



**Universidade de Brasília
Instituto de Química-IQ
Programa de Pós-Graduação em Química**

**Estudo Metodológico da Clivagem Inesperada do Grupo
Éster de Produtos da Reação de Passerini e Síntese de 2,5-
Dicetomorfolinas**

Thaissa Pasquali Felipe Rosalba

Dissertação de Mestrado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Kleber Zago de Andrade

Brasília
2013

A minha avó Neuza
(*In Memoriam*)

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Carlos Kleber pela ótima orientação, por estar sempre disponível e ajudar quando necessário. Por ter me aceitado como aluna, acreditado no meu potencial e assim me dando a oportunidade de fazer um mestrado e aprofundar meus conhecimentos.

Aos meus pais por todo o apoio e incentivo. Por estar sempre presente e por confiarem em mim, me dando liberdade para tomar minhas próprias decisões. Saber que posso contar com eles em todos os momentos me faz ter forças para crescer e ser uma pessoa melhor. E também ao meu irmão, por estar sempre ao meu lado.

A toda a minha família, aqui de Brasília e do Rio de Janeiro, pelo carinho e por todos os momentos de alegria. Em especial ao meu afilhado Fabrício, que sempre alegria o meu dia.

Ao meu grande amigo Eduardo, meu companheiro para todos os momentos, a pessoa que eu posso contar para o que der e vier. Agradeço por ter alguém tão especial na minha vida. Por todo o apoio, carinho e momentos de alegria.

Aos meus colegas de laboratório, Angélica, Kadu, Pâmela, Lucília, Alex, Giovanni, Gisele, Fernando, Flávia, Lennine, e Luciana por toda a ajuda e aprendizado, além dos bons momentos no laboratório. Aos meus companheiros, Júlia, Emma, Aline, George, Jean e João que tornaram todo o processo mais divertido e animado.

Aos meus amigos Paulo, Raísa, Carol, Rodrigo, Ludmila, Joyce, Diego, Guilherme, Pedro, Geovanni, Anna Luisa e André, que além de amigo é meu companheiro no laboratório, por serem amigos verdadeiros e sempre presentes em todos os momentos. Ter pessoas maravilhosas ao meu lado tornaram todos esses anos de UnB muito especiais na minha vida.

Aos meus amigos Luisa, Clarissa, Manuela, Henrique, Flávio, Teo e Catarina, que fazem parte da minha vida desde a época de colégio e mesmo depois de todo esse tempo continuam sendo pessoas importantes na minha vida.

Aos professores Peter, Ângelo, Rafael e Inês, por contribuírem para minha formação. E em especial ao professor Wender, que sempre esteve

disponível e disposto a ajudar não só na bancada, mas em todos os momentos de dificuldade e desespero.

A Otilie, Kadu e Angélica pelos espectros de RMN de 300 MHz.

A CAPES/REUNI pelo auxílio financeiro.

Resumo

Em um trabalho realizado anteriormente em nosso grupo de pesquisa, ocorreu um problema na clivagem do grupo protetor Cbz de um produto da reação de Passerini e a respectiva amina não foi obtida e, no lugar desta, obteve-se uma molécula inesperada, oriunda da quebra da ligação C-O da porção éster glicina. Observou-se que esse composto obtido possui uma estrutura adequada para ciclização, formando um anel de seis membros, contendo um grupo lactama e um grupo lactona, conhecido como 2,5-dicetomorfolina. Nesse trabalho, foi realizado um estudo metodológico da clivagem inesperada do grupo éster de produtos da reação de Passerini e partir desse estudo foi desenvolvida uma rota sintética, contendo quatro etapas para sintetizar variações das 2,5-dicetomorfolinas, que são os depsipeptídeos cíclicos mais simples. A etapa principal da rota envolve uma reação de Passerini três componentes (1ª etapa), que é uma das mais importantes para sintetizar α -aciloxicarboxiamidas. A 2ª e 3ª etapas da rota são uma reação de clivagem e uma reação de hidrólise, respectivamente, que, juntamente, com a reação de Passerini, podem ser realizadas em reactor de micro-ondas, o que torna o processo mais eficiente, levando a uma significativa diminuição dos tempos reacionais e aumento dos rendimentos. Na 2ª etapa da rota, ocorre a clivagem inesperada do grupo éster dos produtos da reação de Passerini. Foi realizado um estudo metodológico dessa reação onde foram observados diferentes produtos para cada classe de moléculas que foram submetidas à clivagem. As moléculas finais foram sintetizadas a partir da ciclização do ácido obtido na terceira etapa. Foram isoladas duas 2,5-dicetomorfolinas, a 6-isopropil-2,5-dicetomorfolina e a 6-isobutil-2,5-dicetomorfolina, em rendimentos moderados.

Palavras-chave: 2,5-dicetomorfolinas, reação de Passerini e reações multicomponentes.

Abstract

In a previous work carried out in our research group, a problem occurred in the cleavage of the Cbz protective group of a product of Passerini reaction and the respective amine was not obtained. An unexpected molecule was obtained, arising from CO bond rupture of the glycine ester moiety. It was observed that this compound has a structure suitable for cyclization to form a six-membered ring containing a lactam group and a lactone group known as 2,5-diketomorpholine. In this work, we present a methodological study of the unexpected cleavage of the ester group of products of Passerini reactions and from this study we developed a synthetic route, containing four steps to synthesize 2,5-diketomorpholines, which are the simplest cyclic depsipeptides. The main stage of the synthetic route is a three-component Passerini reaction (first step), which is one of the most important reactions to synthesize α -acyloxycarboxamides. The second and the third steps of the route are a cleavage reaction and a hydrolysis reaction, respectively, which together with the Passerini reaction, can be performed in a microwave reactor, which makes the process more efficient, leading to a significant decrease in reaction times and increase in yields. In the second step of the synthetic route, an unexpected cleavage of the ester group of the products of the Passerini reactions occurs. A methodological study of this reaction was conducted, in which different products were observed for each class of molecules that underwent cleavage. The final molecules were synthesized from the cyclization of the acid obtained in the third step. We isolated two 2,5-diketomorpholines, 6-isopropyl-2,5-diketomorpholines and 6-isobutyl-2,5-diketomorpholines, in moderate yields.

Keywords: 2,5- diketomorpholine, Passerini reaction and multicomponent reactions.

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Reações Multicomponentes.....	1
1.1.1. Reação de Passerini.....	5
1.2. 2,5-Dicetomorfolinias.....	16
2. Objetivos.....	27
3. Resultados e Discussão.....	28
3.1. Síntese do Isocianoacetato de metila.....	29
3.2. Reações de Passerini.....	33
3.3. Reações de Clivagem.....	41
3.4. Ciclização para formação das 2,5-dicetomorfolinias.....	52
4. Conclusão e Perspectivas.....	62
5. Parte Experimental.....	64
5.1. Considerações Gerais.....	64
5.2. Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos.....	64
5.2.1. Métodos cromatográficos.....	64
5.2.2. Métodos Analíticos.....	64
5.3. Procedimentos Gerais.....	65
5.4. Procedimentos e dados espectroscópicos.....	66
6. Bibliografia.....	87

Lista de Abreviaturas

AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
BFI	Índice de formação de ligação
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonila
Bn	Benzila
Cbz	Benziloxicarbonila
CCD	Cromatografia em camada delgada
DCC	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -di-isopropiletilamina
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
Et	Etila
ET	Estado de transição
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HATU	<i>o</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametilurônio
HOSu	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
<i>i</i>-Pr	<i>iso</i> -Propila
<i>i</i>-Bu	<i>iso</i> -Butila
<i>J</i>	Constante de acoplamento
LDA	Diisopropilamida de Lítio
Me	Metila
MiBs	Macro ciclização múltipla de multicomponentes incluindo componentes bifuncionais
MO	Micro-ondas
NMM	<i>N</i> -metil-morfolina
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
p.f.	ponto de fusão
Ph	Fenila
Pr	Propila
P-3CR	Reação de Passerini 3 componentes
PADAM	Passerini-amine deprotection-acyl migration

RMC	Reação multicomponente
RMCI	Reação multicomponente de isocianeto
RMN	Ressonância magnética nuclear
TA	Temperatura ambiente
TASF	Difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfônio
TCNB	Terapia por captura de nêutrons de boro
TEP	Tomografia por emissão de pósitrons
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
WSC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
δ	Deslocamento químico

Índice de Figuras

Figura 1. Representação esquemática de uma reação multicomponente.....	1
Figura 2. Crescimento do número de artigos publicados sobre reações multicomponentes até o ano de 2013. (Fonte: Web of Science, Março de 2013, palavra-chave: multicomponent reaction).....	2
Figura 3. a) Reações clássicas divergentes, onde são necessárias várias etapas para conseguir o produto final. b) 6-CR, onde os seis componentes são convertidos em um só produto.	2
Figura 4. Analogia entre os orbitais de fronteira da isonitrila e da nitrila. ¹	5
Figura 5. Diagrama de barreiras de energia mostrando as duas rotas calculadas para a reação de Passerini. Uma rota envolve apenas três componentes (linhas tracejadas) e a outra envolve quatro componentes (linhas sólidas).....	8
Figura 6. 47a: Estrutura básica de uma 2,5-dicetomorfolina. 47b: 2,5-dicetomorfolina. 47c: 2,5-dicetomorfolina na conformação de barco torcido....	17
Figura 7. Estruturas químicas de substâncias preparadas a partir de 2,5-dicetomorfolinas: (a) 1,2-aminoálcoois opticamente ativos sintetizados a partir de uma 2,5-dicetomorfolina. (b) Análogo simples da β -lactona omuralide. (c) α -aminoácidos opticamente ativos.	18
Figura 8. Estrutura das três morfolina-2,5-dionas ou 2,5-dicetomorfolinas e da enniatina B.	19
Figura 9. Diastereoisômeros dos compostos 52a-c de menor energia.	20
Figura 10. (A) 6-(isopropil)-3-metil-morfolina-2,5-diona. (B) Estrutura mais estável.....	20
Figura 11. Estrutura da (3 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-Bassiatina.....	21

Figura 12. Estrutura proposta da Lateritina.	22
Figura 13. Estrutura da (3S, 6S)-Bassiatina.	26
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina 74	30
Figura 15. Espectro de RMN ¹³ C (75,46 MHz, CDCl ₃) do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina 74	31
Figura 16. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do isocianoacetato de metila 66a	32
Figura 17. Espectro de RMN ¹³ C (75,46 MHz, CDCl ₃) do isocianoacetato de metila 66a	33
Figura 18. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 69c	36
Figura 19. Espectro de RMN ¹³ C (75,46 MHz, CDCl ₃) do composto 69c	37
Figura 20. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 69j	39
Figura 21. Espectro de RMN ¹³ C (75,46 MHz, CDCl ₃) do composto 69k	40
Figura 22. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 70d	43
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 81d	44
Figura 24. Moléculas encontradas na literatura.	50
Figura 25. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) do composto 71a	59
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CD ₃ OD) do composto 71c	61
Figura 27. Produtos obtidos na clivagem do éster.	62

Índice de Esquemas

Esquema 1. Síntese geral de isocianetos a partir da desidratação de uma <i>N</i> -formamida.	4
Esquema 2. Exemplo geral da reação de Passerini (P-3CR).	6
Esquema 3. Proposta mecanística convencional para a reação de Passerini. .	6
Esquema 4. Nova proposta mecanística para a reação de Passerini envolvendo quatro componentes.	9
Esquema 5. Rota sintética usada na síntese de uma nova classe de inibidores da HIV-1 protease.	10
Esquema 6. Síntese de macrociclos usando a combinação diácido/diisocianeto da reação de Passerini-MiBs.	11
Esquema 7. Síntese das α -carboranil- α -aciloxicarboxiamidas.	13
Esquema 8. Síntese dos carboranos conjugados com colesterol.	13
Esquema 9. Síntese dos carboranos conjugados com cadeias alquílicas longas.	14
Esquema 10. Estrutura dos quatro diaestereoisômeros da 4-fluoro-glutamina.	14
Esquema 11. Aplicação da P-3CR na síntese dos quatro isômeros 32-35	15
Esquema 12. Abordagem PADAM na síntese do possível inibidor da HIV-1 protease. (a) CH ₂ Cl ₂ ; ta, (b) 10 equiv. TFA, CH ₂ Cl ₂ ; ta, (c) Et ₃ N, CH ₂ Cl ₂ , ta.	16
Esquema 13. Síntese da Bassiatina e seus isômeros. (a) HOSu, WSC·HCl, NMM em THF. (b) H ₂ /Pd-C em EtOH. (c) p-TsOH·H ₂ O em benzeno. (d) MeI, NaH em DMF.	21
Esquema 14. Síntese da Bassiatina e seus isômeros. (a) DMAP, DCC em CH ₂ Cl ₂ . (b) H ₂ /Pd-C em EtOH. (c) HOSu, WSC·HCl em DMF.	22

Esquema 15. Síntese dos hidroxiácidos acíclicos 60a-e	23
Esquema 16. Ciclização de Mitsunobu dos compostos 60d e 60c	24
Esquema 17. Ciclização de Mitsunobu dos compostos 60e , 60b e 60a	25
Esquema 18. Rota sintética proposta para a síntese de 2,5-dicetomorfolinas.	27
Esquema 19. Clivagem inesperada do produto 63 da reação de Passerini. ...	27
Esquema 20. Reação de hidrogenólise realizada em nosso grupo de pesquisa.	28
Esquema 21. Condições experimentais: i) MO, 60 °C, 4 min. ii) MeOH, Pd(C), H ₂ . iii) catálise ácida.	29
Esquema 22. Síntese do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina 74	29
Esquema 23. Processo de clivagem do grupo Cbz.	42
Esquema 24. Clivagem da α -aciloxicarboxamida 69m	42
Esquema 25. Proposta para clivagem do grupo OH.	44
Esquema 26. Reação de Passerini usando Boc-glicina.	51
Esquema 27. Tentativa de clivagem do produto da reação de Passerini contendo o grupo protetor Boc.....	51
Esquema 28. Mecanismo proposto para a reação de clivagem do éster.	52
Esquema 29. Reação de hidrólise do éster 70h	58
Esquema 30. Reação de hidrólise da molécula 70i seguida da ciclização do ácido intermediário.....	60

Índice de Tabelas

Tabela 1. Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster metílico da <i>N</i> -formilglicina 74	30
Tabela 2. Metodologias utilizadas na síntese do isocianeto.	31
Tabela 3. Resultados obtidos na primeira etapa da rota sintética: reação de Passerini.....	34
Tabela 4. Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 69c	37
Tabela 5. Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 69c	38
Tabela 6. Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 69j	40
Tabela 7. Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 69j	41
Tabela 8. Resultados obtidos na clivagem das α -aciloxicarboxamidas.	45
Tabela 9. Resultados obtidos na clivagem das α -aciloxicarboxamidas contendo grupo R_2 alifático.	46
Tabela 10. Resultados obtidos na clivagem das α -aciloxicarboxamidas contendo grupo R_2 aromáticos.	48
Tabela 11. Resultados obtidos para as clivagens em micro-ondas das α -aciloxicarboxamidas.	49
Tabela 12. Condições experimentais testadas na 3 ^a etapa da rota sintética. ...	53
Tabela 13. Condições experimentais testadas no micro-ondas.....	55
Tabela 14. Condições experimentais testadas na 3 ^a etapa usando K-10 como catalisador.	57
Tabela 15. Ciclização do ácido obtido a partir da hidrólise.	58
Tabela 16. Deslocamentos químicos correspondentes a cada hidrogênio nas moléculas do reagente 85a e do produto 71a (300 MHz, CD_3OD).....	60

1. Introdução

1.1. Reações Multicomponentes

Reações multicomponentes (RMCs) são reações *one-pot* em que três ou mais materiais de partida reagem entre si, produzindo uma só molécula que contém partes de todos os reagentes,^{1,2,3} ou seja, todos os átomos dos reagentes, ou quase todos, são incorporados no produto final⁴ (Figura 1). Isso aumenta a eficiência da reação, pois combina várias etapas em um só recipiente, sem isolar um intermediário ou mudar as condições experimentais. Reações *one-pot* são aquelas em que os reagentes são diretamente convertidos no produto sem alteração no meio reacional. Elas se destacam em comparação com outras reações pela facilidade com que são realizadas, pelo alto rendimento dos produtos formados e pelo resultado previsível.⁵

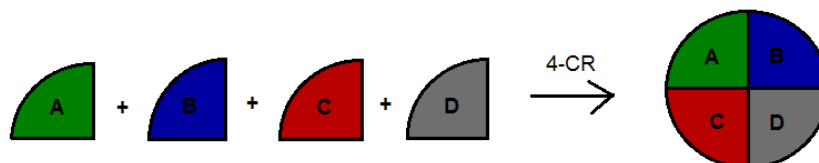


Figura 1. Representação esquemática de uma reação multicomponente.

