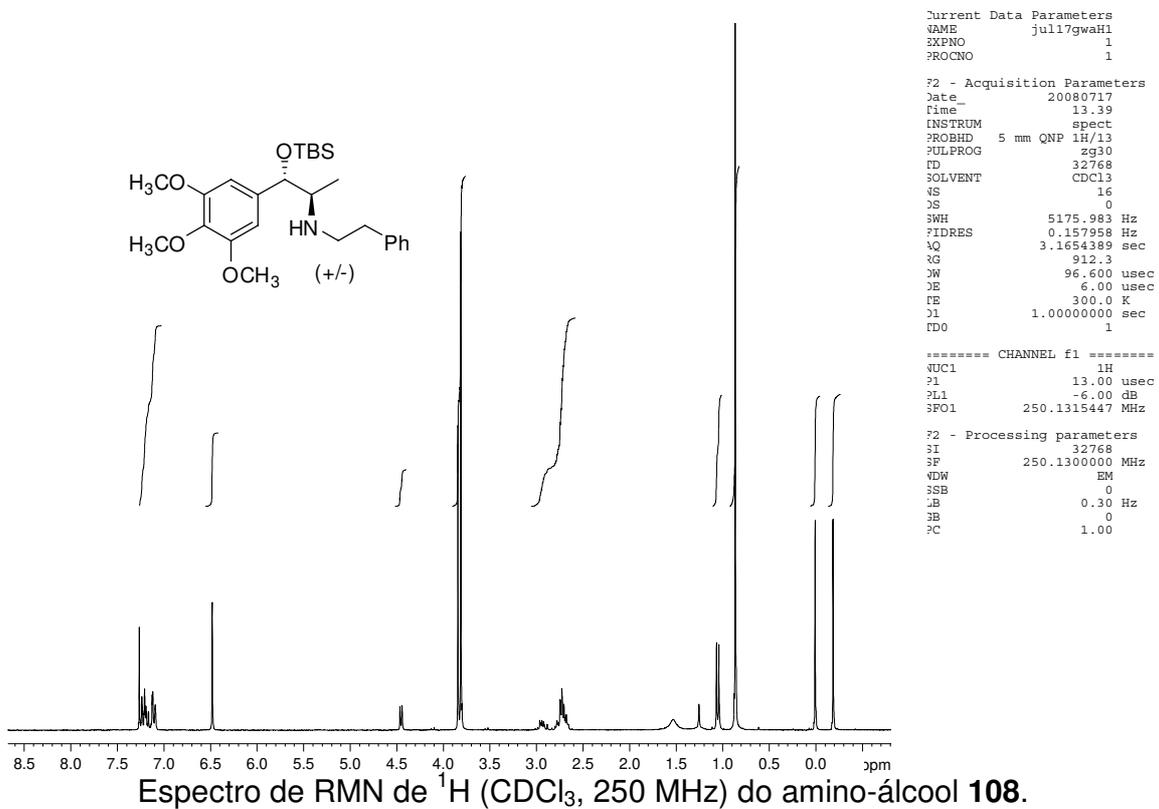
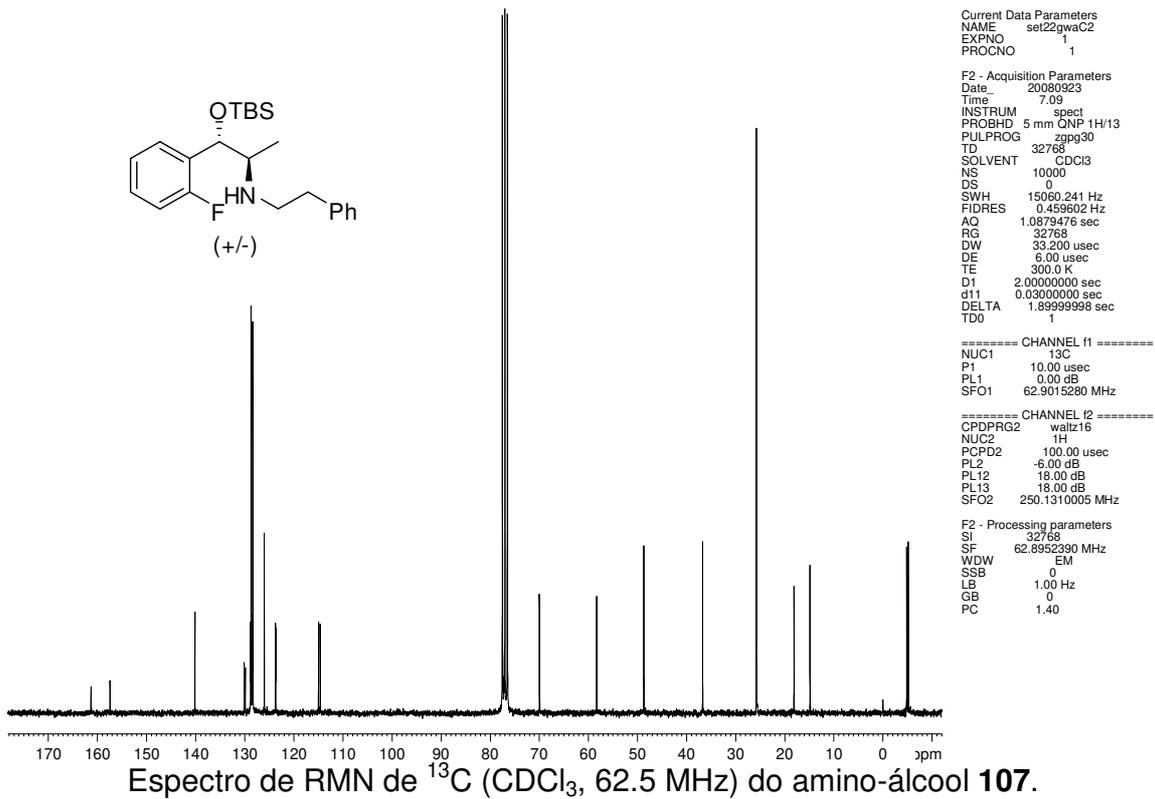
===== CHANNEL f2 =====
OPDP2    waltz16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2     250.1310005 MHz

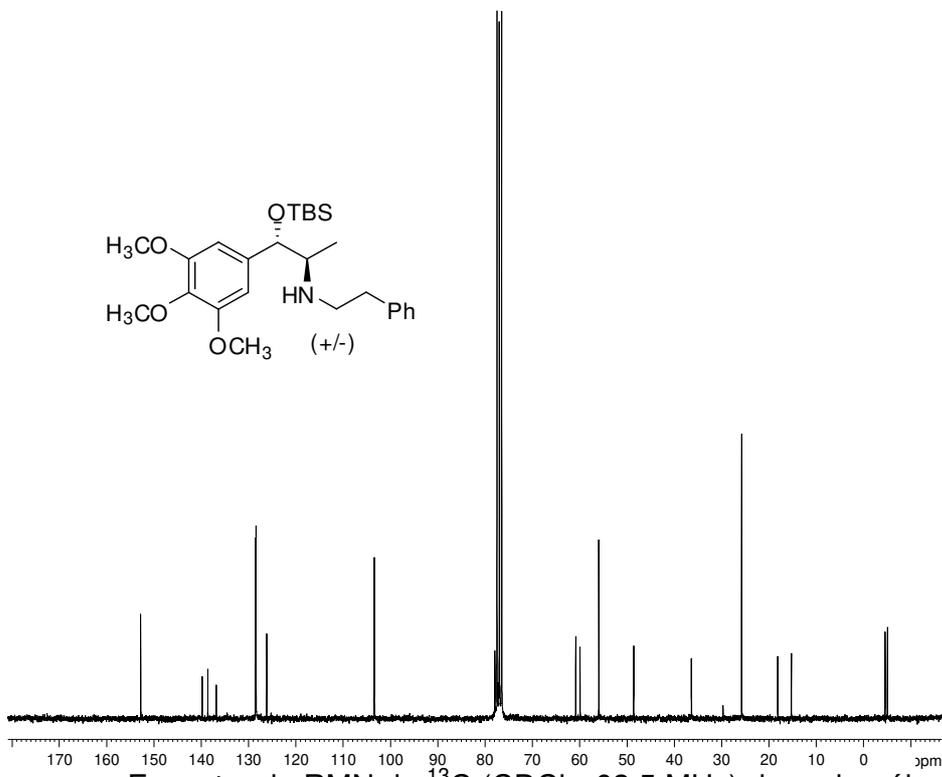
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do amino-álcool **106**.







Current Data Parameters  
 NAME jul18gwaC  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

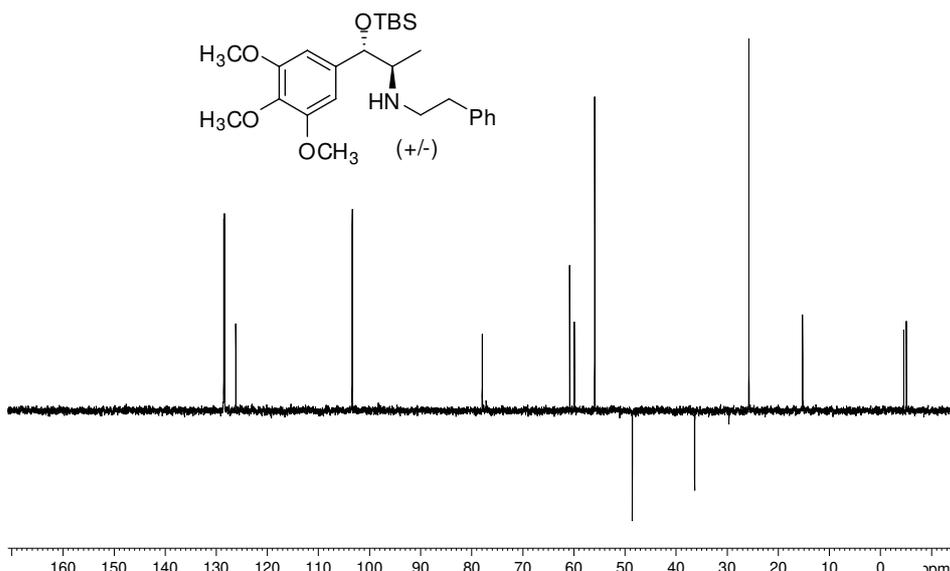
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20080719  
 Time 1.08  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 7000  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.459602 Hz  
 AQ 1.0879476 sec  
 RG 362  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.0000000 sec  
 d11 0.0300000 sec  
 DELTA 1.8999998 sec  
 TD0 1

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

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952390 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do amino-álcool **108**.



