



**Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica**



1150056516



IQ

T/UNICAMP P838s 2

Dissertação de Mestrado

**“Síntese de Aminoésteres a partir de adutos
de Baylis- Hillman: Precursores de
Aminoácidos não Proteinogênicos”**

Ricardo Silva Porto

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho

Junho de 2003

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

P838s

Porto, Ricardo Silva.

Síntese de aminoésteres a partir de adutos de
Baylis-Hillman: precursores de aminoácidos não
proteínogênicos / Ricardo Silva Porto. — Campinas,
SP: [s.n], 2003.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho

Dissertação (Mestrado) – Universidade
Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Baylis-Hillman. 2. Epóxidos. 3. Aziridinas.
4. Aminoácidos. I. Coelho, Fernando Antonio
Santos. II. Universidade Estadual de Campinas.
III. Título.

UNIDADE	I Q
Nº CHAMADA	17000161
P838s	
V	EX
TOMBO BC	56516
PROC.	16-12-4/03
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	07/10/03
Nº CPD	

0000192034 - 9

516 10
205332

*“Dedico esse trabalho aos meus
pais Marli e Concesso e aos meus
irmãos Cláudio e Cínthia”*

Agradeço

- A Deus pela vida
- Ao Prof. Dr. Fernando Coelho, não só pela oportunidade de realizar este trabalho sob sua excelente orientação, mas especialmente pelo exemplo de profissionalismo, conduta e amizade durante estes anos
- Aos meus pais Concesso e Marli e aos meus irmãos Cinthia e Cláudio por todo o apoio e incentivo durante a realização deste trabalho, e também por estarem sempre presentes apesar da distância
- À Viviane pelo carinho e amizade
- Aos amigos do grupo Demetrius, Cristiano, Elizandra, Patrícia, Sandra, Gabriel, Edicléia, Gaspar, Valéria, Cesar, Bruno, Andréia e Giordano pelas discussões, reuniões, confraternizações e sobretudo pela convivência durante estes anos
- Aos amigos e colegas dos laboratórios vizinhos e ao Marcelo pela amizade
- Aos professores do Instituto de Química que contribuíram para a minha formação
- A todos os funcionários do Instituto de Química que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho
- À FAPESP e ao CNPQ pelo auxílio financeiro

Curriculum Vitae

- **1 - Dados Pessoais**

Nome: Ricardo Silva Porto

Endereço Residencial: Rua Barreto Leme 1083, apto 64, centro – Campinas/SP.
CEP 13010-201.

Telefone/e-mail: (19) 3788 3114/91769045 – rporto@iqm.unicamp.br

Naturalidade: Caratinga/MG

- **2 -Formação Acadêmica**

1996-2000 Bacharel em Química
Universidade Federal de Juiz de Fora
Juiz de Fora – MG

2001-2003 Mestrado em Química
Universidade Estadual de Campinas
Campinas – SP

- **3 – Formação Complementar**

1998-1999 Bolsista de monitoria da disciplina Cálculo Diferencial e Integral II
Instituição: UFJF/ Depto de Matemática.
Juiz de Fora – MG

2000-2000 Professor de Química/ensino médio
Instituição: Escola Estadual Clorindo Burnier
Juiz de Fora – MG

2000-2001 Bolsista de Iniciação Científica

Instituição: UFJF/Depto de Química

Área de Concentração: Química Orgânica

Juiz de Fora - MG

• **4 – Trabalhos apresentados em congressos**

1 - Porto, R. S., Coelho, F. A. S.

Estudos visando a utilização de adutos de Baylis-Hillman na síntese de aminoácidos não proteinogênicos In: 25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2002, Poços de Caldas.

25ª Reunião Anual da SBQ - Livro de Resumos, 2002.

2 - Porto, R. S., Souza, M. V N., Almeida, M. V., Siqueira, F. A.

Síntese de Derivados Iodados do L-Quebrachitol In: IX Seminário de Iniciação Científica da UFJF, 2002, Juiz de Fora/MG.

IX Seminário de Iniciação Científica da UFJF - Livro de Resumos, 2002.

3 - Porto, R. S., Almeida, M. V., Figueiredo, R. M., Silva, A. D., Siqueira, F. A.

Síntese de Análogos do mio-inositol In: 53ª Reunião Anual da SBPC, 2001, Salvador/Ba.

53ª Reunião Anual da SBPC - Livro de Resumos, 2001.

4 - Porto, R. S., Almeida, M. V., Figueiredo, R. M.

Síntese de Análogos do mio-inositol In: VIII Seminário de Iniciação Científica da UFJF, 2000, Juiz de Fora/MG.

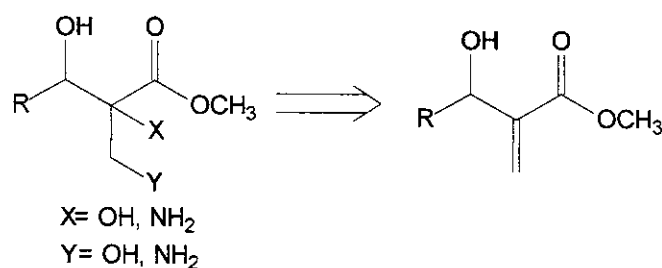
VIII Seminário de Iniciação Científica da UFJF - Livro de Resumos, 2000.

**** Trabalho Premiado com o 1º lugar no VIII Seminário de Iniciação Científica da UFJF.***

Resumo

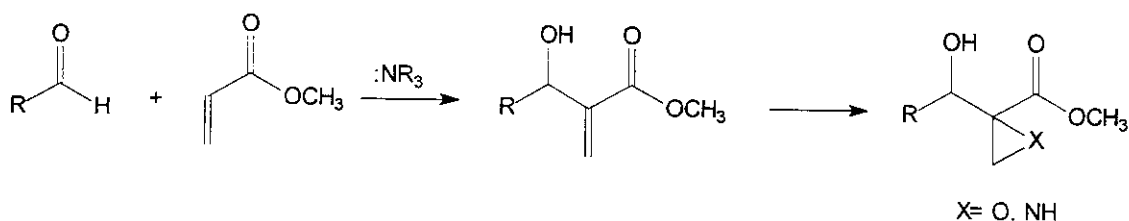
Proteínas e peptídeos constituem unidades estruturais de elevada importância para a manutenção de vários processos biológicos vitais. O uso de aminoácidos estruturalmente modificados, ditos não proteinogênicos, na compreensão de vários processos biológicos é uma estratégia de grande valia na pesquisa químico-biológica.

O grande interesse biológico desses aminoácidos não proteinogênicos associado ao nosso interesse em explorar os adutos de Baylis-Hillman como substratos para a sua preparação nos levou a desenvolver esse trabalho que têm por objetivo preparar α - e β -aminoácidos com centros quaternários em posição α - (figura).



Figura

No nosso entender, aminoésteres como mostrado acima podem ser obtidos a partir da abertura de anéis de epóxidos e aziridinas com nucleófilos convenientes. Estes epóxidos e aziridinas por sua vez podem ser preparados a partir do aduto de Baylis-Hillman resultante da reação entre uma olefina elétron-deficiente (α,β -insaturada) e um aldeído sob a influência de um catalisador, geralmente uma amina terciária (esquema).



Esquema

Neste trabalho, descrevemos os resultados referentes a preparação de aminoésteres a partir de adutos de Baylis-Hillman, através das duas estratégias propostas. Na primeira rota, um epóxido, facilmente preparado a partir de um aduto de Baylis-Hillman, foi usado como substrato em reações de aberturas nucleofílicas utilizando aminas como nucleófilos. Na segunda, nos concentramos na preparação de uma aziridina que seria utilizada como substrato para abertura nucleofílica com nucleófilos de oxigênio.

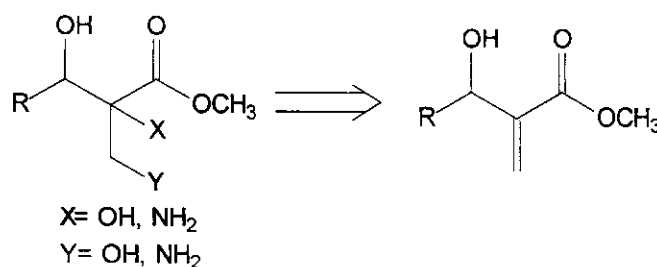
Vários β -aminoésteres foram preparados utilizando a primeira estratégia. Por outro lado, a preparação de uma aziridina a partir do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído foi possível, entretanto os rendimentos são modestos, apesar de nossos esforços em otimizá-los.

Até onde vai o nosso conhecimento, descrevemos neste trabalho os primeiros resultados referentes à preparação de aziridinas a partir de um aduto de Baylis-Hillman.

Abstract

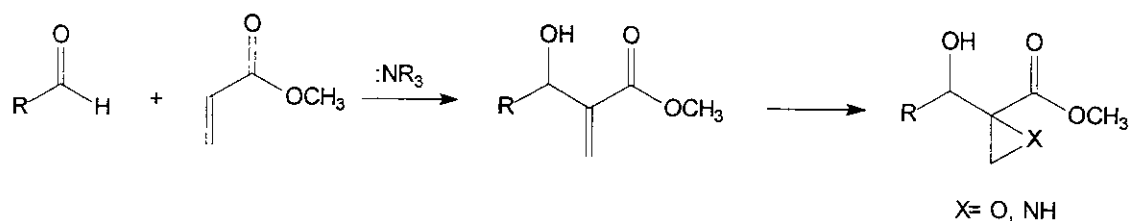
Proteins and peptides are important structural units for the maintenance of several vital biologic process. The use of structurally modified amino acids, said non proteinogenics, in the comprehension of biological process is a strategy of great value in the chemical and biological research areas.

The great biological relevance of these non proteinogenic amino acids associate with our interest to explore Baylis-Hillman adducts as substrate to prepare them, led us to develop this work wich has been based on the preparation of α - β -amino acids bearing a quaternary center in α -position (figure).



Figure

In this work, we describe our results concerning to the synthesis of non proteinogenic amino acids from Baylis-Hillman adducts. We have tried two synthetic strategies. In the first one, an epoxide, easily prepared from Baylis-Hillman adducts, was used as substrate in a nucleophilic opening reaction using amines as nucleophile. In the second one, we tried to use an aziridine as substrate for the opening reaction (scheme).



Scheme

Several different β-aminoesters has been prepared using the first strategy. Unfortunately, the preparation of aziridines from Baylis-Hillman adducts was possible, however the chemical yields are very poor, despite our efforts to optimize them.

As far as we know, we describe in this work the first results concerning the direct preparation of aziridines from Baylis-Hillman adducts.

Índice Geral

1 – Introdução	1
1.1 – Estratégias de modificação de aminoácidos	4
2 – Objetivos	9
3 – A Reação de Baylis-Hillman	12
3.1 – Definição	12
3.2 – Mecanismo de reação	13
3.3 – Versão Assimétrica	18
3.3.1 – Olefinas quirais	18
3.3.2 – Aldeídos quirais	19
3.3.3 – Catalisadores quirais	19
3.4 – Precedentes	20
4 – Resultados e Discussão	22
4.1 – Preparação dos adutos de Baylis-Hillman	22
4.2 – Formação de Epóxidos	25
4.2.1 – Epoxidação de Weitz-Scheffer	25
4.2.2 – Hipoclorito de Sódio	29
4.2.3 – Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico	33
4.2.4 – Determinação da Estereoquímica relativa do epóxido	38
4.3 – Abertura de Epóxidos	42
4.4 – Formação de Aziridinas	52
5 – Conclusões	59

6 – Parte Experimental	60
6.1 – Considerações Gerais	60
6.2– Preparação do aduto de Baylis-Hillman <u>24</u>	62
6.3 – Preparação do composto <u>25</u>	64
6.4 – Preparação do aduto de Baylis-Hillman acetilado <u>28</u>	65
6.5– Preparação do epóxido <u>29</u>	68
6.6– Preparação do aduto de Baylis-Hillman sililado <u>30</u>	71
6.7– Preparação do aduto de Baylis-Hillman reduzido <u>31</u>	73
6.8 – Preparação do epóxido <u>32</u>	75
6.9 – Preparação do epóxido <u>33</u>	77
6.10 – Preparação do acetal <u>34</u>	78
6.11 – Preparação da mistura de compostos <u>35</u> + <u>36</u>	79
6.12 – Preparação do composto <u>37</u>	80
6.13 – Preparação dos aminoésteres <u>38</u> + <u>39</u>	81
6.14 – Preparação da azida <u>41</u>	84
6.15 – Preparação da aziridina <u>42</u>	85
6.16 – Tratamento dos resíduos gerados no laboratório	86
6.16.1 – Solventes	86
6.16.2 – Sílica	86
6.16.3 – Agentes secantes	87
6.16.4 – Frações aquosas	87
7 – Espectros	88

Índice de Esquemas

1 - Síntese de aminoácidos não proteinogênicos a partir de um éter de bislactima	5
2 - Sequência geral utilizada na síntese de aminoácidos não proteinogênicos	9
3 - A reação de Baylis-Hillman	13
4 - Mecanismo da reação de Baylis-Hillman	14
5 - Mecanismo da reação de Baylis-Hillman entre a crotonitrila e o benzaldeído	17
6 - Preparação dos adutos de Baylis-Hillman	22
7 - Epoxidação de Sharpless sobre adutos de Baylis-Hillman	25
8 - Epoxidação sobre o aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído com peróxido de Hidrogênio	26
9 - Hidrólise do éster do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído	28
10 - Epoxidação sobre o aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído com <i>terc</i> -butil-hidroperóxido	28
11 - Epoxidação do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído com hipoclorito de sódio	29
12 - Epoxidação do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído acetilado com hipoclorito de sódio	31
13 - Preparação de epóxidos utilizando hipoclorito de sódio	32
14 - Epoxidação sobre ácoois alílicos utilizando MCPBA	34
15 - Preparação do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído na forma de um álcool alílico	35

16 - Epoxidação do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído na forma de um álcool alílico com MCPBA	36
17 - Epoxidação sobre os adutos de Baylis-Hillman na forma de um álcool alílico	37
18 - Formação do acetal do epóxido 32b	39
19 - Hidrólise ácida do epóxido	42
20 - Fatores que regem a abertura de epóxidos catalizada por ácido	43
21 - Abertura do epóxido do benzaldeído com azida de sódio	43
22 - Abertura do epóxido do benzaldeído com benzilamina	46
23 - Abertura do epóxido do benzaldeído com anilina	46
24 - Tentativa de abertura do epóxido do benzaldeído com metilamina	47
25 - Abertura do epóxido do benzaldeído com anilina na presença de BiCl_3	48
26 - Abertura dos epóxidos oriundos dos adutos de Baylis-Hillman acetilados com anilina na presença de BiCl_3	50
27 - Abertura do epóxido 32a com azida de sódio	51
28 - Reação de Baylis-Hillman sobre um aldeído portando uma aziridina	52
29 - Aziridinação utilizando tosiliminoiodobenzeno	53
30 - Mecanismo proposto para a aziridinação	53
31 - Aziridinação sobre o aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído	54
32 - Mecanismo proposto para a oxidação do álcool secundário	56
33 - Tentativas de aziridinação sobre os adutos de Baylis-Hillman protegidos	57
34 - Tentativa de aziridinação do aduto de Baylis-Hillman reduzido	58

Índice de Figuras

1 – Exemplos de peptídeos bioativos	2
2 – Incorporação de uma metila em um aminoácido	4
3 - Aminoácidos não proteinogênicos modificados no anel aromático	5
4 - Estrutura do glicopeptídeo Vancomicina	6
5 - Inversão da configuração absoluta em aminoácidos não proteinogênicos	7
6 - Aminoácido conformacionalmente restringido derivado da estatina	8
7 - Adutos de Baylis-Hillman propostos neste trabalho	11
8 - Possíveis enolatos intermediários da reação de Baylis-Hillman	16
9 - Acrilato derivado do auxiliar de Oppolzer	19
10 - Catalisador quiral usado em reações de Baylis-Hillman	20
11 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>24a</u>	23
12 - Mecanismo de epoxidação utilizando peróxidos	26
13 - Cromatograma do epóxido <u>25</u>	27
14 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>27</u>	30
15 - Cromatograma do composto <u>29a</u>	31
16 - Cromatograma do epóxido <u>29d</u>	33
17 - Mecanismo de epoxidação com ácidos peroxicarboxílicos	33
18 - Cromatograma do composto <u>32a</u>	36
19 - Modelo proposto para a epoxidação do composto <u>31</u>	38
20 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>34</u>	39
21 - Experimentos de NOE do acetal derivado do epóxido <u>32b</u>	40

22 - Estereoquímica proposta para o epóxido <u>32b</u>	41
23 - Espectro de RMN ^1H da mistura de compostos <u>35</u> + <u>36</u>	44
24 - Cromatograma da mistura de compostos <u>38a</u> + <u>39a</u>	49
25 - Modelo proposto para o ataque nucleofílico sobre o carbono quaternário	49
26 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>42</u>	55
27 - Mecanismo proposto para a hidrólise do grupo protetor	58
28 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>24a</u>	89
29 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>24b</u>	90
30 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>24c</u>	91
31 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>24d</u>	92
32 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>25</u>	93
33 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>25</u>	94
34 - Espectro de IV do composto <u>25</u>	95
35 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>28a</u>	96
36 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>28b</u>	97
37 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>28c</u>	98
38 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>28d</u>	99
39 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>29a</u>	100
40 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>29a</u>	101
41 - Espectro de massa do composto <u>29a</u>	102
42 - Espectro de IV do composto <u>29a</u>	103
43 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>29b</u>	104
44 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>29c</u>	105

45 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>29c</u>	106
46 - Espectro de massas do composto <u>29c</u>	107
47 - Espectro de IV do composto <u>29c</u>	108
48 - Espectro de IV do composto <u>29c</u>	109
49 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>30a</u>	110
50 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>30a</u>	111
51 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>30b</u>	112
52 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>30c</u>	113
53 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>31a</u>	114
54 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>31b</u>	115
55 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>31b</u>	116
56 - Espectro de massas do composto <u>31b</u>	117
57 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>31c</u>	118
58 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>31c</u>	119
59 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>32a</u>	120
60 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>32a</u>	121
61 - Espectro de massa do composto <u>32a</u>	122
62 - Espectro de IV do composto <u>32a</u>	123
63 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>32b</u>	124
64 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>32b</u>	125
65 - Espectro de massa do composto <u>32b</u>	126
66 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>32c</u>	127
67 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>32c</u>	128

68 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>34</u>	129
69 - Espectro de NOE do composto <u>34</u>	130
70 - Espectro de NOE do composto <u>34</u>	131
71 - Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros <u>35</u> + <u>36</u>	132
72 - Espectro de RMN ^{13}C da mistura de regioisômeros <u>35</u> + <u>36</u>	133
73 - Espectro de massa da mistura de regioisômeros <u>35</u> + <u>36</u>	134
74 - Espectro de IV do composto da mistura de regioisômeros <u>35</u> + <u>36</u>	135
75 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>41</u>	136
76 - Espectro de IV do composto <u>41</u>	137
77 - Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros <u>38a</u> + <u>39a</u>	138
78 - Espectro de RMN ^{13}C da mistura de regioisômeros <u>38a</u> + <u>39a</u>	139
79 - Espectro de massa da mistura de regioisômeros <u>38a</u> + <u>39a</u>	140
80 - Espectro de IV da mistura de regioisômeros <u>38a</u> + <u>39a</u>	141
81 - Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros <u>38b</u> + <u>39b</u>	142
82 - Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros <u>38c</u> + <u>39c</u>	143
83 - Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros <u>38d</u> + <u>39d</u>	144
84 - Espectro de RMN ^1H do composto <u>42</u>	145
85 - Espectro de RMN ^{13}C do composto <u>42</u>	146
86 - Espectro de massa do composto <u>42</u>	147
87 - Espectro de IV do composto <u>42</u>	148

Índice de Tabelas

1 - Relação entre substituintes em acrilatos e tempos reacionais	15
2 - Resultados da reação de Baylis-Hillman com aldeídos aromáticos e alifáticos na presença de ultrassom	21
3 - Rendimentos das reações de Baylis-Hillman	22
4 - Dados espectroscópicos dos adutos de Baylis-Hillman	24
5 - Rendimentos e diastereosseletividades dos epóxidos obtidos a partir do álcool alílico	37
6 - Rendimentos das reações de abertura de epóxidos utilizando Azida de Sódio	45
7 - Rendimentos das reações de abertura dos epóxidos com anilina em BiCl_3	50
8 - Rendimentos das reações de aziridinação sobre o aduto de Baylis-Hillman <u>24a</u>	54

Lista de Abreviaturas

Ac – acetil

BiCl₃ – cloreto de bismuto

CCD – cromatografia em camada delgada

CeCl₃.7H₂O – cloreto de cério hepta-hidratado

CG – cromatografia gasosa

DIBAL-H – hidreto de diisobutil-alumínio

DMF - dimetilformamida

H₂O₂ – peróxido de hidrogênio

IV – infravermelho

MCPBA – ácido *m*-cloroperbenzóico

NaOCl – hipoclorito de sódio

NOE – efeito nuclear Overhauser

PhI=NTs – tosyliminoiodobenzeno

PMB – para-metoxi-benzil

RMN ¹H – ressonancia magnética nuclear de hidrogênio

RMN ¹³C – ressonancia magnética nuclear de carbono 13

TBAF – fluoreto de tetra *n*-butilamônio

TBHP – *terc*-butil-hidroperóxido

TBS – *terc*-butildimetilsilano

TBDPS – *terc*-butildifenilsilano

THF – tetraidrofurano

1 - Introdução

Os aminoácidos desempenham um importante papel no metabolismo dos seres vivos pois são blocos fundamentais utilizados na síntese de proteínas e peptídeos. Constituídos a partir de um repertório de 20 aminoácidos, geralmente denominados aminoácidos-padrão, esses peptídeos e proteínas são responsáveis por várias funções biocatalíticas, estruturais e por geração e transmissão de impulsos nervosos¹.

Enquanto as proteínas são importantes componentes dos tecidos, os peptídeos podem funcionar como hormônios, neurotransmissores e neuromoduladores. Muitos desses peptídeos estão presentes tanto nos tecidos neuronais quanto em outros tecidos do organismo humano. Somatostatina, substância P, colecistocinina, endorfina, encefalinas, angiotensina II e endotelina são exemplos de peptídeos bioativos² (figura 1).

Ao se ligarem a um determinado receptor de uma membrana celular, esses neuromoduladores, neurotransmissores ou hormônios influenciam na comunicação célula a célula e controlam uma série de funções vitais tais como o metabolismo, a defesa imunológica, a digestão, a respiração, a sensibilidade à dor, a reprodução, o comportamento social e o nível de eletrólitos presentes na célula¹⁻³.

Nas três últimas décadas, o conhecimento do papel desempenhado pelas proteínas e peptídeos no ser humano teve um crescimento significativo, o que permitiu o desenvolvimento de abordagens racionais que visam conhecer as razões de algumas patologias ligadas às disfunções do metabolismo de proteínas e peptídeos².

¹ a) Stryer, L. In *Biochemistry*, Third Edition, 1988, Stanford University, capítulo 3, páginas 15-42; b) Voet, D.; Voet, J.G. In *Biochemistry*, Second Edition, John Wiley and Sons, 1995, New York, capítulo 5, páginas 56-70.

² Krogsgaard-Larsen, P.; Liljefors, T.; Madsen, U. In *A Textbook of Drug Design and Development*, 1991, Harwood Academic Publishers.

³ Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1993, 32, 1244-1267.

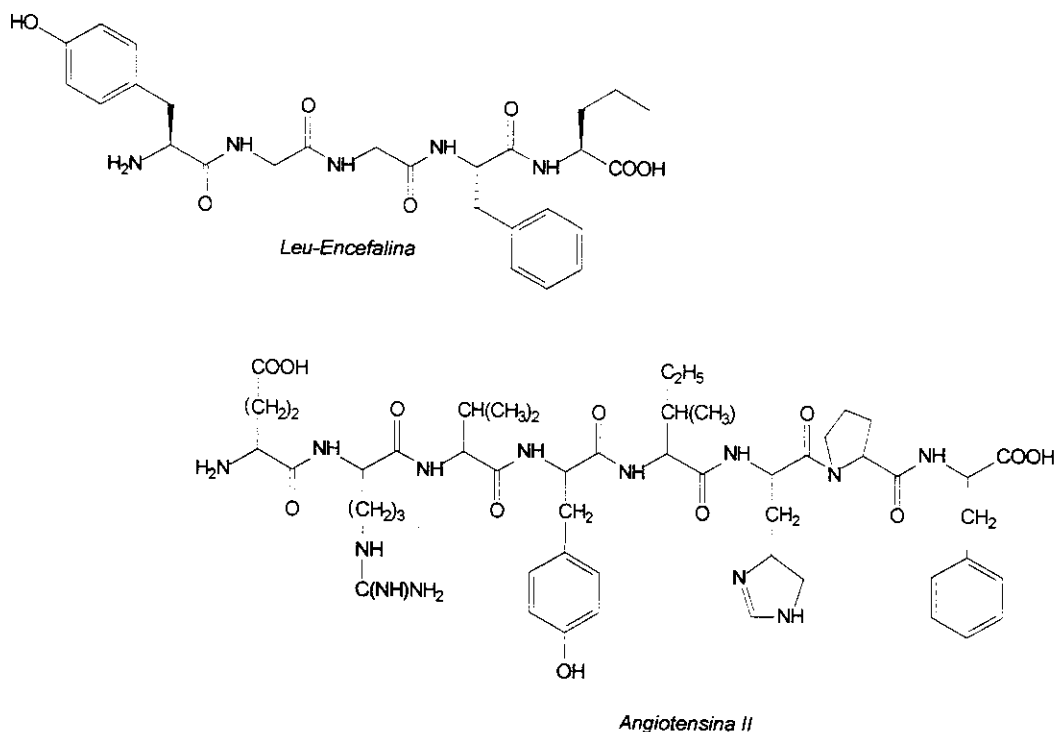


Figura 1 - Exemplos de peptídeos bioativos

A maneira como um peptídeo ou proteína interage com um determinado receptor permite, em alguns casos, estabelecer como a sua atividade biológica é exercida. Se essa interação for a causa de uma patologia, esse conhecimento pode permitir o desenho de um antagonista, que agirá como bloqueador seletivo do peptídeo, sendo desta forma utilizado no tratamento clínico da patologia. Por outro lado, se essa mesma interação for benéfica, esse mesmo conhecimento pode permitir o desenvolvimento de um agonista que poderá ser utilizado nos casos onde a patologia for desenvolvida pela baixa concentração do peptídeo no meio biológico³.

Entretanto, esse tipo de estudo apresenta sérias dificuldades. Proteínas e peptídeos são facilmente metabolizados quando inseridos no organismo humano, através de reações de hidrólise catalisadas por enzimas ou por mecanismos de conjugação e eliminação renal. Além disso, uma proteína ou um peptídeo pode

interagir com uma gama variada de receptores causando uma avalanche de efeitos secundários indesejados. Um exemplo clássico desse tipo de efeito é a liberação de um hormônio, que pode desencadear uma série de reações por interação com diferentes receptores em diferentes tecidos do organismo^{3,4}.

A modificação estrutural nos aminoácidos que compõem a estrutura de uma determinada proteína ou peptídeo permite burlar esses mecanismos, pois embora a nova proteína ou peptídeo apresente características químicas similares, as suas características estruturais podem ser diferentes fazendo com que a interação com vários receptores seja dificultada. O mesmo pode ocorrer com os processos biológicos de metabolização, aumentando desta maneira a estabilidade da nova molécula²⁻⁴.

Essas modificações estruturais nos aminoácidos também podem induzir modificações tridimensionais na estrutura da proteína ou do peptídeo em que foram incorporados. Essas modificações facilitam a aquisição de dados experimentais que vão alimentar programas de computador utilizados em modelagem molecular de peptídeos e proteínas que contêm aminoácidos não proteinogênicos.

Essa abordagem de trabalho exigiu o desenvolvimento de novas metodologias para a preparação de aminoácidos sintéticos, que por não fazerem parte do grupo dos aminoácidos naturais componentes das proteínas e peptídeos do organismo humano, são conhecidos pelo termo genérico aminoácidos não proteinogênicos.

Existe na literatura várias formas de modificar estruturalmente um aminoácido. Visando exemplificá-las citaremos algumas das estratégias mais usuais. Convém ressaltar que o nosso interesse estará focado na síntese de α - e β -aminoácidos não naturais com centros quaternários em posição alfa. Existe na literatura uma vasta quantidade de metodologias que permitem a síntese de α -aminoácidos⁵, entretanto essas metodologias não serão apresentadas a seguir.

⁴ Gante, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720

⁵ Jeffrey, A. e outros, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9725-9841 (todo o volume desse periódico é dedicado ao assunto).

1.1 – Estratégias de modificação de aminoácidos

Um aminoácido quando absorvido pelo organismo pode ser utilizado na síntese de uma proteína ou um peptídeo ou pode sofrer processos de metabolização através de reações de desaminação oxidativa, que eliminam nitrogênio na forma de uréia⁶.

Uma das formas mais clássicas de alteração da velocidade de metabolização dos aminoácidos é a incorporação de um resíduo alquila na posição α carbonila, gerando dessa maneira um centro quaternário⁷ (figura 2).

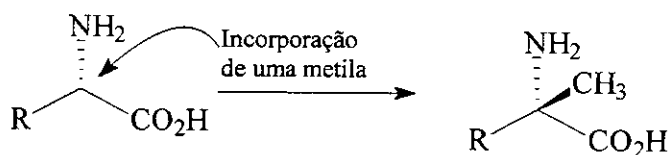


Figura 2 - Incorporação de uma metila em um aminoácido

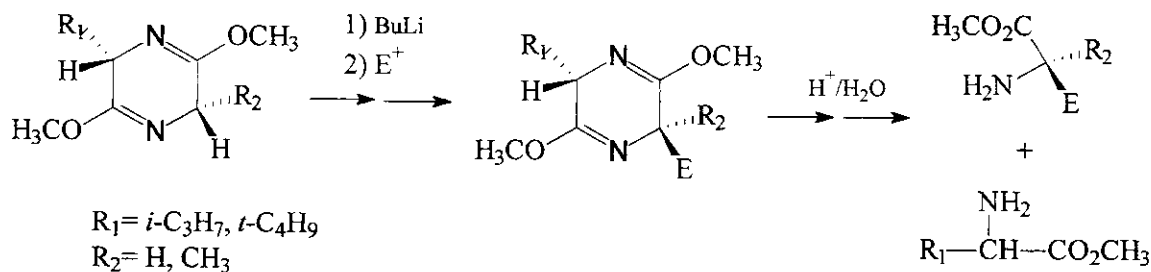
A presença desse centro quaternário dificulta muito a metabolização mas mantém as características químicas do aminoácido.

Schöllkopf *et al.*⁸ utilizaram uma estratégia baseada no uso de um éter de bislactima como forma de acesso a esse tipo de aminoácido não proteinogênico (esquema 1). Essa estratégia permitiu a síntese de vários aminoácidos não proteinogênicos cíclicos ou acíclicos que podem ser incorporados em proteínas ou peptídeos.

⁶ Voet, D.; Voet, J.G. In *Biochemistry*, Second Edition, Jonh Wiley and Sons, 1995, New York, capítulo 24, páginas 727-776.

⁷ Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 225-227.

⁸ a) Schöllkopf, U.; Busse, U.; Lonsky, R.; Hinrichs, R. *Liebigs. Ann. Chim.* 1986, 2150-2163; b) Schöllkopf, U.; Wick, R.; R.; Hinrichs, R.; Lange, M. *Liebigs. Ann. Chim.* 1988, 1025-1031



Esquema 1 - Síntese de aminoácidos não proteinogênicos a partir de um éter de bislactima

A modificação dos substituintes presentes no aminoácido também pode ser utilizada como estratégia na preparação de aminoácidos não proteinogênicos. Um exemplo disso é o trabalho realizado por Zhu *et al.*⁹ Esses autores sintetizaram dois aminoácidos não proteinogênicos com modificações no anel aromático (1 e 2, figura 3) e os incorporaram na estrutura da vancomicina, um antibiótico de origem glicopeptídica (figura 4). O objetivo desse trabalho era sintetizar derivados da vancomicina que pudessem ser utilizados no tratamento de infecções causadas por microorganismos resistentes ao antibiótico original.

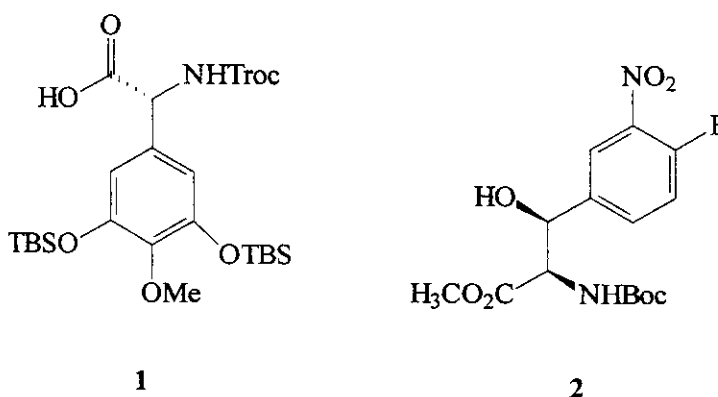


Figura 3 - Aminoácidos não proteinogênicos modificados no anel aromático

⁹ Zhu, J.; Bouillon, J.-P.; Singh, G.P.; Chastanet, J.; Beugelmans, R. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 7081-7084

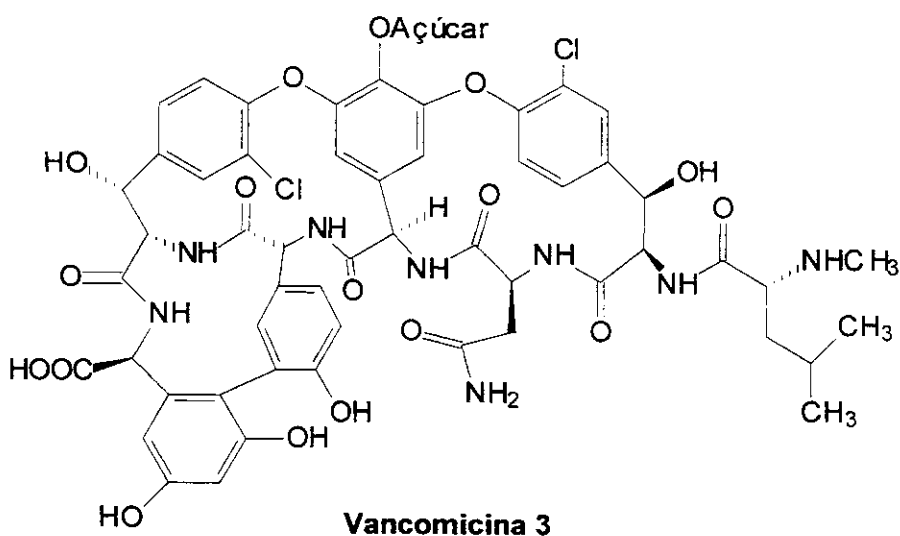


Figura 4 - Estrutura do glicopeptídeo Vancomicina

Uma outra alternativa utilizada na síntese de aminoácidos não proteinogênicos é a inversão da configuração absoluta do aminoácido. Como os processos de metabolização de aminoácidos e as interações em receptores têm uma exigência estérica muito bem determinada, o uso do aminoácido com a configuração absoluta invertida pode ser muito interessante por dois motivos: diminuição da velocidade de metabolização e alteração na conformação da proteína ou peptídeo que os contém, fazendo com que os sítios de interação possam ser mapeados sem graves prejuízos para o hospedeiro. Nessa linha de trabalho, Lloyd-Williams *et al.*¹⁰ preparam a D-treonina, a D-allo e a L-allo-treonina (4, 5 e 6, figura 5).

¹⁰ Lloyd-Williams, P.; Carulla, N.; Giralt, E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 299-302.

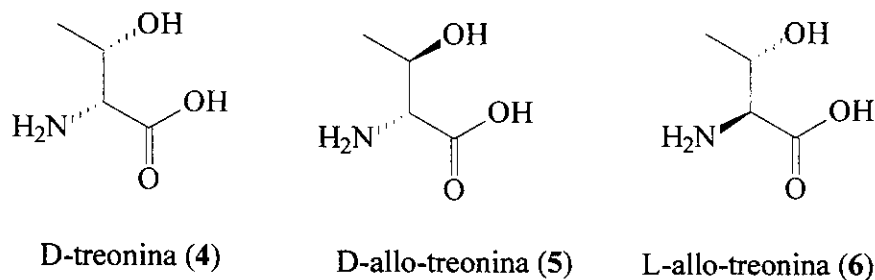


Figura 5 - Inversão da configuração absoluta em aminoácidos não proteínogênicos

A treonina e seus diastereoisômeros são classificados como β -hidroxi- α -aminoácidos.

A restrição conformacional de um aminoácido é uma importante ferramenta, pois pode alterar as propriedades bioativas do peptídeo em que ele é incorporado. Substituintes dos aminoácidos que não são envolvidos na interação com o receptor podem ser conectados e desta forma a flexibilidade de um peptídeo pode ser limitada. Esta abordagem é também de grande valia na investigação da conformação bioativa de drogas e seus receptores. Joullié *et al.*¹¹ sintetizaram o aminoácido conformacionalmente restringido **7** derivado da estatina **8** (figura 6). A estatina é definida como β -hidroxi- γ -aminoácido. Alguns aminoácidos dessa classe apresentam elevada atividade como inibidores de proteases o que permite a sua utilização no combate a doenças causadas por infecções virais tais como AIDS e herpes. A estatina é o principal componente da pepstatina, um antibiótico hexapeptídico que age como inibidor de proteases do ácido aspártico.

¹¹ Joullié, M. M.; Xiao, D.; Carrol, P. J.; Mayer, S. C.; Pfizenmayer, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* 1997, 8, 3043-3046.

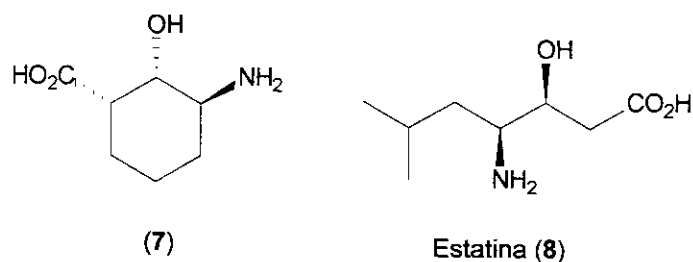


Figura 6 - Aminoácido conformacionalmente restringido derivado da estatina

Outras modificações envolvendo a troca de substituintes¹² e a restrição conformacional dos aminoácidos¹³ também já foram descritas. Essa última, por exemplo, levou à síntese de vários aminoácidos não proteínogênicos presentes em peptídeos isolados de organismos marinhos, que são dotados de potente atividade citotóxica.

¹² Adlington, R.M.; Baldwin, J.E.; Catterick, D.; Pritchard, G.J.; Tang, L.T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2000**, 2311-2316; Ciufolini, M.A.; Xi, N. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 437-445; Dann, M.J.; Jackson, R.F.W. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13905-13914; Chênevert, R.; Morin, M.-P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2161-2164.

¹³ De Kimpe, N.; Boeykens, M. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3219-2630; Blanco, M.-J.; Paleo, M. R. Penide, C.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8786-8793; Bowler, A. N.; Doyle, P.M.; Hitchcock, P.B.; Young, D.W. *Tetrahedron* **1997**, 53, 10545-10554; Receveur, J.-M.; Bryans, J.S.; Field, M.J.; Singh, L.; Horwell, D.C. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2329-2334.

2 - Objetivos

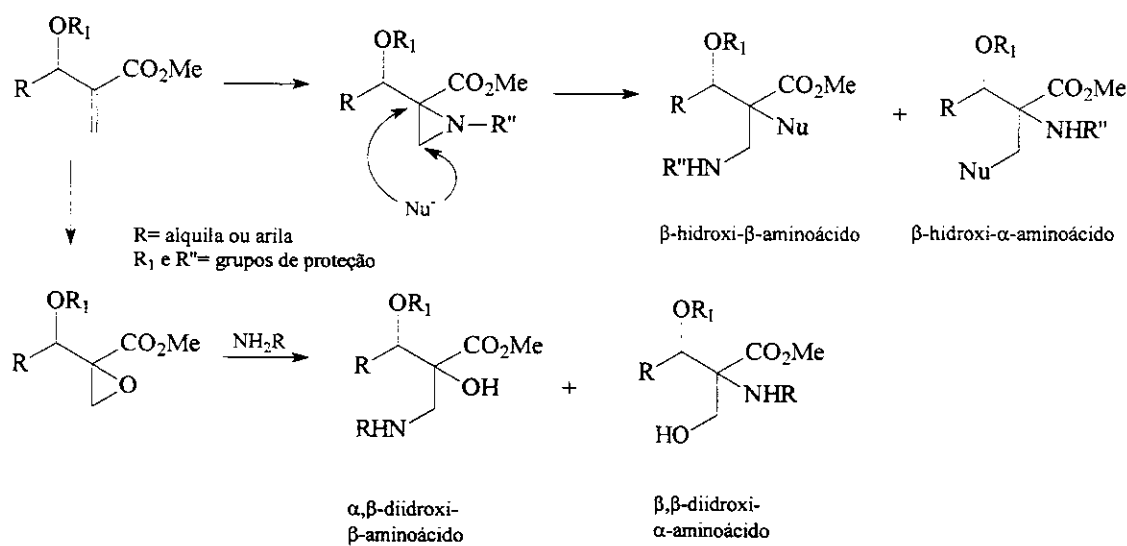
O grande interesse despertado pelos aminoácidos não proteínogênicos está ligado a dois aspectos principais:

- 1 – eles podem apresentar elevado efeito biológico;
- 2 – eles podem induzir alterações estruturais importantes nas proteínas e peptídeos em que são incorporados levando à modificação do efeito biológico exercido por essa proteína ou peptídeo.

Essas características justificam a necessidade de dispormos de novos aminoácidos não proteínogênicos através da utilização de metodologias simples, utilizando para isso substratos de fácil acesso e baixo custo.

Dentro desse contexto, os adutos de Baylis-Hillman se apresentam como substratos interessantes para a síntese de aminoácidos não proteínogênicos.

O objetivo desse trabalho é avaliar as perspectivas de utilizarmos adutos de Baylis-Hillman na síntese, inicialmente racêmica, de aminoácidos não proteínogênicos através da sequência geral mostrada no esquema 2.

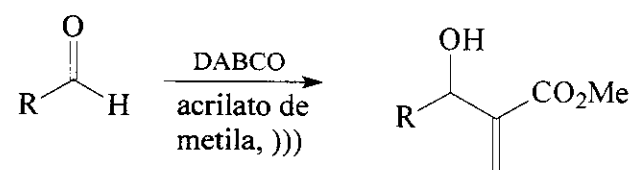


Esquema 2 - Sequência geral utilizada na síntese de aminoácidos não proteínogênicos

O anel de uma aziridina obtida a partir de um aduto de Baylis-Hillman pode ser aberto por um nucleófilo para levar a formação de um β -hidroxi- β -aminoácido ou um β -hidroxi- α -aminoácido. Existem precedentes na literatura que permitem prever uma boa regiosseletividade nessa abertura, o que poderia levar a formação preferencial de um dos aminoácidos. Por outro lado, a abertura de um epóxido com um nucleófilo de nitrogênio poderia levar a formação de um α,β -diidroxi- β -aminoácido ou de um β,β -diidroxi- α -aminoácido. Esses mesmos aminoácidos poderiam ser formados também a partir da aziridina se utilizarmos um nucleófilo de oxigênio. A abertura tanto de um epóxido quanto de uma aziridina conduz a formação de aminoácidos não proteinogênicos que tem conjugado em sua estrutura um centro quaternário e grupamentos hidroxilas em posição α ou β . A presença do centro quaternário tem por objetivo retardar os mecanismos de metabolização do aminoácido, principalmente nos α -aminoácidos modificados. A presença de grupamentos hidroxilas, que são grupos passíveis de interagir sobre receptores, através da formação de ligações de hidrogênio, pode facilitar processos de inibição de proteases.

Como pretendemos utilizar reações de epoxidação e de aziridinação, que tem as versões assimétricas, essa estratégia pode assegurar também o acesso aos aminoácidos em suas formas enantiomericamente puras.

Como substrato para a preparação desses aminoácidos, utilizamos adutos de Baylis-Hillman que foram preparados a partir da reação entre o acrilato de metila e os aldeídos alifáticos e aromáticos (figura 7).



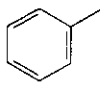
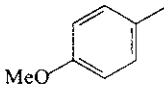
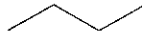
R	
	
	

Figura 7 - Adutos de Baylis-Hillman preparados neste trabalho

3 – A Reação de Baylis-Hillman

3.1 – Definição

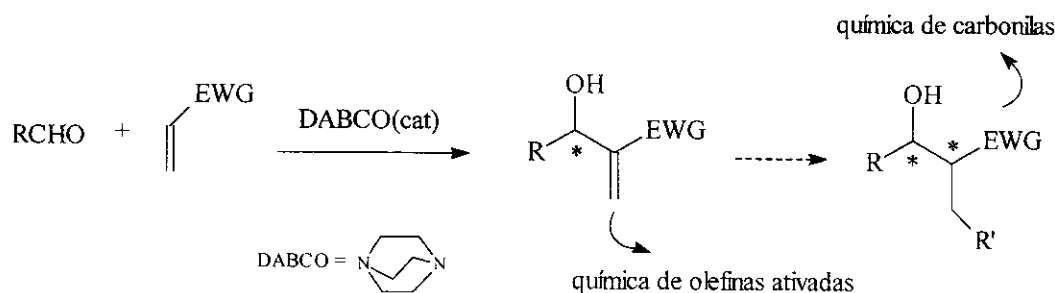
Esta reação, que deu origem a uma patente alemã,¹⁴ é definida como a reação que resulta na formação de uma ligação carbono-carbono entre a posição α de uma olefina ativada e carbonos eletrofílicos sp^2 (Esquema 3), sob a influência de um catalisador, geralmente uma amina terciária. O catalisador mais empregado é o 1,4-diazabicyclo[2.2.2.]octano (DABCO). Embora esta transformação seja comumente conhecida como reação de Baylis-Hillman, deve-se grande parte do crédito à Morita, cujo trabalho consistiu de uma investigação detalhada da reação usando fosfinas como catalisadores, ao invés de DABCO ou outras aminas terciárias. Assim, muitas vezes a reação é genericamente denominada de Morita-Baylis-Hillman.

Esta reação vem recebendo considerável atenção por parte dos químicos orgânicos,¹⁵ basicamente por apresentar características fundamentais para a eficiência de um método sintético: é régio, quimio e estereosseletiva; é econômica, requer condições brandas e providencia moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético. A potencialidade desta reação é muito grande, particularmente no que se refere ao controle estereoquímico. Observe que a formação do aduto leva à criação de pelo menos um centro estereogênico (Esquema 3).

Nesta reação os eletrófilos podem ser tanto aldeídos aromáticos quanto alifáticos, e vários são os nucleófilos que podem ser utilizados, variando-se o substituinte retirador de elétrons (EWG da olefina).

¹⁴ Baylis, A. B.; Hillman, M.E.D. Patente Alemã 2155113 1972; (C.A. 1972, 77, 34174q).

¹⁵ a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* 2003, 103, 811-891; b) Ciganek, E., in *Organic Reactions* 1997, 51, Cap. 2, 201-350; c) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quím. Nova* 2000, 23, 98-101



Esquema 3 - A reação de Baylis-Hillman

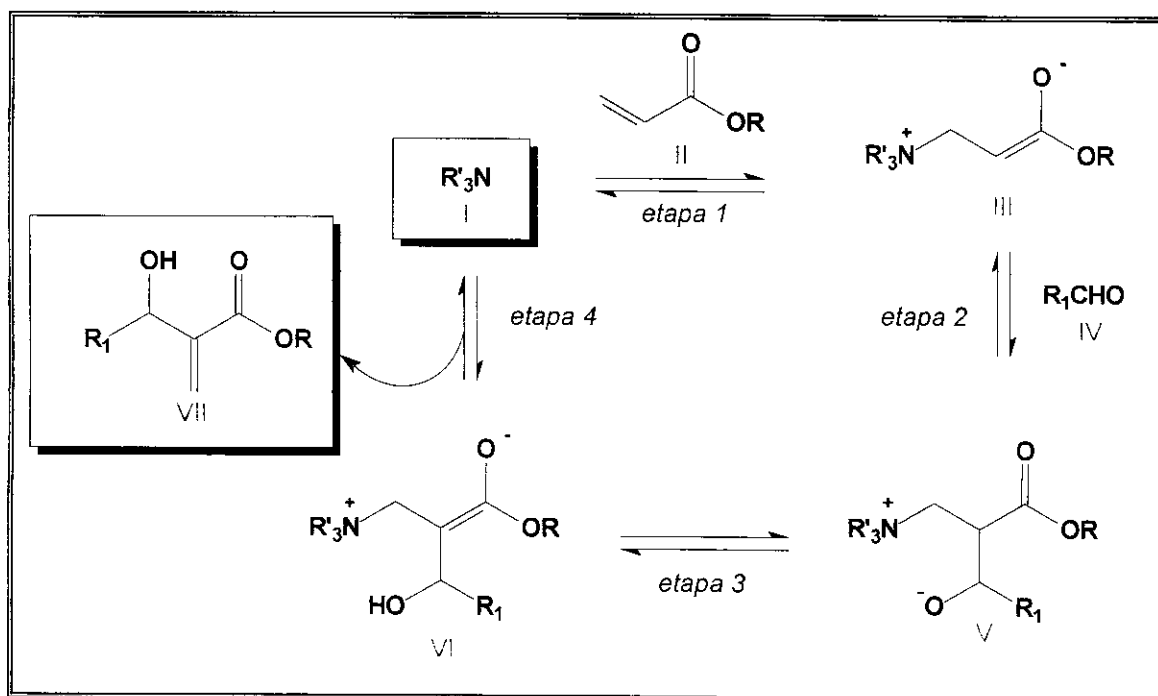
A funcionalização do produto permite o acesso a importantes intermediários em síntese orgânica, através de sucessivas interconversões de grupos funcionais

3.2 – Mecanismo de reação^{15,16}

O mecanismo de reação mais aceito é o que está resumidamente representado no Esquema 4. Em uma primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador I (amina terciária ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado II gerando o *zwitterion* III. A condensação aldólica entre III e o aldeído IV leva ao alcóxido V, que pode sofrer uma transferência de próton, fornecendo o enolato VI. Neste estágio, a decomposição deste intermediário resulta o produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado VII, regenerando o catalisador I.

Este esquema mecanístico é apenas uma simplificação e vários estudos elegantes têm demonstrado que a natureza do aldeído e do nucleófilo irá determinar a reversibilidade ou não das etapas do ciclo catalítico

¹⁶ Drewes, S.E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653-4670



Esquema 4 - Mecanismo da reação de Baylis-Hillman

Considerando o mecanismo proposto no esquema 4, a natureza do grupo R do sistema insaturado **II** poderia fortemente influenciar na reatividade deste intermediário. De fato, substituintes em R com propriedades elétron-retiradoras favorecem a formação de **III** pelo empobrecimento eletrônico da insaturação. Por outro lado, a etapa 2, que pode ser considerada a etapa determinante da velocidade da reação, poderia ser favorecida pelo intermediário **III** com a dupla ligação rica em elétrons.

