

Universidade Estadual de Campinas Instituto de Química Departamento de Química Orgânica





Dissertação de Mestrado

"Síntese de β-piperonil-γ-butirolactona e β-Lactamas utilizando reações de Morita-Baylis-Hillman"

Aluno: Marcelo Fabiano André

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho

Março -2009-

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

An24s	André, Marcelo Fabiano. Síntese de beta-piperonil-gama-butirolactona e beta- lactamas utilizando reações de Morita-Baylis-Hillman / Marcelo Fabiano André Campinas, SP: [s.n], 2009.
	Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.
	Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
	 Morita-Baylis-Hillman. 2. Lignanas. 3. Beta-lactamas. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of beta-piperonil-gamma-butirolactone and beta-lactams using reactions of Morita-Baylis-Hillman

Palavras-chaves em inglês: Morita-Baylis-Hillman, Lignans, Beta-Lactams

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Raquel Marques Braga (IQ-UNICAMP), Marco Edilson Freire de Lima (DQ-UFRRJ)

Data de defesa: 06/03/2009

"APRENDI ...

...que eu não posso exigir o amor de ninguém , posso apenas dar boas razões para que gostem de mim e ter paciência, para que a vida faça o resto

...que não importa o quanto certas coisas são importantes para mim, tem gente que não dá a mínima e eu jamais conseguirei convencê-las

> ...Que posso passar anos construindo uma verdade e destruí-la em apenas alguns segundos

...que a maldade está escondida atrás de uma BELA FRASE

...que não se espera a felicidade chegar, mas se procura por ela

...que crescer não significa fazer aniversário

...que um só dia pode ser mais importante que muitos anos!!!"

(William Shakespeare)

I DON'T KNOW WHY (Moony)

Never happy, not satisfied Always complains for nothing Hopes and dreams are fading away It's not hard to figure it out There's no doubt, you'll find a way Live the moment, each and every day

REFRÃO

I don't know why I cannot see the beauty in front of me I cannot... I don't know why I cannot see the beauty in front of me (in front of me) Now I see here It's always been there People like their simple things Live the moment, each and every day

REFRÃO

Is it there? Is it right there? Right in front of you (right in front of you) This is what you've been looking for For a long, long time Make it real, make it right now (make it right now, make it right now) You've got to live it now

Agradeço,

A Deus pelas maravilhas operadas em minha vida.

Minha família que sempre esteve comigo, diante das dificuldades encontradas, nesta árdua trajetória.

Ao Instituto de Química da Unicamp, pela infra-estrutura disponibilizada.

A Capes, pela bolsa de pesquisa.

Ao CNPq, pelos recursos concedidos ao laboratório.

Ao Prof. Dr. Marco Edilson Freire de Lima, pela extensiva compreensão. Aos meus amigos, por rirem, chorarem, desabafarem e principalmente partilharem suas vidas comigo. Estou falando de vocês: Kristerson (seu cara de toba), Rodrigo (Cowboy), Luiz Augusto (é ou não é, ou não é???), Mariana (I like to moved...), Marília e Paula (minhas eternas Erêndidasssssssssss?!), Jorge Augusto (pelas inúmeras risadas), Patrícia Rezende e Nilton (pelos vários toques), Ilton (viva a Bahia), Adriana Pianaro (os espectros me salvaram!!), Giordano (Sr. Lignanas, hehehehe!!), Carlitos (ahahahhaha, sua vaga...), Karen (Abdo Jabá, sinto saudades de nossos deliciosos cafés acompanhados por seus maravilhosos cakes), Leandra (não esquecerei dos chocolates ,hum!!), Carina (espero um dia tomar banho de piscina, néeeh!), Jacqueline (partir não é fácil, sucesso sempre linda!), Pablito (Rafting sempre!), Wanda (" pequena pé de valsa" –você não usa 40, né ?!), Dimas (Força!!), Diogo (não entendo nada de Alemão).

Não poderia esquecer de agradecer as pessoas que se tornaram parte da minha família, por agüentarem os dias de mal-humor, as reclamações, as brigas, entre outras coisas. Pessoas que dividiram parte de suas vidas e suas experiências, compartilharam seus medos, anseios e jamais desistiraram de me dar força. Refiro-me a vocês moradores da D-5,D-4, E-9 e F-1. João (pára de implicar com a Uniiiiiii), Paulo (sua generosidade o levará longe), Luís (seja muito feliz, você merece, Leo(responsabilidades e anarquismo podem caminhar juntos), Zetti (came back!!), Dieguito (valeu pelo carinho), Medice (continue bel...,rs..),André (Brilha muito no Corin...),Marcos(deixa de ser pó de arroz), Quites (aqui, the world are your, man ! You are the champion). Val e Ju (You are the Best. I bilieve! Bon travaille!) Bia, Reges, Lauren ,Vlade e agregados (foi um prazer conhecer vocês), Júlio (fame, glamour,...).

Obrigado a vocês que sempre fizeram meus Hidrogênios e Carbonos : Bruno, Rodrigo e Juliana.

Currículo

1. Dados pessoais

Nome: Marcelo Fabiano André Nome em citações bibliográficas: ANDRÉ, Marcelo Fabiano Sexo Masculino Endereço profissional: Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. Cidade Universitária - Barão Geraldo –Cep: 13084-755 - Campinas, SP - Brasil -Caixa-Postal: 6154 Endereço eletrônico : fusquinhaquim@yahoo.com.br

2. Formação Acadêmica (Graduação e Pós-Graduação)

2006 - 2008: Mestrado em Química.

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Brasil.

Título: Síntese de β-piperonil-γ-butirolactona e β-lactamas utilizando reações de

Morita-Baylis-Hillman, Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho.

Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível

Superior, CAPES, Brasil.

Palavras-chave: lignanas, β-lactamas e Morita-Baylis-Hillman.

Grande área: Ciências Exatas e da Terra / Área: Química / Subárea: Química

Orgânica / Especialidade: Síntese Orgânica.

2001 – 2005: Graduação em Licenciatura em Química. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil. Título: Tipagem sanguínea. Orientador: Josely Kobol.

3. Produção científica

3.1. Resumo do trabalho científico apresentado em congresso
"Diastereosseletividade na adição do tipo Michael de aminas em adutos de Morita-Baylis-Hillman." Marcelo Fabiano André e Fernando Antônio Santos Coelho, 31^a
Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, SP, poster,
26-29 de Maio de 2008.

" A matéria pode ser trasformada?", Marcelo Fabiano André, V Evento de Educação em Química, Unesp Araraquara, poster, 04-07 de Agosto de 2007.
"Studies toward the steroselective synthesis of lignans.", Marcelo Fabiano André e Fernando Antônio Santos Coelho, 12Th Brazilian Meeting Organic Synthesis, Itapema, SC, Brasil, poster, 27-31 Agosto de 2007.

4. Outros

4.1.Estágio: Instituto de Química Unesp Araraquara, Departamento de Bioquímica e Tecnologia Química , microbiologia, 04/2005- 12/2005.

4.4.Curso Científico: Construindo com Pet – construção de modelos moleculares e experimentos com materiais alternativos, 12 horas, Alfredo Luís Matheus, XII

Encontro Nacional de Ensino em Química, 24-27 julho de 2006, Campinas, SP.

4.5.Experiência profissional na área : Proenq, desenvolvimento de material para aulas a longa distância, professor, 08/2005-12/2005.

- 4.6.Experiência profissional na área : Cuca-gpx (Curso Unificado Campus Araraquara), professor, 5/2003-7/2005.
- 4.7. Experiência profissional na área : Alquimia, extensão universitária, ator, 3/2001-3/2002.

^{4.2.}Estágio: Instituto de Química Unesp Araraquara, Departamento de Bioquímica e Tecnologia Química , enzimologia, 09/2002- 08/2003.

^{4.3.} Estágio: Instituto de Química Unesp Araraquara, Departamento de Bioquímica e Tecnologia Química , leveduras, 02/2002- 08/2002.

4.8. Representação discente Congregação 2006-2007.

4.9. Organização do II Fórum de Pós-Graduação em Química, 18 e 17 de Outubro de 2008, Instituto de Química, Unicamp.

4.10. Organização do I Fórum de Pós-Graduação em Química, 15 e 16 de Outubro de 2007, Instituto de Química, Unicamp.

4.11. Organização da V semana de Química, Setembro de 2007, Instituto de Química, Unicamp.

4.12. Organização da IV semana de Química, Setembro de 2006, Instituto de Química, Unicamp.

Resumo

As β -piperonil- γ -butirolactonas são intermediários importantes, tendo em vista que a partir delas é possível dar origem a uma série de lignanas, classe de substâncias de grande interesse científico, por apresentarem diversas atividades biológicas, tais como: antiretroviral, antitumoral, antimalárica, entre outras.

Neste trabalho realizamos estudos visando melhorar a diastereosseletividade na preparação de γ -butirolactonas com estereoquímica relativa *trans*, já que a *cis* já era preparada com boa diastereosseletividade em nosso laboratório.

A metodologia desenvolvida baseia-se na redução de um β -ceto-éster obtido a partir da oxidação de um α -ciano-metil- β -hidroxi-éster, este último obtido com um bom rendimento a partir de uma reação de adição de Michael sobre um aduto de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

Na segunda parte do trabalho preparamos β -amino-ésteres a partir dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (MBH). Utilizamos como estratégia uma reação de adição do tipo Michael com várias aminas. Os β -amino-ésteres foram obtidos com rendimentos variando de 78-93%. Os produtos foram caracterizados e a estereoquímica relativa foi determinada, por nOe, através da formação de um intermediário oxazinanona.

Esses β -amino-ésteres são importantes intermediários para a síntese de heterociclos, tais como β -lactamas e oxazinanonas funcionalizadas.

Abstract

The β -piperonil- γ -butirolactones are important synthetic intermediates, since they can be used as substrates for the synthesis of different type of lignans, a class of substances of great scientific interest. Lignans exhibit relevant biological activites, as *anti*-tumoral, *anti*-retroviral, *anti*-malarial, etc.

In this work, studies have been carried out aiming at improving the diastereoselectivity for the preaparation of butirolactones having *anti* relative stereochemistry. A method to synthesize γ -butirolactone have already been established in our laboratory.

The methodology used was based on the the stereoselective reduction of a β -ketoester prepared from the oxidation of a α -cyanomethyl- β -hydroxy-ester. The latter was promptly prepared, in good yields, from a cyanide 1,4 addition over the double bond of Morita-Baylis-Hillman (MBH) adducts.

In the second part of this work, we have prepared several β -amino-esters from Morita-Baylis-Hillman (MBH) adducts. The strategy was based also on a Michael addition of different amines over the double bond of MBH adducts. The β -amino-esters were obtained in good yield. Their stereochemistries were determined by nOe experiments of the corresponding oxazinanones. These β -amino-esters are important intermediates for the synthesis of heterocycles, as β lactams and functionalized oxazinanones.

Sumário

xxi
xxii
xxiii
xxiv
XXV
xxvi

Capítulo 1 – Definições Gerais	
1.1 Introdução	1
1.1.1 Formação de ligação Carbono-Carbono	1
1.1.1.1 A reação de Morita-Baylis-Hillman	1
1.1.1.2 Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman	4
1.1.1.3 Novas propostas para o Mecanismo da Reação de Morita-Baylis-Hillman	7
1.1.1.4 Versão assimétrica	9
1.1.1.4.1 Olefinas quirais	10
1.1.1.4.2 Aldeídos quirais	11
1.1.1.4.3 Catalisadores quirais	12
1.1.1.5 Aditivos utilizados para aumentar a velocidade da reação de Morita-	
Baylis-Hillman: Uso do ultra-som em reações orgânicas	13
1.1.1.5.1 Uso de ultra-som na reação de Morita-Baylis-Hillman	16
1.1.2 Lignanas	17
1.1.2.1 Definição, nomenclatura e diversidade estrutural	17
1.1.2.2 Ocorrência natural e Biossíntese	20
1.1.3 β-lactamas	23
1.1.3.1 Definição, nomenclatura e diversidade estrutural	23
1.1.3.2 Mecanismo de ação das penicilinas e cefalosporinas	26
Capítulo 2 – Objetivos	29
Capítulo 3 – Preparação diastereosseletiva (±)-γ-butirolactona anti	31
3.1 Proposta sintética e discussões	31
Capítulo 4 – Preparação de β-amino-ésteres a partir de adutos de MBH	55
4.1 tentativa de síntese das β -lactamas	70

Capítulo 6	– Parte	experimen	ntal
------------	---------	-----------	------

6.1 Considerações Gerais	
6.1.1 Materiais, solventes e reagentes	73
6.1.2 Técnicas cromatográficas	73
6.1.3 Equipamentos	74
6.2 Preparação dos Adutos de MBH (procedimento geral)	75
6.3 Preparação do ciano-éster (±)- 12a/b	87
6.4 Oxidação do lactol 12a/b com reagente de Jones modificado	92
6.5 Preparação do ciano-éster 13 com NaBH ₄	96
6.6 Preparação dos Adutos de MBH sililados (procedimento geral)	99
6.7 Adição de Michael com aminas (procedimento geral)	112
6.8 Preparação da 1,3 oxazina-2-ona 43 (procedimento geral)	162

73

Lista de Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etila
MeOH	Metanol
DME	Dimetoxietano
MBH	Morita-Baylis-Hillman
CCD	Cromatografia em camada delgada
DABCO	1,4-Diazobiciclo[2.2.0]nonano
DIBAL-H	Hidreto de diisobutil alimínio
HMPA	Hexametilfosforamida
E.M.	Espectrometria de massas
I.V.	Espectroscopia na região do Infravermelho
IBX	Ácido 2-iodoxibenzóico
P. D.	Proteína dirigente
PDC	Dicromato de piridinio
RMN ¹³ C	Ressonância Magnétic Nuclear de Carbono-13
RMN ¹ H	Ressonância Magnétic Nuclear de Hidrogênio
t.a.	Temperatura ambiente
TBS	tert-Butildimetilsilano
Tf	Triflato
THF	Tetraidrofurano

Tabelas	Página
1: Velocidade de reação	16
2: Adutos de MBH	34
3: Relação volume estérico do substituinte e constante de acoplamento (J)	41
4: Condições reacionais de redução e razão diastereoisomérica	49
5: Adição de Michael de aminas em adutos de Morita-Baylis-Hillman	58
6: Proteção dos Adutos de MBH	62
7: Adição de Michael de aminas em adutos de Morita-Baylis-Hillman sililados	63

2

1: Artigos publicados envolvendo a reação de Baylis-Hillman (BH)

Figuras	Página
1: Fenômeno da cavitação transiente	15
2: Padrão de conectividade e numeração para lignanas segundo a IUPAC	18
3: Principais subclasses estruturais de lignanas	19
4:Padrões de substituição aromática comumente encontrados em lignanas naturais	19
5: Exemplo de Antibióticos β-lactâmicos	24
6: Esqueleto básico da penicilina	26
7: Representação esquemática de parede celular de bactérias	27
8: Lignanas sintetizadas utilizando aduto de Morita-Baylis-Hillman (MBH)	29
9: β -piperonil- γ -butirolactonas diastereoisoméricas anteriorment obtidas	29
10: β-amino-ésteres como precursores de moléculas biologicamente ativas	30
11: Proposta sintética para a preparação da lactona 9a	31
12: Espectro de RMN 1 H do aduto de MBH (±)-14	33
13: Proposta para racionalização da estereoquímica obtida na adição de cianeto	37
14: Espectro de RMN ¹ H da Adição de Michael sob o aduto de MBH (±)-12	38
15: Expansão do espectro de RMN 1 H (250 MHZ, CDCl ₃) de (±)-12	39
16: Ligação de hidrogênio intramolecular em (±)-12	39
17: Racionalização para os acoplamentos encontrados adotando o modelo ciclíco	
dos diastereoisômeros de (±) 12	40
18: Proposta para racionalização da estereoquímica obtida na adição de cianeto	42
19: Estereoquímica obtida na etapa de adição de cianeto	43
20: Preparação do β -cetoéster (±)- 13 e racionalização para obtenção do isômero <i>anti</i>	45
21: Cromatograma expandido após 48h de reação	52
22: Espectro de massas dos produtos obtidos na redução biocatalítica de (\pm) -13	53
23: Espectro de RMN ¹ H do β -aminoéster (±)- 24	60
24: Proposta para processo de equilibração	64
25: Proposta para racionalização da estereoquímica obtida na adição da benzilamina	64
26: Análise do estado de transição	66
27: Espectro de COSY da oxazinona (±)-44 (expansão)	68
28: Espectro de nOe de 44	69
29: Esteroquímica obtida	70

Esquemas	Páginas
1: Representação geral da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)	3
2: Proposta mecanística para a Reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH)	4
3: Primeira evidência estrutural para o mecanismo da Reação de MBH	5
4: Reações de MBH monitoradas por ESI-(+)-(MS/MS)	6
5: O mecanismo da Reação de MBH monitoradas por ESI-(+)-(MS/MS)	7
6: Novas propostas para o mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman	8
7: Reação de MBH com α-aminoaldeídos em condições não-racemizantes	11
8: Reação de MBH assimétrica desenvolvida por Hatakeyama	13
9: Definição de lignanas introduzida por Haworth	17
10: Lignanas de metabolismo primário	21
11: Mecanismo de ciclização mediado por Proteína Dirigente (PD)	22
12: Preparação do aduto de Morita-Baylis-Hillman (±)-14	32
13: Reação de adição de cianeto sobre os adutos de MBH	35
14: Proposta mecanística para a adição de cianeto	36
15: Diastereosseletividade de adição de cianeto	43
16: Ligação de hidrogênio intramolecular na adição 1,4 de cianeto	44
17: Oxidação com PDC	46
18: Oxidação com reagente de Jones modificado	47
19: Redução estereosseletiva do β -cetoéster (±)- 13	48
20: Reação de redução assimétrica com o catalisador de Noyori	51
21: Comparação entre a representação gráfica de Perlmutter e a nossa	57
22: Reação de Fodor	65
23: Reação de ciclização	67
24: Tentativa de lactamização	70
25: Alternativa para a lactamização	71

Espectro (N°)	Descrição	Produto	Página
1	RMN ¹ H de 14	OH O	76
2	RMN ¹³ C de 14	0	76
3	I.V. de 14		77
4	EMBR de 14	0 14	77
5	RMN ¹ H de 20	он о	79
6	RMN ¹³ C de 20		79
7	I.V. de 20		80
8	EMBR de 20	20	80
9	RMN ¹ H de 21	OH Q	82
10	RMN ¹³ C de 21		82
11	I.V. de 21		83
12	EMBR de 21	0 ₂ N 21	83
13	$RMN_{12}^{1}H de 22$	OH O	85
14	RMN ¹³ C de 22		85
15	I.V. de 22		86
16	EMBR de 22	22	86
17	RMN ¹ H de 12 a/b	QH О	89
18	RMN 13C de 12 a/b		89
19	I.V. de 12 a/b		90
20	EMBR de 12 a/b	0 12 a/b CN	91
21	RMN ¹ H de 13	0 O	94
22	RMN ¹³ C de 13	0	94
23	I.V. de 13		95
24	EMBR de 13	0 13 CN	95
25	RMN ¹ H de 12 a	QH Q	97
26	RMN ¹³ C de 12 a		97
27	I.V. de 12 a		98
28	EMBR de 12 a	0 12 a CN	98
29	RMN ¹ H de 15	OTBS O	101
30	RMN ¹³ C de 15		101
31	I.V. de 15		102
32	EMBR de 15	O 15	102
33	RMN ¹ H de 32	OTBS O	104
34	RMN ¹³ C de 32		104
35	I.V. de 32		105
36	EMBR de 32	32	105

37	RMN ¹ H de 33	OTBS O	107
38	RMN ¹³ C de 33		107
39	I.V. de 33		108
40	EMBR de 33	0 ₂ N 33	108
41	RMN ¹ H de 34	OTBS O	110
42	RMN ¹³ C de 34		110
43	I.V. de 34		111
44 45 46 47 48	EMBR de 34 RMN ¹ H de 24 RMN ¹³ C de 24 I.V. de 24 EMBR de 24	OH O OH O 24 H	111 114 114 115 115
49	RMN ¹ H de 25		117
50	RMN ¹³ C de 25		117
51	I.V. de 25		118
52	EMBR de 25		118
53	RMN ¹ H de 26	OH O O O O O O O O O O O O O O O O O O	120
54	RMN ¹³ C de 26		120
55	I.V. de 26		121
56	EMBR de 26		121
57	RMN ¹ H de 27		123
58	RMN ¹³ C de 27		123
59	I.V. de 27		124
60	EMAR de 27		124
61	RMN ¹ H de 28		126
62	RMN ¹³ C de 28		126
63	I.V. de 28		127
64	EMBR de 28		127
65	RMN ¹ H de 29		129
66	RMN ¹³ C de 29		129
67	I.V. de 29		130
68	EMAR de 29		130
69	RMN ¹ H de 30	O ₂ N 30 H	132
70	RMN ¹³ C de 30		132
71	I.V. de 30		133
72	EMAR de 30		133

73 74 75 76	RMN 1H de 31 RMN 13C de 31 I.V. de 31 EMBR de 31		135 135 136 136
77 78 79 80	RMN 1H de 35 RMN 13C de 35 I.V. de 35 EMBR de 35	OTBS O O 35 H	138 138 139 139
81 82 83 84	RMN 1H de 36 RMN 13C de 36 I.V. de 36 EMBR de 36	OTBS O OTBS O O Br 36 H	141 141 142 142
85 86 87 88	RMN 1H de 37 RMN 13C de 37 I.V. de 37 EMAR de 37	OTBS O O ₂ N 37 H	144 144 145 145
89 90 91 92	RMN 1H de 38 RMN 13C de 38 I.V. de 38 EMBR de 38	OTBS O O 38 H	147 147 148 148
93 94 95 96	RMN 1H de 39 RMN 13C de 39 I.V. de 39 EMAR de 39	OTBS O O O 39 H	150 150 151 151
97 98 99 100	RMN 1H de 40 RMN 13C de 40 I.V. de 40 EMBR de 40	OTBS O O Br 40 H	153 153 154 154
101 102 103 104	RMN 1H de 41 RMN 13C de 41 I.V. de 41 EMBR de 41	O ₂ N 41 N H	156 156 157 157
105 106 107 108	RMN 1H de 42 RMN 13C de 42 I.V. de 42 EMBR de 42		159 159 160 160

109 110 111 112 113	RMN ¹ H de 44 RMN ¹³ C de 44 COSY de 44 Expansão de COSY 44 I.V. de 44		163 163 164 164 165	
114 115	EMBR de 44 EMAR de 44) (±)-44	165 165 166	

Capítulo 1. Definições Gerais

A reação de Morita-Baylis -Hillman

1.1. Introdução

1.1.1. Formação de uma nova ligação Carbono-Carbono

As reações que levam à formação de uma nova ligação σ C-C estão dentre as reações mais importantes em química orgânica, já que a partir delas podemos construir esqueletos de carbono com diferentes arranjos estruturais. Assim, reações tais como as condensações aldólicas¹, as reações de cicloadição,² as reações catalisadas por metais transição, ³ reações com organometálicos⁴ e as organocatalisadas⁵ tem um amplo destaque em química orgânica.

O desenvolvimento de métodos eficientes e seletivos para a construção de ligações σ C-C continua sendo um desafio para os químicos orgânicos sintéticos,⁶ e por este motivo, a reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) tem despertado o interesse da comunidade científica como uma alternativa atraente, e moderna pelos seus aspectos de sustentabilidade e facilidade de execução.

1.1.1.1. A Reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman tem recebido muita atenção da comunidade científica, essencialmente por ser uma metodologia simples para a formação de uma nova ligação σ C-C, que leva à preparação de substâncias altamente funcionalizadas que podem

¹ Para alguns exemplos recentes de revisões sobre condensação aldólica e suas aplicações, ver : a) Saito, S.; Yamamoto, H. Acc. Chem. Res. **2004**, *37*, 570; b) Cave, G. W. V.; Raston, C. L.; Scott, J. L. Chem. Commun. **2001**, 2159.

² Basavaiah, D.; Roy, B. Org. Lett. **2008**, 10, 1819.

³ Nikulin, M. V.; Lebedev, A. Y.; Voskoboinikov, A. Z.; Beletskaya, I. P. *Dokl. Chem.* **2008**, 423, 326. ⁴ Fruehauf, H.-W. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 523.

⁵ a) Barbas III, C. F. *Angew. Chem. Ind. Ed.* **2007**, *46*, 2; b) Noyori, R. *In* Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis, Wiley, New York, **1994**; c) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5148; d) Dalko, P. I.; Loisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726; e) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *122*, 2395 e referências citadas; f) Número especial dedicado à organocatálise; Houk, K. N.; List, B., Eds. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487.

⁶ Veronese, Demetrius *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, UNICAMP, **2004**.

ser utilizadas como substratos para a construção de moléculas com elevada complexidade estrutural.⁷

No gráfico a seguir (Gráfico 1) apresentamos o resultado de um levantamento feito na base de dados SciFinder[®], no qual utilizamos a palavra Baylis-Hillman como parâmetro de busca. Observamos claramente um número crescente de artigos publicados no intervalo considerado. Os dados apresentados contabilizam o intervalo entre os meses de Janeiro de 2000 a Janeiro do corrente ano.



Gráfico 1: Artigos publicados envolvendo reações de BH (pesquisa realizada dia 03 de Fevereiro de 2009).