Current Data Parameters  
 NAME jul18gwaC  
 EXPNO 2  
 PROCNO 1

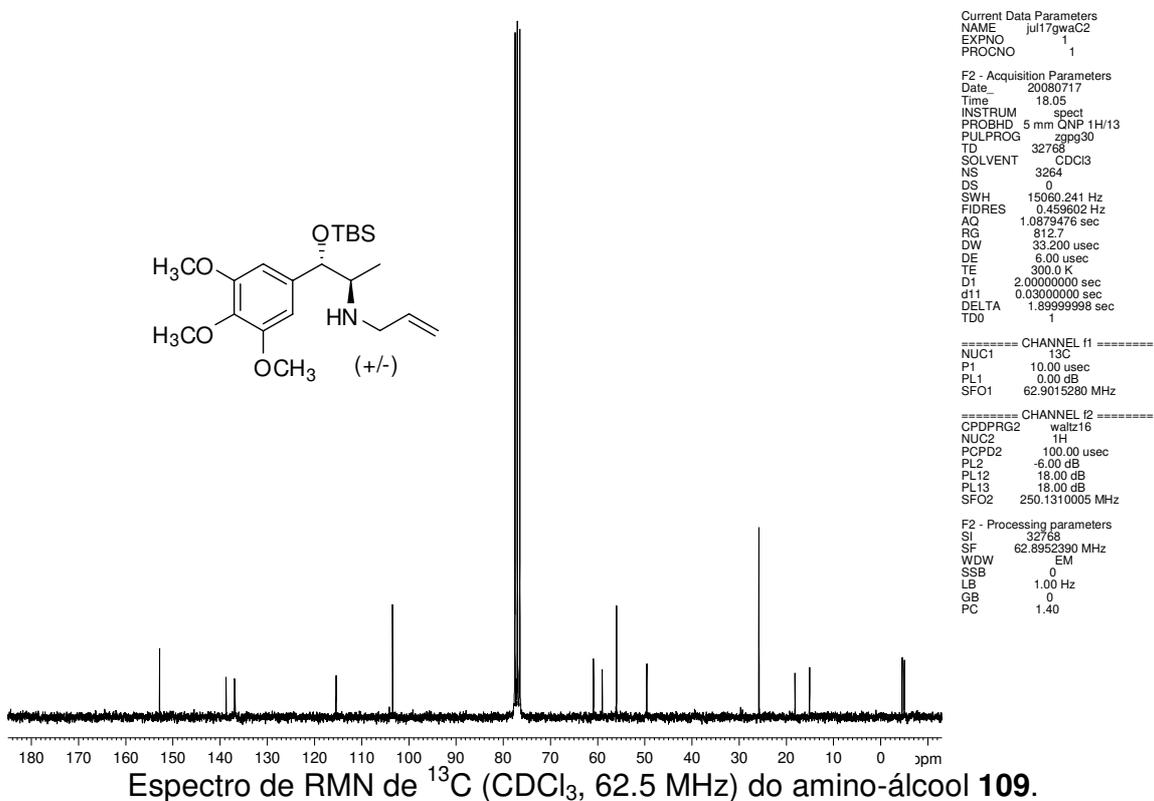
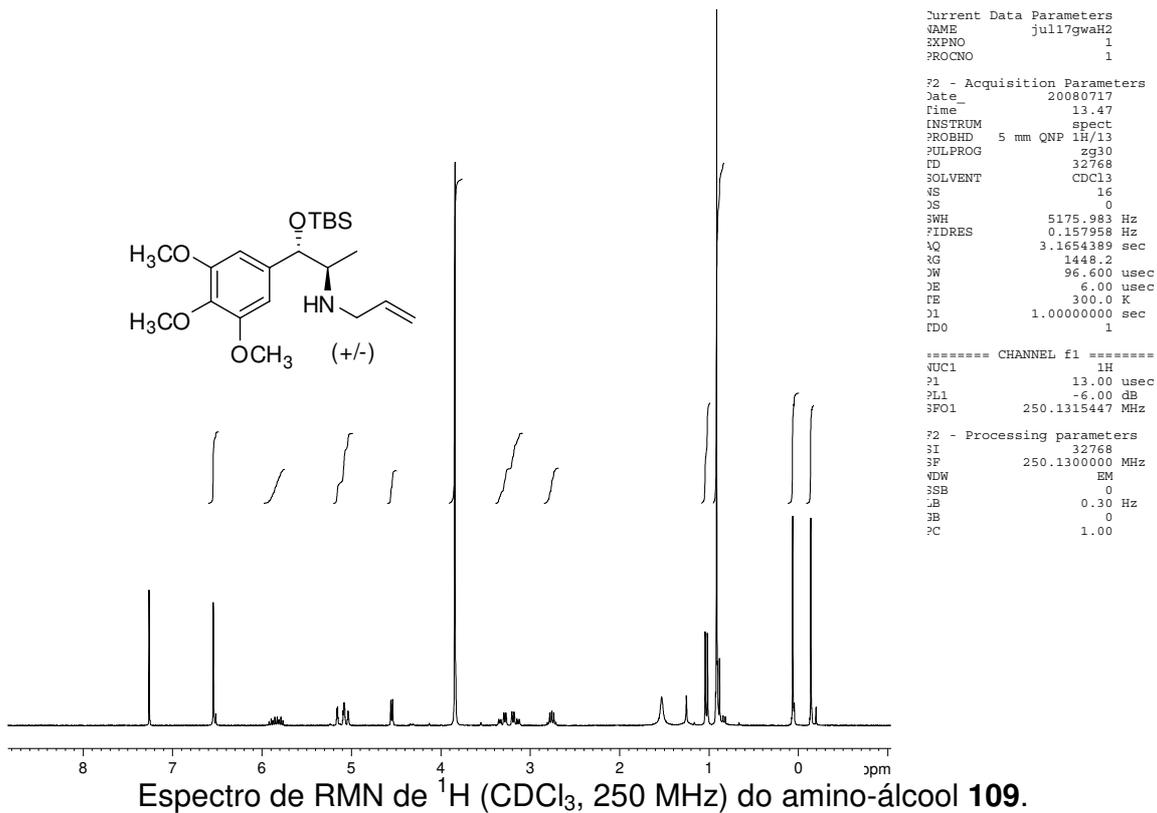
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20080719  
 Time 3.45  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG dept135  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 3000  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.459602 Hz  
 AQ 1.0879476 sec  
 RG 16384  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 CNST2 145.000000  
 D1 2.0000000 sec  
 d2 0.00344828 sec  
 d12 0.0000200 sec  
 DELTA 0.00001273 sec  
 TD0 1

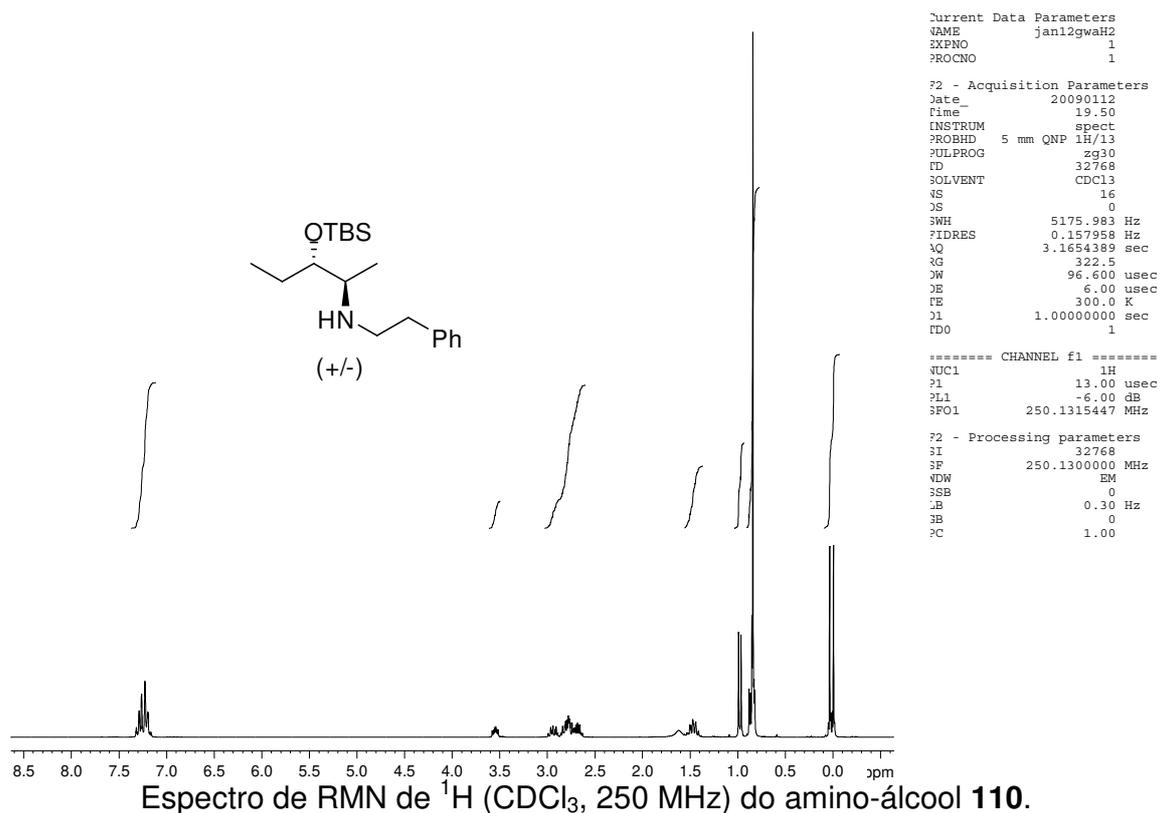
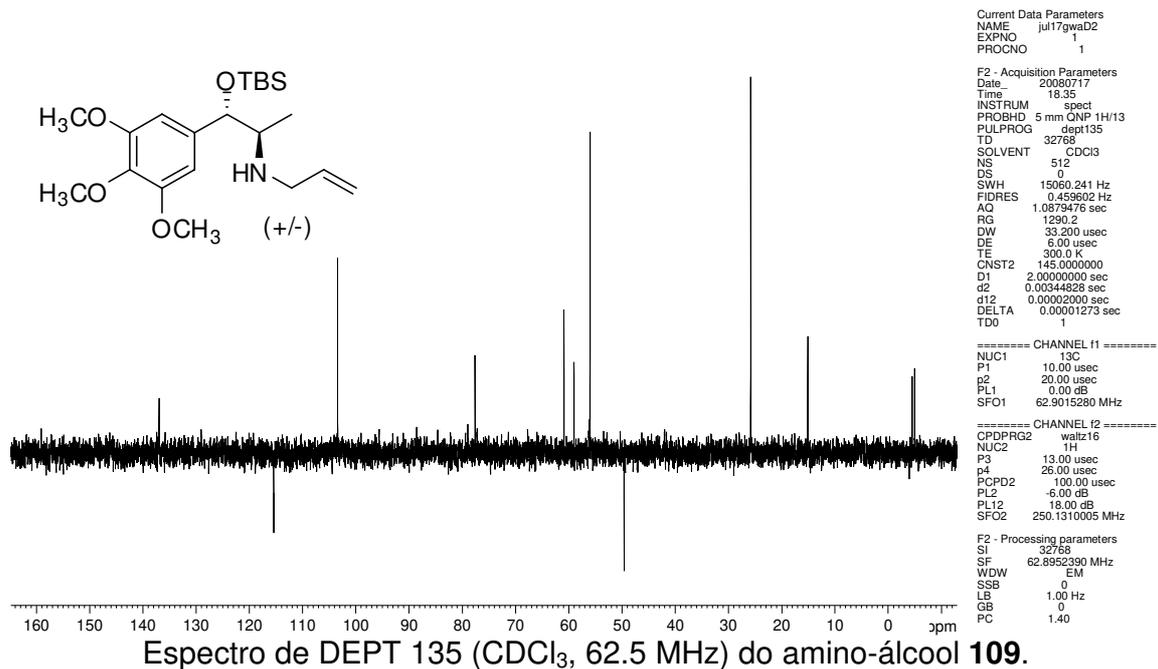
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 P2 20.00 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 62.9015280 MHz