Entretanto, Kaye *et al.*¹⁷ mostraram que a variação de R leva a um aumento da cinética da reação na seguinte ordem: Me > Et > *i*-Pr, o que pode estar relacionado com a desestabilização do enolato dipolar **III**. Posteriormente Caubere *et al.*¹⁸ também chegaram a resultados semelhantes concluindo que além dos efeitos eletrônicos, efeitos estéricos também estejam influenciando na velocidade

¹⁷ Bode, M. L.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5611-5614

¹⁸ Fort, Y.; Berthe, C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, 48, 6371-6384

da reação. De fato, salvo exceções, o aumento do volume do substituinte no acrilato dificulta a aproximação do reagente diminuindo a velocidade reacional (tabela 1).

R	Tempo (dias)	Rendimento (%)
CH ₃	6	89
C ₂ H ₅	7	79
<i>n</i> -C ₄ H ₉	4	85
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃	9	82
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	12	78
<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁	14	75
<i>i</i> -C ₄ H ₉	16	85
<i>t</i> -C ₄ H ₉	28	65
CH ₂ CH(C ₂ H ₅)-C ₄ H ₉	20	82
2-adamantil	62	40

Tabela 1 - Relação entre substituintes em acrilatos e tempos reacionais

Um fato interessante da reação de Baylis-Hillman é uma incomum relação entre a temperatura e a velocidade reacional.¹⁹ A reação é mais acelerada para vários aldeídos quando conduzida a 0° C do que à temperatura ambiente. Por exemplo, enquanto a reação entre o acrilato de metila e o acetaldeído a temperatura ambiente leva 1 semana para ser completa, a 0° C é realizada em 8 horas. Uma forma de racionalizar este efeito pode ser feita considerando os enolatos intermediários **a** e **b** (figura 8). Estes intermediários podem estar em equilíbrio com o material de partida e certamente reagem com o aldeído em diferentes velocidades. É razoável esperar que **a** e **b** tenham concentrações

¹⁹ Rafel, S.; Leahy, W. J. *Org. Chem.* 1997, 62, 1521-1522

relativas diferentes a 0° C e a temperatura ambiente, e as diferentes velocidades de reação provavelmente refletem esta diferença. Suporte adicional para esta possibilidade vêm do fato de que baixas temperaturas não aceleram a adição de acrilonitrila ao benzaldeído e a acrilonitrila não é capaz de formar um enolato ionicamente estável como **a** (figura 8).

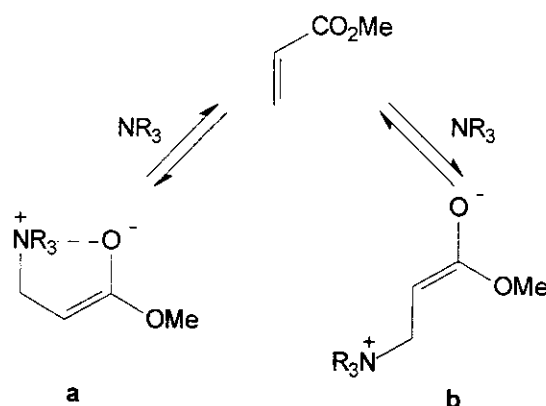


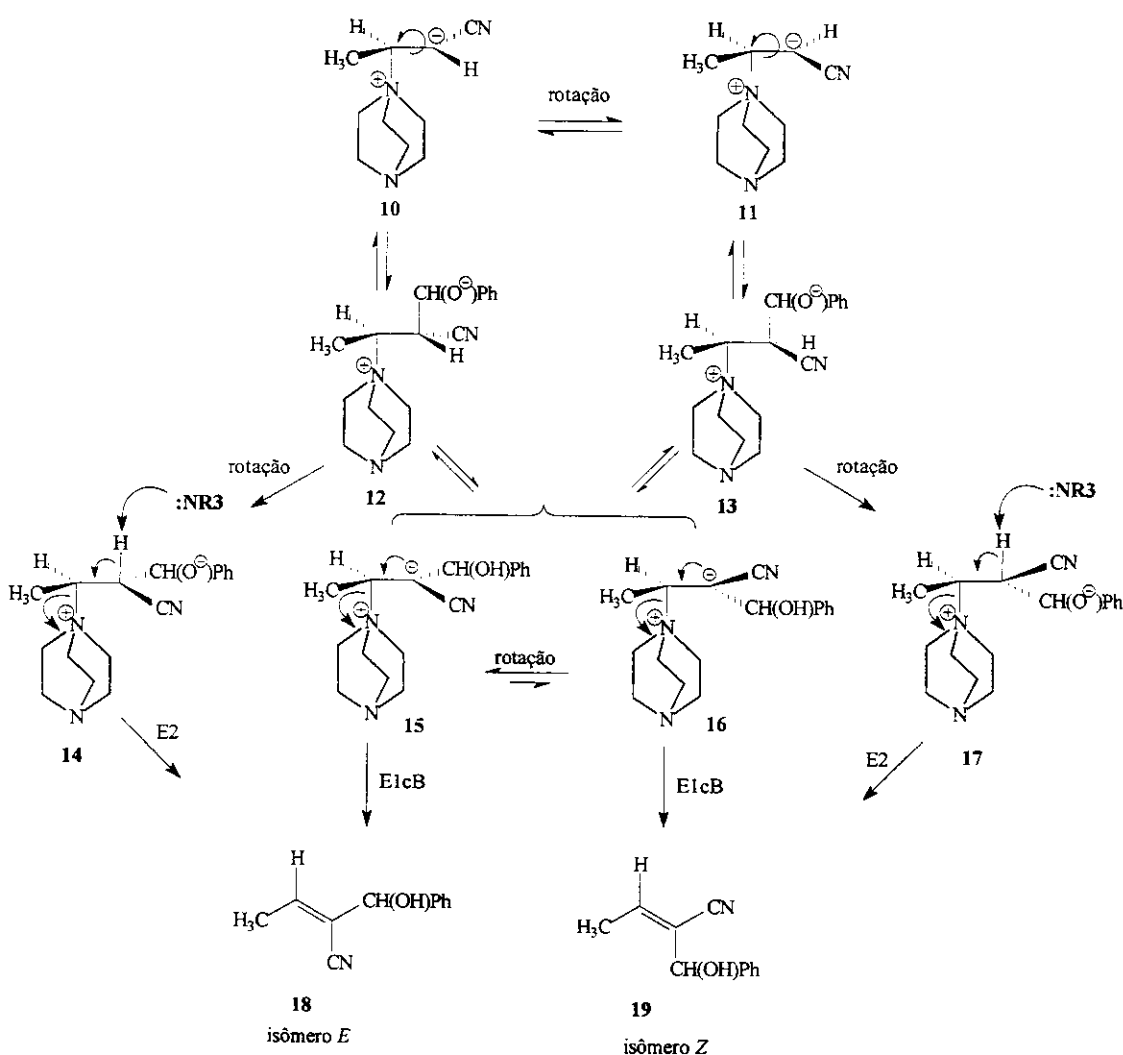
Figura 8 - Possíveis enolatos intermediários da reação de Baylis-Hillman

A seletividade E/Z da reação de Baylis-Hillman entre a crotonitrila e o benzaldeído pode ser controlada pela otimização de parâmetros reacionais como solvente, pressão e catalisador.²⁰ A estereoquímica resultante pode ser explicada pelo mecanismo presente no esquema 5. Desde que os cálculos de energia para os intermediários zwitteriônicos **10** e **11** são quase os mesmos, eles provavelmente se encontram em quantidades iguais no meio reacional. Intermediários zwitteriônicos **12** e **13** são formados após a reação com o benzaldeído. Seguindo o mecanismo E2, quantidades iguais dos isômeros *E* e *Z* **18** e **19** poderão ser formadas. A reação também pode seguir o caminho E1cB via os rotâmeros **15** e **16**, porém a

²⁰ van Rozendaal, E. L. M.; Voss, B. M. W.; Schreeren, H. *Tetrahedron* **1993**, *31*, 6931-6936.

energia calculada para **15** é 4 Kcal mol⁻¹ mais baixa que a energia de **16**, logo se a reação proseguir via eliminação E1cB, o isômero *E* será formado em excesso.

Solventes polares tais como metanol e acetonitrila estabilizarão os rotâmeros zwitteriônicos **15** e **16** melhor que solventes menos polares como THF e clorofórmio, o que explica a formação do isômero *E* **18** em excesso na presença de solventes polares.



Esquema 5 - Mecanismo da reação de Baylis-Hillman entre a crotonitrila e o benzaldeído

O mecanismo E1cB é favorecido pelo aumento da pressão desde que pressões altas favorecem a formação de intermediários zwitteriônicos.

O uso de DABCO como catalisador leva a quantidades iguais dos isômeros *E* e *Z*, sugerindo que os produtos são formados via eliminação E2. Uma base mais fraca como trietilamina dá um excesso de **18-E**. A basicidade da trietilamina provavelmente não é forte o suficiente para abstrair o hidrogênio e dar eliminação E2, logo E1cB é favorecido.

3.3 – Versão Assimétrica

3.3.1 - Olefinas quirais

O fácil acesso a vários tipos de acrilatos quirais fez desta abordagem a principal no estudo da versão assimétrica da reação de Baylis-Hillman. Basavaiah *et al.*²¹ investigaram uma série de acrilatos quirais derivados do mentol, prolinol e outros. Os excessos diastereoisoméricos variaram de 7 a 70%. Entretanto, o excesso diastereoisomérico é dependente da pressão.²² Acrilato de L-mentila e benzaldeído, por exemplo, reagem a uma pressão de 7,5 Kbar, fornecendo um único diastereoisômero, enquanto à pressão atmosférica, o excesso diastereoisomérico foi de 22%.

O nucleófilo derivado do auxiliar de Oppolzer (**20**, figura 9) também foi utilizado na reação de Baylis-Hillman com vários aldeídos.²³ Após a remoção do auxiliar nos produtos, estes apresentaram excessos enantioméricos maiores que 99%. Entretanto a reação deste auxiliar com o benzaldeído não funcionou, constituindo uma limitação da metodologia.

²¹ Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001-8062

²² Gilbert, A.; Heritage, T. W.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 969-972

²³ Leahy, J. W.; Rafel, S.; Brzezinski, L. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 4317-4318

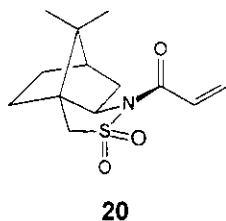


Figura 9 - Acrilato derivado do auxiliar de Oppolzer

3.3.2 - Aldeídos quirais

Dentre os aldeídos quirais estudados na reação de Baylis-Hillman, destacam-se os alcoxialdeídos²⁴ e os aminoaldeídos²⁵. Em ambos os casos, foi constatada uma preferência pelo isômero anti, embora a diastereosseletividade não tenha sido muito alta (~7:3). Um dos inconvenientes encontrados nestas reações são relacionados com a racemização do aldeído devido aos prolongados tempos de reação.

3.3.3 - Catalisadores quirais

Na reação de Baylis-Hillman, os principais catalisadores utilizados são as aminas terciárias, que participam em todas as etapas da reação, incluindo aquela em que o centro estereogênico é formado. Consequentemente, se a amina é quiral, ela pode promover uma indução assimétrica. Baseado nestes conceitos, várias aminas oticamente ativas foram estudadas^{16,22} mas os excessos enantioméricos

²⁴ Drewes, S. E.; Njamela, O. L.; Ross, G. H. P. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 2455-2456

²⁵ Ross, G.; Manickum, T.; *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 2269-2274

foram baixos (entre 10 e 40%). A amina **21** (figura 10) foi a que promoveu o maior excesso enantiomérico (47%), mas somente na reação entre o 4-nitrobenzaldeído e a metilvinil cetona, empregando-se 5 Kbar de pressão.

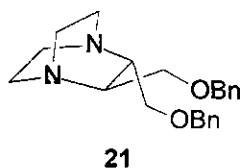


Figura 10 - Catalisador quiral usado em reações de Baylis-Hillman

3.4 – Precedentes

Um dos principais inconvenientes da reação de Baylis-Hillman é o tempo necessário para que seja atingida uma conversão razoável de produto. Com aldeídos alifáticos não impedidos os tempos de reação são curtos (10-18h), entretanto o mesmo não pode ser dito quando se utiliza aldeídos aromáticos como eletrófilos nessa reação. Para esses casos os tempos de reação são de 10 a 30 dias e os rendimentos obtidos são baixos (10-40%). Recentemente estabelecemos em nosso laboratório um procedimento que permitiu contornar esse problema.^{15c} O uso de ultrassom na reação de Baylis-Hillman tem um efeito dramático na velocidade e no rendimento da reação com aldeídos aromáticos. Na tabela 2 apresentamos de forma resumida os resultados obtidos.

Tabela 2 - Resultados da reação de Baylis-Hillman com aldeídos aromáticos e alifáticos na presença de ultrassom

Aldeído	Tempo (dias)^{a,c}	Rendimento (%)^{b,c}
Benzaldeído	4 (6)	74 (25)
4-metoxibenzaldeído	4 (10)	90 (25)
4-clorobenzaldeído	4 (8)	87 (74)
Piperonal	8 (20)	73 (30)
4-Nitrobenzaldeído	16h (3)	88 (45)

a) tempo de reação; b) produtos isolados e purificados, baseados na recuperação do aldeído de partida; c) entre parênteses, valores correspondentes aos resultados obtidos sem o emprego da técnica de ultrassom

Nesse trabalho de mestrado, utilizamos a mesma metodologia para prepararmos os adutos de Baylis-Hillman com os aldeídos apresentados na figura 7 (página 11).

4 – Resultados e Discussão

4.1 – Preparação dos Adutos de Baylis-Hillman

Dentro do proposto inicialmente, preparamos o substrato **24** através da reação de Baylis-Hillman entre o aldeído **22** e o acrilato de metila **23** (esquema 6) e os rendimentos são apresentados na tabela 3.



Reagentes e condições: DABCO, MeOH, γ), 96h

Esquema 6 - Preparação dos adutos de Baylis-Hillman

Aduto	R	Rendimento (%)
24a	Ph	60
24b	MeOPh	88
24c	C ₂ H ₅	70
24d	C ₃ H ₇	60

Tabela 3 - Rendimentos das reações de Baylis-Hillman

O espectro de RMN ^1H do composto **24a** é apresentado na figura 11. Um multipeto entre 7,46 ppm e 7,53 ppm é observado integrando para 5H referente ao sistema aromático. O hidrogênio da hidroxila aparece como um singlete em 2,81 ppm integrando para 1H. O hidrogênio benzílico se apresenta também como um singlete em 5,45 ppm integrando para 1H. Os hidrogênios da dupla ligação se mostram cada um como um singlete em 6,23 ppm e 5,74 ppm respectivamente e os hidrogênios do grupamento metila aparecem em 3,60 ppm integrando para 3H.

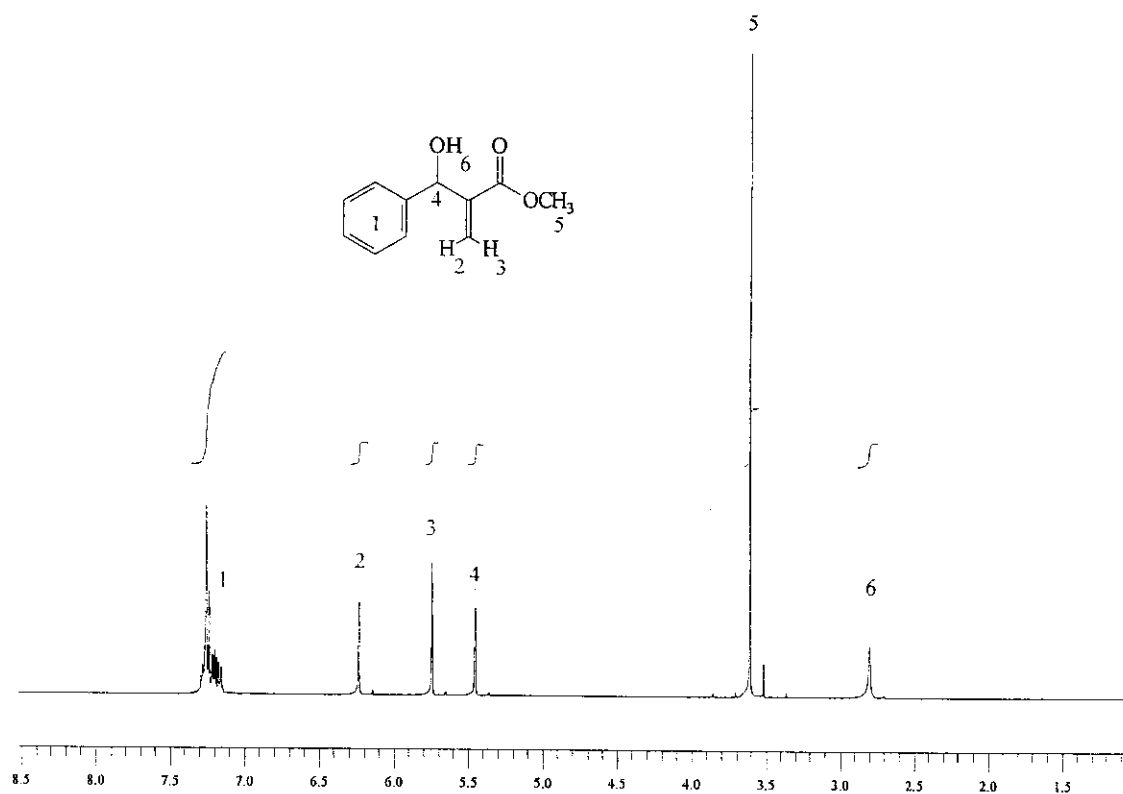


Figura 11 - Espectro de RMN ^1H do composto **24a**

O espectro de massa do composto **24a** apresentou como principais fragmentos de m/z : 192 (50%; M^+), 160 (45%), 132 (60%), 115 (43%), 105 (100%) e 77 (58%). O espectro de IV apresentou bandas características de álcool em 3467 cm^{-1} , e de éster em 1720 cm^{-1} . Os dados espectroscópicos dos outros adutos de Baylis-Hillman se encontram na tabela 4.

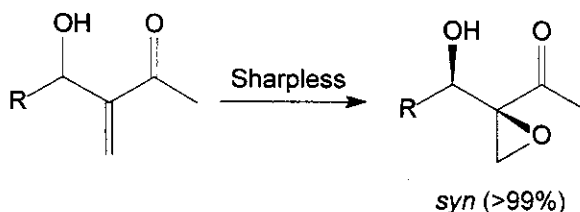
<i>Aduto</i>	δ^1H (ppm)	<i>m</i>	$\delta^{13}C$ (ppm)
24b	7,29 (2H)	d, $J=9\text{Hz}$	166,4; 158,9;
	6,85 (2H)	d, $J=9\text{Hz}$	141,9; 133,2;
	6,32 (1H)	s	127,7; 125,3;
	5,87 (1H)	s	113,6; 72,5;
	5,51 (1H)	s	55,1; 51,8
	3,79 (3H)	s	
	3,07 (1H)	s	
24c	6,22 (1H)	s	167,2;
	5,78 (1H)	s	142,3;
	4,31 (1H)	t, $J=7\text{Hz}$	125,4;
	3,75 (3H)	s	73,3;
	2,80 (1H)	s	52,2;
	1,73-1,55 (2H)	m	29,5;
	0,90 (3H)	t, $J=8\text{Hz}$	10,5
24d	6,22 (1H)	s	167,2;
	5,81 (1H)	s	142,8;
	4,40 (1H)	t, $J=6\text{Hz}$	125,0;
	3,94 (3H)	s	71,6;
	2,80 (1H)	s	52,2
	1,61 (2H)	q, $J=5\text{Hz}$	28,8
	1,52-1,25 (2H)	m	9,9
	0,95 (3H)	t, $J=7\text{Hz}$	

Tabela 4 - Dados espectroscópicos dos adutos de Baylis-Hillman

4.2 – Formação de Epóxidos

4.2.1 - Epoxidação de Weitz-Scheffer

A grande potencialidade sintética dos adutos de Baylis-Hillman vem sendo explorada por vários grupos de pesquisa em diferentes partes do mundo. Markó *et al.*²⁶ descreveram a preparação de epóxidos a partir de adutos de Baylis-Hillman. Nesse trabalho foram utilizadas várias condições reacionais. O uso da reação de Sharpless conduziu ao epóxido *syn* com excelente diastereosseletividade (>99%) (Esquema 7). A reação de Sharpless utiliza um peróxido (TBHP) na presença de um complexo, responsável pela transferência de quiralidade, formado pelo tetraisopropóxido de titânio e tartarato de dietila. A presença da hidroxila livre é de fundamental importância, pois esse grupamento funciona como ponto de ancoramento do complexo que será responsável pela seleção diastereofacial.



Esquema 7 - Epoxidação de Sharpless sobre adutos de Baylis-Hillman

Neste mesmo trabalho é relatada a epoxidação de Weitz-Scheffer sobre adutos de Baylis-Hillman, onde o produto *anti* foi moderadamente majoritário. Esta metodologia utiliza peróxidos (*t*-butil-hidroperóxido ou peróxido de hidrogênio) na presença de uma base. A figura 12 descreve o mecanismo desse tipo de reação.

²⁶ Bayley, M.; Staton I.; Ashton, P.R.; Markó, I.E.; David Ollis, W. *Tetrahedron: Asymmetry* 1991, 2, 495-509

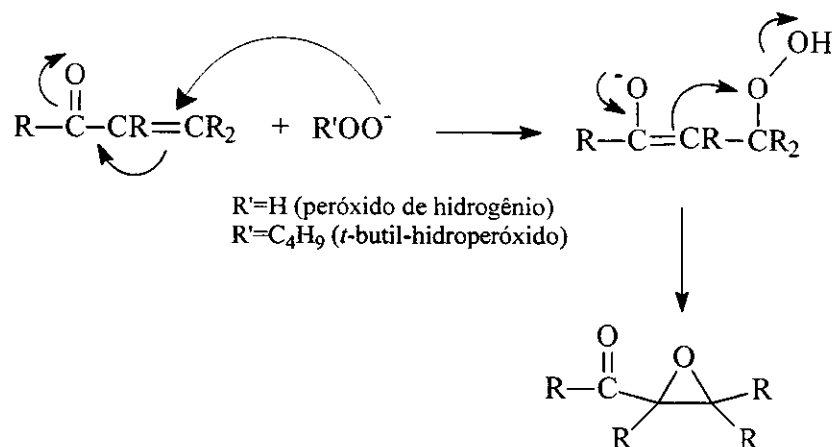
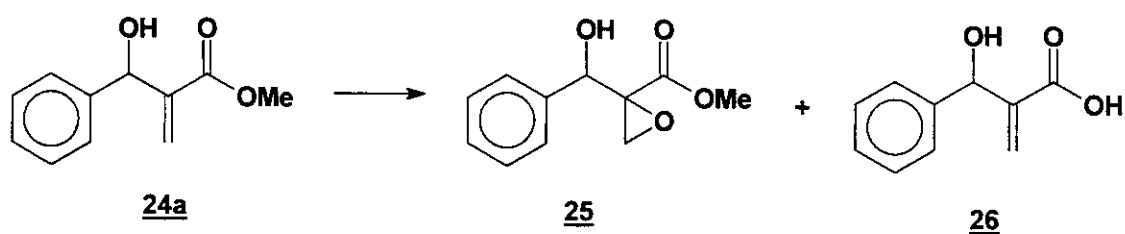


Figura 12 - Mecanismo de epoxidação utilizando peróxidos

Como se pode observar no esquema mecanístico, o oxigênio do peróxido faz uma adição nucleofílica conjugada sobre a olefina α - β -insaturada. Realizamos a epoxidação de Weitz-Scheffer sobre o aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído. O tratamento do aduto **24a** com 2.4 equivalentes de peróxido de hidrogênio 30% na presença de NaOH levou à formação do produto desejado. A análise por CCD mostrou a formação do epóxido juntamente com a formação de um produto mais polar. O espectro de RMN 1H do composto **26** aponta para a hidrólise do éster promovida pela base que é utilizada em excesso (esquema 8).



Reagentes e condições: H_2O_2 30%, NaOH 2M aq., MeOH, $0^\circ C$, 8h, 34%.

Esquema 8 - Epoxidação sobre o aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído com peróxido de Hidrogênio

Obtivemos o epóxido **25** com 34% de rendimento descontando o material de partida que não reagiu. A análise por RMN ^1H evidencia as estruturas propostas. O espectro de RMN ^1H do epóxido **25** mostrou o desaparecimento dos hidrogênios da dupla ligação em 6,23 ppm e 5,74 ppm e o aparecimento dos prótons diastereotópicos do epóxido como dois dubletos em 3,15 ppm e 2,88 ppm integrando 1H cada. A análise por CG apontou uma diastereosseletividade de 77:23 entre os dois diastereoisômeros (figura 13).

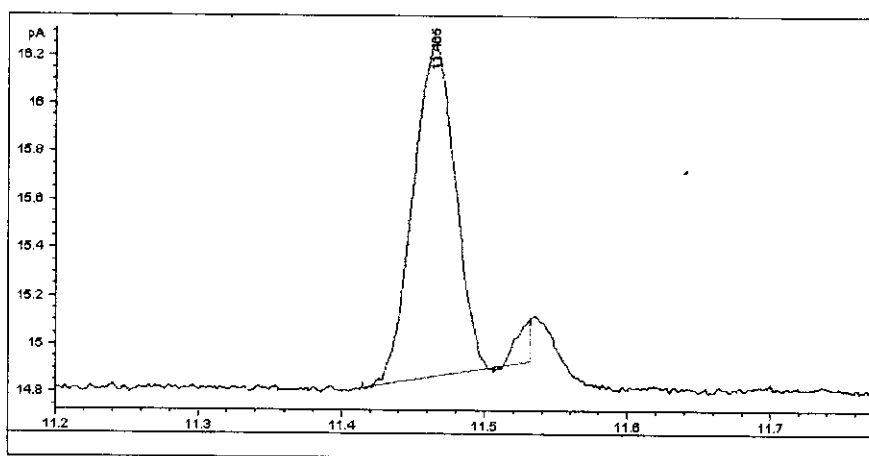
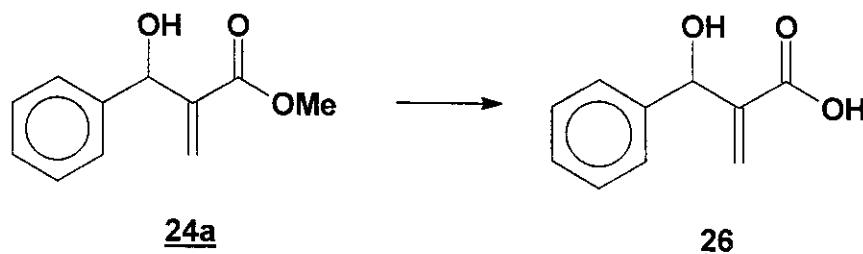


Figura 13 - Cromatograma do epóxido **25**

Visando obter melhor rendimento, reproduzimos a reação aumentando o número de equivalentes/mol de peróxido de hidrogênio e de hidróxido de sódio, pois aparentemente todo o peróxido de hidrogênio era consumido rapidamente antes do material de partida. Entretanto nenhuma melhora considerável no rendimento foi obtida. Fizemos então a hidrólise de **24a** utilizando 3 equivalentes de LiOH (Esquema 9). Como observamos a hidrólise do éster na epoxidação de **24a**, ao trabalharmos com o aduto já hidrolisado, poderíamos, talvez, obter o epóxido como único produto e em maior rendimento. No entanto, não obtivemos êxito na epoxidação de **26**, não havendo consumo do material de partida. Isso pode ter ocorrido devido à diminuição da densidade eletrônica da dupla ligação do

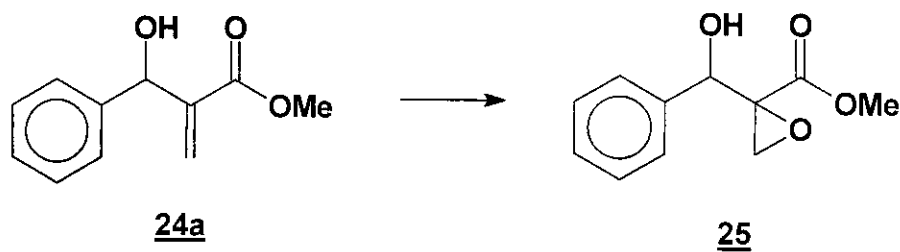
composto **26** devido à participação da hidroxila do ácido carboxílico na conjugação do sistema α - β insaturado.



Reagentes e condições: LiOH 3eq., MeOH/H₂O 3:1, 14h, 100%.

Esquema 9 - Hidrólise do éster do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído

Dados de literatura mostram que o TBHP (*terc*-butil-hidroperóxido) apresentou também bons rendimentos através da oxidação de Weitz-Scheffer sobre adutos de Baylis-Hillman²⁶. No entanto, o rendimento nesta reação foi também insatisfatório e apresentando os mesmos problemas de hidrólise (esquema 10).

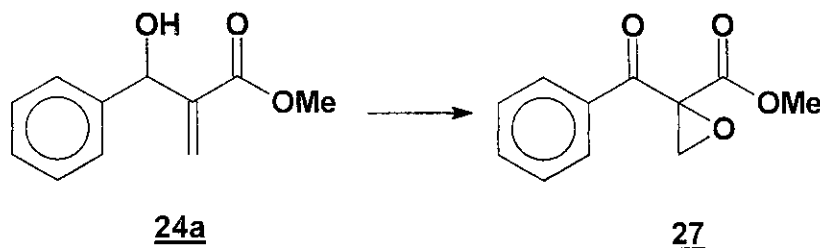


Reagentes e condições: TBHP, -40°C, NaOH, MeOH, 4h, 30%.

Esquema 10 - Epoxidação sobre o aduto de Baylis-Hillman do Benzaldeído com terc-butil-hidroperóxido.

4.2.2 - Hipoclorito de Sódio

Outro reagente utilizado nas reações de epoxidação foi o hipoclorito de sódio. É conhecido que a epoxidação de alkenos eletrofílicos prossegue bem quando hipoclorito de sódio é adicionado a um suporte de sílica-gel²⁷. A reação de **24a** com 1 eq. de hipoclorito de sódio levou ao produto **25** com 55% de rendimento e diastereosseletividade de aproximadamente 3:1. A utilização de 3 eq. de hipoclorito levou à formação de um produto resultante da formação do epóxido juntamente com a oxidação do álcool benzílico (esquema 11). A análise por CCD apontou o consumo total do material de partida. O desaparecimento do singlete integrando para 1H no espectro de RMN ¹H, em 5,45 ppm referente ao hidrogênio benzílico da substância **24a** (figura 14), juntamente com o desaparecimento de uma banda larga em 3467 cm⁻¹ no espectro de IV evidenciam a oxidação benzílica no meio reacional, levando à formação do composto **27**.



Reagentes e condições: NaOCl 5%, sílica-gel flash 200-400mesh, MeCN, 5h, 100%.

Esquema 11 - Epoxidação do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído com hipoclorito de sódio

²⁷ a) Foucaud, A.; LeRouillé, E. *Synthesis* 1990, 9, 787-789; b) Foucaud, A.; Bakouetila, M. *Synthesis* 1987, 854-856.

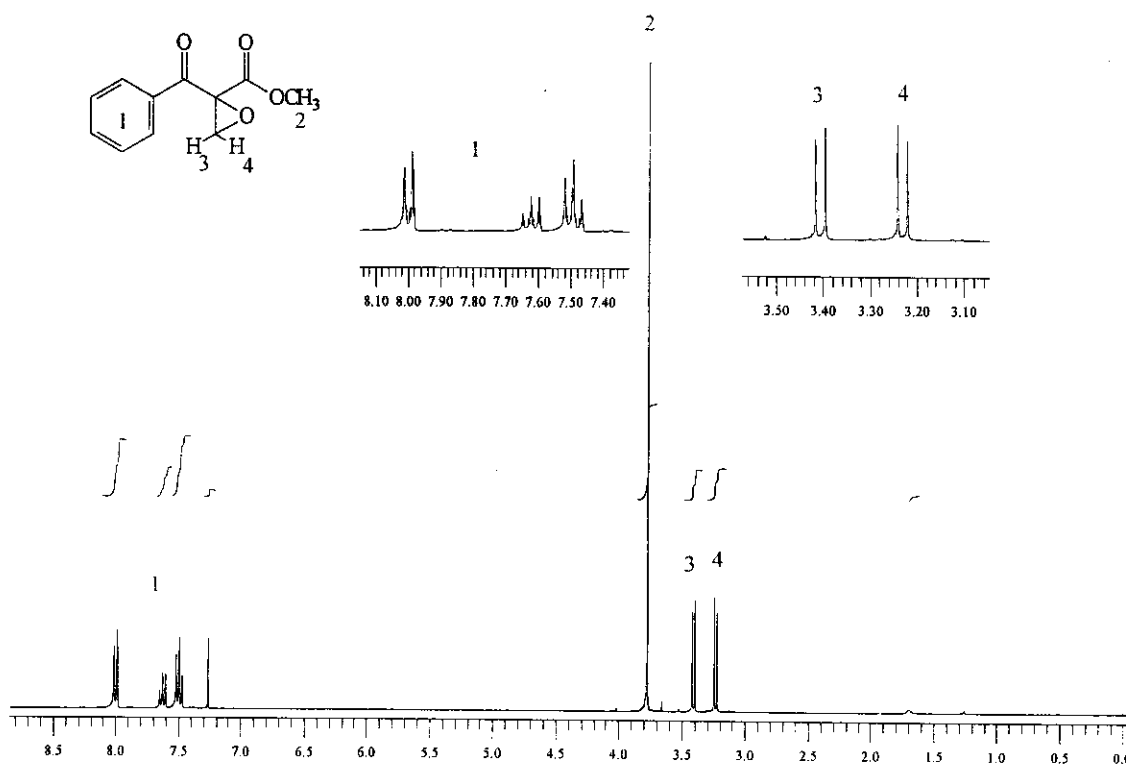
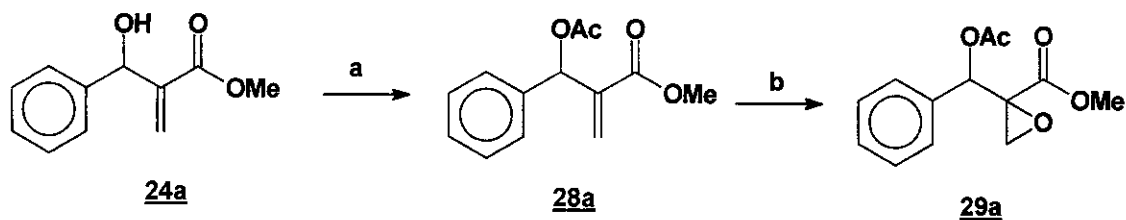


Figura 14 - Espectro de RMN ^1H do composto **27**

Para contornar o problema da oxidação da posição benzílica optamos pela proteção do aduto **24a** na forma de um acetil para submetê-lo à etapa de epoxidação. O tratamento de **24a** com 1,5 equivalentes/mol de cloreto de acetila²⁸ levou ao aduto acetilado **28a**, com 95% de rendimento e a posterior epoxidação deste último com hipoclorito de sódio forneceu o epóxido acetilado **29a**, com 89% de rendimento (esquema 12).

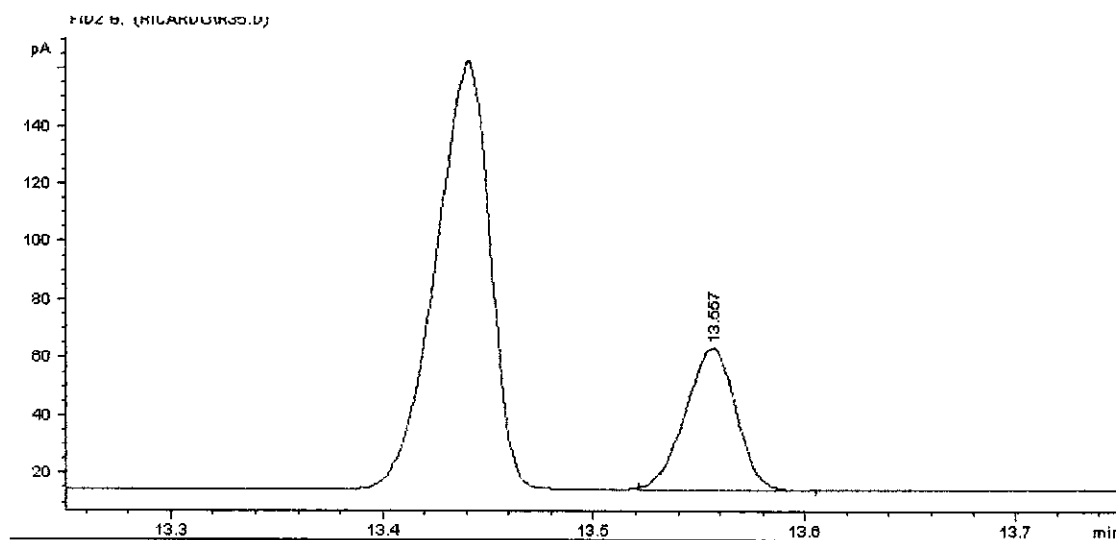
²⁸ Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3791-3793



Reagentes e condições: a) CH_3COCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 3h, 95%; b) NaOCl 5%, sílica flash 200-400 mesh, MeCN, 6h, 89%

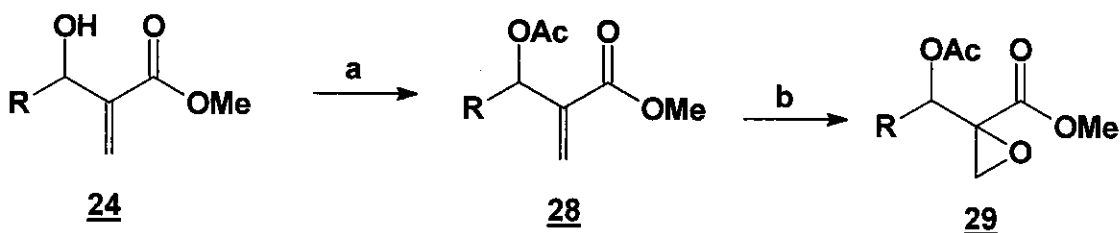
Esquema 12 - Epoxidação do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído acetilado com hipoclorito de sódio.

Na formação do produto **29a**, a diastereosseletividade observada foi de 75:25 (figura 15), detectada por CG.



*Figura 15 - Cromatograma do composto **29a***

Por esta ser uma metodologia simples e levar ao epóxido desejado em excelentes rendimentos, preparamos uma série de epóxidos com os demais adutos de Baylis-Hillman propostos no projeto (esquema 13) e os resultados se encontram na tabela 3. Os baixos rendimentos obtidos nos substratos alifáticos podem ter ocorrido devido à maior volatilização destes compostos na etapa de evaporação do solvente.



Reagentes e condições: a) CH_3COCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 5h, b) NaOCl 5%, silica flash200-400mesh, MeCN, 5h.

Esquema 13 - Preparação de epóxidos utilizando hipoclorito de sódio

<u>R</u>	Produto	Rendimento	Produto	Rendimento
MeOPh	<u>28b</u>	75%	<u>29b</u>	82%
C ₂ H ₅	<u>28c</u>	40%	<u>29c</u>	37%
C ₃ H ₇	<u>28d</u>	76%	<u>29d</u>	49%

Tabela 3 - Rendimentos das preparações de epóxidos dos demais adutos de Baylis-Hillman

Enquanto o aduto de Baylis-Hillman do p-anisaldeído apresentou diastereosseletividade semelhante à do benzaldeído, os adutos alifáticos apresentaram diastereosseletividade de aproximadamente 1:1 (figura 16) e os seus espectros de RMN ^1H tiveram seus sinais duplicados.

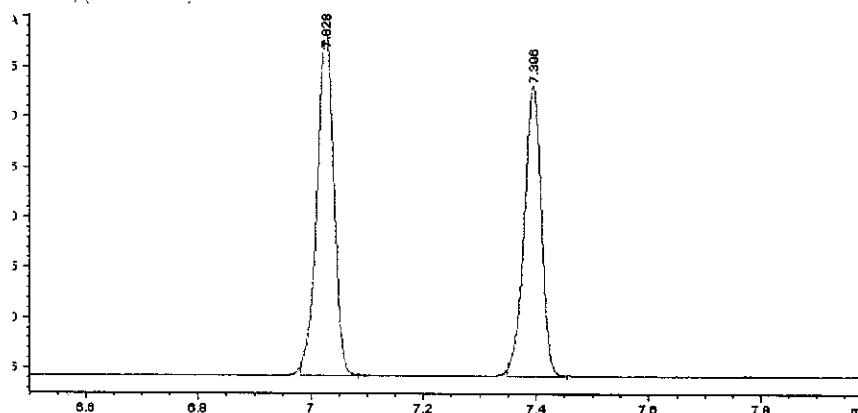


Figura 16 - Cromatograma do epóxido **29d**

4.2.3 - Ácido *m*-cloroperbenzóico

Uma outra alternativa que nos parecia viável para preparar os epóxidos desejados seria através da utilização do ácido *m*-cloroperbenzóico (MCPBA). Esse reagente processa reações de epoxidação sobre olefinas ativadas com excelentes rendimentos químicos. Os adutos de Baylis-Hillman **24** (a-d) poderiam ser transformados nos respectivos álcoois bis-alílicos e esses últimos submetidos à epoxidação com MCPBA. O mecanismo que opera para esse tipo de epoxidação está representado na figura 17.

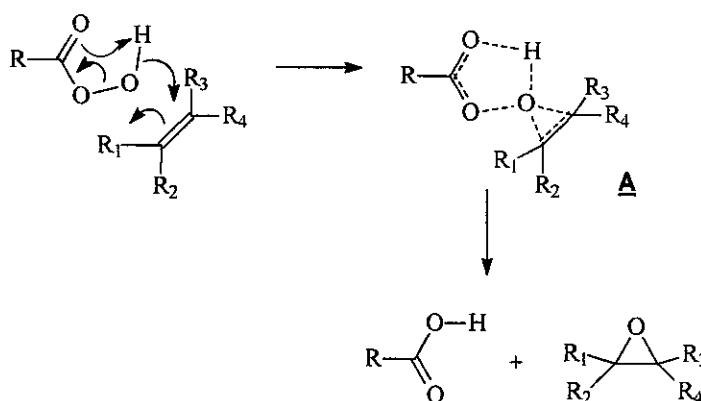
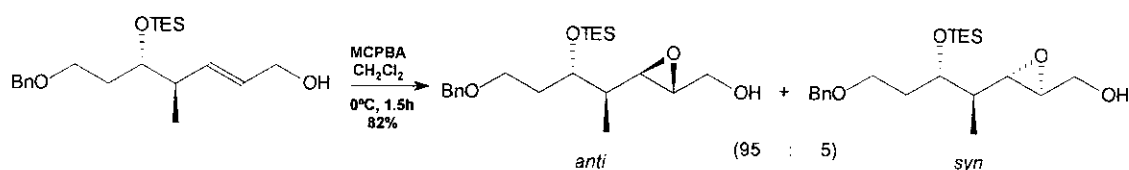


Figura 17 - Mecanismo de epoxidação com ácidos peroxicarboxílicos

Como pode ser visto no esquema mecanístico mostrado acima, a reação passa por um processo concertado no qual ocorre um ataque nucleofílico do sistema π do alceno sobre o oxigênio da ligação O-O, que leva ao estado de transição **A**. A total transferência do oxigênio para o alceno resulta na formação do epóxido.

Maruyama *et al.*²⁹ descreveram a preparação de vários epóxidos sobre álcoois alílicos utilizando esta metodologia e observaram que a presença de um grupo de proteção volumoso próximo à dupla ligação exercia forte influência sobre a diastereosseletividade sendo *anti* o isômero majoritário em todos os casos (esquema 14).



Esquema 14 - Epoxidação sobre álcoois alílicos utilizando MCPBA.

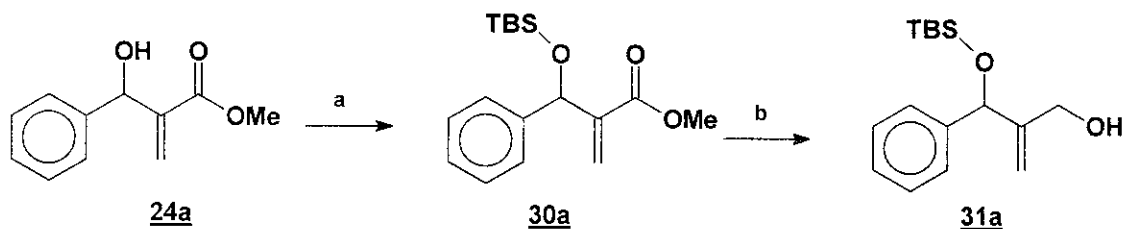
Com base nestes precedentes, lançamos mão de uma rota já descrita anteriormente por trabalhos do nosso grupo de pesquisa para prepararmos álcoois bis-alílicos a partir dos adutos de Baylis-Hillman. Primeiramente protegemos o aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído na forma de um éter de silício conforme método descrito na literatura³⁰ (esquema 15).

O espectro de infravermelho do composto **30a** mostra o desaparecimento de uma banda larga em 3347 cm⁻¹ atribuída à deformação axial de OH. O espectro de RMN ¹H apresenta 3 singletos na região de -0,20 ppm a 0,90 ppm relativos aos

²⁹ Maruyama, K.; Veda, M.; Sasaki, S.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 39, 4517-4520

³⁰ Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190-6192

hidrogênios do grupo protetor. Estes dados sugerem a proteção da hidroxila secundária de **24a**.

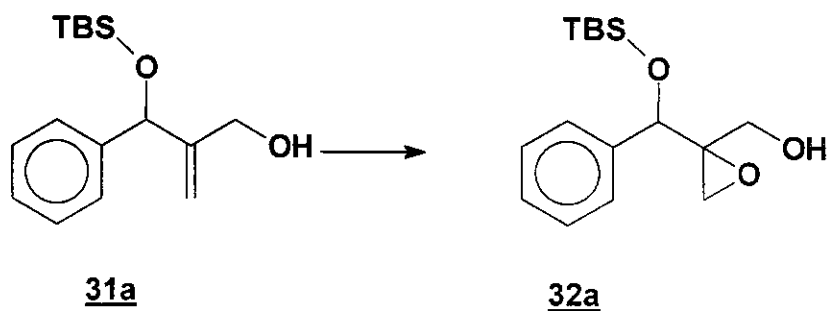


Reagentes e condições: a) TBSCl, Imidazol, DMF, 18h, 72%; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2h, 86%.

Esquema 15 - Preparação do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído na forma de um álcool alílico

Em seguida o composto sililado **30a** foi reduzido na presença de DIBAL-H à -78°C em diclorometano, com 86% de rendimento. O espectro de RMN ¹H do composto **31a** mostra o desaparecimento do sinal atribuído ao grupamento metila em 3,86 ppm e o aparecimento de dois dubletos em 4,11 ppm e 3,94 ppm relativos aos prótons do CH₂ do álcool primário confirmando a estrutura deste composto.

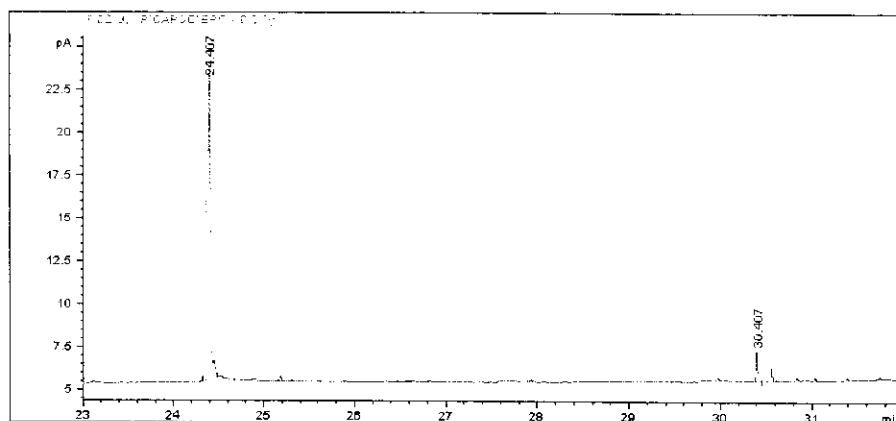
Realizamos então a etapa de epoxidação. O tratamento do álcool alílico **31a** com MCPBA levou ao epóxido **32a** com 75% de rendimento (esquema 16).



Reagentes e condições: MCPBA, CH_2Cl_2 , 0°C , 36h, 75%.

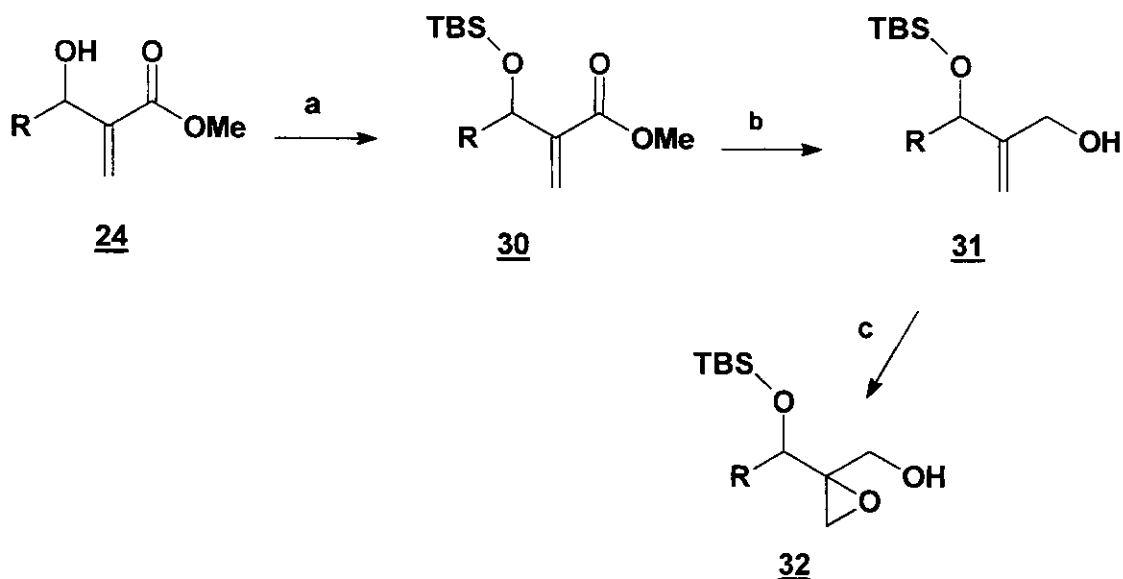
Esquema 16 - Epoxidação do aduto de Baylis-Hillman do benzaldeído na forma de um álcool alílico com MCPBA

A diastereosseletividade observada neste composto foi de 96:4, determinada por CG (figura 18)



*Figura 18 - Cromatograma do composto **32a***

Com o sucesso obtido na epoxidação do álcool alílico **31a**, preparamos outros epóxidos variando o substituinte no aduto de Baylis-Hillman (esquema 17), e os resultados obtidos se encontram na tabela 5.