⁷ a) Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3744; b) Coelho, F.; Veronese, D.; Pavam, C. H.; de Paula, V. I.; Buffon, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4563; c) Perez, R.; Veronese, D.; Coelho, F.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1325; d) Silveira, G. P. D.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6477; e) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937; f) Feltrin, M. A.; Almeida, W. P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1141; g) Rossi, R. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *44*, 937; f) Feltrin, M. A.; Almeida, W. P. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 1141; g) Rossi, R. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2797; h) Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Coelho, F.; Almeida, W. P. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901; i) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Chem. Commun.* **2001**, 2030; j) Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867; k) Masunari, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2127; l) Ameer, F.; Drewes, S. E.; Houston-McMillan, M. S.; Kaye, P. T. *S. Afr. J. Chem.* **1986**, *39*, 57; m) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 413; n) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849-3859; o) Drewes, S. E.; Emslie, N. D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 2079; p) Rezende, Patrícia, *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, UNICAMP, **2007**.

De um modo geral, a reação de Morita-Baylis-Hillman pode ser definida como uma reação de condensação entre um carbono eletrofílico sp^2 (geralmente de um aldeído ou de uma imina ativada) e a posição α de uma olefina (derivado acrílico) contendo grupos retiradores de elétrons, catalisada por uma amina terciária ou fosfina, levando à formação de uma nova ligação carbono-carbono (Esquema 1).⁸



Esquema 1. *Representação geral da reação de Morita-Baylis-Hillman*.

A reação de MBH apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como: ser químio- e estereosseletiva; ter elevada economia de átomos e fornecer moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético. Além dessas vantagens, essa reação pode ser executada sem que sejam necessários maiores cuidados experimentais, tais como a secagem de solventes, o uso de bases especiais não nucleofílicas, baixas temperaturas, etc.⁷

Apesar de apresentar inúmeras vantagens experimentais, essa reação apresenta uma desvantagem. Os tempos de reação costumam ser excessivamente longos, o que compromete o seu uso em uma escala preparativa. Essa limitação estimulou e continua a estimular esforços de vários grupos de pesquisa no mundo, com o objetivo de aumentar a sua velocidade. Assim, várias condições já foram utilizadas, dentre os quais podemos destacar: controle de temperatura, pressão, catalisadores, etc.⁹ O nosso grupo de pesquisa relatou, em um estudo sistemático, o uso do ultrassom como forma de acelerar as reações de MBH com aldeídos aromáticos e alifáticos. Sob essa condição observamos um

⁸ 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; c) Ciganek, E. *in Organic Reactions*, **1997**, *51*, Cap. 2, 201; d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quím. Nova* **2000**, *23*, 98; e) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815; f) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581; g) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511.

⁹ a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609; b) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E.; Silveira, G. P. C. E.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437. c) Hayashi, Y.; Okado, K.; Ashimire, I.; Shoji, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8683; d) Shi, M.; Li, C. -Q.; Jiang, J. -K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1181; e) Kim, E. J.; Ko, S. Y.; Song, C. E. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 894.

aumento significativo no rendimento e uma diminuição igualmente remarcável no tempo da reação.^{9a, b}



1.1.1.2. Mecanismo da Reação de Morita-Baylis-Hillman

Esquema 2. Proposta mecanística para reação de Morita-Baylis-Hillman.^{8,10}

Isaacs, Hill e Hoffmann foram os primeiros autores a apresentar uma proposta mecanística para a reação de Morita-Baylis-Hillman.¹⁰ Essa proposta envolve quatro etapas (Esquema 2). Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária I ou fosfina) ao sistema α , β -insaturado II, gerando o *zwitterion* III. A condensação aldólica (na época considerada etapa lenta) entre III e o aldeído IV gera o alcóxido V, que sofre uma transferência de próton intermolecular, em um estado de transição de quatro membros, para fornecer o enolato VI. Neste estágio, a eliminação da base poderia ocorrer através de dois possíveis mecanismos, a saber: S_N2 ou E₁cb, levando ao produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado VII (aduto de MBH), com regeneração do catalisador I, que volta ao ciclo catalítico.

¹⁰ a) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. J. Phys. Org. Chem. **1990**, *3*, 285-290; b) Hoffman, H. M. R.; Rabe, J. Angew. Chem. **1983**, *95*, 795-796; Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1983**, *22*, 796-797; c) Kaye, P. T.; Bode, M. L. Tetrahedron Lett. **1991**, *32*, 5611-5614; d) Fort, Y.; Berthe, M. -C.; Caubere, P. Tetrahedron **1992**, *48*, 6371-6384.

Até bem pouco tempo atrás, a única evidência experimental para esta proposta era a de Drewes e *cols*.¹¹ Esses autores isolaram, e caracterizaram por Raios-X, um produto oriundo da adição de Michael de DABCO sobre a ligação dupla de um produto gerado pela ciclização intramolecular do aduto de Morita-Baylis-Hillman, obtido a partir da reação 2-hidroxibenzaldeído com acrilato de metila, ou seja, o sal de cumarina mostrado abaixo (Esquema 3).⁷



Esquema 3. Primeira evidência estrutural para o mecanismo da reação de MBH.

Nosso grupo de pesquisas vem se dedicando há alguns anos a estudar a reação de MBH em todos os seus aspectos. Nesse sentido monitoramos essa reação por *ESI-MS/MS*, em colaboração com o grupo de pesquisas do Laboratório Thomson, liderado pelo Prof. Marcos Eberlin. Esse monitoramento utilizou técnicas de espectrometria de massas, com ionização por *eletrospray (ESI-MS)*,¹² e nos permitiu reunir mais evidências estruturais

¹¹ Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Emslie, N. D.; Ramesar, N.; Field, J. S. Synth. Commun. **1993**, 23, 2807-2815.

¹² a) Pavam, Cesar Henrique *Dissertação de Mestrado*, Instituto de Química, UNICAMP, 2005; b) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem.Int. Ed.* 2004, *116*, 4430.
Para outros exemplos no quais a Espectrometria de Massas foi utilizada para elucidar mecanismos de reação (Morita-Baylis-Hillman e outras), veja: c) Amarante, G. W.; Benassi, M.; Sabino, A. A.; Esteves, P. M.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 8427; d) Santos, L. S.; Silveira Neto, B. A.; Consorti, C. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Dupont, J.; Eberlin, M. N. *J. Phys. Org. Chem.* 2006, *19*, 731; e) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, *43*, 2514; f) Meurer, E. C.; Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *Org. Lett.* 2003, *5*, 1391; g) de Queiroz, J. F.; Carneiro, J. W. D.; Sabino, A. A.; Sparrapan, R.; Eberlin, M. N.; Esteves, P. M. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 6192; h) Santos, L. S. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 235; i) Pelster, S. A.; Kalamajka, R.; Schrader, W.; Schüth, F. *Angew. Chim. Int. Ed.* 2007, *46*, 2299; j) Schrader, W.; Handayani, P. P.; Burstein, C.; Glorius, F. *Chem. Commun.* 2007, 716; h) Roithová, J.; Schröder, D. *Chem. Eur. J.* 2008, *14*, 2180.

sobre o mecanismo dessa reação. No primeiro estudo, duas reações de MBH foram acompanhadas por Espectrometria de Massas. Optamos por trabalhar com reações que apresentavam velocidades bastante elevadas, de forma a economizarmos o tempo de equipamento. Assim, as reações de MBH entre o 4-nitrobenzaldeído e acrilato de metila e entre o tiazolcarboxiladeído e acrilato de metila foram as escolhidas (Esquema 4).



Reagentes e condições: a. acrilato de metila (1,3 eq.), DABCO (65 mol%), MeOH, t.a. *Esquema 4. Reações de MBH monitoradas por ESI-(+)-(MS/MS)*.

Esse trabalho permitiu interceptar e caracterizar, pela primeira vez, todas as espécies envolvidas no ciclo catalítico dessa reação. Os intermediários foram caracterizados em equilibrio com a forma protonada. A análise dos MS/MS de cada um desses intermediários permitiu atribuir corretamente as suas estruturas com grande segurança (Esquema 5). Esse trabalho constituiu a primeira evidência estrutural completa do mecanismo dessa reação.¹²



Esquema 5. O mecanismo da reação de MBH monitorado por ESI-(+)-(MS/MS).

1.1.1.3. Novas propostas para o mecanismo da Reação de Morita-Baylis-Hillman

Durante a realização da reação de Morita-Baylis-Hilman observa-se, dependendo da concentração de aldeído, a formação de uma dioxanona **IX** (Esquema 6). A formação dessa substância permaneceu por muitos anos sem explicação, já que o mecanismo proposto por Isaacs, Hill e Hoffmann não permitia racionalizar adequadamente a formação desse produto. Em 2005, McQuade e *cols*.¹³ propuseram uma nova interpretação para o mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman, mais precisamente para a etapa de eliminação desse mecanismo. Esses autores realizaram estudos cinéticos que demonstraram um efeito isotópico cinético de primeira ordem bastante significativo (k_H/k_D 5,2 ± 0,6) para a abstração do proton em posição α -carbonila (intermediário **V**, ver Esquema 6). Esses resultados são contrários aqueles descritos por Isaacs e Hill, que encontraram valores para o efeito isotópico cinético muito baixos (k_H/k_D 1,03 ± 0,1) para a mesma etapa de abstração de hidrogênio. McQuade também observou que a cinética da reação era de 2^a ordem com relação ao aldeído, e não de 1^a ordem como admitido até o

¹³ a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 147; b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. J. Org. Chem. **2005**, *70*, 3980.

momento. Baseados nesses novos dados, McQuade sugeriu um novo mecanismo para a etapa de eliminação. Segundo esse autor a reação ocorre como previsto por Isaacs, Hill e Hoffmann até a etapa de formação do intermediário V (Esquema 6). Segundo McQuade, o alcóxido resultante da adição aldólica do aza-enolato III (Esquema 6) ao aldeído é incapaz de abstrair o hidrogênio em posição α -carbonila, devido as restrições de natureza geométrica (formação de um intermediário cíclico de 4 membros). Assim, uma vez formado, o alcóxido resultante da etapa de condensação aldólica realiza um ataque nucleofílico sobre a carbonila de uma segunda molécula de aldeído, levando à formação de um hemiacetal, que pode agora ciclizar para formar uma dioxanona. Assim, a adição aldólica não é a etapa lenta da reação, e sim a etapa de eliminação (Esquema 6).



Esquema 6: Novas propostas para o mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman.

Através da proposta de McQuade *e cols*. ainda é possivel explicar a formação da dioxanona intermediária, um subproduto obtido principalmente nas reações utilizando acrilatos com bons grupos de saída e que não poderia ser explicada através do mecanismo proposto por Hill e Isaacs aceito até esse momento.¹⁰

Mais recentemente Aggarwal *e cols.*¹⁴ propuseram uma nova alternativa, baseados em estudos cinéticos e cálculos teóricos de refinada sofisticação e precisão, para o mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman. Segundo esses autores, a reação ocorre como previsto por McQuade apenas até a formação das primeiras moléculas do novo aduto, após é o próprio aduto que participa da etapa de eliminação. Segundo Aggarwal, o alcóxido gerado na condensação aldólica abstrairia o hidrogênio da hidroxila secundária do aduto de MBH, levando à formação de um novo alcóxido, que agora abstrairia o proton em posição α -carbonila, em um intermediário de seis membros (proposta de Aggarwal, Esquema 6). Os cálculos teóricos realizados mostram que o intermediário de seis membros formado é de baixa energia e bastante favorecido. Recentemente, o nosso grupo de pesquisa em estudos utilizando Espectrometria de massas evidenciou estruturalmente a presença das duas espécies (propostas por McQuade e Aggarwal) no ciclo catalítico da reação de Morita-Baylis-Hillman, essas evidências nos levam a propor que essa reação apresenta um caráter dualístico, ou seja, opera através de dois intermediários diferentes.¹⁵

1.1.1.4. Versão assimétrica

O desenvolvimento de uma versão assimétrica geral para a reação de MBH ainda representa um desafio para comunidade científica. Entretanto, esforços não tem sido economizados para a realização de investigações neste sentido, principalmente nas últimas décadas.¹⁶ A possibilidade de acesso a intermediários avançados polifuncionalizados, com geração de um centro assimétrico, economia de átomos e simplicidade experimental torna os adutos de MBH quirais uma grande fonte de oportunidades sintéticas.⁷ Quatro são as estratégias mais empregadas para preparar adutos de MBH quirais, a saber:

a) uso de alceno (acrilato) quiral;

¹⁴ Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 15513.

¹⁵ Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Gontijo, B. V.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. J. Org. *Chem.* **2009**, 78, 3031.

¹⁶ a) Krishna, P. R.; Sachwani, R.; Reddy, P. S. Synlett **2008**, 2897; b) Krishna, P. R.; Sharma, G. V. M. Mini-Rev. Org. Chem. **2006**, 64, 137; c) Nakano, A.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. Heterocycles **2005**, 66, 371; Shi, M.; Xu, Y. –M. Angew. Chem. Int. Ed. **2002**, 41, 2507.

b) uso de aldeídos quirais;

c) uso de bases quirais;

d) uso de aldeídos e alcenos quirais (dupla indução assimétrica). ¹⁷

Na literatura há outros trabalhos envolvendo versões assimétricas da reação de MBH utilizando fosfinas quirais,¹⁸ ácidos de Lewis quirais,¹⁹ catalisadores quirais^{20, 21} e líquido iônico quiral.²²

Para não nos alongarmos excessivamente nessa introdução, optamos por tecer alguns comentários sobre o uso de olefinas, aldeídos e bases quirais, pois a maior parte dos esforços de pesquisa estão concentrados nessas três abordagens.

1.1.1.4.1. Olefínas quirais

O fácil acesso a vários tipos de acrilatos quirais permite obter uma série de adutos assimétricos.²³ Basavaiah *e cols*.²⁴ fizeram um estudo com uma série de acrilatos quirais, derivados do mentol, prolinol e outros. Os excessos diastereoisoméricos encontrados estão no intervalo de 7 a 70% e são dependentes de pressão.²⁵ Açúcares também foram utilizados na preparação de acrilatos quirais para a reação de Morita-Baylis-Hillman. Os resultados encontrados são muito variados e dependentes dos substratos utilizados.^{16b,26} De maneira geral, o uso de acrilatos quirais não tem fornecido bons resultados no que se refere aos excessos diastereoisoméricos. Muito provavelmente a distância entre o centro assimétrico e o local onde a reação se processa podem explicar a razão dos baixos excessos diastereoisoméricos obtidos com essa estratégia.

¹⁷ Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 10219.

¹⁸ Hayase, T.; Shibata, T.; Soai, K.; Wakatsuki, Y. Chem. Commun. 1998, 1271.

¹⁹ McDougal, N.T.; Schaus, S.E. J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 12094.

²⁰ Kataoka, T.; Iwama, T.; Tsujiyama, S.; Kanematsu, K.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Chemistry Letters* **1999**, 257.

²¹ Yamada, Y.M.A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 2165.

²² Pégot, B.; Vo-Thanh, G.; Gori, D.; Loupy A. Tetrahedron Letters 2004, 45, 6425.

²³ Porto, Ricardo *Tese de Mestrado*, Instituto de Química, UNICAMP, **2003**.

²⁴ Basavaiah , D.; Rao, P. D.; Hyna, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001

²⁵ Gilbert, A.; Heritage, T. W.; Isaacs, N. S. Tetrahedron : Assymmetric 1991, 2, 969

²⁶ Sagar, R.; Pant, C. S.; Pathak, R.; Shaw, R. K. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11399.

1.1.1.4.2. Aldeídos quirais

A utilização de aldeídos quirais em reações de MBH assimétricas é uma estratégia interessante e com uma variedade de exemplos.²⁷ Podemos exemplificar através dos α -alcoxialdeídos²⁸ e os α -aminoaldeídos²⁹. Um dos problemas encontrados nesse tipo de reação está associado ao processo de racemização do aldeído. Os longos tempos de reação podem levar a uma extensa racemização do aldeído no meio reacional, conduzindo assim a uma mistura de produtos com baixa diastereosseleção. Em um estudo que teve como objetivo minimizar a racemização de α -aminoaldeídos durante uma reação de Morita-Baylis-Hillman, o nosso grupo de pesquisa executou essas reações na presença de ultrasom. Essa condição experimental permitiu a realização de várias reações de MBH com α -aminoaldeídos quirais, nas quais uma taxa mínima de racemização foi observada (> 1%, somente para alguns casos) (Esquema 7).³⁰



Esquema 7. Reação de Morita-Baylis-Hillman com α -aminoaldeídos em condições não racemizantes.

²⁷ a) Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Kannan, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2691. b) Krishna, P. R.; Kannan, V.; Sharma, G. V. M.; Rao, M. H. V. R. *Synlett* **2003**, *6*, 888. b) Krishna, P. R.; Manjuvani, A.; Kannan, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 2691.

²⁸ Drewes, S. E.; Njsmrla, O. L.; Ross, G. H. P. Chem. Ber. **1990**, 123, 2455.

²⁹ Ross, G.; Manickum, T.; Synth. Commun. 1991, 21, 2269.

³⁰ a) Coelho, F.; Diaz, G.; Abella, C. A. M.; Almeida, W. P. *Synlett*, **2006**, 3, 435; b) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 937.

1.1.1.4.3. Catalisadores quirais

Uma das alternativas mais óbvias para o desenvolvimento de uma versão assimétrica para a reação de Morita-Baylis-Hillman é aquela que se utiliza de uma amina terciária quiral. Esse catalisador participa de todo o ciclo da reação e pode transferir quiralidade para o processo.¹⁸

O primeiro exemplo de catálise assimétrica conhecido para reações de Morita-Baylis-Hillman foi descrito por Oishi *e cols.*³¹ que utilizaram derivados quirais do DABCO na catálise assimétrica dessa reação. Apesar de abrir perspectivas para novos estudos, os excessos enantioméricos obtidos por Oishi foram muito baixos (em torno de 10%).

Markó *e cols.*³² foram pioneiros na utilização de alcalóides derivados da quinidina para a catálise assimétrica dessa reação. Apesar dos baixos excessos enantioméricos obtidos, essa estratégia estimulou uma série de desdobramentos que culminaram com os trabalhos de Hatakeyama *e cols.*³³. Esses autores aumentaram a restrição conformacional em alcalóides derivados da quinidina e utilizaram essa nova amina terciária quiral, na catálise assimétrica de uma reação de Morita-Baylis-Hillman, utilizando acrilato de hexafluoro-isopropionila e diferentes aldeídos. Essa reação é a melhor versão assimétrica desenvolvida até o presente momento para a reação de Morita-Baylis-Hillman (Esquema 8). Entretanto ela apresenta alguns inconvenientes, tais como, o uso exclusivo de um acrilato ativado de alto preço, a dificuldade em reproduzir a preparação da amina, a necessidade de se utilizar DMSO como solvente e baixa temperatura (-55 °C).

³¹ a) Oishi, T.; Oguri, H.; Hirama, M. Tetrahedron Asymmetry **1995**, *6*, 1241.

³² Markó, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1015.

³³a) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. J. Am. Chem. Soc. **1999**, *121*, 10219; b) Iwabuchi, Y.; Sugihara, T.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7867; c) Iwabuchi, Y.; Furukawa, M.; Esumi, T.; Hatakeyama, S. Chem. Commun. **2001**, 2030; d) Kawahara, S.; Kakano, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. Org. Lett. **2003**, *5*, 3103.



Esquema 8. Reação de Morita-Baylis-Hillman assimétrica desenvolvida por Hatakeyama.

1.1.1.5. Aditivos utilizados para aumentar da velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman: Uso do Ultra-som em reações orgânicas

No espectro eletromagnético, a região do ultra-som apresenta uma frequência que está acima do alcance da audição humana. Podemos ouvir ondas no intervalo compreendido entre 16-18 kHz e a faixa do ultra-som geralmente apresenta ondas com frequências que variam de 20 kHz até 100 MHz.

Apesar de todo desenvolvimento na área química, o ultra-som tornou-se mais conhecido pelo seu uso em imagens médicas, medidas de profundidade em oceanos e imagens sonares. Além disso, pode ser utilizado na localização de depósitos de óleos ou minerais, no tratamento odontológico para clareamento e perfuração de dentes, na dispersão de pigmentos e sólidos na manufatura de tintas e gêneros alimentícios em escala industrial.⁶

O ultra-som também tem sido utilizado para aumentar a velocidade de muitas reações orgânicas importantes, tais como reações de Diels-Alder,³⁴ de oxidação,³⁵ reações de Grignard.³⁶

O processo pelo qual as reações químicas ocorrem, pelo uso de ultra-som, é causado por alguns fenômenos físicos bastante particulares. O mais importante deles é aquele conhecido pelo nome de "cavitação transiente", que está relacionado à formação, crescimento e colapso das bolhas.³⁷

"Como qualquer onda sonora, o ultra-som é propagado via uma série de ondas de compressão e rarefação induzido nas moléculas do meio através do qual as ondas atravessam. Em potências suficientemente elevadas, o ciclo de rarefação pode exceder às forças atrativas das moléculas do líquido e bolhas serão formadas. Tais bolhas crescem através de um processo conhecido como difusão retificada, isto é, pequenas quantidades de vapor ou gás do meio entram na bolha durante sua face de expansão, e não são totalmente expelidos durante a compressão. As bolhas crescem durante um período de poucos ciclos até um tamanho de equilíbrio para uma frequência particular aplicada. O campo acústico experimentado por uma bolha não é estável, por causa da interferência de outras bolhas que estão sendo formadas ao redor dela. Como resultado algumas bolhas atingem um tamanho instável e colapsam violentamente. É a implosão violenta dessas bolhas que gera energia para os efeitos químicos e mecânicos (Figura 1).⁶

Há várias teorias que têm sido propostas para explicar a liberação de energia envolvida durante a cavitação, sendo que a mais fácil de ser entendida, do ponto de vista qualitativo, é o método "hot-spot".

³⁴ Avalos, M.; Babiano, R.; Cabello, N.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jimenez, J. L.; Light, M. E.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7193.

³⁵ Menciarova, M.; Toma, S.; Heribanova, A. *Tetrahedron* **2000**, 43, 8561.

³⁶ Lu, T. J.; Chemg, S. M.; Sheu, L. J. J. Org. Chem. **1998**, 63, 2731.

³⁷ a) Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis*, Springer-Verlag: New York, 1989; Vol. 27. p 2; b) Suslick, K. S. *Handbook of Heterogeneous Catalysis*; Ertl, G., Knozinger, H., Witkamp, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1997; Vol. 3, 1350.



Figura 1. Fenômeno da cavitação transiente. (adaptação de Suslick, K. S.)³⁷

A compressão de um gás gera aquecimento. Em uma escala macroscópica, isso pode ser sentido no bombeamento de um pneu de uma bicicleta. A energia mecânica do bombeamento é convertida em aquecimento a medida que o pneu é pressurizado. A compressão das bolhas quando elas implodem em líquidos irradiados é tão rápida, que pequena quantidade de aquecimento pode escapar durante os colapsos. O líquido circundante, contudo, permanece ainda frio e extinguindo esse aquecimento. O "hot-spot" gerado é localizado e de vida-curta, em um líquido, que de outra forma, não é aquecido. Tal "hot-spot" é a fonte da sonoquímica. Ele tem uma temperatura aproximada de 5000 ^oC e uma pressão em torno de 1000 atm; um tempo de vida consideravelmente menor do que um microsegundo e uma velocidade de aquecimento/resfriamento de 109 °C por segundo. Para uma comparação aproximada, essa é, respectivamente, a temperatura da superfície do sol, a pressão do fundo do oceano, o tempo de vida de um relâmpago e uma velocidade de resfriamento um milhão de vezes mais rápida do que uma barra de ferro incandescente mergulhada dentro d'água. Apesar de atingir temperaturas e pressões localizadas altíssimas, a variação da temperatura durante o curso da reação é de 10 a 15 °C. Assim, a cavitação serve como um meio de concentrar a energia difusa do som em uma forma quimicamente útil. Mecanismos alternativos como micro descarga elétrica tem
sido proposto, mas eles não parecem ser completamente consistentes com os dados observados. A determinação das temperaturas alcançadas durante o fenômeno de cavitação permanece sendo uma dificuldade experimental. A natureza transiente desse fenômeno impede uma medida direta. Para essa finalidade, técnicas comparativas como a termometria química de velocidade comparativa e sonoluminescência têm sido utilizadas para determinar a temperatura efetiva alcançada durante o colapso.

1.1.1.5.1. Uso de Ultra-som na reação de Morita-Baylis-Hillman

O primeiro relato que apareceu na literatura sobre a utilização de ultra-som em reações de MBH, foi realizado por Roos e Rampersadh.³⁸ O objetivo do trabalho ficou concentrado na comparação entre o efeito da temperatura e o efeito do ultra-som, desprezando o efeito do substituinte. A Tabela 1 apresenta, resumidamente, os resultados deste estudo.



Tabela 1: Velocidade de reação (aquecimento convencional *x* ultra-som).

Entrada	R	T(22 °C)/min	T (43 °C)/min	T (U-S)/min
1	Me	3000	88	50
2	Et	2760	2600	1900
3	iPr	-	6850	5800
4	Ph	3100	1900	1300
5	C ₆ H ₁₁	14600	9900	9500

Analisando os dados apresentados na tabela, percebemos que as reações realizadas em ultra-som tiveram de pequenos (entrada 1) a moderados aumentos (entradas 2, 3, 4 e

³⁸ Ross, G. H. P.; Rampersadh, P. Synth. Commun. **1993**, 23, 1261.

5) na velocidade de reação, quando comparados com os valores encontrados na coluna em que a temperatura está a 43°C.

As reações realizadas sob condições de refluxo levaram à formação de subprodutos e materiais poliméricos. Nesse estudo, por causa da natureza branda do aquecimento, nenhuma decomposição relativa à reação realizada a temperatura ambiente foi observada.

Mais tarde, nosso grupo de pesquisa realizou um estudo sistemático, no qual ultrasom foi utilizado como forma de aumentar a velocidade da reação de Morita-Baylis-Hillman.⁹ Observamos que mesmo para aldeídos desativados a reação evolui mais rapidamente quando realizada na presença de radiação ultra-som. Em todos os casos testados observamos claramente um aumento da velocidade associado ao um aumento do rendimento da reação.