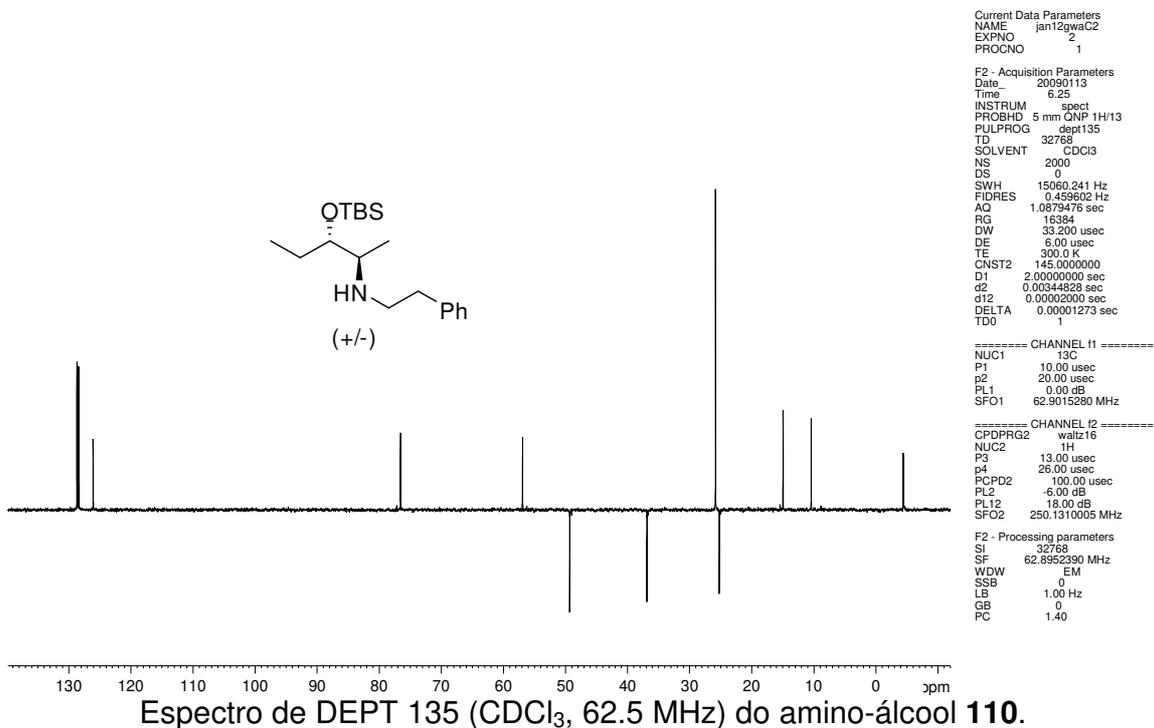
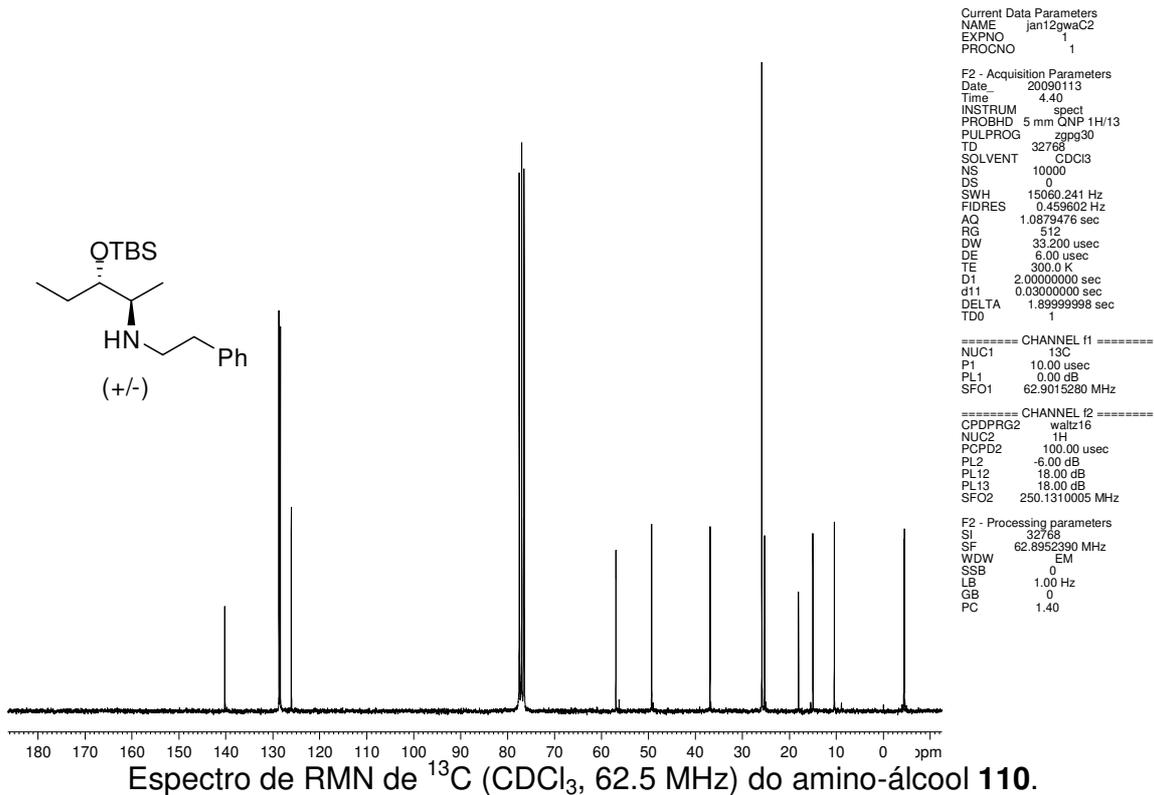
===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 P3 13.00 usec  
 P4 28.00 usec  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

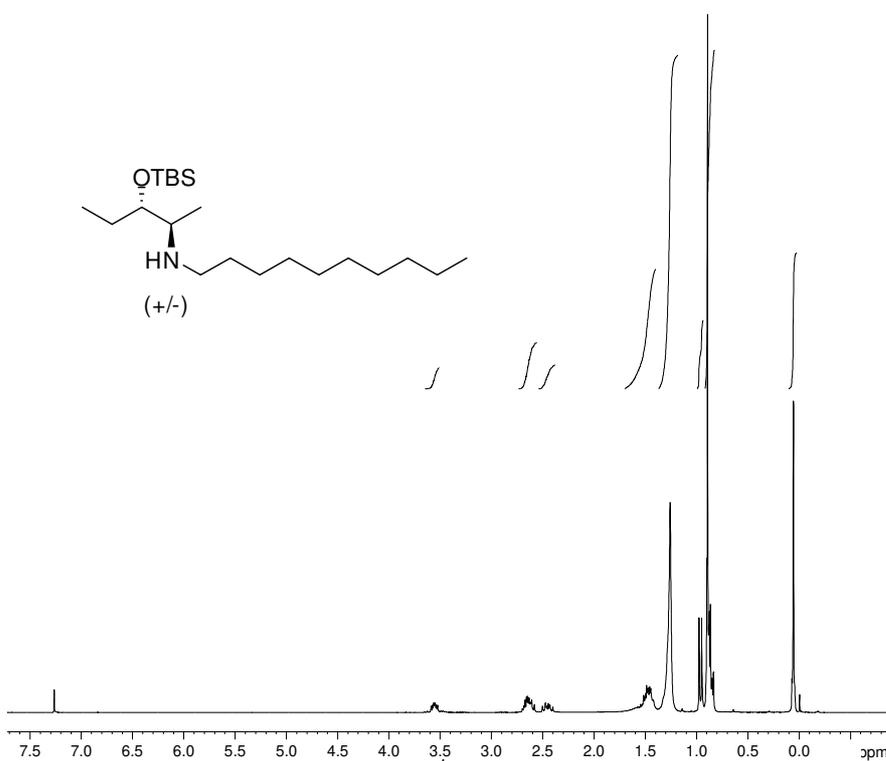
F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952390 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

Espectro de DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do amino-álcool **108**.









Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) do amino-álcool 111.

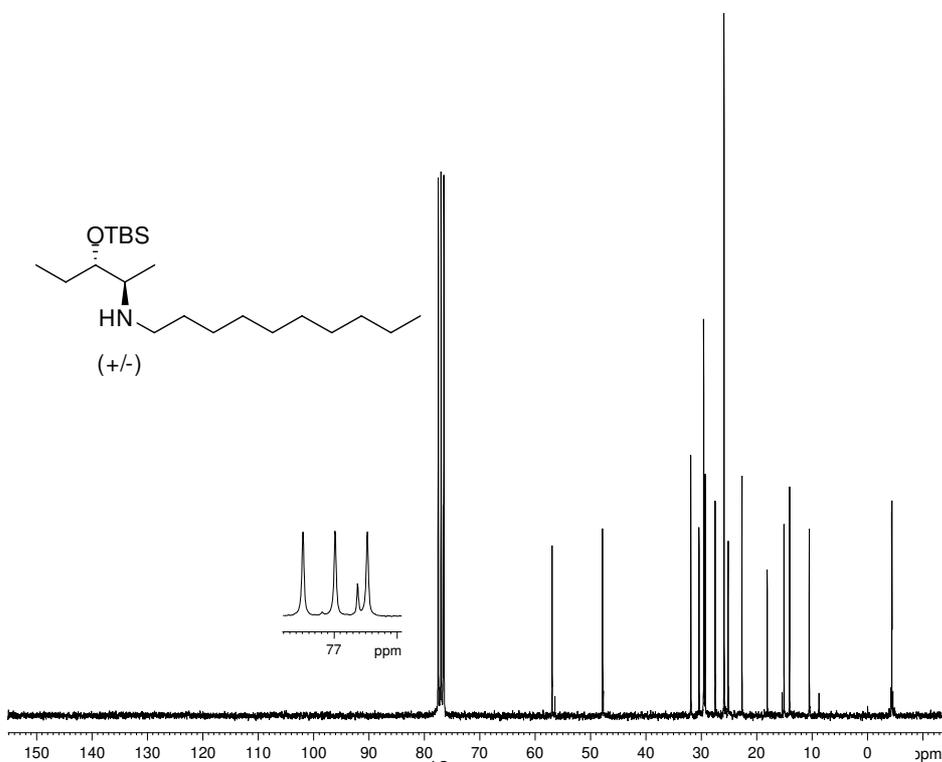
```

Current Data Parameters
NAME      jan12gwaH1
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20090112
Time      19.45
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         228.1
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.00000000 sec
D10        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```



Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) do amino-álcool 111.

```

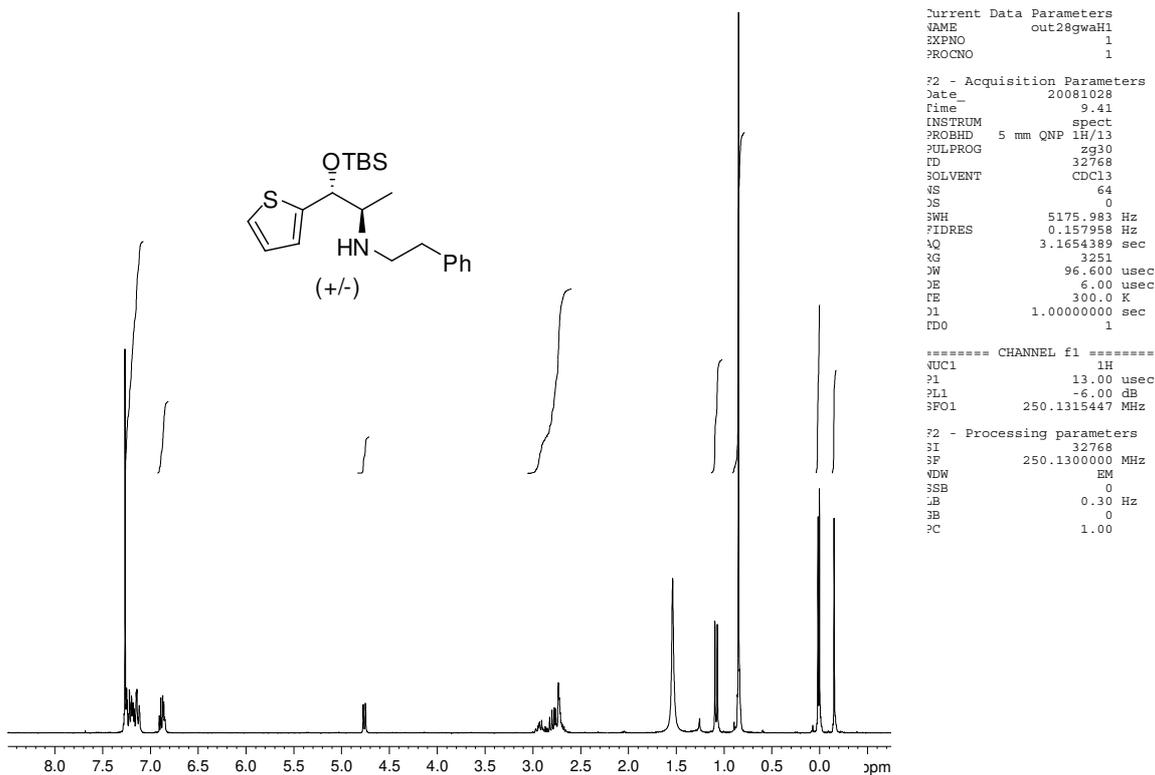
Current Data Parameters
NAME      jan13gwaC1
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20090113
Time      8.28
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         4447
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         456.1
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TDO        1