Reagentes e condições; a) TBSCl, Imidazol, DMF, 18h; b) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2h; c) MCPBA, CH₂Cl₂, 0°C, 36h

Esquema 17- Epoxidação sobre os adutos de Baylis-Hillman na forma de um álcool alílico

<u>R</u>	Produto	Rendimento	Produto	Rendimento
MeOPh	<u>30b</u>	70%	<u>31b</u>	86%
C ₂ H ₅	<u>30c</u>	84%	<u>31c</u>	73%
Produto		<i>Rendimento</i>	<i>Diastereosseletividade</i>	
<u>32b</u>		90%	94:6	
<u>32c</u>		65%	65:35	

Tabela 5 - Rendimentos e diastereosseletividades dos epóxidos obtidos a partir do álcool alílico

O elevado excesso diastereoisomérico obtido na epoxidação sobre o produto **31** utilizando MCPBA sugere a influência do grupo protetor sililado na diastereosseletividade do epóxido obtido. Propusemos um modelo para sugerir a

aproximação do MCPBA em uma face *anti* ao grupo protetor volumoso (figura 19). A menor diastereosseletividade observada no aduto de Baylis-Hillman com o grupo R alifático sugere também que o grupo aril pode estar participando na indução nos substratos aromáticos.

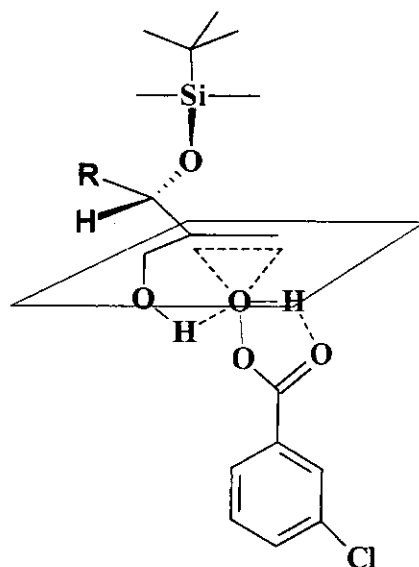
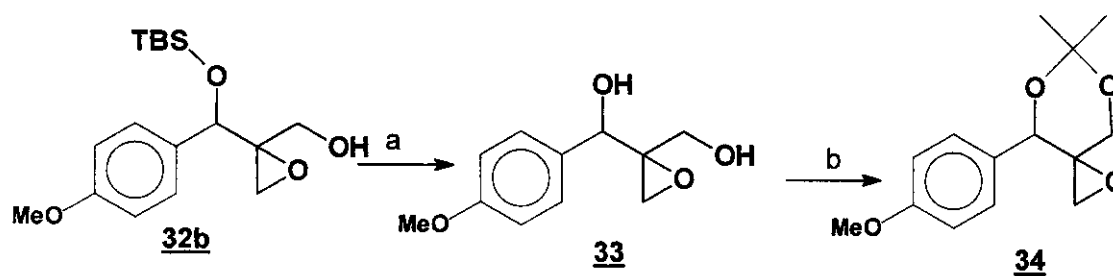


Figura 19 - Modelo proposto para a epoxidação do composto 31

4.2.4 - Determinação da estereoquímica relativa do epóxido

Para confirmar a estereoquímica relativa *anti* proposta para o epóxido 32, preparamos o acetal 34 (esquema 18) após desproteção do grupo TBS do epóxido 32b na presença de TBAF. O diol resultante 33 foi então tratado com 2,2-dimetoxi-propano e protegido na forma de um acetal (esquema 18). O espectro de RMN ^1H do composto 34 é apresentado na figura 20.



Reagentes e condições; a) TBAF, THF, 2h, 85%; b) 2,2-dimetoxi-propano, *ác. canforsulfônico*, 24h, 60 %

Esquema 18 - Formação do acetal do epóxido **32b**

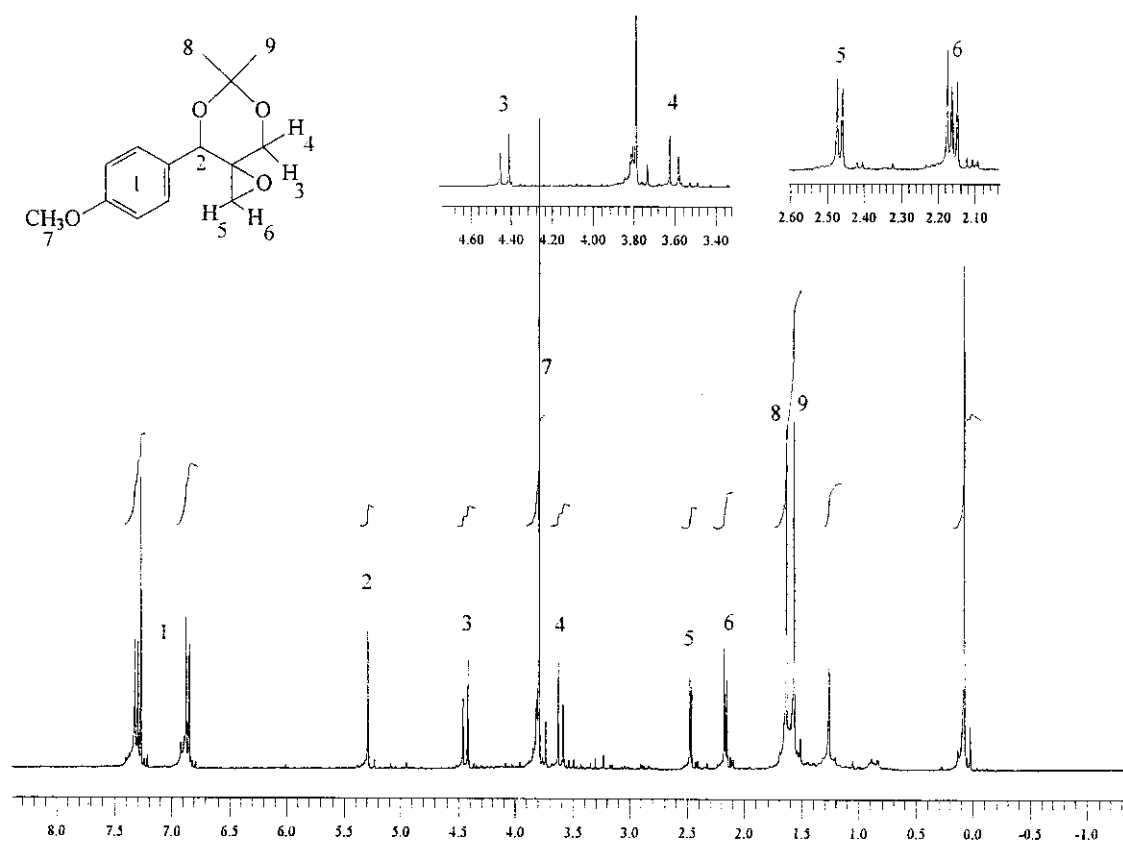


Figura 20 - Espectro de RMN¹H do composto **34**

O acetal obtido em uma conformação pseudocadeira foi submetido a experimentos de NOE diferencial (figura 21).

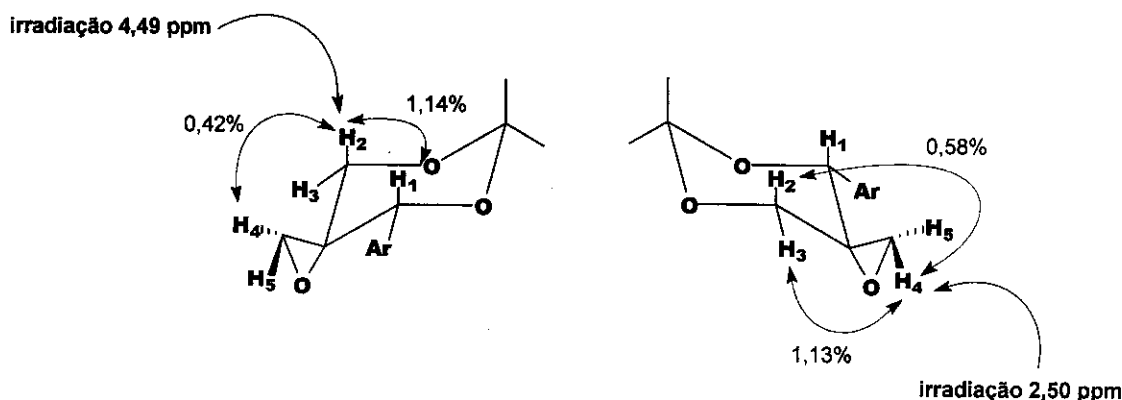
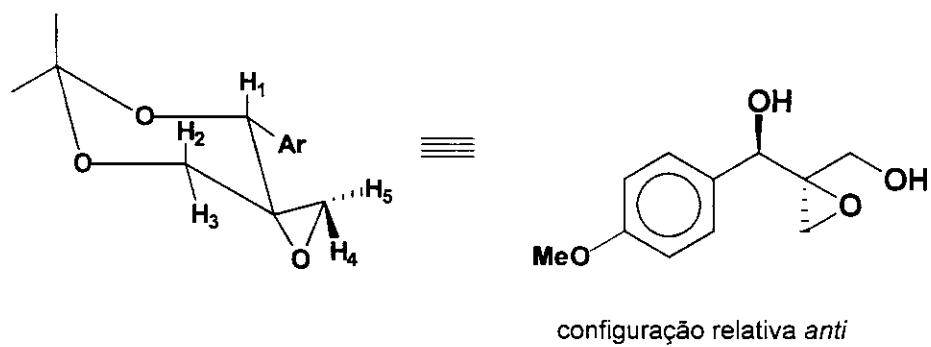


Figura 21 - Experimentos de NOE do acetal derivado do epóxido 32b

Analisando na figura 21 a irradiação em 4,49 ppm (H₂) podemos observar um aumento de 1,14% no sinal atribuído ao hidrogênio H₁, o que sugere a conformação fixa cadeira do composto já que entre H₁ e H₃ não existe NOE. Observamos também um aumento de 0,42% no sinal referente ao hidrogênio H₄, o que sugere este estar ligado ao carbono em uma posição pseudo-equatorial.

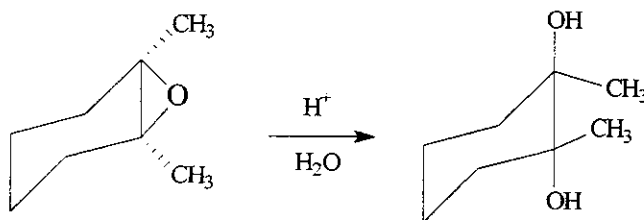
A irradiação de H₄ em 2,50 ppm apresenta um aumento do sinal do hidrogênio H₂ em 0,58% e um aumento do sinal relativo a H₃ em 1,13% confirmando assim a posição pseudoequatorial do CH₂ do epóxido. Observe que os valores de NOE entre H₁ e H₂ e entre H₃ e H₄ são quase os mesmos, o que confere com as distâncias entre estes hidrogênios (aproximadamente 2,6 Å). Estes dados confirmam a configuração relativa *anti* proposta para o epóxido que resulta da abertura deste acetal, como mostra a figura 22.



*Figura 22- Estereoquímica proposta para o epóxido **32b***

4.3 – Abertura de Epóxidos

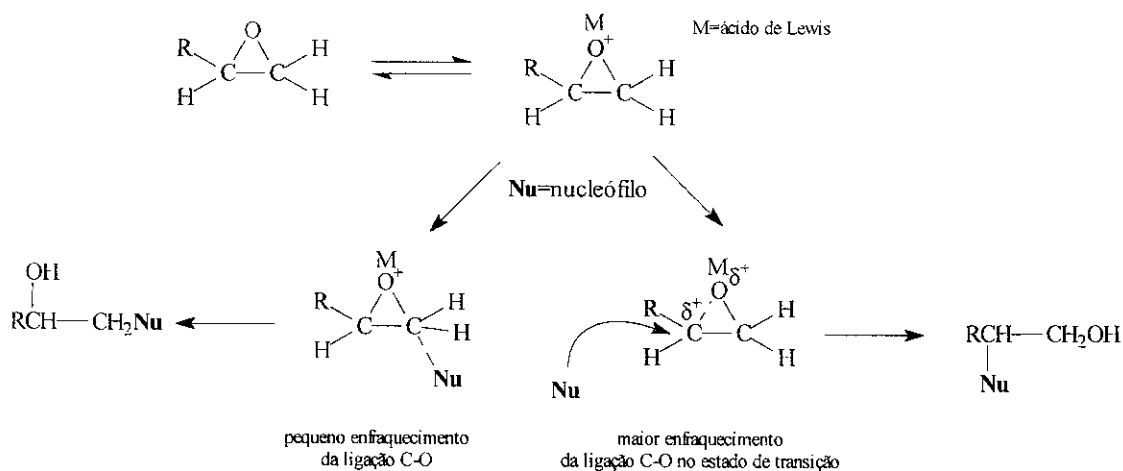
A subsequente transformação dos epóxidos e a adicional funcionalidade introduzida após a abertura do anel têm sido alvo de vários estudos devido à alta reatividade dos epóxidos. Em solução aquosa ácida, epóxidos são abertos para dar dióis em um processo de adição *anti*. Em sistemas cíclicos por exemplo, a abertura do anel ocorre gerando o diol em posição diaxial (esquema 19).



Esquema 19 - Hidrólise ácida do epóxido

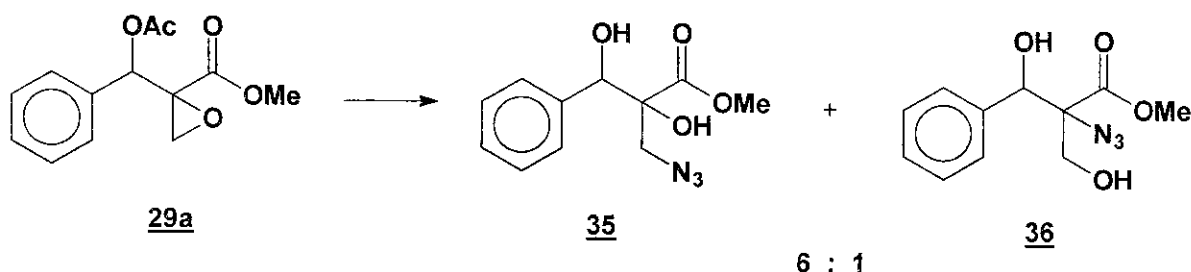
Reações de abertura de epóxidos catalizadas por base, normalmente ocorrem com a quebra da ligação do epóxido no carbono menos substituído, em um mecanismo de S_N2 , já que esta é a posição menos impedida para o ataque do nucleófilo. A situação quando as reações de abertura de epóxidos são catalizadas por ácido pode envolver outros fatores. A ligação de um ácido de Lewis ao oxigênio do epóxido enfraquece a ligação C-O e facilita a quebra por nucleófilos fracos. Se a ligação C-O permanece intacta no estado de transição, o ataque do nucleófilo será favorecido na posição menos substituída. Se, por outro lado, a ligação C-O é enfraquecida no estado de transição, a orientação oposta pode ser observada. Esta alteração na regioquímica ocorre quando o carbono contendo um

substituinte doador de elétrons (p.e. carbono benzílico) estabiliza a carga positiva gerada. No esquema 20 resumimos estes efeitos.



Esquema 20 - Fatores que regem a abertura de epóxidos catalizada por ácido

Iniciamos os testes de abertura de epóxidos com azida de sódio como nucleófilo, sendo esta uma metodologia clássica para este tipo de transformação.³¹ Desta forma, o epóxido **29a** foi tratado com azida de sódio, em acetona/H₂O sob refluxo como mostrado no esquema 21.



Reagentes e condições: NaN₃, refluxo, 20h, Acetona/H₂O 1:1, 42%.

Esquema 21 - Abertura do epóxido **29a** com azida de sódio

³¹ da Zhang, Z.; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 2602-2615

A análise por CCD mostra a formação de uma mistura de produtos mais polares, como uma mistura de regioisômeros na proporção de aproximadamente 6:1 detectada por integração (**35** e **36**, fig. 23), os quais não conseguimos separar devido à instabilidade do composto frente à sílica. O espectro de IV da mistura de compostos **35** e **36** mostra um pico fino e intenso em 2103 cm^{-1} referente à azida e uma banda larga em 3439 cm^{-1} devido à formação do álcool. O espectro de RMN ^1H mostra um singlete em 4,84 ppm integrando para 1H referente ao hidrogênio benzílico observado-se um deslocamento em relação ao mesmo hidrogênio benzílico do composto de partida (6,54 ppm). Encontramos também o deslocamento dos dois dubletos relativos aos hidrogênios diastereotópicos em 3,13 ppm e 3,40 ppm integrando 1H cada, confirmando a presença da azida. O desaparecimento de um singlete integrando para 3H em 2,08 ppm sugere a hidrólise do acetato (figura 23).

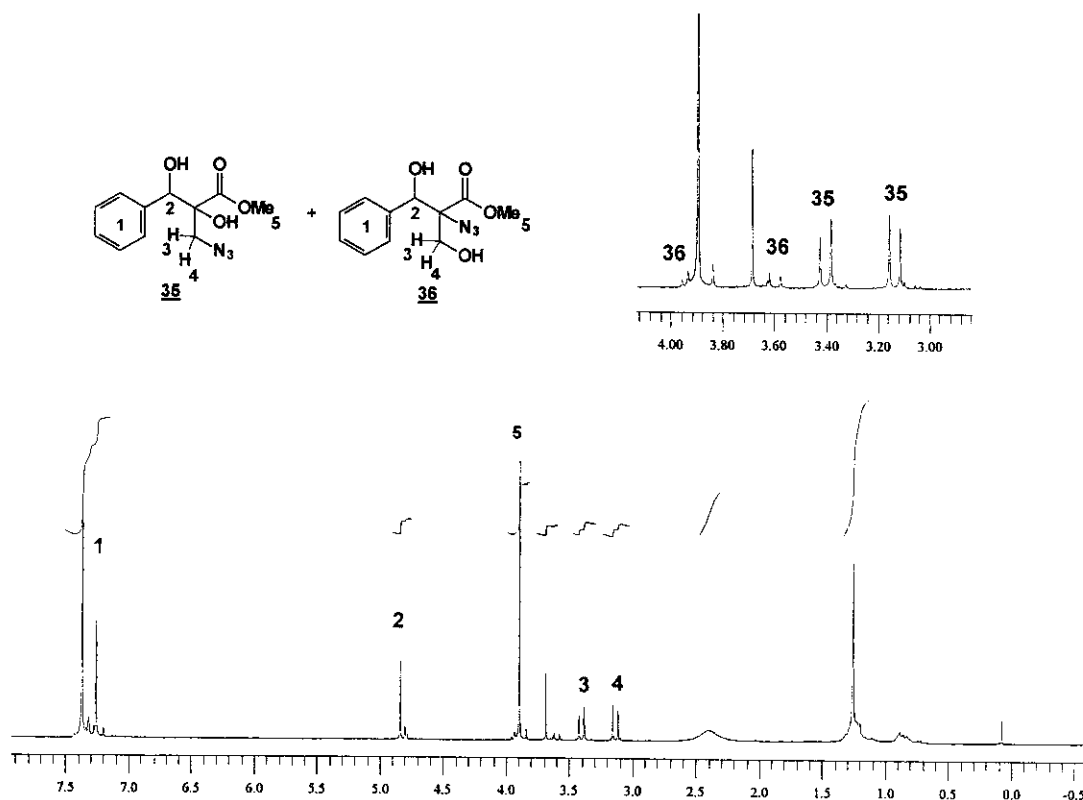


Figura 23 - Espectro de RMN ^1H da mistura de compostos **35** + **36**

Devido ao baixo rendimento obtido nesta reação, variamos o solvente e a temperatura de refluxo. Além da mistura acetona/H₂O 1:1, utilizamos também DMF e MeCN/H₂O 9:1. Precedentes de literatura mostram a utilização de ácidos de Lewis neste tipo de reação, com excelentes resultados³². Baseado nisso, utilizamos como ácido de Lewis CeCl₃.7H₂O. Infelizmente não foi observado nenhum progresso reacional na presença deste ácido de Lewis. A tabela 6 abaixo mostra os resultados obtidos.

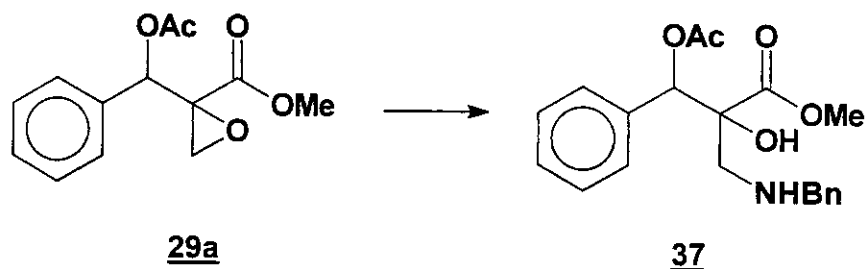
Composto	Reagente	Ác. Lewis	Solvente	Rendimento
29a	NaN ₃	ausente	Acet./H ₂ O 1:1	42%
		ausente	DMF	35%
		CeCl ₃ .7H ₂ O	MeCN/H ₂ O 9:1	não reagiu
		CeCl ₃ .7H ₂ O	Acet./H ₂ O 1:1	não reagiu

*Tabela 6 - Rendimentos das reações de abertura de epóxidos utilizando
Azida de Sódio*

A vantagem desta metodologia está no fato de que poderíamos utilizar uma rota clássica e alternativa para a síntese de aziridinas pelo fechamento do anel da azida com trifetilfosfina.³¹ Porém como a etapa de formação da azida não se mostrou eficiente, não nos concentramos nesta metodologia.

³² Sabitha, G.; Babu, R.S.; Rajkumar, M.; Yadav, J.S. *Org. Lett.* **2002**, 4, 343-345

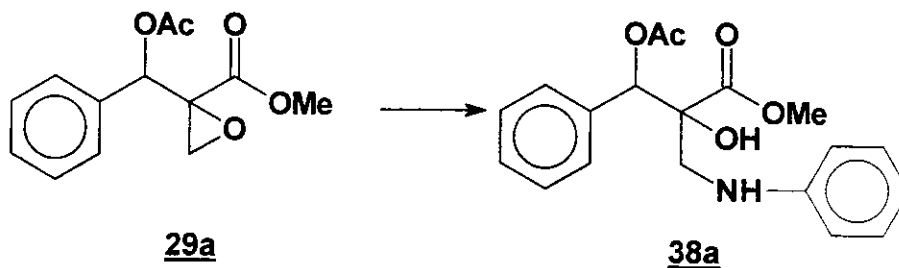
Realizamos também testes de abertura de epóxidos utilizando aminas como nucleófilos. O tratamento do epóxido **29a** com benzilamina em diclorometano levou ao composto **37** após 12 horas de reação como mostrado no esquema 22.



Reagentes e condições: benzilamina, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaI , CH_2Cl_2 , 12h, 28%.

Esquema 22 - Abertura do epóxido do benzaldeído com benzilamina

Dados de literatura mostram bons resultados na utilização de aminas aromáticas em reações de abertura de epóxidos.³³ Utilizamos então anilina como nucleófilo nesta reação. Obtivemos o composto **38a** com 25% de rendimento após 12 horas de reação (esquema 23).



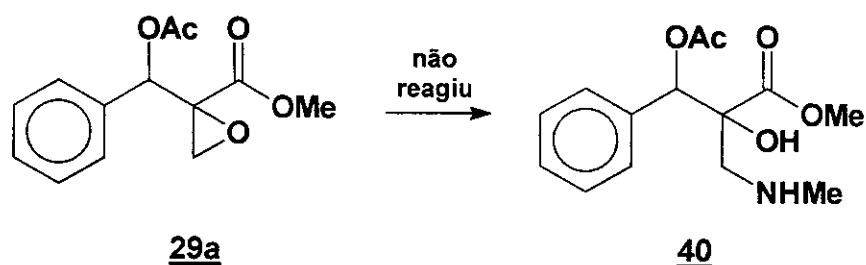
Reagentes e condições: anilina, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaI , CH_2Cl_2 , 12h, 25%.

Esquema 23 - Abertura do epóxido do benzaldeído com anilina

³³ Reddy, L.R.; Reddy, M.A.; Bhanumathi, N.; Rao, K.M. *Synthesis* **2001**, 6, 831-832

Devido ao baixo rendimento obtido nesta reação, realizamos testes novamente, tanto com a anilina quanto com a benzilamina, porém, utilizando como solvente metanol sob refluxo. Apesar de conseguirmos diminuir o tempo reacional para 3 a 5 horas, não observamos melhoras nos rendimentos.

Realizamos ainda a tentativa de abertura do epóxido **29a** utilizando metilamina como nucleófilo mas não houve progresso da reação. Isto pode ter ocorrido devido à complexação mais forte das aminas alifáticas com o catalisador devido à sua maior basicidade (esquema 24).



Reagentes e condições: metilamina, $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, NaI , CH_2Cl_2 , 12h

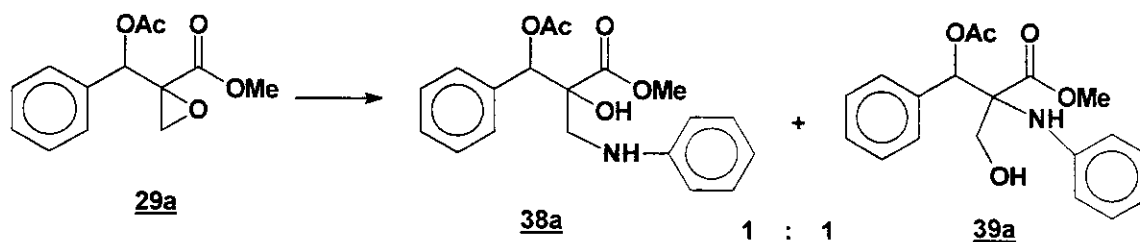
Esquema 24 - Tentativa de abertura do epóxido do benzaldeído com metilamina

Apesar de levar a um produto interessante para os nossos propósitos, a reação descrita no esquema 23 ainda apresentou um rendimento insatisfatório. Uma possibilidade para explicar os problemas de baixos rendimentos seria a menor força nucleofílica das aminas aromáticas somado à sua afinidade de se ligar ao ácido de Lewis. Como alguns grupos funcionais podem ser suscetíveis a altas temperaturas, uma variedade de ácidos de Lewis têm sido testados como catalisadores para a abertura de epóxidos à temperatura ambiente.³⁴ Optamos pelo uso de BiCl_3 como descrito na literatura³⁵. Este catalisador tem se mostrado

³⁴ a) Chandrasekhar, S.; Ramachandar, T.; Jaya Prakash, S. *Synthesis* **2000**, 1817-1818; b) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5939-5942; c) Reddy, L. R.; Reddy, M. A.; Bhanumathi, N.; Rao, K.R. *Synlett* **2000**, 339-340.

³⁵ Ollevier, T.; Lavie-Coupim, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7891-7893

eficiente na abertura de epóxidos utilizando vários nucleófilos e além disso têm recebido bastante atenção devido à sua baixa toxicidade, baixo custo e boa estabilidade. A reação, do composto **29a** com a anilina na presença de BiCl_3 ocorreu lentamente à temperatura ambiente e após 36h de reação obtivemos a mistura de compostos **38a** + **39a** com 70% de rendimento (esquema 25).



Reagentes e condições: anilina, BiCl_3 , NaI, CH_2Cl_2 , 36h, 70%.

Esquema 25 - Abertura do epóxido do benzaldeído com anilina na presença de BiCl_3

Como pode ser visto no esquema 25, a abertura do epóxido **29a** com anilina na presença de BiCl_3 levou a uma mistura de regioisômeros na proporção de 1:1. Estes dados foram evidenciados por RMN ^1H onde os sinais do espectro se apresentaram duplicados. O cromatograma da mistura **38a** + **39a** também apresenta dois sinais de mesma intensidade (figura 24).

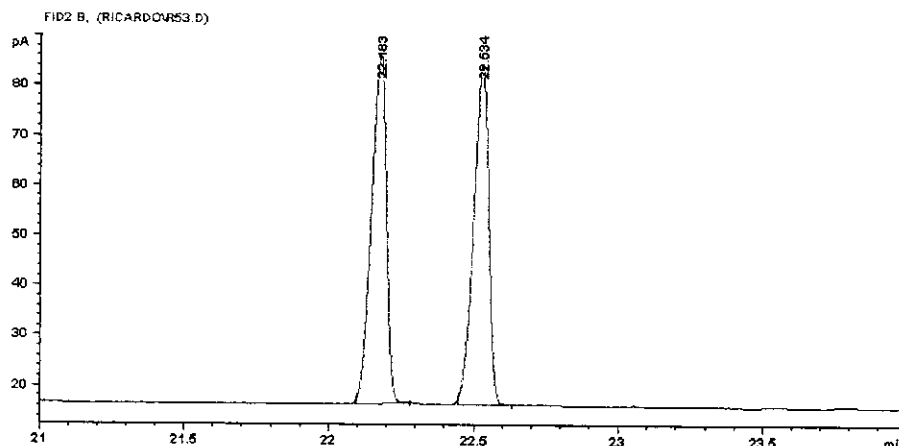


Figura 24 - Cromatograma da mistura de compostos 38a + 39a

A ausência de regioselectividade observada nesta reação pode ser explicada pela elevada eletrofilicidade observada no carbono quaternário do epóxido. Esperávamos que este carbono não sofresse um ataque nucleofílico da amina aromática por ser um carbono mais impedido. Entretanto, este carbono se encontra na posição α -éster e ligado diretamente ao oxigênio do epóxido. Além disso a presença do ácido de Lewis no meio reacional faz com que este carbono se torne ainda mais eletrofilico já que o oxigênio do epóxido tende a transferir sua carga positiva para o carbono (figura 25).

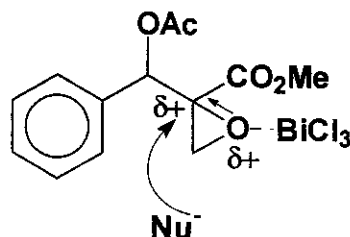
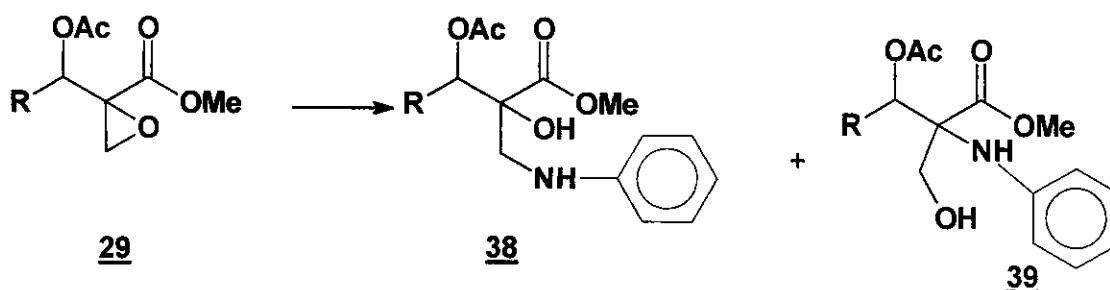


Figura 25 - Modelo proposto para o ataque nucleofílico sobre o carbono quaternário

Por ser esta uma reação que apresentou melhores rendimentos para a abertura de epóxidos, reproduzimos a mesma para outros substratos (esquema 26). A tabela 7 apresenta os resultados destas reações.



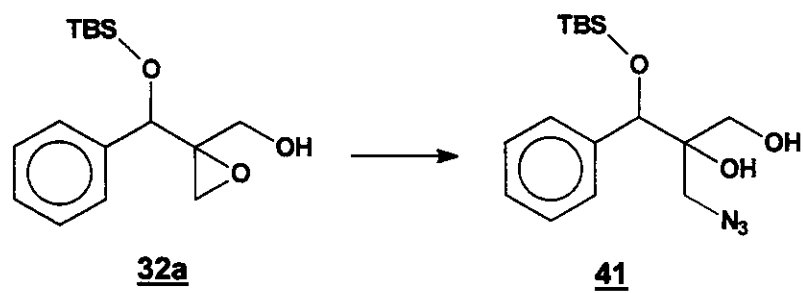
Reagentes e condições: anilina, BiCl_3 , CH_2Cl_2 , 36h

Esquema 26 - Abertura dos epóxidos oriundos dos adutos de Baylis-Hillman acetilados com anilina na presença de BiCl_3

R	Produto	Rendimento	Regiosseletividade
MeOPh	<u>38b</u> + <u>39b</u>	53%	1 : 1
C_2H_5	<u>38c</u> + <u>39c</u>	52%	1 : 1
C_3H_8	<u>38d</u> + <u>39d</u>	83%	1 : 1

Tabela 7 - rendimentos e regiosseletividades das reações de abertura dos epóxidos com anilina na presença de BiCl_3

Realizamos ainda a reação de abertura do epóxido 32a com azida de sódio e obtivemos o produto desejado com 60% de rendimento (esquema 27).

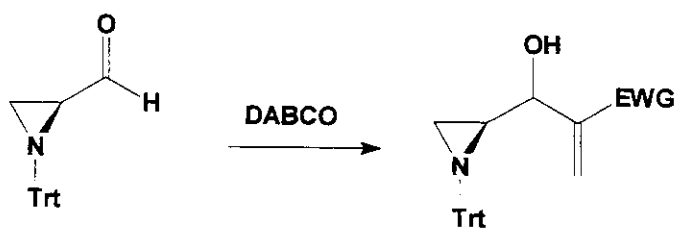


Reagentes e condições: NaN_3 , NH_4Cl , $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 8:1, 60%.

Esquema 27 - Abertura do epóxido **32a** com azida de sódio

4.4 – Formação de Aziridinas

Até onde vai o nosso conhecimento, não existem na literatura trabalhos relatando a preparação de aziridinas a partir de adutos de Baylis-Hillman. O único trabalho relacionado ao assunto descreve uma reação de Baylis-Hillman sobre um aldeído que porta uma aziridina protegida em sua estrutura (Esquema 28).³⁶



Esquema 28 - Reação de Baylis-Hillman sobre um aldeído portando uma aziridina

São várias as metodologias de preparação de aziridinas a partir de olefinas conjugadas, descritas na literatura.³⁷ Nesse trabalho investigamos a utilização, sobre os adutos de Baylis-Hillman, de uma metodologia descrita inicialmente por Evans³⁸ e modificada por Masamune³⁹ e Jacobsen.⁴⁰ Ela se baseia no uso de um reagente de iodo hipervalente na presença de uma bis-oxazolina quiral e triflato de cobre para fornecer a aziridina com elevado excesso enantiomérico (Esquema 29).

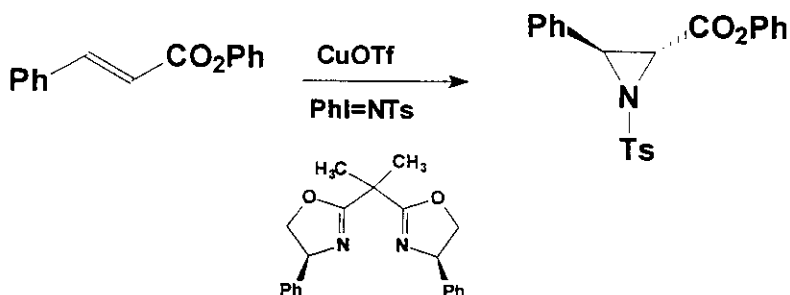
³⁶ Nayak, S.K.; Thijs, L.; Zwanenburg, B.Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 981-984

³⁷ Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *35*, 599-619

³⁸ Evans, D.A.; Faul, M.M.; Bilodeau, M.T.; Anderson, B.A.; Barnes, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5328-5329

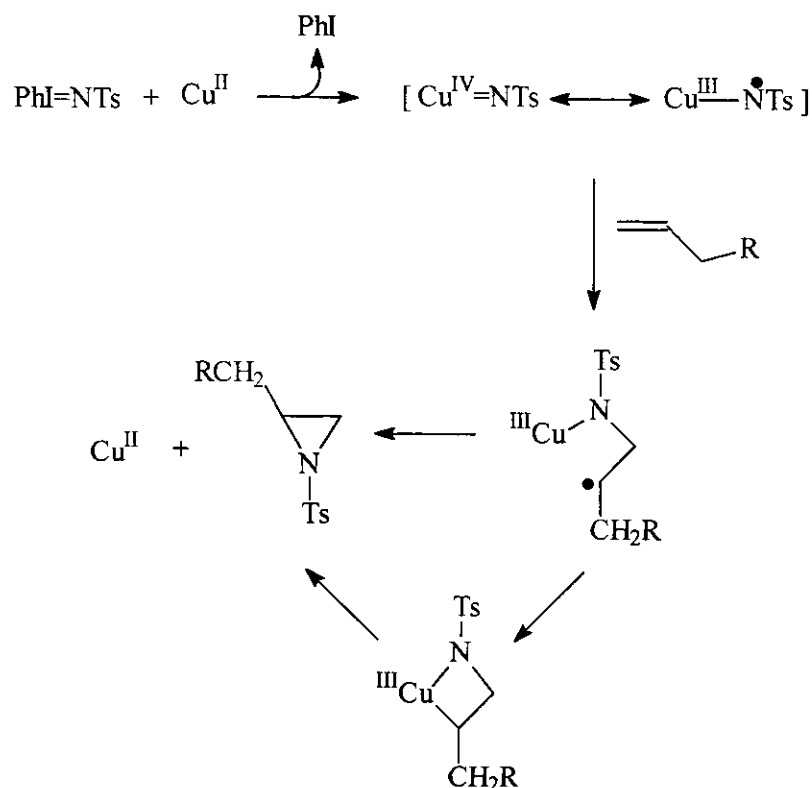
³⁹ Lowenthal, R.E.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7373-7376

⁴⁰ Li, Z.; Conser, K.R.; Jacobsen, E.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5326-5327



Esquema 29 - Aziridinação utilizando tosiliminoiodobenzeno

O mecanismo de aziridinação com o tosiliminoiodobenzeno apresentado no esquema 30 foi proposto em analogia com o mecanismo para a epoxidação utilizando $\text{PhI}=\text{O}$ (iodosilbenzeno)⁴¹.

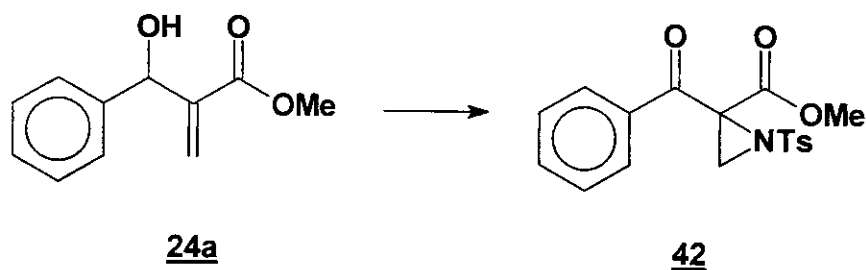


Esquema 30 - Mecanismo proposto para a aziridinação

⁴¹ Mahy, J-P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. J. *Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1988**, 1517-1524

De acordo com o mecanismo proposto no esquema anterior, em uma primeira etapa ocorre a formação de um intermediário cobre-nitreno de alta valência. Este intermediário se adiciona à olefina sob forma radicalar e a formação de aziridina se dá via transferência oxidativa direta do carbono radicalar derivado da adição ou via o metalociclo de quatro membros.

A nossa primeira tentativa de aziridinação foi realizada com o aduto de Baylis-Hillman **24a** na presença de triflato de cobre II e tosyliminoiodobenzeno previamente preparado em nosso laboratório⁴² (esquema 31).



Reagentes e condições: $PhI=NTs$, $Cu(OTf)_2$, solvente, 36h.

Esquema 31 - Aziridinação sobre o aduto de Baylis-Hillman **24a**

Esta reação foi feita em diferentes solventes como mostrado na tabela 8, sendo que o melhor resultado foi alcançado utilizando acetonitrila.

Solvente	MeCN	CH ₂ Cl ₂	Tolueno
Rendimento (%)	30	10	15

Tabela 8 - Rendimentos das reações de aziridinação sobre o aduto de Baylis-Hillman **24a**

⁴² Yamada, Y.; Yamamoto, T.; Okawara, M. *Chem. Lett.* 1975, 4, 361-362

Nas reações anteriores, observamos, além da aziridinação sobre a olefina, a oxidação do álcool secundário levando à cetona. O espectro de RMN ^1H da substância **42** indica a formação de um produto N-tosilado como esperado. Um pico aparece na forma de um singleto em 2,42 ppm relativo à metila do grupo tosil, integrando para 3H. Dois conjuntos de sinais também do grupo tosil aparecem em 8,09 ppm e 7,80 ppm relativos aos hidrogênios aromáticos. Outro singleto integrando também para 3H está em 3,82 ppm relativo à metila de éster. Dois singletos referentes aos hidrogênios diastereotópicos da aziridina aparecem em 2,93 ppm e 3,37 ppm integrando para 1H cada. Os demais picos do espectro entre 7,61 ppm e 7,39 ppm são relativos aos hidrogênios aromáticos do anel fenila. A ausência do próton benzílico neste espectro somado ao aparecimento de um sinal de absorção referente ao estiramento da carbonila de cetona no espectro de IV em 1758 cm^{-1} evidenciam a oxidação do álcool secundário (figura 26).

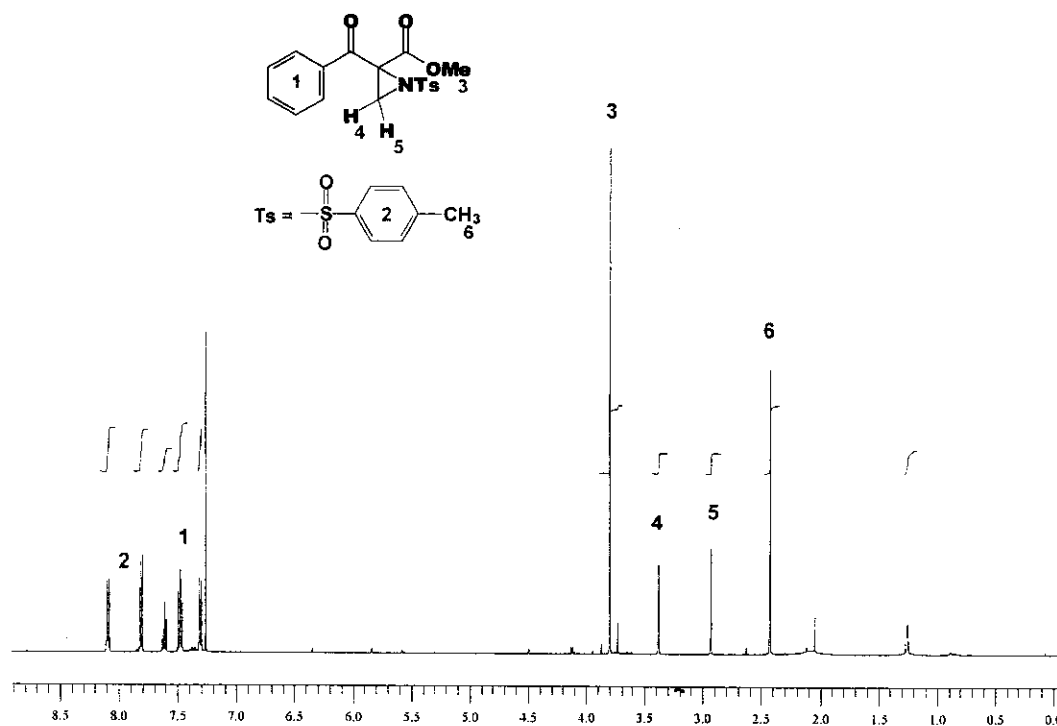
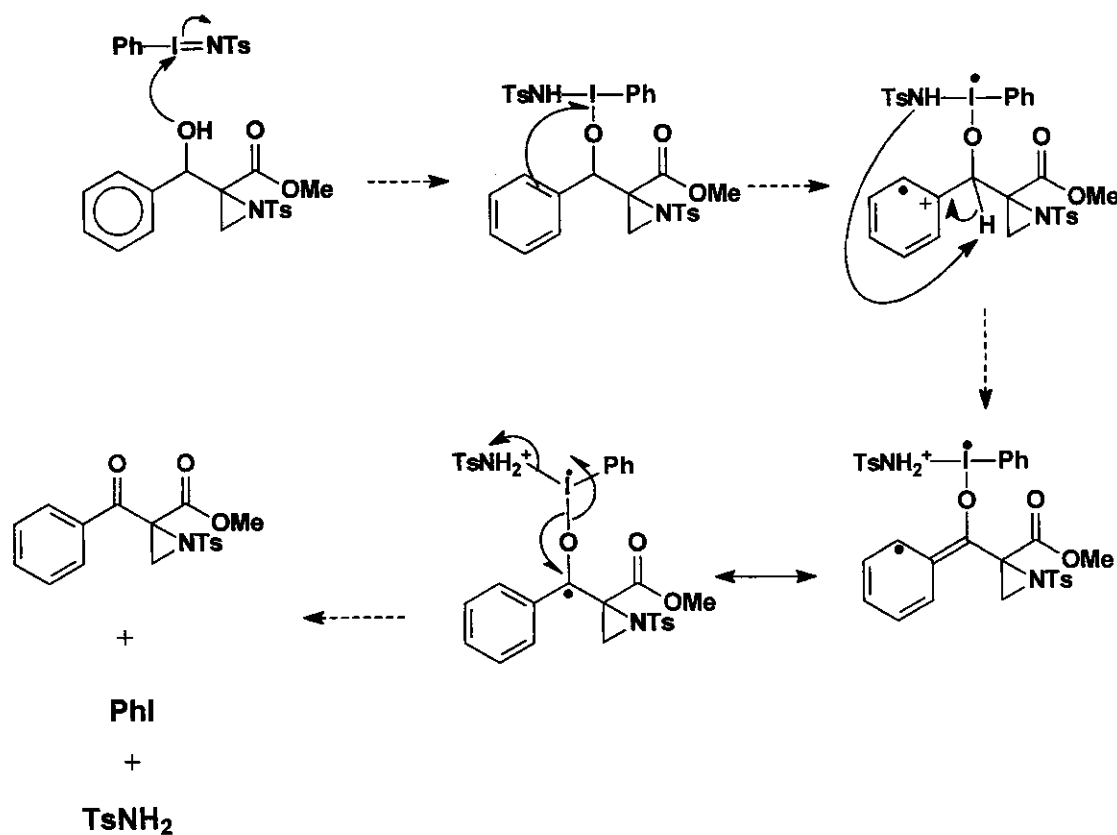


Figura 26 - Espectro de RMN ^1H do composto **42**

Precedentes de literatura mostram a eficiência de reagentes de iodo hipervalentes (periodinanas) na oxidação de posições benzílicas.⁴³ Baseado nestes dados de literatura, propusemos um mecanismo para explicar a oxidação do álcool secundário do aduto de Baylis-Hillman (esquema 32).



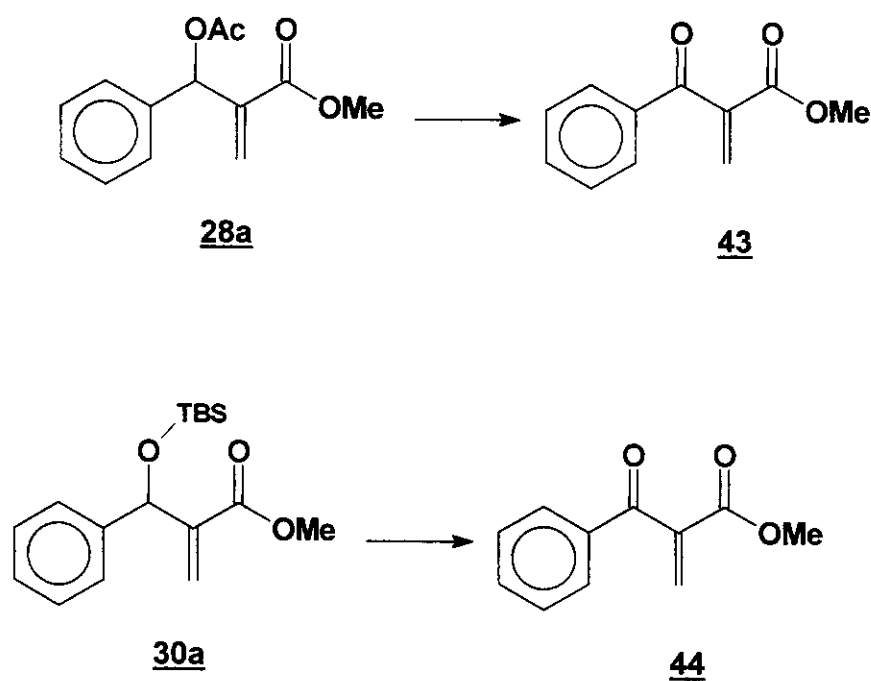
Esquema 32 - Mecanismo proposto para a oxidação do álcool secundário

De acordo com o esquema mecanístico proposto, em uma primeira etapa ocorre uma complexação entre o oxigênio da hidroxila do aduto e o átomo de iodo. Em seguida, a adição nucleofílica radicalar do sistema aromático sobre o

⁴³ Nicolaou, K. C.; Montagnon, T; Baran, P. S.; Zhong, Y.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.

iodo leva ao radical benzílico estabilizado por ressonância. A posterior eliminação do reagente de iodo leva à formação da cetona.

Optamos pela proteção da hidroxila secundária do aduto de Baylis-Hillman como alternativa para contornar os problemas de oxidação. Porém, na tentativa de aziridinação dos adutos **28a** e **30a** sob as mesmas condições, a reação não apresentou progresso, e observamos novamente a oxidação benzílica (esquema 33).



Reagentes e condições: $PhI=NTs$, $Cu(OTf)_2$, MeCN, 36h

Esquema 33 - Tentativas de aziridinação sobre os adutos de Baylis-Hillman protegidos

A presença do triflato de cobre no meio reacional pode ter ocasionado a clivagem dos grupos protetores suscetíveis de sofrerem hidrólise em meio ácido (figura 27).

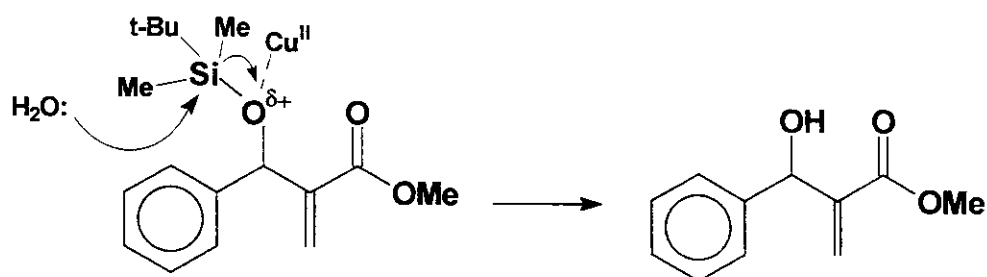
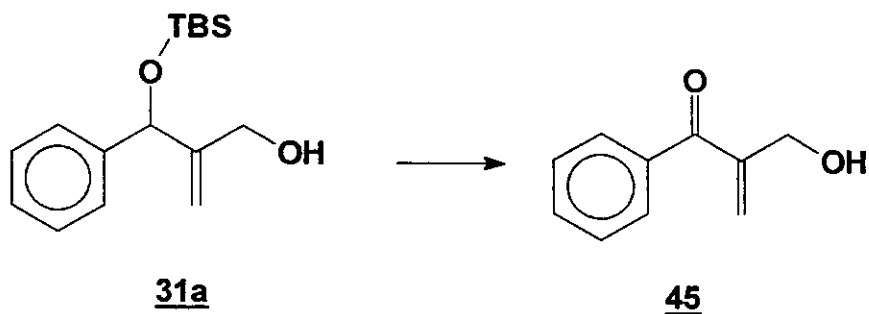


Figura 27 - Mecanismo proposto para a hidrólise do grupo protetor

Outros grupos de proteção testados nesta reação foram o TBDPS e o PMB, porém observamos novamente a hidrólise do grupo protetor seguida da oxidação da posição benzílica.

Finalmente, realizamos a tentativa de aziridinação do aduto de Baylis-Hillman reduzido **31a**, porém o único produto formado nesta reação foi o resultante da hidrólise do grupo protetor seguido da oxidação benzílica (esquema 34).