1.1.2. Lignanas

Visando melhor contextualizar a área onde se insere o nosso trabalho de Mestrado apresentaremos um breve comentário sobre os aspectos mais relevantes dessa classe de moléculas que estão diretamente ligadas ao tema central desse trabalho.

1.1.2.1. Definição, nomenclatura e diversidade estrutural

O termo *lignana* foi introduzido por Haworth em 1936, em uma elegante revisão sobre resinas naturais,³⁹ com o intuito de designar e agrupar uma então rapidamente crescente classe de produtos naturais, cujas evidências estruturais mostravam-se relacionadas ao acoplamento de duas unidades C_6C_3 (propilbenzeno), através dos carbonos centrais de suas cadeias laterais propílicas (Esquema 9).



Esquema 9. Definição de lignana introduzida por Haworth.

³⁹ Haworth, R.D. Ann. Rep. Prog. Chem. **1936**, 33, 266.

A definição proposta por Haworth vigorou sem contestação por aproximadamente três décadas, quando o crescente número de novas lignanas descobertas, aliado aos notáveis avanços da época com relação às técnicas espectroscópicas aplicadas à elucidação estrutural de compostos orgânicos, acabaram por criar uma nova e bem mais complexa diversidade estrutural de lignanas, o que inspirou diversas discussões e propostas de redefinição da terminologia.⁴⁰

Com o intuito de harmonizar o escopo e utilização da terminologia, em 2000 a IUPAC propôs uma definição⁴¹ que visou normatizar as principais tendências da literatura, recomendando uma definição análoga à inicialmente proposta por Haworth, na qual se denomina como *lignana* toda substância oriunda do acoplamento entre duas unidades C_6C_3 (propilbenzeno), particularmente caracterizada por uma ligação carbono-carbono entre as posições 8 e 8'.^{†,42}



Figura 2. Padrão de conectividade e numeração para lignanas, segundo a IUPAC.

Assim, considerando que a grande maioria das lignanas naturais até hoje conhecidas apresenta as posições 9 e 9' oxidadas, estas podem ser classificadas em 5 grandes subclasses estruturais principais, tomando por base diferentes padrões de ciclização intramolecular, como ilustrado a seguir.⁴³

⁴⁰ a) McCredie, R. S.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. Aust. J. Chem. **1969**, 22, 1011; b) Gottlieb, O. R. Phytochemistry **1972**, 11, 1537; c) Gottlieb, O.R. Fortschr. Chem. Org. Naturst. **1978**, 35, 1; d) Lewis, N. G.; Davin, L. B. "Lignans: biosynthesis and function" In: Barton, Sir D.H.R.; Nakanishi, K.; Meth-Cohn, O. "Comprehensive Natural Products Chemistry", Elsevier, London, **1999**, 1, 639.

⁴¹ Moss, G.P. Pure Appl. Chem. **2000**, 72, 1493.

[†] A proposta da IUPAC também recomenda que na ausência de uma ligação carbono-carbono entre as posições 8 e 8', qualquer outro padrão de conectividade entre unidades propilbenzeno, incluindo os oligômeros superiores, deva ser denominado como uma *neolignana*. Trata-se de uma definição proposta por Gottlieb em 1972.^{2b}

⁴² Trazzi, Giordano *Tese de Doutorado*, Instituto de Química, UNICAMP, **2008**.

⁴³ Whiting, D. A. Nat. Prod. Rep. **1985**, 2, 191.



Figura 3. Principais subclasses estruturais de lignanas.

Além disso, lignanas contendo pontos adicionais de oxidação são frequentemente encontradas, entretanto, ainda podem ser plenamente classificadas como derivados ou análogos de uma das cinco subclasses estruturais supracitadas. Neste caso incluem-se também os diversos padrões de substituição nos anéis aromáticos, dos quais os mais frequentemente encontrados são os exemplificados a seguir.



naturais.

Podemos ver, pelo exposto, que essa classe de moléculas apresenta uma grande diversidade estrutural. A seguir apresentaremos alguns aspectos relacionados à ocorrência e biossíntese de lignanas.

1.1.2.2. Ocorrência Natural e Biossíntese

Nos dias de hoje, as lignanas formam um impressionante grupo de produtos naturais, comumente encontrados em uma extensa variedade de vegetais.⁴⁴ Em 1990, 308 lignanas típicas foram relacionadas por Ayres e Loike,⁴⁵ enquanto que estimativas modestas atualmente apontam para mais de 500 lignanas conhecidas, sendo que 47 delas somente no gênero *Piper*.⁴⁶

Um recente estudo sobre a distribuição filogenética de plantas produtoras de lignanas ⁴⁷ mostrou que, levando-se em conta somente as 66 lignanas mais frequentes na literatura, a produção destas relaciona-se a um vasto grupo constituído por 126 diferentes famílias vegetais, distribuídas entre as classes *Magnoliopsida*, *Liliopsida*, *Coniferiopsida*, *Ginkgopsida*, *Gnetopsida*, *Lycopsida* e *Filicopsida*.

Além da pronunciada diversidade estrutural e da vasta ocorrência no reino vegetal, as lignanas naturais apresentam também uma substancial variação em sua composição enantiomérica.⁴⁸

De uma forma geral, as lignanas naturais apresentam atividade ótica, sendo encontradas tanto em sua forma enantiomericamente pura, como na forma de misturas enantioméricas com diversas composições enantioméricas, incluindo até mesmo exemplos de racematos. O enantiômero predominante usualmente guarda uma relação de dependência com a espécie vegetal da qual a lignana foi isolada, variando significativamente dentro de uma mesma família vegetal, e até mesmo com relação a diferentes órgãos de uma mesma espécie.⁴⁸

Apesar de toda a diversidade estrutural e enantiomérica associada à vasta ocorrência das lignanas no reino vegetal, todas são originárias de uma mesma sequência biossintética inicial que, a partir do acoplamento entre duas unidades do álcool

⁴⁴ a) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 75; b) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 43; c) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* **1995**, *12*, 183; d) Ward, R.S. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 1.

⁴⁵ Ayres, D.C.; Loike, J.D. "Lignan Chemical, Biological and Clinical Properties" **1990**, Cambridge University Press, Cambridge.

⁴⁶ Parmar, V.S.; Jain, S.C.; Bisht, K.S.; Jain, R.; Taneja, P.; Jha, A.; Tyagi, O.D.; Prasad, A.K.; Wengel, J.; Olsen, C.E.; Boll, P.M. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 597.

⁴⁷ Umezawa, T. *Wood Res.* **2003**, *90*, 27.

⁴⁸ Umezawa, T.; Okunishi, T.; Shimada, M. *Wood Res.* **1997**, *84*, 62.

coniferílico (1),⁴⁹ produz as lignanas (+)-pinoresinol (2), (+)-lariciresinol (3), (-)secoisolariciresinol (4) e (-)-matairesinol (5), também denominadas como lignanas de metabolismo primário (Esquema 10).^{44a, 50.}





Esquema 10. Lignanas de metabolismo primário.

O (-)-matairesinol (**5**) é considerado como o ponto central de ramificação biossintética, a partir do qual são produzidos diversos outros grupos importantes de lignanas, porém por mecanismos biossintéticos diversos, dos quais a maior parte até hoje não foram completamente esclarecidos ou suficientemente comprovados experimentalmente.^{44a, 50}

Com relação à indução assimétrica existente a partir de (+)-2, ela está relacionada com a mediação do acoplamento entre as unidades de álcool coniferílico (1) por uma

⁴⁹ O álcool coniferílico é um monolignol, que tem sua origem biossintética no aminoácido natural fenilalanina. Para uma recente revisão sobre biossíntese de monolignóis, ver: Dixon, R.A.; Reddy, M.S.S. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 289.

⁵⁰ a) Lewis, N.G.; Davin, L.B. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 257; b) Umezawa, T. *Phytochem. Rev.* **2003**, *2*, 371.

proteína dirigente (PD), um homodímero de ~26 kDa, cuja função é capturar duas espécies radicalares (6), oriundas do álcool coniferílico (1), formadas por um processo genérico de oxidação de 1 elétron, e alinhá-las de forma a catalisar a formação de um produto de ciclização diastereofacial do tipo *si-si* (7), que por sua vez cicliza intramolecularmente, levando à formação de (+)-2, em sua forma enantiomericamente pura (Esquema 11).⁵¹



Esquema 11. Mecanismo de ciclização mediada por proteína dirigente (PD).

Apesar de ser responsável pela definição da estereosseletividade do processo, a PD não tem atuação alguma no processo de oxidação de **3** (ver, Esquema 10), onde se faz necessária a presença de um par oxidante/oxidase auxiliar.⁵² Com base nisso, existem evidências que apontam para um processo de acoplamento não-específico concorrente (não-mediado por PD), que seria capaz de levar à obtenção do pinoresinol (**2**) em sua forma racêmica, e por consequência aos antípodos óticos das lignanas de metabolismo

⁵¹ a) Halls, S.C.; Lewis, N.G. *Biochemistry* **2002**, *41*, 9455; b) Halls, S.C.; Davin, L.B.; Kramer, D.M.; Lewis, N.G. *Biochemistry* **2004**, *43*, 2587.

⁵² Davin, L.B.; Wang, H.B.; Crowell, A.L.; Bedgar, D.L.; Martin, D.M.; Sarkanen, S.; Lewis, N.G. *Science* **1997**, *275*, 362.

primário supracitadas, caracterizando-se como uma das principais justificativas para a diversidade enantiomérica observada na natureza.⁵⁰

1.1.3. β-lactamas

Uma outra classe de moléculas que interessa a nossa dissertação são as β -lactamas. Esse padrão estrutural está presente em uma grande variedade de substâncias naturais, que exibem atividade biológica, principalmente anti-bacteriana. A seguir, dentro da mesma lógica apresentada até o momento, faremos algumas considerações sobre essa classe de substâncias antes de apresentarmos os objetivos do nosso trabalho.

1.1.3.1. Definição, Nomenclatura e diversidade estrutural

A presença de um átomo de nitrogênio em moléculas orgânicas é bastante comum, principalmente se essas moléculas são oriundas de seres vivos. Existem vários exemplos de moléculas naturais nitrogenadas que apresentam remarcável atividade biológica, como por exemplo, alcalóides ou aminoácidos. O padrão de uma β-lactama pode ser encontrada em várias substâncias biologicamente ativas, tais como antibióticos, além disso esse padrão estrutural pode ser utilizado como *building block* na construção de inúmeras moléculas de interesse comercial.^{53, 54, 55, 56, 57}

Dentre as substâncias de origem natural que apresentam na sua estrutura uma unidade β -lactâmica, as mais conhecidas são os antibióticos β -lactâmicos, como por exemplo, as penicilinas e as cefalosporinas. A presença de uma β -lactama na estrutura desses antibióticos está diretamente relacionada à atividade biológica que eles

⁵³ Alcaide, B.; Almendros, P.; Arangonicillo, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4437 e referências citadas.

⁵⁴ Para revisão, veja, see: a) Setti, E. L.; Micetich, R. G. *Curr.Med. Chem.* **1998**, *5*, 101.; b) *The Organic Chemistry of β-Lactams*; Georg, G. I., Ed.; VCH: New York, **1993**; c) Neuhaus, F. C.; Georgeopapadakou, N. H. In *Emerging Targets in Antibacterial and Antifungal Chemoterapy*; Sutcliffe, J., Georgeopapadakou, N. H., Eds.; Chapman and Hall: New York, **1992**.

⁵⁵ a) Ojima, I. Adv. Asym. Synth. **1995**, *1*, 95; b) Kuznetsova, L.; Ungureanu, I. M.; Pepe, A.; Zanardi, I.; Wu, X.; Ojima. I. J. Fluorine Chem. **2004**, 125, 487.

a) Bioorganic Chemistry: Peptides and Proteins; Hetch, S., Ed.; Oxford University Press: Oxford, 1998;b) Hesse, M. In Alkaloids: Nature's Curse or Blessing? Wiley-VCH: New York, 2000.

⁵⁷ a) Schwindt, M. A.; Belmont, D. T.; Carlson, M.; Franklin, Ll. C.; Hendrickson, V. S.; Karrick, G. L.; Poe, R. W.; Sobieray, D. M.; van De Vusse, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564; b) Brown, R. F. C.; Donohue, A. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13739; c) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181; d) Ziegler, T.; Horsch, B.; Effenberger, F. Synthesis **1990**, 575.

apresentam. Devido a importância biológica das β -lactamas, encontram-se na literatura várias estratégias sintéticas para a sua obtenção.^{58, 59, 60, 61}

A classe de antibióticos que apresentam β -lactamas em sua estrutura é extremamente importante e essas substâncias naturais ou sintéticas são utilizados até os dias de hoje no tratamento terapêutico de inúmeras infecções. Essas substâncias compartilham um mecanismo de ação comum, a saber, a inibição da biossíntese da parede celular bacteriana. As classes importantes de penicilinas incluem as penicilinas G e V que são altamente ativas contra cocos *Gram*-positivos sensíveis; as penicilinas resistentes à penicilinase, como a nafcilina, que são ativas contra o *Staphylococus aureus*; produtor de penicilinase; a ampicilina e outros agentes com espectro aumentado para microorganismos *Gram*-negativos; e as penicilinas de amplo espectro, com atividade contra *Pseudomonas aeruginosa*, como a ticarcilina e a piperacilina (Figura 5).



Figura 5: Exemplos de antibióticos β-lactâmicos.

 ⁵⁸ a) Gregory, R. J. H. *Chem. Rev.* 1999, 99, 3649; b) Effenberger, F.; Kremser, A.; Stelzer, U. *Tetrahedron: Asymmetry* 1996, 7, 607; c) Effenberger, F.; Stelzer, U. *Tetrahedron: Asymmetry* 1995, 6, 283.
 ⁵⁹ a) Schwindt, M. A.; Belmont, D. T.; Carlson, M.; Franklin, Ll. C.; Hendrickson, V. S.; Karrick, G. L.;

³⁹ a) Schwindt, M. A.; Belmont, D. T.; Carlson, M.; Franklin, Ll. C.; Hendrickson, V. S.; Karrick, G. L.; Poe, R. W.; Sobieray, D. M.; van De Vusse, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9564; b) Brown, R. F. C.; Donohue, A. C.; Jackson, W. R.; McCarthy, T. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13739; c) Tanaka, K.; Mori, A.; Inoue, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 181; d) Ziegler, T.; Hörsch, B.; Effenberger, F. Synthesis **1990**, 575.

⁶⁰ Para exemplos de aplicação de 4-oxoazetidina-2-carbaldeídos como sintons quirais eficientes veja: a) Alcaide, B.; Almendros, P. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 226; Para uma revisão sobre a química de azetidina-2,3-dionas, veja: b)Alcaide, B.; Almendros, P. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 315.

⁶¹ a) Alcaide, B.; Almendros, P.; Martinez del Campo, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4501; b) Alcaide, B.; Almendros, P.; Redondo, M. C. *Chem. Commun.* **2006**, 2616; c) Alcaide, B.; Almendros, P.; Luna, A.; Torres, M. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4818; d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Aragoncillo, C.; Redondo, M. C.; Torres, M. R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1539; e) Alcaide, B.; Almendros, P.; Redondo, M. C.; Ruiz, M. P. J. Org. Chem. **2005**, *70*, 8890; f) Alcaide, B.; Almendros, P.; Cabrero, G.; Ruiz, M. P. Org. Lett. **2005**, *7*, 3981.

As cefalosporinas sofreram várias modificações estruturais, visando melhorar, principalmente, os seus espectros de ação. Essas modificações foram introduzidas ao longo de quase uma década e por esse motivo, esses antibióticos, assim como os derivados da penicilina, são classificados em função do seu aumento do espectro de ação. Os agentes de primeira geração exibem atividade contra microorganismos *Gram*-positivos e atividade modesta contra *Gram*-negativos. Já nos de segunda geração de antibióticos encontra microorganismos *Gram*-negativos sofreu uma melhora. Nessa geração de antibióticos encontramos alguns que começam a ser eficientes no combate contra microorganismos *Gram*-negativos, entretanto já são eficazes no combate a infecções causadas por agentes *Gram*-negativos mais virulentos, tais como *P. aeruginosa*. Finalmente, a quarta geração apresenta um espectro semelhante ao da terceira geração, porém com maior estabilidade à hidrólise por β -lactamases.

As penicilinas constituem um dos grupos mais importantes entre os antibióticos desde a sua introdução para o tratamento terapêutico de infecções. Elas continuam sendo antibióticos importantes e amplamente utilizados, e novos derivados do núcleo básico da penicilina ainda estão sendo produzidos.

A estrutura química básica das penicilinas, apresentada na Figura 6, consiste em uma anel tiazolidina (A) ligado a um anel β -lactâmico, ao qual se fixa a cadeia lateral (R). O próprio núcleo da penicilina constitui o principal requisito estrutural para a atividade biológica; a transformação metabólica ou a ocorrência de uma alteração química nessa porção da molécula levam à perda significativa da atividade antibacteriana. A cadeia lateral determina muitas características antibacterianas e farmacológicas de um tipo particular de penicilina. Podem ser produzidas várias penicilinas naturais, dependendo da composição química do meio de fermentação utilizado na cultura do *Penicillium*. A penicilina G (benzilpenicilina) é, entre essas penicilinas, a que tem maior atividade antimicrobiana, sendo a única penicilina natural utilizada clinicamente.



Figura 6. Esqueleto básico da penicilina.

1.1.3.2. Mecanismo de ação das penicilinas e das cefalosporinas. 62,63

A parede celular das bactérias é essencial para o seu crescimento e desenvolvimento normal. O peptidoglicano é um componente heteropolimérico da parede celular, que proporciona estabilidade mecânica rígida em virtude da sua estrutura entrelaçada com alto índice de ligação cruzada. Nos microorganismos *Gram*-positivos, a parede celular tem uma espessura constituída de 50-100 moléculas, ao passo que, nas bactérias *Gram*-negativas, a espessura é constituída apenas de uma ou duas moléculas. O peptidoglicano é constituído de cadeias glicano, arranjados em filamentos lineares de 2 amino açúcares alternados (NAG: *N*-acetilglicosamina e NAM: ácido *N*-acetilmurâmico) com ligações cruzadas estabelecidas por cadeias peptídicas (Figura 7).

A parede celular garante a manutenção da estrutura celular dos microorganismos, pois impede que eles sofram implosões, já que a pressão osmótica no interior da célula é muito maior do que a do exterior.

Na figura a seguir apresentamos uma representação esquemática da parede celular de bactérias. O cruzamento das cadeias causa um aumento significativo na resistência mecânica e permite que a bactéria suporte pressões osmóticas internas elevadas. Em bactérias *Gram*-positivas essa pressão pode chegar a 20 atmosferas e em *Gram*-negativas varia entre 4-5 atmosferas.

⁶² Goodman, G. A.; Hardman, J. G.; Limbrid, E. L. "As Bases Farmacológicas da Terapêutica", 2003, 10^a Ed., capítulos 43 e 45, MacGraw-Hill Interamericana do Brasil-Ltda.

⁶³ Patrick, G.L. An Introduction to Medicinal Chemistry, Oxford University Press, 2^a Edição, 2003.



Figura 7. Representação esquemática da parede celular de bactérias (adaptado da referência 63).

A biossíntese do peptidoglicano envolve cerca de 30 enzimas bacterianas e pode ser dividida em 3 estágios. O primeiro, que consiste na formação do precursor, ocorre no citoplasma. O produto, o difosfato de uridina (UDP)-acetilmuramil-pentapeptídio, denominado "nucleotídeo de Park" em homenagem a seu descobridor (Park e Strominger, 1957)⁵⁶, acumula-se na célula quando estágios subsequentes da síntese são inibidos. A última reação na síntese deste composto consiste no acréscimo de um dipeptídeo, Dalanil-D-alanina. A síntese do dipeptídeo implica na racemização prévia da L-alanina e condensação catalisada pela D-alanil-D-alanina sintetase. A D-ciclosserina é um análogo estrutural da D-alanina, que atua como inibidor competitivo da racemase e da sintetase.

Durante as reações do segundo estágio, ocorre ligação do UPD-acetilmuramilpentapeptídio e do UDP-acetilglicosamina (com liberação dos nucleotídios de uridina) para formar um longo polímero.

O terceiro e último estágio leva ao término da ligação cruzada. Essa etapa é efetuada através de uma reação de transpeptidação que ocorre fora da membrana celular. A própria transpeptidase está ligada à membrana. O resíduo de glicina terminal da fonte de pentaglicina liga-se ao quarto resíduo do pentapeptídio (*D*-alanina), liberando o quinto resíduo (também *D*-alanina). É essa última etapa na síntese do peptídoglicano que é inibida pelos antibióticos β -lactâmicos e por antibióticos glicopeptídicos.⁵⁶

Capítulo 2 Objetivos

Nosso grupo de pesquisa, vem explorando, há alguns anos, a potencialidade dos adutos de MBH em síntese orgânica. O nosso interesse principal está focado em utilizar esses adutos como substratos para a síntese de moléculas com destacada atividade biológica, e que, eventualmente, possam apresentar importância comercial. Sendo assim, há alguns anos atrás foi iniciado^{7k,42} um projeto de pesquisa focado na síntese de lignanas, classe de grande interesse científico e comercial, utilizando os adutos de Morita-Baylis-Hillman como substrato. Esse trabalho culminou com a síntese total da (\pm)-Yateína, (\pm)-epi-Podorrizol, (\pm)-Podorrizol (Figura 8).



Figura 8. Lignanas sintetizadas utilizando aduto de Morita-Baylis-Hillman como substrato.

A síntese dessas lignanas foi efetuada através de uma reação de alquilação de uma β -piperonil- γ -butirolactona (9), obtida a partir de um aduto de Morita-Baylis-Hillman (Figura 9). Antes de sofrer a alquilação, uma reação de hidrogenólise removeu a hidroxila secundária da lactona. Tanto o diastereoisômero *anti* quanto o *syn* podem ser obtidos pela metodologia desenvolvida em nosso laboratório.



Figura 9. β -Piperonil- γ -butirolactonas diastereoisoméricas anteriormente obtidas.

A lactona *syn* (\pm)-**9b** pode ser obtida com boa diastereosseletividade, entretanto o mesmo não ocorre com a lactona *anti* (\pm)-**9a**. Ambas podem ser utilizadas na síntese total de lignanas altamente funcionalizadas, daí o nosso interesse em explorá-las e em melhorar a diastereosseletividade para a obtenção da γ -butirolactona com estereoquímica relativa *anti*. O sucesso dessa empreitada poderia nos garantir, no futuro, o desenvolvimento de uma versão assimétrica de nossa metodologia.

Por essa razão, a presente Dissertação tem por objetivo:

1. Desenvolver uma metodologia sintética que nos permita melhorar a diastereosseletiviade na preparação de β -piperonil- γ -butirolactona *anti*;

2. Avaliar metodologias que nos permitam prepará-las em sua versão assimétrica.

Em uma segunda parte do trabalho, nos propomos a avaliar a diastereosseletividade obtida nas reações de adição tipo Michael de aminas sobre adutos de MBH. A diastereosseletividade dessa adição deverá ser avaliada utilizando dados disponíveis na literatura e pela preparação de intermediários com restrição conformacional, que nos permitam realizar ensaios de ressonância magnética nuclear. Os β -amino-ésteres sintetizados por essa estratégia podem ser intermediários valiosos para a preparação de β -lactamas e oxazinanonas com diferentes padrões estruturais (Figura 10).



Figura 10. β-Amino-ésteres como precursores de moléculas biologicamente ativas.

Capítulo 3

Preparação diastereosseletiva da *anti*-(±)-β-piperonil-γbutirolactona

3.1. Proposta sintética e discussões.

A γ -piperonil- β -butirolactona *anti*-**9a**, alvo dessa parte do nosso trabalho, pode ser preparada a partir do hemiacetal **11**, através de uma reação de oxidação, seguida de desproteção da hidroxila secundária. Por sua vez, o hemiacetal **11** pode ser obtido a partir de uma reação de redução do ciano-éster *anti* **12**. Esse último pode ser preparado pela redução quimio- e estereosseletiva do β -cetoéster **13**, originado a partir dos adutos de MBH **14** ou **15**. Finalmente, o aduto de MBH **14** pode ser obtido a partir da reação entre piperonal (**16**) e acrilato de metila (Figura 11).



Figura 11. Proposta sintética para a preparação da lignana 9a

Iniciamos o nosso trabalho efetuando uma reação de Morita-Baylis-Hillman entre o piperonal e o acrilato de metila. Essa reação envolve a participação de um aldeído desativado para ataques nucleofílicos e demanda um tempo consideravelmente grande para atingirmos uma boa conversão. Entretanto se utilizarmos aditivos, tais como, ultrasom ou então liquidos iônicos, os tempos de reação são resumidos significamente. Assim, a mistura de piperonal (16), DABCO, acrilato de metila em excesso foi sonicada por 96 h, para fornecer o aduto 14, com um rendimento de 70% (Esquema 12).



Reagentes e condições: a) acrilato de metila(excesso), DABCO, 96h, ultra-som, 70%. Esquema 12. Preparação do Aduto de Morita-Baylis-Hillman (±)-14.

A evolução dessa reação foi acompanhada por CCD (Hex : AcOEt 30%) e mostrou o aparecimento gradual de um produto mais polar que o piperonal, que foi caracterizado, após isolamento e purificação por cromatografia em coluna de gel de silica.

O aduto (±)-14 foi caracterizado por espectroscopia na região do infra-vermelho (IV), onde observou-se o desaparecimento da banda de absorção referente ao estiramento da ligação C=O da carbonila do aldeído de partida em 1672 cm⁻¹ e o aparecimento das bandas de absorção em 3492 cm⁻¹ referente ao estiramento (*O*-*H*) do álcool; 1706 cm⁻¹ ao estiramento (*C*=*O*) e 1626 cm⁻¹ (*C*=*C*), referentes ao estiramento de ésteres α,β -insaturados.