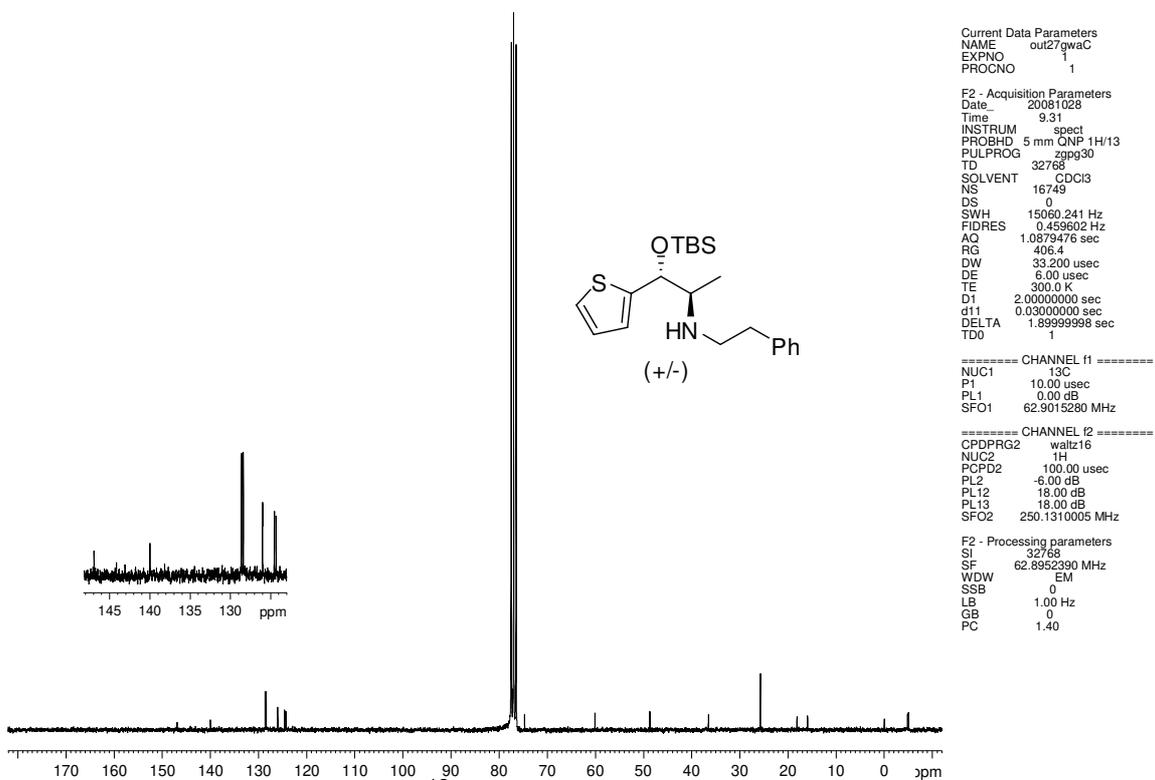
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PL1         0.00 dB
SFO1       62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       18.00 dB
PL13       18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
  
```

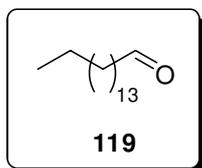


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do amino-álcool **112**.



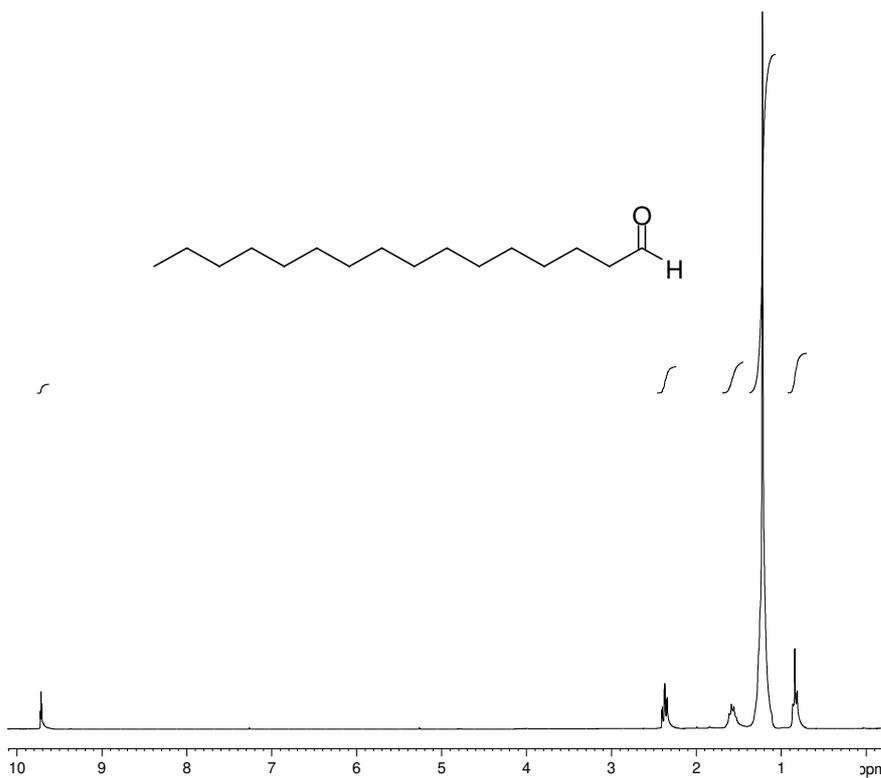
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do amino-álcool **112**.

### 9.5.9.1 PREPARAÇÃO DO ALDEÍDO 119



Em um balão contendo 100 mL de diclorometano seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 8,9 g (41,2 mmol) de PCC e esta suspensão foi aquecida até o refluxo. Após, foram adicionados lentamente, durante 1 h, 5,0 g (20,6 mmol) do hexadecanol **118**. A reação permaneceu nestas condições por um período de 2 h, quando se observou o consumo do material de partida por CCD. A mistura foi jogada diretamente em uma coluna cromatográfica contendo Florisil<sup>®</sup> e sílica flash (eluição: diclorometano), recuperando o aldeído **119**, como um sólido branco, em 95 % de rendimento.

**Composto 119:** Hexadecanal. 95 %, sólido branco. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2953, 2915, 2849, 1713, 1471  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 9,72 (t,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 2,37 (dt,  $J_1 = 1,8$  Hz,  $J_2 = 7,3$  Hz, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,22 (m, 24H), 0,84 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 202,6, 43,8, 31,9, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 29,1, 22,6, 22,0, 14,0. MS (ESI) Calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 263.2. Encontrado: 263.1.



```

Current Data Parameters
NAME          set09gwaH
EXPNO         1
PROCNO        1

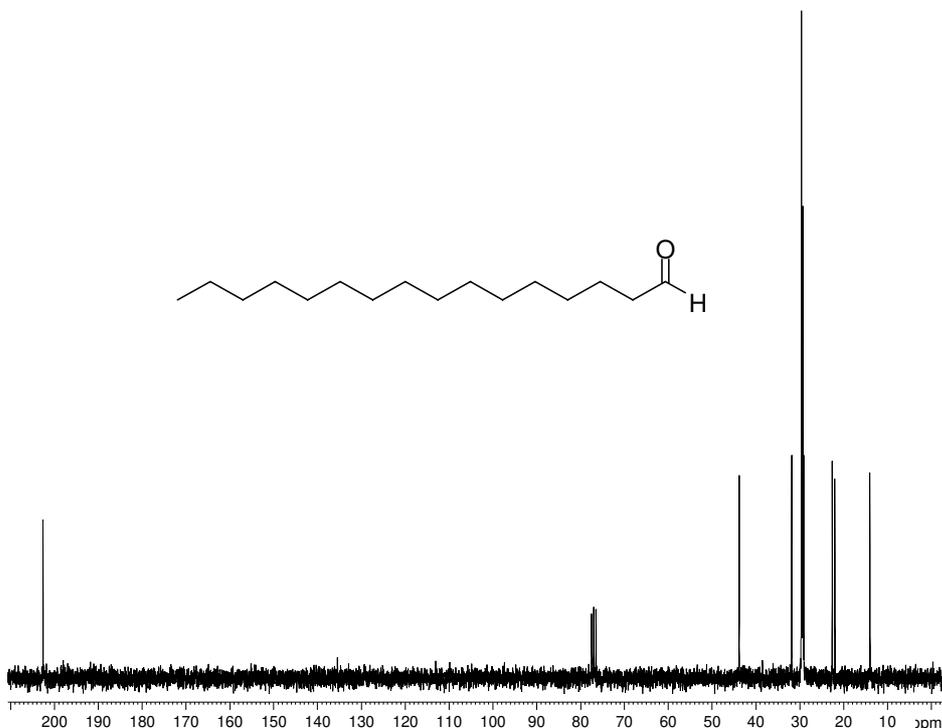
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20080909
Time          18.31
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            0
SWH           5175.983 Hz
FIDRES        0.157958 Hz
AQ            3.1654389 sec
RG            64
DW            96.600 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            1.00000000 sec
TD0           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P1             13.00 usec
PL1            -6.00 dB
SFO1          250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI             32768
SF            250.1300000 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             0.30 Hz
GB             0
PC             1.00
  
```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aldeído 119.



```

Current Data Parameters
NAME          set09gwaC
EXPNO         1
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20080909
Time          18.33
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       CDCl3
NS            14
DS            0
SWH           15060.241 Hz
FIDRES        0.459602 Hz
AQ            1.0879476 sec
RG            1448.2
DW            33.200 usec
DE            6.00 usec
TE            300.0 K
D1            2.00000000 sec
d11           0.03000000 sec
DELTA         1.89999998 sec
TD0           1
  
```

```

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

```

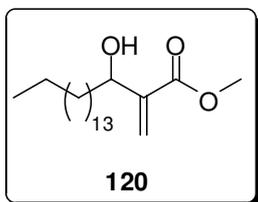
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2           1H
PCPD2         100.00 usec
PL2            -6.00 dB
PL12           18.00 dB
PL13           18.00 dB
SFO2          250.1310005 MHz
  
```

```

F2 - Processing parameters
SI             32768
SF            62.9052390 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             1.00 Hz
GB             0
PC             1.40
  
```

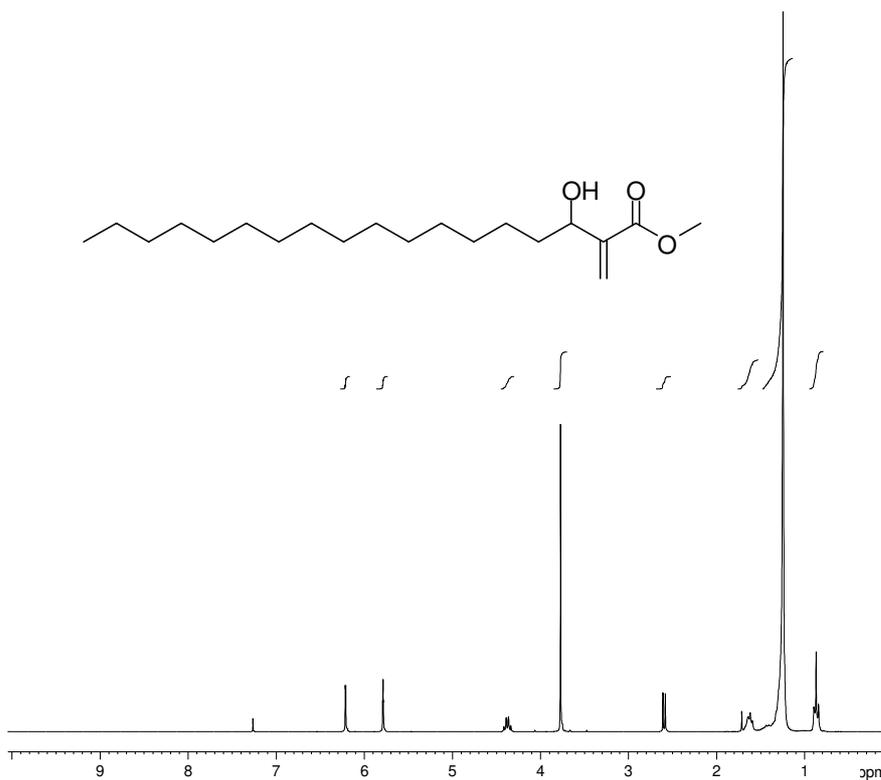
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aldeído 119.

### 9.5.9.2 PREPARAÇÃO DO ADUTO DE MBH 120



Em um balão de 100 mL foi adicionado o aldeído de partida **119** (1 g) dissolvido em uma mistura 1:1 de acrilato de metila e metanol (20 mL) e DABCO (0,3 g; 0,65 equiv.). A mistura reacional foi aquecida a 50 °C e devidamente acompanhada por CCD (7 dias). Após o término da reação, o excesso da mistura de acrilato de metila e metanol foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em acetato de etila (20 mL) e a fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio (15 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e, após filtragem, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O bruto foi submetido à purificação por coluna cromatográfica com gradiente de eluição hexano : acetato de etila (até 80:20). O aduto de MBH **120** (0,6 g) foi obtido como um sólido branco em 45 % de rendimento. Considerando o material de partida recuperado o rendimento obtido foi de 55 %.

**Composto 120:** Ácido 3-Hidroxi-2-metileno-octadecanóico metil éster: 45 %, sólido branco. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3465, 2984, 2929, 2856, 1742, 1374, 1242, 1048  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,21 (s, 1H), 5,79 (t,  $J = 1,0$  Hz, 1H), 4,37 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,59 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,25 (m, 26H), 0,87 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 167,0, 142,5, 124,9, 71,8, 51,8, 36,2, 31,9, 29,7, 29,63, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 25,8, 22,7, 14,1. MS (ESI) Calcd para  $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_3$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 349.5. Encontrado: 349.0.



Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH 120.

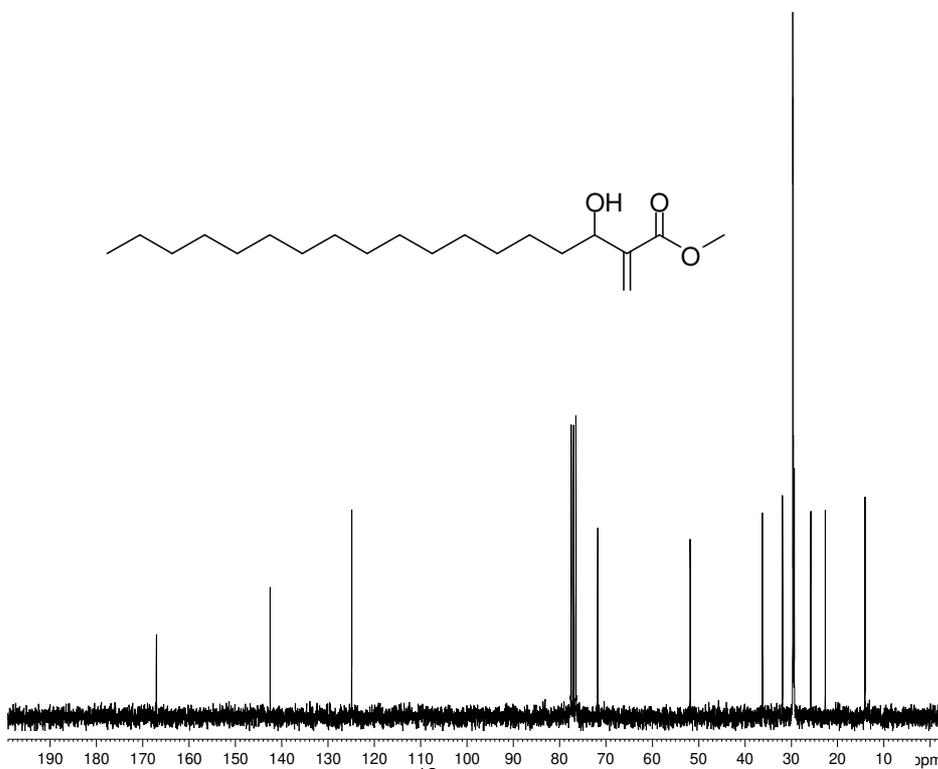
```

Current Data Parameters
NAME      out07gwaH
EXPNO     1
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20081007
Time      18.29
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         0
SWH        5175.983 Hz
FIDRES     0.157958 Hz
AQ         3.1654389 sec
RG         181
DW         96.600 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         13.00 usec
PL1        -6.00 dB
SFO1       250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         250.1300000 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH 120.

```

Current Data Parameters
NAME      out07gwaC
EXPNO     1
PROCNO    1

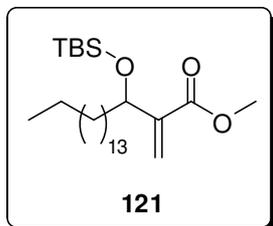
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20081007
Time      18.36
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   CDCl3
NS         103
DS         0
SWH        15060.241 Hz
FIDRES     0.459602 Hz
AQ         1.0879476 sec
RG         362
DW         33.200 usec
DE         6.00 usec
TE         300.0 K
D1         2.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     1.89999998 sec
TD0        1

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     100.00 usec
PL2        -6.00 dB
PL12       18.00 dB
PL13       18.00 dB
SFO2       250.1310005 MHz