Reagentes e condições: $\text{PhI}=\text{NTs}$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, MeCN , 36h, 25%.

Esquema 34 - Tentativa de aziridinação do aduto de Baylis-Hillman reduzido

5 – Conclusões

- Foi possível estabelecer uma rota alternativa para a síntese de aminoésteres a partir de adutos de Baylis-Hillman, utilizando reagentes simples e de baixo custo. Estes aminoésteres poderão, após uma etapa de hidrólise, serem convertidos em aminoácidos não proteínogênicos. Estabelecemos com essa estratégia, uma via de acesso a aminoácidos com um centro quaternário em posição α .
- Excelentes diastereosseletividades e rendimentos foram obtidos na epoxidação de álcoois alílicos derivados dos adutos de Baylis-Hillman. Aparentemente a diastereosseletividade está relacionada com o volume estérico dos grupos de proteção sililados.
- A utilização de adutos de Baylis-Hillman quirais pode permitir a preparação dos aminoácidos em sua forma enantiomericamente pura.
- A formação direta de uma aziridina a partir de adutos de Baylis-Hillman também foi obtida. Apesar do rendimento modesto obtido nessa transformação, este é o primeiro exemplo de formação de aziridinas a partir de adutos de Baylis-Hillman.
- Testes biológicos serão realizados sobre os produtos sintetizados para avaliarmos sua eficiência como inibidores de proteases.

6 – Parte Experimental

6.1 – Considerações Gerais

Nas reações sensíveis à presença de umidade, a vidraria foi seca em estufa à 140°C por no mínimo 3 horas e resfriadas em dessecador e as reações foram feitas sob atmosfera de argônio.

Todas as reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas com teflon, exceto as reações de Baylis-Hillman que foram feitas em aparelho de ultrassom.

Os solventes anidros THF e éter foram previamente destilados em hidreto de cálcio e redistilados em sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. Trietilamina e diclorometano foram destilados em hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. DMF foi seca por tratamento com hidreto de cálcio sob aquecimento e agitação e após destilação sob pressão reduzida, foi armazenada sob argônio e peneira molecular. Cloreto de acetila foi destilado sob pressão atmosférica e armazenado sob argônio.

A cromatografia em camada delgada de sílica (CCD) foi realizada em cromatoplasas Merck, utilizando como revelador fosfomolibdato de amônio 5% em etanol e lâmpada de UV.

A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica-gel (70-230 mesh e 230-400 mesh).

A cromatografia gasosa foi feita num aparelho Agilent 6890N Network GC System.

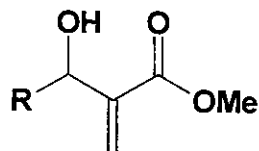
Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos nos espectrômetros Varian Gemini 2000 (300 MHz para o ^1H e 75 MHz para o ^{13}C) e Varian Inova 500 (500 MHz para o ^1H e 125 MHz para o ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm tendo como padrão interno TMS ($\delta=0$ para ^1H e ^{13}C) e CDCl_3 ($\delta=7,26$ para ^1H e $\delta=77,0$ para ^{13}C).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro de FT IR Nicolet, modelo impact 410. As amostras foram aplicadas em uma janela de NaCl. As frequências de absorção são expressas em cm^{-1} .

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um espectrômetro Autospec Micromass EBE Alta Resolução. Os espectros de baixa resolução foram obtidos em um aparelho Shimadzu QP 500.

As reações em ultrassom foram realizadas utilizando-se um aparelho de ultrassom da marca *Ultrasonic Cleaner* de 81 W e 40 KHz.

6.2 – Preparação do aduto de Baylis-Hillman 24



24

Em um balão de 250 mL foram adicionados 94,33 mmol do aldeído 22 (a-d), 6,87 g (61,31 mmol) de DABCO e 12,55 mL (122,64 mmol) de acrilato de metila (23). Em seguida foram acrescentados à mistura 90 mL de metanol. A mistura resultante foi colocada em ultrassom e deixada por 96 h à temperatura ambiente. Após este período, a reação, acompanhada por CCD foi interrompida e concentrada em rotaevaporador. A mistura reacional foi diluída em 100 mL de CH₂Cl₂ e lavada com 50 mL de solução saturada de NaHCO₃, 50 mL de solução saturada de HCl e 50 mL de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica em um gradiente de eluição, resultando no isolamento do aduto de Baylis-Hillman 24 (a-d) na forma de um óleo..

metil-2-hidroxi(fenil)metilacrilato 24a. (*R* = *Ph*). 9,6g; 53% (60%)⁴⁴ de rendimento.

***RMN*¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7,53- 7,46 (m, 5H); 6,23 (s, 1H); 5,74 (s, 1H); 5,45 (s, 1H); 3,60 (s, 3H); 2,81 (s, 1H).

***RMN*¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ 166,4; 141,7; 141,0; 128,2; 127,6; 126,4; 125,8; 73,0; 51,9.

IV 3467, 1720 cm⁻¹.

⁴⁴ Os rendimentos entre parênteses são baseados no material de partida recuperado.

EM (70 eV, m/z) 192 (M^+ , 50%); 160 (45%); 132 (60%); 105 (100%); 77 (58%).

metil-2-hidroxi(4-metoxifenil)metilacrilato 24b. ($R = MeOPh$). 5g; 25% (88%) de rendimento.

RMN^1H (500MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 2H, $J=9Hz$); 6,85 (d, 2H, $J=9Hz$); 6,32 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 5,51 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,07 (s, 1H).

$RMN^{13}C$ (125 MHz, $CDCl_3$) δ 166,4; 158,9; 141,9; 133,2; 127,7; 125,3; 113,6; 72,5; 55,1; 51,8.

IV (filme): 3347, 1715 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z) 222 (M^+ , 100%); 205 (93%); 190 (40%); 135 (97%); 108 (54%); 77 (35%).

metil-2-(1-hidroxipropil)acrilato 24c. ($R = C_2H_5$). 9,5g; 70 % de rendimento.

RMN^1H (500MHz, $CDCl_3$) δ 6,22 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,31 (t, $J=7Hz$, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,80 (s, 1H); 1,73 - 1,55 (m, 2H); 0,90 (t, $J=8Hz$, 3H).

$RMN^{13}C$ (125 MHz, $CDCl_3$) 167,2; 142,3; 125,4; 73,3; 52,2; 29,5; 10,5.

IV (filme): 3409, 1715 cm^{-1} .

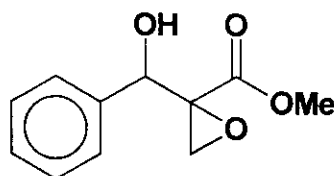
metil-2-(1-hidroxibutil)acrilato 24d. ($R = C_3H_7$). 9g; 60 % de rendimento.

RMN^1H (500MHz, $CDCl_3$) δ 6,22 (s, 1H); 5,81 (s, 1H); 4,40 (t, $J=6Hz$, 1H); 3,94 (s, 3H); 2,80 (s, 1H); 1,61 (q, $J=5Hz$; 2H); 1,52 - 1,25 (m; 2H)), 0,95 (t, $J=7Hz$, 3H).

$RMN^{13}C$ (125 MHz, $CDCl_3$) δ 167,2; 142,8; 125,0; 71,6; 52,2; 28,8; 9,9.

IV (filme): 3356, 1725 cm^{-1} .

6.3 – Preparação do metil-2-hidroxi(fenil)metil-2-oxiranocarboxilato 25



25

À uma solução a 0°C de 384 mg (2 mmol) do aduto de Baylis-Hillman 24a em 2,44 mL de metanol foram adicionados gota a gota 0,48 mL (4,8 mmol) de peróxido de hidrogênio 30% seguido de 0,44 mL de uma solução 2M de hidróxido de sódio aquoso. Deixou-se a solução resultante sob agitação magnética por 8 h a 0 °C. Após este tempo, a reação foi interrompida com a adição de 5 mL de água. A mistura reacional foi extraída em 15 mL de éter etílico, a fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O resíduo resultante foi purificado em coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 20%) fornecendo 96 mg do epóxido 25, na forma de um óleo.

Composto 25. 23% (34%) de rendimento.

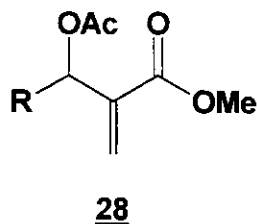
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,25 (m, 5H); 5,17 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,14 (d, *J*= 6Hz, 1H); 2,87 (d, *J*= 6Hz, 1H); 1,25 (s, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 169,5; 128,5; 128,3; 128,2; 126,83; 126,2; 71,8; 60,0; 53,0; 49,9, 29,7.

IV (filme): 3494, 1738 cm⁻¹.

EM (70 eV, m/z) 191 (10%); 159 (13%); 111 (25%); 85 (40%); 71 (57%); 57 (100%).

6.4 – Preparação do aduto de Baylis-Hillman acetilado **28**



Em um balão de 100 mL foram adicionados 6,25 mmol do aduto de Baylis-Hillman **24** (**a-d**), 9,37 mmol (0,665 mL; 1,5 eq.) de cloreto de acetila e 9,37 mmol (1,3 mL; 1,5 eq.) de Et₃N em 10 mL de CH₂Cl₂ anidro. A mistura permaneceu sob agitação magnética em atmosfera de argônio por 5 h à temperatura ambiente e observou-se o desaparecimento do material de partida por CCD. Após este período, a fase orgânica foi lavada com água destilada, o solvente seco sob Na₂SO₄ e evaporado. O resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 7:3) fornecendo o composto **28** (**a-d**), na forma de um óleo.

metil-2-metilcarboniloxi(fenil)metilacrilato **28a. (*R* = *Ph*).** 1,2g; 82% (95%) de rendimento.

***RMN*¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,51 (m, 5H); 6,70 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 5,89 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 2,31 (s, 3H).

***RMN*¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ 169,1; 165,1; 139,4; 137,5; 128,2; 127,5; 125,5; 73,0; 51,9; 21,1.

***IV* (filme):** 1742, 1726 cm⁻¹.

EM (70 eV, m/z): 191 (M⁺ - Ac, 100%), 175 (73%); 159 (62%); 132 (35%); 115 (68%); 105 (70%); 77 (32%).

metil-2-[4-metoxifenil(metilcarboniloxi)metil]acrilato 28b. ($R = \text{MeOPh}$).

1,11g; 67% (75%) de rendimento.

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); 6,84 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); 6,62 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 5,87 (s, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 2,09 (s, 3H).

$RMN^{13}C$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169,2; 165,2; 159,4; 139,5; 129,6; 129,0; 125,0; 113,7; 72,8; 55,2; 52,0; 21,2.

IV (filme): 1753; 1733; 1719 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z): 264 (M^+ , 15%); 221 ($M^+ - \text{Ac}$, 100%); 205 (30%); 189 (45%); 145 (60%); 135 (80%).

metil-2-(1-metilcarboniloxipropil)acrilato 28c. ($R = \text{C}_2\text{H}_5$). 0,4g; 34% (40%) de rendimento.

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,28 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,56 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,82-1,65 (m, 2H); 0,90 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H).

$RMN^{13}C$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170,0; 165,7; 143,7; 139,7; 125,2; 109,7; 72,8; 51,9; 27,1; 21,0; 9,4.

IV (filme): 2974; 1738; 1641 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z): 143 ($M^+ - \text{Ac}$, 77%), 127 (100%); 115 (85%); 111 (80%); 95 (60%); 83 (48%); 67 (90%).

metil-2-(1-metilcarboniloxibutil)acrilato 28d. ($R = \text{C}_3\text{H}_7$). 0,63g; 50% (76%) de rendimento.

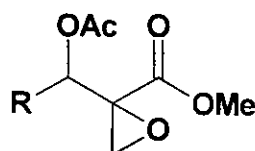
RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,26 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 5,61 (t, $J=5\text{Hz}$, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,07 (s, 3H); 1,71-1,65 (m, 2H); 1,43 - 1,25 (m, 2H); 0,91 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 169,8; 165,6; 140,1; 124,9; 71,6; 51,9; 36,48; 21,1; 18,7; 13,8.

IV (filme): 2969; 1753; 1728 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z): 157 ($\text{M}^+ - \text{Ac}$, 18%), 114 (66%); 125 (45%); 109 (100%); 81 (66%).

6.5– Preparação do epóxido 29



29

À uma solução sob agitação magnética de 2,15 mmol do aduto de Baylis-Hillman acetilado 28 (a-d) em MeCN (5 mL) foi adicionado 1,6 g de sílica-gel (230-400 mesh). Tratou-se a mistura com 15 mL de NaOCl 5% aquoso por 5h à temperatura ambiente e então se extraiu a mesma com 20 mL de Et₂O. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente evaporado. O resíduo resultante foi purificado por coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 20%) fornecendo o epóxido 29 (a-d), na forma de um óleo.

2-metiloxicarbonil-2-oxiranil(fenil)metil-acetato 29a. (*R* = *Ph*). 0,44g; 82% (89%) de rendimento.

***RMN*¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,60 - 7,51 (m, 5H); 6,75 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 2,95 (d, *J*= 6Hz, 1H); 2,40 (d, *J*= 6Hz, 1H), 2,08 (s, 1H).

***RMN*¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ 169,2; 168,5; 134,0; 128,7; 128,1; 127,8; 72,5; 70,5; 57,5; 52,8; 49,7; 20,9.

IV (*filme*): 2960; 1735 cm⁻¹.

EM (70 eV, *m/z*): 250 (*M*⁺, 15%), 111 (30%); 83 (68%); 57 (100%).

4-metoxifenil(2-metiloxicarbonil-2-oxiranil)metil-acetato 29b. ($R = \text{MeOPh}$).

0,32g; 54% (82%) de rendimento.

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 6,86 (d, $J = 8\text{Hz}$, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 2,96 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 2,42 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 2,08 (s, 3H).

$RMN^{13}C$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169,2; 155,1; 129,9; 129,3; 127,7; 122,3; 113,6; 111,5; 71,6; 69,5; 57,4; 56,1; 52,4; 49,8; 49,1; 20,9.

IV (filme): 2964; 1753; 1611; 1509 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z): 280 (M^+ , 10%); 254 (22%), 171 (100%); 137 (70%); 77 (12%).

1-(2-metiloxicarbonil-2-oxiranil)propil-acetato 29c. ($R = \text{C}_2\text{H}_5$). 0,1g; 25% (37%) de rendimento.

RMN^1H (500 MHz, CDCl_3). *Diastereoisômero 1:* δ 5,43 (t, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,05 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 2,90 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,77-1,62 (m, 2H); 0,95 (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H). *Diastereoisômero 2:* δ 5,20 (t, $J = 5\text{Hz}$, 1H); 3,76 (s, 3H); 3,01 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 2,88 (d, $J = 7\text{Hz}$, 2H); 2,05 (s, 3H); 1,77 - 1,62 (m, 2H); 0,90, (t, $J = 8\text{Hz}$, 3H).

$RMN^{13}C$ (75 MHz, CDCl_3) *Diastereoisômero 1:* δ 170,2; 168,8; 75,9; 56,4; 52,7; 50,2; 29,6; 23,8; 20,7; 9,3.

IV (filme): 2969; 1743; 1440 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z): 161 (34%), 143 (65%); 102 (85%); 83 (65%); 57 (83%).

1-(2-metiloxicarbonil-2-oxiranil)butil-acetato 29d. ($R = \text{C}_3\text{H}_7$). 0,19g; 42% (49%) de rendimento.

RMN^1H (300 MHz, CDCl_3) *Diastereoisômero 1:* δ 5,50 (dd, $J = 4\text{Hz}$, 1H); 3,77 (s, 3H); 3,04 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H); 2,88 (d, $J = 6\text{Hz}$, 1H), 2,05 (s, 3H); 1,74-1,53 (m, 2H); 1,43-1,30 (m, 2H); 0,91 (t, $J = 7\text{Hz}$, 3H). *Diastereoisômero 2:* δ 5,25 (dd, $J =$

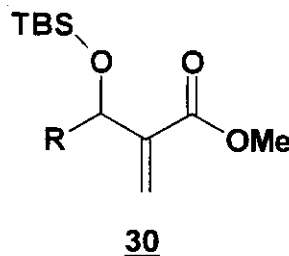
4 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,02 (d, $J=6$ Hz, 1H); 2,86 (d, $J=6$ Hz, 1H); 2,03 (s, 3H); 1,74 - 1,53 (m, 2H); 1,43 - 1,30 (m, 2H); 0,89 (t, $J=7$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) *Diastereoisômero I*: δ 170,0; 168,7; 70,1; 58,1; 52,7; 49,5; 32,7; 20,8; 18,7; 13,8.

IV (filme): 2959; 1748 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z): 185 (10%), 157 (45%); 131 (30%); 144 (25%); 115 (55%); 102 (40%); 83 (100%); 71 (30%); 55 (60%).

6.6– Preparação do aduto de Baylis-Hillman sililado 30



Em um balão de 50 mL foram adicionados 9 mmol do aduto de Baylis-Hillman 24 (a-c), 2,04 g (13,52 mmol) de TBSCl e 1,76 g (26 mmol) de imidazol. Sob agitação magnética e atmosfera de argônio adicionou-se 1 gota de DMF anidro. O conteúdo do balão permaneceu sob agitação magnética por 18 h e observou-se o consumo do material de partida por CCD. Após o término da reação, dissolveu-se a mistura reacional em 50 mL de hexano e lavou-se a solução com 30 mL de água destilada. Após a secagem da fase orgânica sob Na₂SO₄, o solvente foi evaporado. Em seguida o resíduo foi purificado em coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 5%) fornecendo o composto 30 (a-c), na forma de um óleo.

metil-2-fenil(*terc*-butil-dimetilsilanoxi)metilacrilato 30a. (*R* = *Ph*). 1,64g; 60% de rendimento.

RMN*¹*H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36-7,27 (m, 5H); 6,21 (s, 1H); 6,09 (s, 1H); 5,62 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 0,90 (s, 9H); 0,04 (s, 3H); -0,09 (s, 3H).

RMN*¹³*C (75 MHz, CDCl₃) δ 166,6; 144,2; 142,8; 128,3; 127,6; 127,3; 124,1; 73,1; 52,0; 26,2; 18,6; -4,4.

IV (*filme*): 2955, 1722 cm⁻¹.

metil-2-[4-metoxifenil(*terc*-butil-dimetilsilanoxi)metil]acrilato 30b. (*R* = *MeOPh*). 2,05g; 68% de rendimento.

RMN*¹*H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, *J*= 9Hz, 2H); 6,85 (d, *J*= 9Hz, 2H); 6,23 (s, 1H); 6,07 (s, 1H); 5,56 (s, 1H); 3,79 (s, 3H), 3,67 (s, 3H); 0,88 (s, 9H); 0,06 (s, 3H); -0,01 (s, 3H).

RMN*¹³*C (125 MHz, CDCl₃) δ 166,2; 158,6; 143,8; 134,6; 128,1; 123,2; 113,2; 72,2; 55,1; 51,6; 25,8; 17,5; -4,9.

***IV* (filme):** 2954, 1722, 1511 cm⁻¹.

EM (70 eV, *m/z*): 279 (100%), 205 (30%); 145 (43%); 89 (18%).

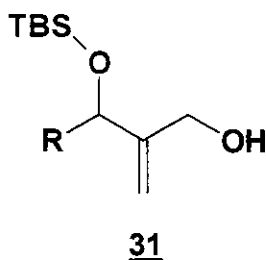
metil-2-[*terc*-butil-dimetilsilanoxi]propil]acrilato 30c. (*R* = C₂H₅). 1,92g; 83% de rendimento.

RMN*¹*H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,23 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 4,56 (t, *J*=5Hz, 1H); 3,74 (s, 3H); 1,48-1,43 (m, 2H); 0,90 (s, 9H); 0,85 (t, *J*= 5Hz, 3H); 0,09 (s, 3H); -0,01 (s, 3H).

RMN*¹³*C (125 MHz, CDCl₃) δ 166,7; 124,5; 71,0; 51,5; 30,3; 25,7; 18,1; 9,0; -5,1.

***IV* (filme):** 2955, 1730 cm⁻¹.

6.7– Preparação do aduto de Baylis-Hillman reduzido 31



Em um balão de 50 mL foram acrescentados 5,35 mmol de 30 (a-c) e sob atmosfera de argônio e agitação magnética foram adicionados 20 mL de CH₂Cl₂ anidro. O sistema foi então resfriado a -78 °C e 10,33 mL (15,5 mmol) de solução 1M de DIBAL-H foram adicionados lentamente. A solução permaneceu sob agitação magnética por 2 h. Verificando por CCD o consumo total do material de partida, foram adicionados 50 mL de uma solução saturada de acetato de sódio. Em seguida, o conteúdo do balão foi transferido para um bécker contendo 10 mL de solução saturada de NH₄Cl e 50 mL de acetato de etila. A mistura foi agitada por 1 hora até a formação de um gel. A mistura foi então filtrada em um funil de placa sinterizada contendo celite. O filtrado foi seco sob Na₂SO₄ e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado por coluna cromatográfica (Hex/AcOEt 10%) obtendo-se o composto 31 (a-c) na forma de um óleo.

2-fenil(*tert*-butil-dimetilsilanoxi)metil-2-propen-1-ol 31a (*R* = *Ph*). 1,27g; 86% de rendimento.

RMN*¹*H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37-7,24 (m, 5H); 5,34 (s, 1H); 5,22 (s, 1H); 4,06 (d, *J*=12Hz, 1H); 3,85 (d, *J*=12Hz, 1H); 0,97 (s, 9H); 0,15 (s, 3H); -0,01 (s, 3H).

$RMN^{13}C$ (125 MHz, $CDCl_3$) δ 150,2; 142,4; 128,1; 127,2; 125,9; 111,9; 76,7; 63,0; 25,7; 18,2; -4,9.

IV (filme): 3377, 2954, 2929, 2856.

2-[4-metoxifenil(*terc*-butil-dimetilsilanoxi)metil]-2-propen-1-ol 31b ($R = MeOPh$). 1,4g; 86% de rendimento.

RMN^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, $J=9Hz$, 2H); 7,10 (d, $J=9Hz$, 2H); 5,50 (s, 1H); 5,38 (s, 1H); 5,30 (s, 1H); 4,30 (d, $J=12Hz$, 1H); 4,12 (d, $J=12Hz$, 1H); 4,01 (s, 3H); 1,12 (s, 9H); 0,28 (s, 3H); 0,12 (s, 3H).

$RMN^{13}C$ (125 MHz, $CDCl_3$) δ 158,7; 150,5; 134,6; 128,0; 127,1; 113,5; 111,7; 70,3; 63,2; 55,2; 25,7; 18,2; -3,5.

IV (filme): 3370, 2855, 1510, 1249 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z): 251 (60%); 177 (100%); 159 (50%); 147 (55%); 135 (18%); 73 (34%).

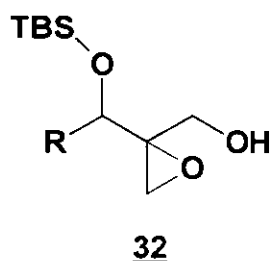
2-[1-(*terc*-butil-dimetilsilanoxi)propil]-2-propen-1-ol 31c ($R = C_2H_5$). 900mg; 73% de rendimento.

RMN^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,06 (s, 1H); 4,99 (s, 1H); 4,30 (d, $J=12Hz$, 1H); 4,15 (t, $J=5Hz$, 1H); 4,10 (d, $J=12Hz$, 1H); 2,04 (s, 1H); 1,56-1,64 (m, 3H); 0,89 (s, 9H); 0,09 (s, 3H); 0,05 (s, 3H).

$RMN^{13}C$ (125 MHz, $CDCl_3$) 149,4; 111,7; 77,8; 63,5; 29,4; 25,62; 18,0; 9,9; -3,6.

IV (filme): 3378, 2895 cm^{-1} .

6.8 – Preparação do epóxido 32



Em um balão de 50 mL foram adicionados 0,490 mmol do aduto 31 (**a-c**), 100 mg (0,58 mmol) de ácido *m*-cloroperbenzóico e 25 mL de diclorometano. Sob agitação magnética e a 0 °C, deixou-se agitar o conteúdo do balão por 24 horas, até o consumo completo do material de partida, verificado por CCD. A mistura foi lavada com 5 mL de KOH e extraída com 30 mL de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄ e o solvente removido por rotaevaporação. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (Hex/AcOEt 10%) dando 134 mg do composto 32 (**a-c**), na forma de um óleo.

2-fenil(*terc*-butil-dimetilsilanoxi)metil-2-oxiranil-metanol 32a (*R* = *Ph*). 106 mg; 75% de rendimento.

RMN*¹*H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,16 (m, 5H); 4,63 (s, 1H); 3,55 (d, *J*=12Hz, 1H); 3,44 (d, *J*=12Hz, 1H); 2,82 (d, *J*=5Hz, 1H); 2,80 (d, *J*=5Hz, 1H); 0,80 (s, 9H); -0,01 (s, 3H); -0,16 (s, 3H).

RMN*¹³*C (75 MHz, CDCl₃) δ 128,1; 128,0; 127,8; 126,6; 74,7; 61,6; 60,7; 48,6; 29,7; 25,8; 18,2; -4,8;.

IV (*filme*): 3452, 2959 cm⁻¹.

EM (70 eV, m/z): 221 (20%); 207 (28%); 105 (30%); 75 (100%)

2-[4-metoxifenil(*terc*-butil-dimetilsilanoxi)metil]-2-oxiranilmetanol 32b (*R* = *MeOPh*). 117 mg; 90% de rendimento.

RMN*¹*H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (d, *J*= 9Hz, 2H); 6,90 (d, *J*= 9Hz, 2H); 4,75 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,69 (d, *J*= 12Hz, 1H); 3,61 (d, *J*= 12Hz, 1H); 2,92 (d, *J*= 5Hz, 1H); 2,89 (d, *J*= 5Hz, 1H); 2,09 (s, 1H); 0,95 (s, 9H); 0,09 (s, 3H); -0,05 (s, 3H).

RMN*¹³*C (125 MHz, CDCl₃) δ 159,0; 132,3; 127,7; 113,4; 74,3; 60,8; 55,2; 48,6; 25,7; 18,2; -4,7.

***IV* (filme):** 3455; 2950

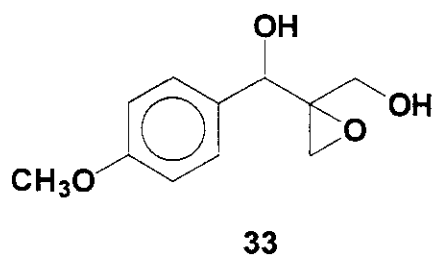
EM: 251 (70%); 135 (40%); 121 (100%); 75 (98%).

2-[1(*terc*-butil-dimetilsilanoxi)propil]-2-oxiranilmetanol 32c (*R*= C₂H₅). 78mg; 65% de rendimento.

RMN*¹*H (500 MHz, CDCl₃) δ 4,15 (t, *J*=5Hz, 1H); 2,94 (d, *J*=12Hz, 1H); 2,93 (d, *J*=12Hz, 1H); 2,78 (d, *J*=5Hz, 1H); 2,64 (d, *J*=5Hz, 1H); 2,04 (s, 1H); 1,73-1,54 (m, 2H); 0,88 (s, 9H); 0,12 (s, 3H); 0,09 (t, *J*= 5Hz, 3H); 0,05 (s, 3H).

RMN*¹³*C (125 MHz, CDCl₃) δ 73,9; 61,4; 60,4; 59,6; 49,3; 48,5; 27,9; 25,8; 21,0; 18,2; 14,2; 10,6; 9,9; -4,3.

***IV* (filme):** 3370 cm⁻¹.

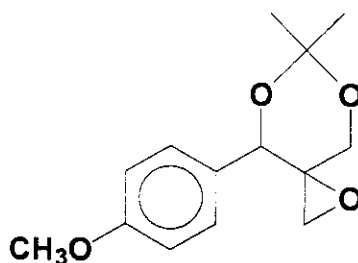
6.9 – Preparação do 2-hidroximetil-2-oxiranil-4-metoxifenil-metanol 33

Sobre 100 mg (0,308 mmol) do epóxido **32b** foram adicionados 3 mL de THF anidro, sob atmosfera de argônio. Sob agitação magnética, acrescentou-se 1,2 mL (1,232 mmol) de uma solução 1M de TBAF. Manteve-se a mistura resultante sob agitação magnética por 2 horas e ao fim deste período, a análise por CCD confirmou o consumo do material de partida. O solvente foi então evaporado e 10 mL de AcOEt foram adicionados à mistura. A fase orgânica foi lavada em 5 mL de solução saturada de NH_4Cl e 5 mL de solução saturada de NaCl . Após a secagem da fase orgânica sob Na_2SO_4 e evaporação do solvente, o bruto obtido foi purificado por coluna cromatográfica ($\text{AcOEt}/\text{CHCl}_3$ 1:1) fornecendo 55 mg do composto **33**, na forma de um óleo.

Composto 33. 85% de rendimento.

RMN^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,49 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 7,06 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 5,13 (s, 1H); 4,00 (s, 3H); 3,92 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H); 3,73 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H); 3,31 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 3,04 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H).

6.10 – Preparação do 4-(4-metoxifenil)-6,6-dimetil-1,5,7-trioxaspiro[2,5]octano 34



34

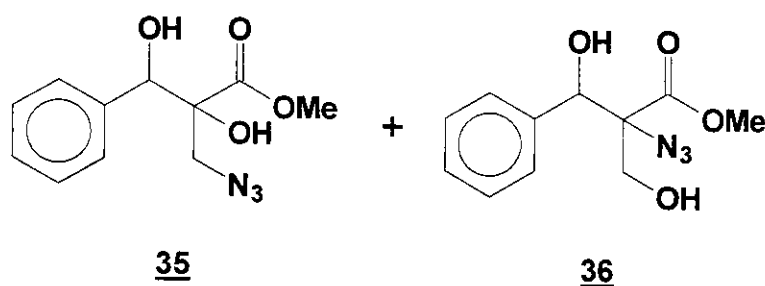
Sobre 50 mg do composto 33 foram adicionados 0,5 mg de ácido canforsulfônico e 1 mL de 2,2-dimetoxi-propano. Deixou-se a solução resultante sob agitação magnética por 24 horas sob atmosfera de argônio, à temperatura ambiente. Após este período, análise por CCD comprovou o desaparecimento do material de partida. Os voláteis foram evaporados e o resíduo dissolvido em 20 ml de AcOEt. Lavou-se então a fase orgânica com 5 mL de solução saturada de NaHCO_3 e 5 mL de solução saturada de NaCl . A fase orgânica foi seca sob Na_2SO_4 e o solvente evaporado em rotaevaporador. O bruto foi purificado por coluna cromatográfica rendendo 34 mg do composto 34, na forma de um óleo.

Composto 34. 60% de rendimento.

RMN^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,38 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 6,90 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H); 5,35 (s, 1H); 4,49 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,62 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 2,50 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H); 2,24 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H); 1,65 (s, 3H); 1,60 (s, 3H).

$RMN^{13}C$ (125 MHz, CDCl_3) δ 159,4; 129,6; 126,30; 113,1; 99,9; 73,1; 65,0; 55,2; 46,6; 29,7; 28,4; 19,9;

6.11 – Preparação dos compostos metil-2-azidometil-2-hidroxi-3-metil-carboniloxi-3-fenilpropanoato 35 + 36



Uma mistura de 50 mg (0,2 mmol) do epóxido 29a e 78 mg (1,2 mmol) de NaN_3 em 10 mL de acetona/ H_2O 1:1 foi aquecida sob refluxo por 20 h. Após o consumo do material de partida, observado por CCD, evaporou-se a acetona e extraiu-se a mistura com 20 mL de Et_2O . Secou-se a fase orgânica sob Na_2SO_4 e evaporou-se o solvente. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna dando 25 mg da mistura 35 + 36 na forma de um óleo.

Compostos 35 + 36. 42% de rendimento.

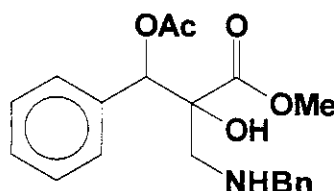
RMN^1H (500 MHz, CDCl_3). *Regioisômero majoritário 35*: δ 7,37 - 7,20 (m, 5H); 4,84 (s, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,70 (s, 1H); 3,40 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 3,13 (d, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 2,40 (s, 1H).

RMN^{13}C (125 MHz, CDCl_3) *Regioisômero majoritário 35*: δ 165,3; 134,3; 129,3; 128,8; 128,06; 127,4; 79,7; 54,8; 53,9; 30,1.

IV (filme) *Mistura 35 + 36*: 3443, 2100, 1738 cm^{-1} .

EM (70 eV, m/z) *Mistura 35 + 36*: 145 (16%); 107 (100%); 79 (51%).

6.12 – Preparação do metil-2-benzilaminometil-2-hidroxi-3-metil carboniloxi -3-fenilpropanoato 37



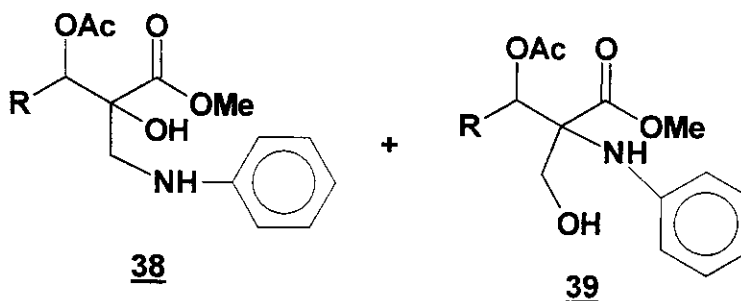
37

À uma mistura de 0,2 mmol (50 mg) do epóxido 29a e 0,018 mL (0,2 mmol; 1 eq.) de benzilamina em CH₂Cl₂ foram adicionados 16,4 mg (0,06 mmol; 0,3 eq.) de CeCl₃.7H₂O e 9 mg (0,06 mmol; 0,3 eq.) de NaI em temperatura ambiente e a mistura foi agitada por 12h. A reação foi interrompida pela adição de HCl 0,25N, extraída com CH₂Cl₂, lavada com H₂O, seca sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por placa preparativa (Hex/AcOEt 9:1), resultando em 20 mg do produto.

Composto 37. 28% de rendimento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,51 (m, 10H); 5,50 (s, 1H); 4,22 (d, *J*= 12Hz, 1H); 4,15 (d, *J*= 12Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,39 (d, *J*= 5Hz, 1H); 3,31 (d, *J*= 5Hz, 1H); 2,18 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 174,4; 173,7; 138,2; 135,8; 129,2; 128,6; 128,9; 127,8; 127,4; 126,0; 81,1; 54,1; 53,0; 50,1; 43,7; 21,6.

6.13 – Preparação dos aminoésteres 38 + 39

À uma mistura de 0,2 mmol do epóxido 29 (a-d) e 0,02 mL (0,22 mmol; 1,1 eq.) de anilina em CH₂Cl₂ foram adicionados 6,3 mg (0,02 mmol; 0,1 eq.) de BiCl₃ anidro à temperatura ambiente por 36 h. A reação foi interrompida pela adição de uma solução saturada de carbonato de sódio, extraída em CH₂Cl₂, o solvente seco sob Na₂SO₄, filtrado e concentrado. O resíduo foi purificado por placa preparativa (Hex/AcOEt 9:1) fornecendo a mistura de compostos 38 + 39 (a-d) na forma de um óleo.

metil-2-anilinometil-2-metil-3-metilcarboniloxi-3-fenilpropanoato 38a + 39a (*R* = *Ph*). 27 mg; 40% (70%) de rendimento.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): *Regioisômero 1*: δ 7,41-6,51 (m, 10H); 6,05 (s, 1H); 3,68 (s, 3H); 3,67 (d, *J* = 5Hz, 1H); 3,60 (d, *J* = 5Hz, 1H); 2,10 (s, 3H). *Regioisômero 2*: δ 7,41-6,51 (m, 10H); 5,95 (s, 1H); 3,61 (s, 3H); 3,43 (d, *J* = 5Hz, 1H); 2,71 (d, *J* = 5Hz, 1H); 2,00 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) *Regioisômero 1*: δ 173,6; 172,6; 147,0; 129,9; 129,6; 129,2; 128,3; 128,2; 119,2; 114,6; 79,8; 60,3; 53,3; 49,0; 29,6; 21,0. *Regioisômero 2*: δ 169,8; 169,2; 146,5; 129,7; 129,4; 129,0; 128,1; 128,0; 119,0; 114,3; 79,1; 60,3; 53,1; 48,9; 29,6; 20,9.

*IV (filme) Mistura **38a** + **39a**: 1720 cm⁻¹.*

*EM (70 eV, m/z) Mistura **38a** + **39a**: 301 (15%); 106 (100%).*

metil-2-anilinometil-3-(4-metoxifenil)-2-metil-3-metilcarboniloxipropanoato **38b + **39b**. 18 mg; 25% (53%) de rendimento.**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) Regioisômero 1: δ 7,50-6,75 (m, 9H); 5,91 (s, 1H); 4,25 (d, J= 5Hz, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,01 (d, J= 5Hz, 1H); 2,10 (s, 3H). Regioisômero 2: δ 7,50-6,75 (m, 9H); 5,90 (s, 1H); 3,75 (d, J= 5Hz, 1H); 3,01 (s, 3H); 3,01 (d, J= 5Hz, 1H); 2,08 (s, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) Regioisômero 1: δ 171,6; 170,2; 155,3; 130,08; 129,2; 122,35; 116,5; 111,5; 56,0; 53,2; 29,6; 20,9. Regioisômero 2: 175,4; 169,2; 158,8; 127,1; 126,4; 121,2; 116,3; 112,8; 55,0; 52,1; 29,4; 20,9.

*IV (filme) Mistura **38b** + **39b**: 1715 cm⁻¹.*

*EM (70 eV, m/z): Mistura **38b** + **39b**: 135 (20%); 93 (100%).*

metil-2-anilinometil-2-metil-3-metilcarboniloxipentanoato **38c + **39c**. 22 mg; 38% (52%) de rendimento.**

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃). Regioisômero 1: δ 7,40-7,00 (m, 5H); 5,12 (t, J= 5Hz, 1H); 4,55 (d, J= 7Hz, 1H); 3,95 (d, J= 7Hz, 1H); 3,68 (s, 3H); 2,10 (s, 3H); 1,70-1,65 (m, 2H); 0,88 (t, J= 5Hz, 3H). Regioisômero 2: δ 7,40-7,00 (m, 5H); 5,10 (t, J= 5Hz, 1H); 4,53 (d, J= 7Hz, 1H); 3,90 (d, J= 7Hz, 1H); 3,65 (s, 3H); 2,08 (s, 3H); 1,70-1,65 (m, 2H); 0,86 (t, J= 5Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) Regioisômero 1: δ 171,8; 170,7; 150,2; 129,5; 118,2; 112,1; 82,3; 75,4; 53,5; 43,0; 22,2; 20,7; 9,9. Regioisômero 2: δ 175,2; 169,5; 148,4; 129,3; 118,0; 111,9; 66,6; 58,3; 52,0; 22,0; 20,3; 9,6.

*IV (filme) Mistura **38c** + **39c**: 3450, 1717 cm⁻¹.*

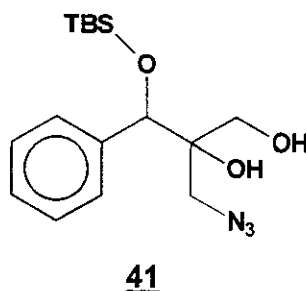
metil-2-anilinometil-2-metil-3-metilcarboniloxiexanoato 38d + 39d. 29 mg; 48% (83%) de rendimento.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) *Regioisômero 1:* δ 7,42-6,80 (m, 5H); 5,29 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H); 4,5 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 3,90 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 3,69 (s, 3H); 1,86 (s, 3H); 1,60-1,50 (m, 2H); 1,43-1,18 (m, 2H); 0,84 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). *Regioisômero 2:* δ 7,42-6,80 (m, 5H); 5,27 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H); 4,5 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 3,90 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H); 3,67 (s, 3H); 1,84 (s, 3H); 1,60-1,50 (m, 2H); 1,43-1,18 (m, 2H); 0,82 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) *Regioisômero 1:* δ 173,1; 170,5; 129,4; 127,5; 115,63; 73,7; 56,5; 53,4; 52,6; 33,0; 22,7; 20,9; 19,3; 18,7. *Regioisômero 2:* δ 172,5; 170,9; 129,2; 127,3; 115,5; 73,3; 54,9; 52,1; 49,6; 31,3; 22,5; 20,1; 19,3; 18,7.

IV (filme) Mistura 38d + 39d: 3385; 1707 cm^{-1} .

6.14 – Preparação do composto 1-fenil-1-0-terc-butilsilil-2-azidometil-1,2,3-propanotriol 41



A uma solução de 70 mg (3,2 mmol) do epóxido 32a em MeOH/H₂O 8:1 foram adicionados 70 mg (1,6 mmol; 5eq.) de NaN₃ e 30 mg (0,8 mmol; 2,5 eq) de NH₄Cl. A mistura foi aquecida sob refluxo por 12h. O MeOH foi então removido sob pressão reduzida levando a um óleo amarelo, que foi partido entre acetato de etila e H₂O. A fase orgânica foi separada, lavada c/ NaCl saturado e seco sob Na₂SO₄. Após a remoção dos solventes por rotaevaporação, a cromatografia em coluna (Hex: AcOEt 4:1) levou a 48 mg do produto 41.

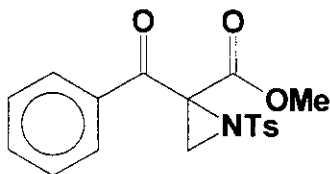
Composto 41. 60% de rendimento

***RMN*¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,23 (m, 5H); 4,86 (s, 1H); 3,50 (d, *J*=5Hz, 1H); 3,08 (d, *J*=5Hz, 1H); 0,90 (s, 9H); 0,09 (s, 3H); -0.19 (s, 3H).

***RMN*¹³C** δ (75 MHz, CDCl₃) 137,6; 127,5; 126,2; 126,0; 78,1; 69,8; 65,8; 21,7; 20,1; -4,3.

IV (filme): 3414; 2935; 2100 cm⁻¹.

6.15 – Preparação do metil-2-benzoil-1-(4-metilfeniloxisulfonil)-2-aziranocarboxilato 42



42

Em um balão de 50 mL foram adicionados 50 mg (0,26 mmol) do aduto de Baylis-Hillman 24a, 192 mg (0,52 mmol) de PhI=NTs e 4,7 mg (0,013 mmol) de triflato de cobre II em 5 mL de MeCN. Deixou-se a mistura sob agitação magnética por 36 horas. Após este tempo, verificou-se o consumo do material de partida por CCD e evaporou-se o solvente. Após a adição de 10 mL de CH₂Cl₂ à mistura, lavou-se a fase orgânica com H₂O e evaporou-se o solvente. O resíduo resultante foi purificado por coluna cromatográfica dando 30 mg do composto 42, na forma de um óleo.

Composto 42. 30% de rendimento.

***RMN*¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, *J*= 8Hz, 2H); 7,81 (d, *J*= 8Hz, 2H); 7,55 – 7,29 (m, 5H); 3,80 (s, 3H); 3,38 (s, 1H); 2,93 (s, 1H); 2,42 (s, 3H).

***RMN*¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ 165,4; 144,8; 136,1; 134,0; 129,6; 129,6; 128,5; 127,8; 53,8; 53,4; 37,2; 21,6.

***IV* (filme):** 2955; 1758; 1738; 1694 cm⁻¹.

EM (70 eV, *m/z*): 203 (25%); 105 (100%); 77 (57%).

6.16 – Tratamento dos resíduos gerados no laboratório

6.16.1 – Solventes

Os solventes já usados são descartados em recipientes plásticos conforme normas já estipuladas pelo Instituto de Química da Unicamp, e uma vez por semana estes recipientes são levados até uma área restrita onde são estocados em tonéis e regularmente conduzidos à incineração. Eles são descartados segundo as categorias: hidrocarbonetos, éter e ésteres, álcoois e cetonas, e clorados, pois cada categoria tem um processo de incineração diferente.

Solventes contaminados por metais pesados são descartados separadamente e enviados para tratamentos especiais.

6.16.2 – Sílica

A sílica, após o uso, é lavada com metanol para remoção das substâncias orgânicas impregnadas e em seguida estocada em frascos devidamente etiquetados. Um grande volume de sílica é gerada no laboratório e uma parte dessa sílica sofre um processo de tratamento e é reutilizada para alguns tipos de purificação. A outra parte é lavada mais uma vez com solventes polares como etanol ou metanol e, após secagem, é misturada com terra comum e descartada. O metanol ou etanol usado é descartado de acordo com o procedimento dos solventes.

6.16.3 – Agentes secantes

Os agentes secantes como o Na_2SO_4 e o MgSO_4 são lavados com solvente para remoção das substâncias impregnadas, secos e descartados no lixo comum do laboratório. O solvente utilizado na lavagem dos sais secantes é descartado de acordo com o procedimento dos solventes.

6.16.4 – Frações aquosas

As frações aquosas obtidas no isolamento das reações são neutralizadas e descartadas nas pias do laboratório, exceto aquelas que contém metais pesados que são descartadas em recipiente apropriado e enviadas para tratamentos especiais.