A análise do espectro de RMN ¹H de (±)-**14** mostra a presença de um sinal largo em 5,46 ppm, proporcional a um hidrogênio, que foi atribuído ao hidrogênio carbinólico. O espectro mostra ainda um absorção, na forma de um singleto, centrada em 5,99ppm, proporcional a 2 hidrogênios, que foi atribuída ao C<u>H</u>₂ do sistema metilenodioxi. Além disso, duas absorções centradas em 6,42 e 5,97ppm, na forma de um singleto largo, foram atribuídas ao hidrogênios olefínicos, o que comprova a formação do aduto do Morita-Baylis-Hillman. A atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos foram feitas por tabelas de RMN⁶⁴ e indicaram que o hidrogênio *cis* à função éster possui um deslocamento químico maior que o hidrogênio *trans*.

Observamos, também, um singleto centrado em 3,78 ppm, atribuído ao grupo metila do éster. Finalmente, em 3,0 ppm, encontramos um sinal correspondente ao hidrogênio hidroxílico, que forma uma ponte de hidrogênio intramolecular e acopla com o hidrogênio carbinólico (Figura 12).

⁶⁴ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morril, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5^a edição, Guanabara-Koogan, **1991**.

A análise do espectro de RMN de ¹³C complementou a caracterização do aduto (±)-**14** devido à observação dos sinais em: δ 51,64 ppm referente ao carbono sp^3 (OCH₃) do éster metílico; δ 72,98 ppm referente ao carbono sp^3 do grupo metileno ligado ao oxigênio do álcool; δ 101,09 ppm referente ao carbono sp^3 do grupo metilenodióxi (OCH₂O); δ 125,9ppm e 141,90ppm referentes aos carbonos vinílicos sp^2 da dupla ligação (*C*=*C*) e o sinal em δ 166,74 ppm referente à carbonila do éster metílico (*C*O₂CH₃).⁶⁵



Figura 12. Espectro de RMN¹H do aduto de MBH (±)-14

Utilizamos o mesmo procedimento experimental para a preparação de todos os adutos de MBH utilizados nesse trabalho (no capítulo seguinte). Devido a grande similaridade estrutural dos adutos de Morita-Baylis-Hillman não discutiremos os detalhes espectróscopicos de cada um deles. A caracterização completa de todos os adutos preparados nesse trabalho pode ser encontrada na parte experimental. Para facilitar a

⁶⁵ a) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437; b) Coelho, F., Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2797.

visualização, decidimos tabelar os resultados obtidos nas demais reações de Morita-Baylis-Hillman que realizamos (Tabela 2).

	0 R ─ H 16-19			
		(DABCO)	(14 , 21-22)	
Entrada	Aldeído (R)	Tempo (h) ^a	Aduto	Rendimento (%)
1	16, R= Piperonil	96	14	70 ^b
2	17, R= 3-Br-Ph	96	20	100
3	18 , R= 4-NO ₂ -Ph	18	21	75
4	19, R= Ph,	144	22	65^{b}

Tabela 2. Adutos de Morita-Baylis-Hillman.

a) Reação executada utilizando ultra-som, temperatura ambiente, DABCO como base e acrilato de metila como nucleófilo e solvente. b) Produto purificado, considerando material de partida recuperado.

Com os adutos de Morita-Baylis-Hillman em mãos, demos prosseguimento ao nosso trabalho. Nessa parte inicial, utilizaremos somente o aduto (\pm) -14, oriundo da reação com o piperonal. Esse aduto foi, então, tratado com cianeto de sódio e cloreto de amônio, em uma solução DMF : H₂O (3 :1) para fornecer o aduto de Michael (\pm) -12. Após uma rápida filtração em um "plug" de gel de silica, o espectro de RMN ¹H de (\pm) -12 foi analisado, com o objetivo de se avaliar o grau de diastereosseleção obtida nessa reação.⁶⁶

Em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa, observamos uma direta dependência da diastereosseletividade dessa reação de adição com a hidroxila benzílica. Se livre, o diastereoisômero predominante era o *anti*, se protegido (normalmente na forma de um éter de silicio), o produto *syn* era o majoritário.⁶⁷ Para confirmarmos essa

 $^{^{66}}$ Nessa parte do trabalho, a diastereosseletividade da reação será avaliada pela análise do espectro de hidrogênio, comparando os sinais referentes ao hidrogênio benzílico dos dois diastereoisomeros. Aquele que apresenta maior constante de acoplamento (*J*) está relacionado ao produto com esteroquímica relativa *anti*, e o de menor constante (*J*) aquele de esteroquímica relativa *syn*. Os detalhes referentes a essas atribuições serão discutidos no texto desse trabalho.

⁶⁷ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Mateus, C. R.; Furtado, L. D.; Gouveia, J. C. F. ARKIVOC **2003**, *X*, 443.

tendência, o aduto (\pm)-14 foi tratado com cloreto de TBS, imidazol e uma gota de DMF anidro para fornecer o éter sililado (\pm)-15, em 90% de rendimento, após 4hs. A análise do espectro de RMN ¹H do aduto sililado (\pm)-15 mostra o aparecimento de um sinal em 0,92 ppm, proporcional a 9 hidrogênios, que foi atribuído ao grupamento *tert*-butila do grupo de proteção sililado (TBS). Além disso observamos também um sinal, na forma de um singleto em 0,05 ppm, proporcional a três hidrogênios, atribuído a uma das metila do TBS e, finalmente, um outro singleto em -0,02, também proporcional a 3 hidrogênios, atribuído a metila mais protegida do grupamento de proteção. A análise do espectro de RMN ¹³C mostra sinais em 25,7, -4,90 e -5,13 ppm, atribuídos ao grupamento *tert*-butila e as duas metilas do grupo TBS, respectivamente. O aduto (\pm)-15 foi também submetido a um tratamento com cianeto de sódio e cloreto de amônio em uma mistura DMF : H₂O (3 : 1) para fornecer o aduto de Michael em 87%, na forma de uma mistura de diastereoisômeros (Esquema 13).



Reagentes e condições: a) aduto (±)-14, NaCN, NH₄Cl, DMF : H₂O (3 : 1), 12h, 87% ou aduto (±)-15, NaCN, NH₄Cl, DMF : H₂O (3 : 1), 12h, 80%.

Esquema 13. Reação de adição de cianeto sobre os adutos de MBH.

Os espectros de RMN ¹H dos dois produtos foram analisados e a diastereosseletividade da reação de adição pode ser avaliada diretamente. Para os dois casos, a diastereosseletividade não foi muito boa, entretanto uma é o contrário da outra. Para o aduto desprotegido, (\pm)-14, observamos uma modesta diasterosseletividade *anti* : *syn* (2 : 1). Por outro lado, para o aduto protegido (\pm)-15, a diastereosseletividade observada foi de 1 : 3, *anti* : *syn*.⁹

Há alguns anos, relatamos a preparação de lactonas β -hidroxiladas utilizadas na síntese de lignanas.^{7k} Nessa abordagem essas lactonas foram preparadas com a estereoquímica relativa *syn* e *anti*, embora, em termos de controle de

diasterosseletividade, a metodologia fosse mais eficiente para a preparação da lactona *syn*. No caso da lactona *anti*, a diastereosseletividade da etapa de adição de cianeto era muito baixa (Esquema 13).

A proposta mecanística sugerida para racionalizar essa observação experimental é apresentada a seguir (Esquema 14). Primeiramente ocorre a protonação da carbonila, uma vez que o meio é levemente ácido. Essa protonação inicial deve favorecer uma diminuição da energia de LUMO do carbono em posição β do sistema α , β -insaturado. Essa diminuição de energia do LUMO contribui para o aumento da velocidade da reação de adição de Michael com o cianeto. Para essa reação sugerimos um estado de transição da molécula através da formação de um enol como intermediário chave.



Esquema 14. Proposta mecanística para a adição de cianeto.

A análise dos possíveis confôrmeros para este sistema sugere um deslocamento de equilibrio para a formação de um confôrmero em que a hidroxila está ortogonal à dupla ligação (Figura 13), uma vez que ocorre uma minimização das interações estéricas dos grupos presentes na molécula . Considerando que o par de elétrons da hidroxila enólica irá regenerar a carbonila com subsequente ataque nucleofílico do carbânion gerado a um centro positivo, é possível sugerir dois caminhos para a entrada do hidrogênio α -carbonílico na molécula, e a partir daí gerar majoritariamente um diasteroisômero.

O ataque nucleofílico pelo caminho A levaria à formação do produto *syn* (minoritário), em contrapartida o ataque pelo caminho **B** geraria ao produto *anti* (majoritário), a seletividade seria justificada pelo impedimento estérico do grupo

aromático presente na estrutura, que por ter rotação livre e ser planar, não causaria um impedimento suficientemente grande para permitir uma alta seletividade.



Figura 13. Proposta para racionalização da estereoquímica obtida na etapa de adição de cianeto.

O modelo proposto, descreve a reação de adição nucleofílica sob o aduto de MBH, gerando os produtos (±)-**12a/b**, com uma seletividade *anti* : *syn* de 2 : 1. A determinação da diastereosseletividade pode ser realizada pela avaliação da intensidade relativa (entre os sinais) referentes ao hidrogênio benzílico dos dois diastereoisomeros (região ente 4,90 e 5,10ppm) (Figura 14).



Figura 14. Espectro de RMN ^{1}H da adição de Michael sob o aduto de MBH (±)-12.

O espectro de RMN ¹H confirma a estrutura química de *anti* (±)-12 evidenciada pelo multipleto em δ 2,95 ppm integrando para um hidrogênio, característico do novo hidrogênio α -carbonílico, e pelos dois duplos dubletes em δ 2,56 ppm e δ 2,38 ppm, integrando cada um para um hidrogênio, característicos de um CH₂ diastereotópico α -nitrila, evidenciando a nova ligação carbono-carbono formada.

Os sinais referentes aos hidrogênios benzílicos dos diastereoisômeros *syn* (±)-12b e *anti* (±)-12a, no espectro de RMN ¹H do bruto reacional, se apresentam como dois dubletos de dubletos distintos, em δ 5,09 ppm (J = 2,9Hz e J = 2,8 Hz) e δ 4,92 ppm (J =3,5Hz e J = 3,5Hz) respectivamente, integrando na proporção relativa de 1 : 2, como ilustrado a seguir. Nessa mistura diastereoisomérica observamos também um acoplamento envolvendo o hidrogênio da hidoxila, que por fazer uma ponte de hidrogênio intramolecular com a carbonila, acopla também com o hidrogênio carbinólico.



Figura 15. Expansão do espectro de RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) do bruto reacional de (±)-12a/b.

A atribuição dos dados de RMN 1 H para os hidrogênios benzílicos dos diastereoisômeros de (±)-12 tem por base um modelo conformacional cíclico, no qual assumimos a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular, como ilustrado a seguir.



Figura 16. Ligação de hidrogênio intramolecular em (±)-12.

Neste modelo, assumimos que o diastereoisômero *anti* exista como um equilíbrio entre dois confôrmeros no qual seria favorecido o confôrmero que coloca os seus

substituintes mais volumosos (3,4-metilenodioxifenil e CH₂CN) ambos em posição *pseudo*-equatorial, deixando os hidrogênios benzílico e α -carbonílico em posição relativa *trans-diaxial*, em relação ao ciclo formado pela ligação de hidrogênio intramolecular, formando entre eles um ângulo de diedro médio entre 150° e 180°.

Podemos fazer a mesma análise para o diastereoisômero *syn* que também estaria num equilíbrio entre dois confôrmeros, porém sem uma preferência clara entre eles, já que em ambos, um dos substituintes mais volumosos sempre ocupará uma posição *pseudoaxial*, o que em última instância seria indiferente, já que ambos os confôrmeros deixam os hidrogênios benzílico e α -carbonílico em posição relativa *gauche*, formando entre eles um ângulo de diedro médio de ~ 60°.

Dentro deste contexto, é possível adimitir ângulos de diedro médios (f) distintos para cada um dos diastereoisômeros, e consequentemente os valores de J também serão diferentes, tornando possível identificar e atribuir o sinal referente ao hidrogênio benzílico de cada diastereoisômero com base nas correlações de Karplus.



Figura 17. Racionalização para os acoplamentos encontrados, adotando o modelo cíclico dos diastereoisômeros de (\pm) -12.

Assim, neste sistema o diastereoisômero *anti* deve possuir um valor de *J* maior do que o do diastereoisômero *syn*, o que está plenamente de acordo com os valores de $J_{(anti)} =$ 7,2 Hz e $J_{(syn)} = 4,9$ Hz, observados experimentalmente.

A validade deste modelo pode ser reforçada por comparação com dados de *J* publicados por Heathcock, para a diferenciação dos diastereoisômeros de compostos β -hidroxi-carbonílicos similares a (±)-12a/b, onde o autor também assume a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular e correlaciona a estereoquímica relativa dos produtos de aldol estudados aos valores de *J* entre seus hidrogênios benzílico (Ha) e α -carbonílico (Hb) (Tabela 3).⁶⁸

$R_1 \xrightarrow[H_4]{} P_2 OCH_3$						
R ₁	\mathbf{R}_2	E_{R2} (kcal/mol)	${}^{3}J_{ab}$ anti (Hz)	${}^{3}J_{ab}$ syn (Hz)		
Fenila	Me	17	8,6	4,7		
Piperonila	CH_2CN	24	7,2	4,9		
Fenila	Et	34	8,4	6,2		
Fenila	ⁱ Pr	57	6,0	8,2		
Fenila	^t Bu	59	4,5	10,1		

Tabela 3. Relação volume estérico do substituinte e constate de acoplamento (*J*).

Os dados de *J* descritos por Heathcock, são de produtos aldóis oriundos da reação entre o benzaldeído e alguns ésteres (R_2 =Me, Et, *i*Pr, *t*Bu), o que os torna modelos bastante interessantes para comparação com os dados obtidos em nosso sistema (R_2 = CH₂CN). Segundo Heathcock, os valores relativos de *J* para os diastereoisômeros destes sistemas são altamante dependentes do volume estérico associado ao substituinte presente em R₂. A tabela 3 mostra os valores calculados de energia de repulsão de ligante (*E*R₂), levando em conta o volume estérico dos mesmos.⁶⁹

Podemos notar que, para o nosso caso, em que $R_2 = CH_2CN$, cujo volume estérico é intermediário entre uma metila e uma etila, $J_{(anti)} > J_{(syn)}$, fato consistente de que o diastereoisômero majoritário de (±)-12 possui a estereoquímica relativa *anti*.

⁶⁸ Heathcock, C.H. In: Morrison, J.D. "Asymmetric Synthesis, Vol. 3, 1984, Parte B, Academic Press, London, 115.

⁶⁹ White, D.P.; Anthony, J.C.; Oyefeso, A. O. J. Org. Chem. **1999**, 64, 7707.

A proteção da hidroxila secundária na forma de seu éter de silício faz com que a diasterosseletividade do isômero *syn* aumente moderadamente⁶⁷ devido ao grande impedimento estérico do grupo de proteção, favorecendo o ataque nucleofílico da dupla ligação pelo caminho **A**, levando a entrada do H pela face menos impedida estericamente. O modelo proposto é apresentado a seguir (Figura 18).



Figura 18. Proposta para racionalização da estereoquímica obtida na etapa de adição de cianeto.

Já para a determinação da estereoquímica relativa dos ciano-ésteres sililados *anti* (\pm) -23a e *syn* (\pm) -23b, o modelo quelado cíclico não pode ser aplicado, uma vez que a hidroxila benzílica se encontra protegida na forma de um éter de silício, inviabilizando a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular. Entretanto, a atribuição dos sinais

de RMN ¹H de seus hidrogênios benzílicos poderia ser baseada em um modelo conformacional aberto.



Figura 19. Estereoquímica obtida na etapa de adição de cianeto.

Se considerarmos que os substituintes (-CH₂CN e -OTBS) estejam preferencialmente em posição antiperiplanar, de forma a minimizar suas repulsões estéricas, o equilíbrio conformacional de cada diastereoisômero sugeriria ângulos de diedro médios (f) distintos para cada um deles, que através das correlações de Karplus levariam a $J_{anti} > J_{syn}$, em consonância com observado experimentalmente.

A proporção diastereoisomérica observada nestas adições 1,4 de cianeto, é determinada pela etapa de protonação de uma espécie enólica intermediária, como ilustra o esquema a seguir.^{70,71}



Esquema 15. Diastereosseletividade na adição de cianeto.

⁷⁰ Bates, R.W.; Palangpon, K. Synlett **1999**, 8, 1307.

⁷¹ a) Perlmutter, P.; Tabone, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 949; b) Perlmutter, P.; Tabone, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6515.

Assim, uma vez identificados e caracterizados os diastereoisômeros de (\pm) -12 (a e b) e (\pm) -23 (a e b), direcionamos alguns esforços na tentativa de compreender os fatores que estariam governando a diastereosseleção observada nas etapas de adição 1,4 de cianeto.

Analisando inicialmente os ciano-ésteres (\pm)-12a/b oriundos da adição 1,4 de cianeto sobre o aduto de MBH (\pm)-14, tomamos por base o modelo conformacional cíclico anteriormente proposto (ver Figura 17). Nele há a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular. Sendo assim, o modelo proposto sugere que o diastereoisômero *anti* seja o produto termodinamicamente favorecido, uma vez que apresentaria os dois substituintes mais volumosos (3,4-metilenodioxifenil (-Pip) e – CH₂CN) em posição pseudo-equatorial.

Já o diastereoisômero *syn*, que apresentaria o substituinte 3,4-metilenodioxifenil (-Pip) em posição *pseudo-equatorial* e o $-CH_2CN$ em *pseudo-axial*, seria termodinamicamente desfavorecido, porém seria oriundo da protonação através da face menos impedida do enol (*si*), se caracterizando como o produto cinético da reação, como ilustrado a seguir.



Esquema 16: Ligação de hidrogênio intramolecular na adição 1,4 de cianeto.

Visando avaliar um possível aumento da diastereosseletividade *anti*, objetivo do nosso trabalho, decidimos avaliar a possibilidade de oxidarmos a hidroxila benzílica e a reduzirmos novamente com um hidreto, o que poderia levar ao produto majoritário *anti*. Assumindo a conformação A como a mais estável para o β -cetoéster **13**, poderíamos

esperar que a adição do hidreto ocorresse pela face superior levando assim a formação do produto *anti* (Figura 20).

Assim, a partir de (\pm)-**12**, precisávamos preparar um β -ceto-éster. Para atingir esse objetivo lançamos mão de vários métodos de oxidação. Os resultados obtidos serão discutidos a seguir (Figura 20).^{72, 73, 74.}



Figura 20. Preparação do β -cetoéster (±)-13 e racionalização para obtenção do isômero anti.

Na literatura encontramos precedentes que descrevem o uso de IBX em um sistema parecido com o que tínhamos em mãos.⁷⁵ Nesse trabalho, os melhores resultados foram obtidos quando o IBX foi utilizado em acetonitrila, sob refluxo. Adotamos então essa metodologia, que após extração e isolamento forneceu o β -ceto éster (±)-13 e também o produto de descarboxilação. Quando iniciamos essa reação estávamos interessados em otimizar as condições para o nosso substrato, sendo assim, testamos diferentes condições experimentais, a saber: IBX em acetato de etila e refluxo, diminuição da quantidade de oxidante (IBX) de 3 equivalentes (sugerido na metodologia) para 1,2 equivalentes. Nessas condições conseguimos preparar (±)-13, com um rendimento de 55%. Testamos também uma condição, na qual o IBX (1,2 equivalentes) foi solubilizado em acetona. Nessa condição observamos a formação de (±)-13, entretanto contaminado com 2 outros produtos não identificados, com um rendimento de 45%.

⁷² Lawrence, N. J.; Crump, J. P.; McGown, A. T.; Hadfield, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3939.

⁷³ Yadav, J. S.; Reddy, B. V.; Singh, A.P.; Basak, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4169.

⁷⁴ Moorthy, J. N.; Singhal, N.; Venkatakrishnan, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5419.

⁷⁵ More, J. D.; Finney, N. S. Org. Lett. **2002**, 4, 17, 3001.

Diante desses resultados, testamos outros oxidantes, tais como, dicromato de piridina (PDC) e o ácido crômico (H₂CrO₃), também conhecido pelo nome de reagente de Jones.⁷⁶ Apesar de obtermos sucesso na reação de oxidação com PDC, a purificação foi difícil, tínhamos sempre um resíduo de crômio no produto. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica ($32 - 63 \mu m$, 60 Å), utilizando uma relação (20 : 1 g de sílica/g de produto) e hexano : acetato de etila (20%) como sistema eluente. Após purificação obtivemos o β -cetoéster **13** com um rendimento de 65%.



Reagentes e condições: a. PDC, CH₂Cl₂, 65%. *Esquema 17. Oxidação com PDC.*

Buscando realizar essa transformação de forma mais branda e dessa maneira aumentar o rendimento, encontramos na literatura uma metodologia, descrita por Mulzer⁷⁷ e Pilli⁷⁸ que oxida substratos altamente funcionalizados utilizando um reagente de Jones preparado de forma mais diluída. Nessa condição conseguimos o melhor rendimento para essa transformação (Esquema 18). A reação é extremamente rápida, eficiente e basta uma filtração em coluna utilizando um "plug" de celite misturado com sílica ($32 - 63 \mu m$, 60 Å) na proporção 1 : 10 (g de produto / g de sílica). O grande entrave dessa metodologia é que ela fornece rendimentos altos (94 %) apenas para reações com pequenas quantidades de substratos (0,1 a 0,3 g) (Esquema 18). Todas as tentativas realizadas visando aumentar a escala forneceram rendimentos baixos. Mesmo respeitando rigorosamente as estequiometrias, não fomos capazes de obter sucesso no aumento de escala dessa reação. Por exemplo, quando realizamos o procedimento experimental para 1,0 g de álcool alílico (**12a/b**) o rendimento caiu drasticamente (35%). Todo o processo reacional foi acompanhado por placa de cromatografia em camada delgada (CCD).

⁷⁶ Lee, A. H. F.; Chan, A. S. C.; Li, T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 833.

⁷⁷ Mulzer, J.; Meier, A. J. Org. Chem. **1996**, 61 566.

⁷⁸ Pilli, R. A.; Andrade, C. K. Z.; Souto, C. R. O.; Meijere, A. J. Org. Chem. **1998**; 63, 7811.



Reagentes e condições: a. Reagente de Jones diluído, acetona, 0 °C, 15-20 min., 94%. *Esquema 18. Oxidação com Jones modificado.*

Optamos então por utilizar o reagente de Jones para realizar essa oxidação e a partir daí, nos foi possível acumular uma quantidade razoável do β -cetoéster **13**, que seria então utilizado como substrato para uma etapa de redução.

No espectro na região do I.V. observamos o aparecimento de uma segunda absorção em 1679cm⁻¹, atribuída ao estiramento da nova C=O. A região onde essa absorção aparece é compatível com o esperado para uma carbonila de cetona, conjugada com um sistema aromático. Observamos também o desaparecimento da absorção em 3480cm⁻¹, atribuída ao estiramento da ligação OH e manutenção da absorção em 2251cm⁻¹, atribuído ao grupamento nitrila.

A análise do espectro de RMN ¹H do β -cetoéster (±)-13 mostra tanto o desaparecimento das absorções entre 5,10-4,90 ppm, atribuídas ao hidrogênio carbinólico, quanto aquelas em torno de 6,0 ppm, atribuídas aos hidrogênios ligados ao metilenodioxi (OC<u>H</u>₂O). Observamos também o aparecimento de uma absorção, na forma de um tripleto, centrada em 4,65 ppm, proporcional a um hidrogênio, atribuída ao C<u>H</u> localizado entre as duas carbonilas. Essa absorção, que no espectro do substrato aparece em torno de 3,00 ppm, na forma de um multipleto, sofre um grande deslocamento, devido a presença da segunda carbonila (cetona), o que evidencia o sucesso da oxidação. Além disso, observamos também uma simplificação dos sinais atribuídos ao metileno ligado ao grupamento ciano. No espectro de (±)-13, esse metileno aparece na forma de dois quartetos, centrados em 3,10ppm.

A análise do espectro de RMN ¹³C mostra o aparecimento de um sinal em 189ppm atribuído a carbonila da cetona e a manutenção do sinal em 167,3, já atribuído anteriormente à carbonila da função éster. O sinal em 117,3 ppm foi atribuído ao carbono do grupamento e o sinal em 16,9ppm ao metileno ligado a esse grupamento. Esse

conjunto de dados espectrais confirma, sem qualquer ambiguidade, a formação do β -cetoéster desejado.

Passamos então a averiguar a possibilidade de aumentarmos a seletividade da reação de redução, no sentido de prepararmos o diastereoisômero *anti*, com uma melhor relação diastereoisomérica. Inicialmente, utilizamos como agente redutor o boroidreto de sódio (NaBH₄) em diclorometano (CH₂Cl₂) a -63 °C, entretanto, após isolamento recuperamos o substrato. Essa condição experimental foi selecionada, pois tínhamos precedentes em nosso laboratório, nos quais uma excelente diastereosseletividade *anti* havia sido obtida em uma redução de cetona.⁷⁹

Repetimos a reação, usando o mesmo agente redutor e o mesmo solvente, só que agora a temperatura ambiente. Após extração, isolamento e filtração em um "plug" de silica flash, obtivemos o ciano-álcool **12a/b** com um rendimento de 56%. A análise do espectro de RMN ¹H, mostra uma diastereosseletividade *anti* : *syn* de 7,5 : 1.