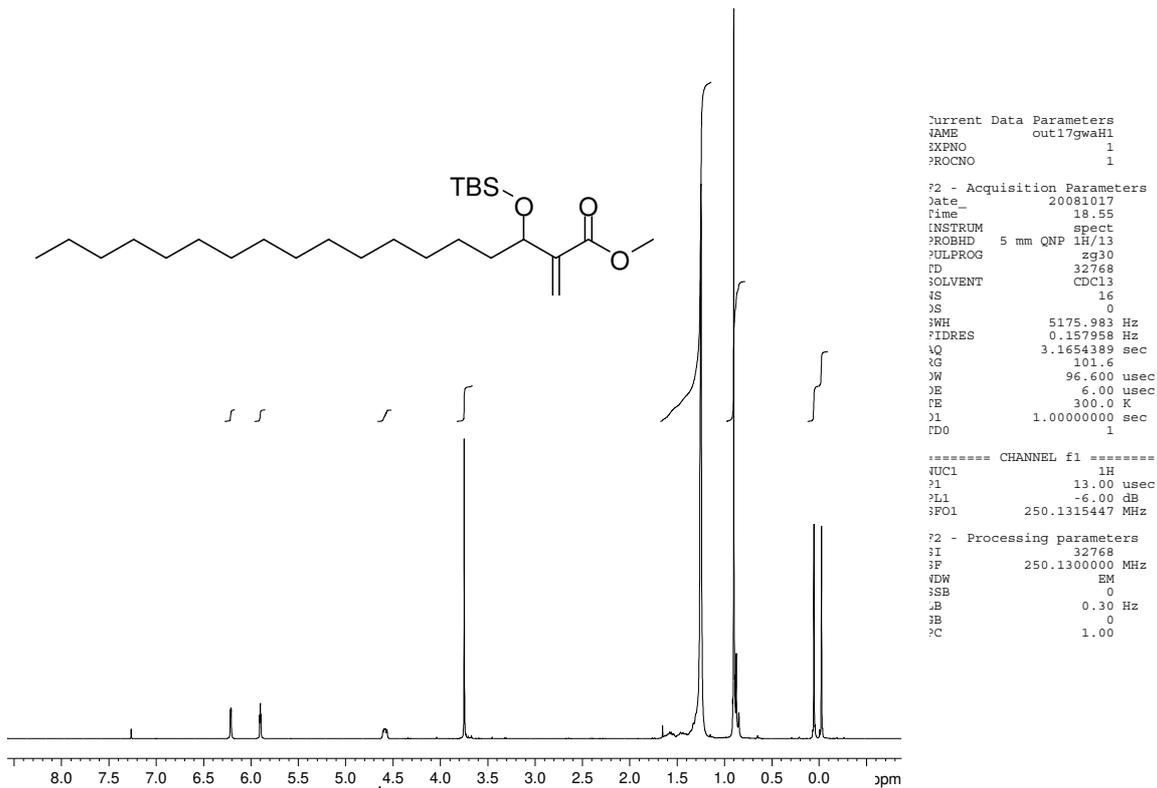
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         62.8952390 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
  
```

### 9.5.9.3 PREPARAÇÃO DO ADUTO DE MBH SILILADO **121**

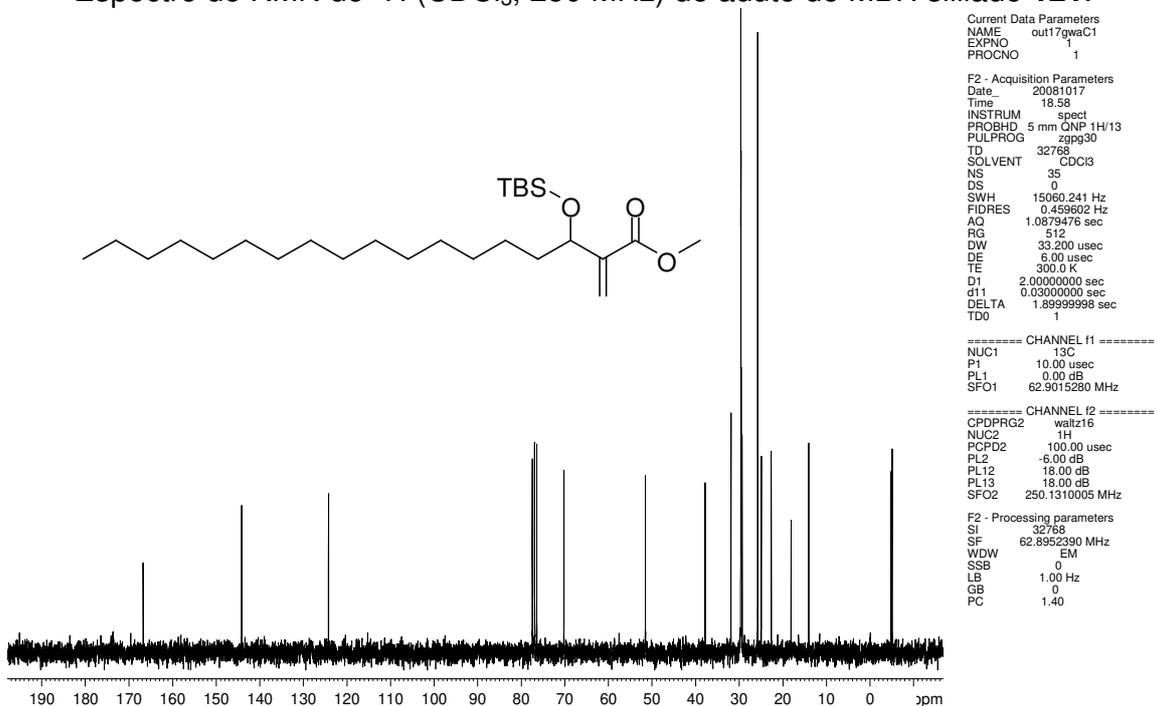


Em um balão de 100 mL foi adicionado o aduto de MBH **120** (0,5 g) dissolvido em 15 mL de diclorometano seco. Em seguida, resfriou-se a solução com banho de gelo e adicionou-se 1,6 equiv. de trietilamina e 1,5 equiv. de TBSOTf. A mistura reacional permaneceu nestas condições por 6 h, quando evidenciou-se o seu término por análise via CCD. A esta mistura adicionou-se 20 mL de diclorometano. A fase orgânica foi extraída com solução saturada de cloreto de sódio (15 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à purificação por coluna cromatográfica com gradiente de eluição hexano : acetato de etila (até 90:10). O aduto de MBH sililado **121** (0,44 g) foi obtido, como um sólido branco, em 65 % de rendimento.

**Composto 121:** Ácido 3-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-2-metileno-octadecanóico metil éster: 65 %, sólido branco. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2926, 2855, 1722, 1463, 1257, 1092  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,20 (m, 1H), 5,90 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,25 (m, 26H), 0,89 (m, 12H), 0,05 (s, 3H), -0,02 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 166,7, 144,2, 124,2, 70,2, 51,6, 37,9, 31,9, 29,7, 29,63, 29,6, 29,55, 29,5, 29,3, 25,8, 22,7, 18,1, 14,1, -4,8, -5,1. MS (ESI) Calcd para  $\text{C}_{26}\text{H}_{52}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 463.8. Encontrado: 463.0.

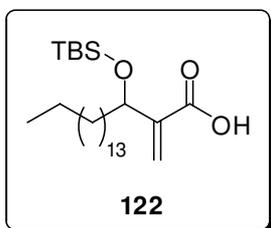


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do aduto de MBH siliado **121**.



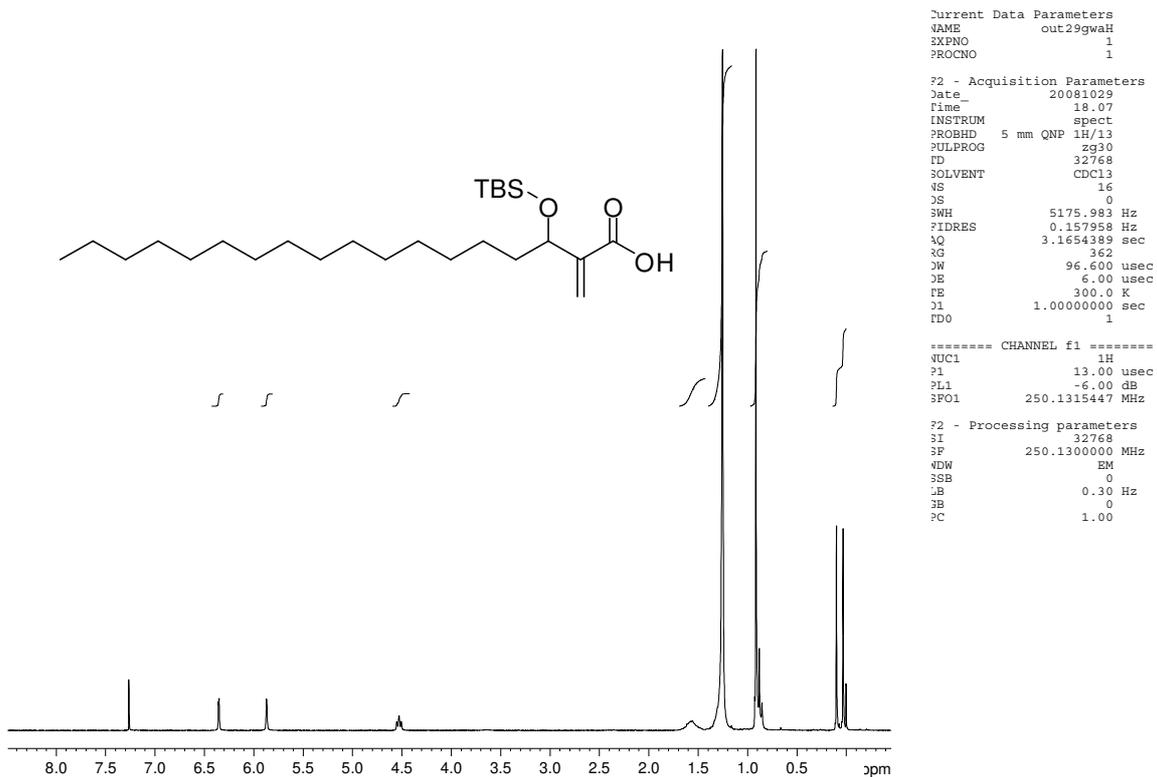
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do aduto de MBH siliado **121**.

#### 9.5.9.4 PREPARAÇÃO DO ÁCIDO CARBOXÍLICO **122**

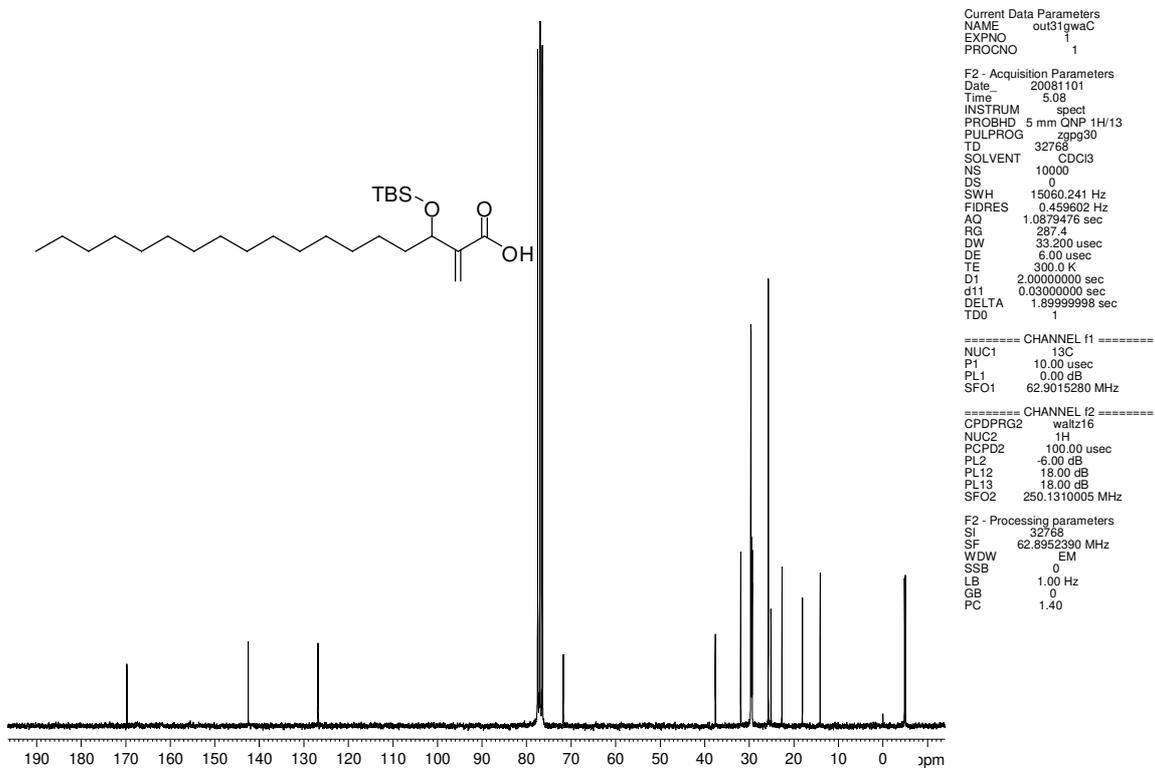


Em um balão de 50 mL contendo o aduto de MBH protegido **121** (0,5 g) foram adicionados uma mistura contendo água destilada e metanol em uma proporção de 1:1 e NaOH (10 equivalentes). A mistura reacional foi aquecida até aproximadamente 70 °C. Após 30 horas, foi observado, por CCD, que a reação havia terminado. O excesso de metanol foi removido sob pressão reduzida e bruto de reação foi extraído com acetato de etila (2x 20 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O composto **122** foi obtido, como um sólido branco, em rendimento próximo do quantitativo (> 99 %), após realização de um *plug* de sílica (eluente, hexano : acetato de etila, 50:50).

**Composto 122:** Ácido 3-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-2-metileno-octadecanóico. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2918, 2851, 1681, 1623, 1472, 1090, 838  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 6,35 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,53 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,25 (m, 26H), 0,89 (m, 12H), 0,1 (s, 3H), 0,03 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 169,7, 142,5, 126,8, 71,8, 37,6, 31,9, 29,7, 29,64, 29,6, 29,5, 29,5, 29,4, 29,3, 25,8, 25,1, 22,7, 18,1, 14,1, -4,8, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{25}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{H}^+$ ): 427.3607. Encontrado: 427.3411.

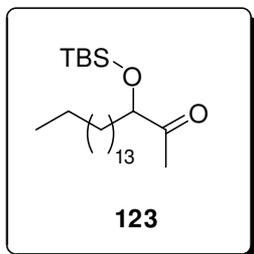


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do ácido carboxílico **122**.



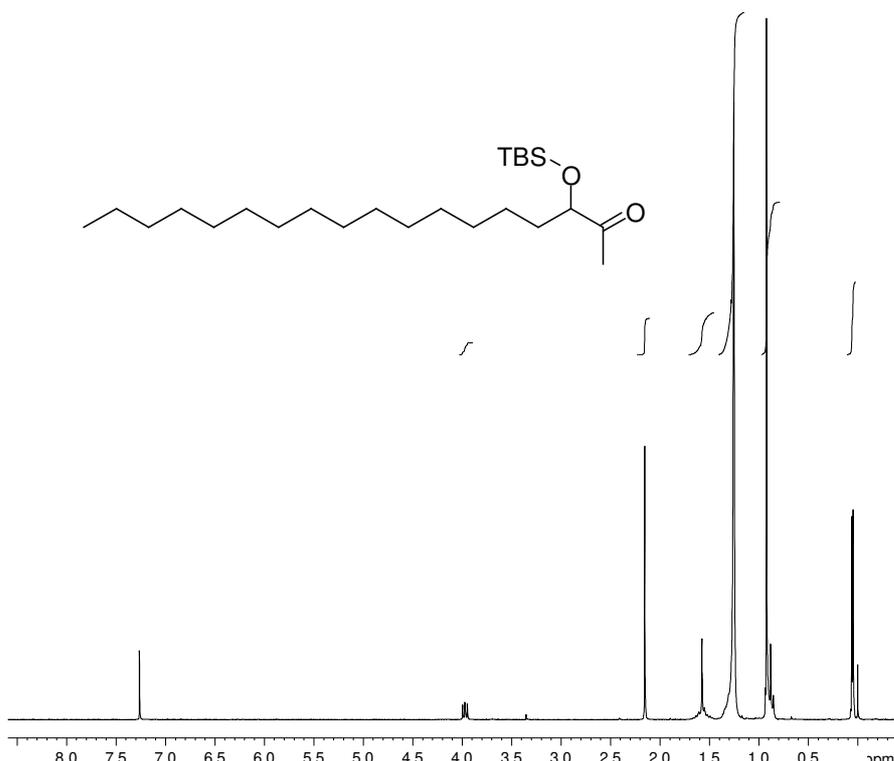
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do ácido carboxílico **122**.

### 9.5.9.5 PREPARAÇÃO DA ACILOÍNA **123**



Em um balão de 100 mL contendo o ácido carboxílico **122** (1,0 g) foi adicionada acetona (utilizada como solvente, 10 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e sob agitação magnética adicionaram-se trietilamina (2 equivalentes) e cloroformiato de etila (1,5 equivalentes). A solução foi agitada a 0 °C e o consumo do ácido carboxílico e conseqüente formação do carbonato foi verificada por CCD em 5 minutos. Após esse tempo, adicionou-se azida de sódio (3,0 equivalentes). A solução foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou por CCD o consumo do carbonato 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 água destilada gelada. A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. Ao resíduo obtido foi adicionado, sob atmosfera de argônio, tolueno seco (em excesso) e a mistura reacional foi refluxada por 2 horas. A reação foi monitorada por CCD, observando a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi, então, evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em água (em excesso) e a solução foi refluxada por 12 horas. Foi observado por CCD, a formação da cetona. O meio reacioanl foi extraído com acetato de etila (2x 15 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do material bruto foi feita por coluna cromatográfica com gradiente de eluição hexano : acetato de etila, até 85:15. O composto **123** (0,33 g) foi obtido como óleo viscoso com 35 % de rendimento para duas etapas.

**Composto 123:** 3-(*tert*-Butil-dimetil-sililoxi)-octadecan-2-ona. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2926, 2855, 1719, 1465, 1253, 1104  $\text{cm}^{-1}$ . *RMN de  $^1\text{H}$*  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 3,97 (dd,  $J_1 = 5,3$  Hz,  $J_2 = 6,9$  Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,57 (m, 2H), 1,25 (m, 26H), 0,90 (m, 12H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). *RMN de  $^{13}\text{C}$*  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm: 212,7, 79,0, 34,8, 31,9, 29,7, 29,64, 29,6, 29,5, 29,4, 29,3, 25,7, 25,2, 24,7, 22,7, 18,1, 14,1, -5,0. HRMS (ESI TOF) Calcd para  $\text{C}_{24}\text{H}_{50}\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M} + \text{Na}^+$ ): 421.3478. Encontrado: 421.3453.