7 – Espectros

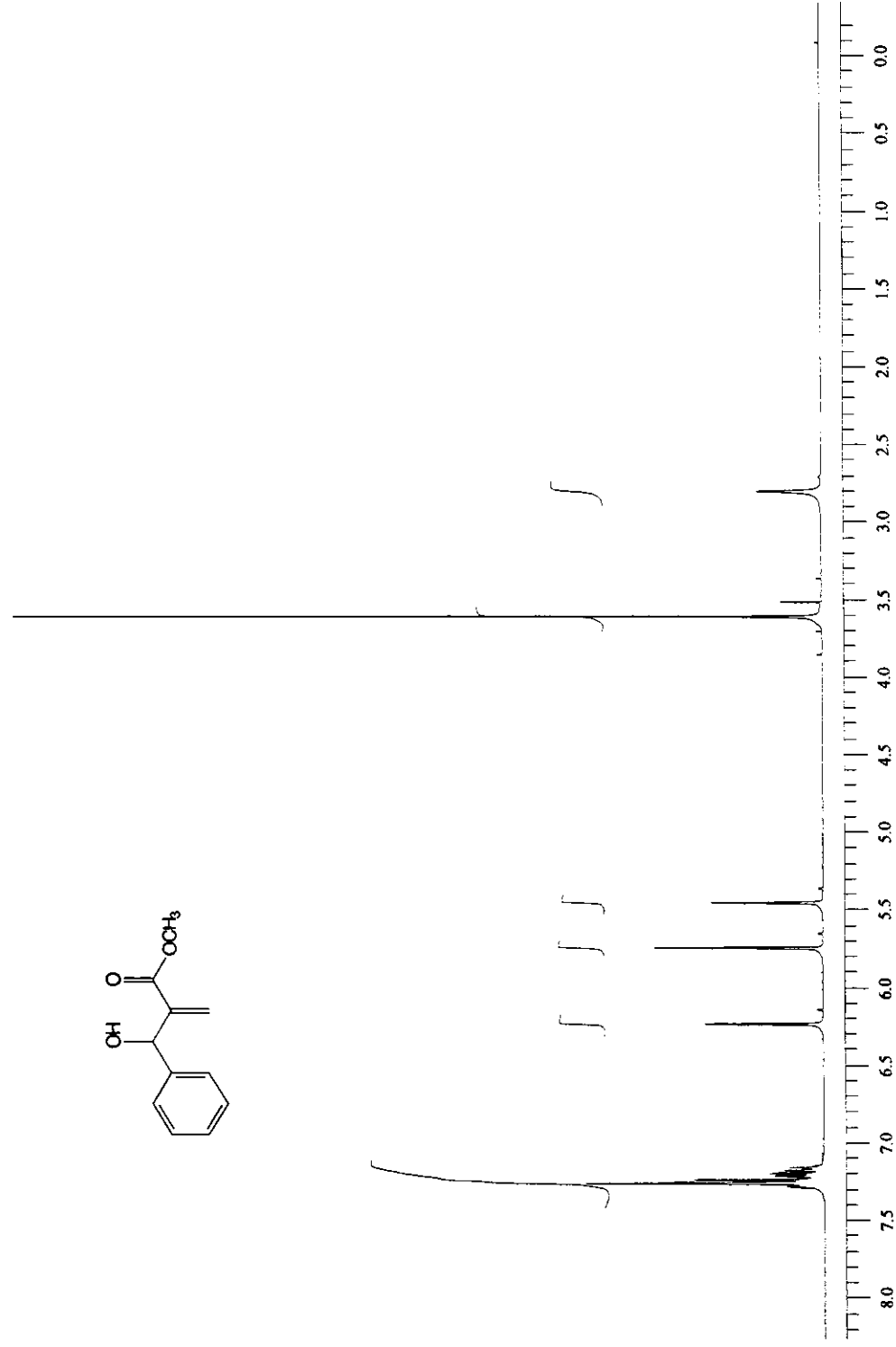


Figura 28 – Espectro de RMN ^1H do composto **24a**

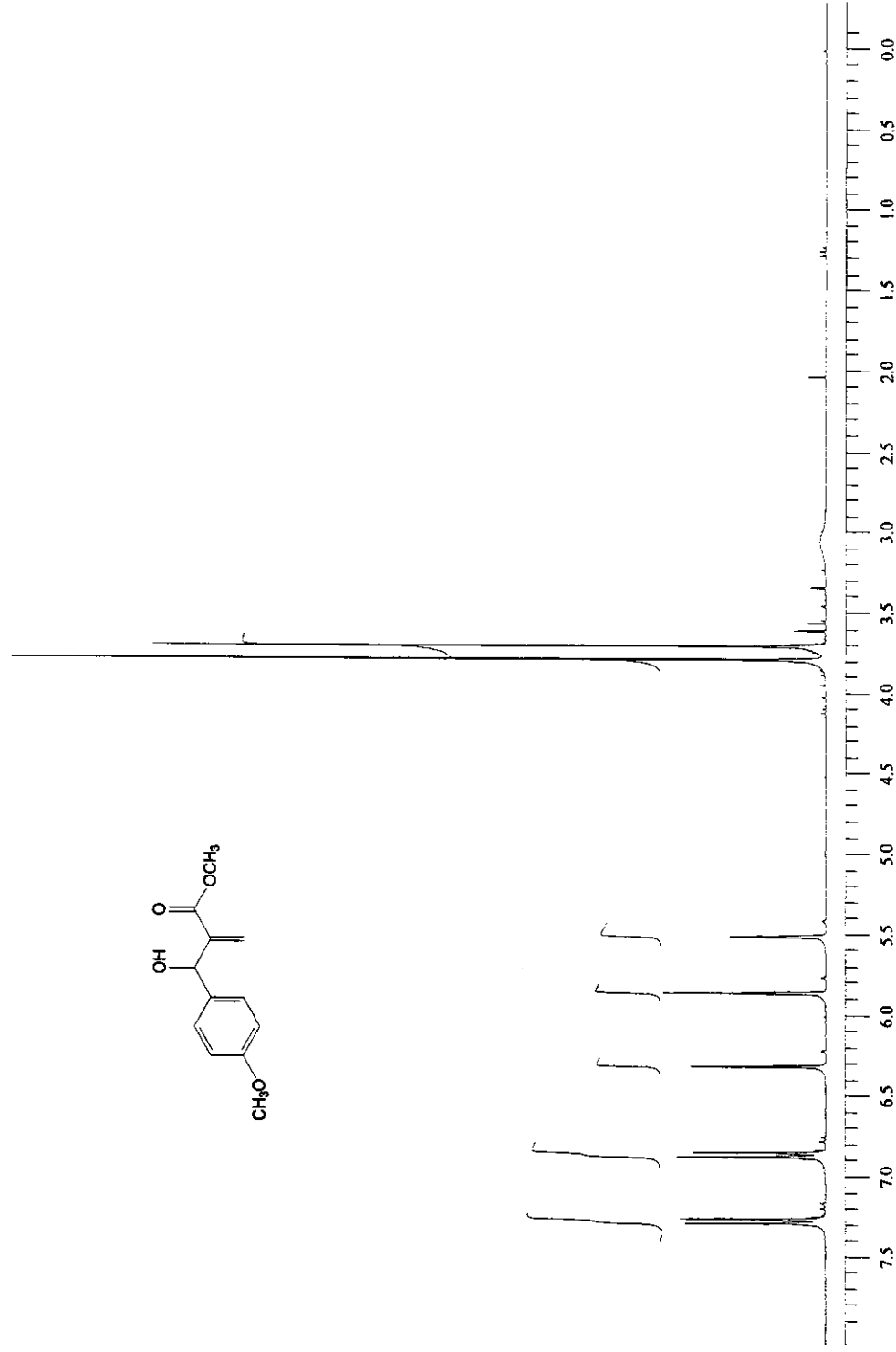


Figura 29 – Espectro de RMN ^1H do composto **24b**

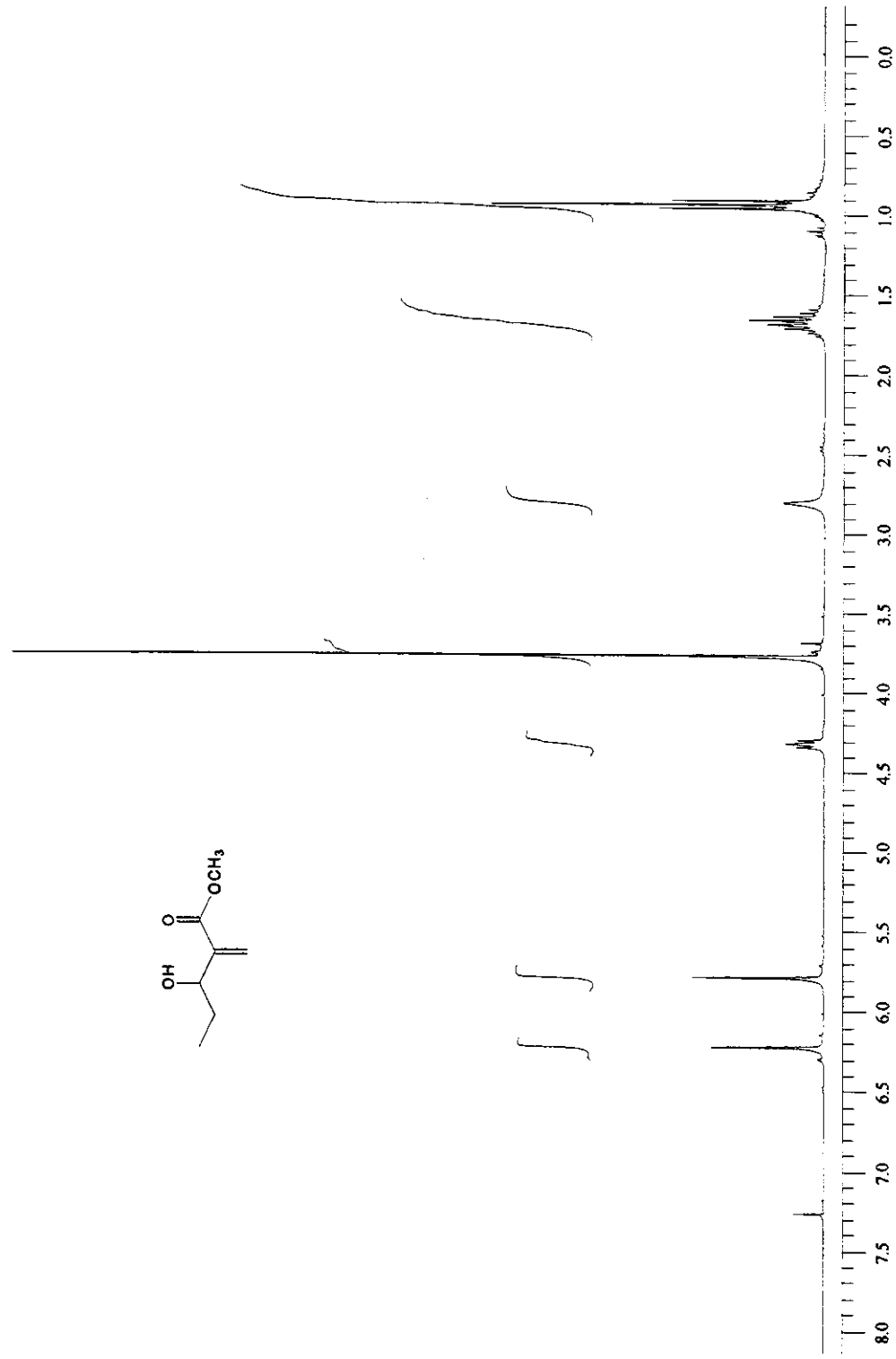


Figura 30 – Espectro de RMN ^1H do composto **24c**

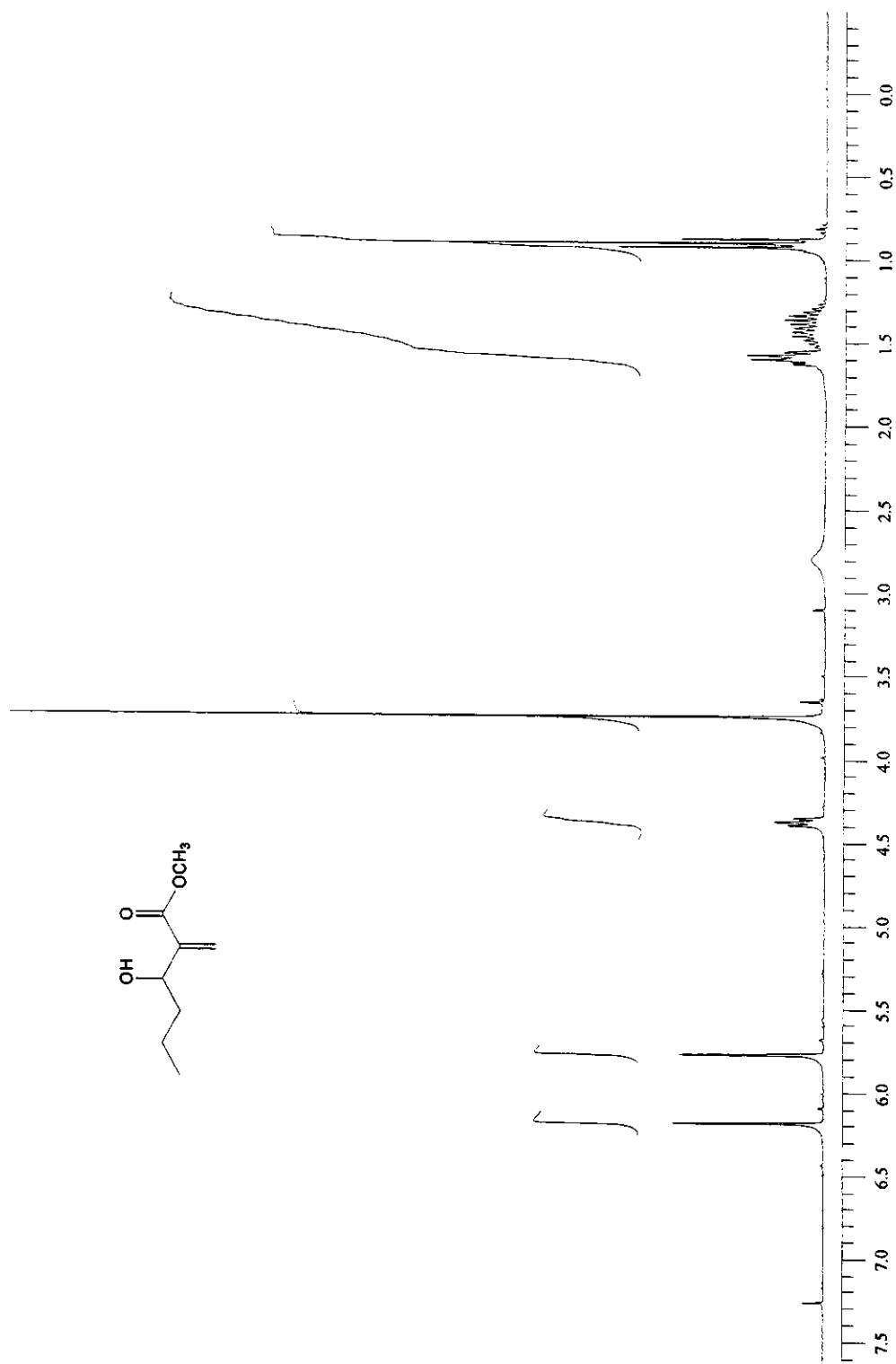


Figura 31 – Espectro de RMN ^1H do composto **24d**

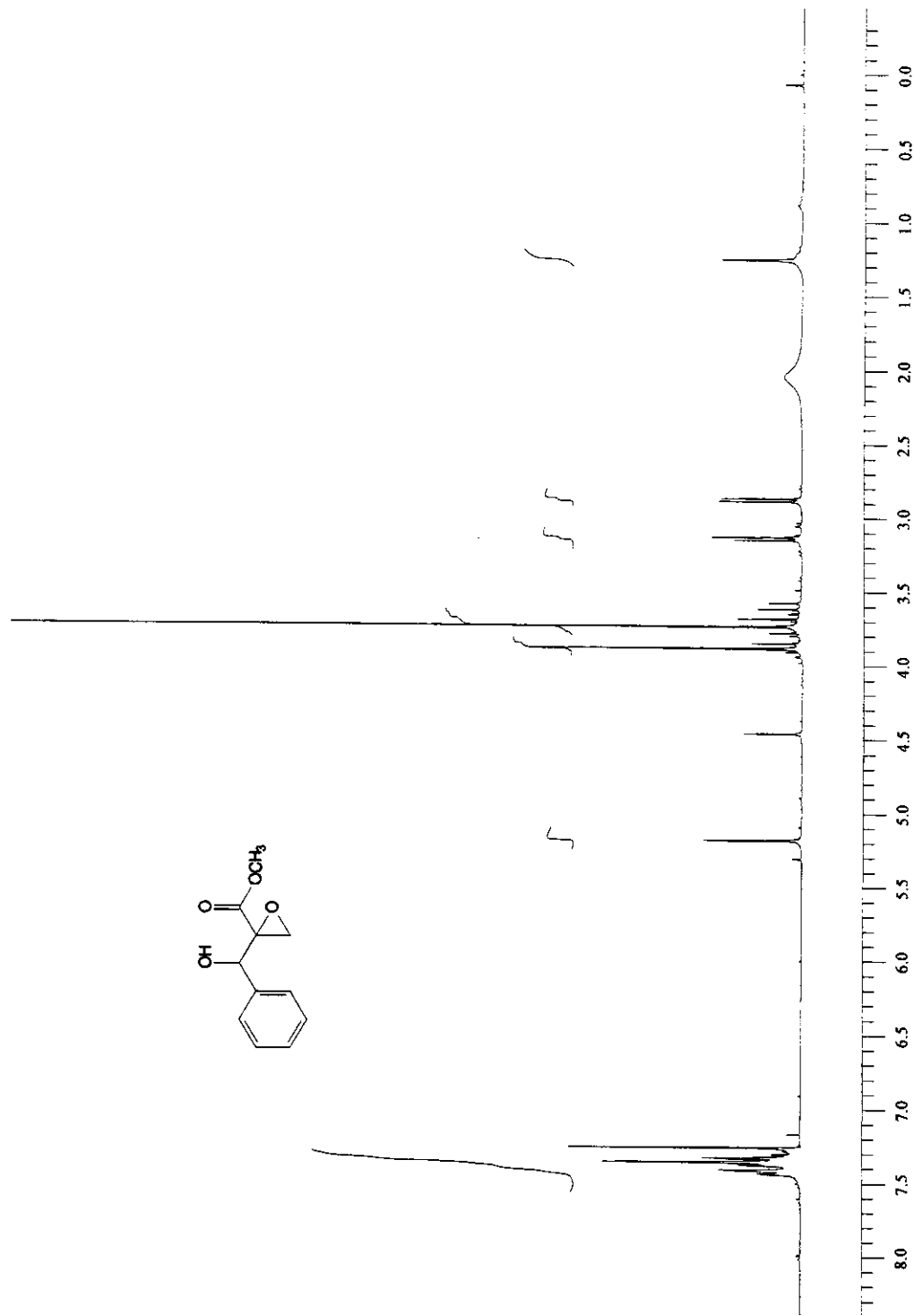
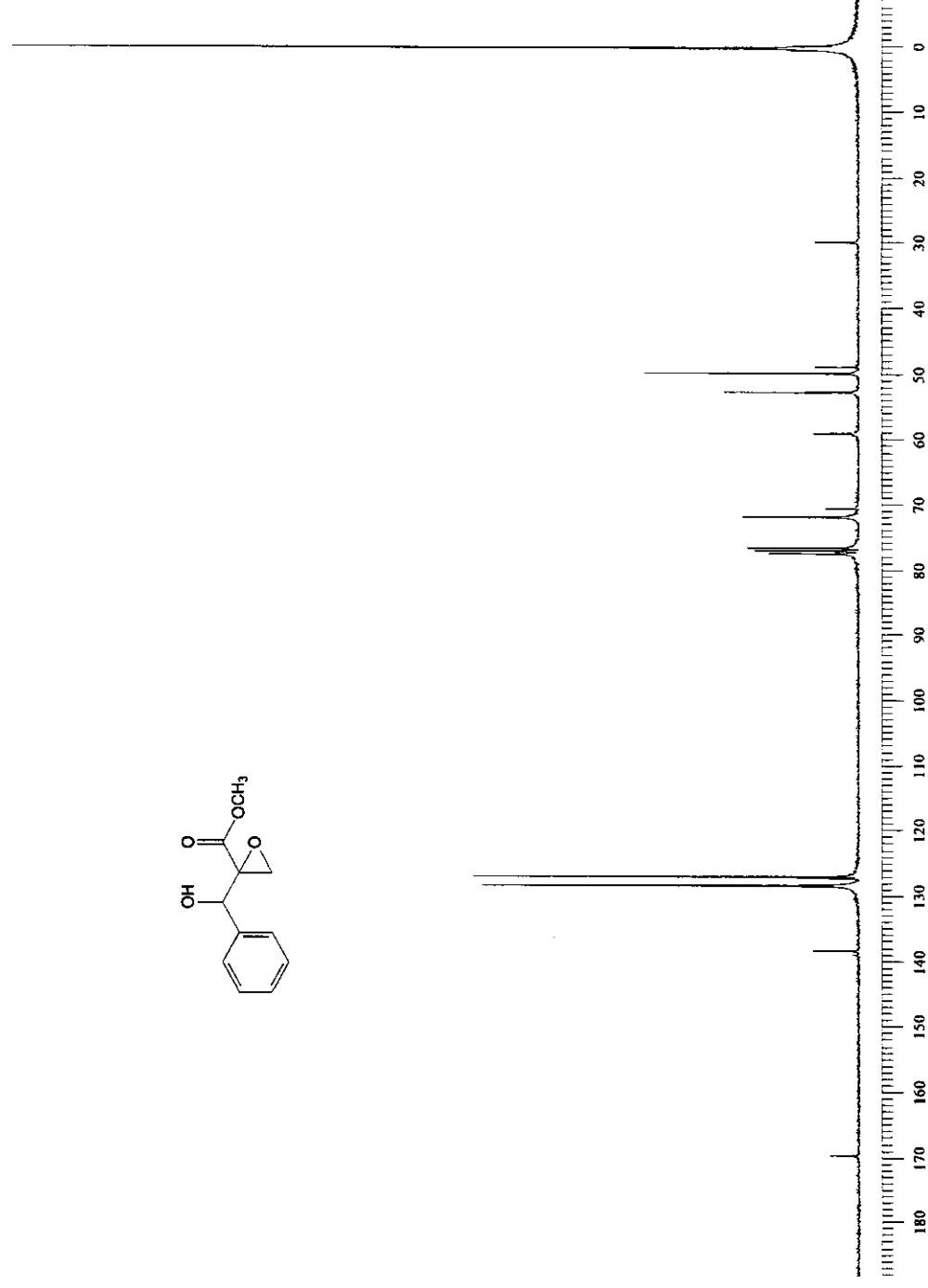


Figura 32 – Espectro de RMN ^1H do composto **25**

Figura 33 – Espectro de RMN ¹³C do composto **25**

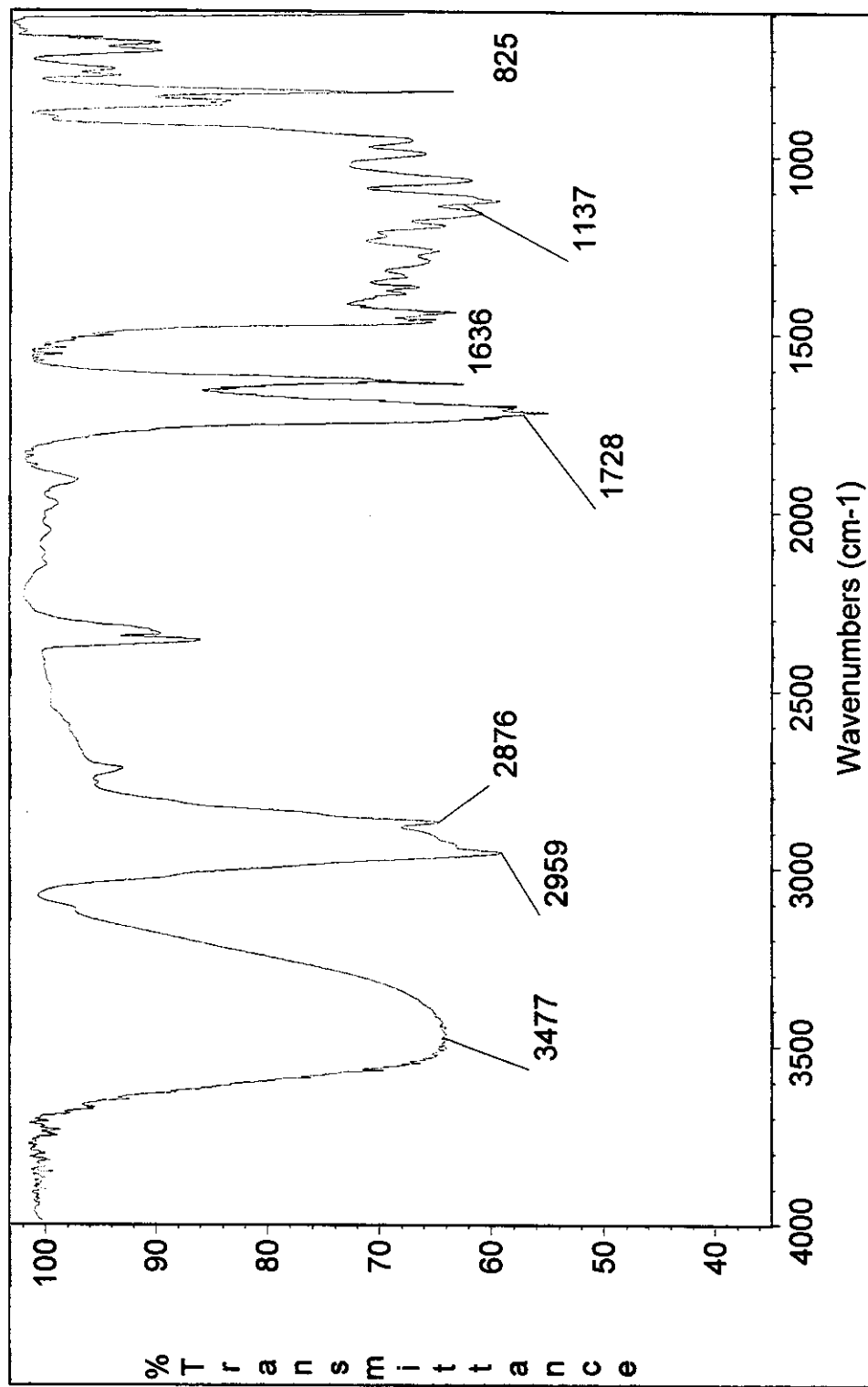


Figura 34 – Espectro de IV do composto 25

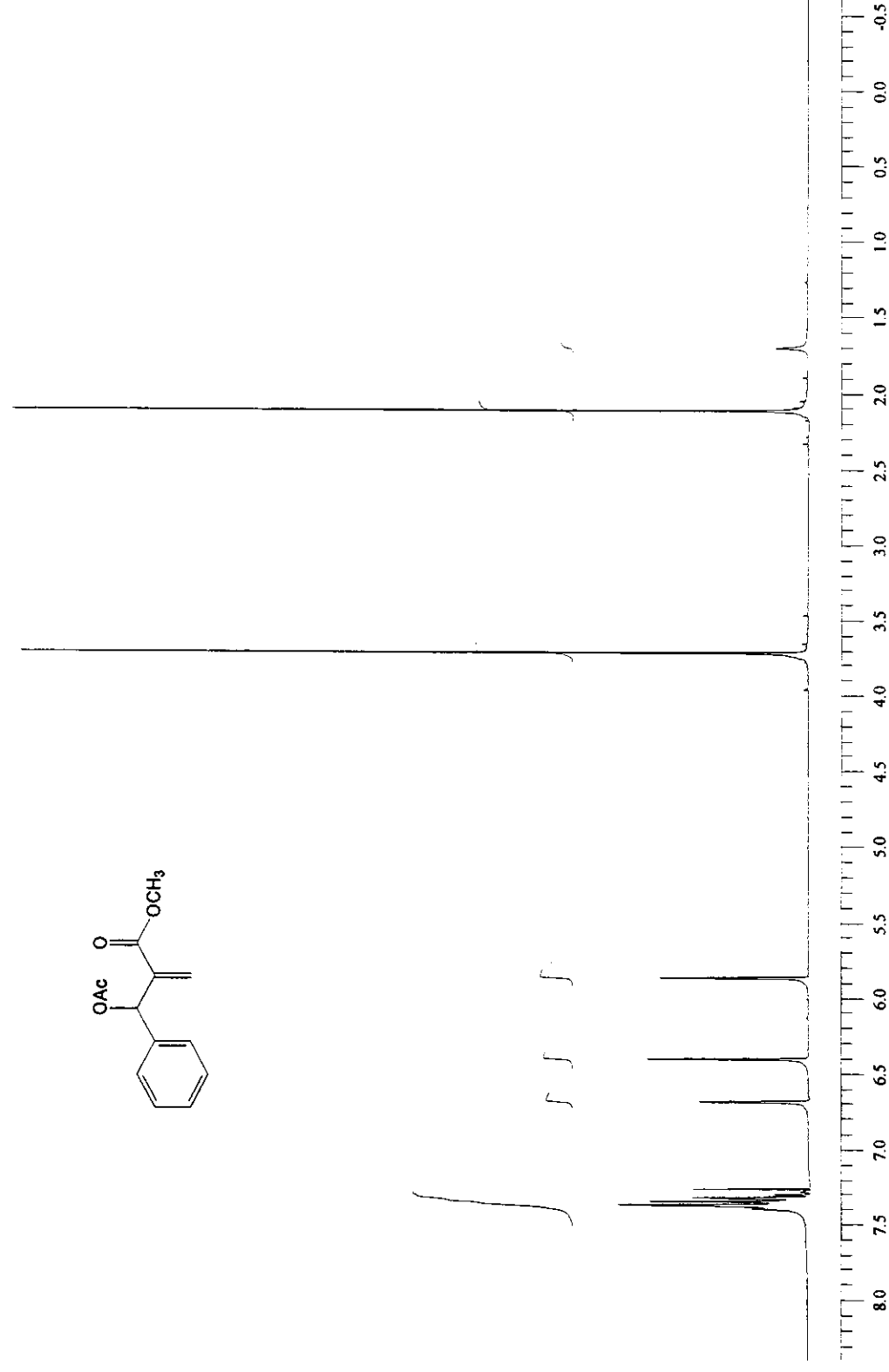
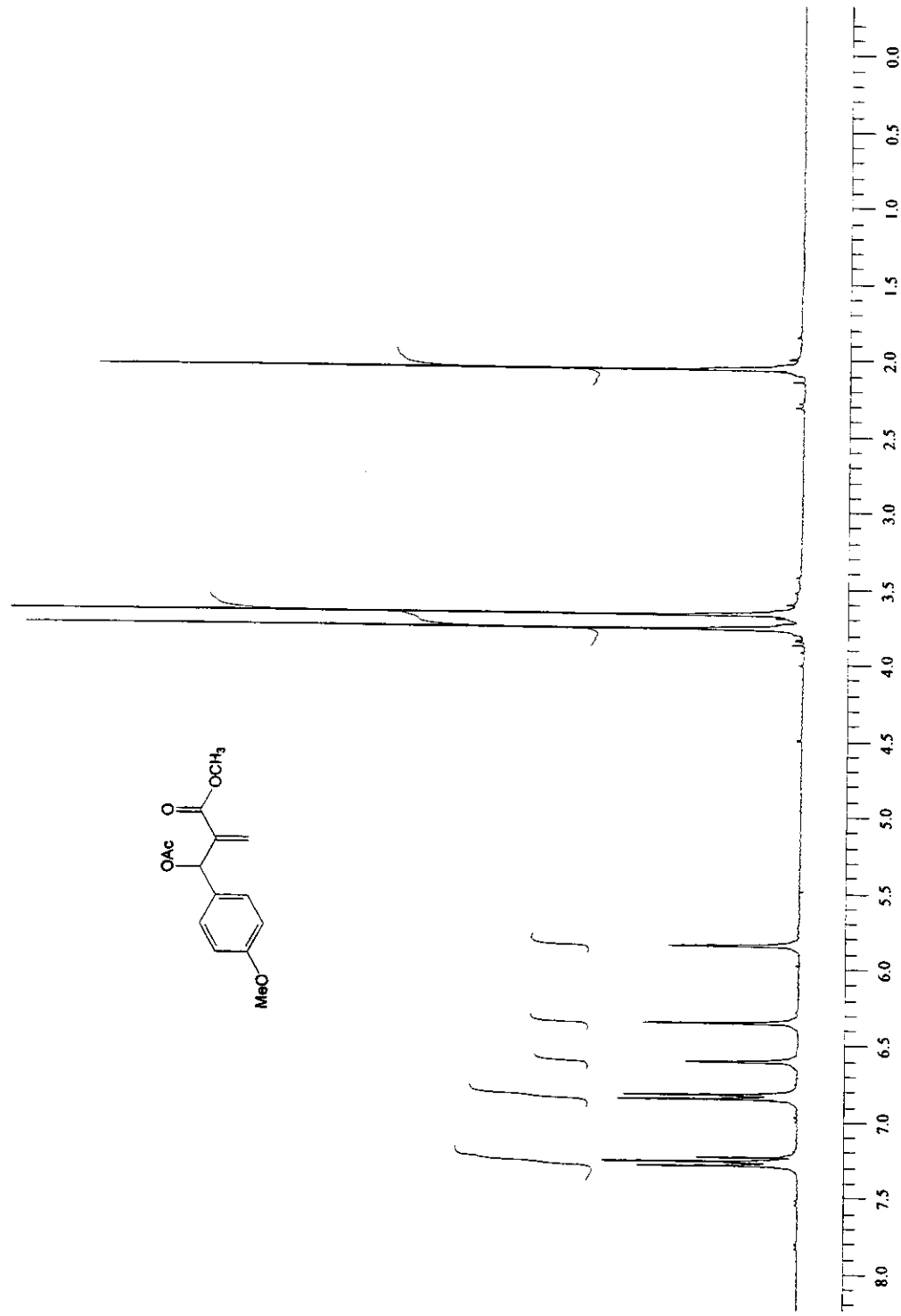
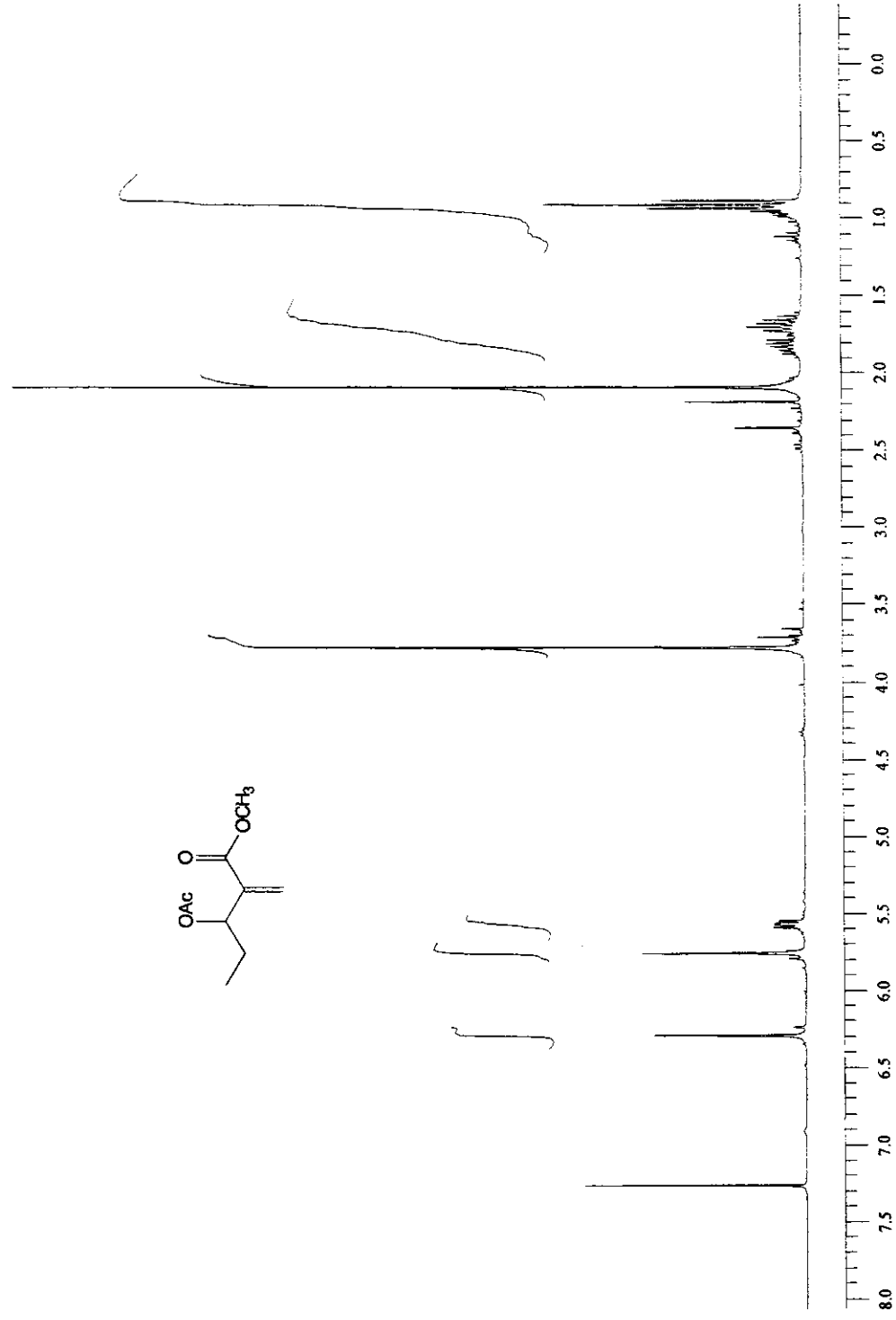


Figura 35 – Espectro de RMN ^1H do composto **28a**

Figura 36 – Espectro de RMN ^1H do composto **28b**

Figura 37 – Espectro de RMN ^1H do composto **28c**

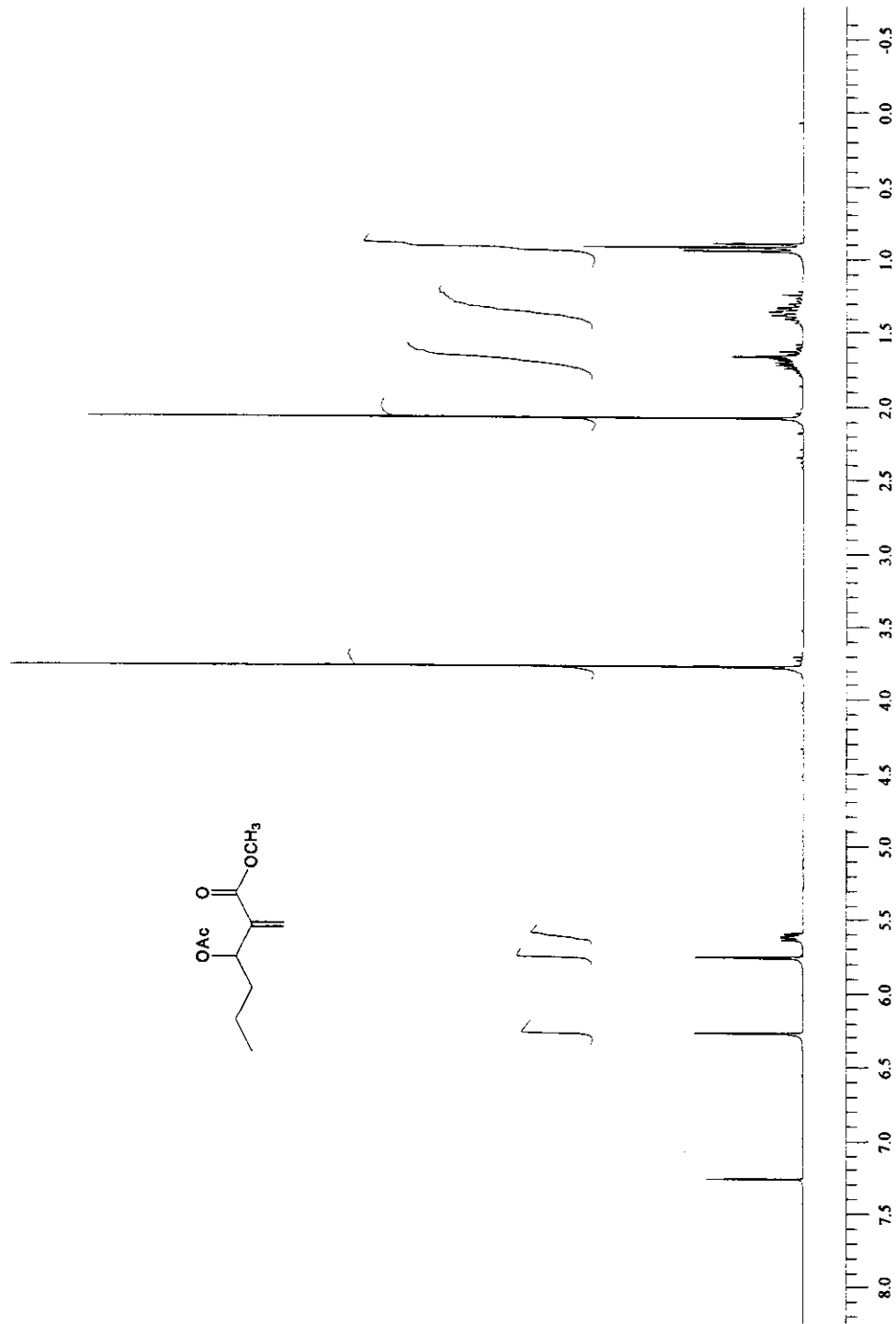
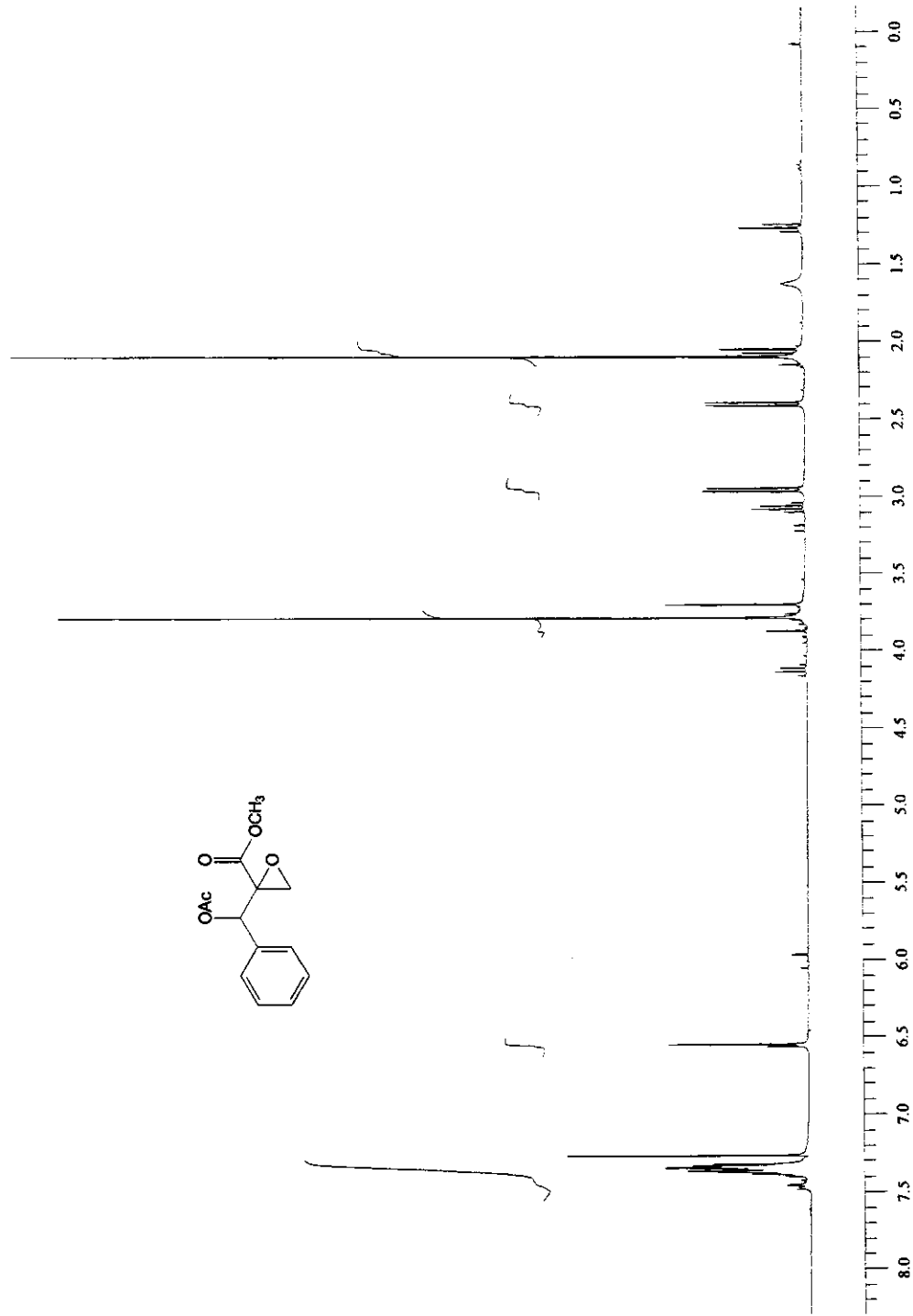


Figura 38 – Espectro de RMN ^1H do composto **28d**

Figura 39 – Espectro de RMN ^1H do composto **29a**

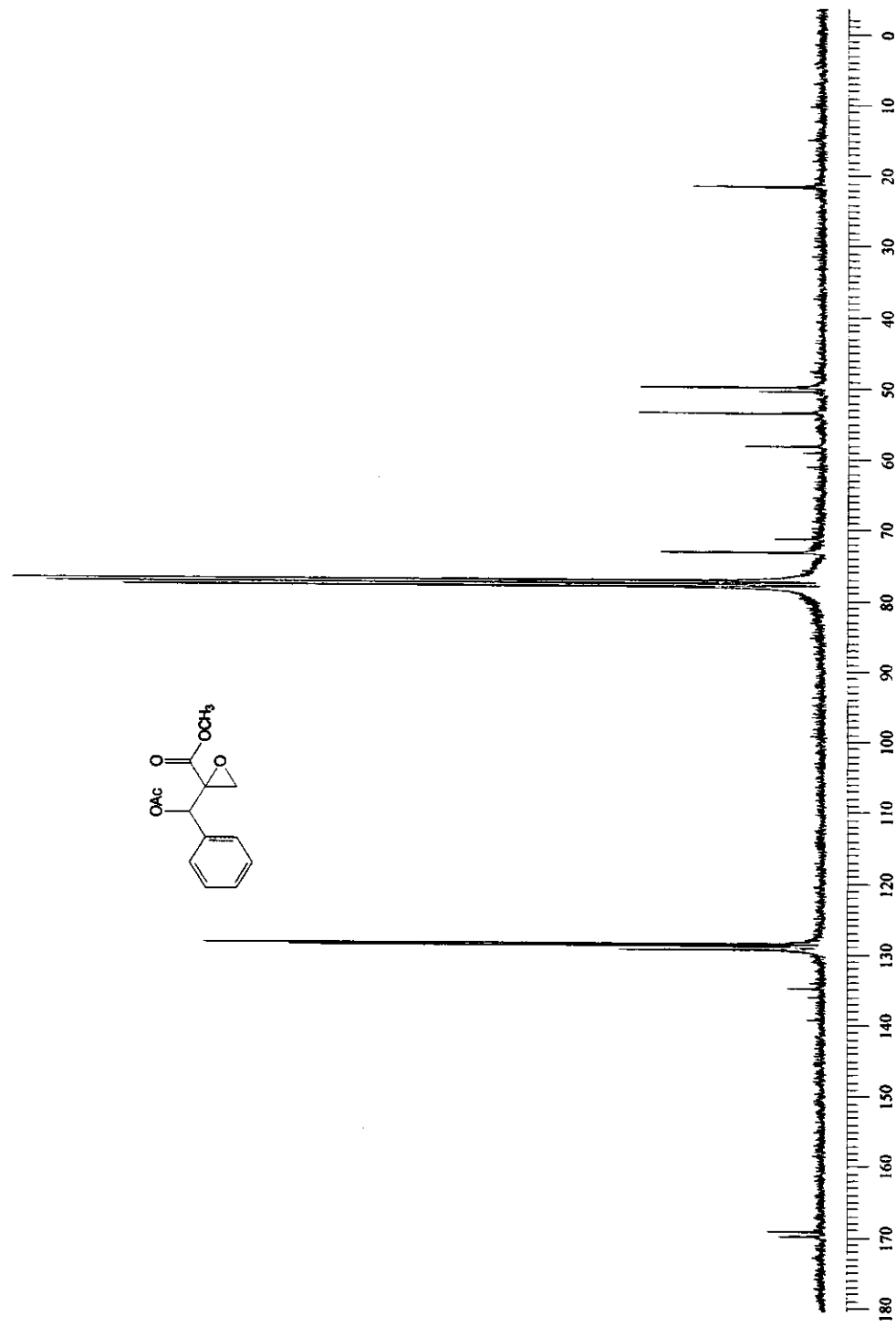
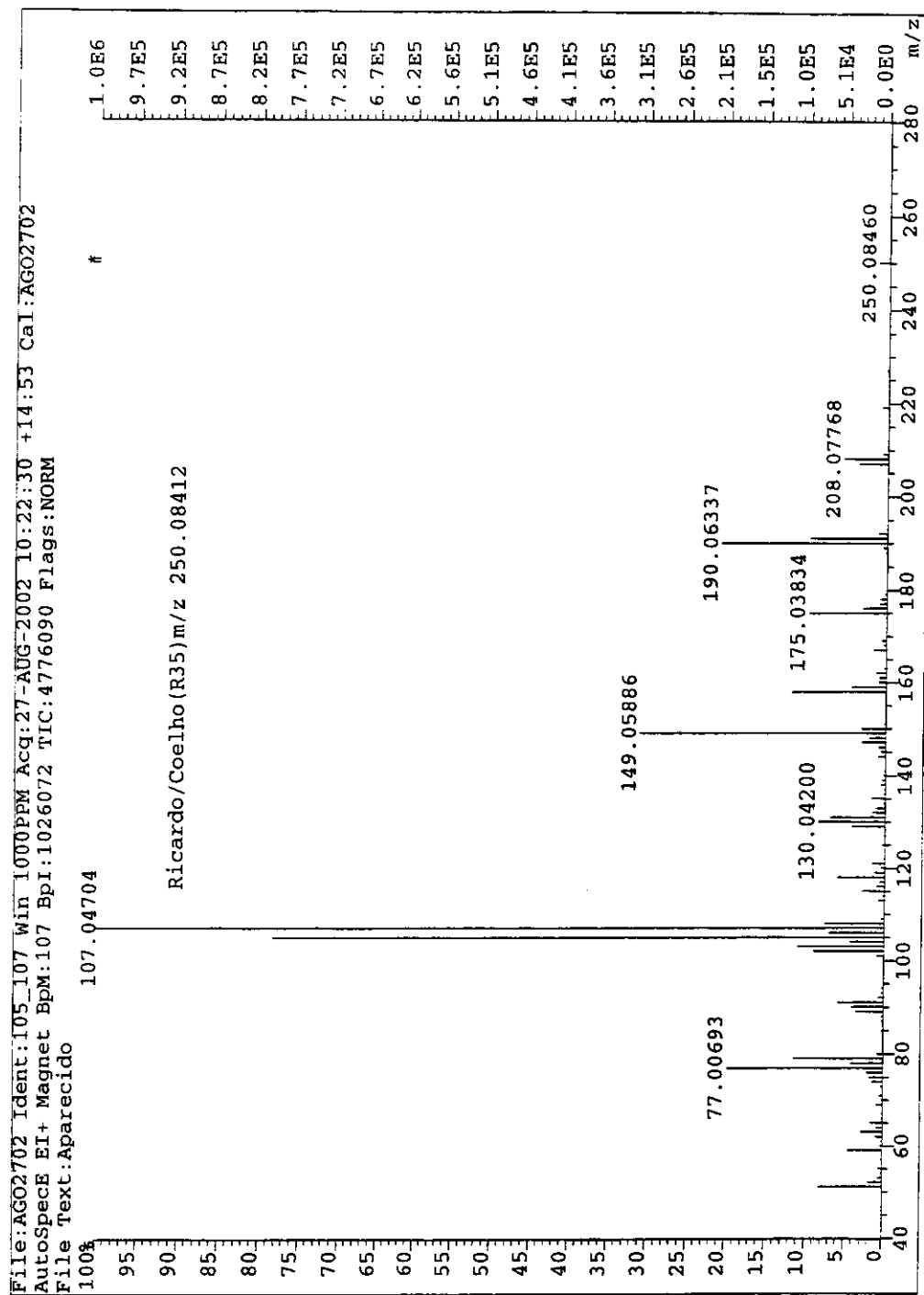
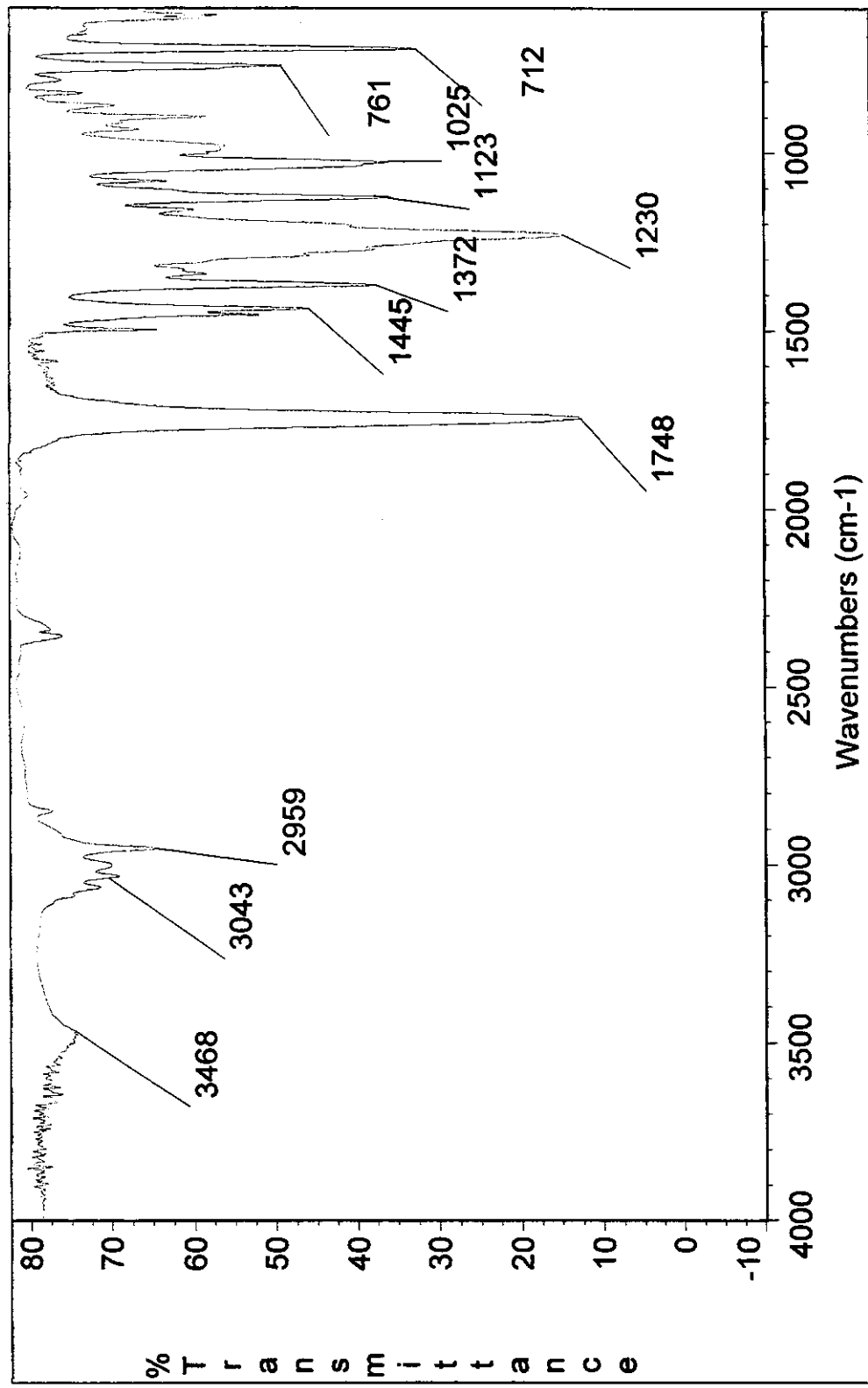
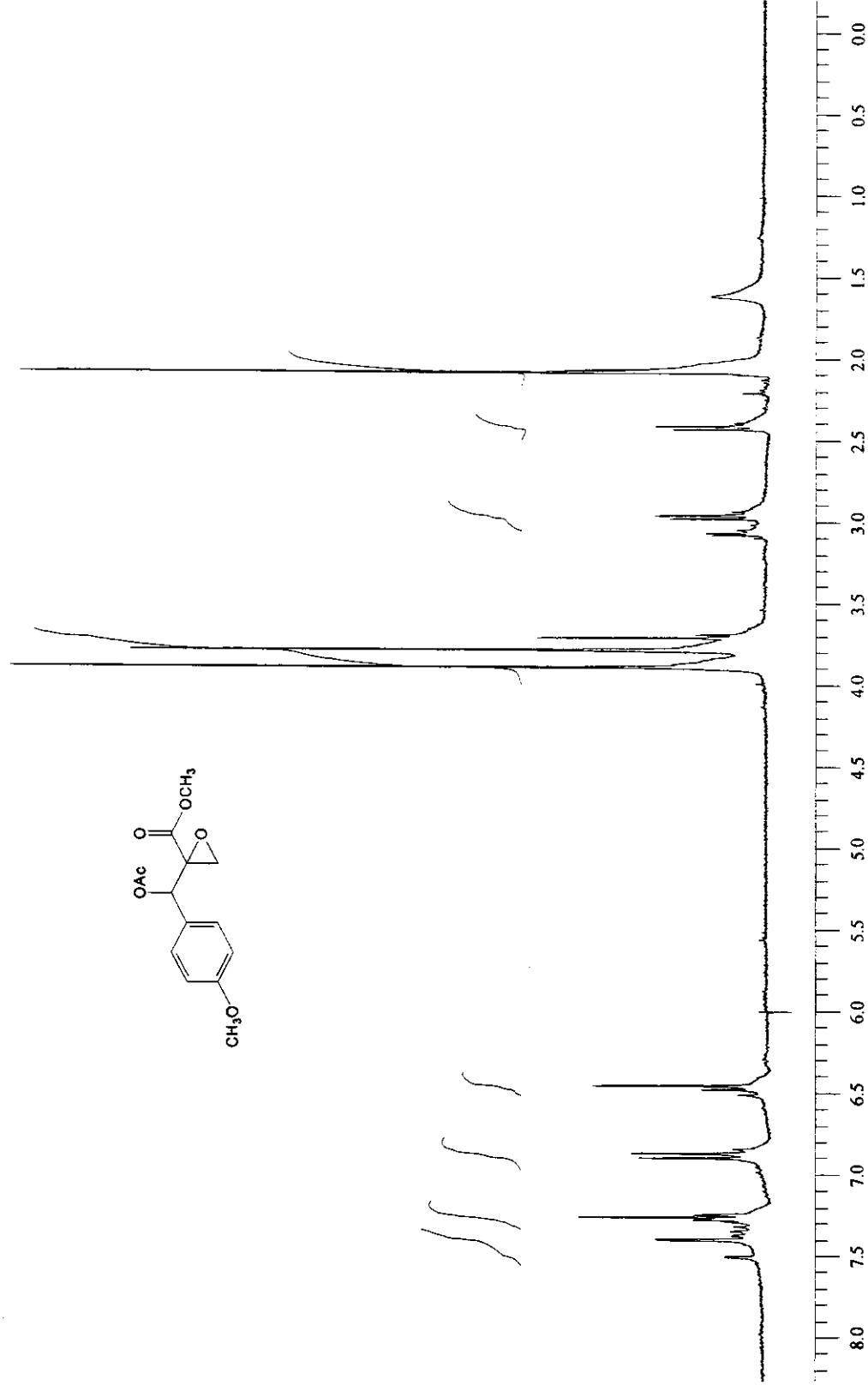
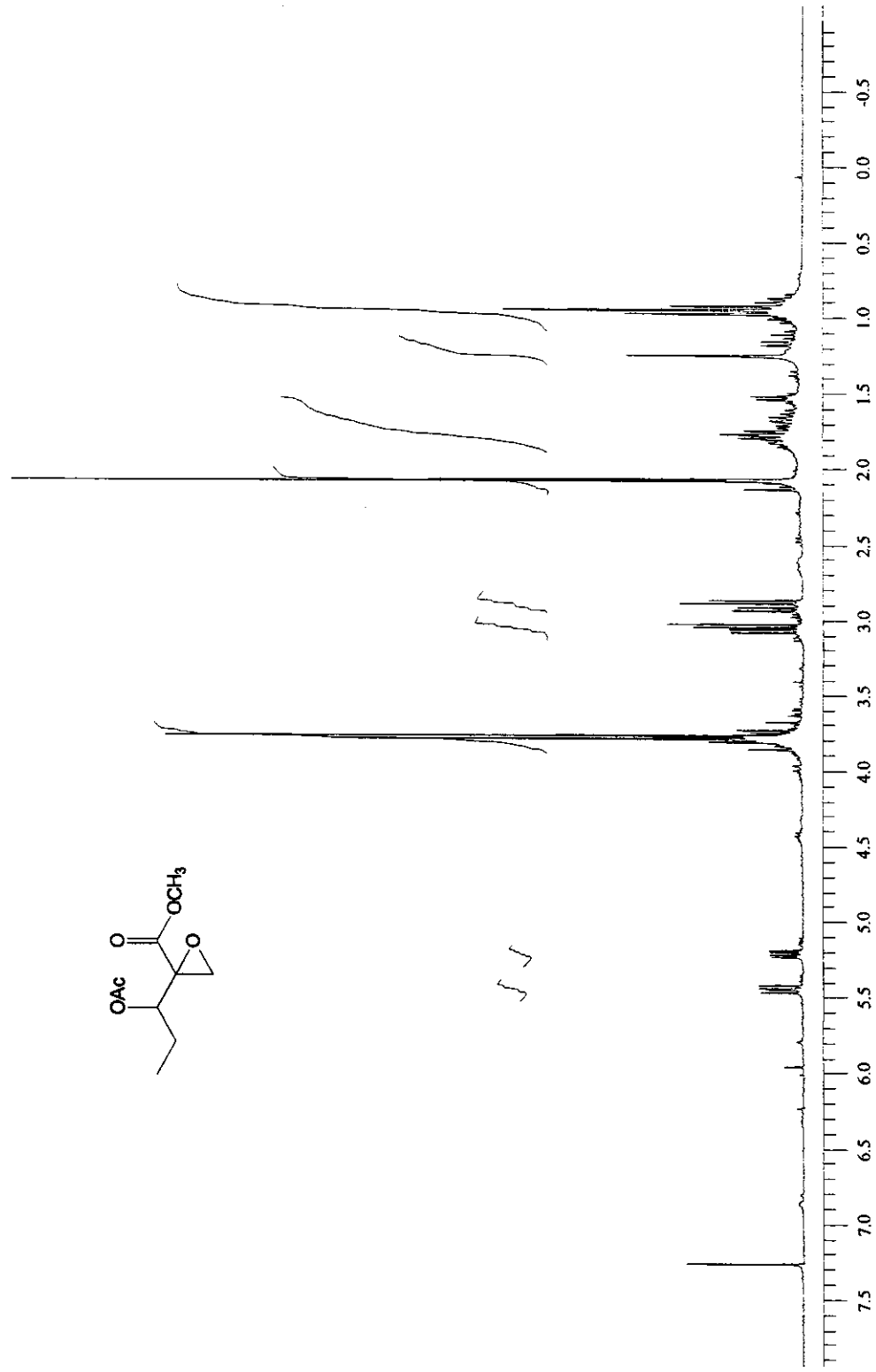