Visando avaliar o efeito do solvente na diasterosseletividade dessa reação de redução, repetimos o experimento e utilizamos metanol (MeOH), ao invés de diclorometano (CH₂Cl₂). Após o término da reação (determinado por CCD), o solvente foi evaporado e o meio reacional extraído com acetato de etila. Após evaporação, o bruto de reação foi filtrado em um "plug" de gel de silica, para fornecer o álcool **12a/b** com um rendimento de 75 %. Para nossa grande satisfação, a análise do espectro de RMN ¹H dessa reação, mostrou uma distribuição diastereoisomérica de 10 : 1, na qual o produto majoritário era o diastereoisômero *anti* (Esquema 19).



Reagentes e condições: a) NaBH₄, MeOH, 0° \rightarrow t.a., 90 min., 75%. Esquema 19. Redução estereosseletiva do β -ceto éster (±)-13.

Buscando melhorar ainda mais a relação diastereoisomérica já encontrada, testamos outros redutores. Entretanto, apesar das várias alternativas testadas, nenhuma

⁷⁹ Abella, C. A. M.; Rezende, P.; Lino de Soua, M. F.; Coelho, F. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 145.

superou aquela feita com boroidreto de sódio em metanol. Na tabela 4 resumimos os resultados obtidos com os outros métodos testados.

Entrada	Substrato	Redutor	Solvente	T (° C)	Razão
					(anti:syn) ^a
1	0 0 0 (±)-13	NaBH4	CH_2Cl_2	-63	-
2			CH_2Cl_2	t.a.	7:1
3			MeOH	t.a.	10:1
4			i-propanol	t.a.	4:1
5		C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ SiH	HMPA	0	3:1
6			HMPA/DBU	0	-
7		L-selectride	THF	-78	-

Tabela 4. Condições reacionais de redução e razão diastereoisomérica.

a. a razão diastereoisomérica foi medida diretamente pela análise do espectro de RMN ¹H da mistura após um filtração em um "plug" de gel de silica flash.

Os dados acima mostram claramente que a redução com metanol a temperatura ambiente, apresentou a melhor seletividade. Comparando com os resultados obtidos anteriormente, saltamos de uma modesta razão diastereoisomérica de 2 : 1 (*anti : syn*) para uma relação bastante satisfatória de 10: 1. Apesar de termos incluído mais uma etapa na nossa sequência sintética, o resultado obtido representa um salto de cinco vezes na diastereosseletividade da nossa rota, o que é muito bom e ao mesmo abre ótimas perspectivas para pensarmos em uma versão assimétrica eficiente para a síntese de lignanas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Vale a pena ressaltar outros pontos interessantes desta tabela. Acreditamos que a reação com boroidreto de sódio (NaBH₄) a -63° C (Tabela 4, entrada 1) foi inibida devido a baixa temperatura. Esperávamos que a redução em isopropanol (Tabela 4, entrada 4) fosse mais lenta, e portanto, poderia fornecer uma melhor relação diastereoisomérica. Observamos que de fato, a reação realmente é mais lenta que a redução em metanol (90 minutos x 24h), entretanto, a seletividade não é tão alta como esperado.

O hidreto de silício⁸⁰ (Tabela 4, entradas 5 e 6) também era uma estratégia extremamente interessante, por ser uma reação *one pot*. Essa reação nos permitiria obter o produto reduzido e ao mesmo tempo protegê-lo na forma do éter de silício correspondente, com excelente rendimento, fornecendo um diastereoisômero majoritariamente, sob condições reacionais brandas. Infelizmente não conseguimos obter o resultado descrito por Fugita e cols.^{80a}

Nossa última tentativa, foi utilizar L-selectride⁸¹ (Tabela 4, entrada 7), um hidreto com grande impedimento estérico, a fim de obter também, uma melhora na seletividade, entretanto, recuperamos todo material de partida.

O resultado obtido com o sódio boroidreto nos deixou bastante satisfeitos com o grau de diastereosseleção obtido.

Dando continuação ao nosso trabalho, essa redução nos deu subsídios para avançarmos na direção de prepararmos o ciano-éster **12**, em sua forma enantiomericamente pura.

Como o ciano-éster **12** apresenta um hidrogênio ácido em posição α -carbonila (pKa estimado ~ 9),⁸² passível portanto de equilibração, uma das alternativas mais interessantes seria realizar uma resolução cinética dinâmica.^{83, 84, 85} Essa abordagem nos permitiria obter estereosseletivamente, o produto de redução da carbonila e ao mesmo tempo equilibrar o centro α -carbonila, de maneira a obter, no final do processo, um único enantiômero.

No nosso entender, a forma mais adequada para atingirmos o objetivo traçado acima seria com a utilização dos catalisadores de Noyori.^{86,87} Esses catalisadores são utilizados com β -ceto-ésteres com excelentes resultados.

⁸⁰ a) Fujita, M.; Hiyama, T. J. Am. Chem. Soc. **1984**, 106, 4629; b) Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. *Tetrahedron* **1983**, 39, 6, 999; c) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reye, C. J. Organometal. Chem. **1979**, 172, 143; d) Fujita, M.; Hyama, T. J. Org. Chem. **1988**, 53, 5405.

⁸¹ Camozzato, A. C.; Tenius, B. S. M.; Oliveira, E. R. Quim. Nova **2008**, 31, 4, 793.

⁸² Carey, F. A. Organic Chemistry, 2^a Edição, McGraw Hill Inc.; New York, 1992, página 733.

⁸³ a) Corey, E. J.; Helal, J. C. Angew. Chem. Int. Ed. **1998**, 37, 1986; b) Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P. Can. J. Chem. **2000**, 78, 846; c) Ding, Z.; Yang, J.; Wang, T.; Shen, Z.; Zhang, Y. Chem. Commun.

^{2009, 571;} d) Ahn, Y.; Ko, S. -B.; Kim, M. -J.; Park, J. Coord. Chem. Rev. 2008, 252, 647.

⁸⁴ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8291.

⁸⁵ Pellisier, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1563.

⁸⁶ a) Noyori, R.; Okhuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, I.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akuragawa, S. J. Am. Chem. Soc. **1987**, 109, 5856; b) Noyori, R. ; Ikeda, T.; Ohkuma, T.; Widhalm, M.; Kitamura, M.; Takaya,

Baseado nesses dados de literatura partimos para a redução de (\pm) -13 com os catalisadores de Noyori. Essas reações realmente se processam em altas pressões e requerem o uso de reatores PARR desenhados para esse tipo de reação (Esquema 20).⁸⁸



Reagentes e condições: a. catalisador de Noyori, 100 atm, tolueno, 52h **Esquema 20.** *Reação de redução assimétrica com o catalisador de Noyori.*

Em uma primeira tentativa não obtivemos o sucesso esperado, pois o reator Parr utilizado não pode ser colocado na pressão desejada (100 atm). Repetimos a reação na mesma condição experimental, e após 52 horas de reação, obtivemos o produto reduzido parcialmente, entretanto, a razão diastereoisomérica se manteve baixa (2 : 1 - *anti: syn*), obtido a partir do espectro do bruto de reação. Infelizmente a quantidade formada foi muito pequena, e quando purificada através de placa preparativa, ela foi quase totalmente perdida, mesmo após várias extrações com acetato de etila, na tentativa de recuperar a maior quantidade possível de material.

Como não conseguimos reproduzir satisfatoriamente as condições experimentais descritas por Noyori, decidimos testar uma outra alternativa para prepararmos a lactona desejada em sua forma enantiomericamente pura. Enveredamos então para a biocatálise. Assim, iniciamos novos ensaios utilizando agora uma redução microbiológica com fermento de pão (*S. cerevisae*).^{89, 90} Para esta etapa, testamos a redução em dois pHs

H.; Akutagawa, S.; Sayo, N.; Saito, T.; Taketomi, T.; Kumobayashi, H. *J. Am.Chem. Soc.* **1989**, 111, 9135; b) Noyori, R.; Tokunaga, M.; Kitamura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 36.

⁸⁷ Mashima, K.; Matsumura, Y.; Kusano, K.; Kumobayashi, H.; Sayo, N.; Hori, Y.; Ishizaki, T.; Akuragawa, S.; Takaya, H. J. Org. Chem. **1991**, 9, 609.

⁸⁸ As reações de redução/resolução cinética dinâmica que utilizam os catalisadores de Noyori necessitam ser processadas em pressões da ordem de 100 atm., essas condições exigem normas de segurança elevadas e por esse motivo as reações são efetuadas em reatores do tipo PARR que são desenhados para atingir pressões elevadas com total controle, tanto dos parâmetros da reação, quanto da segurança.

⁸⁹ Buisson, D.; Cecchi, R.; R., Lafaiete, J-A.; Guzzi, U.; Azerard, R. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 3091.

⁹⁰ Esses ensaios foram realizados com a colaboração da Dra. Cíntia Milagre, pós-doutora do Laboratório da Profa. Dra. Anita Marsaioli.
diferentes (4,5 e 6,5), com o objetivo de obter o produto reduzido na maior concentração possível e garantir que as enzimas da levedura estivessem trabalhando nas condições ótimas de pH, temperatura e concentração, permitindo assim que uma resolução cinética dinâmica se processasse.

Para nossa total surpresa, em ambos os casos testados obtivemos uma mistura de produtos, que foi caracterizada por Espectrometria de massas e por comparação com padrões cromatográficos de amostras sintéticas. Observamos em todos os experimentos realizados, o aparecimento de um produto muito majoritário e apenas um leve traço do produto de redução. O produto principal da redução microbiológica era o produto de descarboxilaçao do β -ceto éster. Curiosamente, esse produto descarboxilado sofria uma redução muita lenta da sua carbonila.⁹¹ Observamos também, em uma baixa concentração, o β -hidroxi-ciano-éster **12**. O cromatograma mostrado a seguir ilustra o acompanhamento do experimento (Figura 21).⁹²



Figura 21. Cromatograma expandido feito após 48 de reação.

Os produtos obtidos na redução biocatalítica do β -cetoéster (±)-13 foram caracterizados por Espectrometria de Massas, por comparação com padrões analiticos de cada um dos produtos. *O*s espectros de Massas dos produtos são apresentados a seguir (Figura 22).

 $^{^{91}}$ Esses experimentos foram acompanhados por cromatografia gasosa acoplada a um espectrometro de massas. As análises foram feitas utilizando uma coluna MDS-5S. A corrida se iniciou em 50 °C e foi até 290 °C, utilizando um rampa de aquecimento de 20 °C/min.). O split da coluna foi de 10:1.

 $^{^{92}}$ A caraterização dos produtos foi feita por Espectrometria de Massas. O ciano éster **12** e o β -ceto éster **13** foram caraterizados por comparação com uma amostra original sintética. O produto de descarboxilação foi caracterizado pela análise do padrão de fragmentação, o mesmo ocorendo para o seu produto de redução.



Figura 22: Espectros de Massas dos produtos obtidos na redução biocatalítica de (±)-13.

Em resumo, podemos inferir da comparação dos cromatogramas ao longo da reação que ela não se completa em 48 horas, ocorre um aumento na formação do produto reduzido ao longo do tempo, entretando, temos uma maior concentração do produto de descarboxilação. Esses resultados são um pouco desanimadores e nos levaram a abandonar também essa abordagem para preparar o β -hidroxi- α -cianometil éster 12 enantiomericamente puro.

Como já tínhamos obtido um bom resultado com a redução do β -ceto éster 13, consideramos que o nosso objetivo dessa parte do trabalho havia sido alcançado.

No que se refere a parte assimétrica, observamos que por ambas técnicas encontramos indicios do produto de redução, entretanto, em todos os casos testados a redução foi parcial e forneceu uma quantidade muito pequena de produto, que dificultou muito a caracterização dos produtos formados e a medida da rotação ótica.

Se iniciarmos essa estratégia com o aduto de Morita-Baylis-Hillman enantiomericamente puro será possivel preparar a β -piperonil- γ -butirolactona, na sua versão assimétrica, com excelente diastereosseletividade *anti*.

Capítulo 4

Preparação de β-amino-ésteres a partir de adutos de MBH.

Os β -amino-ésteres são blocos de construção muito importantes em síntese orgânica. Essas susbtâncias podem ser utilizadas na síntese de heterociclos, tais como β -lactamas, oxazinas e oxazinanonas. Além disso, os β -amino-ésteres podem ser facilmente transformados em β -aminoácidos, que são utilizados, na atualidade, no desenho de novos inibidores de protease. ⁹³

Os múltiplos usos dos β -amino-ésteres justificam o desenvolvimento de metodologias alternativas que permitam a sua preparação. Na verdade, quanto maior for a diversidade de metodologias para a preparação de uma determinada classe de susbtâncias, maior é a facilidade de obtê-las, pois não ficamos limitados a uma única função (por exemplo, a consagrada epoxidação de Sharpless, apesar de eficiente, é uma metodologia limitada a um único substrato).

Adutos de Morita-Baylis-Hillman já foram utilizados, há alguns anos atrás, como substratos para a preparação de β -amino-ésteres por Perlmutter *e cols*.⁷¹ Esses autores realizaram um estudo no qual avaliaram a adição de nucleófilos de nitrogênio sobre a ligação dupla dos adutos de Morita-Baylis-Hillman. Apesar de interessante, esse estudo é bastante limitado para aldeídos aromáticos.

Baseado nesse precedente e no nosso interesse em preparar exemplos mais variados de β -amino-ésteres a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman derivados de aldeídos aromáticos, nesse capítulo relatamos a preparação desses amino-ésteres, os estudos visando a confirmação da estereoquímica relativa e os esforços visando a transformação de alguns deles em heterociclos

Em estudos anteriores, realizados em nosso laboratório, observamos que a diasterosseletividade da adição nucleofílica sobre a ligação dupla dos adutos de Morita-

⁹³ a) Boyer, N.; Gloanec, P.; de Nanteuil, G.; Jubault, P.; Quirion, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 25, 4277;
b) Hayashi, Y.; Kiso, Y. J. Synth. Org. Chem. Jpn. 2005, 63, 640; c) Steer, D. L.; Lew, R. A.; Perlmutter,
P.; Smith, A. I.; Aguilar, M. I. Lett. Pept. Science 2002, 8, 241; d) Takashiro, E.; Hayakawa, I.; Nitta, T.; Kasuya, A.; Miyamoto, S.; Osawa, Y.; Yagi, R.; Yamamoto, I.; Shibayama, T.; Nakagawa, A.; Yabe, Y. Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2063; e) Guichard, G.; Semetey, V.; Didierjean, C.; Aubry, A.; Briand, J. P.; Rodriguez, M. J. Org. Chem. 1999, 64, 8702.

Baylis-Hillman estava intimamente relacionada à presença de grupos de proteção na hidroxila secundária.^{67, 7h} Nesses estudos observamos que quanto maior era o volume estérico do grupo de proteção, maior era a seletividade obtida para o estereoisômero *syn*.

Os casos relatados por Perlmutter eram diferentes dos observados em nosso estudo e isso nos intrigou. Para esse autor, a presença de um grupo volumoso levava à formação preferencial do diastereoisômero *anti* e não do *syn*, ao contrário do observado em nossos estudos.

Diante desses resultados conflitantes, decidimos reinvestigar as adições de aminas sobre adutos de Morita-Baylis-Hillman, dando ênfase, aos adutos oriundos de aldeídos aromáticos.

Os adutos de Morita-Baylis-Hillman **14**, **20-22** foram preparados de acordo com procedimento já descrito no capítulo anterior dessa dissertação. Os dados espectrais de cada um dos adutos estão disponíveis na parte experimental desse trabalho e a discussão detalhada desses dados (para um exemplo) também pode ser encontrada no capítulo **3** desse trabalho (páginas 32 e 33).

Para prepararmos os β -amino-ésteres utilizamos duas aminas diferentes, a saber, benzilamina e etilfenilamina. Os adutos foram então tratados com as respectivas aminas em uma solução de metanol, que foi colocada sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 18h. Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna de gel de silica ou por cromatografia em camada delgada, quando desejavamos obter os diastereoisômeros separados. Em todos os casos, a razão diastereoisomérica foi medida após isolamento no bruto de reação. Os produtos foram separados e purificados por CCD.

Os resultados obtidos foram reunidos na tabela 5. Para facilitar a discussão e evitar repetições excessivas discutiremos os dados espectrais de apenas dois β -amino-ésteres, já que existe uma grande similaridade entre as substâncias obtidas .

Como dito anteriormente, em outros trabalhos do nosso grupo de pesquisa, observamos que a reação de adição de Michael sobre os adutos de MBH, com a hidroxila livre, conduziam sempre ao diastereoisômero *anti* como produto majoritário. No trabalho de Perlmutter, a esteroquímica relativa dos produtos variava com as condições experimentais empregadas, entretanto na maior parte dos casos, o diastereoisômero majoritário era o *syn*.

56

Intrigados com esses resultados comparamos cuidadosamente osnosso resultados com aqueles obtidos por Perlmutter, inclusive no que se refere as representações gráficas. No esquema abaixo mostramos a representação gráfica utilizada por aquele autor para discutir a estereoquímica obtida nas reações de adição de Michael de aminas sobre adutos de MBH.



Esquema 21: Comparação entre as representações gráficas de Perlmutter e a nossa.⁹⁴

Baseado nessa comparação podemos concluir que aquilo que Perlmutter denota como *anti* é o nosso *syn* e o que ele chama de *syn* é *anti*, na nossa representação gráfica.

⁹⁴ Agradecemos as discussões realizadas pela Profa. Raquel Braga, durante a defesa dessa Dissertação.

As nossas adições de Michael com aminas, nos adutos desprotegidos, levam na verdade ao produto *syn*, como majoritário e não como *anti* afirmado por Perlmutter. Esse resultado é diferente daquele que havíamos observado anteriormente com para a adição de cinaeto, que conduz ao produto anti, entretanto com baixa diastereosseletividade.





Entrada	Aduto de MBH	β-amino-éster (Benzilamina)	Razão (anti : syn) ^a	Rdt.(%) ^b
1	14, R= Piperonil	24	1:1.8	82
2	20 , R= 3-Br-Ph	25	1:1.8	84
3	21 , R= 4-NO ₂ -Ph	26	1:1.8	80
4	22 , R= Ph	27	1:3	81
Entrada	Aduto de MBH	β-amino-éster (Fenetilamina)	Razão (anti : syn) ^a	Rdt $(\%)^{b}$
5	14, R= Piperonil	28	1:2	83
6	20 , R= 3-Br-Ph	29	1:7	82
7	21 , R= 4-NO ₂ -Ph	30	1:6	80
8	22. R= Ph	31	1:2	78

a. Diastereosseletividade determinada por RMN ¹H⁹⁵; b. Rendimentos para produtos isolados e purificados.

Observamos para alguns casos uma moderada diastereosseletividade (Tabela 5, entradas 1-3,5 e 8). Para outros substratos observamos uma discreta melhora na

⁹⁵ Em todos os casos a diastereosseletividade dessas reações de adição era medida sobre o produto bruto, que sofria apenas uma filtração rápida em um "plug" de gel de silica, com intuito de retirar o excesso de amina e algumas impurezas mais polares. Uma vez medida a diastereosseletividade, procediamos uma nova purificação. Nesses casos, quase sempre só éramos capazes de isolar um único diastereoisômero. Essa é razão pela qual nem sempre é possível observar uma mistura de diastereoisômeros nos espectros apresentados na parte experimental desse trabalho.

diastereosseletividade da adição (ver entradas 4, 6 e 7). Entretanto para todos os casos o rendimento foi bastante satisfatório. Aparentemente, não está claro se a presença de substituintes (doadores ou retiradores de elétrons) tem qualquer relação com a razão diastereoisomérica observada. Para todos os casos estudados, o isômero majoritário foi sempre o *syn*.

A análise do espectro do β -amino-éster **24**, na região do infra-vermelho (I.V.) mostra absorções em 3316cm⁻¹, atribuídas ao estiramento NH da amina e uma absorção em 1731cm⁻¹, atribuído ao estiramento da carbonila do éster. Observamos um leve aumento dessa absorção quando a comparamos com a aduto de MBH de partida em que o estirametno da carbonila do éster aparecia em 1703cm⁻¹. Nesse espectro observamos também o desaparecimento da absorção em 1629cm⁻¹, atribuído ao estiramento da ligação C=C.

A análise do espectro de RMN ¹H do β -amino-éster 24 (Figura 23) mostra absorções entre 7,40-7,20ppm, na forma de um multipleto, proporcional a 6 hidrogênios, que foram atribuídos aos aromáticos (5 do anel da benzilamina e um do anel substituído). Dois sinais, na forma de um singleto largo, entre 6,84-6,63ppm, correspondentes a dois hidrogênios, completam o sistema aromático presente na molécula dessa substância. Em 5,99, observamos um singleto, proporcional a 2 hidrogênios, atribuídos ao CH_2 do sistema metilenodioxi. Em 5,20 encontramos um dupleto, proporcional a 1 hidrogênio, um com uma constante de acoplamento (J) de 6,2Hz, atribuídos ao hidrogênio benzílico de um dos diastereoisomeros. A proporção estimada entre os sinais é aquela mostrada na Tabela 4 (entrada 1). Um segundo dupleto centrado em 4,95ppm, proporcional a um hidrogênio, com constante de acoplamento (J) de 5,0Hz, foi atribuído ao outro diastereoisomero. Pelos dados disponíveis na literatura para esse tipo de substância, o primeiro dupleto corresponde ao diastereoisômero syn e o segundo ao anti. Observamos ainda um sinal, na forma de um singleto, em 3,75ppm, proporcional a dois hidrogênios, atribuído ao metileno do resíduo benzilamina. Em 3,60ppm encontramos um outro sinal, também na forma de um singleto, proporcional a três hidrogênios, atribuído a metila do éster metilico. Um multipleto centrado em 3,15, na forma de um multipleto, proporcional a um hidrogênio, foi atribuído ao metino (CH) em posição α-carbonila. Três outros multipletos

entre 2,90-2,62ppm, proporcionais a 3 hidrogênios, foi atribuído aos protons em posição α ao nitrogênio da amina nos dois diastereoisomeros (Figura 23).

O espectro de RMN ¹³C de **24** mostra um sinal em 172,9ppm atribuído à carbonila do éster, agora não mais conjugada. Observamos ainda dois sinais, um em 47,5ppm e o outro em 54ppm, atribuídos respectivamente aos CH_2 vizinhos ao átomo de nitrogênio (<u>CH₂NCH₂Bz</u>). Essas absorções, associada aquela referente a metileno olefínico (em torno de 116ppm), mostram que a reação de adição realmente ocorreu.



Figura 23. Espectro de RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -aminoéster (±)-24.

A análise do espectro de massas de baixo resolução de mostra sinal em m/z 365, compatível para a massa molecular dessa substância. O mais interessante é que o pico base desse espectro aparece em m/z 91, massa típica para ion tropilio, evidência de que a molécula apresenta um resíduo benzila em sua estrutura.

O espectro de RMN ¹H do β -amino-éster **28** (Tabela 5, entrada 5) mostra praticamente um único diastereoisomero (registrado após a segunda purificação). Os

diastereoisomeros foram separados por cromatografia em camada delgada. Para esse caso, a análise será discutida apenas para um dos diastereoisomeros. O espectro de **28**, na região do infravermelho (página 128), mostra uma absorção em 3311cm^{-1} , atribuída ao grupamento amina secundária (só observamos uma banda) e uma absorção em 1731cm^{-1} , atribuída ao estiramento da ligação C=O.

O espectro de RMN ¹H de **28** (página 127) mostra absorções entre 7,40-7,10ppm, na forma de um multipleto, proporcional a 5 hidrogênios, atribuídos aos hidrogênios aromáticos de um dos anéis. Na faixa entre 6,80-6,60ppm encontramos um segundo multipleto, proporcional a três hidrogênios aromáticos, completando o total de hidrogênios aromáticos de **28**. Em 5,99 encontramos um singleto, proporcional a 2 hidrogênios, atribuído ao CH2 do sistema metilenodioxi. Um sinal em 5,04 ppm, na forma de um dupleto, com constante de acoplamento (*J*) de 5,3Hz, foi atribuído ao próton carbinólico. O valor da constante é indicativo do isomero *syn*. Um sinal na forma de um singleto, centrado em 3,80ppm e proporcional a 3 hidrogênios, foi atribuído a metila do grupamento éster presente em **28**. Em 3,10 ppm observamos a presença de um sinal na forma de um multipleto, proporcional a 1 hidrogênio, que foi atribuído ao metino em posição α -carbonila. Na região entre 3,1-2,70ppm, encontramos um multipleto, proporcional a seis hidrogênios, que foram atribuídos ao CH₂ em posição α -nitrogênio e ao resíduo etila da amina.

A análise do espectro de RMN ¹³C de **28** (página 127) mostra uma absorção em 173ppm, atribuído ao carbono da carbonila da função éster. Absorções em 38ppm e 49ppm, respectivamente, estão em boa concordância para a etila ligada ao anel aromático, sendo que a primeira absorção foi atribuída ao CH_2 benzilico e a segunda ao CH_2 em posição α ao nitrogênio (no resíduo fenetilamina).

Os dados espectrais para todos os outros produtos de Michael são compatíveis e similares aos apresentados anteriormente.

Como a diastereoseletividade obtida com os adutos de MBH com a hidroxila livre foi apenas moderada para todos os casos, resolvemos testar a reação de Michael utilizando agora os adutos sililados. Perlmutter *e col.*⁷¹ já haviam observado que para esses casos a diastereosseletividade *syn* aumentava consideravelmente. Como estavámos interessados em aumentar o escopo dessa reação de Michael, decidimos re-visitar essa reação de adição de Michael, utilizando adutos de Morita-Baylis-Hillman sililados.

Os adutos foram protegidos com cloreto de TBS na presença de imidazol e DMF em pequena quantidade (1 ou 2 gotas no máximo). Após o término da reação, o meio foi diluído em acetato de etila, lavado com água destilada e após evaporação o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de silica, para fornecer os respectivos adutos sililados com bons rendimentos (Tabela 6).

Tabela 6. Proteção dos adutos de Morita-Baylis-Hillman.