Nos últimos anos, o número de artigos publicados sobre reações multicomponentes aumentou significativamente (Figura 2), mostrando como essas reações estão se tornando cada vez mais importantes na química orgânica sintética. Isso se deve ao fato de que elas trazem grandes vantagens em relação às reações químicas clássicas, como a economia de átomos, de tempo e de recursos, seguindo assim os princípios da Química Verde,⁶ além de reduzirem o número de etapas e terem um alto grau de convergência,¹ já que o produto final é obtido a partir de intermediários chave (Figura 3b).

¹ Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.

² Van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes F. P. J. T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543.

³ Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K.; *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.

⁴ Colombo, M.; Peretto, I.; *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 677.

⁵ Okandeji, B. O.; Sello, J. K.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5067.

⁶ Trost, B. M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.

Adicionalmente, também apresentam um índice de formação de ligação (BFI) alto, pois várias ligações entre átomos diferentes de hidrogênio são formadas.⁷

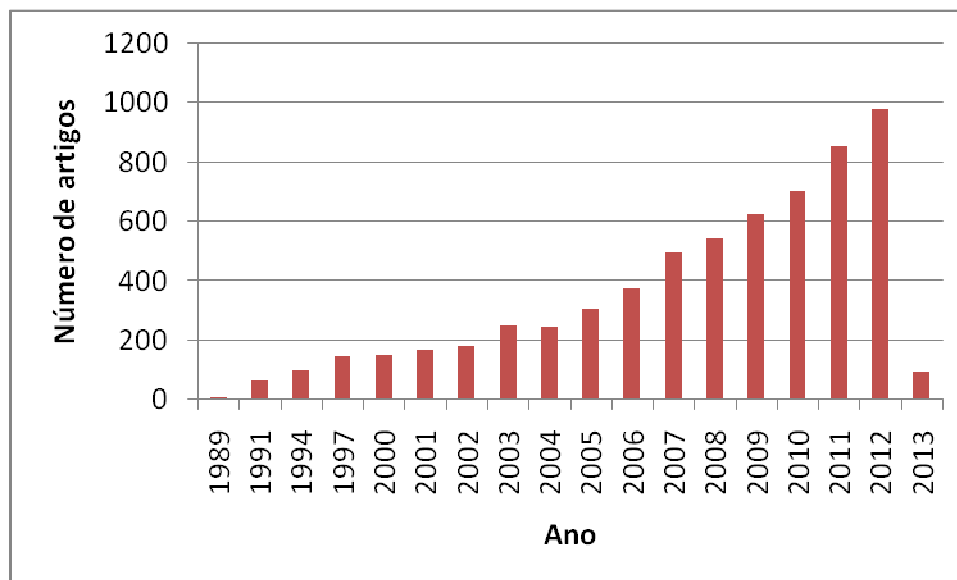


Figura 2. Crescimento do número de artigos publicados sobre reações multicomponentes até o ano de 2013. (Fonte: Web of Science, Março de 2013, palavra-chave: multicomponent reaction).

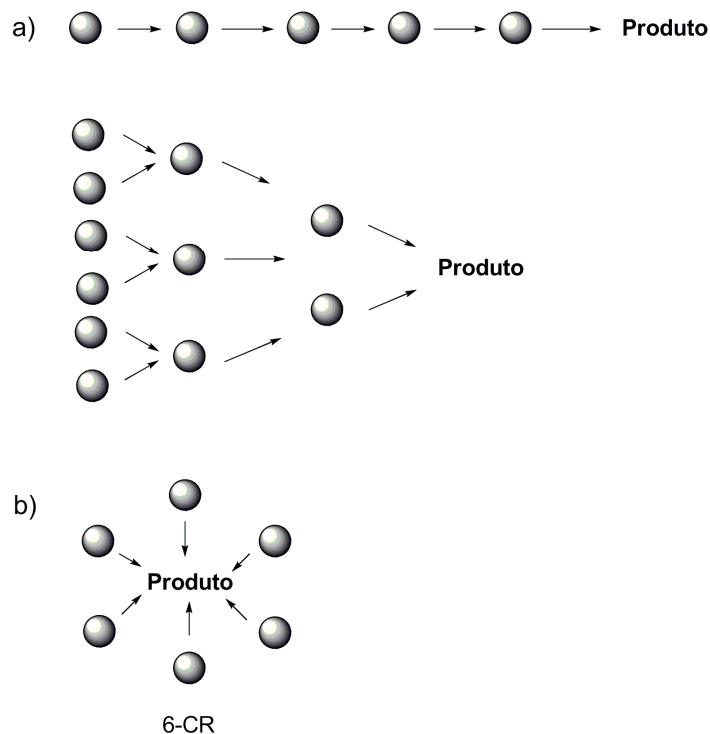


Figura 3. a) Reações clássicas divergentes, onde são necessárias várias etapas para conseguir o produto final. b) 6-CR, onde os seis componentes são convertidos em um só produto.¹

⁷ Tietze, L. F.; *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.

As RMCs destacam-se por serem uma ferramenta importante na síntese de moléculas complexas, que são difíceis de serem sintetizadas usando reações químicas clássicas, onde a rota sintética é uma sequência de reações, contendo várias etapas.⁸ Quanto maior o número de etapas de uma síntese, maior é a perda de material, devido à necessidade de purificação a cada etapa, levando a baixos rendimentos globais e menor eficiência (Figura 3a).

Esse grande destaque na síntese de moléculas complexas fez com que, nas últimas décadas, as reações multicomponentes atraíssem um grande interesse no ramo da química orgânica, principalmente na química medicinal.⁴ Apesar dessas reações serem muito utilizadas nos últimos anos, elas foram subexploradas durante muito tempo depois que Robinson,⁹ em 1917, usou RMC's na síntese de produtos naturais, se tornando assim a inspiração no uso dessas reações para esse propósito. Apenas na década de 1990 que as reações multicomponentes começaram a se tornar reações ideais no ramo da química medicinal.¹⁰

Existem diversos tipos de reações multicomponentes, mas as reações multicomponentes de isocianeto (RMCI) destacam-se nesse grupo por serem mais versáteis e diversificadas. A reatividade singular do isocianeto faz com que ele tenha grande potencial, já que, com exceção do monóxido de carbono, o seu grupo funcional é o único onde um mesmo átomo reage com nucleófilos e eletrófilos no mesmo centro, levando à adição- α .

Os isocianetos, formalmente conhecidos como isonitrilas, são a única classe de compostos estáveis contendo um carbono divalente,¹ já que a maioria dos carbenos são intermediários instáveis, com uma vida útil curta. Em reações exotérmicas, o C^{II} do isocianeto é oxidado para C^{IV}, propriedade descoberta em 1892, por Nef.¹¹ Foram sintetizados pela 1ª vez em 1859, por

⁸ Pirali, T.; Mossetti, R.; Galli, S.; Trans, G. C.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3734.

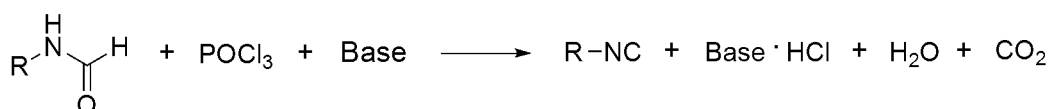
⁹ Robinson, R.; *J. Chem. Soc.* **1917**, 762.

¹⁰ (a) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123. (b) Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M.; *Synlett* **1999**, 366. (c) Dömling, A.; *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *1*, 1. (d) Bienayme', H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (e) Hulme, C.; Gore, V.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. (f) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 266. (g) Zhu, J.; Bienayme', H.; *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: New York, 2005.

¹¹ Nef, J. U.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *270*, 267.

Lieke que, inicialmente, achou ter sintetizado uma nitrila.¹² Em seguida, Gautier e Hoffmann desenvolveram um método clássico para sintetizá-lo.¹³

Durante muito anos, as rotas sintéticas usadas na preparação desses compostos eram muito complicadas, com pouca reprodutibilidade e os produtos eram obtidos com baixos rendimentos. Somente em 1958, os isocianetos se tornaram mais disponíveis com a desidratação das *N*-formamidas, usando uma base como trietilamina ou piridina e um agente desidratante, como fosgênio, cloreto de tosila, cloreto de fosforila, dentre outros (Esquema 1).¹⁴



Esquema 1. Síntese geral de isocianetos a partir da desidratação de uma *N*-formamida.

Além de serem sintetizados, os isocianetos podem ser isolados a partir de produtos naturais, principalmente de espécies marinhas. Muitos isocianetos naturais apresentam atividades farmacológicas como antibióticos, fungicidas e inseticidas com baixa toxicidade em mamíferos.¹ O primeiro isocianeto natural foi descoberto em 1950, na *Penicillium notatum* Westling, e em seguida foi usado como o antibiótico xantocilina.¹⁴

A maioria dos grupos funcionais orgânicos reagem como nucleófilo ou eletrófilo, utilizando centros diferentes da molécula. No entanto, o isocianeto reage como nucleófilo e eletrófilo no mesmo centro. Comparando os orbitais de fronteira do isocianeto (isonitrila) com os orbitais de fronteira da nitrila, pode-se observar o porquê dessa reatividade singular do isocianeto onde o carbono age como eletrófilo e nucleófilo (Figura 4).

No orbital π^* do isocianeto, o coeficiente do orbital (coeficiente de Fukui) no átomo de carbono é maior, fazendo com que o ataque nucleofílico ocorra nesse átomo. Já os eletrófilos reagem com o orbital sigma e assim também reagem com o átomo de carbono na molécula do isocianeto. Já as nitrilas são atacadas por nucleófilos no átomo de carbono (orbital π^* com maior coeficiente)

¹² Lieke, W.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

¹³ a) Gautier, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289; *Ann. Chim. (Paris)* **1869**, 17, 103.

b) Hoffmann, A. W.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 63. c) Weber, W. P.; Gokel, G. W., Ugi, I.; *Angew. Chem.* **1969**, 5081.

¹⁴ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A.; *Molecules* **2003**, 8, 53.

e reagem com eletrófilos no átomo de nitrogênio (orbital π com maior coeficiente)¹ (Figura 4).

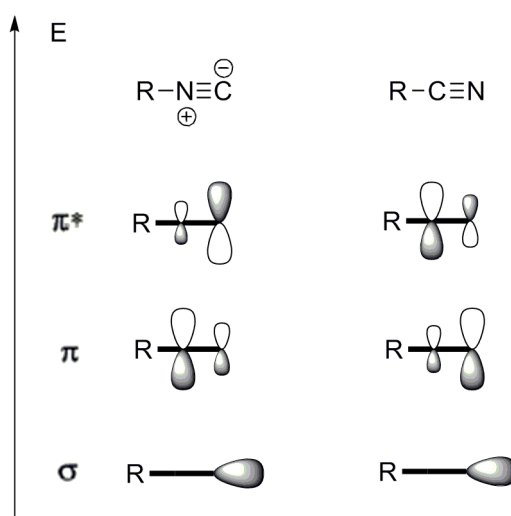


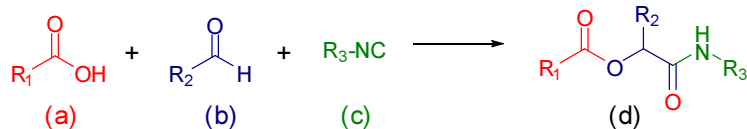
Figura 4. Analogia entre os orbitais de fronteira da isonitrila e da nitrila.¹

A estrutura e reatividade peculiar do isocianeto fazem com que ele não seja utilizado somente como reagente nas reações multicomponentes, mas também nas reações clássicas. Dentre as reações multicomponentes baseadas na química do isocianeto, as reações de Passerini e de Ugi são as mais conhecidas e mais bem caracterizadas.⁵

1.1.1. Reação de Passerini

A reação de Passerini (P-3CR) foi descrita pela primeira vez por Mário Passerini, em 1921 (Esquema 2).¹⁵ Ela é uma reação multicomponente *one-pot* que envolve um ácido carboxílico (**a**), um aldeído ou cetona (**b**) e um isocianeto (**c**). Essa reação é uma das mais importantes para sintetizar α -aciloxicarboxiamidas (**d**), que são encontradas em diversas estruturas de moléculas que ocorrem naturalmente e possuem atividades farmacológicas, como os depsipeptídeos.

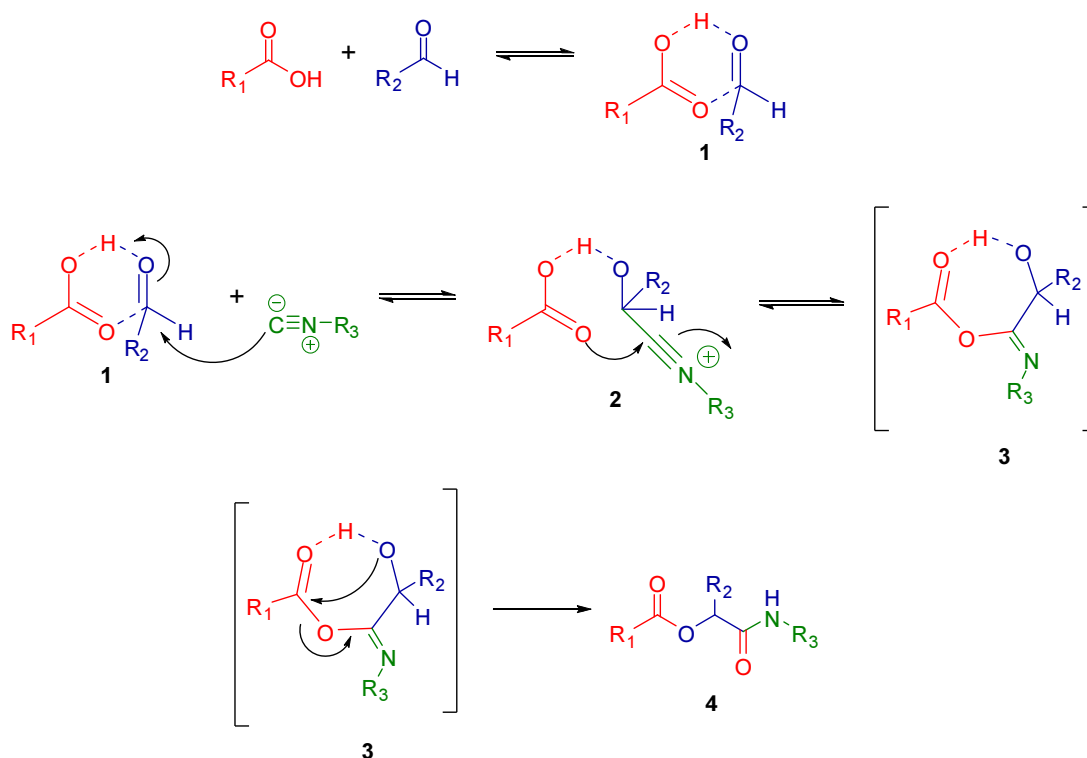
¹⁵ Passerini, M.; Simone, L.; *Gazz. Chem. Ital.* **1921**, 5, 126.



Esquema 2. Exemplo geral da reação de Passerini (P-3CR).

A reação de Passerini se destaca por ser uma reação altamente versátil. Ela é uma ferramenta importante para sintetizar moléculas complexas em *one-pot*, com economia de átomos¹⁶ e está se tornando cada vez mais notável na química combinatória para descobrir novos fármacos e sintetizar produtos naturais que são relevantes biologicamente.⁶

O mecanismo da reação de Passerini é tema de debate até os dias de hoje. Sabe-se até então que esta reação é acelerada em solventes apróticos, indicando um mecanismo não-iônico.¹⁷ Existem diversas propostas mecanísticas, mas acreditava-se que a mais coerente com os dados experimentais era a descrita no Esquema 3, que caracteriza essa reação como três componentes.