```

Current Data Parameters
NAME      nov05gwaH
EXPNO    1
PROCNO   1

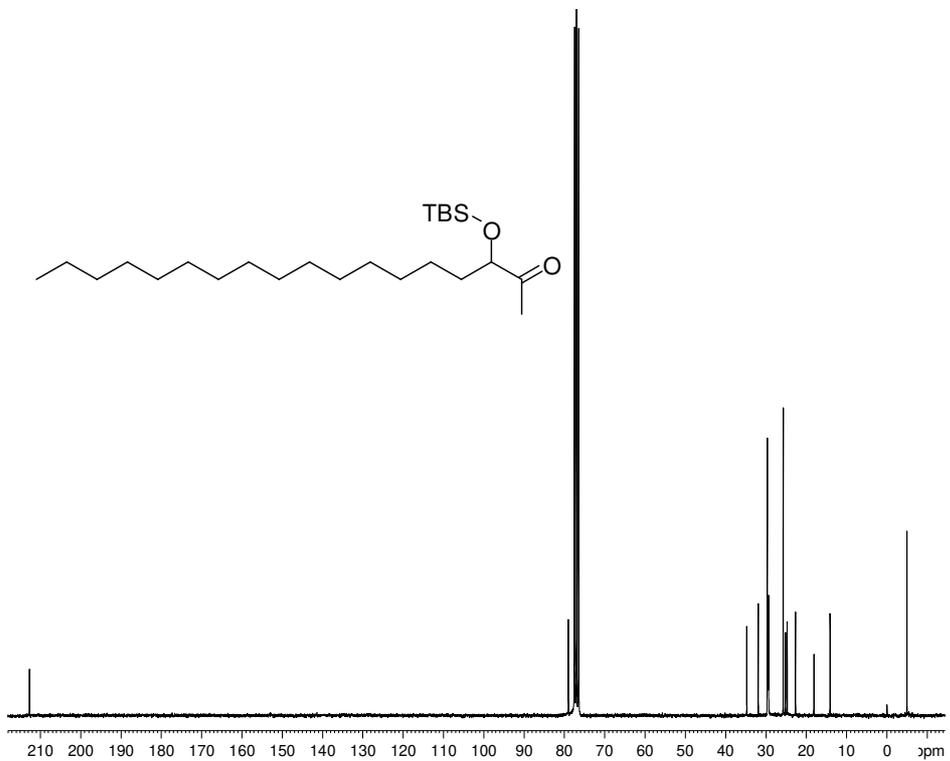
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081105
Time     12.23
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       0
SWH      5175.983 Hz
FIDRES   0.157958 Hz
AQ       3.1654389 sec
RG       645.1
DW       96.600 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
d1       1.0000000 sec
fD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       13.00 usec
PL1      -6.00 dB
SFO1    250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       250.1300000 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) da aciloina 123.



```

Current Data Parameters
NAME      nov11gwaC
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20081112
Time     8.14
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  CDCl3
NS       16544
DS       0
SWH      15060.241 Hz
FIDRES   0.459602 Hz
AQ       1.0879476 sec
RG       456.1
DW       33.200 usec
DE       6.00 usec
TE       300.0 K
d1       2.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TD0      1

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

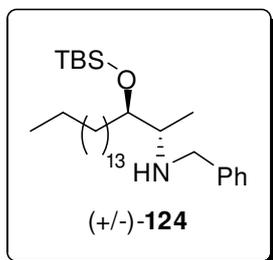
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waizt16
NUC2     1H
PCPD2    100.00 usec
PL2      -6.00 dB
PL12     18.00 dB
PL13     18.00 dB
SFO2    250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       62.8952390 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

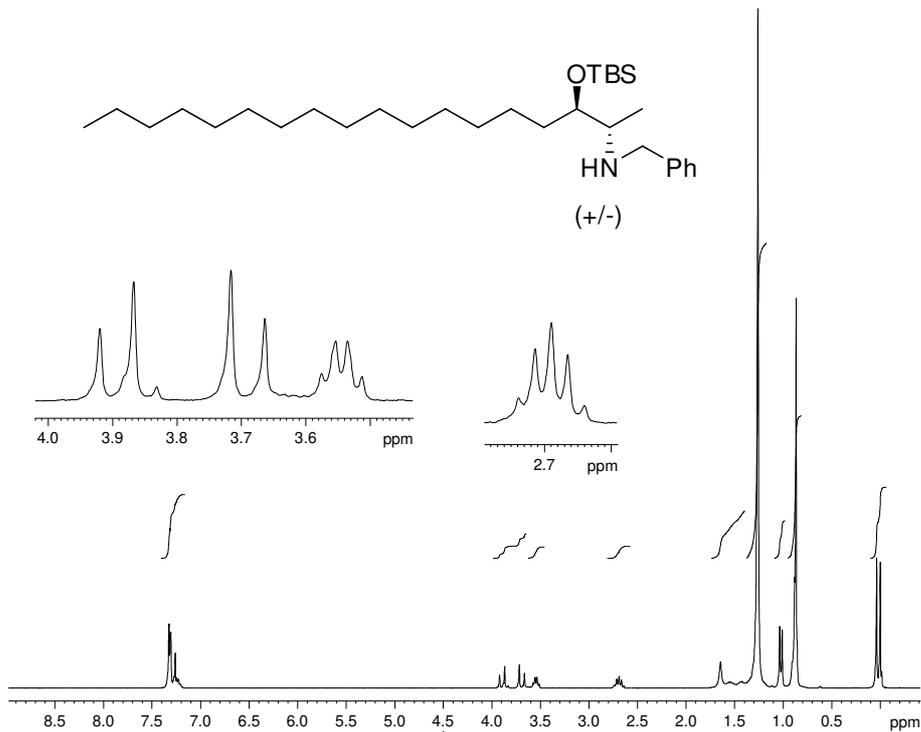
Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62.5 MHz) da aciloina 123.

### 9.5.9.6 PREPARAÇÃO DO AMINO-ÁLCOOL **124**



Em um balão de 50 mL contendo a aciloina **123** (0,2 g) dissolvida em 3,0 mL de diclorometano seco, sob peneira molecular e sob atmosfera de argônio, foi adicionado 5 equiv. de benzilamina destilada. Esta mistura permaneceu em agitação e aquecimento (40 °C) por 7 h. Após, a temperatura foi abaixada, com ajuda de um banho de gelo. Foi adicionado 1,2 equiv. de NaBH<sub>3</sub>CN em três porções, em intervalos de 40 min. A temperatura foi elevada até a ambiente e a reação permaneceu sob agitação por 12 h. O término da reação foi observado por análise via CCD. O bruto resultante foi evaporado sob pressão reduzida e redissolvido em acetato de etila (20 mL). Foi realizada uma filtração em papel e o filtrado foi submetido à lavagem com água destilada (3x 10 mL) e com solução saturada de NaCl (15 mL). A fase orgânica foi seca sob sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. A purificação do material bruto foi feita por coluna cromatográfica com gradiente de eluição hexano : acetato de etila, até 75:25. O composto **124** (0,17 g) foi obtido, como óleo viscoso, em 68 % de rendimento.

**Composto 124:** (+/-)-1,2-*anti* Benzil-2-[(*tert*-Butil-dimetil-sililoxi)-1-metil-heptadecil] amina. *IV* (*Filme*,  $\nu_{max}$ ): 2925, 2854, 1463, 1254, 1030 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H* (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 7,32-7,22 (m, 5H), 3,78 (dd,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 13,2$  Hz, 2H), 3,54 (q,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 2,69 (qu,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,26 (m, 26H), 1,02 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,88 (m, 12H), 0,04 (s, 3H), -0,02 (s, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C* (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 140,6, 128,3, 128,14, 128,1, 126,8, 75,4, 56,3, 51,5, 32,1, 31,9, 29,8, 29,7, 29,65, 29,6, 29,4, 26,1, 25,9, 22,7, 18,1, 15,2, 14,1, -4,3, -4,4. HRMS (ESI TOF) Calcd para C<sub>31</sub>H<sub>59</sub>ONSi (M + H<sup>+</sup>): 490.4444. Encontrado: 490.4709.

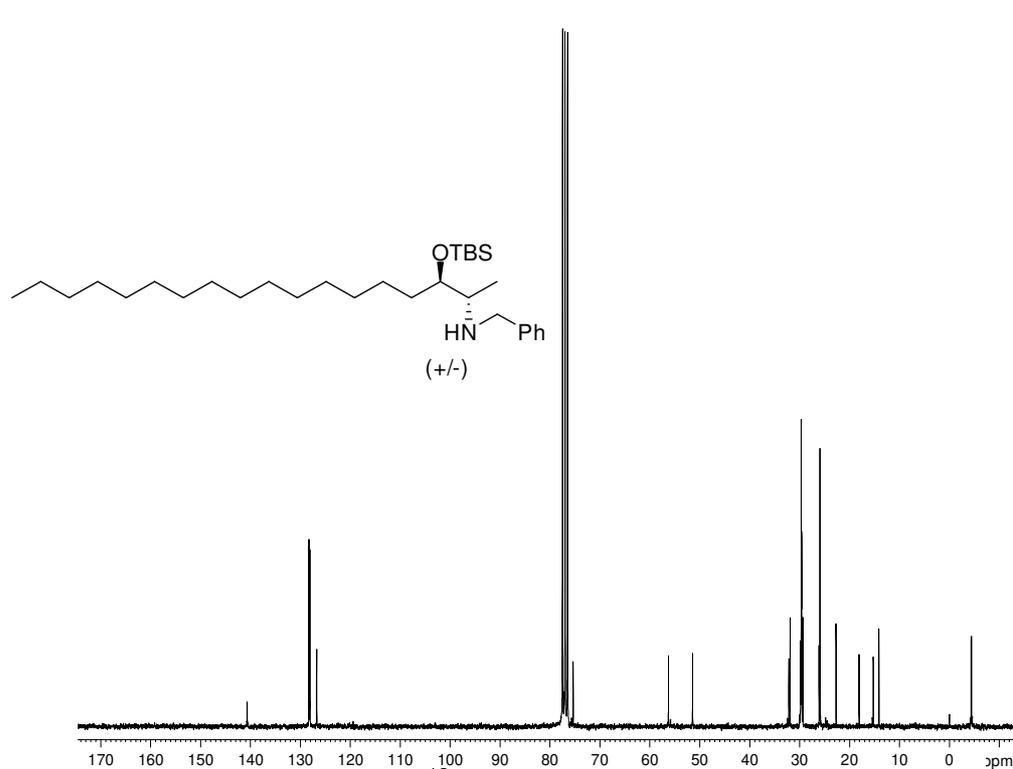


Current Data Parameters  
 NAME jul30gwaH  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1  
 F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090730  
 Time 13.10  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 16  
 DS 0  
 SWH 5175.983 Hz  
 FIDRES 0.157958 Hz  
 AQ 3.1654389 sec  
 RG 362  
 DW 96.600 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 1.00000000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 1H  
 P1 13.00 usec  
 PL1 -8.00 dB  
 SFO1 250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 250.130000 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0.30 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do amino-álcool **124**.



Current Data Parameters  
 NAME fev02gwaC2  
 EXPNO 1  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20090203  
 Time 7.09  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13  
 PULPROG zgpg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 11816  
 DS 0  
 SWH 15060.241 Hz  
 FIDRES 0.458602 Hz  
 AQ 1.0879476 sec  
 RG 32768  
 DW 33.200 usec  
 DE 6.00 usec  
 TE 300.0 K  
 D1 2.00000000 sec  
 d11 0.03000000 sec  
 DELTA 1.89999998 sec  
 TD0 1

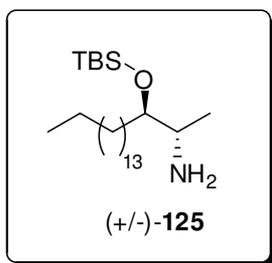
===== CHANNEL f1 =====  
 NUC1 13C  
 P1 10.00 usec  
 PL1 0.00 dB  
 SFO1 62.9015280 MHz

===== CHANNEL f2 =====  
 CPDPRG2 waltz16  
 NUC2 1H  
 PCPD2 100.00 usec  
 PL2 -6.00 dB  
 PL12 18.00 dB  
 PL13 18.00 dB  
 SFO2 250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters  
 SI 32768  
 SF 62.8952390 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 1.00 Hz  
 GB 0  
 PC 1.40

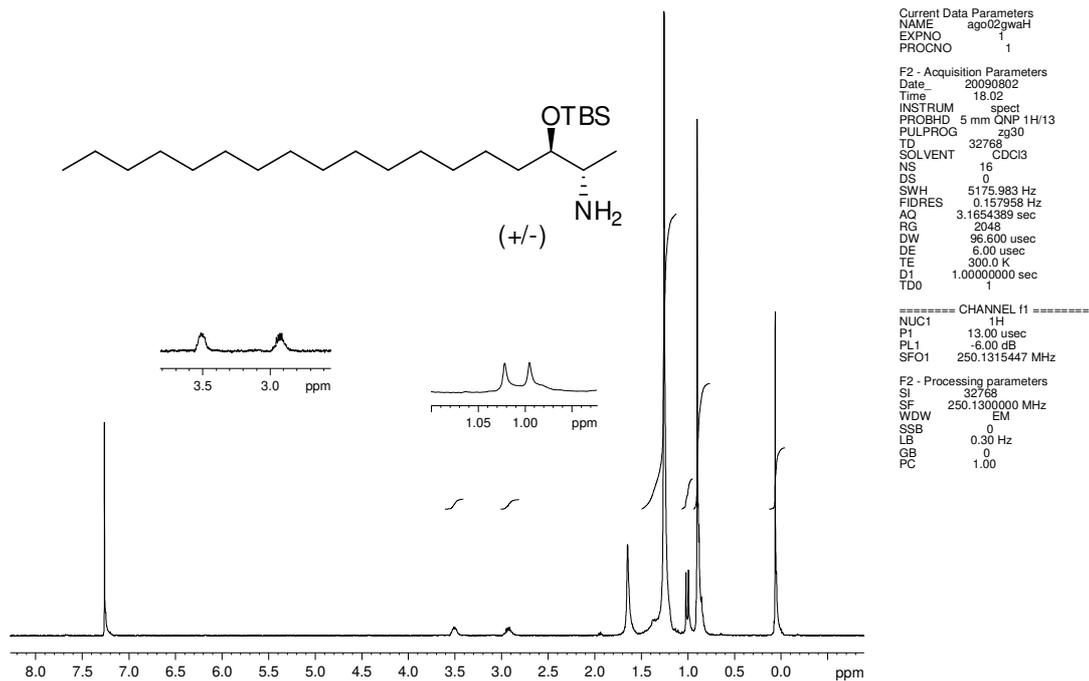
Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do amino-álcool **124**.

### 9.5.9.7 PREPARAÇÃO DO AMINO-ÁLCOOL **125**

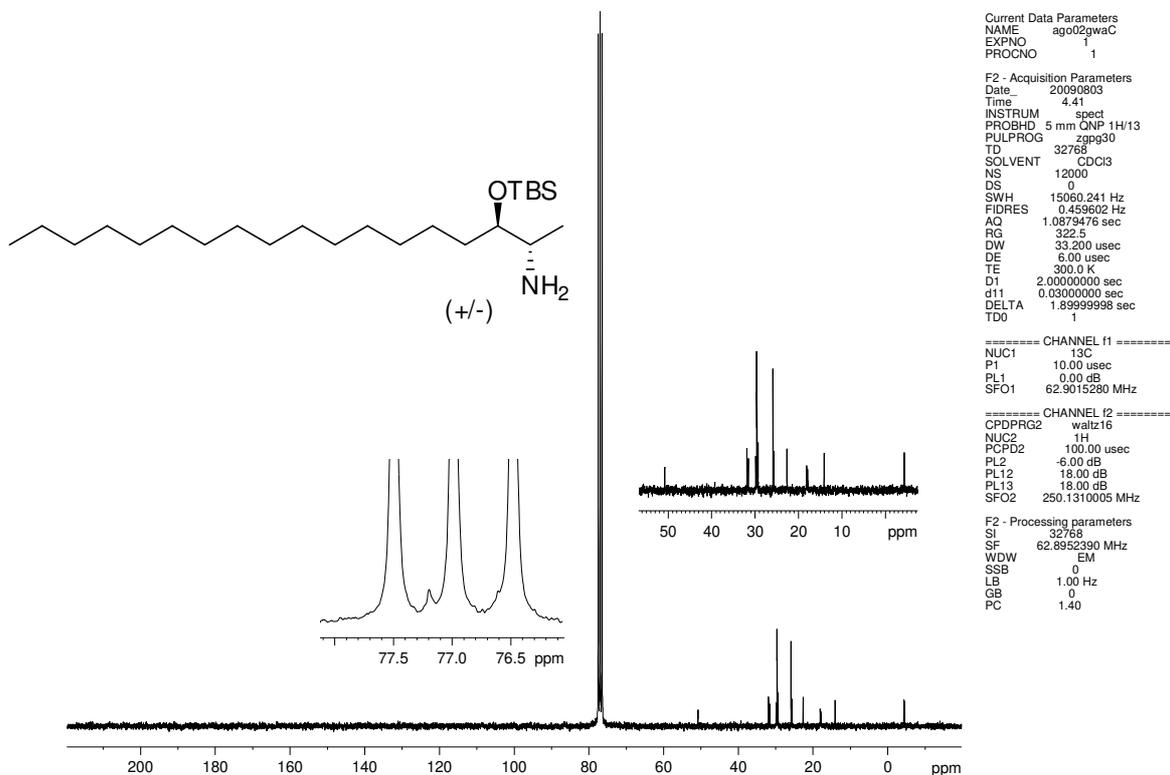


Em um balão de 25 mL contendo o amino-álcool **124** (0,05 mmol; 25 mg) foram adicionados 1,5 mL de diclorometano e 1,0 mL de ácido acético. Em seguida, foram adicionados 6 mg de Pd/C 10 %. A mistura foi purgada com hidrogênio (2x). Após, a reação foi aquecida a 50 °C e permaneceu sob atmosfera de hidrogênio e agitação por 20 h. A reação foi interrompida com adição de 10 mL de diclorometano e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (8 mL). A fase orgânica foi separada e seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi redissolvido em diclorometano e submetido a purificação através de plug de sílica, tendo como eluente uma mistura contendo acetato de etila : metanol 3 %. O produto **125** (17,8 mg) foi obtido como um óleo altamente viscoso, em 87 % de rendimento.

**Composto 125:** (+/-)-1,2-*anti*-2-[(*tert*-Butil-dimetil-sililoxi)-1-metil-heptadecil] amina. *IV* (Filme,  $\nu_{max}$ ): 3409, 2926, 2855, 1682, 1465, 1255, 1084 cm<sup>-1</sup>. *RMN de* <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 3,50 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 1,26 (m, 28H), 1,01 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,90 (m, 12H), 0,06 (m, 6H). *RMN de* <sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm: 77,2, 56,3, 50,8, 31,9, 31,6, 29,8, 29,7, 29,6, 29,3, 25,9, 25,7, 22,7, 18,1, 17,9, 14,1, -4,3, -4,4. MS (ESI) Calcd para C<sub>24</sub>H<sub>53</sub>ONSi (M + H<sup>+</sup>): 400.4. Encontrado: 400.5.

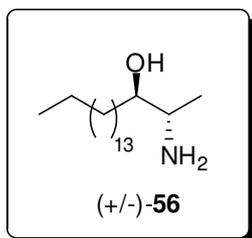


Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) do amino-álcool **125**.



Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) do amino-álcool **125**.

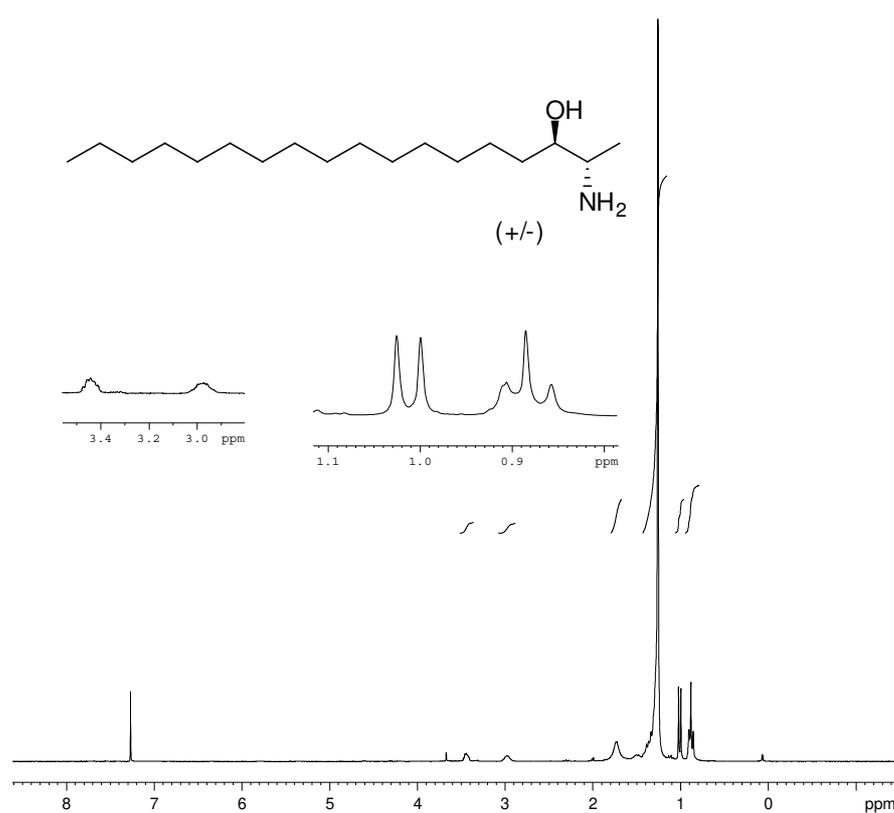
### 9.5.9.8 PREPARAÇÃO DA (+/-) ESPISULOSINA (56)



Em um tubo de ensaio contendo o amino-álcool **125** (0,025 mmol; 10,0 mg) foram adicionados 0,5 mL de diclorometano e 0,5 mL de metanol. Em seguida, foram adicionados 0,1 mL de HCl concentrado. A mistura foi aquecida até 50 °C e permaneceu em agitação por 20 h. A reação foi interrompida pela evaporação do excesso de solventes e o bruto foi redissolvido em diclorometano (5 mL). A esta mistura foram adicionados 5 mL de solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. A mistura permaneceu em agitação vigorosa por 30 min. A fase orgânica foi separada e seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida. O produto **56** (7,0 mg) foi obtido como um sólido branco, em 98 % de rendimento.

**Composto 56:** (+/-)-1,2-*anti*-2-Amino-octadecan-3-ol.

*IV (Filme,  $\nu_{max}$ ):* 3348, 3297, 2955, 2919, 2851, 1607, 1471 cm<sup>-1</sup>. *RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:* 3,39-3,47 (m, 1H), 2,88-3,06 (m, 1H), 1,64-1,88 (sl, 3H), 1,20-1,40 (m, 28H), 1,01 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,88 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H). *RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:* 74,7, 50,3, 32,4, 31,9, 29,8, 29,7, 29,6, 29,3, 26,2, 22,7, 16,8, 14,1. MS (ESI) Calcd para C<sub>18</sub>H<sub>39</sub>ON (M + H<sup>+</sup>): 286.3. Encontrado: 286.1.