OH O	-	TBS
Ŭ Ŭ ,	TBSCI	ĬĬ,
R TO	Imidazol/DMF	R T O

15, **32-34**

Entrada	Aduto (R)	Tempo (horas) ^a	Aduto sililado	$\operatorname{Rdt.}(\%)^{\mathrm{b}}$
1	14, R= Piperonil	4	15	90
2	20 , R= 3-Br-Ph	3	32	100
3	21 , R= 4-NO ₂ -Ph	5	33	95
4	22 , R= Ph	6	34	85

a) Todas as reações foram conduzidas a temperatura ambiente, com uma pequena quantidade de solvente (DMF anidro); b) Os rendimentos correspondem aos produtos isolados e purificados por cromatografia em coluna de gel de silica.

Em todos os espectros na região do infra-vermelho (I.V.) dos adutos sililados observamos o desparecimento da absorção em torno de 3450cm^{-1} atribuída ao estiramento do grupamento OH livre, o que é condizente com o sucesso da reação de sililação. No espectro de RMN ¹H de todos os adutos sililados observamos o aparecimento de um sinal intenso em 0,90ppm, na forma de um singleto, com integração proporcional a 9H, atribuído ao resíduo *t*-butila (C(<u>C</u>H₃)₃) do grupo de proteção. Além dessa absorção, observamos também o aparecimento de dois singletos, um em 0,20ppm e outro em - 0,10ppm, ambos proporcionais a três hidrogênios, atribuídos as duas metilas do grupo de proteção.

Nos espectros de RMN ¹³C desses adutos sililados, observamos um sinal intenso em 25,4ppm atribuído ao grupamento *t*-butila do grupo de proteção e o aparecimento de um sinal em -4,9 e -5,01, ambos atribuídos aos grupamentos metila do grupo de proteção.

Em todos os espectros essa é a única modificação que observamos, o que é completamente compatível para produtos sililados.

Como já havíamos protegido e caracterizado todos os adutos de Morita-Baylis-Hillman, iniciamos então as reações de Michael com esses adutos e as mesmas duas aminas utilizadas anteriormente. Os adutos foram tratados com benzilamina ou fenetilamina em metanol, a temperatura ambiente, por 18h para fornecer os β -aminoésteres correspondentes com bons rendimentos e seletividade. Os resultados foram resumidos na tabela 7.

Tabela 7. Adição de Michael de aminas em adutos de Morita-Baylis-Hillman sililados.

$\begin{array}{c} \text{TBS} \\ 0 \\ 0 \\ R \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ Me \\ 0 \\ Me \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ $	$\begin{array}{c} \text{TBS} & \text{O} \\ \text{NH}_2 \\ \text{OH} \end{array} \begin{array}{c} \text{R} \\ \text{N}^{-R_1} \end{array}$	TBS O O + R O N R1
Adutos MBH sililados	anti	н syn
15 , 32-34		
$R_1NH_2 = $; NH2	
A dute de MPU	R amina ástan	Dazão

Entrada	Aduto de MBH sililado	β-amino-éster (Benzilamina)	Razão (anti :syn) ^a	Rdt. (%) ^b
1	15, R= Piperonil	35	1:32	92
2	32 , R= 3-Br-Ph	36	1:11	90
3	33 , R= 4-NO ₂ -Ph	37	1:5	89
4	34 , R= Ph	38	1:19	90
		• • • •	Ð ĩ	
Entrada	Aduto de MBH sililado	β-amino-éster (Fenetilamina)	Razão (anti : syn) ^a	Rdt (%) ^b
Entrada 5	Aduto de MBH sililado 15, R= Piperonil	β-amino-éster (Fenetilamina) 39	Razão (anti : syn) ^a 1:10	Rdt (%) ^b 90
Entrada 5 6	Aduto de MBH sililado 15, R= Piperonil 32, R= 3-Br-Ph	β-amino-éster (Fenetilamina) 39 40	Razão (anti : syn) ^a 1:10 1: 10	Rdt (%) ^b 90 93
Entrada 5 6 7	Aduto de MBH sililado 15, R= Piperonil 32, R= 3-Br-Ph 33, R= 4-NO ₂ -Ph	β-amino-éster (Fenetilamina) 39 40 41	Razão (anti : syn) ^a 1:10 1:10 1:8	Rdt (%) ^b 90 93 92
Entrada 5 6 7 8	Aduto de MBH sililado 15, R= Piperonil 32, R= 3-Br-Ph 33, R= 4-NO ₂ -Ph 34, R= Ph	β-amino-éster (Fenetilamina) 39 40 41 42	Razão (anti : syn) ^a 1:10 1:10 1:8 1:19	Rdt (%) ^b 90 93 92 91

a. Diastereosseletividade determinada por RMN ¹H⁹⁵; b. Rendimentos para produtos isolados e purificados.

Ao contrário do que havíamos observado para adutos não protegidos, a reação de Michael forneceu os β-amino-ésteres com excelente diastereosseletividade para quase todos os casos testados. A única exceção foi com o aduto sililado **33** (ver tabela 7, entradas 3 e 7). Para esse caso não observamos alteração significativa (compare tabela 6 com a tabela 7, nas entradas 3 e 7 nas duas tabelas). Talvez, a presença de um grupo fortemente retirador de elétrons possa causar alguma interação de natureza eletrônica para esse caso, em especial.

Primeiramente, analisaremos a formação do equilíbrio das espécies presentes no meio reacional (Figura 24).



Figura 24: Proposta para processo de equilibração.

Os precedentes para essa reação indicam que para uma adição cineticamente controlada a etapa de protonação do enol, ou solvatação do enolato formado, determina a diastereosseletividade do produto de adição.

Assumindo que a maior população de enol ou enolato tem o hidrogênio eclipsado com a dupla ligação, a etapa de protonação ocorre pela face menos impedida levando ao diasteroisômero *syn*. Portanto, um aumento do substituinte R deveria levar a uma grande preferência para o isômero *syn* se a entrada do H ocorre pelo caminho A^{71} . Apresentamos, a seguir, uma proposta para racionalizar os dados experimentais (Figura 25).



Figura 25: Proposta para racionalização da estereoquímica obtida na etapa de adição de benzilamina.

No experimental realizado por nós, obtivemos uma razão diastereoisomérica 3:1 (*syn : anti*), uma vez que a constante de acoplamento (*J*) encontrada para o hidrogênio benzílico foi de J = 6,2Hz, que é próxima àquela descrita na literatura (J = 6,4Hz), o que nos leva a crer que o caminho **A** seja o preferencial.⁷¹

Decidimos reunir mais subsídios para confirmar a estereoquímica relativa dos adutos aminados e por isso, optamos por utilizar três diferentes estratégias, a saber:

- Preparação de uma oxazina: a formação de um anel de seis membros aumentaria a restrição conformacional e nos permitiria determinar a estereoquímica relativa com um maior grau de confiança;
- Cálculo teórico: por essa estratégia poderíamos calcular as energias relativas dos estados de transição e a partir desses dados poderíamos encontrar o estado de transição mais favorável, explicando assim os dados experimentais encontrados;
- Preparação da oxazinanona a partir do β-amino-éster correspondente; mesma racionalização da primeira estratégia.

Nesse estágio do trabalho, decidimos que tentaríamos efetuar as três propostas. Utilizando a metodologia descrita por Fodor⁹⁶, tentamos preparar uma oxazina a partir de um dos β -amino-éster. O sucesso dessa metodologia nos permitiria, como dito anteriormente, preparar um intermediário cíclico de seis membros, que tem menor liberdade conformacional e por conseguinte nos daria maior segurança na atribuição da estereoquímica relativa dos amino-ésteres. A análise das constantes de acoplamento entre os carbonos 5 e 6 (Esquema 22), e a utilização de experimentos de nOe nos permitiria obter maiores informações sobre os β -amino-ésteres sintetizados nesse trabalho.



Esquema 22: Reação de Fodor.

⁹⁶ Fordor, G.; Stefanovsky, J.; Kurtev, B. I. Chem. Ber., **1965**, 98, 884.

A análise da reação por CCD mostrava o aparecimento de uma mancha mais apolar, o que poderia indicar a formação da oxazina desejada. Após o isolamento não conseguimos obter uma amostra pura desse produto. O espectro de RMN ¹H nos dava uma possível inideação da formação do produto, mas não era claro. Apesar dos inúmeros esforços para efetuar essa reação e purificar adequadamente o produto formado, não fomos capazes de obter um produto com pureza suficiente que nos permitisse realizar os estudos de nOe com confiança. Por esse motivo e devido ao pouco tempo que tínhamos disponível abandonamos essa estratégia.

Iniciamos então alguns cálculos teóricos com o objetivo de avaliar, primeiro, as energias dos estados de transição dos dois diastereoisômeros durante a adição de amina e partir desses resultados, tentar racionalizar a estereoquímica relativa observada experimentalmente. ⁹⁷ Infelizmente não tivemos também sucesso nessa estratégia. Não conseguimos tirar qualquer conclusão dos resultados encontrados, isso porque os cálculos indicaram claramente uma diferença de energia muito pequena entre as populações dos dois possíveis confôrmeros, presentes no estado de transição dessa reação, pelo menos para os casos dos adutos não protegidos.

Quando fazemos a mesma análise para os adutos de MBH protegidos, na forma de sililéter, as adições de Micahel com aminas conduz a uma excelente seletividade (19 : 1), para o diastereoisômero *syn*. Esse resultado está de acordo com o modelo sugerido por Perlmutter, que leva a formação do isômero *syn* (Figura 26), com elevado grau de seletividade.



Houk's "outside" confôrmero





Houk's "syn" confômero

⁹⁷ Os cálculos teóricos realizados nesse trabalho foram conduzidos com a ajuda do aluno Marco Antônio Barbosa Ferreira do grupo de pesquisas do prof. Luiz Carlos Dias, a quem agradecemos.

⁹⁸ Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. D.; Metz, J. T.; Paddon-Row, M. N. Tetrahedron 1984, 40, 2257.

Apesar de não podermos explicar claramente a moderada seletividade obtida na adição de Michael de aminas em adutos MBH não protegidos, os dados experimentais reunidos até o presente nos permite atribuir e racionalizar, com um bom grau de segurança, a estereoquímica relativa obtida para os adutos sililados. Para esses últimos, os nossos dados são semelhantes aos descritos por Perlmutter, considerando é claro, a correção nas representações gráficas. Esses resultados são totalmente compatíveis com àqueles obtidos em trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa (adição de cianeto a ligação dupla dos adutos de Morita-Baylis-Hillman protegidos).⁹

Como terceira alternativa, tentamos sintetizar uma oxazinanona, a partir do um aduto de Morita-Baylis-Hillman, assim uma solução do β -amino-éster **27** em diclorometano foi tratada com trifosgênio, a 0 °C, em atmosfera inerte sob agitação magnética vigorosa (Esquema 23).⁹⁹

Após 40 minutos, observamos por CCD, o aparecimento de um produto mais polar. O bruto reacional foi diluído com diclorometano e após lavagem com solução saturada de NaHCO₃ e evaporação, o bruto de reação foi purificado por cromatografia em camada delgada (CCD) preparativa, para fornecer um produto (**44**), com 87% de rendimento.



Esquema 23: Reação de ciclização.

A análise do espectro de RMN ¹H de **44** (página 164) mostra um multipleto para os hidrogênios aromáticos 7,20-6,98ppm, um dupleto em 5,11ppm (J = 8,0Hz) correspondente ao hidrogênio benzílico, um duplo dupleto entre 4,43-4,22ppm, atribuído aos hidrogênios α -N-benzílico (J = 15,0Hz), um duplo dupleto entre 3,17-3,12ppm,

⁹⁹ Perez, C.; Fattori, J.; Dias, L. C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 557.

correspondente a um hidrogênio α -N- β -carbonílico (J = 8,5Hz e J = 10,5Hz), em 2,94ppm um singleto atribuído aos hidrogênios presentes na metila do éster, um duplo dupleto entre 2,74-2,70ppm, correspondente a um hidrogênio α -N- β -carbonílico (J = 5,5Hz e J = 11Hz), dupleto de quarteto entre 2,61-2,58ppm (J = 5,5Hz e J = 10,5Hz), atribuído ao hidrogênio α .

Para confirmarmos as atribuições feitas para todos os hidrogênios obtivemos um espectro de COSY de **44**. O espectro obtido nos permitiu atribuir, sem ambiguidade, cada um dos hidrogênios de **44**. Esses dados foram utilizados no experimemto de nOe, visando determinar a configuração relativa dos centros estereogênicos (Figura 27).



Figura 27: Espectro de COSY da oxazinona (±)-44 (expansão).

Observamos uma banda em 1737 e outra em 1702 cm⁻¹, no infravermelho, atribuídas aos estiramentos das ligações C=O, referentes às carbonilas do éster e do

carbamato respectivamente presentes na estrutura. O espectro de massas nos mostra a presença do pico base 119 (m/z) e do íon tropílio 91 (m/z).

Para confirmarmos a esteroquímica relativa dos substituintes presentes em 44 e determinarmos a estereoquímica relativa do β -aminoéster que lhe deu origem, realizamos um experimento de nOe com a oxazinona 44 (Figura 28).



Figura 28: Espectro de nOe de 44.

A análise do espectro de nOe (efeito nuclear Overhouse) nos permite confirmar a estereoquímica obtida, tendo em vista, que irradiando o sinal correspondente ao hidrogênio α -carbonílico, encontramos um incremento de 2,21% para um dos hidrogênios aromáticos, 0,84% para o hidrogênio benzílico (5,11ppm), 1,70% para um dos hidrogênios α -N- β -carbonílico (3,17-3,12ppm) e 1,37% para o outro hidrogênio α -N- β -carbonílico (2,74-2,70ppm) (Figura 28).



Figura 29: Estereoquímica obtida.

A análise do ciclo de 6 membros com os hidrogênios α -carbonílico e benzílico numa relação axial-axial (Figura 29), cujo J = 8Hz é compatível com o amino-álcool de partida *syn*. Baseado nesse conjunto de resultados e nos dados de literatura,¹⁰⁰,para anéis de 6 membros, em sistemas próximos ao nosso podemos concluir que a estereoquímica relativa dos β -amino-ésteres sintetizados nesse trabalho é *syn* (Figura 29).

4.1. Tentativa de sintetizar β-lactamas a partir dos β-amino-ésteres

Para a etapa de ciclização e consequente formação das β -lactamas adotamos o procedimento descrito por Perlmutter *e col.*^{71, 101} utilizando hidróxido de lítio (LiOH) como nucleófilo e DME (dimetoxietano) como solvente da reação (Esquema 24).



Esquema 24: Tentativa de lactamização a partir dos β -amino-ésteres.

Após isolamento e purificação, a análise do espectro de RMN de H^1 mostrava que o produto formado não era compatível com o esperado para uma β -lactama.

Diante desse resultado, por sinal bastante desestimulante, lançamos mão de outra estratégia de ciclização descrita por Wasserman *e cols*.¹⁰² Nessa metodologia, o substrato é tratado com NaH de forma a gerar um nucleófilo de nitrogênio (por abstração do próton

¹⁰⁰ a) Ohtake, H.; Imada, Y.; Murahashi, S. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3790; b) Kimura, M.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1689; c) Campi, E. M.; Fallon, G. D.; Holmes, A.; Permutter, P.; Teo, C. C. *Acta Cryst.* **1995**, *C51*, 279.

¹⁰¹ Iwasawa, H.; Huang, H.; Mukaiyama, T. Chem. Lett. 1985, 1045.

¹⁰² Wasserman, H. H.; Hlasta, D. J.; Tremper, A. W.; Wu, J. S. J. Org. Chem. 1981, 46, 2999.

diretamente ligado nesse átomo), que faz um ataque nucleofílico sobre a carbonila do ester, levando assim a ciclização e por conseguinte a formação da β -lactama. Essa metodologia é bastante simples e normalmente fornece rendimentos da ordem de 80%, além de ser extremamente seletiva para sistemas muito semelhantes ao nosso (Esquema 25).

Essa metologia apresenta uma limitação para o nosso caso, pois não podemos utilizá–la para formação das β -lactamas, quando a hidroxila secundária presente nos adutos de Morita-Baylis-Hillman estiver desprotegida. O hidrogênio da hidroxila também seria abstraído pelo hidreto, competindo com aquele ligado ao nitrogênio. Se isso acontecesse ao invés de gerar β -lactamas, teríamos misturas com β -lactonas, devido a competição entre os nucleófilos.



Esquema 25: Alternativa para a lactamização.

O β -amino-éster **38** foi então tratado com NaH em uma mistura de DMF com diclorometano. Observamos claramente durante a reação uma clara evolução de hidrogênio, o que poderia indicar a formação do anion desejado. Novamente, para o nosso desagrado, após o isolamento e purificação da reação, não conseguimos obter para nosso substrato a ciclização almejada, mesmo que parcialmente.

O insucesso nas tentativas de ciclizar os produtos de Michael, oriundos dos adutos de MBH, talvez estejam ligadas ao tipo de substato que tínhamos em mão. Aqueles descritos por Perlmutter eram muito mais simples do que os nossos.

5. Conclusão e perspectivas

✓ Desenvolvemos, uma estratégia sintética que nos permitiu melhorar a diastereosseletividade do processo de preparação da β-piperonil-γ-butirolactona (±)-**9a**, com especial ênfase para aquela com estereoquímica relativa *anti*;

✓ A melhora da diastereosseletividade abre perspectivas para prepararmos várias lignanas com bom controle na estereosseletividade do processo, já que (\pm) -**9a** é o intermediário-chave para s íntese de lignanas de todas as classes estruturais;

✓ A metodologia desenvolvida nesse trabalho permitiu de (±)-9a, em 4 etapas, com um rendimento global de 37%.

 \checkmark O bom controle da estereoquímica relativa obtido no processo de preparação de (±)-**9a** permite que, no futuro, possamos preparar lignanas de todas as classes em suas formas enantiomericamente puras, para isso bastaria iniciarmos o processo com um aduto de Morita-Baylis-Hillman homoquiral;

Não obtivemos sucesso nas tentativas de redução assimétrica do β-ceto-éster (±) 13, utilizando os catalisadores de Noyori.

As tentativas de realizar uma redução biocatalítica do β -ceto-éster (±)-13 também não conduziram aos resultados esperados. Curiosamente o produto de descarboxilação foi o produto majoritário dessa reação, independente das condições utilizadas (controle de pH, temperatura e tempo de reação);

 \checkmark Preparamos, com sucesso, uma série de β-amino-ésteres a partir dos adutos de Morita-Baylis-Hillman, com bons rendimentos e seletividade;

 \checkmark Demonstramos que a diastereosseletividade da reação de Michael com aminas é dependente do grupo de proteção. Grupo de proteção volumoso conduz aos β-aminoésteres desejados com excelente diastereosseletividade *anti*.

 \checkmark Esses β-amino-ésteres podem ser utilizados na preparação de oxazinanonas e outros heterociclos. Oxazinanonas são heterociclos interessantes, pois apresentam atividade no Sistema Nervoso Central (SNC) e não existem muitos métodos na literatura que permitam sua preparação.

72

6. Parte Experimental

6.1. Considerações Gerais

6.1.1. Materiais, Solventes e Reagentes

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio. Os equipamentos de vidro e barras magnéticas empregados foram previamente secos em estufa a 120 °C por 24 horas.

Os solventes anidros utilizados foram obtidos através do tratamento de solventes comerciais, de acordo com procedimentos descritos na literatura.¹⁰³ O THF e o éter etílico foram refluxados na presença de hidreto de cálcio por 24 horas, destilados e então refluxados na presença de Na⁰/benzofenona até a formação de coloração azul, sendo redestilados imediatamente antes do uso. A DMF foi tratada com hidreto de cálcio por 24 horas, destilada sob pressão reduzida e armazenada na presença de peneira molecular 4 Å ativada, sob atmosfera de argônio. O tolueno foi refluxado sob sódio/benzofenona até a formação de coloração azul, destilado e armazenado na presença de peneira molecular 4 Å ativada, sob atmosfera de argônio. O diclorometano e a trietilamina foram refluxados por duas horas na presença de hidreto de cálcio e destilados imediatamente antes do uso.

Os demais solventes e reagentes, obtidos de fornecedores especializados, foram utilizados sem purificação prévia.

6.1.2. Técnicas cromatográficas

O acompanhamento reacional foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando-se cromatofolhas Merck GF_{254} , reveladas por luz ultravioleta (254 nm) e/ou por aquecimento após tratamento com solução etanólica de ácido fosfomolíbdico a 5% (m/v).

As purificações e separações cromatográficas foram realizadas tanto em colunas de vidro, de diâmetro variado, empacotado em sílica gel Merck 70 (70-230 Mesh) ou 400 (230-400 mesh, cromatografia rápida), como em placas de vidro de 20 x 20 cm, recobertas

¹⁰³ Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F.; Perrin, D.R. Purification of Laboratory Chemicals, 2^a Ed., Pergamon Press, 1987.

por sílica gel Merck 60 GF₂₅₄ (CCD preparativa), previamente ativadas em estufa a 120 $^{\circ}$ C por 12 horas.

6.1.3. Equipamentos

As reações em ultra-som foram efetuadas em um equipamento marca UNIQUE GA 1000 (1000 W, 25 KHz).

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em um equipamento Nicolet modelo Impact 410, utilizando-se cela de NaCl (filme), ou então em um equipamento IR 200 ThermoNicolet.

Os espectros de RMN ¹H e de RMN ¹³C foram obtidos nos aparelhos Bruker 250 (operando a 250 MHz para ¹H e 62,5 MHz para ¹³C) e Inova 500 (operando a 500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C)

Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como padrão interno o sinal referente ao tetrametilsilano (δ = 0,00 ppm) ou ao clorofórmio (δ = 7,26 ppm).

Os dados de RMN¹H relatados são apresentados no seguinte formato: δ (H, M, J) onde: δ = deslocamento químico em ppm; H = número de hidrogênios integrados; M = multiplicidade (*s*, singleto; *sl*, singleto largo; *d*, dubleto; *dd*, duplo dubleto; *t*, tripleto; *dt*, duplo tripleto; *q*, quarteto; *dq*, duplo quarteto; *m*, multipleto); J = constante de acoplamento em Hertz.

Os espectros de massa foram obtidos em um aparelho CG/MS Shimadzu Class 5000. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho QTof.

A nomenclatura dos compostos obtidos e descritos neste relatório correspondem a nomenclatura oficial da IUPAC fornecida pelo programa ACD/Name 11.0 (WWW.acdlabs.com).

Os solventes e resíduos gerados nesse trabalho foram tratados de acordo com a metodologias peconizadas pelo Setor de Segurança e Ética Ambiental do IQ e pelas normas do GGR/CGU/Unicamp. Os solventes foram recuperados ou enviados à incineração. Os reagentes orgânicos residuais foram coletadas e incinerados.

6.2. Procedimento Geral para a preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman

Em um balão de 100 mL foram misturados 5 g de aldeído (27,02 - 47,1 mmol) e 1,4 g de DABCO (0,65 eq.) A essa mistura foram adicionados 15 mL de acrilato de metila. A reação foi mantida em um banho de ultra-som por período de 8-96 h dependendo do aldeído de trabalho. O progresso da reação foi acompanhado por CCD (eluente: Hexano : AcOEt 7 : 3). Após o término do tempo de reação, o excedente de acrilato foi evaporado. O bruto reacional foi diluído em CH_2Cl_2 (50 mL) e a solução lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e concentrada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (70 - 230 mesh) eluída com Hex:AcOEt 7 : 3

(±)-2-[1,3-Benzodioxol-5-il(hidroxi)metil)-2-propenoato de metila (14).



Rendimento da reação: 70%, óleo viscoso que cristaliza lentamente; P.f.: 42 °C

I.V. (Filme, v_{max}): 3490, 2953, 2896, 1703, 1629, 1488, 1437, 1294, 1245, 1037 cm⁻¹.

¹H RMN (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,85-6,74 (m, 3H arom.), 6,32 (s largo,1H, hidrogênio olefínico), 5,93 (s, 2H, OC<u>H</u>₂O), 5,86 (s largo, 1H, hidrogênio olefínico), 5,46 (d, 1H, J = 0,6Hz, C<u>H</u>-OH), 3,71(s, 3H, OMe), 3,05 (d, J = 0,6Hz, 1H, trocável com D₂O), 0,0 (s, TMS);

¹³C-RMN (62,5MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167,0; 148,0; 147,5; 142,2 (<u>C</u>=CH₂); 135,7; 126,4; 120,8; 108,2; 107,9; 101,6 (O<u>C</u>H₂O); 73 (<u>C</u>H-OH); 52,2; 0,0 (TMS).

EMBR (IE, 70eV) m/z: 236 (M⁺, 63%), 204 (37%), 176 (27%), 149 (100%), 93 (51%), 65 (32%).



Espectro nº1: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do aduto de MBH 14



Espectro n° 2: *RMN* ¹³*C* (125*MHz*, *CDCl*₃) *do aduto de MBH* **14**



Espectro nº 3: Espectro na região de infravermelho (I. V.) do aduto de MBH 14.



Espectro nº 4: Espectro de massas de baixo resolução (ESI, 70eV) do aduto de MBH 14.

(±)-2-[(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-2-propenoato de metila (20).



Rendimento da reação: quantitativo, óleo viscoso levemente amarelado.

I.V. (Filme, $v_{máx}$),: 3451, 2951, 2897, 1718, 1630, 1570, 1474, 1439, 1322, 1290 cm⁻¹. RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7,55 (s largo, 1H arom.), 7,43 (d, J = 7,7Hz, 1H arom), 7,32 (d, J = 7,7Hz, 1H arom.), 7,21 (d, J = 7,7Hz, 1H arom.), 6,37 (s largo, 1H, =CH₂), 5,85 (s largo, 1H, =CH₂), 5,52 (s, 1H, benzílico), 3,80 (s, 3H, OMe). RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166,5; 143,6 (<u>C</u>=CH₂); 141,3; 130,8; 129,9; 129,6; 126,7; 125,2 (=<u>C</u>H₂); 122,5 (C-Br); 72,6 (<u>C</u>H-OH); 52 (OCH₃). EMBR (70 eV, EI, *m/z*)(%) 272 (M⁺, 45), 240 (37), 212 (78), 185 (100), 159 (42), 131 (30), 115 (42), 103 (28), 83 (25), 77 (100), 55 (63), 50 (28).