Esquema 3. Proposta mecanística convencional para a reação de Passerini.¹

¹⁶ (a) Zhu, J.; Bienayme, H.; *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: New York, **2005**. (b) Dömling, A.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.

¹⁷ Baker, R. H.; Stanonis, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699.

Inicialmente, ocorre uma interação entre o ácido carboxílico e o composto carbonilado, levando ao complexo **1**. Em seguida, ocorre a adição- α do isocianeto ao carbono eletrofílico da carbonila e do oxigênio nucleofílico do ácido carboxílico ao carbono do isocianeto, formando o intermediário cíclico **3**, envolvendo os três reagentes. Esse intermediário não pode ser isolado. Então, ocorre um rearranjo intramolecular (rearranjo de Mumm), levando ao produto final **4**.

Recentemente, um novo mecanismo foi proposto por Morokuma e colaboradores,¹⁸ onde eles apresentam um estudo químico quântico de todas as vias possíveis do mecanismo, em conjunto com as três moléculas dos reagentes da reação de Passerini, usando uma nova abordagem teórica para achar estados de transição (ETs). Esse mecanismo mostra que a reação de Passerini é uma reação de quatro componentes e não de três como se pensava.

A Figura 5 mostra o diagrama com as barreiras de energia da reação, onde é formado o produto final **12**, passando pelo composto **8**. Inicialmente, ocorre uma interação entre o ácido carboxílico e o composto carbonilado levando ao complexo **5**, que então reage com o isocianeto gerando o composto **8**, através do estado de transição **7**.¹⁸

No primeiro caminho calculado, ocorre uma série de rearranjos intramoleculares do composto **8** para formar o produto final **12**, passando por três estados de transição com barreira de energia elevada: **I**, **II** e **III** (Figura 5), devido a tensão dos anéis de quatro átomos formados. Já o segundo caminho calculado envolve uma molécula extra de ácido carboxílico. A participação dessa molécula no mecanismo abaixa as barreiras de energia dramaticamente, substituindo os três estados de transição citados acima, por outros de menor energia (**IV** e **V**).¹⁸

¹⁸ Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 644.

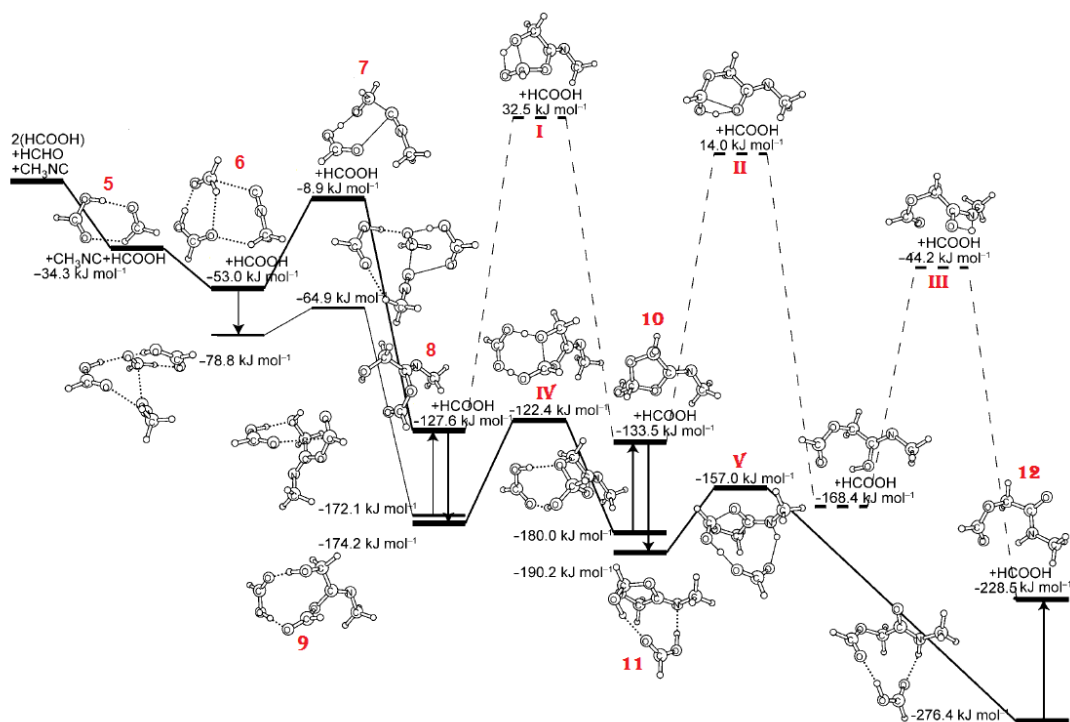
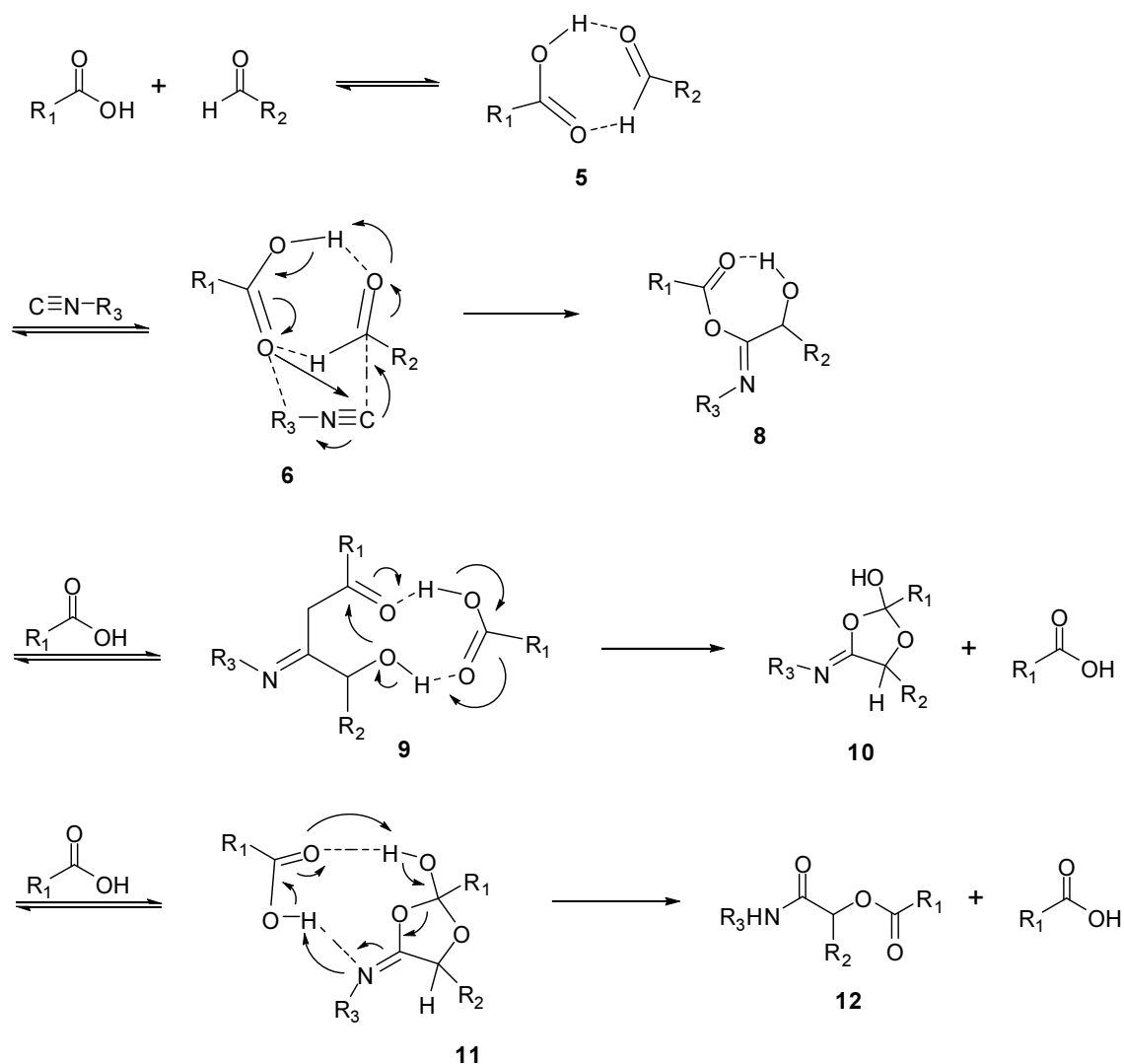


Figura 5. Diagrama de barreiras de energia mostrando as duas rotas calculadas para a reação de Passerini. Uma rota envolve apenas três componentes (linhas tracejadas) e a outra envolve quatro componentes (linhas sólidas).¹⁸

A partir desses cálculos, um novo mecanismo foi proposto (Esquema 4). Primeiramente, ocorre uma interação entre o ácido carboxílico e o composto carbonilado, levando ao cluster com ligações de hidrogênio **5**. A reação entre esse cluster e o isocianeto produz um intermediário com baixa E_a (**8**), passando pelo intermediário **6**.

Em seguida, uma molécula extra do ácido carboxílico participa do mecanismo interagindo com os compostos formados, levando aos intermediários **9** e **11**, que têm baixas barreiras de energia, como é observado na Figura 5. Com isso, a reação de Passerini, conhecida até então como uma reação de três componentes, seria na verdade uma reação de quatro componentes, que ocorre através de estados de transição de quatro componentes. Isso é observado nas últimas etapas do mecanismo.



Esquema 4. Nova proposta mecanística para a reação de Passerini envolvendo quatro componentes.¹⁸

No mecanismo proposto no artigo, o cluster **5** é formado por ligações de hidrogênio entre a molécula do ácido e do composto carbonilado, onde uma delas seria entre o oxigênio do ácido e um grupo R do composto carbonilado, já que este pode ser uma cetona ou um aldeído. Uma observação quanto a esse mecanismo é que, no artigo, o cálculo foi feito para uma reação envolvendo o formaldeído, então a interação proposta para o cluster **5** é válida (ligação de hidrogênio entre OH), mas no mecanismo geral a interação ocorre entre o oxigênio e um grupo R do composto carbonilado, ou seja, podendo ser uma interação entre OC, o que é pouco provável de ocorrer.

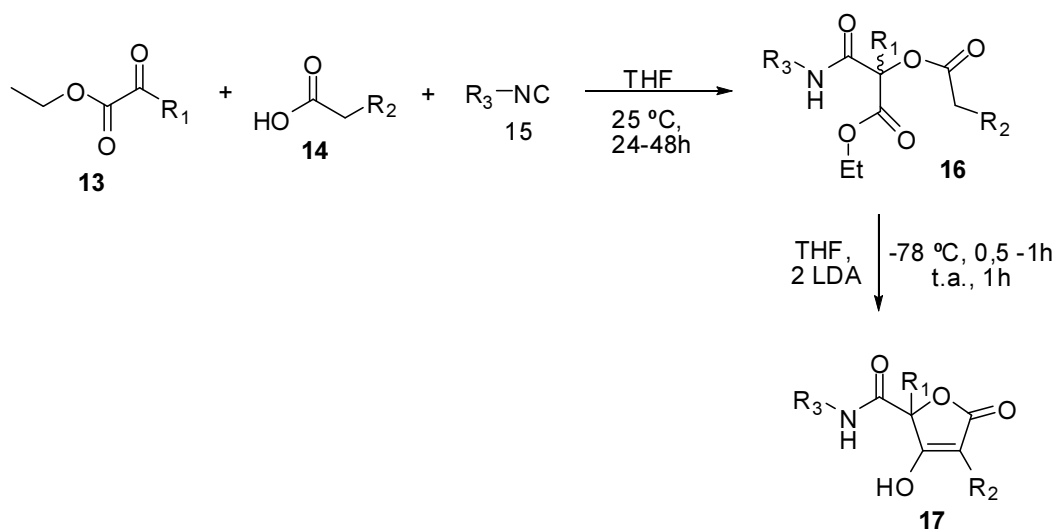
Nas reações multicomponentes, três ou mais componentes reagem no mesmo meio reacional para formar um só produto. Conclui-se que o mecanismo destas reações envolve uma série de subreações, já que a colisão

de três ou mais moléculas é extremamente improvável.¹⁹ Analisando o mecanismo da reação de Passerini, um dos vários tipos de reações multicomponentes, observa-se que isso é correto, já que este envolve uma série de subreações em Tandem.

A reação de Passerini é uma ferramenta importante na química combinatória para sintetizar intermediários versáteis na construção de moléculas com potencial atividade farmacológica e de fármacos já existentes. Muitas vezes, essa reação é a etapa chave na síntese de moléculas relevantes biologicamente. Um exemplo disso é a aplicação dessa reação na síntese de inibidores enzimáticos da proteína HIV-1 protease, presente no HIV.²⁰

O HIV (human immunodeficiency virus), agente causador da AIDS, tem várias proteínas essenciais no seu ciclo de vida. A proteína HIV-1 protease é uma delas e desempenha um papel crucial no processamento e maturação do vírus. O HIV-PI é a classe de inibidores enzimáticos dessa proteína. Dömling e colaboradores relataram a síntese e o estudo da atividade biológica de uma nova classe de HIV-PI.²⁰

Esses inibidores foram obtidos através de uma rota sintética contendo apenas duas etapas: uma reação de Passerini, seguida de uma condensação de Dieckmann para o fechamento do anel de cinco membros (Esquema 5).



Esquema 5. Rota sintética usada na síntese de uma nova classe de inibidores da HIV-1 protease.²⁰

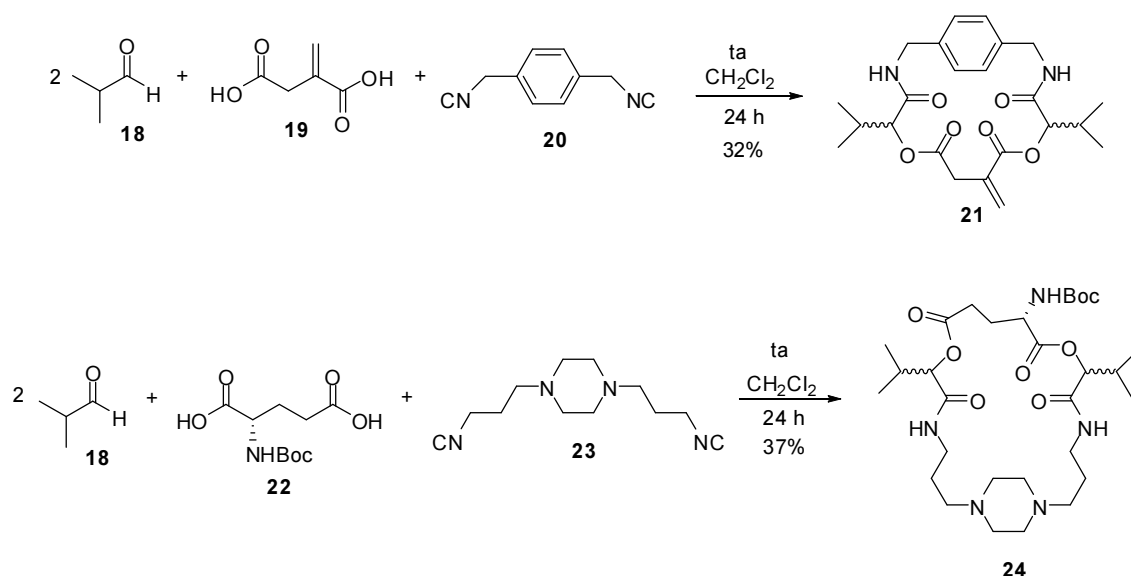
¹⁹ Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.

²⁰ Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121.

Normalmente, os fármacos são sintetizados em média 7-8 etapas,²¹ o que gasta tempo e recursos. A nova rota, da referência²⁰, tem apenas duas etapas e produz uma vasta variedade de moléculas que podem acompanhar a rápida mutação do vírus. Isso faz com que essa rota seja um ótimo exemplo de como as reações multicomponentes aumentam a eficiência das rotas sintéticas, além de representar a versatilidade e convergência das P-3CR.