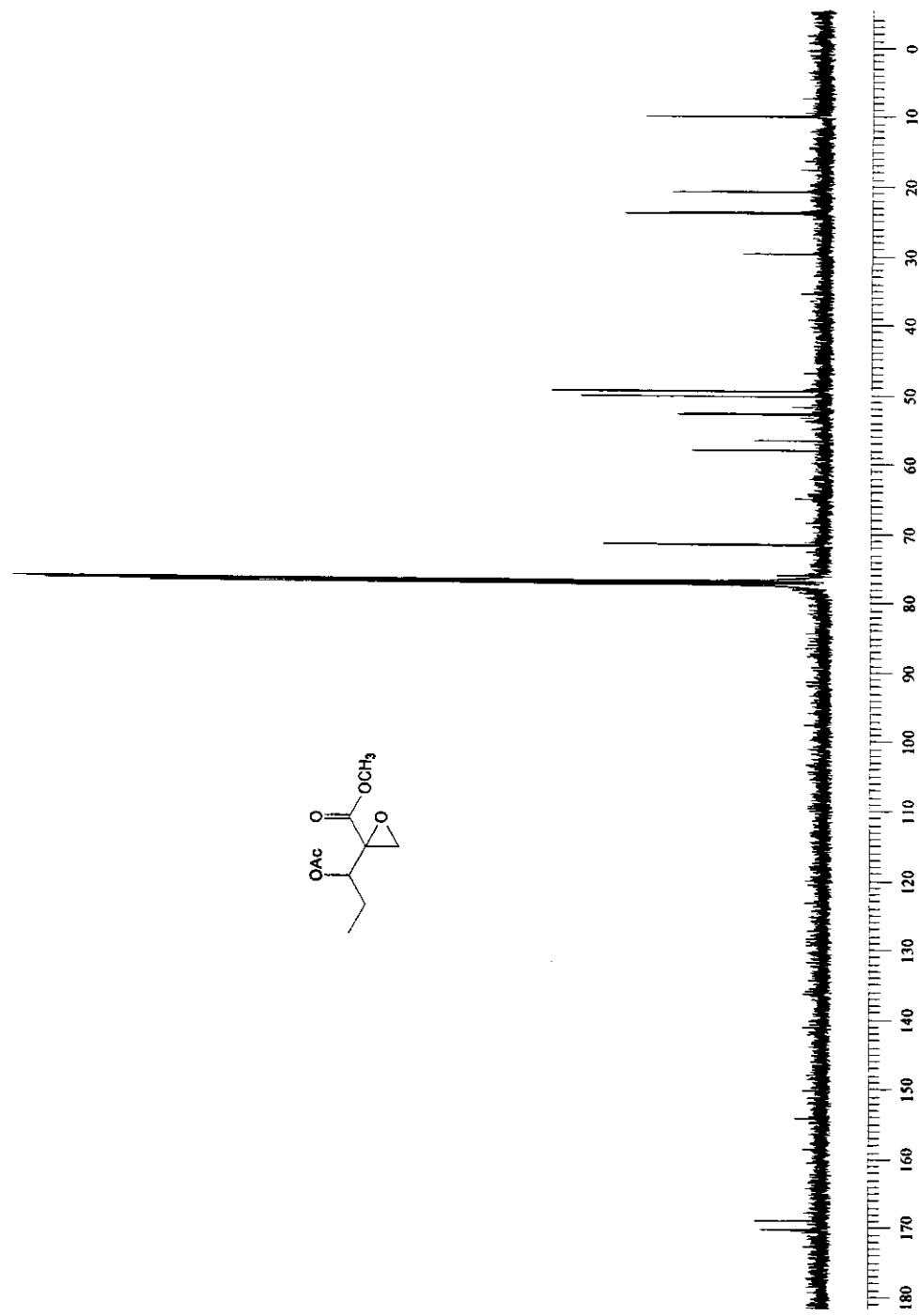
Figura 40 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **29a**

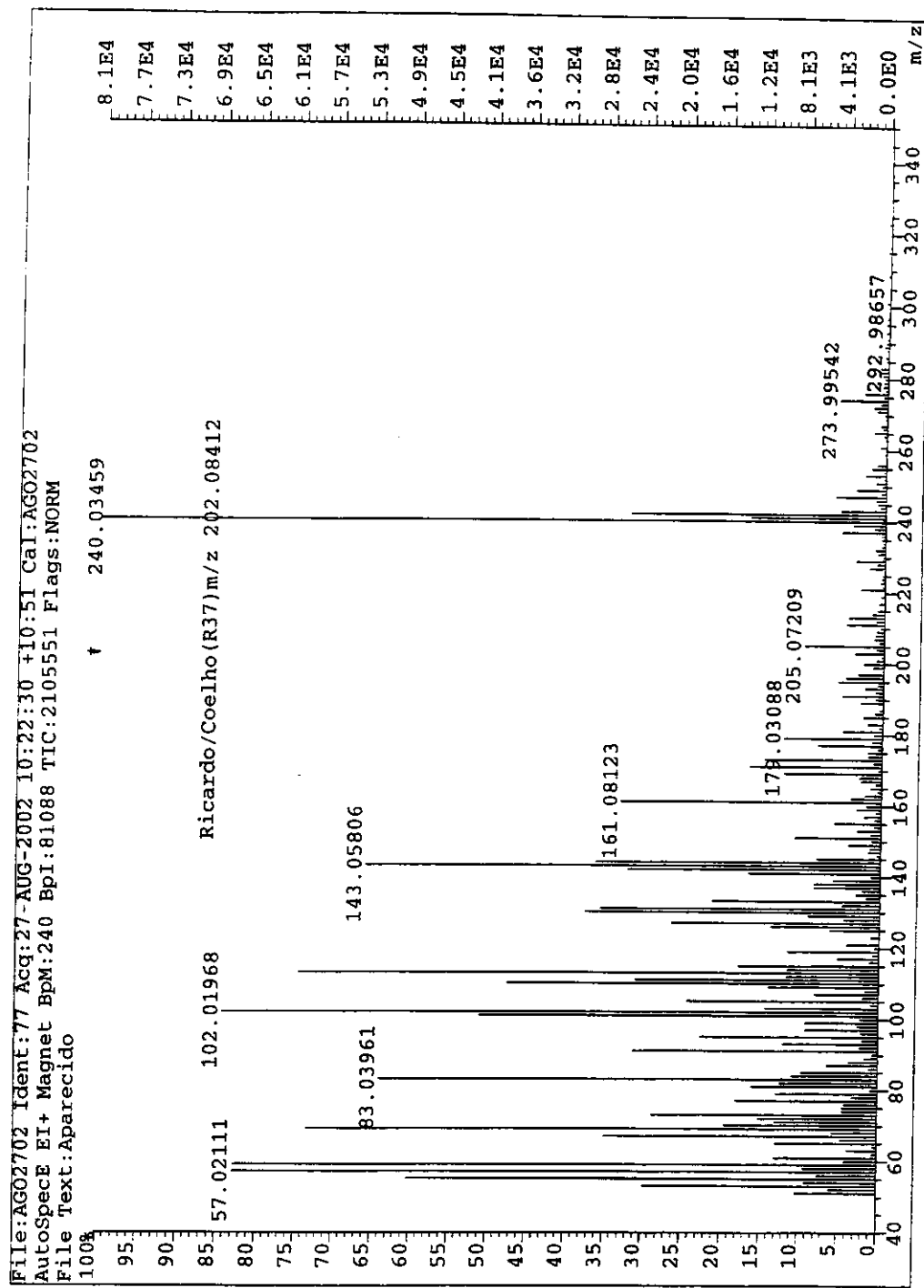
Figura 41 – Espectro de massa do composto **29a**

Figura 42 – Espectro de IV do composto **29a**

Figura 43 – Espectro de RMN ^1H do composto **29b**

Figura 44 – Espectro de RMN ^1H do composto **29c**

Figura 45 – Espectro de RMN ¹³C do composto **29c**

Figura 46 – Espectro de massa do composto **29c**

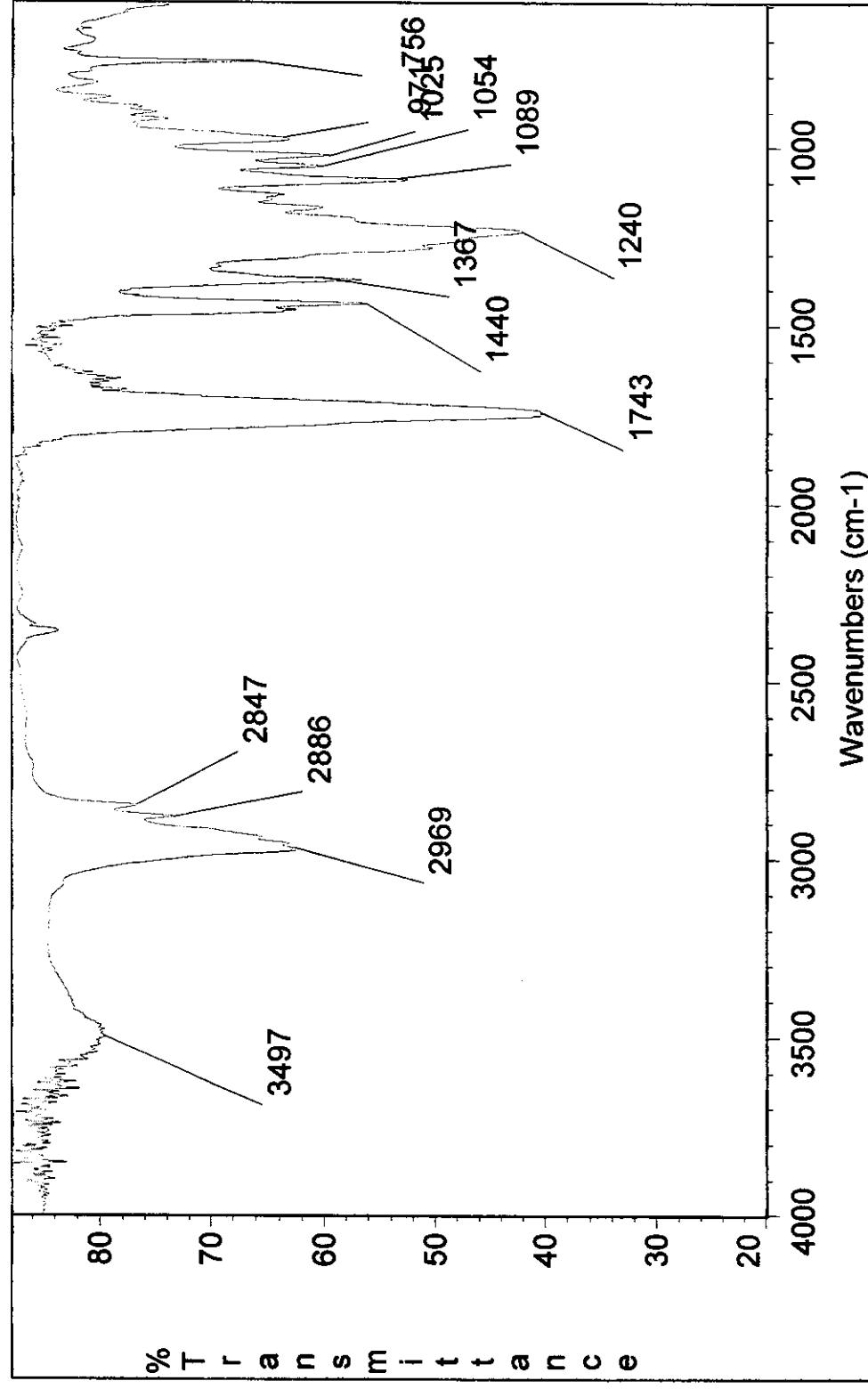
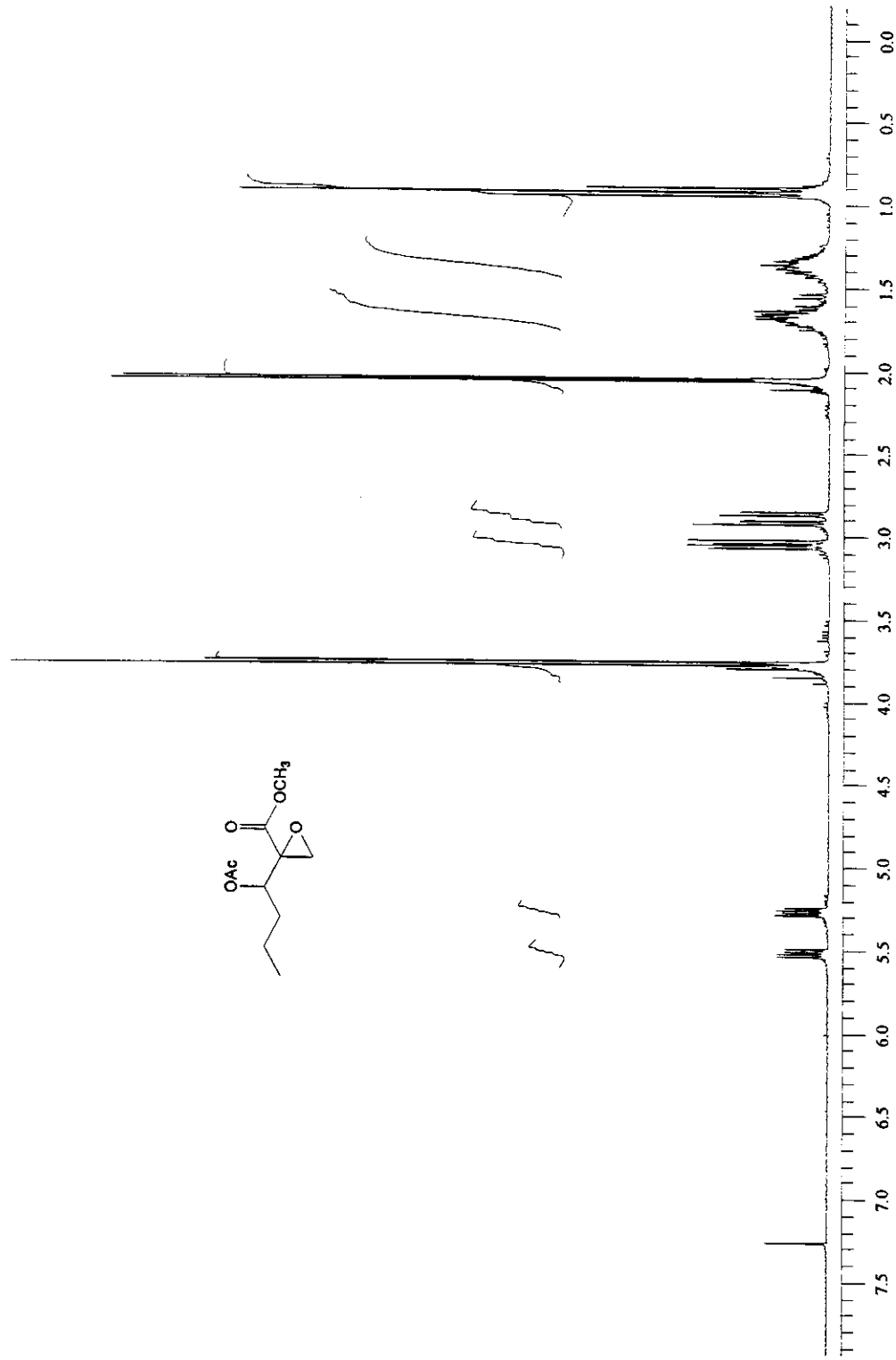
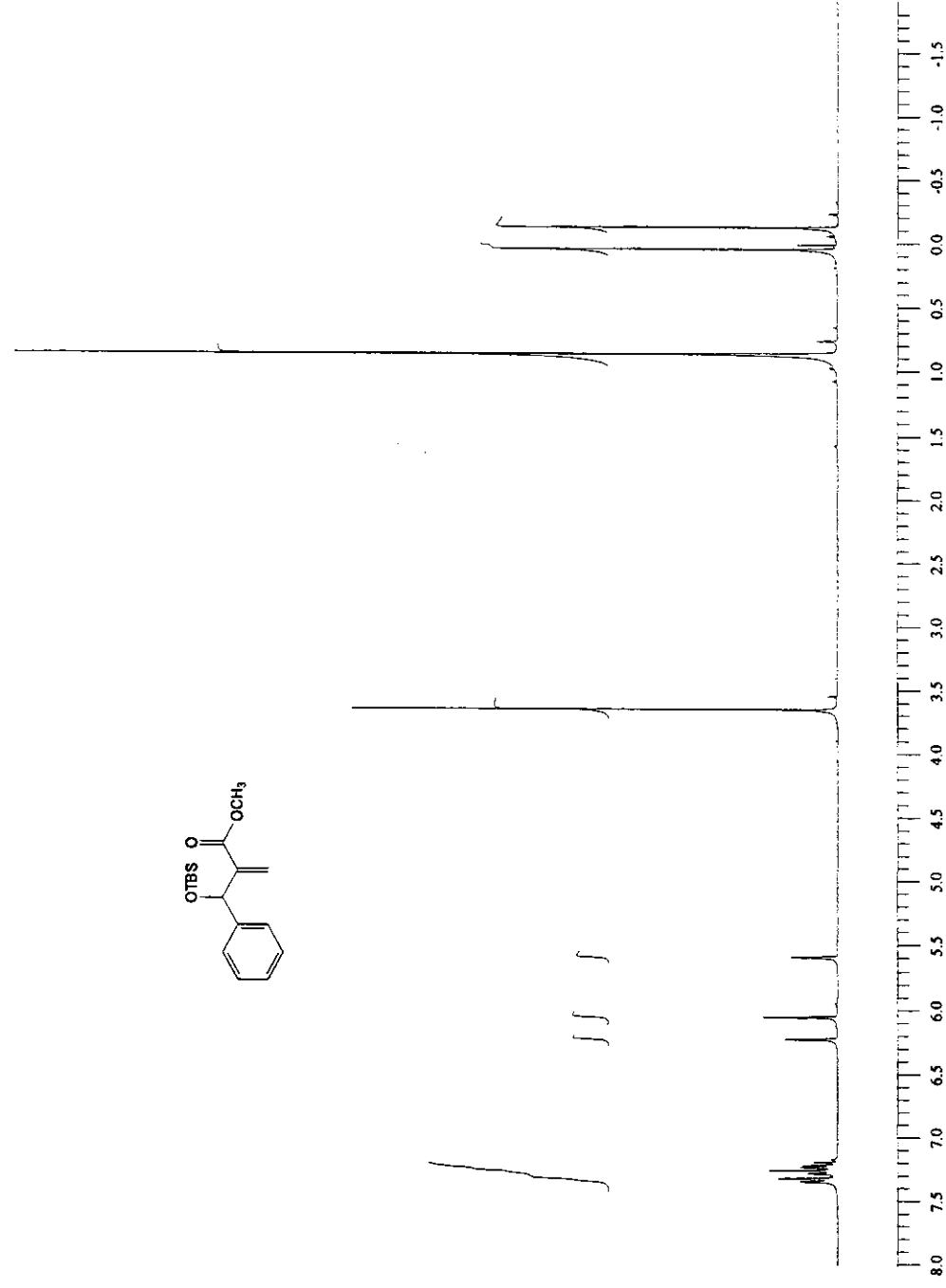
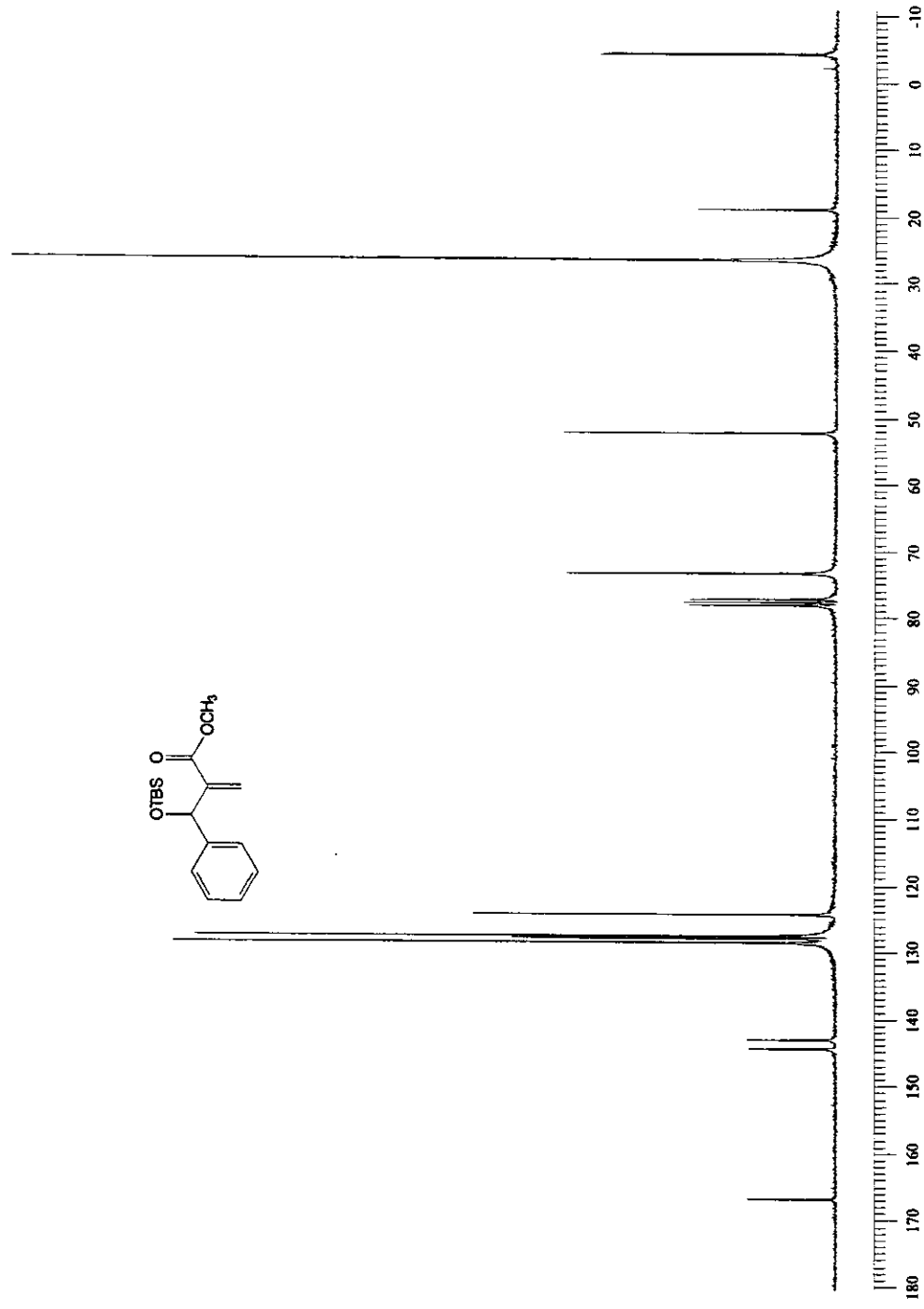


Figura 47 – Espectro de IV do composto **29c**

Figura 48 – Espectro de RMN ^1H do composto **29d**

Figura 49 – Espectro de RMN ^1H do composto **30a**

Figura 50 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **30a**

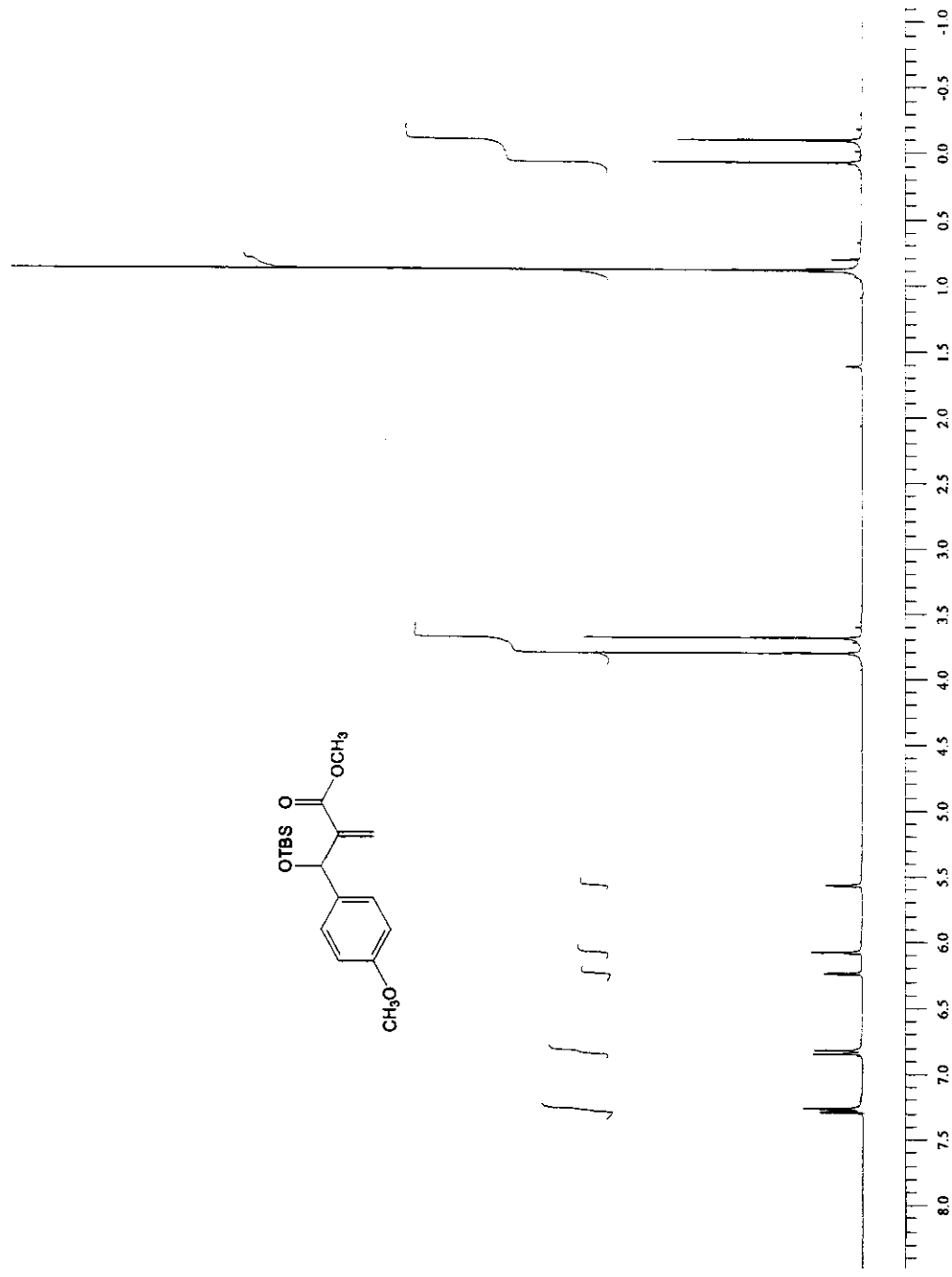
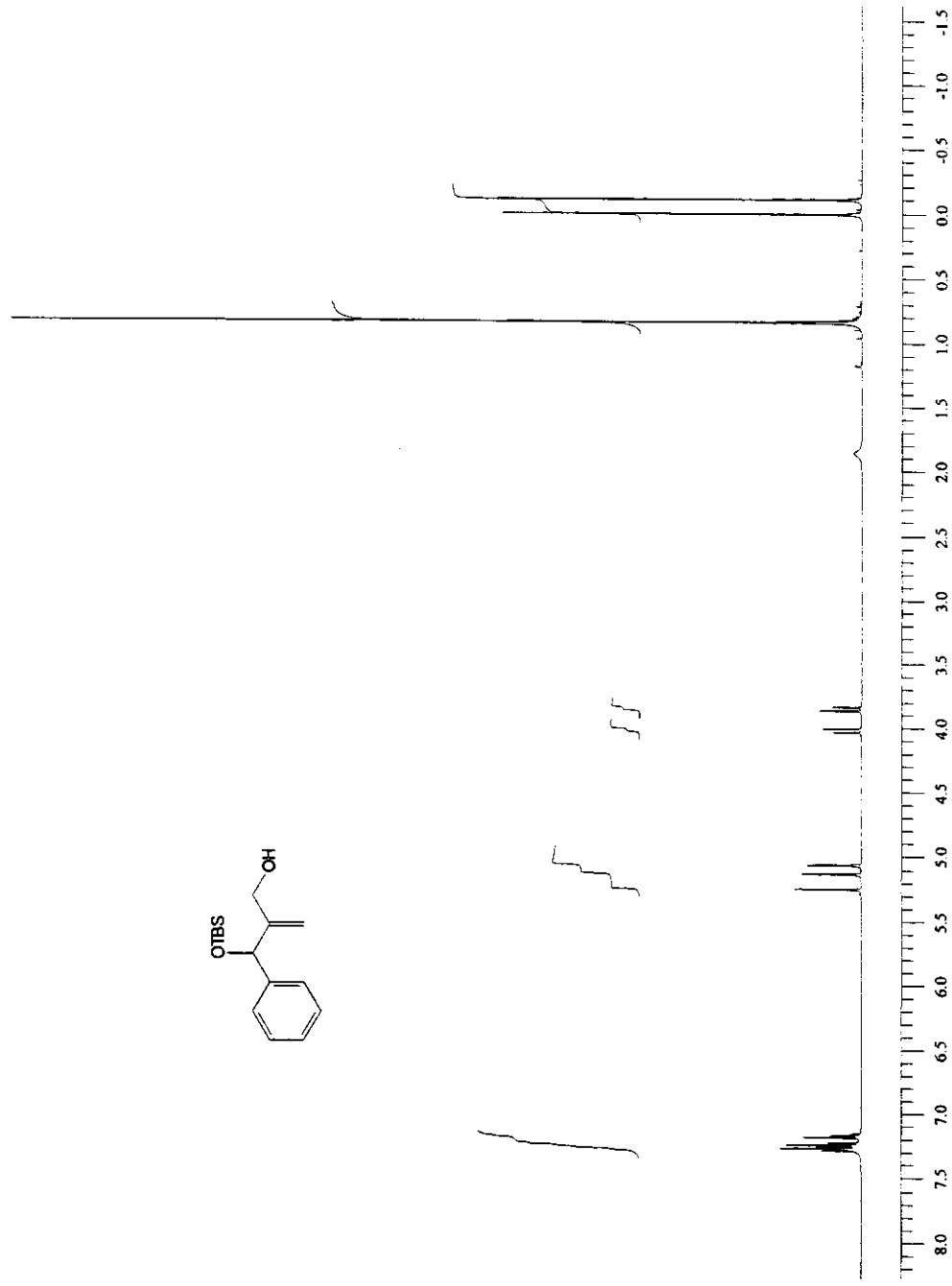


Figura 51 – Espectro de RMN ^1H do composto **30b**



Figura 53 – Espectro de RMN ^1H do composto **31a**

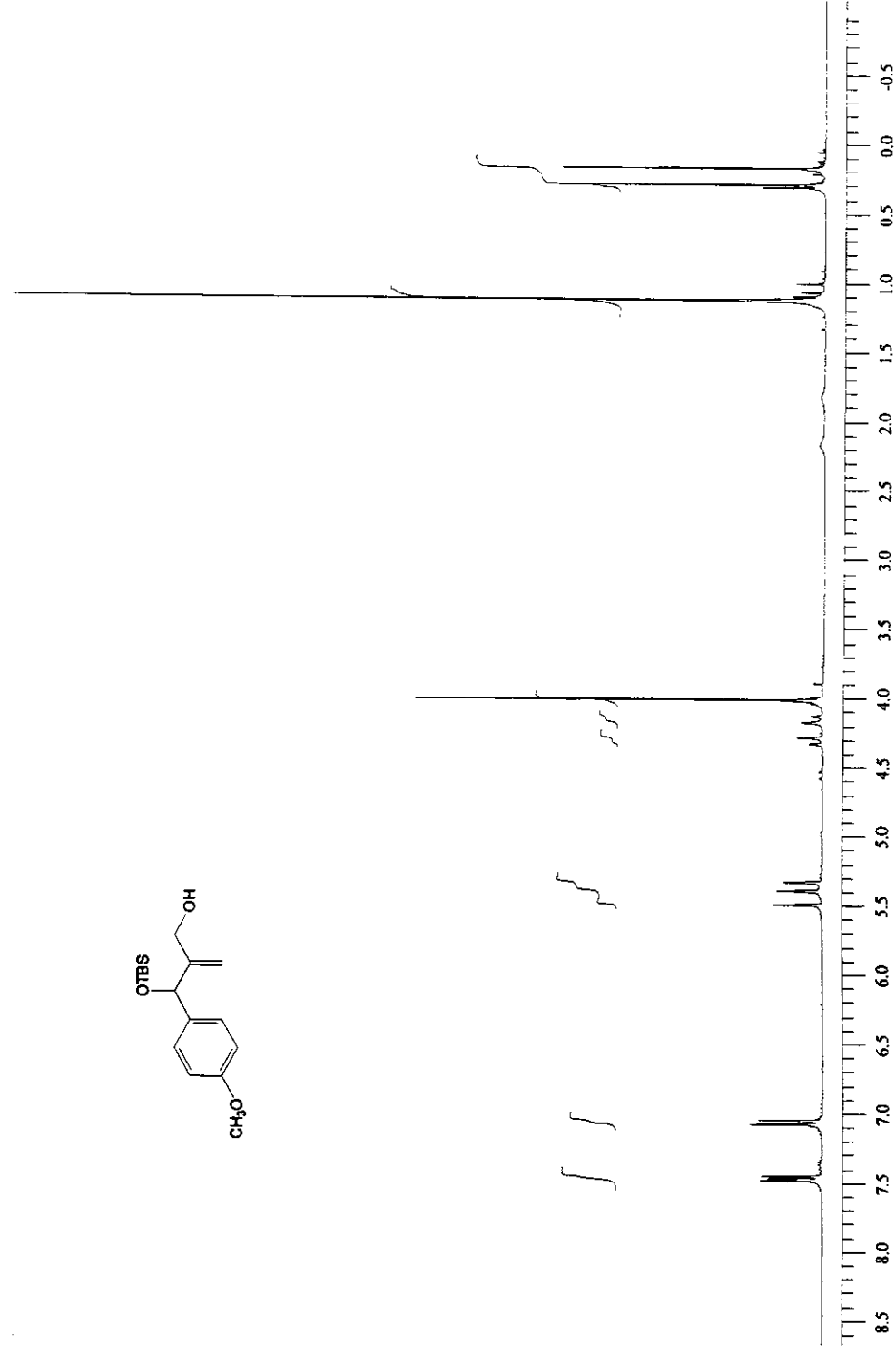


Figura S4 – Espectro de RMN ^1H do composto **31b**

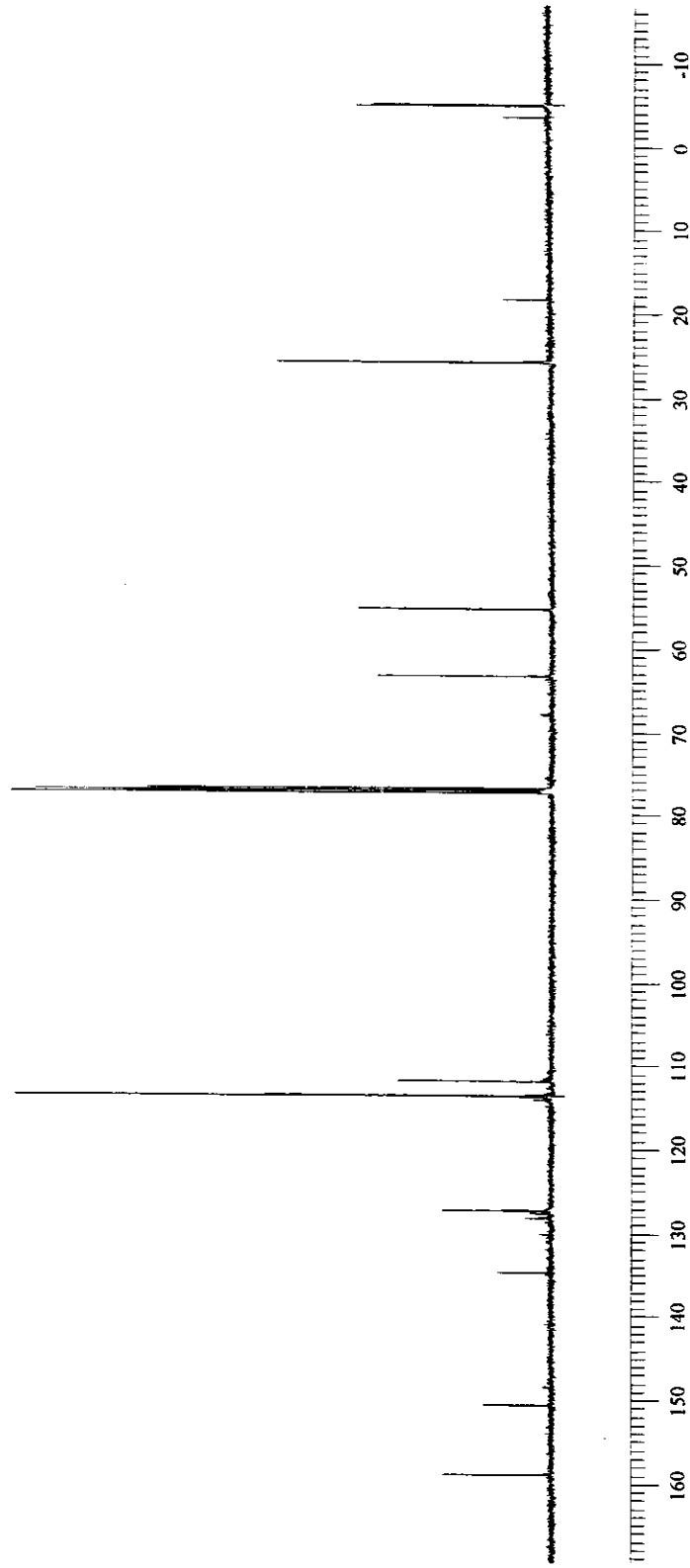
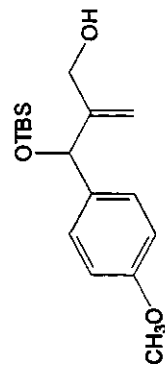
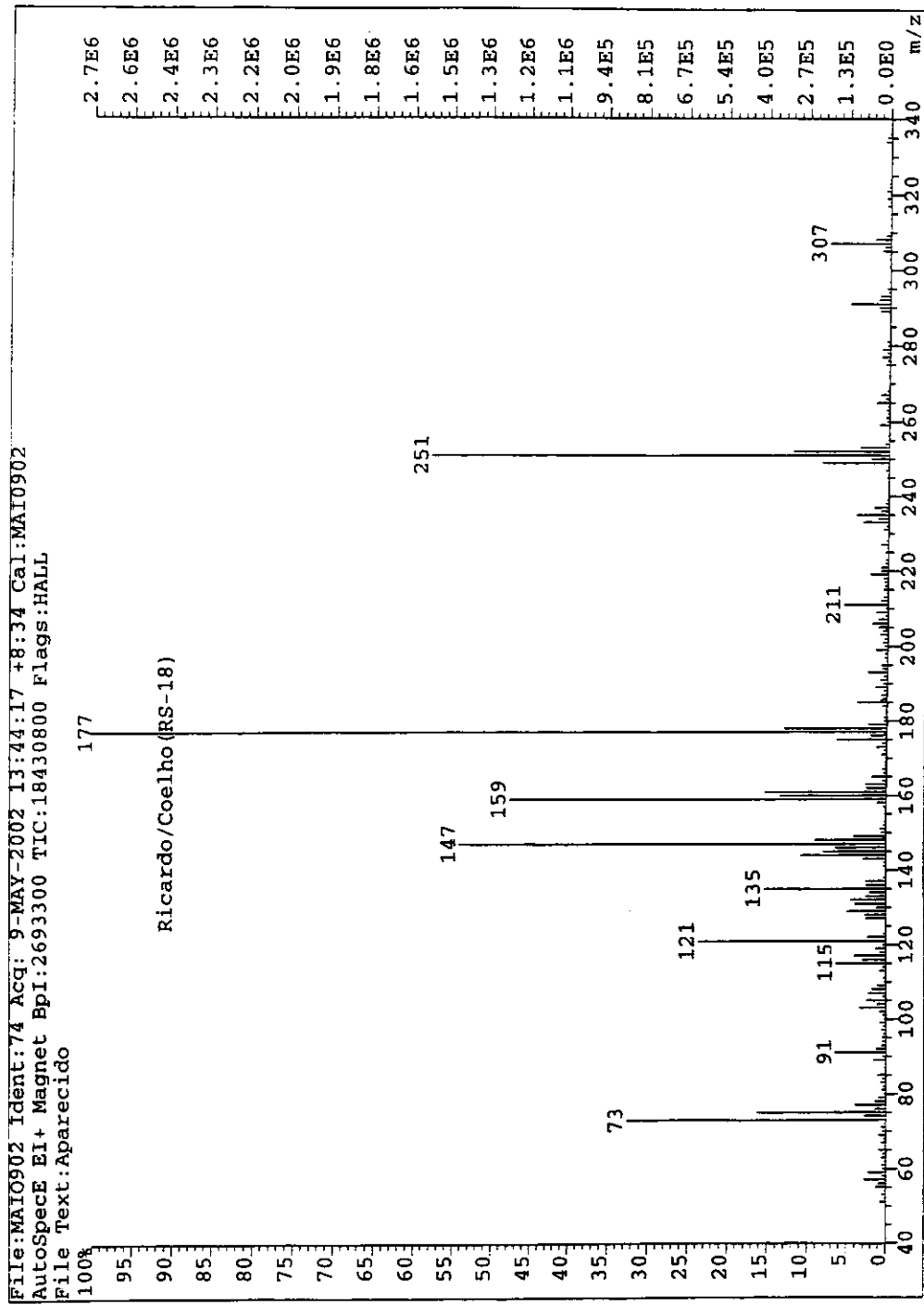
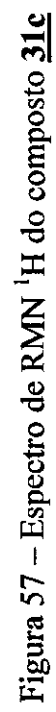