Espectro n° 5: RMN ¹H (250MHZ, CDCl₃) do aduto de MBH 20.



Espectro n° 6: *RMN* ¹³*C* (62,5*MHz*, *CDCl*₃) *do aduto de MBH* **20**.



Espectro nº7: Espectro na Região do Infravermelho (I. V.) do aduto de MB 20.



Espectro nº 8: Espectro de Massas de Baixa Resolução (E.I, 70eV) do aduto de MBH 20.

(±)-2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil)- 2-propenoato de metila (21).



Rendimento: 75%, óleo viscoso incolor que cristalisa lentamente; P.f. 73-74 °C (Lit. 74 °C) 8,104

I.V. (Filme, v_{máx}): 3497, 1715, 1519, 1343 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,21 (d, *J* = 8,7Hz, 2H arom) 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H arom.), 6,39 (s, 1H, =CH₂), 5,87 (s, 1H, =CH₂), 5,63 (s, 1H, benzílico), 5,29 (s, 1H, OH) 3,74 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166,3; 148,5 (<u>C</u>-NO₂); 147,4; 140,9 (<u>C</u>=CH₂); 127,5; 123,9 (=<u>C</u>H₂); 72,7 (<u>C</u>H-OH); 52,2 (O<u>C</u>H₃).

EMBR (70 eV, I.E., *m/z*): (%) 236 (M⁺, 20), 220 (56), 205 (36), 190 (20), 177 (100), 150 (92), 115 (20), 77 (28), 55 (20).

¹⁰⁴ a) Lu, X.Y.; Zhang, C.M.; Xu, Z.R. Acc. Chem. Res. 2001, 34, 535; b) Hayase, T.; Shibata, T.; Soai, K.; Wakatsuki, Y. Chem. Commun. 1998, 12, 1271.



Espectro n° 9: *RMN* ¹*H* (250*MHz*, *CDCl*₃) *do aduto de MBH* **21**.



Espectro n° 10: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do aduto de MBH **21**.



Espectro nº 11:Espectro na Região do Infra-vermelho do aduto de MBH 21.



Espectro nº 12:Espectro de Massas de Baixa Resolução (EI, 70 eV) do aduto de MBH 21.

2-[Hidroxi(fenil)metil)- 2-propenoato de metila (22).



Rendimento: 65%, óleo viscoso incolor.

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3445, 3025, 2952, 1721, 1630, 1493, 1439, 1316, 1279 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40-7,35 (m, 5H arom.), 6,34 (s, 1H, =CH₂), 5,84

(s, 1H, =CH₂), 5,56 (s, 1H, benzílico), 3,72 (s, 3H, OMe), 2,82 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: (ppm) 167,2; 142,4 (<u>C</u>=CH₂); 141,8; 129,2; 128; 127,3; 126,5 (=<u>C</u>H₂); 73,4(<u>C</u>H-OH); 52 (O<u>C</u>H₃).

EMBR (70 eV, I.E., m/z) (%): 192 (M⁺, 32), 191 (37), 160 (38), 132 (60), 115 (30), 105 (100), 77 (54), 55 (22).



Espectro $n^{\circ}13$: *RMN* ¹*H* (500*MHz*, *CDCl*₃) *do aduto de MBH* **22**.



Espectro $n^{\circ}14$; RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) do aduto de Morita-Baylis-Hillman 22.



Espectro nº 15: Espectro na Região do Infra-vermelho (I.V) do aduto de MBH 22.



Espectro nº 16: Espectro de Massas de Baixa Resolução (EI, 70eV) do aduto de MBH 22.

6.3. Preparação dos ciano-ésteres diastereoisoméricos 12a/b:

anti-(\pm)-3(1,3-Benzodioxol-5-il)-20(cianometil)-3-hidroxipropanoato de metila (**12a**) e *syn*-(\pm)-3(1,3-Benzodioxol-5-il)-20(cianometil)-3-hidroxipropanoato de metila (**12b**)



A uma solução do aduto de MBH 14 (3,6 g, 15,3 mmoles) em uma mistura de dimetilformamida (DMF) e água (3 : 1) foram adicionados, a temperatura ambiente e sob agitação magnética, 2,75g de NH₄Cl (3,37 eq., 51,5 mmol) e 2,52g de NaCN (3,37 eq., 51,4 mmol). Após 12h de agitação, o bruto reacional foi diluído com 50 mL de água destilada e extraído com AcOEt (2 x 50 mL). O meio reacional foi mantido sob agitação magnética, por período de 20 minutos, para cada extração. A fase orgânica foi concentrada (metade do volume) em rotaevaporador e em seguida lavada com H₂O destilada (1 x 30 mL), solução saturada de NaCl (1 x 30 mL), seca sob Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo oleoso obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (70-230 Mesh), eluída com Hexano : AcOEt (7:3 v/v), resultando no isolamento de 3,45 g (13,1mmol, 87%) de uma mistura de 14a (*anti*) e 14b (*syn*) com proporção de 2:1, respectivamente.

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3481, 2958, 2900, 2251, 1736, 1486, 1433, 1233, 1037 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,87 (s, 1H arom., *anti+syn*), 6,83 (s, 2H arom., *anti+syn*), 6,00 (s, 2H, O-CH₂-O), 5,08 (d, 1H, benzilico *syn*, J = 5,1 Hz), 4,90 (d, 1H, benzílico *anti*, J = 7,5 Hz), 3,85 (s, 3H, OCH₃ *anti*), 3,7 (s, 3H, OCH₃ *syn*), 3,08-3,03 (m, 1H, α-carbonílico, *anti*), 3,03-3,00 (m, 1H, α-carbonílico, *syn*), 2,82 (dd, 1H, α-CN, J = 9,0 Hz e J = 17,0 Hz, *anti*), 2,62 (d, 1H, α-CN, J = 4,40 Hz, *syn*), 2,42 (dd, 1H, α-CN, J = 8,0 Hz e J = 17,0 Hz, *anti*), 2,59 (m, 1H, α-CN, *syn*), 2,56 (d, 1H, α-CN, J = 4,9 Hz, *syn*).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm):171,8; 171,4; 148,2; 148,09; 148,01; 147,6; 133,9;133,3; 120,0; 119,2; 118,0 (<u>C</u>N); 117,1 (<u>C</u>N); 108,4; 108,3; 106,3; 106,1; 101,3
(O<u>C</u>H₂O); 101,2(O<u>C</u>H₂O); 73,7; 72,6; 52,7 (O<u>C</u>H₃); 52,6 (O<u>C</u>H₃); 49,4 (<u>C</u>HCOOCH₃); 48,8 (<u>C</u>HCOOCH₃); 16,9 (<u>C</u>H₂CN); 14,8 (<u>C</u>H₂CN). EMBR (70 eV, I.E., *m*/*z*, %): 263 (M⁺, 8), 151 (100), 93 (36).



Espectro nº 17: RMN ¹H (500MH, CDCl₃) da mistura de diastereoisômeros **12a** e **12b**.



Espectro n° 18: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) da mistura de diastereoisômeros **12a/b**.



Espectro nº 19: Espectro na Região do Infra-vermelho (I.V). da mistura de diastereoisômeros **12a/b**.



Espectro nº 20 : Cromatograma e Espectro de Massas de Baixa resolução (EMBR) do produto 12a/b.

6.4. Oxidação do ciano-éster 12a/b com reagente de Jones modificado. Preparação do (±)3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-(cianometil)- 3-oxopropanoato de metila (13).



Preparação do reagente de Jones modificado: em um erlenmeyer de 5,0 mL foram colocados 0,1 g de CrO₃ (1,0 mmol) e 0,6 mL de água destilada. A solução foi resfriada a 0°C em banho de gelo e então foram adicionados 0,1 mL de H₂SO₄ concentrado (2 gotas). A mistura foi homogeneizada sob agitação mecânica e imediatamente utilizada. A uma solução do ciano-álcool **12a/b** (0,1g, 0,38 mmol) em 10 mL de acetona, a 0 °C, foram adicionadas 4 gotas do reagente de Jones recém preparado. Em seguida fez-se uma CCD. Então, mais 4 gotas do reagente foram adicionadas. A reação foi novamente monitorada por CCD antes de cada nova adição do oxidante. Após verificação de consumo total de material de partida, a reação foi interrompida pela adição de 1,0 mL de isopropanol, o meio reaciona foi mantido, então, sob agitação por mais 30 minutos, até que toda a coloração alaranjada do reagente de Jones desaparecesse. O bruto reacional foi então diluído com AcOEt (30 mL) e lavado com água destilada (2x 30 mL) e solução saturada de NaCl (30 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e evaporada em rotaevaporador. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano : AcOEt (1 : 1), resultando no isolamento de 13, na forma de um óleo viscoso, levemente amarelado, em 94 % de rendimento.

I.V. (Filme, v_{máx}): 2970, 2953, 2357, 2238, 1740, 1679, 1437, 1254, 1037 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,65 (d, J = 3,0Hz, 1 H arom.), 7,48 (s, 1H aromático), 6,90 (d, J = 3,0Hz, 1H arom.), 6,05 (s, 2H, OCH₂O), 4,65 (t, 1H, CO-CH-CO, J = 12,0Hz), 3,75 (s, 3H, OCH₃), 3,18-2,95 (m, 2H, α-CN).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 189,0 (Ar<u>C</u>OCH); 167,3 (<u>C</u>OOCH₃); 153,0; 148,6; 129,5; 126,0; 117,3 (<u>C</u>N); 108,5; 108,1; 102,2 (O<u>C</u>H₂O); 53,4; 49,5; 16,9 (<u>C</u>H₂CN).

EMBR (70 eV, I.E., m/z) (%): 261 (20), 149 (100), 121 (20).



Espectro $n^{\circ}21$: RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) do β -ceto-éster (±)-13.



Espectro n°22: RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) do β -ceto-éster (±)-13.



Espectro n° 23: Espectro na Região do Infra-vermelho (I.V.) do β -ceto-éster (±)-13



Espectro nº 24: Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) do β -ceto-éster (±)-

13.

6.5. Preparação diastereosseletiva do ciano-éster *anti* (12a). Redução quimiosseletiva de (±)-13 com NaBH₄.

anti-(±)-3(1,3-Benzodioxol-5-il)-20(cianometil)-3-hidroxipropanoato de metila (12a)



A uma solução do ciano-éster **13** (173 mg, 0,066mmol) em 3 mL de metanol, a 0 $^{\circ}$ C, sob agitação magnética, foi adicionado NaBH₄ (25mg, 0,066 mmol). Após adição, foi retirado o banho de gelo, e a temperatura da reação foi deixada se elevar até a ambiente. A reação foi acompanhada por CCD e após 90 minutos, observamos o consumo total do substrato. O metanol foi, então, evaporado, e o bruto reacional foi diluído com AcOEt (30 mL), lavado com água destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NH₄Cl (30 mL). A fase orgânica foi filtrada em celite, seca sob Na₂SO₄ e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por CCD preparativa eluída com Hexano:AcOEt (1 : 1), fornecendo **12 a/b**, na forma de um óleo incolor, com um rendimento de 75% e uma razão diastereoisomérica de 10 : 1, *anti : syn*.

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3462, 2958, 2916, 2247, 1736, 1602, 1504, 1489 cm⁻¹.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,87 (m, 3H arom.), 6,00 (s, 2H, O-CH₂-O), 4,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 3,08-3,03 (m, 1H, α-carbonílico), 2,62 (dd, J = 9,0 Hz e J = 17,0 Hz, 1H, α-CN,), 2,42 (dd, J = 8,0 Hz e J = 17,0 Hz, 1H, α-CN). RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,6; 148,2; 147,9; 133,2; 120; 117,4 (<u>C</u>N); 108,4; 106,3; 101,3; 73,7 (<u>C</u>H-OH); 52,8(O<u>C</u>H₃); 48,9 17,1 (<u>C</u>H₂CN). EMBR (I.E., 70 eV, *m/z*) (%); 263 (20), 151 (100), 93 (38), 65 (20).



Espectro $n^{\circ}25$: *RMN* ¹*H* (300*MHz*, *CDCl*₃) *do diastereoisômero anti-*(±)-12*a*.



Espectro nº 26: RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) do diastereoisômero anti- (\pm) -12a.



Espectro nº 27: Espectro na região do Infra-Vermelho (I.V.) do diastereoisômero anti-(±)-12 a.



Espectro nº 28: Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) do diastereoisômero anti- (±)-12 a..

6.6. Procedimento geral para a preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman sililados

Sob atmosfera de argônio foram misturados 0,1 g (0,37 - 0,52 mmol) do aduto de Baylis-Hillman, 50,0 µL de DMF (1 gota, 0,05 mL) seco, TBSCl (1,3 eq.) e 2,5 eq. de imidazol. A mistura reacional foi agitada a t.a. por um intervalo variando entre 3-6 horas. O progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após este período foram adicionados mais 50 mL de Acetato de Etila e 50 mL de água destilada. A fase orgânica foi separada e lavada com NaCl (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado em coluna de sílica (70 - 230 mesh) utilizando Hexano : AcOEt (8 : 2), como eluente. (±)-2-[1,3-Benzodioxol-5-il(dimetil-tert-butilsililoxi)metil]-2-propenoato de metila (15):



Rendimento: 90%; óleo fluido incolor.

I.V. (Filme, v_{max}): 3414, 2954, 2930, 2887, 2857, 1722, 1630, 1503, 1488, 1442, 1306, 1247, 1192 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6,85-6,79 (m, 2H arom.), 6,70 (d, 1H arom., J = 8,40 Hz), 6,22 (dd, 1H, J = 1,7Hz e J = 1,2Hz, =CH₂), 6,05 (dd, 1H, J = 1,7Hz e J = 1,2Hz, =CH₂), 5,92 (d, 1H, OCH₂O), 5,92 (d, 1H, OCH₂O), 5,51 (s largo, 1H, benzílico), 3,67 (s, 3H, OMe), 0,86 (s, 9H, *t*-Butil), 0,04 (s, 3H, CH₃), -0,09 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166,8; 147,3; 146,7; 143,9; 136,6; 123,5; 120,6; 107,7; 107,4; 100,8 (O<u>C</u>H₂O); 72,3 (<u>C</u>H-OTBS); 52,6; 25,8; 18,1 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,8 (Si-<u>C</u>H₃); -5,0 (Si-<u>C</u>H₃).

EMBR (I.E., 70 eV, *m/z*): 335 (M⁺-15), 293 (100), 187 (21), 89 (49), 59 (31), 73 (30).



Espectro n^{o} 29: *RMN* ¹*H* (250*MHz*, *CDCl*₃) *do aduto siliado* (±)-15.



Espectro n° 30: RMN ^{13}C (62,5MHz, CDCl₃) do aduto siliado (±)-15.



Espectro nº 31: Espectro na região do Infra-vermelho (I.V.) do aduto sililado (±)-15.

File : C:\HPCHEM\2\DATA\FAB115.D Operator : Rita Acquired : l2 Dec 2008 16:07 using AcqMethod AMINADOS Instrument : GC/MS Ins Sample Name: FAB 115 Misc Info : Marcelo F. André - Prof. Coelho Vial Number: 10



Espectro nº 32:Espectro de Massas de Baixa resolução (E.I, 70 eV) do aduto sililado (±)-

(±)-2-[(3-Bromofenil)(dimetil-*tert*-butilsililoxi)metil)-2-propenoato de metila (**32**).



Rendimento: quantitativo; óleo fluido levemente amarelado.

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3425, 2953, 2930, 2890, 2857, 1720, 1630, 1592. cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 7,50 (s largo, 1H arom), 7,38-7,27 (m, 2H, arom), 7,19-7,11 (m, 1H arom), 6,28 (s, largo, 1H, =CH₂), 6,09 (s, largo, 1H, =CH₂), 5,59 (s, largo, 1H, benzílico), 3,68 (s largo, 3H, OCH₃), 0,87 (s largo, 9H, *t*-butil), 0,05 (s, 3H, CH₃), 0,08 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 166,0; 145,1 (<u>C</u>=CH₂); 143,3 (C=<u>C</u>H₂); 130,4; 129,9; 129,6; 125,7; 124,4 (C-<u>C</u>H₂); 122,1 (C-Br); 72,0 (<u>C</u>H-OTBS); 51,7 (O<u>C</u>H₃); 25,8 (C(<u>C</u>H₃)₃); 18,1 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,9 (Si-CH₃); -5,0 (Si-CH₃).

EMAR (ESI, 70 eV, m/z): Calculado para $C_{17}H_{25}O_3SiNa$, 407,0654 [M + Na]⁺; encontrado 407,0464.



Espectro $n^{\circ}33$: *RMN* ¹*H*(250*MHz*, *CDCl*₃) *do aduto sililado* (±)-32



Espectro n° 34: RMN ^{13}C (62,5MHz, CDCl₃) do aduto sililado (±)-**32**



Espectro nº 35: Espectro na região do Infra-vermelho (I.V.) do aduto sililado (±)-32.



Espectro nº 36: Espectro de Massas de Alta Resolução (ESI, 70 eV) do aduto sililado (±)-

32.

(±)-2-[Dimetil-*tert*-butilsililoxi(4-nitrofenil)metil)-2-propenoato de metila (33)



Rendimento: 95%; óleo viscoso ligeiramente amarelado.

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 2954, 2877, 1720, 1608, 1524, 1439, 1255 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H arom.), 7,57 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H arom.), 6,39 (s, 1H, =CH₂), 5,87 (s, 1H, =CH₂), 5,63 (s, 1H, benzílico), 3,74 (s, 3H, OCH₃) 0,87 (s, 9H, *t*-Butila), 0,06 (s, 3H, CH₃), -0,10 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,8; 150,1; 147,2 (<u>C</u>-NO₂); 142,7; 127,5; 125,0; 123,5; 71,8 (<u>C</u>H-OTBS); 51,8; 25,4 (C(<u>C</u>H₃)₃); 18,1 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,9 (Si-<u>C</u>H₃); -5,0 (Si-<u>C</u>H₃).

EMBR (I.E., 70 eV, m/z) (%): 335 (M⁺-15 (2,5)), 293 (100), 187 (20), 89 (30), 59 (20).



Espectro n° 37: *RMN* ¹*H* (250*MHz*, *CDCl*₃) *do aduto sililado* (±)-33.



Espectro n° 38: RMN ^{13}C (62,5MHz, CDCl₃) do aduto sililado (±)-33.



Espectro n° 39: Espectro na região do Infra-vermelho (I. V.) do aduto sililado (±)-33.

File : C:\HPCHEN\2\DATA\FAB107A.D Operator : Rita Acquired : 16 Jan 2009 16:15 using AcqMethod AMINADOS Instrument : GC/MS Ins Sample Mame: FAB 107 inj Miso Info : Marcelo F. André - Prof. Coelho Vial Number: 4



Espectro nº40: Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) do aduto sililado

(±)-**33**.

(±)-2-[Dimetil-*tert*-butil-sililoxi(fenil)metil]-2-propenoato de metila (**34**):



Rendimento: 85%; óleo fluido incolor.

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 2954, 2930, 2857, 1723, 1438, 1256, 1005 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35-7,13 (m, 5H arom.), 6,21 (s largo, 1H, =CH₂), 6,03 (s largo, 1H, =CH₂), 5,57 (s, 1H, benzílico), 3,63 (s, 3H, OCH₃), 0,84 (s, 9H, *t*-Butil), 0,01 (s, 3H, CH₃), -0,15 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166,3; 143,9; 142,6; 128,0; 127,3; 127,0; 123,8; 72,7 (<u>C</u>H-OTBS); 51,5 (O<u>C</u>H₃); 25,7 (C(<u>C</u>H₃)₃); 18,1 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,9 (Si-<u>C</u>H₃); -5,0 (Si-<u>C</u>H₃).

EMBR (I.E., 70 eV, *m/z*) (%): 291(M⁺ -15 (0,5), 259 (95), 115 (30), 89 (100), 75 (25), 59 (27),



Espectro n° 41: *RMN* ¹*H* (250*MHz*, *CDCl*₃) *do aduto sililado* (±)-34.



Espectro n° 42: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do aduto sililado (±)-34.



Espectro ° 42: Espectro na região do Infra-vermelho (I.V.) do aduto sililado (±)-34.



Espectro n° 44: Espectro de Massas de Baixa resolução (I.E.,70 eV) do aduto sililado (±)-34.

6.7. Procedimento geral para a reação de Michael com aminas. Síntese dos β -amino-ésteres.

A uma solução de 0,1 g do aduto de MBH em 1mL de metanol, sob agitação magnética e atmosfera de argônio foi adicionado a amina (1 eq.). Após a adição, a reação foi mantida, sob agitação magnética, a temperatura ambiente por 18 horas. Durante esse tempo, a reação foi monitorada por CCD. Após o término, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o bruto reacional foi então purificado por cromatografia em camada delgada preparativa (CCD), utilizando como eluente a mistura éter etílico : éter de petróleo (1 : 1.5). Os diastereoisômeros foram retirados da placa, suspendidos em AcOEt e mantidos sob agitação durante 1h. Após esse tempo, a suspensão foi filtrada e o solvente orgânico evaporado sob pressão reduzida, para fornecer os respectivos β -amino-ésteres na forma de um óleo incolor ou levemente amarelado (para o caso do aduto derivado do 4-nitrobenzaldeído).

(±)-3-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-[(benzilamino-metil)-3-hidroxipropanoato de metila (24).



Rendimento: 82%; óleo incolor viscoso

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3316, 3031, 2951, 2898, 1731, 1608, 1503, 1488, 1441, 1354 cm⁻¹

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,38-7,25 (m, 5H arom), 6,84 (s largo, 1H arom), 6,75 (s largo, 2H arom), 6,00 (s, 2H, OCH₂O), 5,20 (d, 1H, benzílico, J = 5,3Hz), 3,72 (s, 2H, α-N-benzílico), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,20 (dd, 1H, β-carbonílico, J = 12Hz e J = 5,3Hz), 2,80 (dd, 1H, α-N-benzílico, J = 12Hz e J = 3,4Hz), 2,90-2,70 (m, 1H, α-carbonílico), 0,00 (TMS).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172,9; 147,6; 146,6; 138,7; 136,9; 128,6; 128,3; 127,4; 119,0; 107,9; 106,4; 100,9 (O<u>C</u>H₂O); 76,0 (<u>C</u>H-OH); 54,0 (<u>C</u>H₂-Ar); 51,9 (O<u>C</u>H₃); 51,3 (<u>C</u>H₂-NH); 47,5 (<u>C</u>HCOOCH₃), 0,00 (TMS).

EMBR (I.E., 70 eV, m/z) (%): 120 (21), 106 (50), 91 (100).



Espectro n° 45: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) da mistura de diastereoisomeros do β -amino-

éster (±)-24.



Espectro nº 46: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) da mistura de diastereoisômeros do β -

amino-éster (±)-24.



Espectro nº47: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster (±)-24.



Espectro nº 48:Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) de (±)-24

(±)-2-[(Benzilamino)metil]-3-(3-bromofenil)-3-hidroxipropanoato de metila (25)



Rendimento:84%; óleo viscoso incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3318, 2950, 1731, 1570, 1495, 1454, 1434, 1266 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm) diastereoisômero majoritário: 7,55-7,47 (2 s largo, 1H arom),7,41-7,25 (m, 6H arom + CDCl₃),7,21-7,15 (m, 2H arom), 5,13 (d, 1H benzílico, J = 4,5Hz), 3,7 (s, 2H, benzílico, α-NH), 3,60 (s, 3H, OMe), 3,03-2,86 (m, 1H, α-carbonílico), 2,75 – 2,67 (m, 2H, β-carbonílico).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) diastereoisômero majoritário: 172,8; 145,4; 138,5; 130,3; 129,8; 128,9; 128,6; 128,2; 127,4; 124,3; 122,5 (<u>C</u>-Br); 75,9 (<u>C</u>H-Br); 54,0 (NH-<u>C</u>H₂-Ar); 52,0 (O<u>C</u>H₃); 50,1 (<u>C</u>H₂-NH); 47,1 (<u>C</u>HCOOCH₃).

EMBR (I.E., 70 eV, m/z) (%): 91 (100), 106 (67), 120 (50), 65 (20).



Espectro n°49: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-25.



Espectro n° 50: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-25.



Espectro n° 51: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster (±)-25.



Espectro n° 52: Espectro de Massas (I.E., 70 eV) do β -amino-éster (±)-25.

(±)-2-[(Benzilamino)metil]-3-hidroxi-3-(4-nitrofenil)propanoato de metila (26)



Rendimento: 80%; óleo viscoso amarelo

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3316, 3029, 2952, 2851, 1731, 1605, 1520, 1436, 1347, 1268 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (d, 2H arom, J = 8,7Hz), 7,41 (d, 2H arom, J = 8,7Hz), 7,37-7,25 (m, 5H arom), 5,40 (d, 1H, benzílico, J = 5,0 Hz), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,2 (dd, 1H, α-N, J = 12,0 Hz e J = 5,3 Hz), 2,78-2,72 (m, 1H α-CO), 2,6 (dd, 1H, α-N, J = 3,2 Hz e J = 12,0 Hz), 4,2 (s largo, 1H ,OH e 1H, NH).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172,4; 150,4 (<u>C</u>-NO₂); 147,1; 138,3; 128,6; 128,5; 127,6; 126,6, 123,5, 75,7 (<u>C</u>H-OH), 53,9 (NH-<u>C</u>H₂-Ar); 52,2 (O<u>C</u>H₃); 50,4(NH-<u>C</u>H₂CH); 46,9 (<u>C</u>HCOOCH₃).