Outra aplicação de destaque da reação de Passerini é na síntese de α -aciloxicarboxiamidas contendo macrociclos via MiBs (*multiple multicomponent macrocyclization(s) including bifunctional building blocks*).²² Esses macrociclos combinam flexibilidade e pré-organização conformacional, fazendo com que sejam muito usados como novos ligantes e receptores.

Nessas reações, existem três combinações diferentes da reação de Passerini: diácido/diisocianeto, diácido/dialdeído, diisocianeto/dialdeído. Wessjohann e colaboradores²² usaram em seu trabalho a combinação diácido/diisocianeto. As reações realizadas estão descritas no Esquema 6.



Esquema 6. Síntese de macrociclos usando a combinação diácido/diisocianeto da reação de Passerini-MiBs.²²

As condições experimentais usadas na síntese desses macrociclos envolvem uma pseudo-diluição, onde as soluções dos dois reagentes bifuncionais (ácido e aldeído) são adicionadas lentamente via bomba seringa

²¹Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.

²² Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762.

ao invés de uma só vez. Isso proporciona que a reação seja feita em escala menor, usando menos solvente.

Os macrociclos sintéticos, como os citados acima, são uma classe de moléculas com grande potencial e estão sendo muito explorados na descoberta de medicamentos.²³ Produtos naturais onde a molécula é um macrociclo têm grande aplicação e estão cada vez mais sendo sintetizados a partir de uma sequência eficiente de reações envolvendo reações multicomponentes,²⁴ como esse exemplo citado acima.

Outro exemplo onde a reação de Passerini é a etapa chave na síntese de moléculas relevantes biologicamente é na síntese de α -carboranil- α -aciloxicarboxiamidas como valiosos intermediários para aplicações da TCNB (terapia por captura de nêutrons pelo boro).²⁵

A TCNB é um método de tratamento binário em que as células cancerosas são carregadas com átomos de ^{10}B , seguido do bombardeamento com nêutrons de baixa energia. Os átomos excitados de ^{11}B produzem espécies de alta transferência de energia linear, causando a morte das células cancerígenas.²⁵

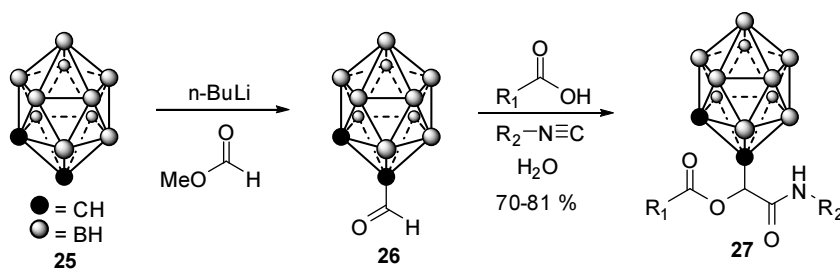
Carboranos e outros boranos poliédricos têm sido muito estudados como agentes TCNB, o que levou Mereddy e colaboradores a fazerem um estudo utilizando a reação de Passerini para sintetizar α -carboranil- α -aciloxicarboxiamidas como valiosos intermediários para aplicações da TCNB.²⁵

O primeiro passo foi sintetizar o aldeído *o*-carborano **26** (Esquema 7) para, em seguida, utilizá-lo na reação de Passerini, onde foi obtida uma variedade de α -carboranil- α -aciloxicarboxiamidas.

²³ Willmann, J. K.; Bruggen, N. V.; Dinkelborg, L. M.; Gambhir, S. S.; *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 59.

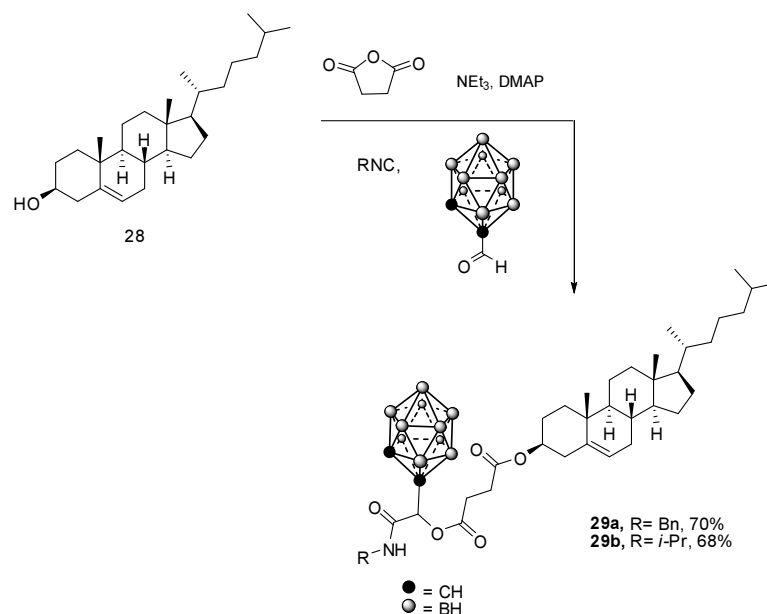
²⁴ Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047.

²⁵ Jonnalagadda, S. C.; Cruz, J. S.; Connell, R. J.; Scott, P. M.; Mereddy, V. R.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4314.



Esquema 7. Síntese das α -carboranyl- α -aciloxicarboxiamidas.²⁵

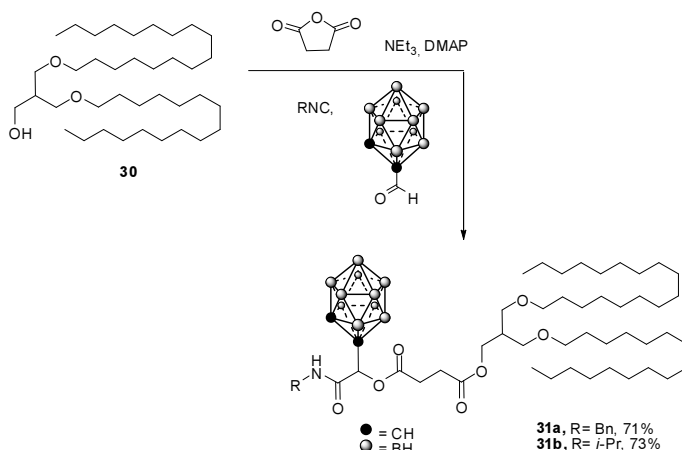
Em seguida, a reação de Passerini foi utilizada na síntese de carboranos conjugados com colesterol (Esquema 8), já que as células cancerosas têm uma exigência elevada por colesterol.



Esquema 8. Síntese dos carboranos conjugados com colesterol.²⁵

Lipossomos têm sido muito estudados como estruturas transportadoras devido à sua habilidade de entregar diversos substratos aos tumores de forma orientada. Com isso, a reação de Passerini também foi utilizada na síntese de carboranos conjugados com cadeias alquílicas longas (Esquema 9), que são biologicamente relevantes como potenciais substratos para serem encapsulados com lipossomos.

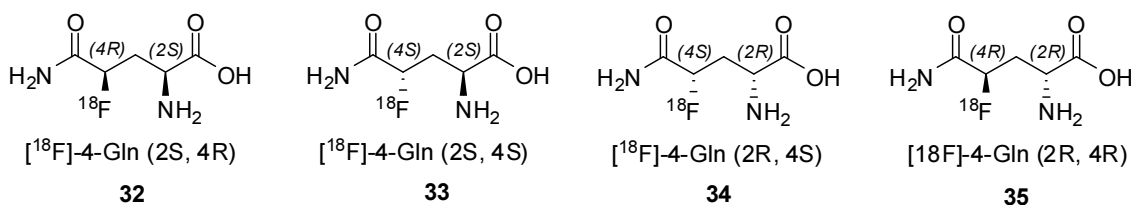
Foi avaliada a citotoxicidade de algumas das moléculas sintetizadas nesse trabalho em duas linhagens de células tumorais do cérebro e descobriu-se que elas eram não-citotóxicas, mesmo em alta concentração (50 μM), cumprindo assim o requisito para serem utilizadas como agentes TCNB.²⁵



Esquema 9. Síntese dos carboranos conjugados com cadeias alquílicas longas.²⁵

Aminoácidos substituídos com átomos de ^{18}F são cada vez mais úteis em imagens de Tomografia por Emissão de Póstron (TEP) para o diagnóstico de câncer, já que os tumores usam glutamina como fonte alternativa de energia. A TEP é uma técnica que produz uma imagem tridimensional dos processos funcionais do organismo, onde o sistema detecta pares de raios gama emitidos indiretamente por um pósitron, emitido por um radionuclídeo (ex: ^{18}F), que é introduzido no corpo por uma molécula biologicamente ativa (ex: aminoácido).

Os quatro diaestereoisômeros **32-35** (Esquema 10) podem ser potenciais marcadores de diagnóstico na tomografia por emissão de pósitron e com isso serem usados para avaliar a utilização de glutamina em vários tipos de células tumorais, já que a “glutaminólise” tem um papel importante no metabolismo e no crescimento de tumores.²⁶

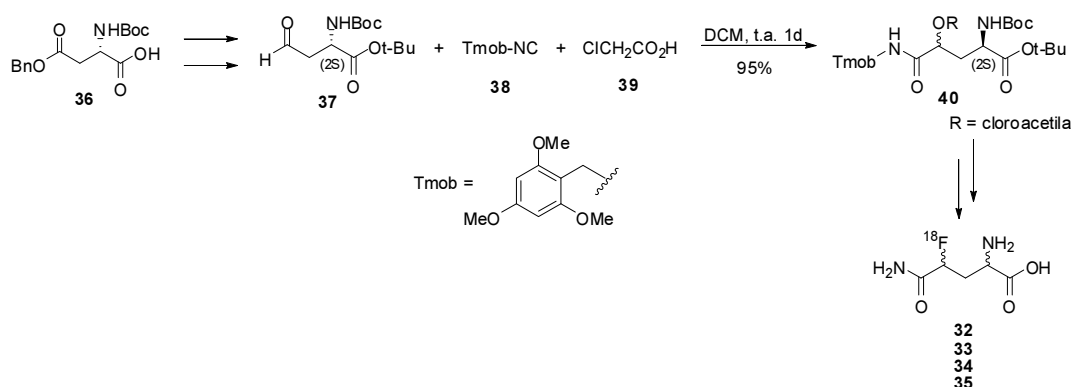


Esquema 10. Estrutura dos quatro diaestereoisômeros da 4-fluoro-glutamina.²⁶

Kung e colaboradores²⁶ conseguiram sintetizar todos os quatro diaestereoisômeros das 4-fluoro-glutaminas (**32-35**), com bons rendimentos e

²⁶ Qu, W.; Zha, Z.; Ploessl, K.; Lieberman, B. P.; Zhu, L.; Wise, D. R.; Thompson, C. B.; Kung, H. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1122.

alta pureza óptica, usando a reação de Passerini e a fluoração com difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfônio (TASF) como etapas chaves. A reação de Passerini foi realizada conforme o Esquema 11, onde o aldeído **37** foi sintetizado a partir do composto **36**, em uma síntese envolvendo quatro etapas.

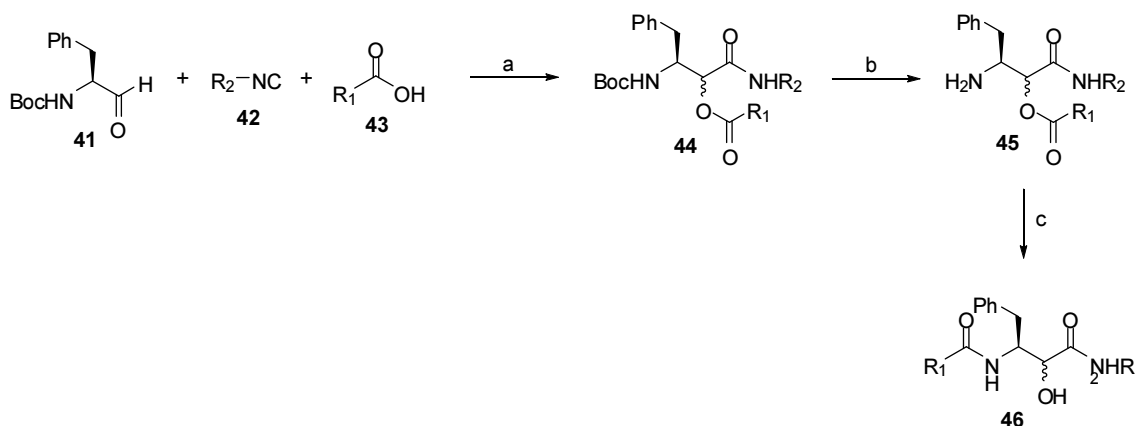


Esquema 11. Aplicação da P-3CR na síntese dos quatro isômeros **32-35**.²⁶

A aplicação mais recente da reação de Passerini na síntese de compostos com potencial atividade farmacológica é na síntese de um potencial inibidor da HIV-1 protease, onde Bode e colaboradores²⁷ usam a abordagem PADAM (Passerini-Amine Deprotection-Acyl Migration)²⁸ para conseguir esses compostos. Essa abordagem envolve três etapas: a primeira é uma reação de Passerini, a segunda é a desproteção do grupo amina e a terceira é um rearranjo via migração oxigênio e nitrogênio (Esquema 12).

²⁷ Gravestock, D.; Rousseau, A.; Lourens, A. C. U.; Hoppe, H. C.; Nkabinde, L. A.; Bode, M. L.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3225.

²⁸ (a) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R. *Chem. Commun.* **2000**, 985; (b) Owens, T. D.; Araldi, G.-L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271; (c) Owens, T. D.; Semple, J. E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3301; (d) Faure, S.; Hjelmgard, T.; Roche, S. P.; Aitken, D. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1167.



Esquema 12. Abordagem PADAM na síntese do possível inibidor da HIV-1 protease. (a) CH_2Cl_2 ; ta, (b) 10 equiv. TFA, CH_2Cl_2 ; ta, (c) Et_3N , CH_2Cl_2 , ta.²⁷

O produto final **46** obtido nessa síntese contém um grupo hidroxila secundário livre, que é uma característica comum a todos os inibidores do HIV-1 protease aprovados pela FDA. Foi sintetizado um acervo de moléculas, mas os testes de atividade biológica não levaram a resultados promissores, sendo os produtos inativos contra a HIV-1 protease. Então, foi sintetizado um novo acervo de moléculas usando na reação de Passerini, isocianetos ramificados diversificados, provenientes de aminoácidos. Essas novas moléculas obtidas foram mais ativas contra a HIV-1 protease.²⁷

1.2. 2,5-Dicetomorfolinas

Os derivados das 2,5-dicetomorfolinas ou morfolina-2,5-dionas **47a**, que são moléculas formadas por um anel de seis membros contendo um grupo éster e um grupo amida em sua estrutura (Figura 6), são dímeros cíclicos de um hidroxiácido ou de um aminoácido. Essas moléculas são os mais simples depsipeptídeos cíclicos, já que estes podem ser compostos de anéis maiores contendo até dezoito membros.²⁹ Depsipeptídeos são peptídeos onde um ou mais grupo $-\text{CONH}-$ é substituído por um grupo $-\text{COO}-$.