Figura 55 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **31b**

Figura 56 – Espectro de massa do composto **31b**



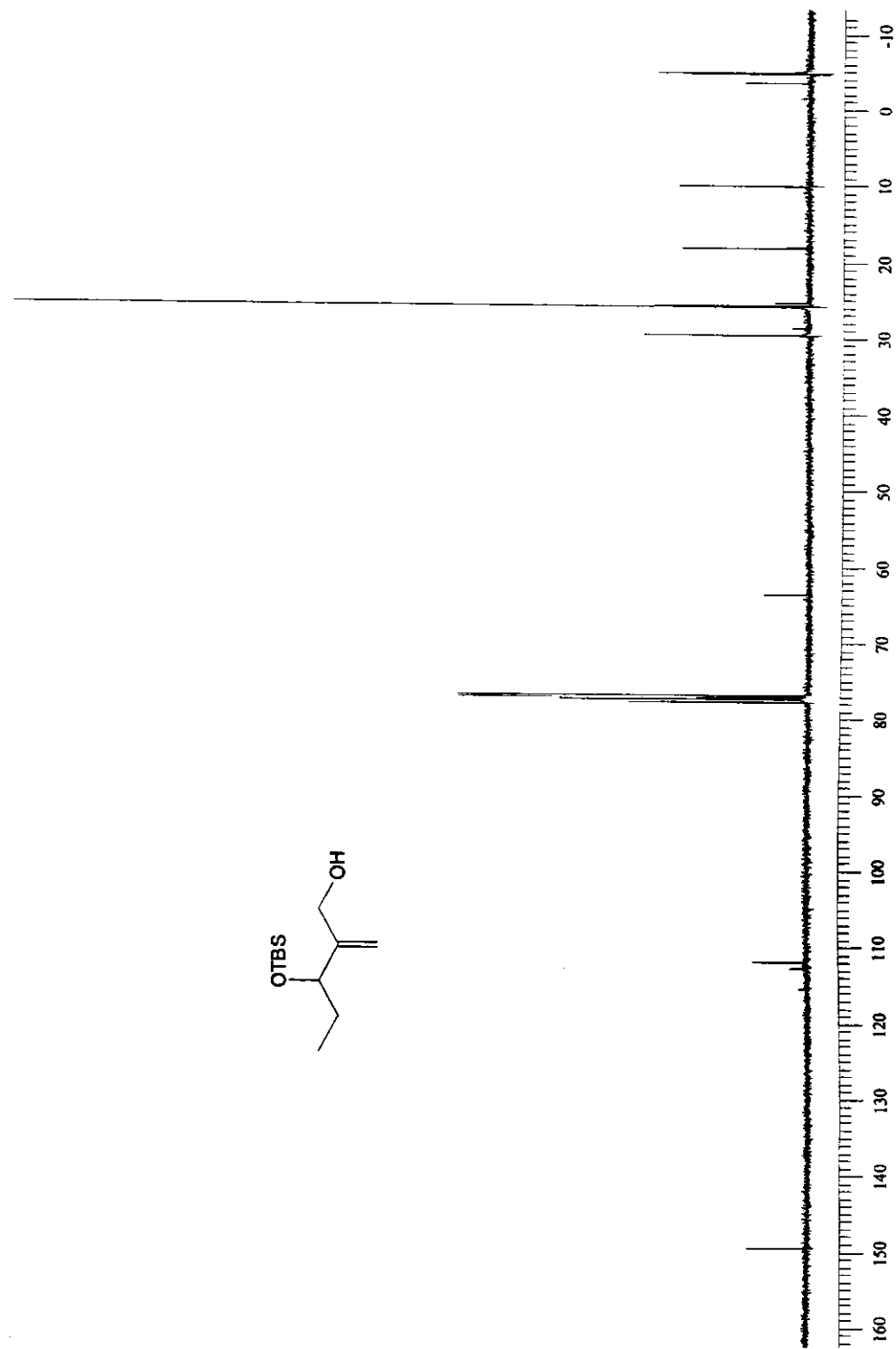
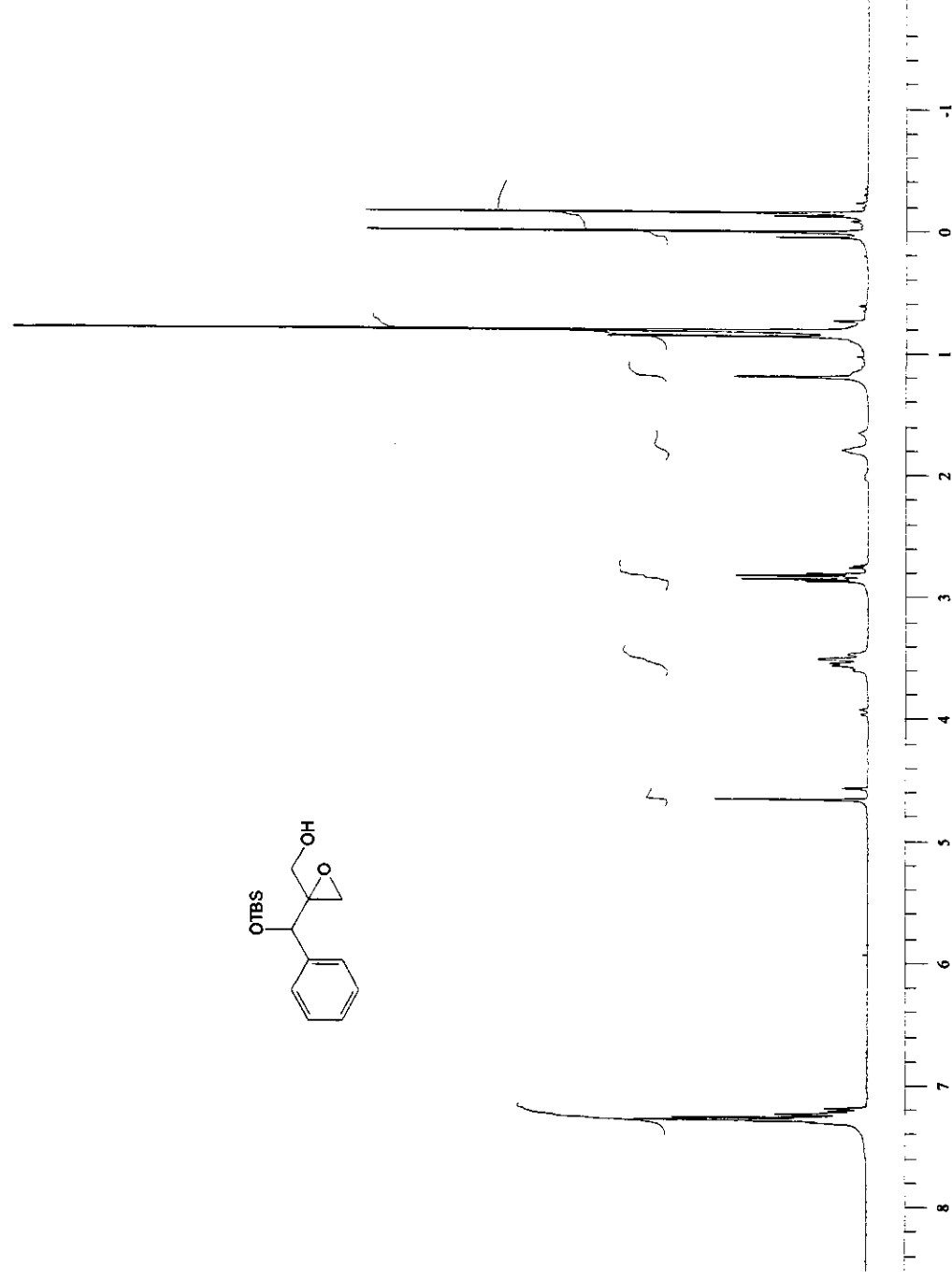


Figura 58 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **31c**

Figura 59 – Espectro de RMN ^1H do composto **32a**

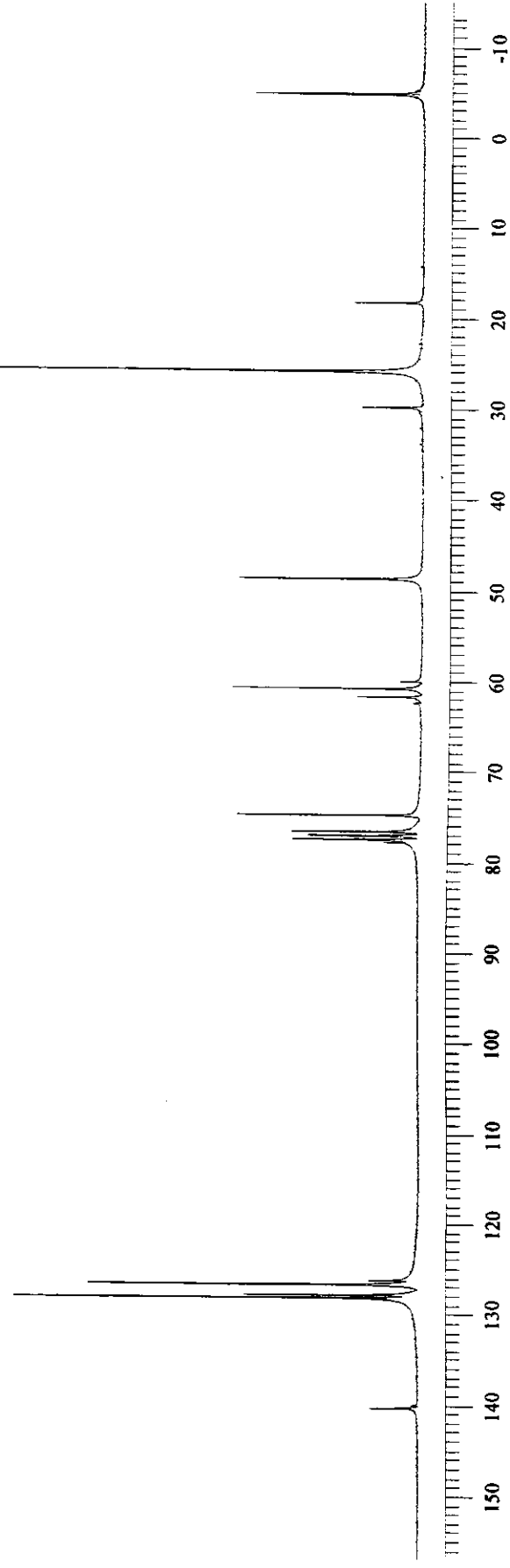
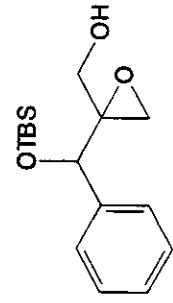
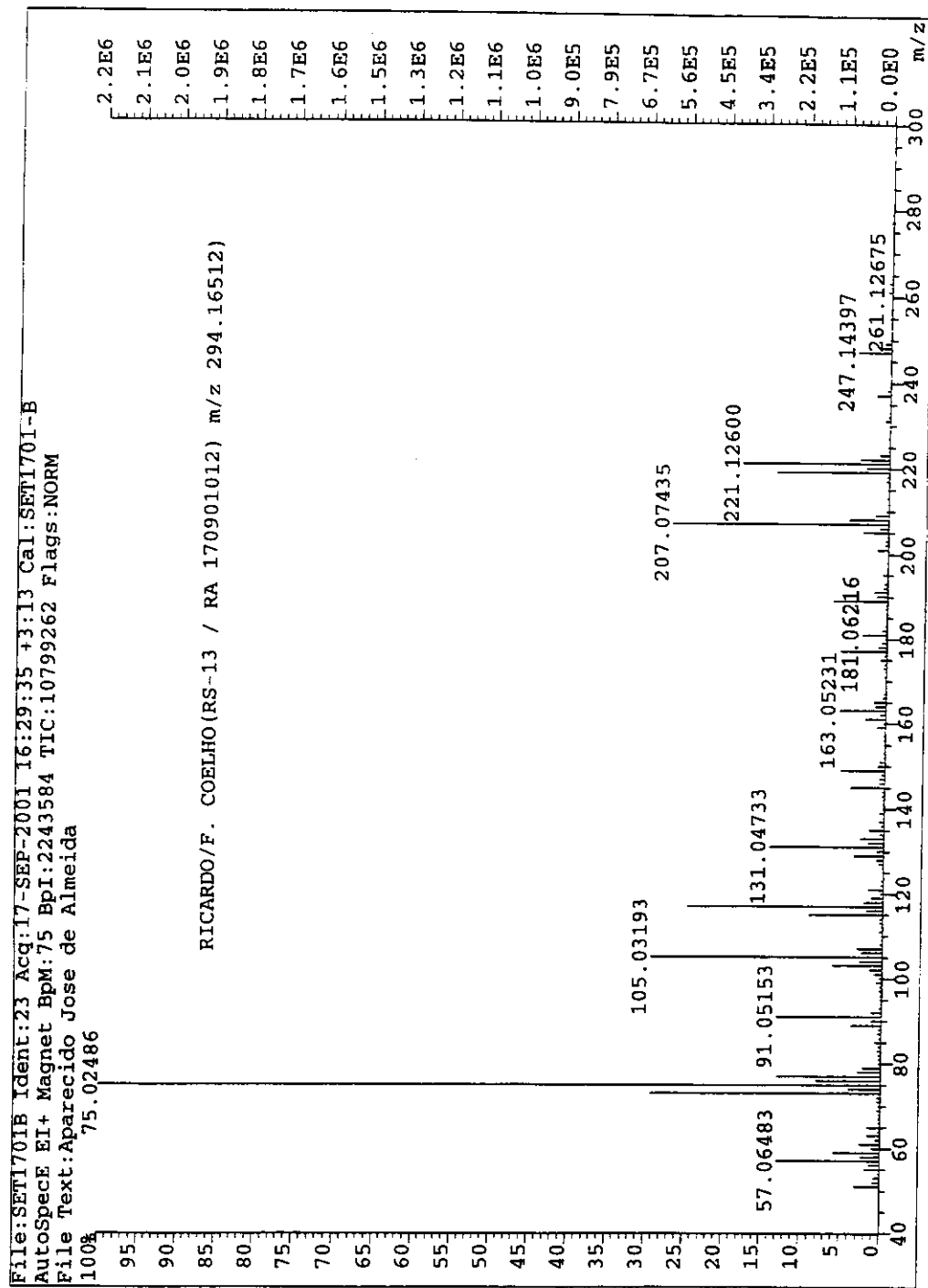


Figura 60 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **32a**

Figura 61 – Espectro de massa do composto 32a

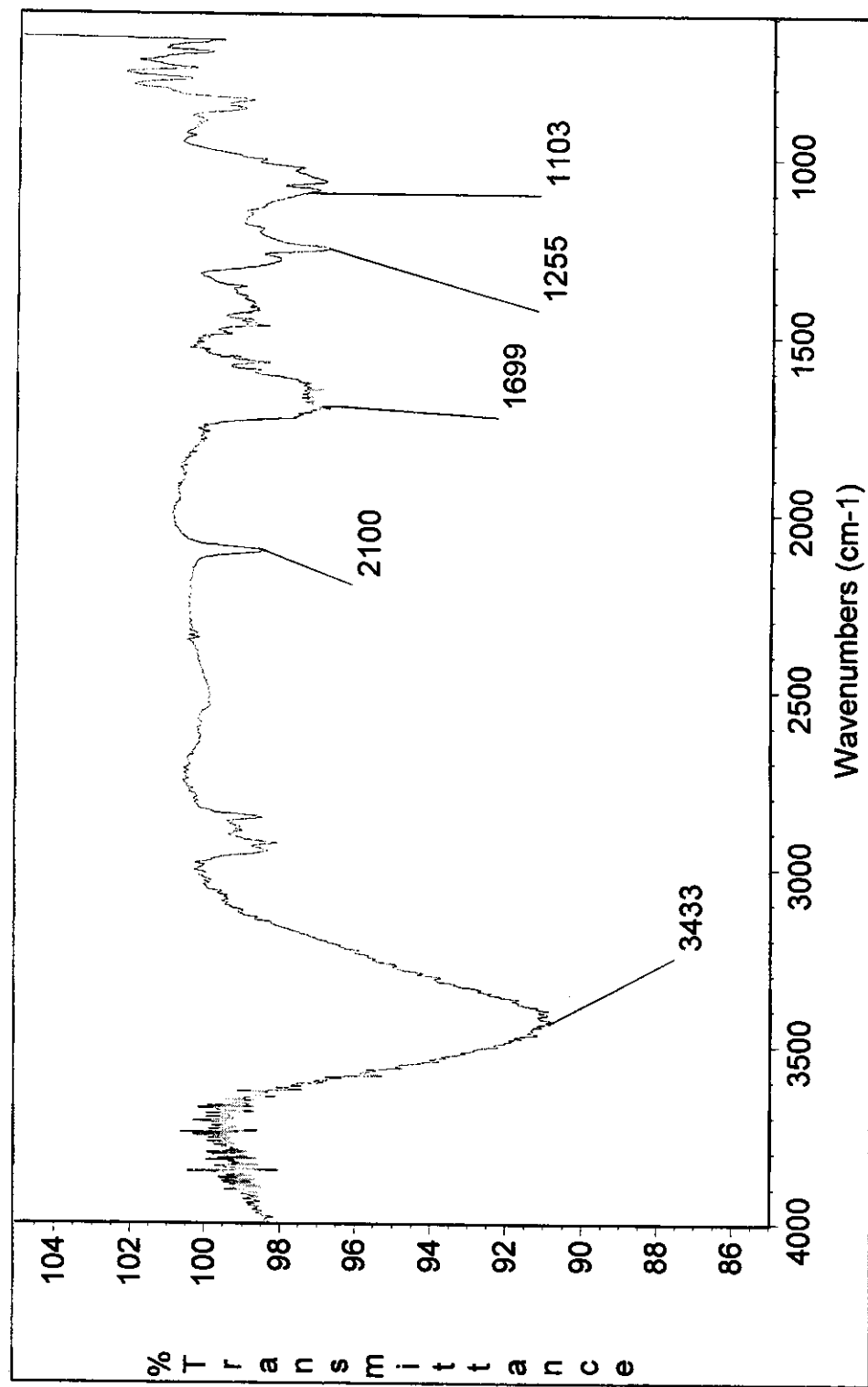
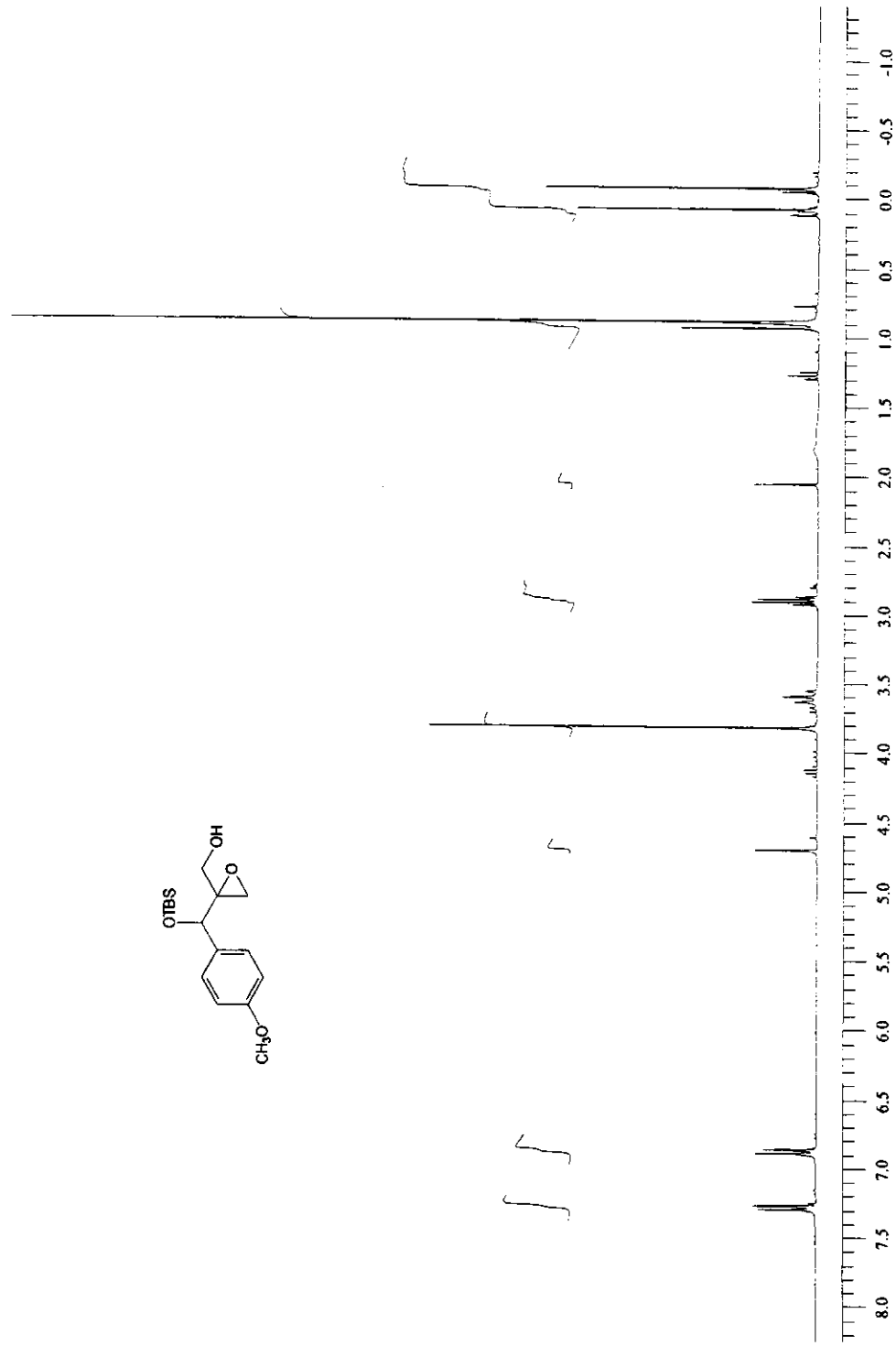


Figura 62 – Espectro de IV do composto **32a**

Figura 63 – Espectro de RMN ^1H do composto **32b**

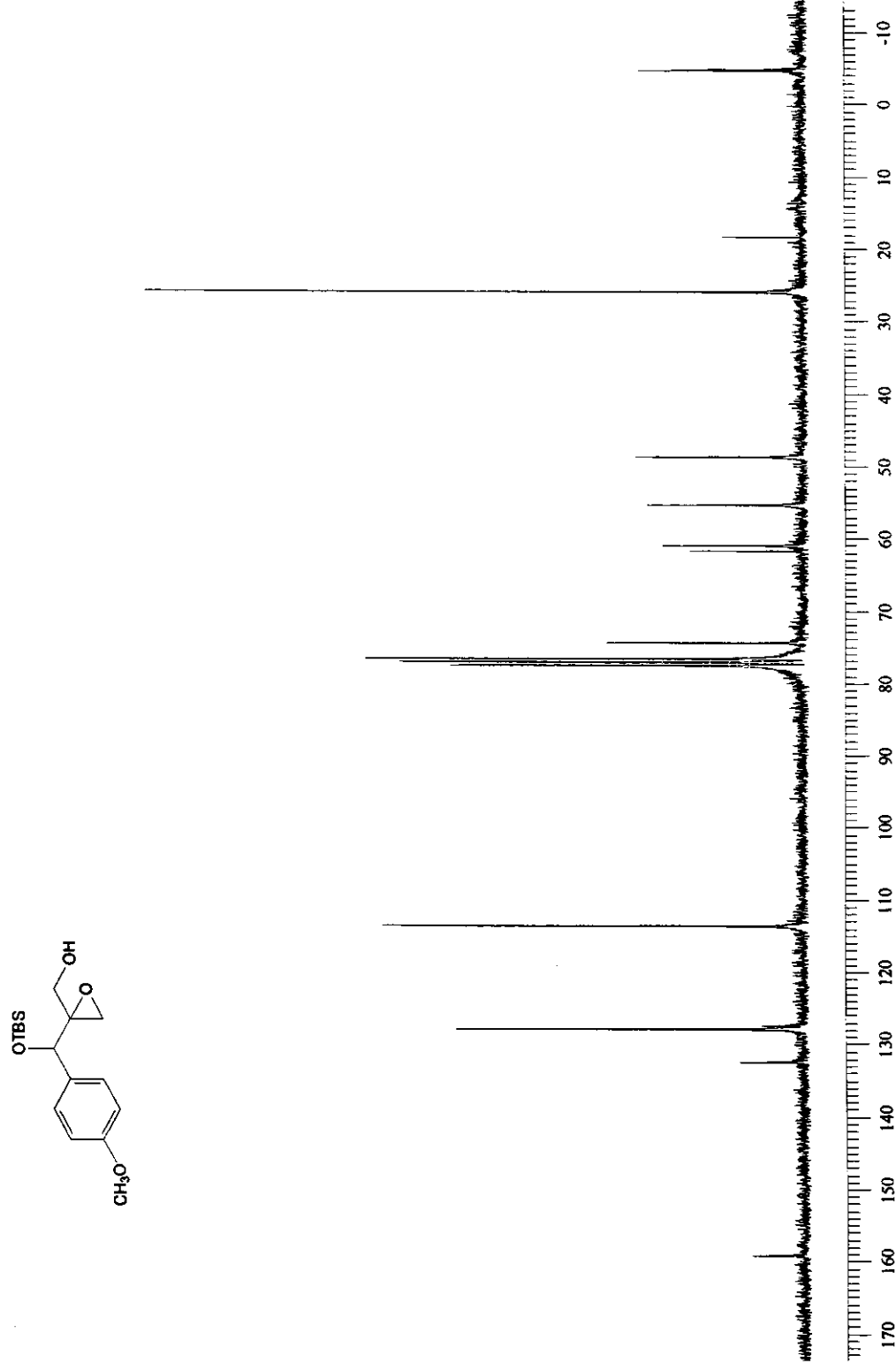
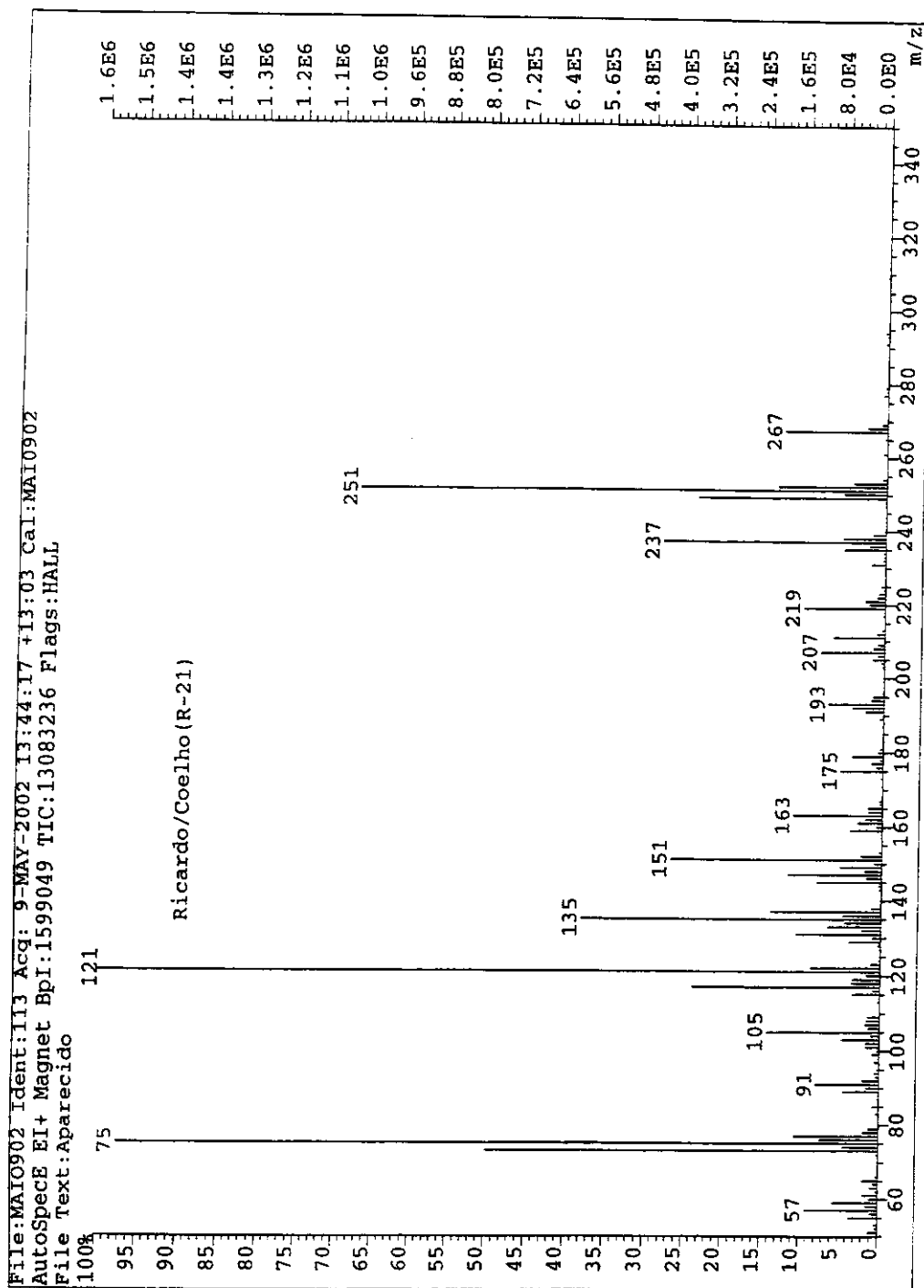


Figura 64 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **32b**

Figura 65 – Espectro de massa do composto **32b**

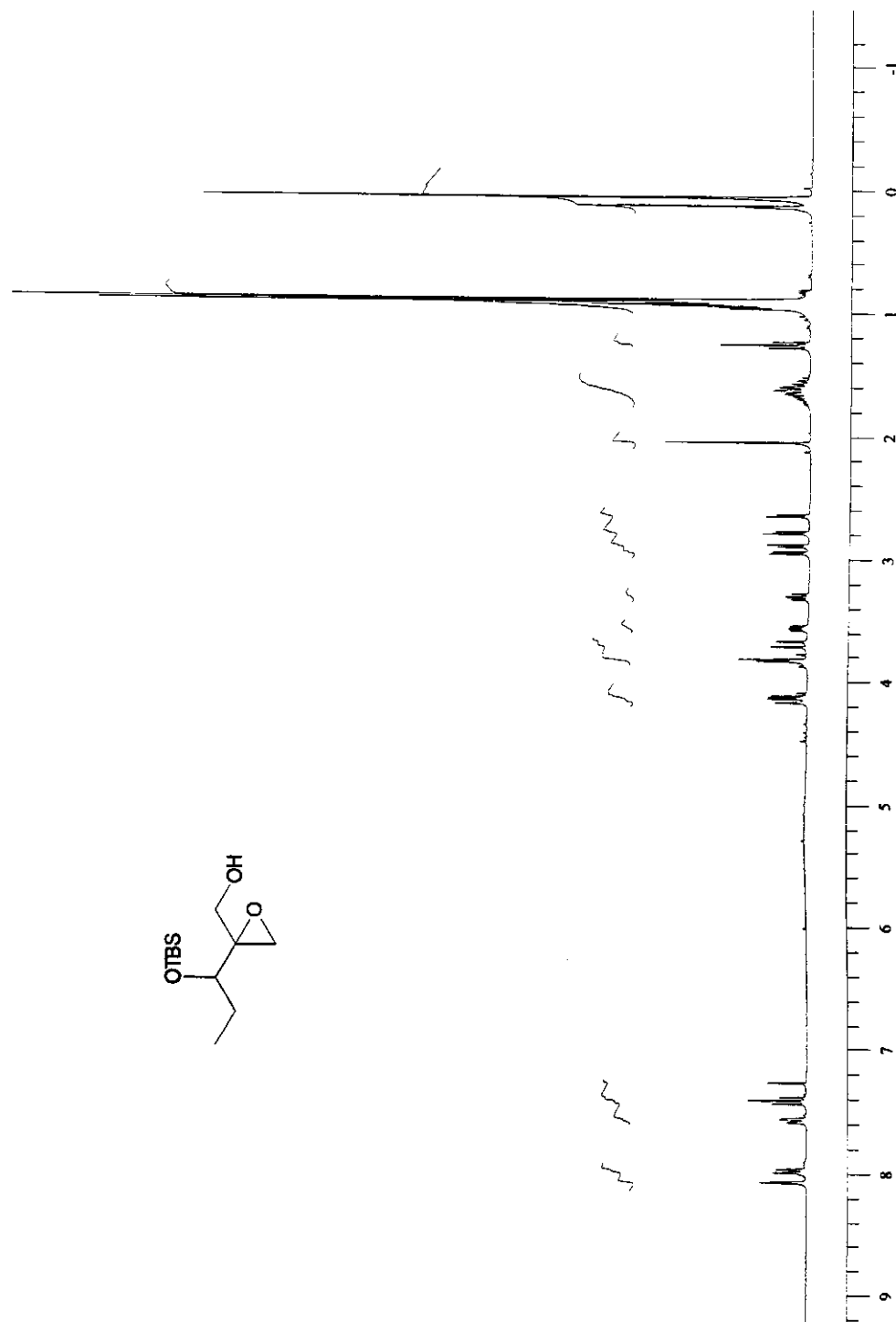


Figura 66 – Espectro de RMN ^1H do composto 32c

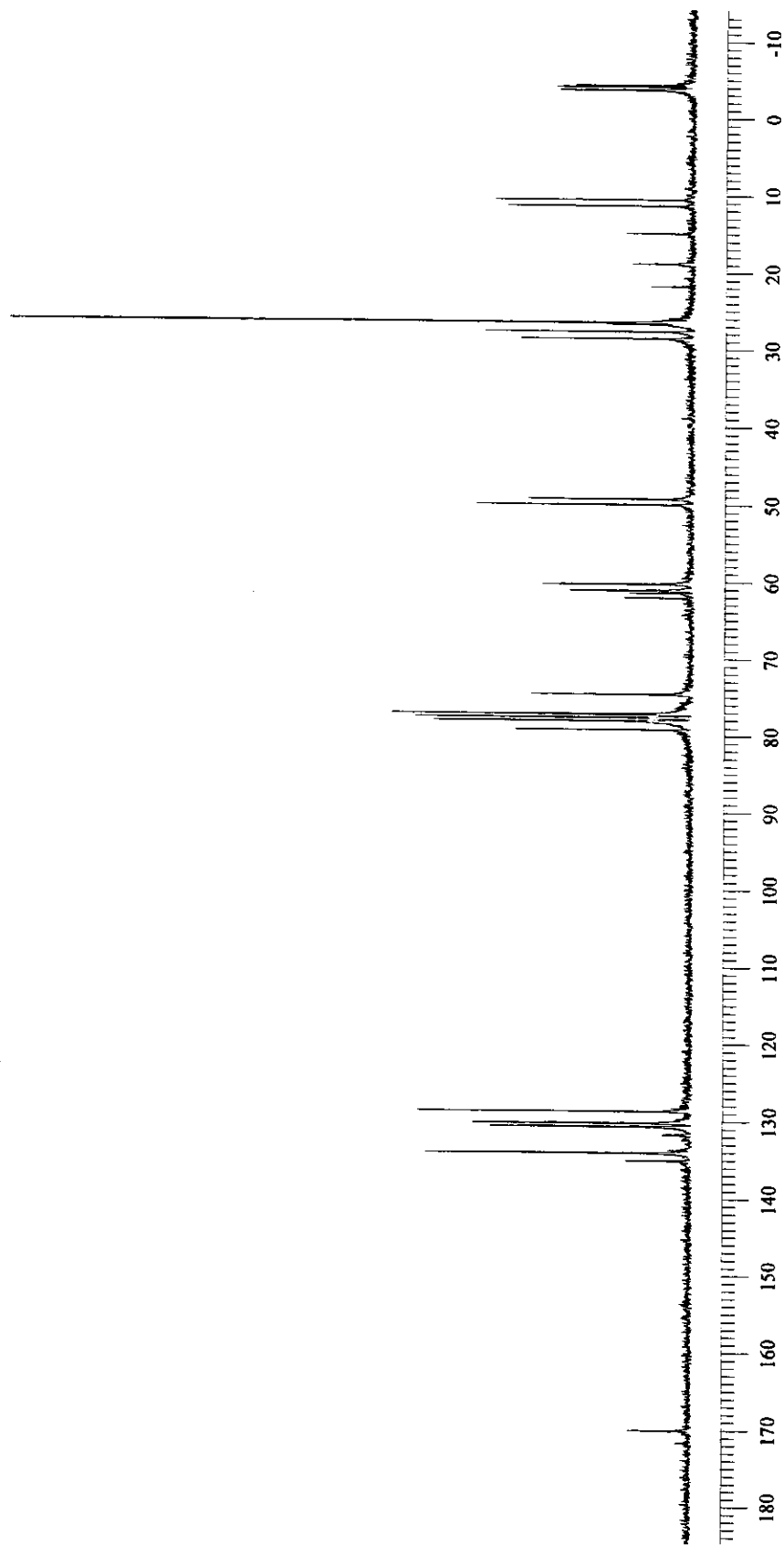
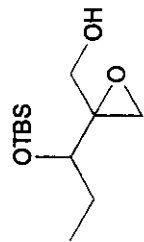
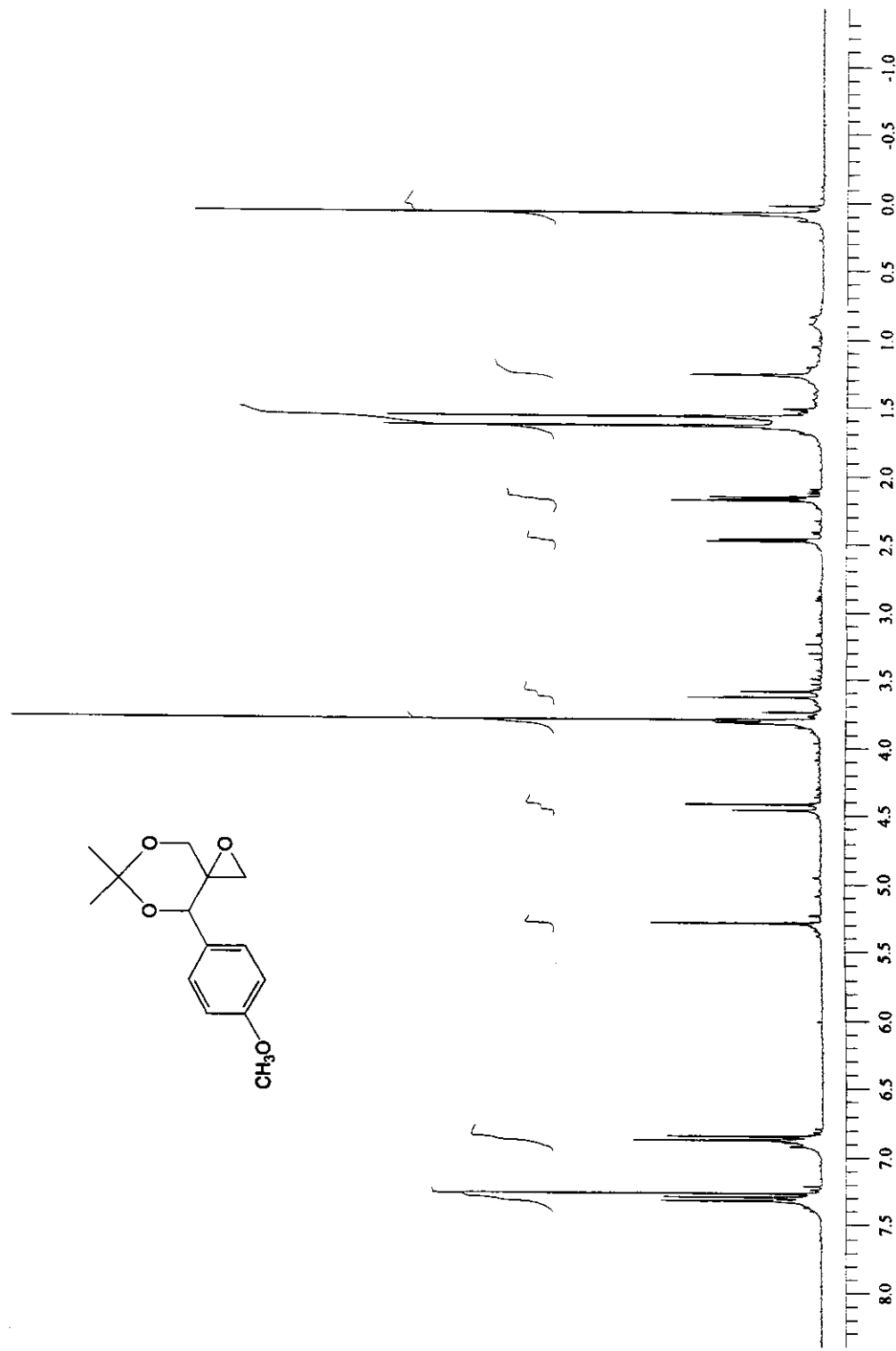
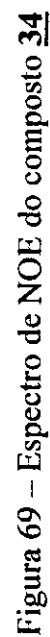


Figura 67 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **32c**

Figura 68 – Espectro de RMN ^1H do composto 34



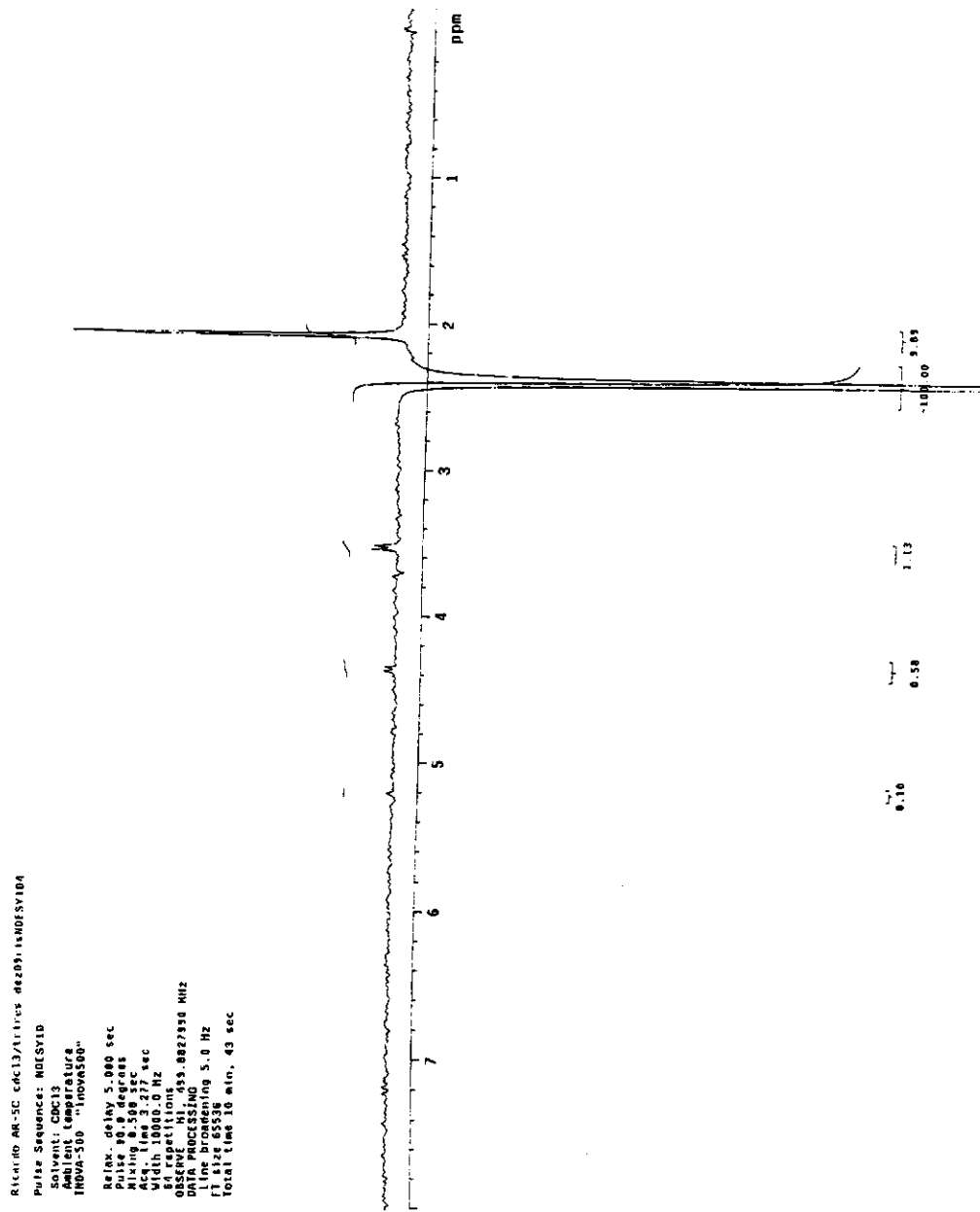


Figura 70 – Espectro de NOE do composto 34

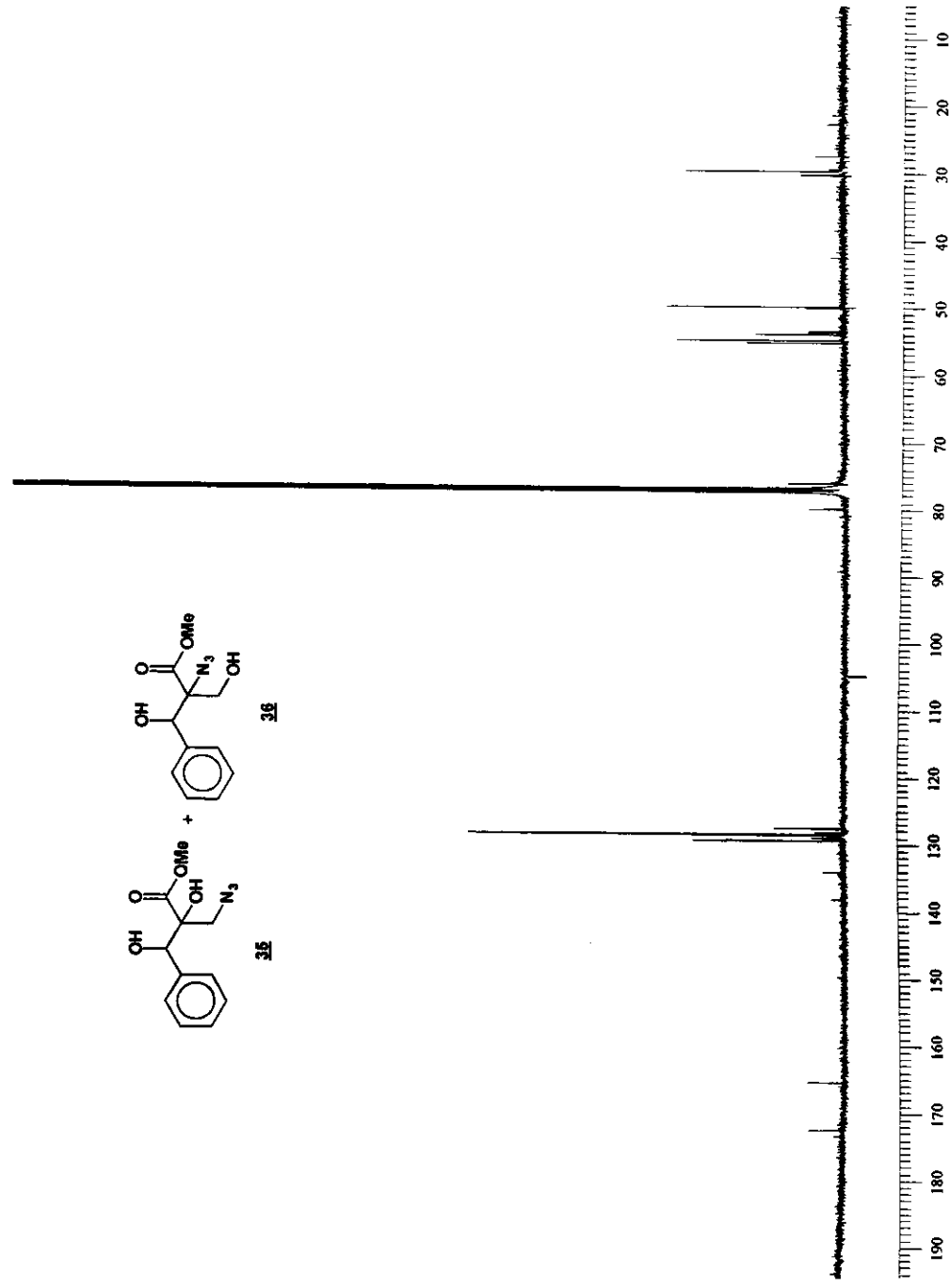
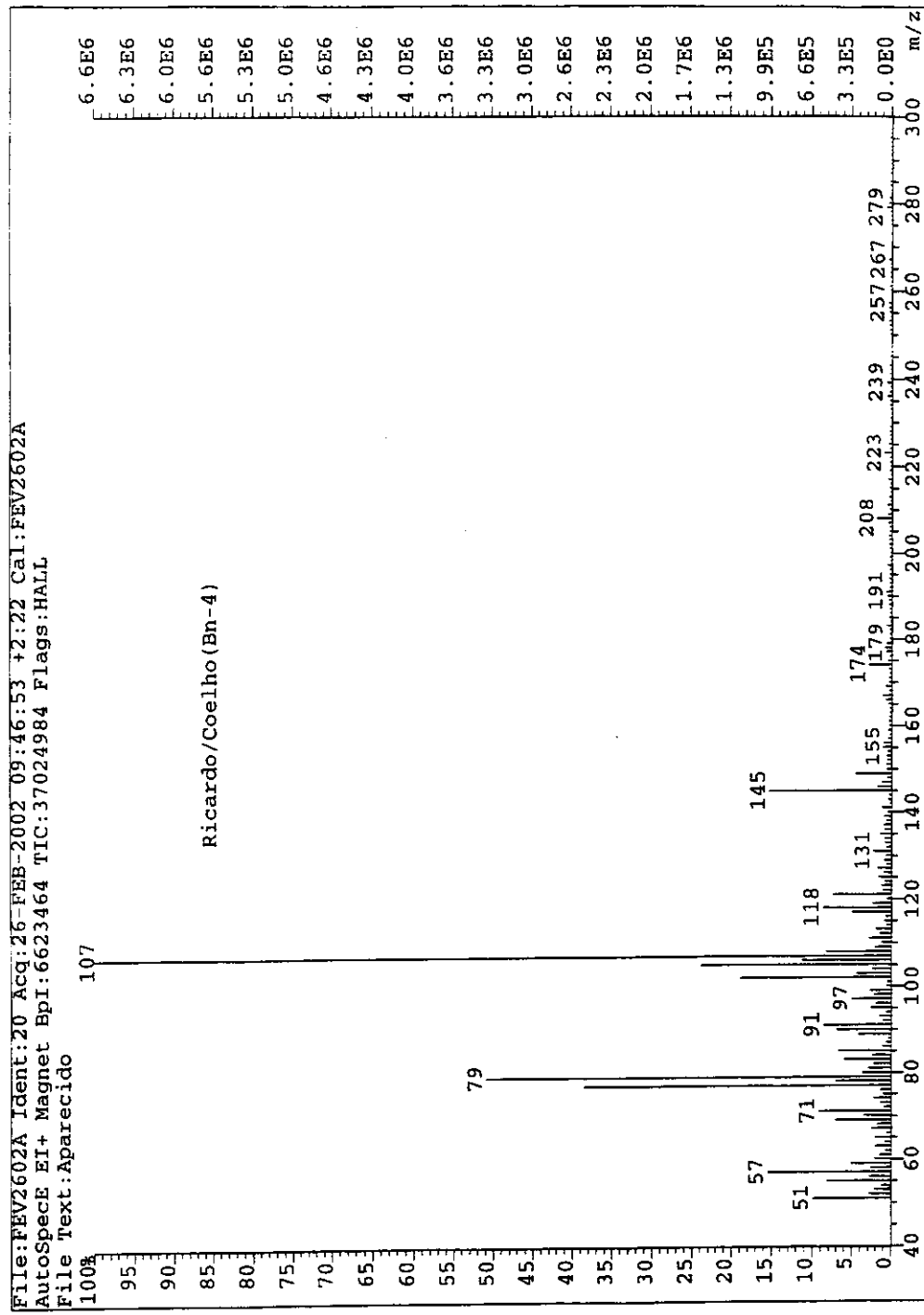