EMBR (I.E., 70 eV, *m/z*) (%): 91 (100)



Espectro n° 53: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-26.



Espectro nº 54: de RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-26.



Espectro nº 55: Espectro na região do Infravermelho (filme) do β -amino-éster (±)-26



Espectro n° 56: Espectro de Massas (I.E., 70 eV) do β -amino-éster (±)-26.

(±)-2-[(Benzilamino)metil]-3-hidroxi-3-fenilpropanoato de metila (27)



Rendimento: 81%; óleo viscoso incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3317, 3062, 3029, 2950, 2849, 1731, 1603, 1494, 1435, 1355 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,30-7,20 (m, 9H arom), 5,28 (d, J = 4,6 Hz, 1H benzilico), 3,72 (s largo, 2H, α-N-benzil), 3,65 (s largo, 3H, OCH₃), 3,20-3,10 (m, 1H, α-carbonílico), 2,80-2,70 (m, 2H, β-carbonílico).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,4; 143,1; 139,1; 128,8; 128,5; 127,6; 125,9; 76,5 (<u>C</u>HOH); 54,3 (NH-<u>C</u>H₂-Ar); 52,0 (O<u>C</u>H₃); 51,4 (NH-<u>C</u>H₂-CH); 47,4 (<u>C</u>HCOOCH₃).

EMAR (ESI, 70 eV, m/z) : calculado para $C_{18}H_{22}O_3N$, 300,1600; encontrado 300,1475.



Espectro n° 57: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-27.



Espectro n° 58: RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-27.


Espectro n° 59: Espectro na região do Infra-vermelho (filme)) do β -amino-éster (±)-27.



Espectro nº 60: Espectro de Massas de Alta Resolução (ESI, 70eV) do β -amino-éster (±)-

27.

(±)-3-(1,3-Benzodioxol-5-il)3-hidroxi-2-{[(2-feniletil)amino]metil}-propanoato de metila(28)



Rendimento: 83%; óleo viscoso incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3317, 3026, 2949, 2903, 2855, 1731, 1605, 1503, 1441, 1360 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,38-7,27 (m, 2H arom), 7,25-7,15 (m, 3H arom), 6,80 (s largo, 1H arom), 6,75-6,67 (m, 2H arom), 6,00 (s, 2H, OCH₂O), 5,08 (d, 1H, benzílico, J = 5,4Hz,), 3,65 (s, 3H, OMe), 3,18 (dd, 1H, J = 12Hz e J = 5,3Hz, β-carbonílico,), 3,1-3,06 (m, 1H, α -carbonílico), 2,9 – 2,7 (m, 1H, β-carbonílico e 2H, δ-carbonílico, 1H, NH), 2,7-2,6 (m, 2H, benzílico , β-N).

RMN¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,1; 147,9; 146,9; 139,6; 137,2; 128,9; 128,8; 126,6; 119,3; 108,1; 106,6; 101,1 (O<u>C</u>H₂O); 76,5 (<u>C</u>H-OH); 52,1 (O<u>C</u>H₃); 51,6 (NH<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 51,3 (NH-<u>C</u>H₂-CH); 48,5 (<u>C</u>HCOOCH₃); 36,3 (<u>C</u>H₂-Ar).

EMBR (I.E., 70 eV, m/z) (%):120 (67), 106 (28), 91(100), 73 (26).



Espectro n° 61: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-28.



Espectro n° 62: RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-28.



Espectro n° 63: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster (±)-28.





Espectro nº 64: Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) do β-amino-éster

(±)-28.

(±)-3-(Bromofenil)-3-hidroxi-2-{[(2-feniletil)amino]metil}-propanoato de metila (**29**)



Rendimento: 80%; óleo viscoso incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3305, 2849, 1731, 1594, 1570, 1495, 1453, 1434cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,20-6,80 (m, 9H arom.), 5,03 (d, 1H benzílico, J= 5,1Hz), 3,61 (s, 3H, OCH₃), 3,06-3,13 (m, 1H, α -carbonílico), 2,73-2,83 (m, 2H, β-carbonílico e 2H δ-carbonílico), 2,51-2,56 (t, 2H, β-N-CH₂ benzílico).

RMN ¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172,6; 145,2; 138,9; 180,4; 129,9; 128,9; 128,7; 126,5; 124,6; 122,5 (C-Br); 75,4 (<u>C</u>H-OH); 52,1 (O<u>C</u>H₃); 51,6 (NH-<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 50,6 (NH<u>C</u>H₂CH); 47,7 (<u>C</u>HCOOCH₃); 35,6 (<u>C</u>H₂-Ar).

EMAR (ESI, 70 eV, m/z) : calculado para C₁₉H₂₃O₅BrN, 392,0861; encontrado 392,0650.



Espectro n° 65: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-**29**.



Espectro n° 66: RMN ^{'3}C (125MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-**29**.



Espectro nº 67: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster (±)-29.



Espectro nº 68: Espectro de Massas de Alta Resolução (ESI, 70 eV) do β-amino-éster (±)-

29.

(±)-3-Hidroxi-3-(4-nitrofenil)-2-{[(2-feniletil)amino]metil} propanoato de metila (30)



Rendimento: 80%, óleo viscoso incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3316, 3029, 2952, 2852, 1731, 1605, 1520, 1347, 1268 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15- 8,14 (m, 4H arom *syn* + *anti*), 7,42-7,18 (m, 14H arom, anel A +anel B, *syn* + *anti*), 5,34 (d, J = 5,1Hz, 1H benzílico), 5,26 (d, J = 3,7 Hz, 1H benzílico), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,52 (s, 3H, OCH₃), 3,22 (dd, J = 12Hz e J = 5,6 Hz, 1H α-N), 3,13-3,06 (m, 1H, α-carbonílico), 3,06-2,90 (m, 1H, α-carbonílico), 3,12-266 (m, 12H, *syn* + *anti*), 2,57 (dd, J = 12Hz e J = 5,6Hz, 1H α-N).

RMN¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172,3; 172,2; 150,5 (C-NO₂); 149,5 (C-NO₂); 147,2; 139,4; 139,3; 128,7; 128,65; 128,60; 128,4; 126,7; 126,5; 126,4; 123,7; 123,6; 123,5; 123,3; 75,8; 74,6; 52,1; 51,6; 51,2 (NH-<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 51,1(NH-<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 50,5(NH-<u>C</u>H₂-CH); 50,4(NH-<u>C</u>H₂-CH); 49,1; 48,1; 36,1(<u>C</u>H₂-Ar); 36,0 (<u>C</u>H₂-Ar).

EMAR (ESI, 70 eV, m/z) : calculado para C₁₈H₂₁N₂O₅, 345,1451; encontrado 3345,1288.



Espectro n° 69: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-**30**.



Espectro nº 70: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-**30**.



Espectro n° 71: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster (±)-30.



Espectro nº 72:Espectro de Massas de Alta Resolução (ESI,, 70 eV) do β-amino-éster

(±)-**30**.

(±)-3-Fenil-3-hidroxi-2-(fenetilamino-metil)-propanoato de metila (31)



Rendimento: 78%; óleo incolor

I.V. (Filme, v_{máx}): 3313, 3060, 3027, 2949, 2851, 1730, 1495, 1453, 1435, 1357 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,30-7,20 (m, 10H arom.), 5,28 (d, J = 5Hz, 1H benzílico), 3,60 (s, 3H, OCH₃), 3,18-3,08 (m, 2H α-N), 2,90-2,70 (m, 2H, β-carbonílico, 2H, α-carbonílico e 2H, benzílico, β-N).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm) :173,1; 142,9; 139,5; 128,7; 128,5; 127,5; 126,4; 125,2; 89,3; 81,5; 76,4 (<u>C</u>H-OH); 51,9 (O<u>C</u>H₃); 51,2 (NH-<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 47,9 (NH-<u>C</u>H₂-CH); 36,1 (<u>C</u>H₂-Ar).

EMBR (I.E., 70 eV, m/z): (%) 248 (33), 204 (30), 105 (40), 91 (24), 77 (35), 56 (94), 51 (20), 42 (100).



Espectro nº 74: de RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-31.



Espectro n° 75: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster (±)-31.



Espectro nº 76: Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) do β -amino-éster

(±)-**31**.

(±)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-)-3-*tert*-butildimetil-sililoxi)-2-((benzilamino)-metil propanoato de metila (**35**):



Rendimento: 92%; óleo fluido incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3341, 3019, 2952, 2929, 2891, 2856, 1734, 1677, 1503, 1488, 1442, 1247 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,40-7,20(m, 5H arom.), 6,80 (s, 1H arom.), 6,7 (s, 2H arom), 6,00 (s, 2H, OCH₂O), 4,90 (d, 1H, benzílico, J = 6,9Hz), 3,70 (s, 2H α-N-benzílico), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 3,01-2,90 (m, 1H α-carbonílico), 2,90-2,80 (m, 2H, β-carbonílico), 0,80 (s, 9H, *t*-butil), 0,00 (s, 3H, CH₃), -0,23 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,3; 147,4; 146,8; 140,1; 136,8; 128,2; 128,0; 126,8; 119,6; 107,6; 106,8; 100,9 (O<u>C</u>H₂O); 74,7 (<u>C</u>H-OTBS); 55,8 (<u>C</u>H₂-Ar); 53,7 (NH-<u>C</u>H₂-CH); 51,4 (O<u>C</u>H₃); 47,5; 25,3 (C(<u>C</u>H₃)₃) ;18,0 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,5 (Si-<u>C</u>H₃); -5,3 (Si-<u>C</u>H₃).

EMBR (I.E., 70 eV, *m/z*)(%): 105 (33), 91 (87), 77 (30), 44 (100).

FAB177 250MHz/CDCl3 out31mfaH2



Espectro n° 77: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-35.



Espectro n° 78: RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-35.



Espectro nº 79: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster sililado

(±)-35.



Espectro n° 80:Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) do β-amino-éster

sililado (\pm)-35.

(±)-3-(3-Bromofenil)-3-*tert*-butildimetil-sililoxi)-2-((benzilamino)-metil propanoato de metila (**36**)



Rendimento: 90%; óleo fluido incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3414, 3025, 2952, 2929, 1734, 1602, 1488, 1503, 1359, 1246 cm⁻¹.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (s largo, 1H arom), 7,40-7,15 (m, 8H arom), 4,90 (d, J = 6,3 Hz, 1H benzílico), 3,72 (s, 2H α-N-benzílico), 3,55 (s, 3H, OCH₃), 3,11-3,02 (m, 1H, β-carbonílico), 2,90-2,80 (m, 1H, α-carbonílico e 1H, β-carbonílico), 0,85 (s, 9H, *t*-Butil), -0,01 (s, 3H, CH₃), -0,22 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,8; 145,7; 141,0; 131,0; 130,6; 130,4; 129,2; 127,8; 125,9; 122,1 (C-Br); 74,8 (<u>C</u>H-OTBS); 55,8 (<u>C</u>H₂-Ar); 54,2 (NH-<u>C</u>H₂-CH); 51,9 (O<u>C</u>H₃); 47,0; 26,4 (C(<u>C</u>H₃)₃); 18,3 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,6 (Si-<u>C</u>H₃); -5,3 (Si-<u>C</u>H₃). EMBR (I.E., 70 eV, *m/z*) (%): 415 (1,81), 42 (100), FAB176 250MHz/CDC13 out31mfaH3



Espectro $n^{\circ} 81$: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-**36**.



Espectro n° 82: RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-36.



Espectro n° 83: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster sililado

(±)-**36**.



Espectro nº 84:Espectro de Massas de Baixa resolução (I.E., 70eV) do β-amino-éster

sililado (±)-36.



Rendimento: 89%; óleo amarelo fluido

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3026, 2953, 2857, 1736, 1607, 1524, 1471, 1347, 1254,1167 cm⁻¹. RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (d, *J* = 8,7Hz, 2H arom.), 7,50 (d, *J* = 8,7Hz, 2H arom.), 7,37-7,13 (m, 5H arom), 5,1 (d, *J* = 6,4Hz, 1H benzílico), 3,70 (s, 2H, α-N-benzílico), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 3,12-3,00 (m, 1H α-carbonílico), 2,90-2,80 (m, 2H, α-N), 1,7 (s, 1H, NH);0,85 (s, 9H, *t*-butil), 0,01 (s, 3H, CH₃), -0,23 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172,8; 150,2; 147,2 (<u>C</u>-NO₂); 139,9; 128,3; 128,0; 127,2; 126,9; 123,4; 73,9 (<u>C</u>H-OTBS); 55,2 (<u>C</u>H₂-Ar); 53,7 (NH-<u>C</u>H₂CH); 51,6 (O<u>C</u>H₃); 46,9; 25,6 ((<u>C</u>H₃)₃C); 17,9 (<u>C</u> (CH₃)₃); -4,6 (Si-<u>C</u>H₃); -5,3 (Si-<u>C</u>H₃).

EMAR (ESI, 70 eV, m/z): calculado para C₂₄H₃₅N₂O₅Si, 459,2315; encontrado 459,2390.



Espectro nº 86: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-37.



Espectro nº 87: Espectro na região do Infravermelho (filme) do β -amino-éster sililado

(±)-**37**.



Espectro nº 88: Espectro de Massas de Alta Resolução (ESI, 70eV) do β -amino-éster sililado (±)-37.

(±)-Fenil-3-(*tert*-butildimetil-sililoxi)-2-((benzilamino)-metil propanoato de metila (**38**).



Rendimento: 90%; óleo incolor fluido

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3350, 3029, 2952, 2856, 1735, 1454, 1362, 1254 cm⁻¹.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,30-7,20 (m, 10H arom.), 4,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H benzílico), 3,72 (s, 2H α-N-benzílico), 3,50 (s, 3H, OMe), 3,12-3,02 (m, 1H α-carbonílico), 2,95-2,85 (m, 2H β-carbonílico), 1,7 (s, 1H, NH); 0,85 (s, 9H, *t*-butil), 0,01 (s, 3H, CH₃), -0,25 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,8; 143,5; 141,2; 129,4; 129,2; 128,6; 127,5; 126,8; 75,3 (<u>C</u>H-OTBS); 56,0 (<u>C</u>H₂-Ar); 53,9 (NH-<u>C</u>H₂CH)); 51,6 (O<u>C</u>H₃); 47,8 (OTBS-CH-<u>C</u>H-COOCH₃); 26,0 (C(<u>C</u>H₃)₃); 18,5 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,3 (Si-<u>C</u>H₃), -5,2 (Si-<u>C</u>H₃). EMBR (I.E., 70 eV, *m/z*) (%):120 (55), 106 (33), 91 (100), 73 (25).



Espectro nº 89: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-38.



Espectro nº 90: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-38.



Espectro n° 91: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster sililado

(±)-**38**.

File : C:\HECHEM\2\DATA\204A.D Operator : Rita Acquired : 31 Jan 2009 10:23 using AcqMethod AMINADOS Instrument : GC/MS Ins Sample Mame: 204 A 30/01/09 Misc Info : Marcelo Vial Number: 27



Espectro nº 92: Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70eV) do β-amino-éster sililado (±)-38.

(±)-3-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il-)-3-*tert*-butildimetilsililoxi)-2-((fenetilamino)-metil propanoato de metila (**39**)



Rendimento: 90%; óleo fluido levemente amarelado

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3341, 3019, 2952, 2891, 1734, 1677, 1503, 1442, 1359, 1247 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,35-7,12 (m, 5H arom.),6,80 (s largo, 1H arom), 6,70 (s, 2H arom.), 6,00 (s, 2H, OCH₂O), 4,90 (d, J = 7,1 Hz, 1H benzílico), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 3,09-2,90 (m, 1H β-carbonílico), 2,90-2,78 (m, 2H α-N e 1H α-carbonílico), 2,70-2,65 (m, 2H β-N-benzílico e 1H, α-N), 0,87 (s, 9H, *t*-butil), 0,01 (s, 3H, CH₃), -0,21 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62,5 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,3; 147,4; 146,8; 140,0; 136,7; 128,3; 126,0; 119,6; 107,6; 106,8; 100,9 (O<u>C</u>H₂O); 74,7 (<u>C</u>H-OTBS); 55,7; 51,4 (NH-<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 51,0 (NH-<u>C</u>H₂-CH); 47,7; 36,3 (<u>C</u>H₂-Ar); 25,7 (C(<u>C</u>H₃)₃); 18,0 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,5 (Si-<u>C</u>H₃); -5,2 (Si-<u>C</u>H₃).

EMAR (ESI,70 eV, *m/z*) : calculado para C₂₆H₃₈O₃NSi, 472,2519; encontrado 472,2605.



Espectro n° 93: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-39.



Espectro nº 94: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster (±)-39.



Espectro n°95: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster sililado

(±)-**39**.



Espectro nº 96: Espectro de Massas de Alta Resolução (ESI, 70 eV) do β -amino-éster

sililado (±)-**39**.

(±)-3-(3-Bromofenil)-3-*tert*-butildimetilsililoxi)-2-((fenetilamino)-metil propanoato de metila (**40**)



Rendimento: 93%; óleo fluído incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3343, 2954, 2928, 2856, 2360, 2342, 1594, 1496, 1471, 1263 cm⁻¹.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,45 (s largo, 1H arom.), 7,42-7,38 (m, 1H arom.), 7,23-7,10 (m, 7H arom), 4,90 (d, J = 6,6 Hz, 1H benzílico), 3,50 (s, 3H, OMe), 3,10-3,00 (m, 1H α-carbonílico), 2,90-2,70 (m, 2H benzílico, β-N e 4H, α-N), 1,75 (s largo, 1H, NH), 0,90 (s, 9H, *t*-butil), 0,00 (s, 3H, OCH₃), -0,22 (s, 3H, OCH₃).

RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,3; 145,4; 140,2; 130,8; 129,9; 129,7; 128,9; 128,6; 126,3; 125,1; 122,4 (C-Br); 74,4 (<u>C</u>H-OTBS); 55,5; 51,7 (NH-<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 51,3 (NH-<u>C</u>H₂-CH); 47,5; 36,5 (<u>C</u>H₂-Ar); 25,9 (C(<u>C</u>H₃)₃); 18,2 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,3 (Si-<u>C</u>H₃); -5,3 (Si-<u>C</u>H₃).

EMBR (I.E. 70 eV, m/z) (%): 398 (20), 327 (37), 299 (42), 217 (25), 115 (35), 75 (100), 59 (20), 44 (65).



Espectro n° 97: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-40.



Espectro nº 98: RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-**40**.





Espectro nº 99:Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) do β-amino-éster

sililado (±)-40.



Espectro nº 100: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster sililado

(±)-**40**.

(±)-3-(4-Nitrofenil)-3-*tert*-butildimetil-sililoxi)-2-((fenetilamino)-metil propanoato de metila (**41**)



Rendimento: 92%; óleo fluido ligeiramente amarelado

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 2952, 2857, 1736, 1606, 1524, 1435, 1347, 1254, 1167 cm⁻¹.

RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,15 (d, J = 8,7Hz, 2H arom.), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H arom.), 7,30-7,10 (m, 5H arom), 5,10 (d, J = 6,6Hz 1H benzílico), 3,5 (s, 3H, OCH₃), 3,1-2,9 (m, 1H α-carbonílico), 2,9-2,6 (m, 2H α-N, 2H, β-carbonílico e 2H, β-N-benzílico), 0,87 (s, 9H, *t*-butil), 0,05 (s, 3H, CH₃), -0,22 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62,8 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172,7; 150,2; 147,3 (C-NO₂); 139,8; 128,6; 128,4; 127,2; 126,1; 123,4; 73,9 (<u>C</u>H-OTBS); 55,1; 51,6 (NH-<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 51,0 (NH-<u>C</u>H₂-CH₃); 47,4; 36,2 (<u>C</u>H₂-Ar); 26,2 (C(<u>C</u>H₃)₃); 18,0 (<u>C</u>(CH₃)₃); -4,6 (Si-<u>C</u>H₃); -5,2 (Si-<u>C</u>H₃). EMBR (I.E., 70 eV, *m/z*) (%): 376, 105 (100).



Espectro n° 101: RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-41.



Espectro nº 102: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-41.



Espectro nº 103: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster sililado

 $(\pm)-41.$

File : C:\HPCHEM\2\DATA\FAB166.D Operator : Rita Acquired : 12 Dec 2008 10:22 using AcqMethod AMINADOS Instrument : GC/MS Ins Sample Name: FAB 166 Furo Misc Info : Marcelo F. André - Prof. Coelho Vial Number: 1



Especttro nº 104: Espectro de Massas de Baixa Resolução (I.E., 70 eV) do β-amino-éster sililado (±)-41.

(±)-Fenil-3-(tert-butildimetilsililoxi)-2-((fenetilamino)-metil propanoato de metila (42)



Rendimento: 91%; óleo fluido incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3027, 2951, 2929, 2856, 2360, 1734, 1495, 1364, 1253, 1165 cm⁻¹ RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,47-7,10 (m, 10H arom.), 4,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H benzílico), 3,45 (s, 3H, OCH₃), 3,15-3,05 (m, 1H β-N-benzílico), 2,95-2,65 (m, 1H, αcarbonílico ,4H α-N, 1H, β-N), 1,00 (s, 9H, *t*-butil), 0,02 (s, 3H, CH₃), -0,25 (s, 3H, CH₃). RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173,3; 142,6; 141,8; 140,1; 140,0; 129,5; 128,6; 1284,4; 128,3; 128,0; 127,5; 126,3; 74,0 (CH-OTBS); 55,5; 51,9 (NH-<u>C</u>H₂-CH₂-Ar); 51,4 (NH-<u>C</u>H₂-CH); 51,1; 45,6; 36,3 (CH₂-Ar); 26,0 ((CH₃)₃C); 18,0 (C (CH₃)₃); -4,6 (Si-<u>C</u>H₃); -5,3 (Si-<u>C</u>H₃).

EMBR (I.E.,70 eV, m/z) (%): (M⁺-15, 412), 336 (36), 204 (42), 105 (24), 89 (20), 75 (24), 42 (100).



Espectro n°105: RMN ¹H(250MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-42.



Espectro n° 106: RMN ¹³C (62,5MHz, CDCl₃) do β -amino-éster sililado (±)-42.


Espectro n° 107: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) do β -amino-éster sililado (\pm) -42.

File : C:\HPCHEM\2\DATA\FAB203.D Operator : Rita Acquired : 16 Jan 2009 13:54 using AcqMethod AMINADOS Instrument : GC/MS Ins Sample Name: FAB 203 Misc Info : Marcelo F. André - Prof. Coelho Vial Number: 7



Espectro n° 108:Espectro de Massas de Baixa Resolução (I. E., 70 eV) do β-amino-éster sililado (±)-42.

6.8. Procedimento geral para a síntese da 1,3 Oxazin-2-ona (43)



O β-amino-éster foi deixado por 60 minutos sob alto vácuo. A uma solução do βamino-éster em 0,5mL de CH₂Cl₂, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, 0°C, foi adicionado uma solução de 0,5 equivalente de trifosgênio em 0,3 mL de CH₂Cl₂. O balão foi lavado com duas porções de CH₂Cl₂. A reação foi acompanhada por CCD e após 40 minutos, a reação foi interrompida. Inicialmente, o meio reacional foi diluído com 30 mL de CH₂Cl₂. A fase aquosa foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL) e, em seguida seca sob MgSO₄. O bruto reacional foi purificado em CCD, utilizando com eluente uma solução de Hexano : AcOEt (65 : 35) para fornecer um óleo incolor com rendimento de 87%. (±)-3-Benzil-2-oxo-6-fenil-1,3-oxazinano-5 carboxilato de metila (44):



Rendimento : 87 %, óleo incolor

I.V. (Filme, $v_{máx}$): 3381, 3060, 3031, 2953, 1737, 1702, 1484, 1451, 1250, 700 cm⁻¹. RMN ¹H (250MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.20-6,98 (m, 10H, arom.), 5,11 (d, 1H, benzílico, *J* = 8Hz), 4,43-4,22 (dd, 1H, α-N-benzilíco, *J* = 15Hz), 3,17-3,12 (dd, 1H, α-N-β-carbonílico, *J* = 10,5Hz e *J* = 8,5Hz), 2,74-2,70 (dd, 1H, α-N-β-carbonílico, *J* = 11Hz e *J* = 5,5 Hz), 2,61-2,58 (dq, 1H, α-carbonílico, *J* = 10,5 Hz e *J* = 5,5Hz), 2,94(s, 3H, OCH₃). RMN ¹³C (125MHz, CDCl₃) δ (ppm):169,8 (COOCH₃); 152,6 (OCONH); 137,4; 136,5; 129,4; 129,6; 126,5; 78,5 (OCH-Ar); 53,4 (N-CH₂-Ar); 51.7 (OCH₃), 48.3 (N-CH₂CH); 45,1 (CHOOCH₃).

EMBR (I.E., 70 eV, m/z) (%): 119 (100), 91 (85), 131 (28)

EMAR (ESI, 70 eV, m/z) : calculado para C₁₉H₁₉O₃N, 326,1392; encontrado 326,1261.



Espectro n° 109: RMN ¹H(500MHz, CDCl₃) da 1,3-Oxazina-2-ona (±)-44.



Espectro n° 110: *RMN* ¹³*C* (125,7*MHz*, *CDCl*₃) *da* 1,3-*Oxazina*-2-*ona* (±)-44.







Espectro nº 113: Espectro na região do Infra-vermelho (filme) da 1,3-Oxazina-2-ona_(±)-

44.



Espectro nº 114: Espectro de Massas de Baixa Resolução (I. E., 70 eV) da 1,3-Oxazina-2-ona (±)-44.



Espectro nº 115: Espectro de Massas de Alta Resolução (ESI, 70 eV) da 1,3-Oxazina-2-

ona (±)-**44**.