As 2,5-dicetomorfolinas são importantes intermediários na síntese de compostos com potencial atividade biológica, como α -aminoácidos e 1,2-aminoálcoois opticamente ativos e β -lactonas. Além disso, elas são usadas como monômeros na síntese de polidepsipeptídeos e seus copolímeros ou

²⁹ Feng, Y.; Guo, J.; *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 589.

blocos de copolímeros com alto peso molecular.²⁸ Existem poucos exemplos na literatura que relatam a atividade biológica das 2,5-dicetomorfolinias.³⁰

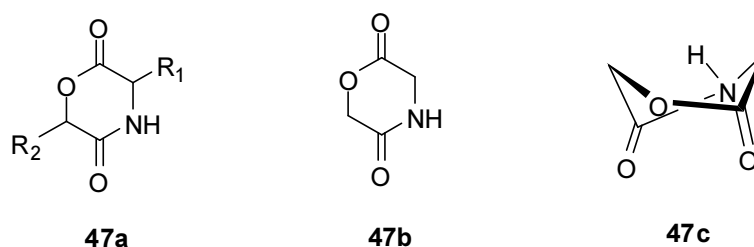


Figura 6. **47a:** Estrutura básica de uma 2,5-dicetomorfolinias. **47b:** 2,5-dicetomorfolina. **47c:** 2,5-dicetomorfolina na conformação de barco torcido.³¹

A estrutura cristalográfica mostra que o anel da 2,5-dicetomorfolina **47b** adota uma conformação de barco torcido, onde as pontas do barco são os dois carbonos sp^3 do anel (Figura 6).³¹ Como essas moléculas contêm dois centros receptores que podem fazer ligações de hidrogênio com outras moléculas e um centro doador que contém hidrogênio,³⁰ elas podem encontrar-se na forma empacotada, interagindo entre elas. No cristal ocorrem fortes ligações de hidrogênio intermolecular entre o $NH \cdots OC$, que dão origem a dímeros centrossimétricos e também a uma rede, onde cada dímero interage com oito anéis vizinhos a partir de ligações de hidrogênio fracas entre $CH_2 \cdots OC$.³¹

Alguns exemplos de como essas moléculas são intermediários importantes na preparação de compostos relevantes são: na síntese dos 1,2-aminoálcoois opticamente ativos **48a-c** (Figura 7), que têm um papel importante em síntese assimétrica,³² sendo usados como precursores de auxiliares quirais³³ e ligantes quirais,^{34,35,36} na síntese do análogo simples **49** da β -lactona omuralide (Figura 7), que tem potencial para inibir seletivamente a

³⁰ Szardenings, A. K.; Burkoth, T. S.; Lu, H. H.; Tien, D. W.; Campbell, D. A.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6573.

³¹ Martínez-Palau, M.; Urpí, L.; Solans, X.; Puiggali, J.; *Acta Cryst. C* **2006**, *62*, 262.

³² Segat-Dioury, F.; Lingibé, O.; Graffe, B.; Sacquet, M.; Lhommet, G.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 233.

³³ (a) Bonin, M.; Grierson, D. S.; Royer, J.; Husson, H. P.; *Org. Synth.* **1992**, *70*, 54. (b) Gage, J. R.; Evans, D. A.; *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83. (c) Evans, D. A.; Cameron Black, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.

³⁴ (a) Kobayashi, S.; Murakami, M.; Harada, T.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1991**, 1341. (b) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 613.

³⁵ Gallagher, D. J.; Wu, S.; Nikolic, N. A.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8148.

³⁶ (a) Falorni, M.; Collu, C.; Giacomelli, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2739. (c) Reiners, I.; Martens, J.; Schwarz, S.; Henkel, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1763.

função do proteassoma, que degrada a maioria das proteínas nas células,³⁷ e também na síntese de α -aminoácidos opticamente ativos,³⁸ que têm um papel importante na química dos peptídeos, podendo ser candidatos a inibidores de algumas enzimas.³⁹

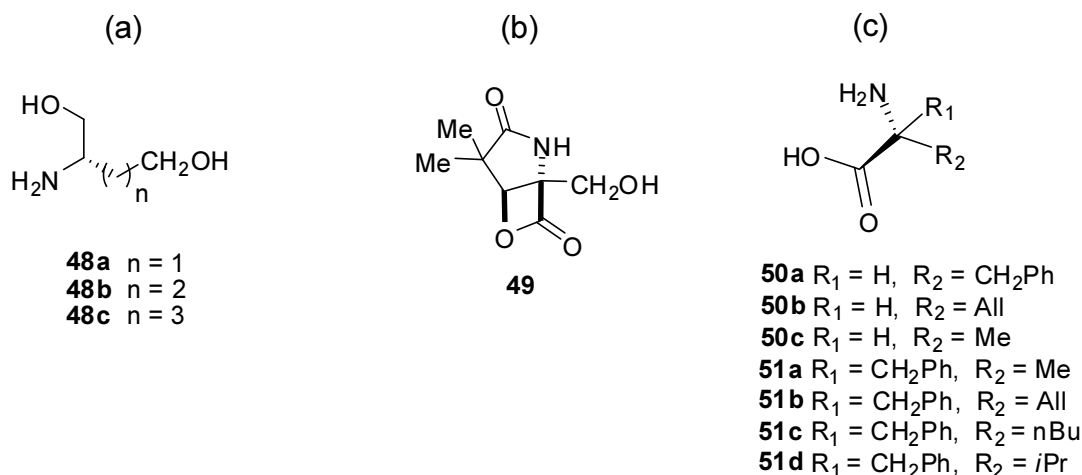


Figura 7. Estruturas químicas de substâncias preparadas a partir de 2,5-dicetomorfolinas: (a) 1,2-aminoálcoois opticamente ativos sintetizados a partir de uma 2,5-dicetomorfolina.³⁷ (b) Análogo simples da β -lactona omuralide.³² (c) α -aminoácidos opticamente ativos.³⁸

Outra aplicação importante das 2,5-dicetomorfolinas é o seu uso como monômero na síntese de polidepsipeptídeos, que são sintetizados a partir da abertura do anel e polimerização dessas moléculas. Os materiais poliméricos biodegradáveis sintéticos são muito utilizados como materiais de uso hospitalar, como suturas cirúrgicas, placas ósseas reabsorvíveis, pele artificial e sistemas de transporte para a liberação controlada de fármacos e genes no organismo.^{40,41}

Os polidepsipeptídeos se destacam em relação aos homopolímeros usuais, por conterem em sua estrutura tanto um grupo éster como um grupo amida, o que faz com que seu comportamento de biodegradação seja diferente. Outra característica que faz com que essas poli(esteramidas) tenham

³⁷ Crane, S. N.; Corey, E. J.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 1395.

³⁸ Koch, C.; Simonyiová, S.; Pabel, J.; Kärtner, A.; Polborn, K.; Wanner, K. T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1244.

³⁹ (a) Goodman, M.; Shao, H.; *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1303. (b) Degrado, W. F.; *Adv. Protein Chem.* **1988**, 39, 51.

⁴⁰ Lutz, J. F.; Andrieu, J.; Uzgun, S.; Rudolph, C.; Agarwal, S.; *Macromolecules* **2007**, 40, 8540.

⁴¹ Green, J. J.; Zhou, B. Y.; Mitalipova, M. M.; Beard, C.; Langer, R.; Jaenisch, R.; Anderson, D.G.; *Nano Lett.* **2008**, 8, 3126.

grande aplicação é devido à sua capacidade de formar fortes ligações de hidrogênio intermoleculares entre os grupos amida de cada molécula.⁴²

Outra aplicação das 2,5-dicetomorfolinas é como precursores da enniatina B, um depsipeptídeo cíclico (Figura 8), que tem diversas atividades biológicas, tais como atividade citotóxica contra várias células de tumores humanos, atividades inseticidas e fitotóxicas, dentre outras. Smelcerovic e colaboradores⁴³ isolaram do fungo patogênico *Fusarium sporotrichioides* Sherb, três morfolina-2,5-dionas **52a-c** (Figura 8) como possíveis precursores da enniatina B. Essa foi a primeira vez que esses compostos (**52a-c**) foram encontrados em produtos naturais.

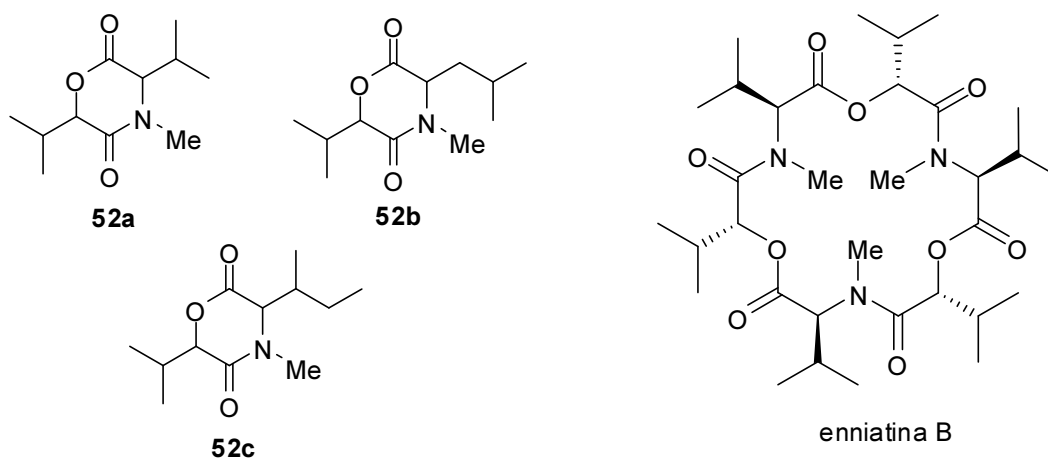


Figura 8. Estrutura das três morfolina-2,5-dionas ou 2,5-dicetomorfolinas e da enniatina B.⁴³

As três morfolina-2,5-dionas **52a-c** isoladas também foram sintetizadas para ajudar na sua identificação e confirmação. Além disso, foram feitos cálculos computacionais usando método DFT para melhor analisar questões conformacionais. A flexibilidade conformacional do heterociclo e a presença de dois centros estereogênicos (C_3 e C_6) levam a um grande número de conformações possíveis para os compostos **52a-c**. No final, observa-se que as morfolina-2,5-dionas adotam a conformação de barco e assim deduz-se que as estruturas mais prováveis para esses compostos são as descritas na Figura 9.

⁴² Montané, J., Armelin, E., Asín, L., Rodríguez-Galá, A.; Puiggalí, J.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2002**, *85*, 1815.

⁴³ Smelcerovic, A.; Yancheva, D.; Cherneva, M.; Petronijevic, Z.; Lamshoeft, M.; Herebian, D.; *J. Mol. Struct.* **2011**, *985*, 397.

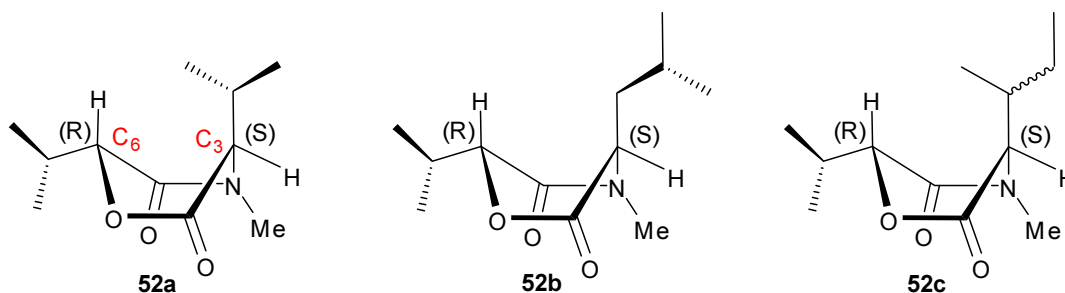


Figura 9. Diastereoisômeros dos compostos **52a-c** de menor energia.⁴³

Continuando com essa linha de pesquisa, Yancheva e colaboradores⁴⁴ sintetizaram e confirmaram a estrutura mais estável através de cálculo e análises de RMN e IV do depsipeptídeo cíclico 6-(propan-2il)-3-metil-morfolina-2,5-diona (Figura 10), um análogo dos três estereoisômeros isolados no trabalho citado acima, para em seguida analisar sua atividade antibactericida. Foi avaliada a atividade antibactericida contra 2 bactérias Gram-positivas e 3 bactérias Gram-negativas.

Nos cálculos computacionais realizados para a 6-(isopropil)-3-metil-morfolina-2,5-diona, encontrou-se que os anéis adotam a conformação de barco, igual a seus análogos e o estudo em fase gasosa mostrou que a estrutura mais estável é a (3*S*, 6*R*). Nas análises da atividade antibactericida, o resultado obtido foi considerado bom, já que a 6-(isopropil)-3-metil-morfolina-2,5-diona apresentou atividade contra quatro das cinco bactérias estudadas, sendo mais eficaz contra a *E. coli*.

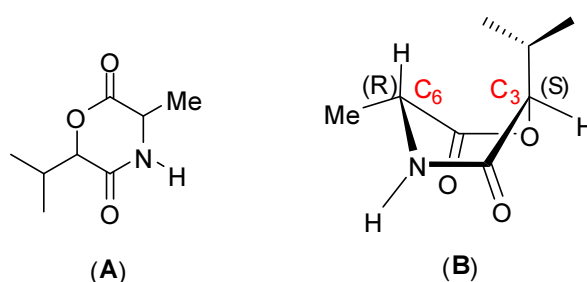


Figura 10. (A) 6-(isopropil)-3-metil-morfolina-2,5-diona. (B) Estrutura mais estável.

Como já foi descrito anteriormente, as 2,5-dicetomorfolinas têm maior aplicabilidade como intermediários na síntese de moléculas com potencial atividade biológica, mas existem alguns desses compostos que apresentam

⁴⁴ Yancheva, D.; Daskalova, L.; Cherneva, E.; Mikhova, B.; Djordjevic, A.; Smelcerovic, Z.; Smelcerovic, A.; *J. Mol. Struct.* **2012**, 1016, 147.

atividade, como, por exemplo, um inibidor da agregação plaquetária, que ocorre quando as plaquetas se agregam uma às outras, formando trombos, causando danos na circulação.

Kagamizono e colaboradores⁴⁵ isolaram a (3*S*,6*R*)-Bassiatina (Figura 11) do fungo *Beauveria bassiana* K-717 e os testes biológicos realizados com essa molécula mostraram que ela inibiu a agregação induzida por ADP de plaquetas de coelho com IC₅₀ igual a 0,19 mM. A estereoquímica da Bassiatina foi determinada por análise cristalográfica de raio-X.⁴⁵

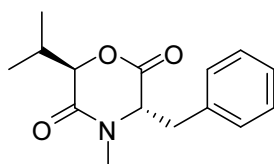
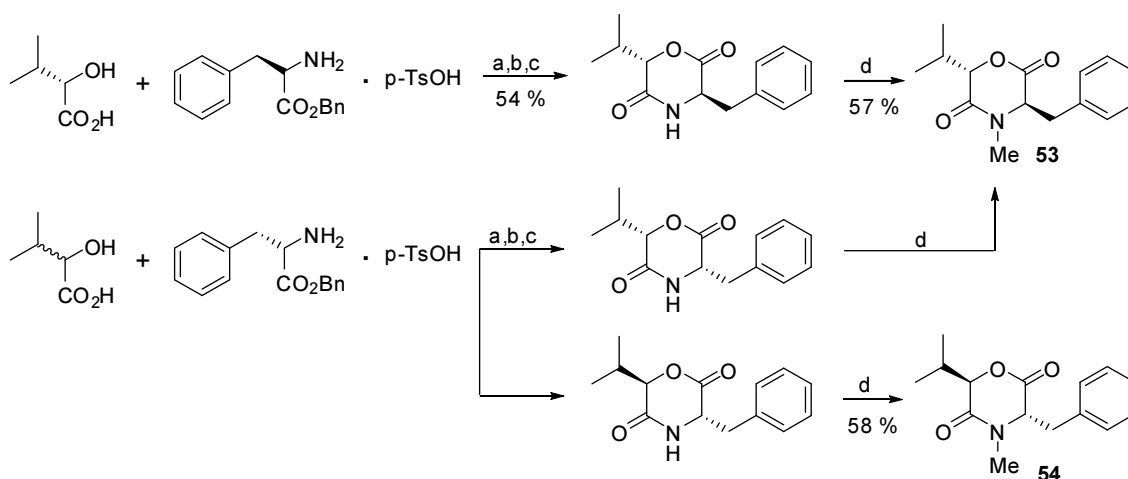


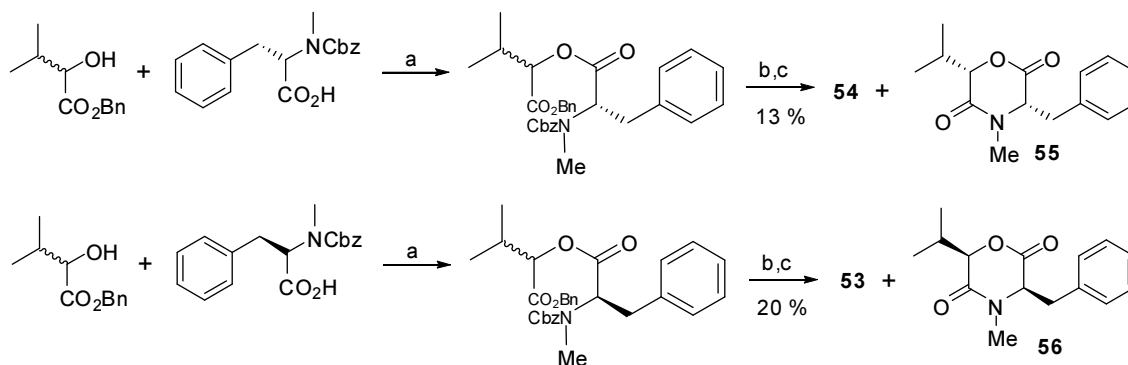
Figura 11. Estrutura da (3*S*, 6*R*)-Bassiatina.⁴⁵

Nesse trabalho, além de isolar, eles também sintetizaram a (3*S*,6*R*)-Bassiatina juntamente com seus estereoisômeros para confirmar sua estereoquímica. As rotas sintéticas usadas estão descritas no Esquema 13 e 14. Também foi analisada a atividade biológica dos outros três estereoisômeros sintetizados como inibidores da agregação plaquetária, mas eles não mostraram nenhuma atividade.