Figura 72 – Espectro de RMN ^{13}C da mistura de regioisômeros **35** + **36**

Figura 73 – Espectro de massa da mistura de regioisômeros 35 + 36

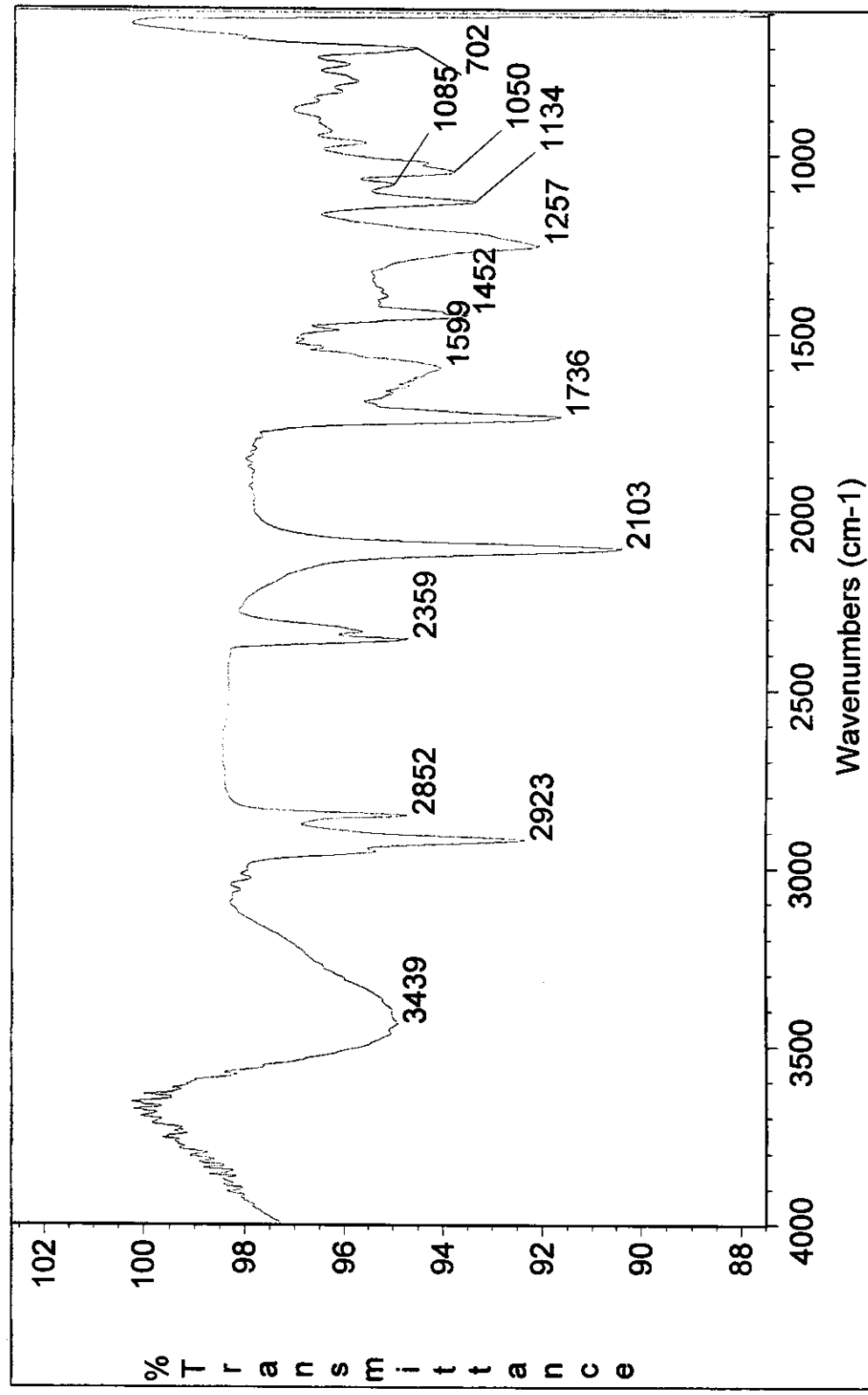
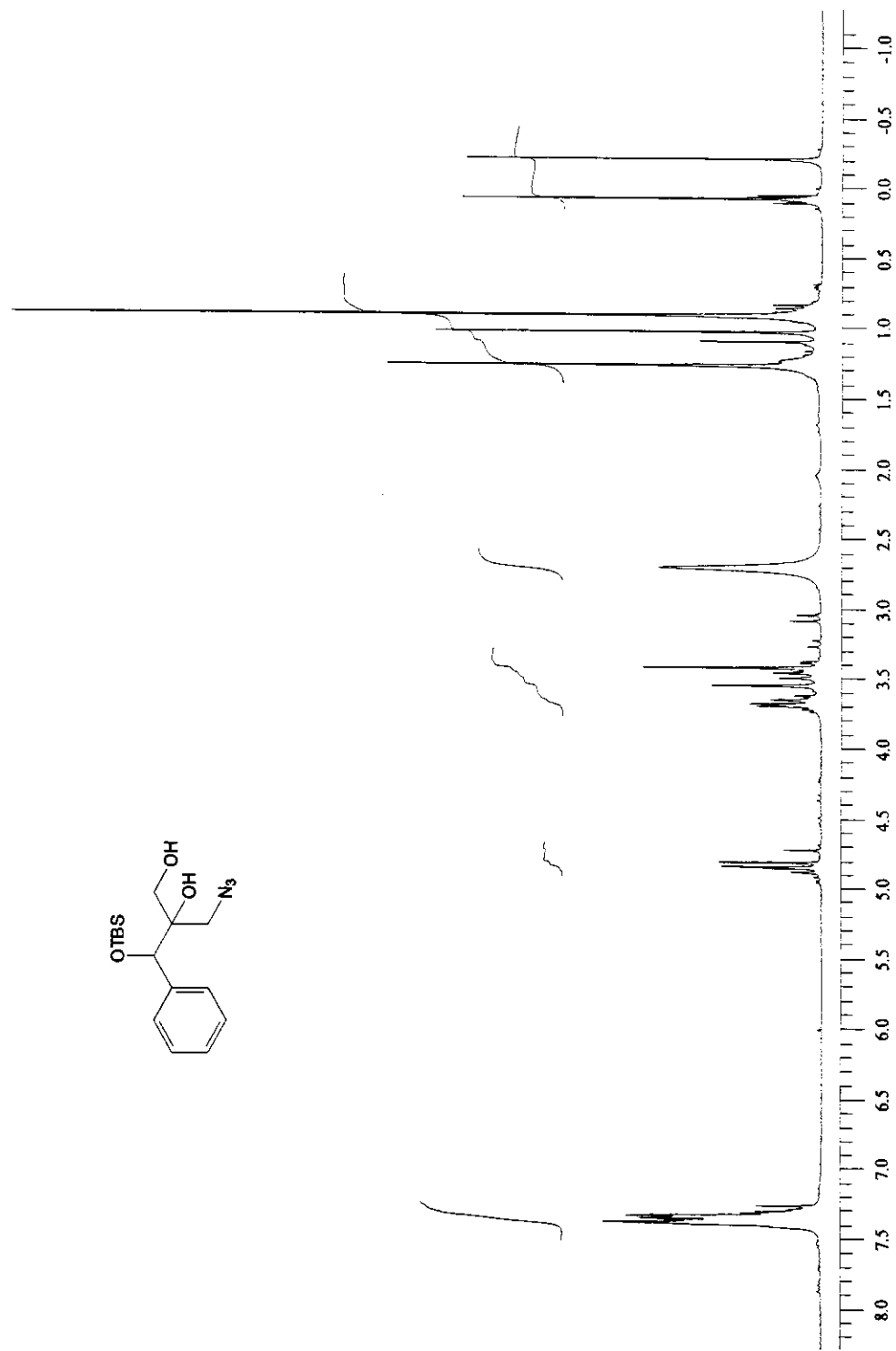


Figura 74 – Espectro de IV da mistura de regioisômeros 35 + 36

Figura 75 – Espectro de RMN ^1H do composto **41**

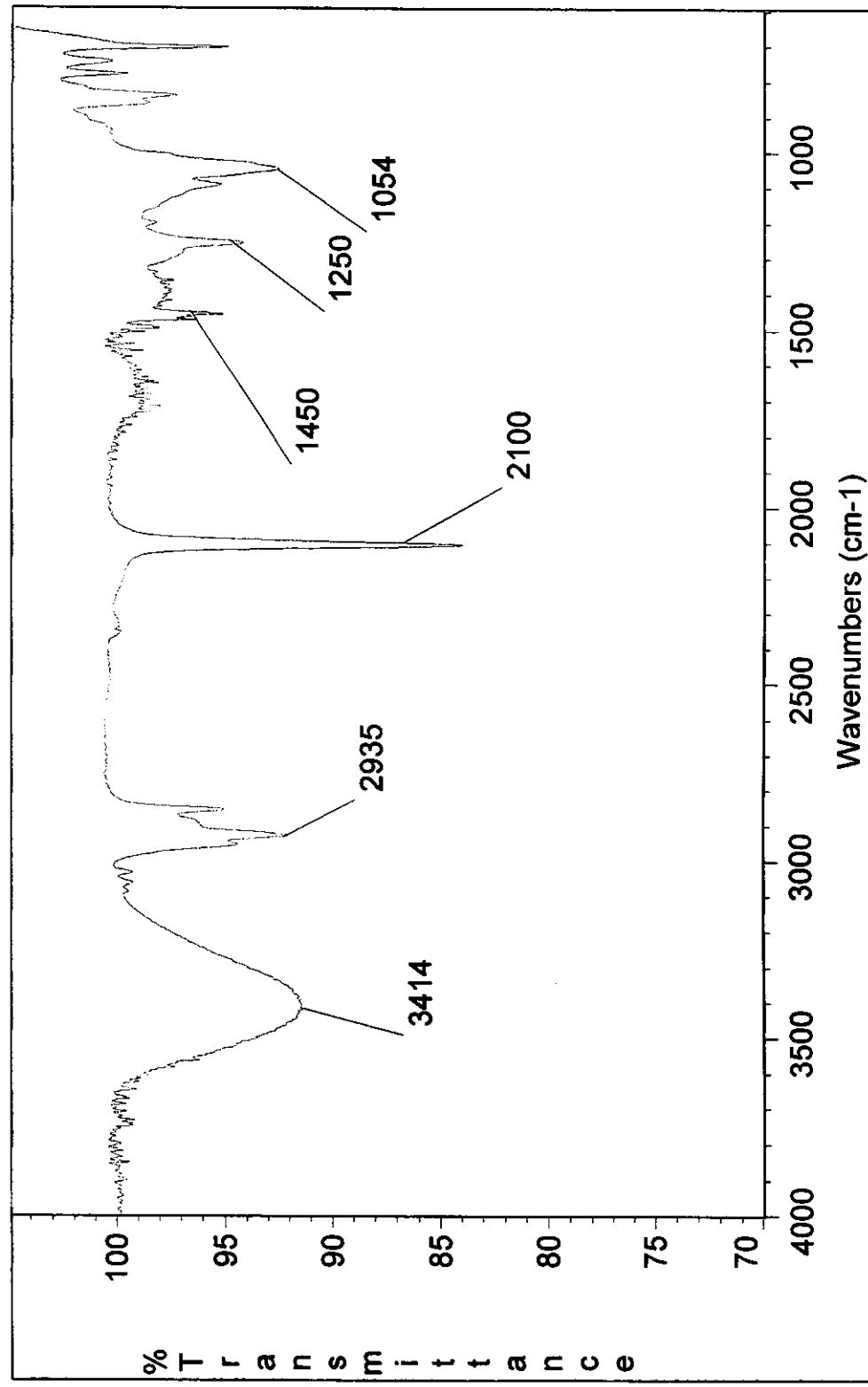
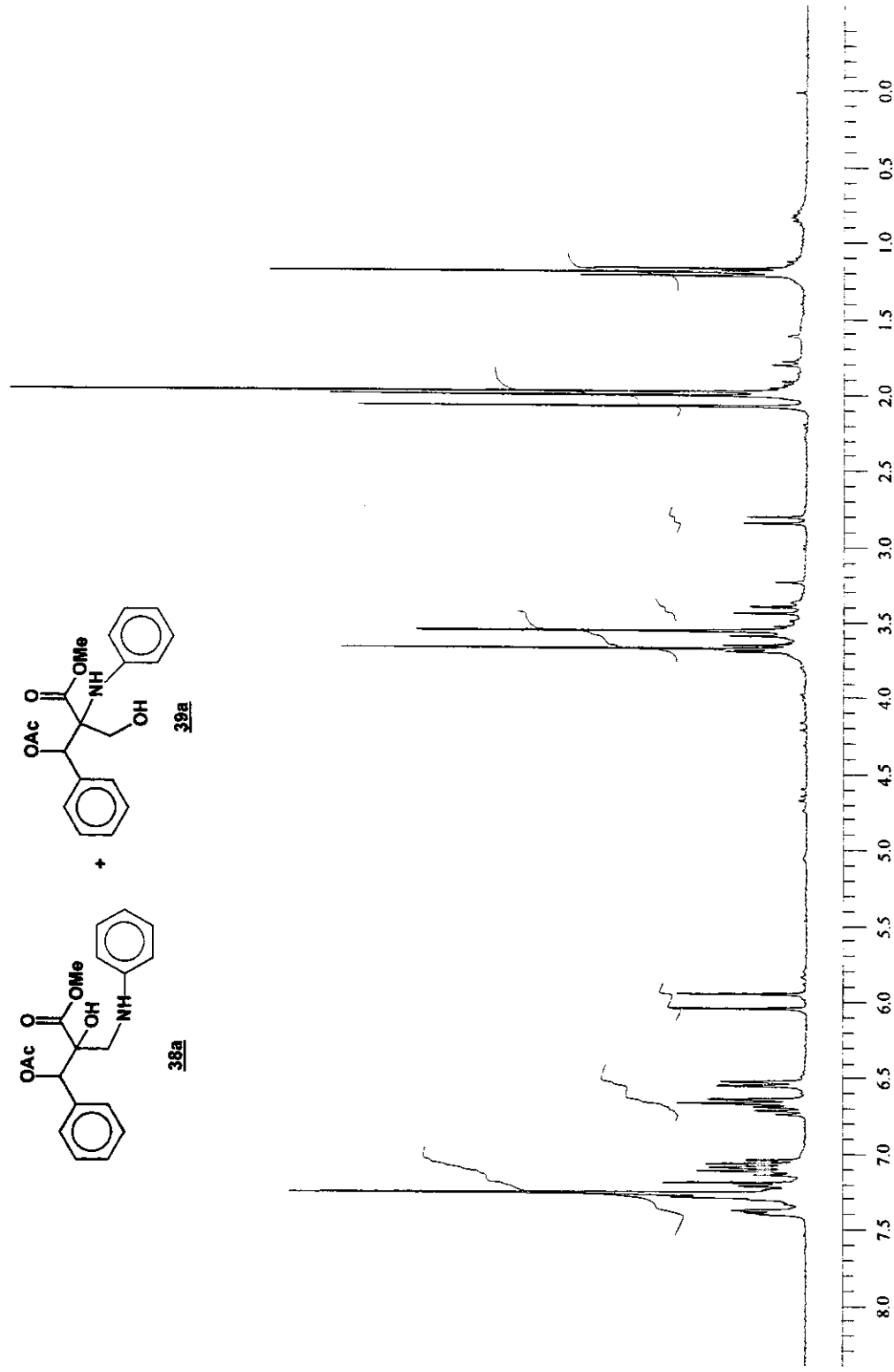


Figura 76 – Espectro de IV do composto 41

Figura 77 – Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros **38a** + **39a**

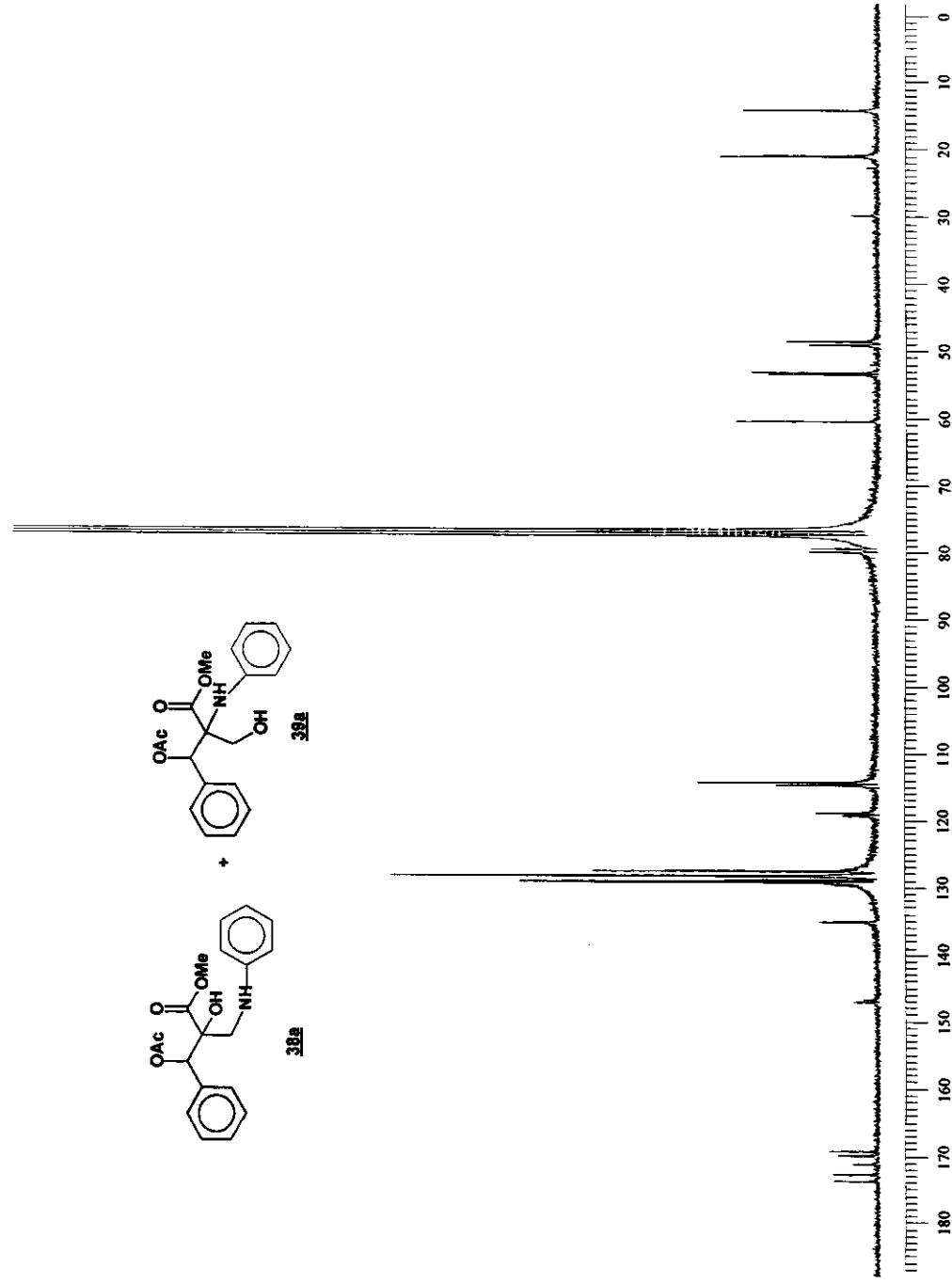
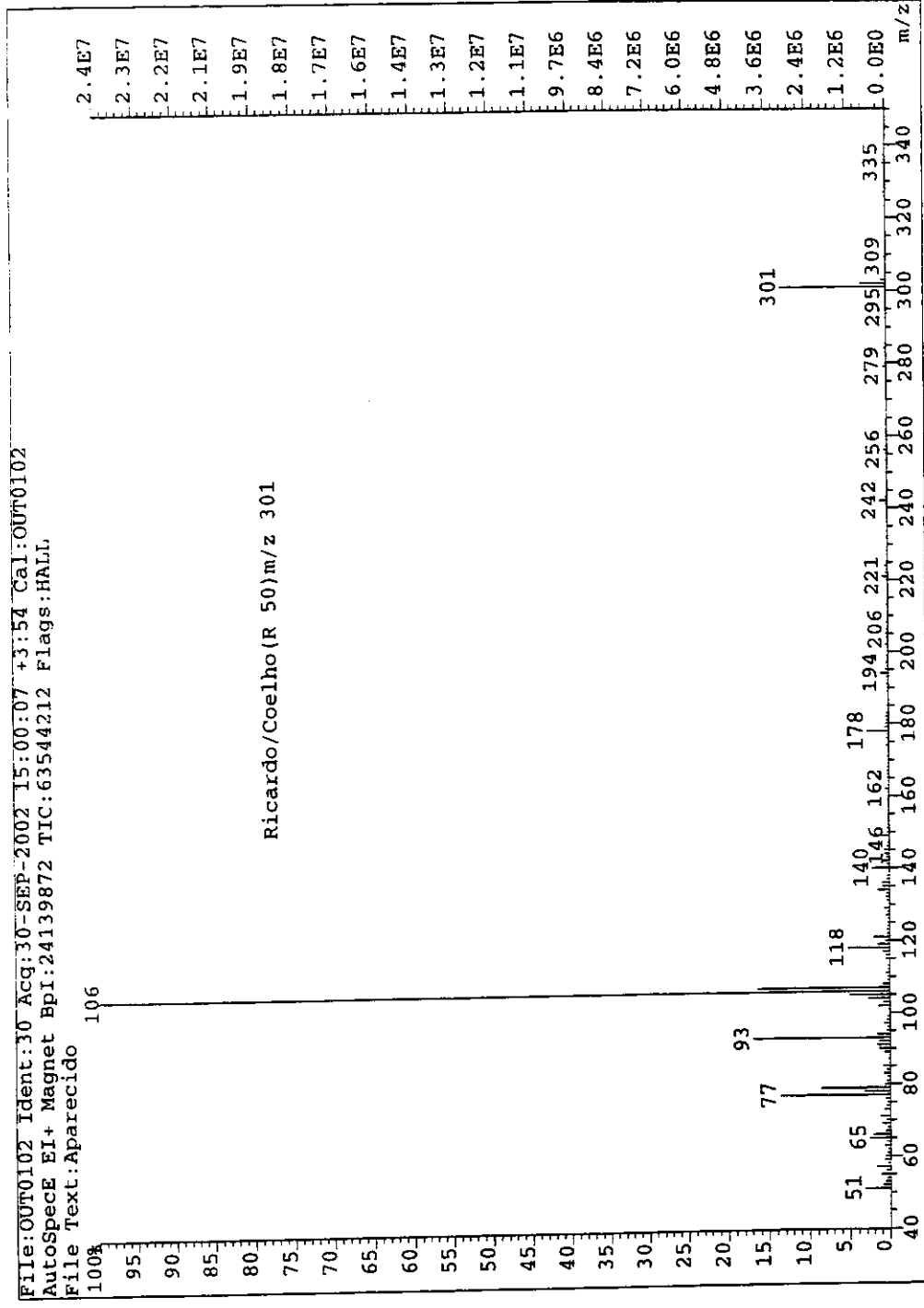


Figura 78 – Espectro de RMN ^{13}C da mistura de regioisômeros **38a** + **39a**

Figura 79 – Espectro de massa da mistura de regioisômeros **38a** + **39a**

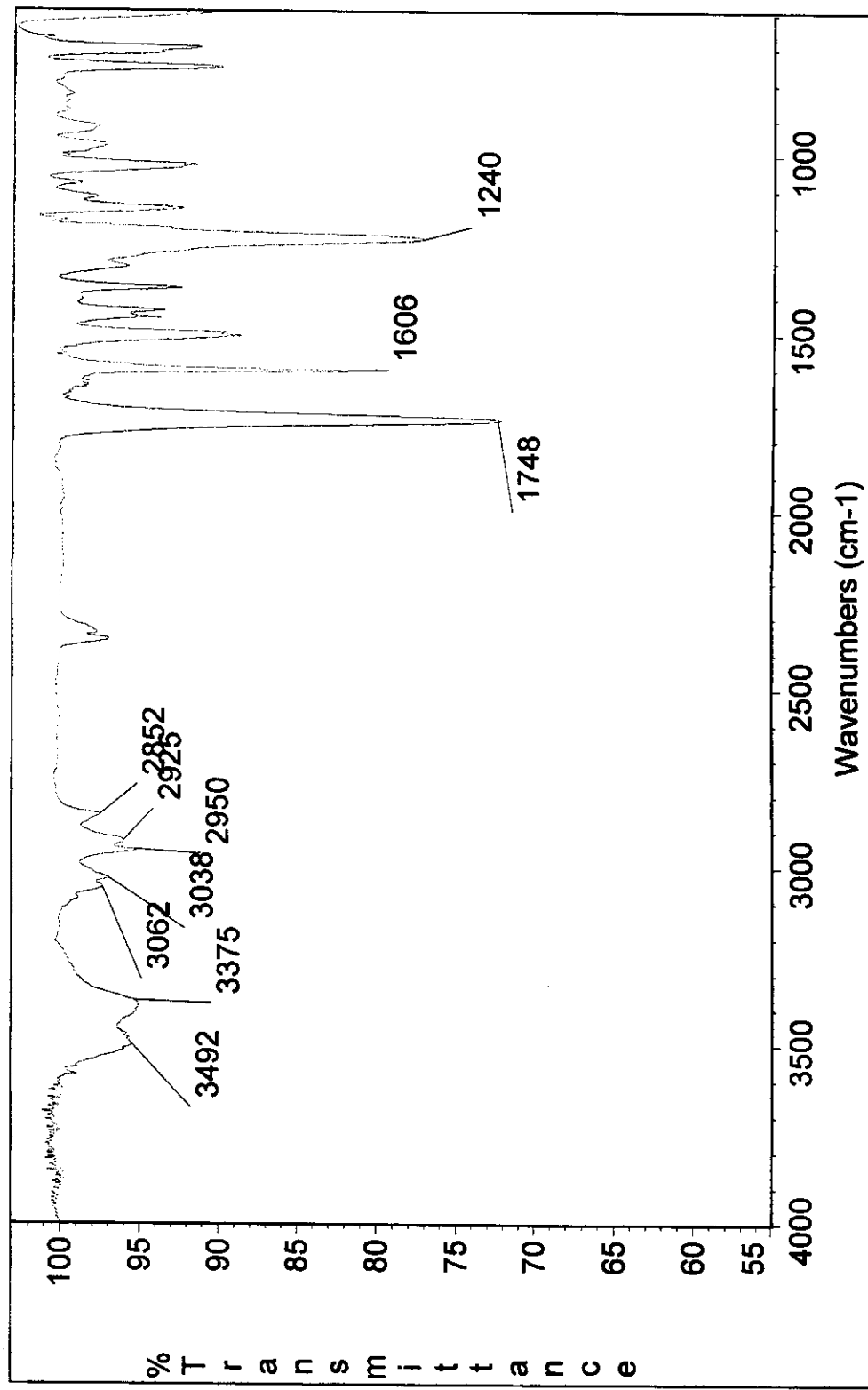


Figura 80 – Espectro de IV da mistura de regioisômeros **38a** + **39a**

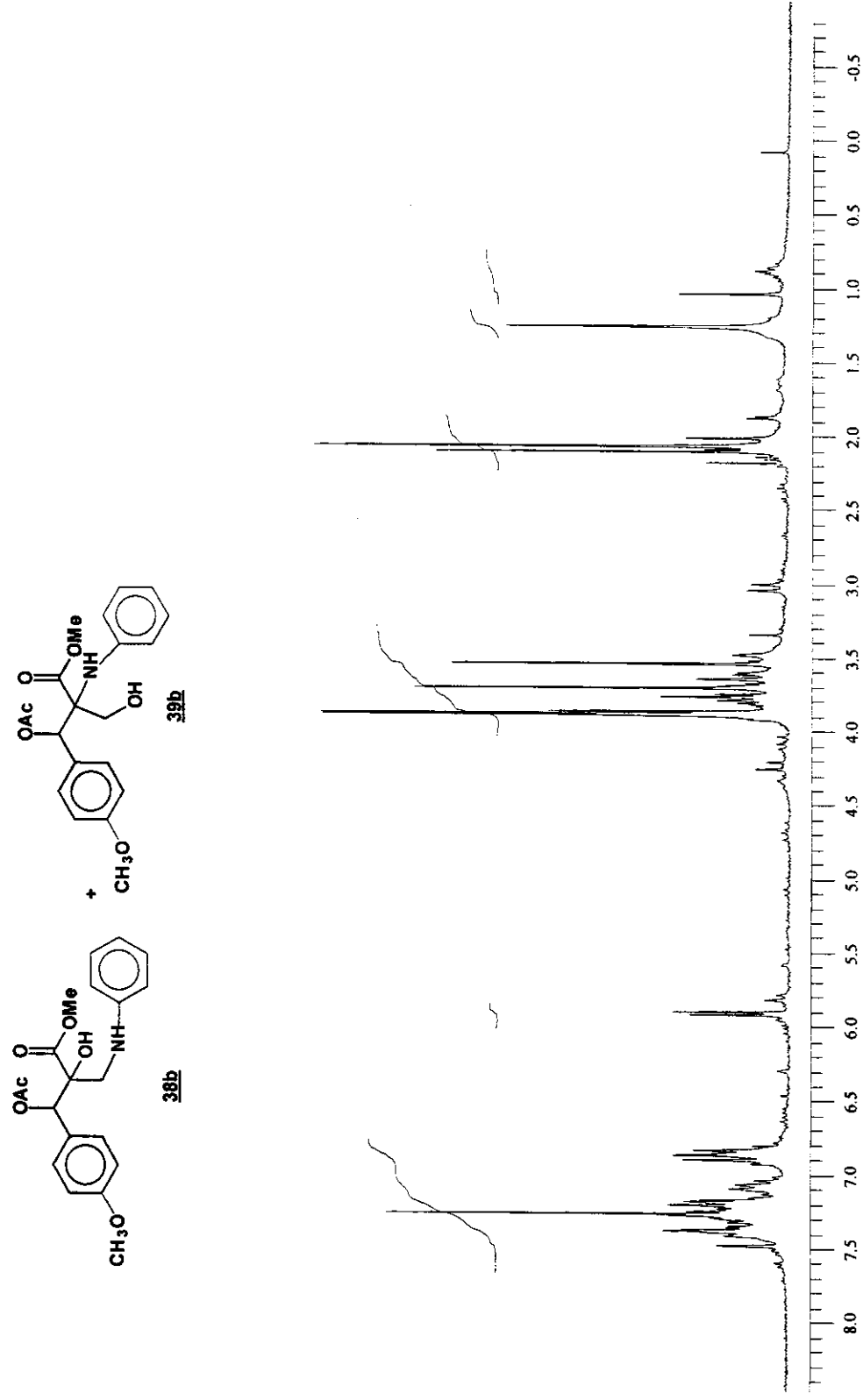


Figura 81 – Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros **38b** + **39b**

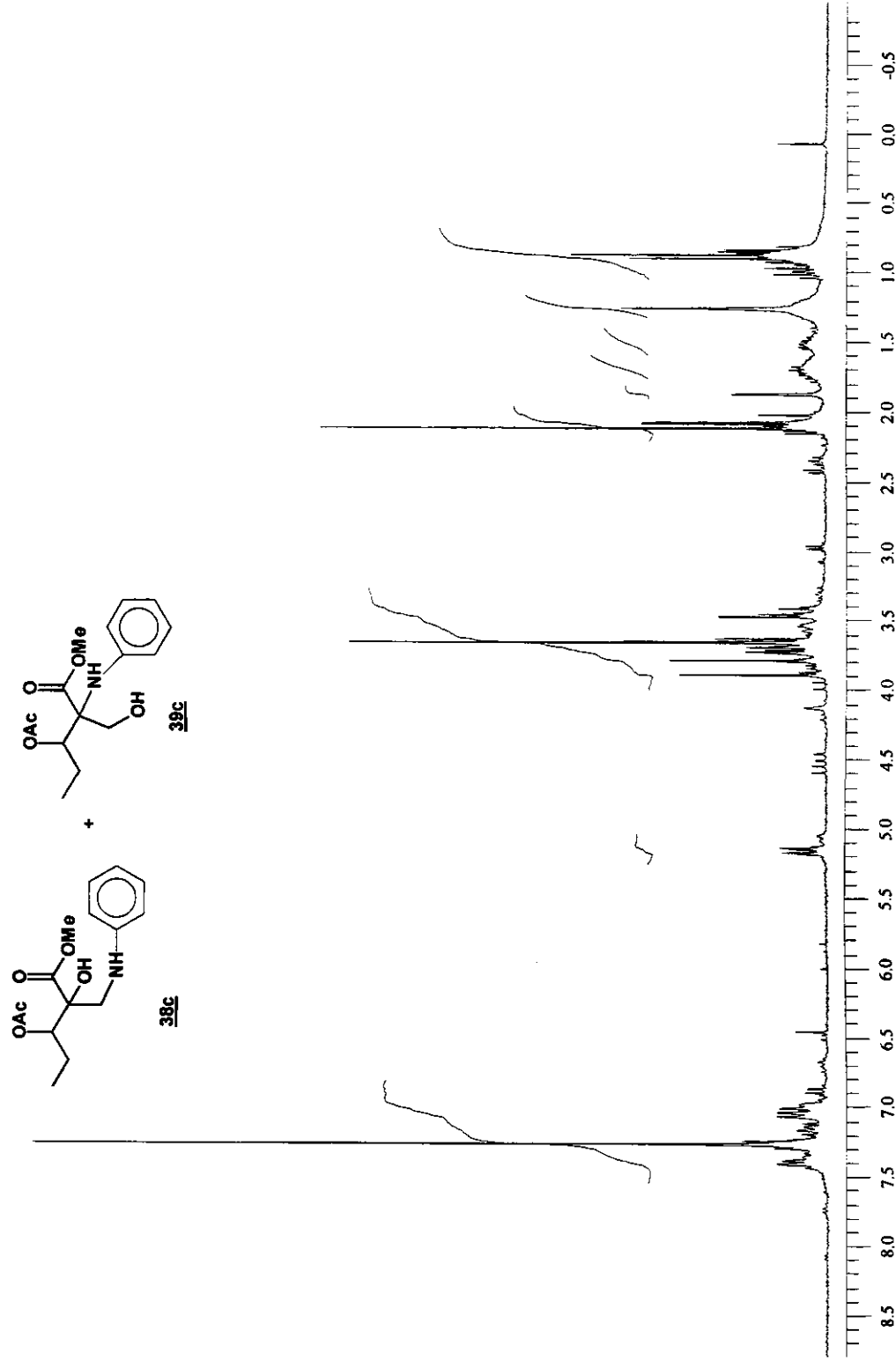
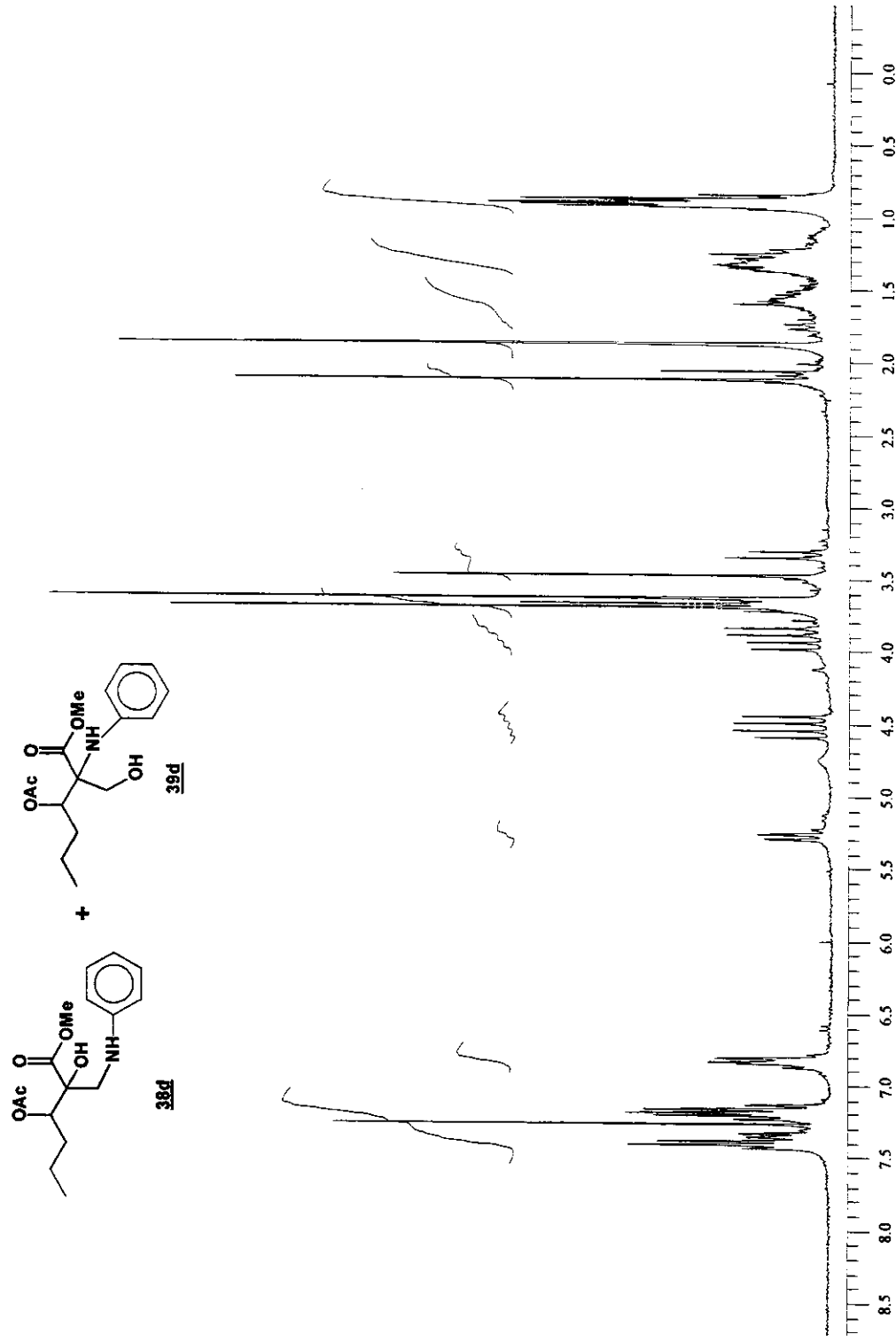
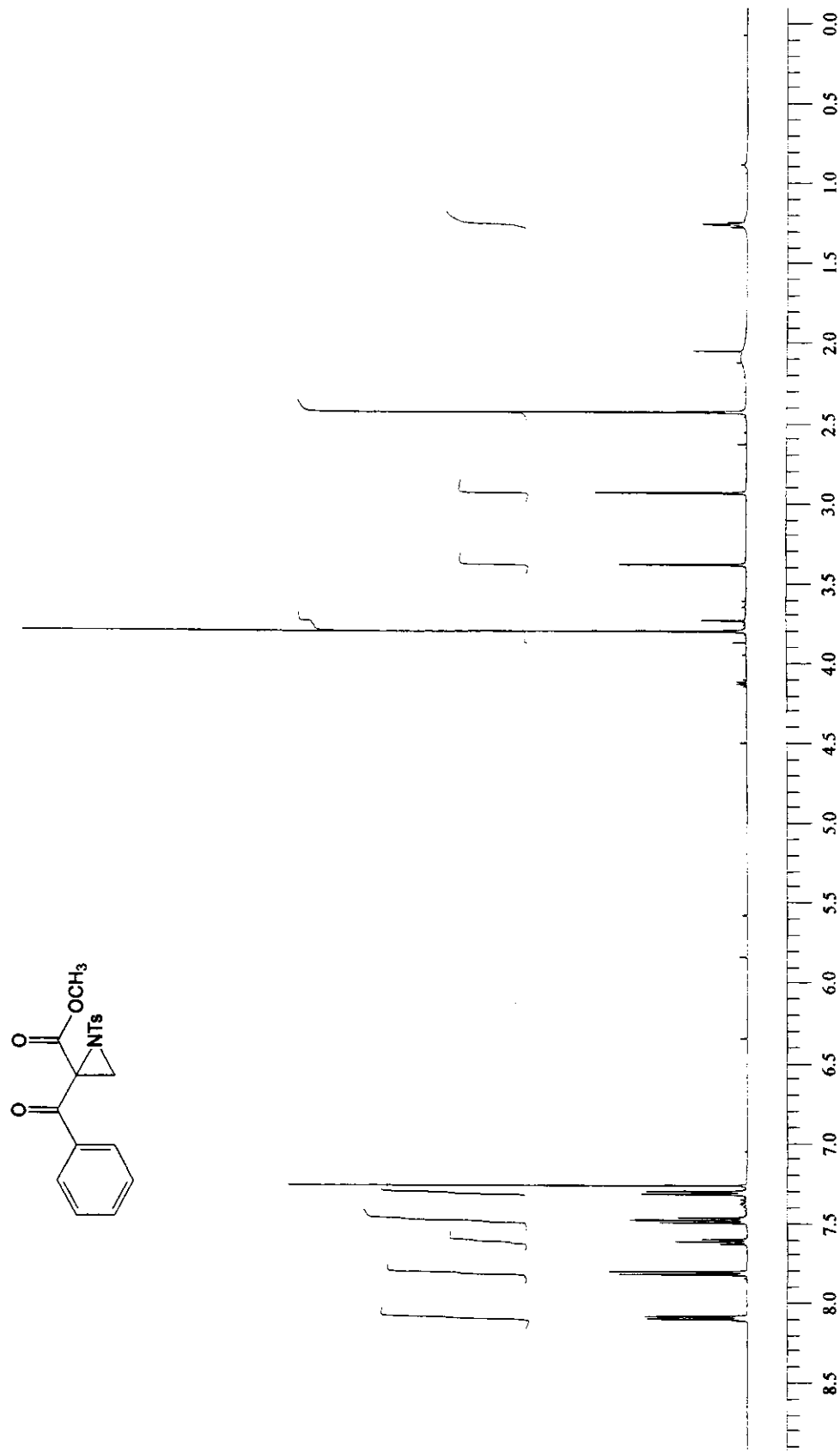
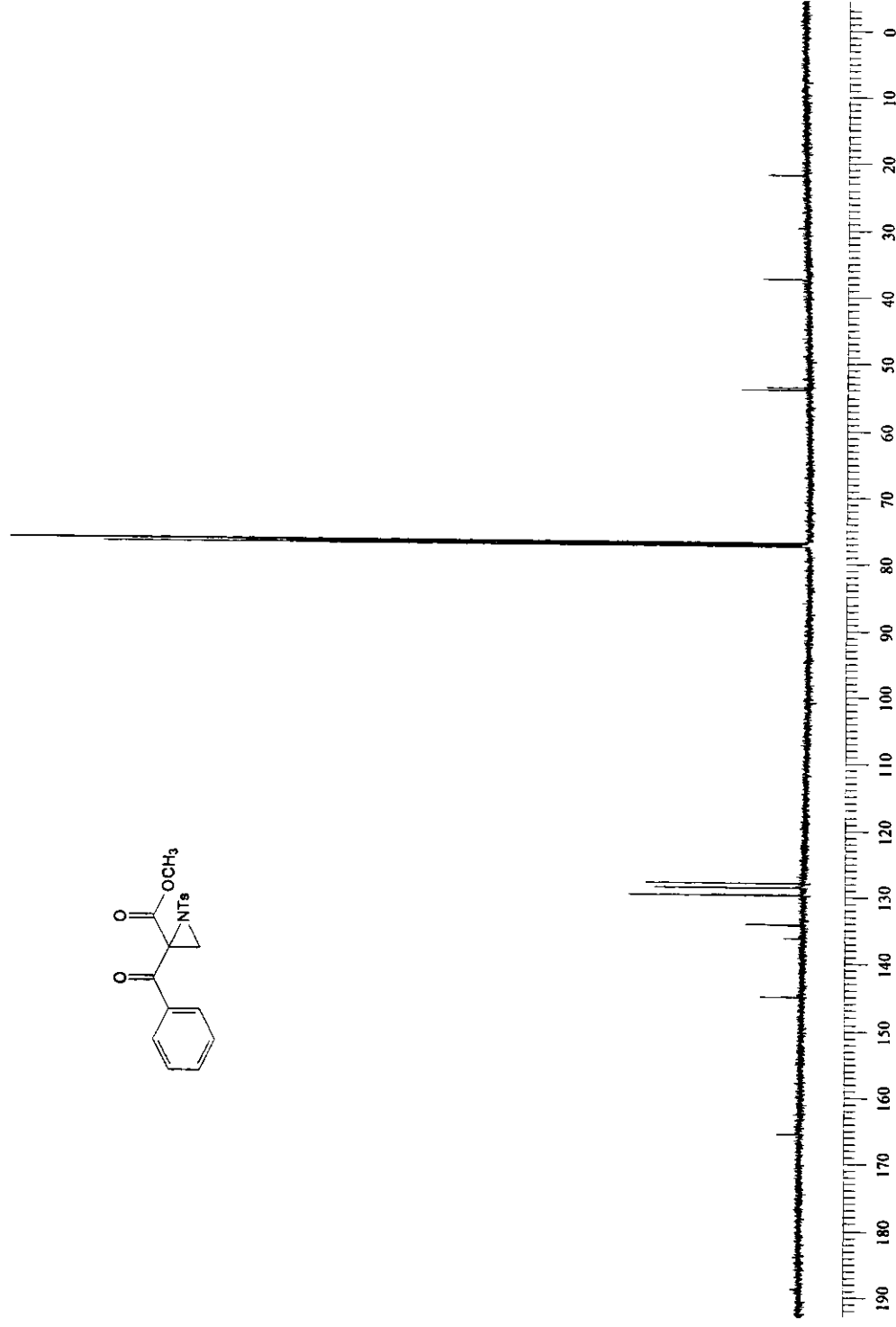


Figura 82 – Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros **38c** + **39c**

Figura 83 – Espectro de RMN ^1H da mistura de regioisômeros **38d** + **39d**

Figura 84 – Espectro de RMN ^1H do composto **42**

Figura 85 – Espectro de RMN ^{13}C do composto **42**

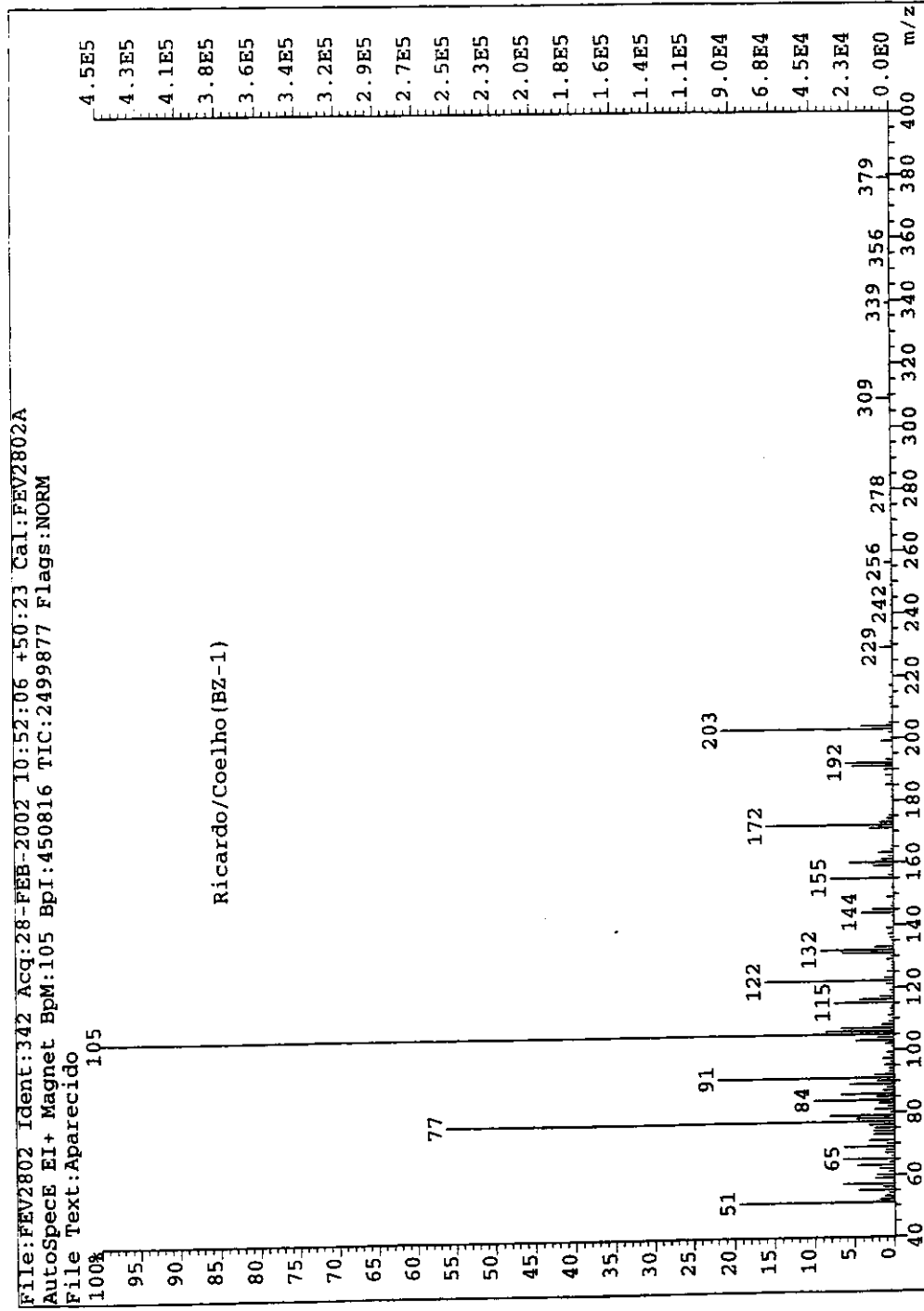
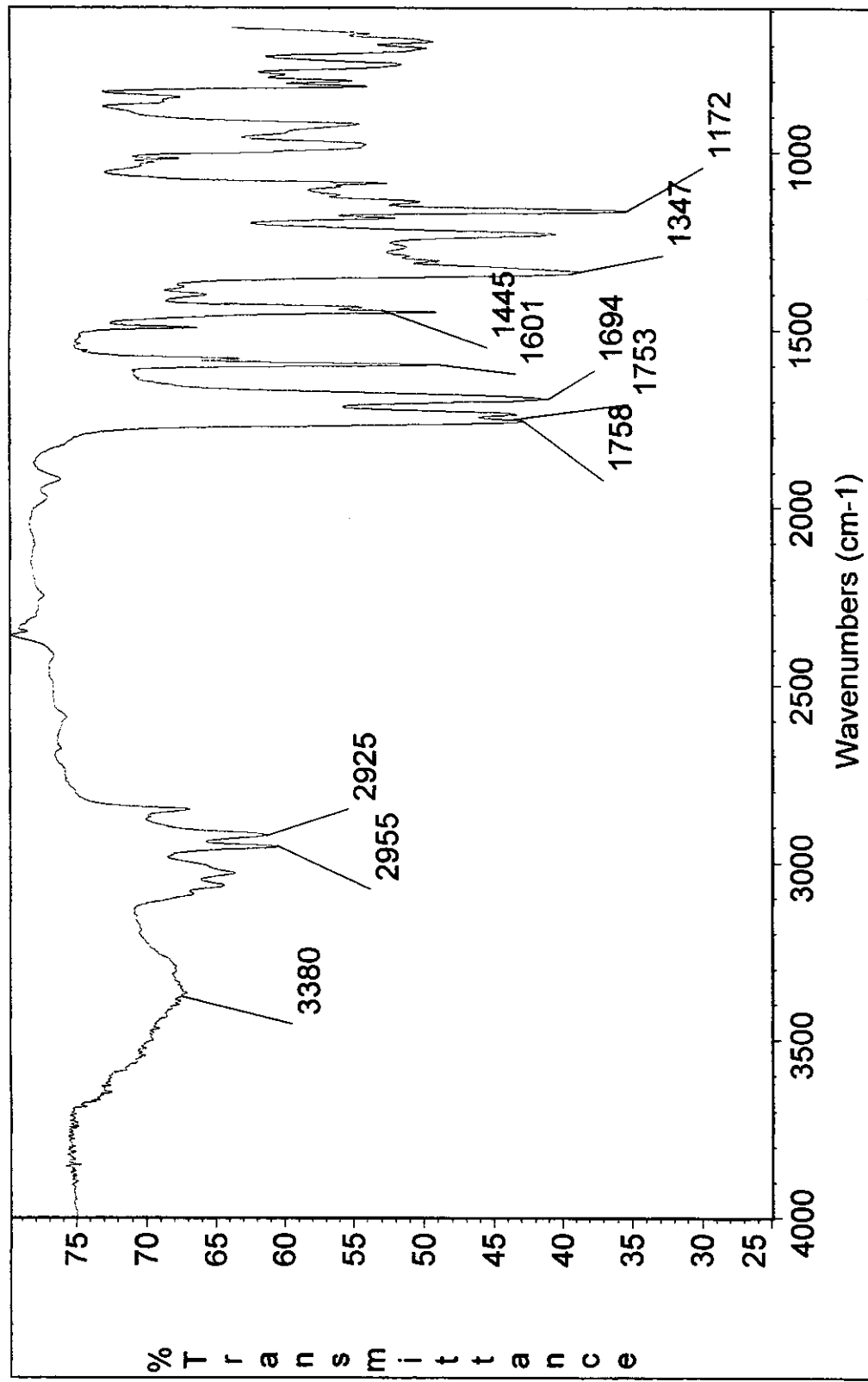


Figura 86 – Espectro de massa do composto 42

Figura 87 – Espectro de IV do composto 42