```

Current Data Parameters
NAME      ago12gwaH
EXPNO    1
PROCNO   1

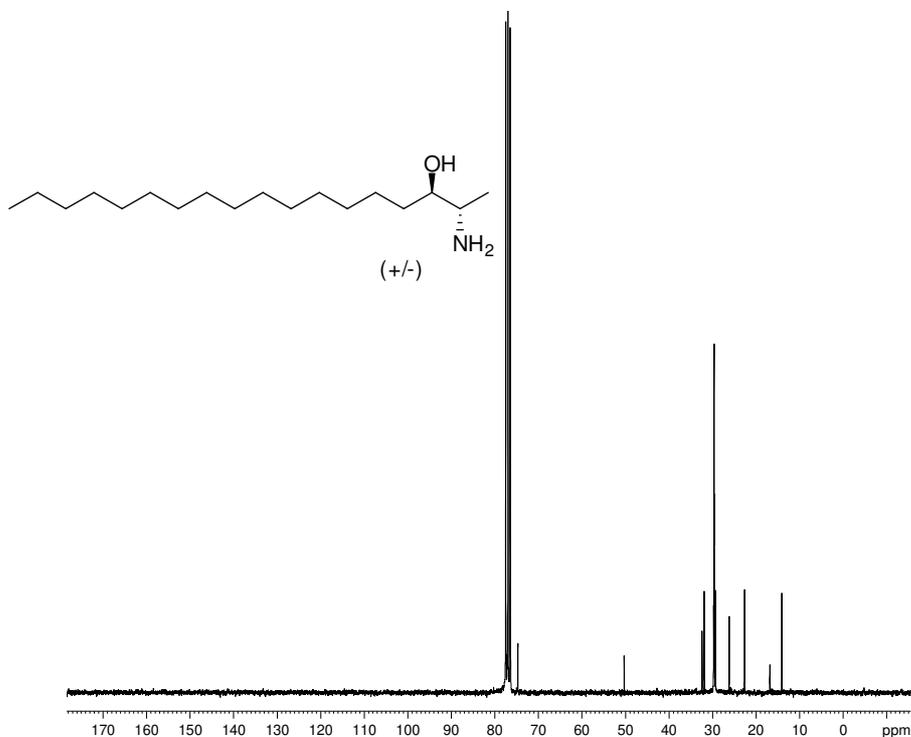
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090812
Time     16.44
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        64
DS        0
SWH       5175.983 Hz
FIDRES    0.157958 Hz
AQ        3.1654389 sec
RG        912.3
DW        96.600 usec
DE        6.00 usec
TE        300.0 K
D1        1.0000000 sec
TDO       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
F1        13.00 usec
PL1       -6.00 dB
SFO1      250.1315447 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        250.1299983 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00

```

Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) da (+/-)-Epsipulosina (56).



```

Current Data Parameters
NAME      ago12gwaC
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20090813
Time     7.12
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD        32768
SOLVENT  CDCl3
NS        12565
DS        0
SWH       15060.241 Hz
FIDRES    0.459602 Hz
AQ        1.0879476 sec
RG        456.1
DW        33.200 usec
DE        6.00 usec
TE        300.0 K
D1        2.0000000 sec
d11       0.0300000 sec
DELTA    1.89999998 sec
TDO       1

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

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2      1H
PCPD2    100.00 usec
PL2       -6.00 dB
PL12      18.00 dB
PL13      18.00 dB
SFO2      250.1310005 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        62.8952383 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40

```

Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62.5 MHz) da (+/-)-Epsipulosina (56).