Esquema 13. Síntese da Bassiatina e seus isômeros. (a) HOSu, WSC·HCl, NMM em THF. (b) H₂/Pd-C em EtOH. (c) p-TsOH·H₂O em benzeno. (d) MeI, NaH em DMF.⁴⁵

⁴⁵ Kagamizono, T.; Nishino, E.; Matsumoto, K.; Kawashima, A.; Kishimoto, M.; Sakai, N.; He, B.; Chen, Z.; Adachi, T.; Morimoto, S.; Hanada, K.; *J. Antibiotics* **1995**, *48*, 1407.



Esquema 14. Síntese da Bassiatina e seus isômeros. (a) DMAP, DCC em CH_2Cl_2 . (b) $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ em EtOH. (c) HOSu, WSC·HCl em DMF.⁴⁵

Alguns anos antes de Kagamizono e colaboradores realizarem seu estudo, Hasumi e colaboradores⁴⁶ isolaram a Lateritina (Figura 12), que teria a mesma estrutura da Bassiatina, mas sem estereoquímica definida, a partir da fermentação do fungo *Gibberella lateritium* IFO 7188. A Lateritina age como um inibidor da acil-CoA: colesterol aciltransferase (ACAT), a enzima que catalisa a conversão do colesterol em ésteres de colesterol (EC). O colesterol celular em excesso é armazenado como ésteres de colesterol. Os resultados obtidos nos testes biológicos realizados com esse composto mostraram que ele inibiu a atividade ACAT do fígado dos ratos em 50%, a uma concentração de $5,7 \mu\text{M}$. Esse composto é o primeiro inibidor irreversível do ACAT relatado.

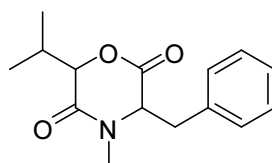


Figura 12. Estrutura proposta da Lateritina.

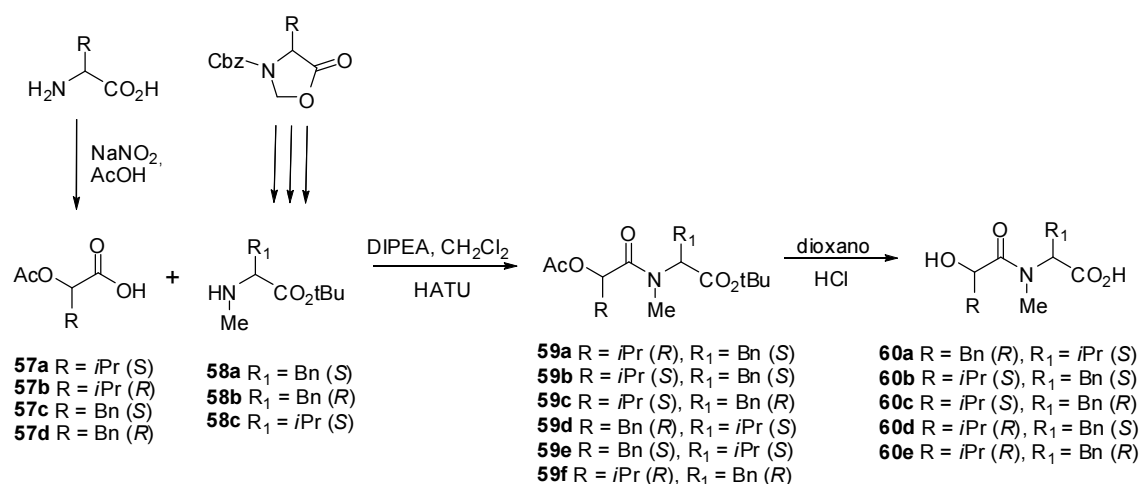
A procura por inibidores da ACAT está se tornando cada vez mais relevante, já que esta enzima está relacionada com diversas doenças como aterosclerose e mal de Alzheimer. No caso do mal de Alzheimer, que é uma das doenças neurodegenerativas com maior impacto, ela é caracterizada pelo acúmulo extracelular no cerebelo de placas amilóides, compostas principalmente de Amilóide- β (A- β). Uma forma de tratar/prevenir o Alzheimer é diminuir a secreção da Amilóide- β através da redução dos ésteres de

⁴⁶ Hasumi, K.; Shinohara, C.; Iwanaga, T.; Endo, A.; *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1782.

colesterol, usando um inibidor do ACAT, já que as fontes de A- β dependem do metabolismo do colesterol.⁴⁷

No trabalho realizado por Kagamizono e colaboradores,⁴⁵ eles questionam se o composto isolado por Hasumi e colaboradores⁴⁶ (Lateritina) realmente tem a estrutura proposta por eles, já que os espectros de RMN ^1H das duas moléculas (Lateritina e Bassiatina) são bem diferentes. Além disso, a (3*S*,6*R*)-Bassiatina e seus estereoisômeros não exibem nenhuma atividade inibitória contra o ACAT dos intestinos de coelhos em concentrações acima de 10 μM .

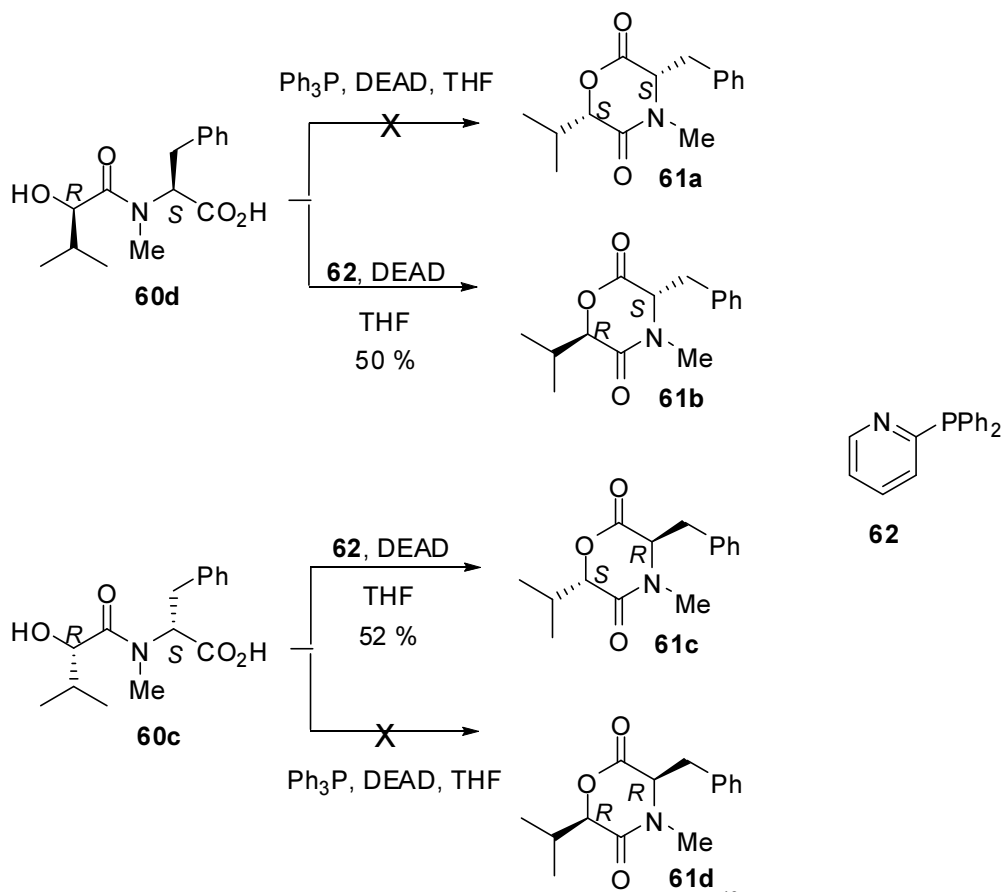
Como já foi descrito anteriormente, a (3*S*,6*R*)-Bassiatina é conhecida por ter atividade anticoagulante e por isso é alvo de diferentes pesquisas. Hughes e colaboradores⁴⁸ também sintetizaram esse composto a partir de uma rota sintética, onde a etapa chave da síntese foi a ciclização de Mitsunobu dos precursores hidroxiácidos acíclicos. O objetivo desse trabalho era melhorar os rendimentais globais da rota sintética da (3*S*,6*R*)-Bassiatina e seus estereoisômeros, descrita por Kagamizono e colaboradores,⁴⁵ que usou uma metodologia diferente.



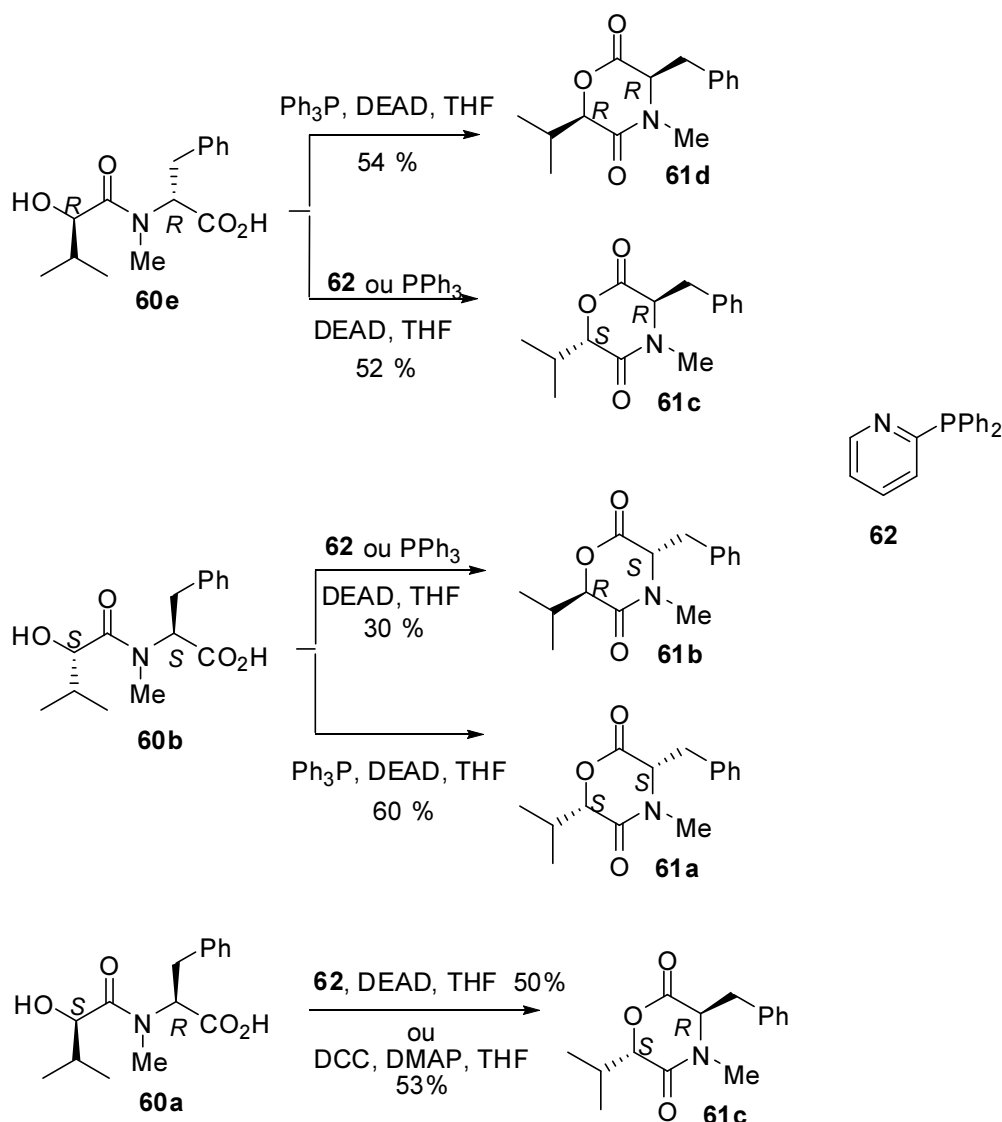
Esquema 15. Síntese dos hidroxiácidos acíclicos **60a-e**.⁴⁸

⁴⁷ Chang, T. Y.; Li, B. L.; Chang, C. C. Y.; Urano, Y.; *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2009**, 297, E1-E9.

⁴⁸ Hughes, A. B.; Sleebs, M. M.; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3079.



Esquema 16. Ciclização de Mitsunobu dos compostos **60d** e **60c**.⁴⁸



Esquema 17. Ciclização de Mitsunobu dos compostos **60e**, **60b** e **60a**.⁴⁸

Como é observado nos Esquemas 15, 16 e 17, a rota sintética usada nesse trabalho é grande, envolvendo 7 etapas, mais etapas do que a rota usada por Kagamizono e colaboradores⁴⁵ e nos casos onde a adição dos reagentes foi lenta os produtos foram obtidos com retenção de estereoquímica. Apesar dos compostos finais terem sido obtidos com sucesso através da ciclização de Mitsunobu, os rendimentos obtidos não alcançaram os patamares desejados pelos autores.

Outra aplicação da Bassiatina é como inibidor do crescimento de células positivas para o câncer de mama. Huang e colaboradores^{49,50} isolaram

⁴⁹ Li Meng, L.; Feng, B.; Tao, H.; Yang, T.; Meng, Y.; Zhu, W.; Huang, C.; *Cell Biol. Int.* **2011**, *35*, 599.

⁵⁰ Li Meng, L.; Tao, H.; Dong, G.; Yang, T.; Zhang, W.; Zhu, W.; Huang, C.; *Cell Biol. Int.* **2012**, *36*, 345.

a Bassiatina do fungo endógeno *Fusarium oxysporum* J8-1-2 e descobriram que ela inibe o 17β -estradiol, que é a principal fonte de estrogênio no corpo humano, e tem um papel importante no crescimento das células cancerosas da mama. Ou seja, a (3S,6S)-Bassiatina é citotóxica para as células positivas para o câncer de mama através da parada do ciclo celular e da indução de apoptose (morte celular) dessas células.

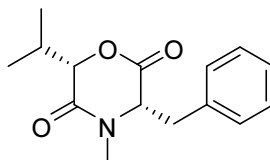
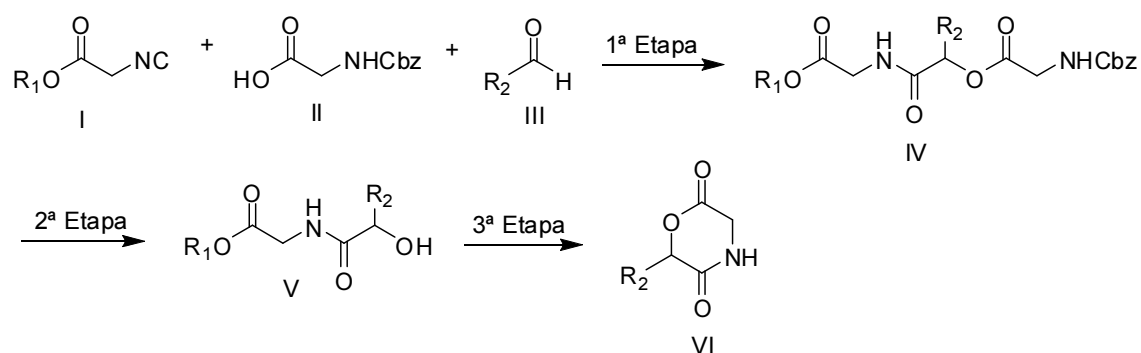


Figura 13. Estrutura da (3S, 6S)-Bassiatina.

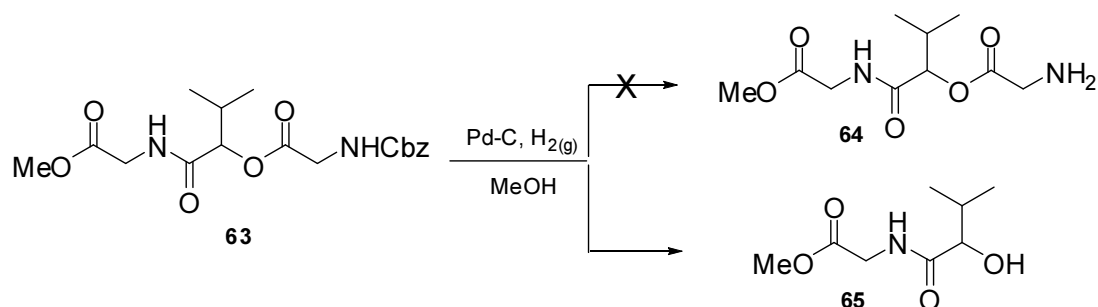
2. Objetivos

Sintetizar e caracterizar variações das 2,5-dicetomorfolinas **VI**, contendo diferentes grupos R_2 , a partir da rota sintética descrita no Esquema 18, cuja etapa principal envolve uma reação de Passerini.

Investigar a clivagem não usual de produtos da reação de Passerini promovida por Pd-C e H_2 (Esquema 19).



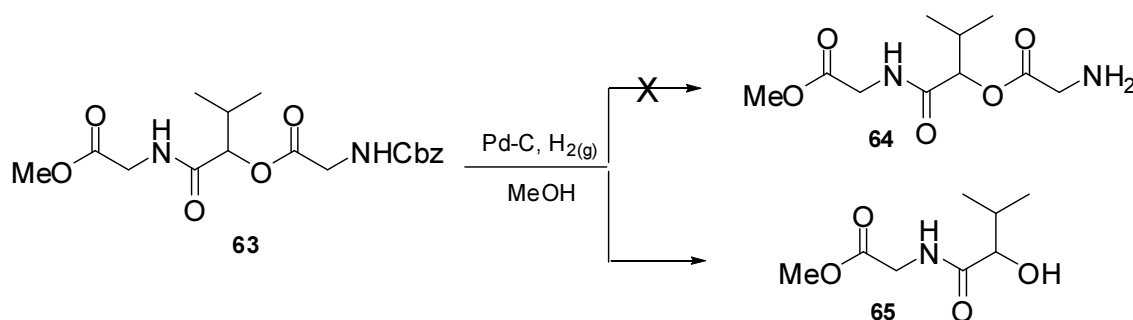
Esquema 18. Rota sintética proposta para a síntese de 2,5-dicetomorfolinas.



Esquema 19. Clivagem inesperada do produto **63** da reação de Passerini.

3. Resultados e Discussão

Em um dos estudos realizados em nosso grupo de pesquisa, a etapa de clivagem do grupo protetor Cbz se mostrou um obstáculo. O produto final esperado não foi obtido e, no lugar deste, obteve-se uma molécula inesperada, oriunda da quebra da ligação C-O da porção éster glicina, como é observado no Esquema 20.

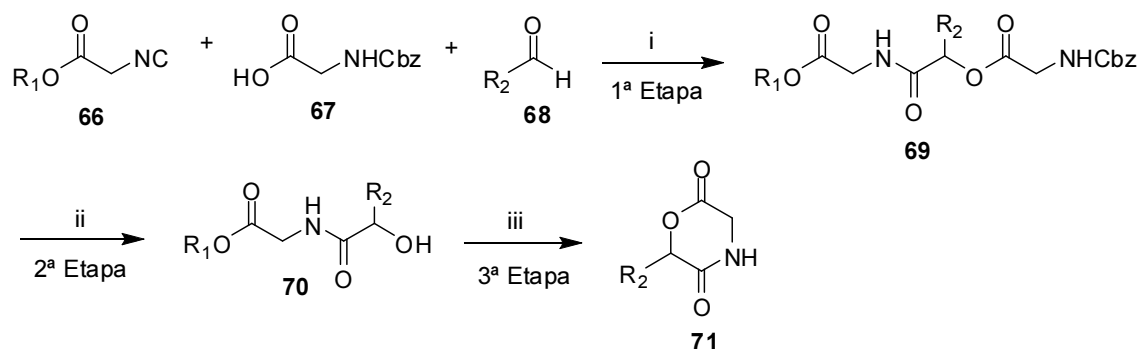


Esquema 20. Reação de hidrogenólise realizada em nosso grupo de pesquisa.

Observou-se que o composto obtido na clivagem inesperada do grupo éster possui uma estrutura adequada para ciclização, onde é formado um anel de seis membros, contendo um grupo lactama e um grupo lactona (2,5-dicetomorfolina). Como discutido na introdução, as 2,5-dicetomorfolinas apresentam diversas aplicações como intermediários na síntese de compostos biologicamente ativos e elas próprias têm atividade biológica, como anticoagulantes e como inibidores do crescimento de células positivas para o câncer de mama. Na tentativa de entender e analisar o que ocorre na clivagem inesperada e sintetizar algumas 2,5-dicetomorfolinas, este trabalho foi realizado.

A rota sintética, composta por três etapas, está descrita no Esquema 21. A primeira etapa é uma reação de Passerini, que produz as α -aciloxicarboxamidas **69**, contendo o grupo protetor Cbz. Na segunda etapa, é feita a clivagem do grupo protetor, obtendo-se as α -hidroxiamidas **70**. Para analisar esta etapa, foram variados os aldeídos utilizados na reação de Passerini e com isso pôde-se avaliar se este resultado apresenta repetibilidade, além de estudar a influência dos grupos R₂ das moléculas **69** exercem sobre a

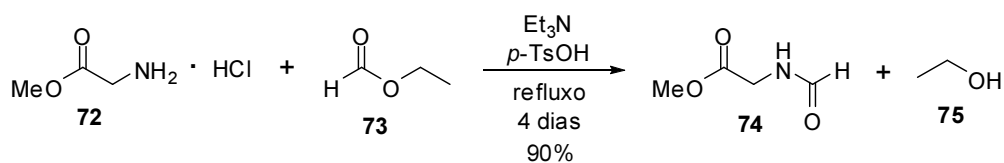
clivagem. E por fim, a terceira etapa é a ciclização dos produtos **70**, levando às 2,5-dicetomorfolinas.



Esquema 21. Condições experimentais: i) MO, 60 °C, 4 min. ii) MeOH, Pd(C), H₂. iii) catálise ácida.

3.1. Síntese do Isocianoacetato de metila

Inicialmente, foi necessário sintetizar o isocianeto utilizado na reação de Passerini, nesse caso o isocianoacetato de metila. Este foi sintetizado através da desidratação do éster metílico da *N*-formilglicina **74**, obtido por refluxo do cloridrato do éster metílico da glicina **72** em formiato de etila, por quatro dias, com rendimento de 90% com pureza satisfatória para a realização da próxima reação (Esquema 22).



Esquema 22. Síntese do éster metílico da *N*-formilglicina **74**.

As principais evidências de que o éster metílico da *N*-formilglicina **74** foi formado são observadas no espectro de RMN de ¹H (Figura 14). Além dos sinais esperados para a porção glicinato de metila foram detectados o simpleto largo em 8,18 ppm, referente ao hidrogênio ligado à carbonila da amida, e o simpleto em 6,84 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio da amida.

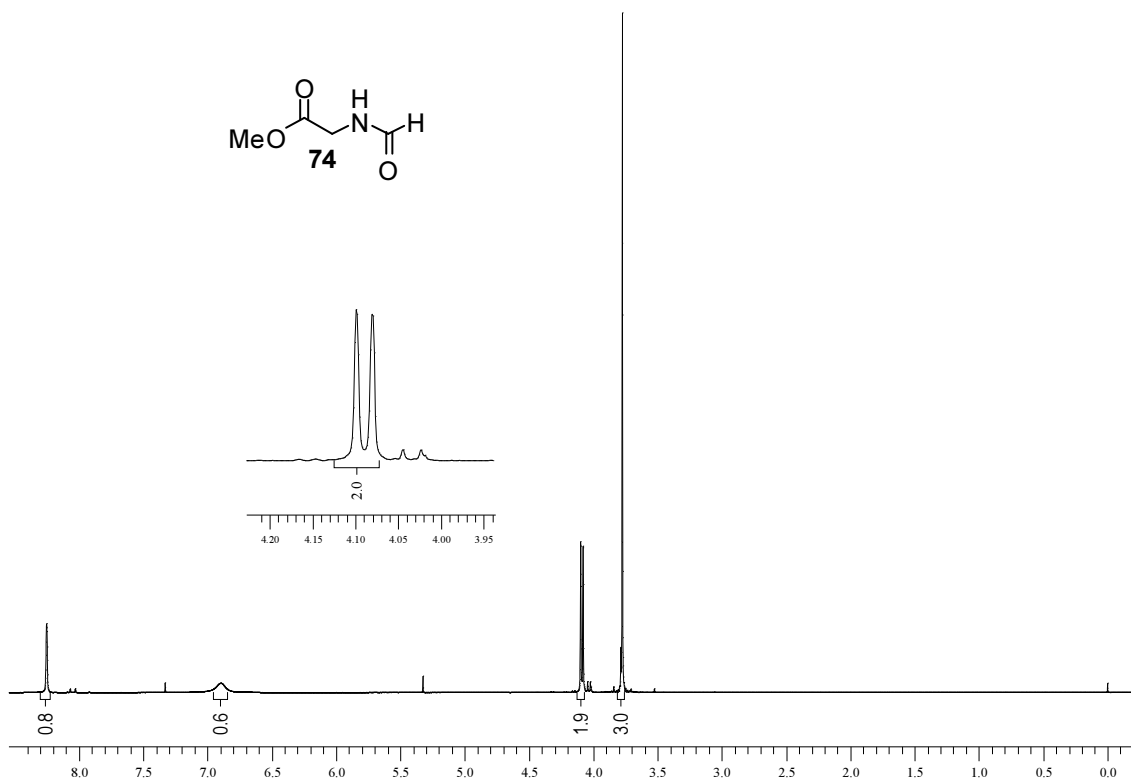


Figura 14. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster metílico da *N*-formilglicina **74**.

Tabela 1. Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do éster metílico da *N*-formilglicina **74**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios correspondentes
3,70	3	Simpleto	-	-OCH ₃
4,02	2	Dupleto	5,5	-CH ₂
6,84	1	simpleto largo	-	N-H
8,18	1	Simpleto	-	O=C-H

Já no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15) do éster metílico da *N*-formilglicina **74**, observam-se quatro sinais, que correspondem aos quatro carbonos da molécula em questão. Os sinais em 170,0 e 161,5 ppm correspondem aos carbonos das duas carbonilas, do éster e da formamida, respectivamente. Os outros dois sinais em 52,3 e 39,6 ppm correspondem à metila (OCH₃) e ao grupo metileno (CH₂), respectivamente.

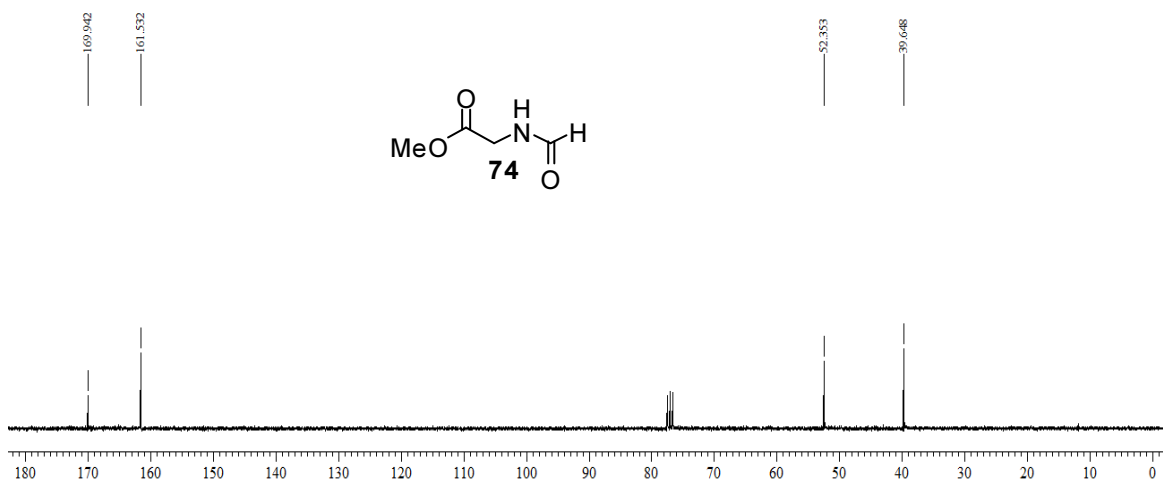
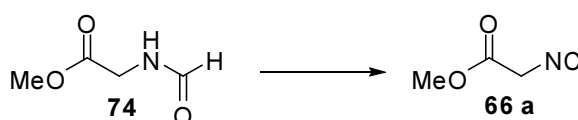


Figura 15. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do éster metílico da *N*-formilglicina **74**.

Em seguida, foi sintetizado o isocianeto **66a** a partir da desidratação da formamida **74**. Foram utilizadas três metodologias diferentes, que estão descritas na Tabela 2. Inicialmente, foi utilizada a metodologia descrita na entrada 1, que, infelizmente, devido às dificuldades encontradas, rendimento mediano e condições experimentais extremas, nos forçou a buscar novas metodologias para o objetivo desejado. Como o rendimento obtido na entrada 3 foi melhor, essa foi a metodologia utilizada durante a maior parte do projeto.

Tabela 2. Metodologias utilizadas na síntese do isocianeto.



Entrada	Condições reacionais	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	POCl_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$ ⁵¹	18	61
2	PhOPOCl_2 , Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a. ⁵²	2	42
3	PPh_3 , CCl_4 , Et_3N , CH_2Cl_2 , refluxo ⁵³	3,5	70

⁵¹ Vercillo, O. E.; *Tese de Doutorado*. Universidade de Brasília, **2007**, 94.

⁵² Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y.; *Synthesis* **2011**, 3225.

⁵³ Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 4025.

Os produtos obtidos nas três metodologias foram purificados através de coluna cromatográfica. O espectro do isocianoacetato de metila apresenta poucos sinais, tornando sua análise mais simplificada. A evidência de que o produto desejado foi formado são, além do desaparecimento dos sinais em 6,16 ppm e 6,64 ppm, os dois sinais em 4,26 e 3,85 ppm, referentes ao grupo metileno (CH_2) e à metila (OCH_3), respectivamente.

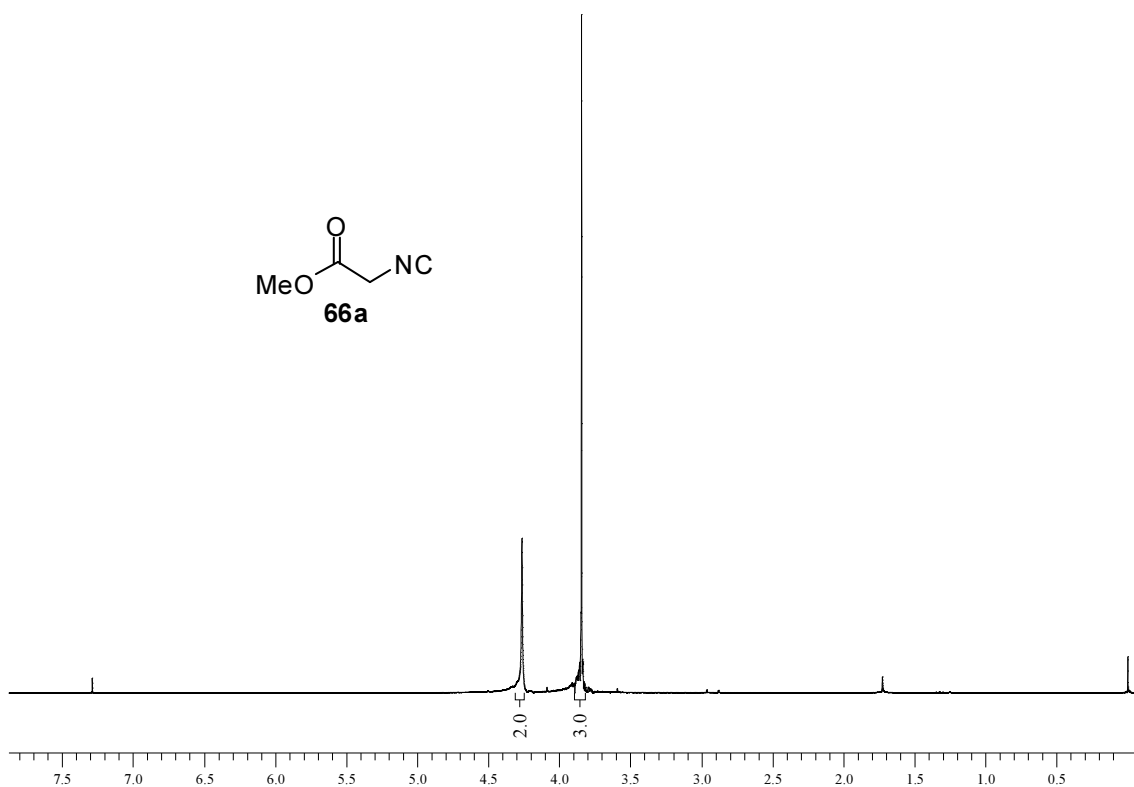


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila **66a**.

No espectro de RMN ^{13}C , observa-se o sinal da carbonila em 164,4 ppm, o sinal do carbono quartenário ($\text{N}\equiv\text{C}$) em 161,3 ppm e os sinais em 53,4 e 43,4 ppm referentes à metila (OCH_3) e ao grupo metileno (CH_2), respectivamente.

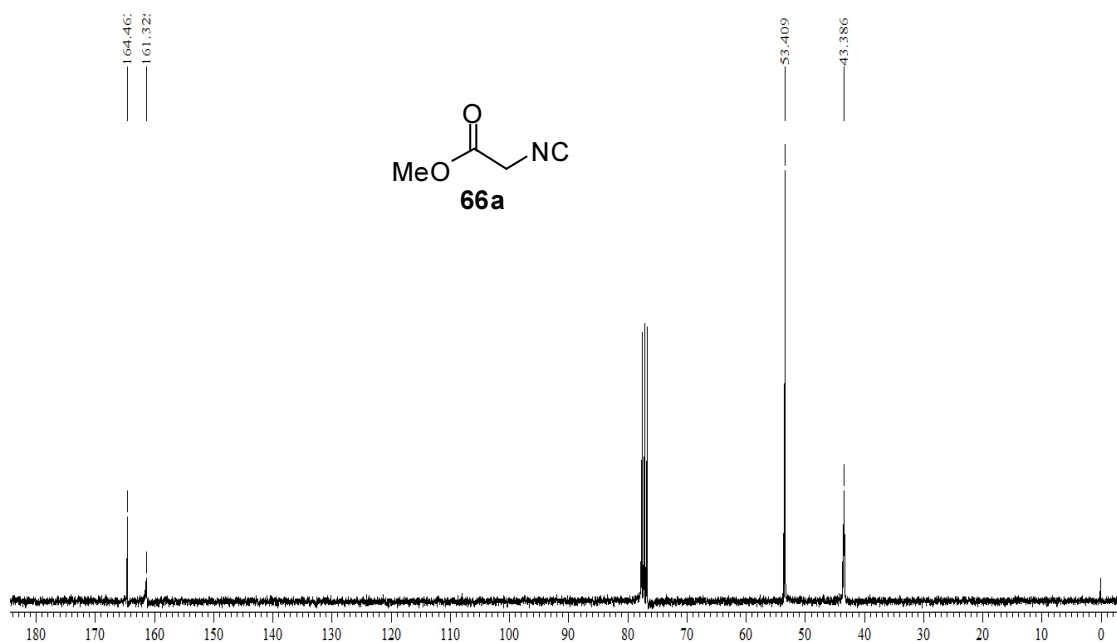


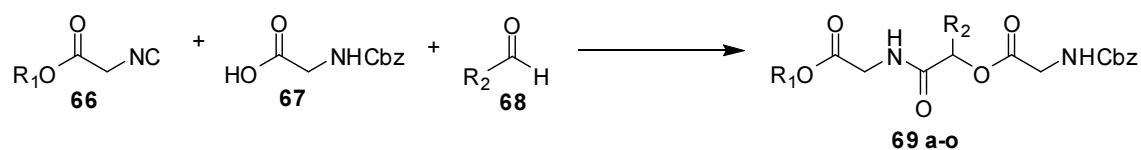
Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do isocianoacetato de metila **66a**.

3.2. Reações de Passerini

Com o isocianeto em mãos, partiu-se para a síntese das α -aciloxicarboxamidas a partir das reações de Passerini. Estas foram assistidas por micro-ondas (MO), utilizando a metodologia desenvolvida em nosso grupo de pesquisa.⁵⁴ O procedimento utilizado consistiu em misturar os três reagentes: um ácido carboxílico (1 equiv.), um aldeído (1 equiv.) e um isocianeto (1 equiv.), sem o uso de solvente. Em seguida, a reação foi realizada, utilizando o reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.), em um frasco selado de 10 mL e temperatura fixa em 60 °C, durante 4 minutos.

Foram variados os aldeídos utilizados nessa etapa e assim foram obtidos os resultados descritos na Tabela 3. Em algumas reações, utilizou-se o isocianoacetato de etila **66b**, que estava disponível no laboratório. Porém sua quantidade foi insuficiente para prosseguir com os estudos, sendo realizada três reações. Todas as outras foram realizadas utilizando o isocianoacetato de metila **66a** sintetizado anteriormente.

⁵⁴ Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *22*, 462.

Tabela 3. Resultados obtidos na primeira etapa da rota sintética: reação de Passerini.

Entrada	R ₁	R ₂	Composto	Condições Experimentais*	Rendimento (%)**
1	Me	<i>i</i> -Pr	69a	Método A	90
2	Et	<i>i</i> -Pr	69b	Método A	94
3	Me	Pr	69c	Método A	95
4	Et	<i>i</i> -Bu	69d	Método A	85
5	Me	<i>i</i> -Bu	69e	Método A	97
6	Me	H	69f	Método A	-
7	Me	H	69f	Método B	-
8	Me	Ph	69g	Método A	70
9	Me	<i>o</i> -OMePh	69h	Método A	71
10	Me	<i>m</i> -OHPh	69i	Método A	-
11	Me	<i>p</i> -N(Me) ₂ Ph	69j	Método A	-
12	Et	<i>p</i> -NO ₂ Ph	69k	Método A	78
13	Me	<i>o</i> -ClPh	69l	Método A	70
14	Me	<i>p</i> -ClPh	69m	Método A	65
15	Me	<i>p</i> -FPh	69n	Método A	53
16	Me	<i>p</i> -FPh	69n	Método B	55
17	Me	<i>p</i> -BrPh	69o	Método A	52
18	Me	<i>p</i> -BrPh	69o	Método B	58
19	Me	Piperonal	69p	Método A	-
20	Me	Piperonal	69p	Método B	-

* Método A: MO, 60 °C, 4 minutos. Método B: MO, 120 °C, 4 minutos. ** Rendimento do produto isolado após purificação em coluna cromatográfica.

Os compostos preparados foram purificados em coluna cromatográfica e tiveram suas estruturas elucidadas por espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C.

Analisando os resultados obtidos na Tabela 3, observa-se que a maioria dos rendimentos obtidos foram bons, alguns acima de 90%. Mas em alguns casos a reação não ocorreu. Quando foram utilizados aldeídos aromáticos substituídos com grupos doadores de elétrons, com exceção do grupo

metoxila, a reação não funcionou, mesmo após mudar as condições experimentais, aumentando a temperatura (método B), mostrando assim uma limitação dessa reação.

A partir dos espectros de RMN ^1H , é possível comprovar que os produtos esperados foram obtidos. Algumas evidências importantes são o sinal do hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico, além dos dois sinais largos referentes aos hidrogênios ligados aos dois nitrogênios da molécula (NH). Para exemplificar as análises realizadas, serão discutidas as atribuições dos sinais nos espectros de Ressonância Magnética Nuclear para dois compostos obtidos. No primeiro foi utilizado um aldeído alifático na reação e no segundo foi utilizado um aldeído aromático.

No espectro de RMN ^1H do composto **69c** (Figura 18), observa-se em 7,34 ppm um simpleto referente aos hidrogênios do anel aromático da molécula. Em 7,03 e 5,58 ppm, notam-se dois simpletos largos referentes aos hidrogênios ligados aos átomos de nitrogênio (N-H). Em 5,25 ppm, observa-se um tripleto, $J = 5,9$ Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico. Em 5,11 ppm, observam-se dois dupletos, $J = 14,8$ Hz, cada um com integração 1, referentes aos hidrogênios ligados ao carbono benzílico (CH_2).

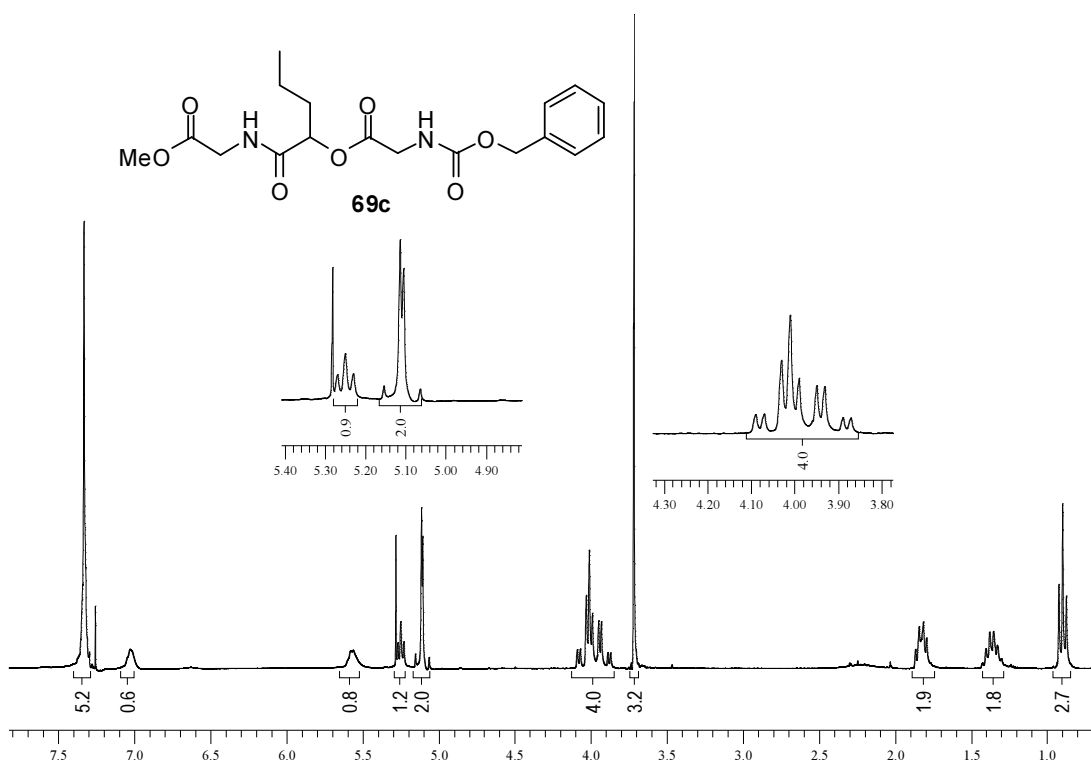


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69c**.

Continuando a análise da molécula **69c**, em 4,06 ppm e 3,92 ppm encontram-se dois duplos dupletos, $J = 6,0$ e $18,2$ e $J = 5,4$ e $18,1$, que são referentes aos sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos dos dois grupos metilenos (CH_2) ligados aos átomos de nitrogênio. Em 3,71 ppm, observa-se um simpleto com integração 3 referente aos hidrogênios da metila do grupo éster (OCH_3). Finalmente, em 1,82 ppm e 1,37 ppm observam-se um quadrupeto, $J = 7,3$ Hz, e um sextupeto, $J = 7,5$ Hz, cada um com integração 2, referentes aos hidrogênios dos dois grupos metilenos (CH_2) do grupo propila, onde o sinal em 1,82 ppm é do CH_2 ligado ao centro estereogênico ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). O sinal em 0,90 ppm é um tripleto, $J = 7,3$ Hz, atribuído aos hidrogênios da metila do grupo propila ($\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Tabela 4. Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69c**.

δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
7,34	5	Simpleto	CH's aromáticos	-
7,03	1	Simpleto largo	NH	-
5,58	1	Simpleto largo	NH	-
5,25	1	Tripleto	CH	5,9
5,11	2	2 Dupletos	CH_2	12,2
4,06	2	Duplo-dupletos	CH_2	6,0 e 18,1
3,92	2	Duplo-dupletos	CH_2	5,4 e 18,1
3,71	3	Simpleto	CH_3	-
1,82	2	Quadrupletos	CH_2	7,3
1,37	2	Sextupletos	CH_2	7,5
0,9	3	Tripleto	CH_3	7,3

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 19) do composto **69c**, as principais evidências são o pico do carbamato em 156,9 ppm, os picos das três carbonilas em 170,0 ppm, 170,0 e 169,0 ppm e do carbono do centro estereogênico em 74,6 ppm.

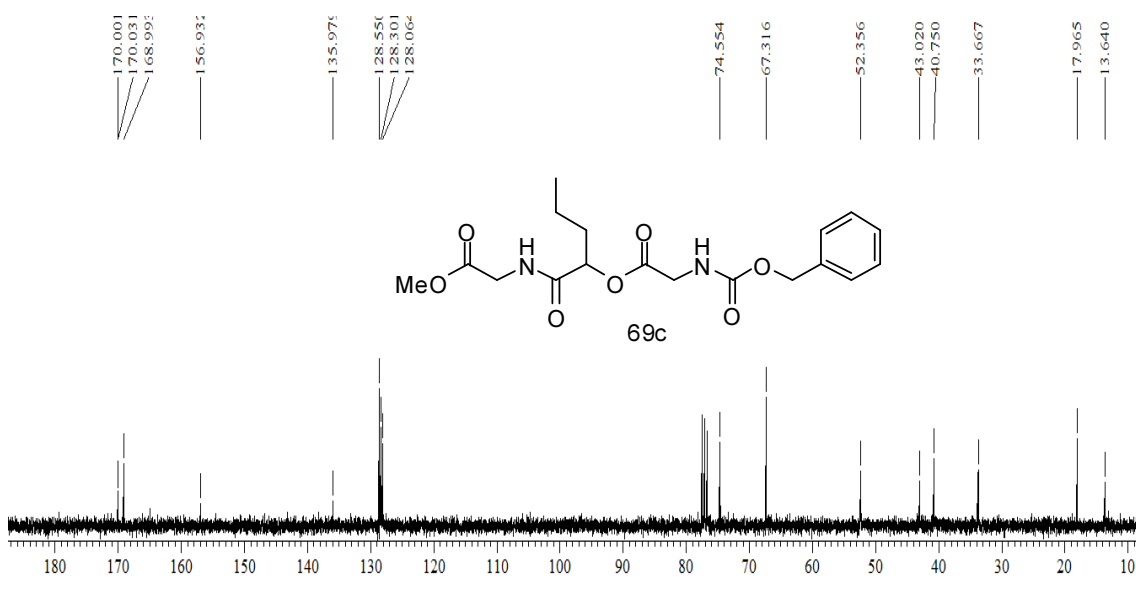
**Figura 19.** Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69c**.

Tabela 5. Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69c**.

δ_c (ppm)	Número de carbonos	Carbono correspondente
170,0	1	C=O
170,0	1	C=O
169,0	1	C=O
156,9	1	C=O (carbamato)
136,0	1	Aromático (C quaternário)
128,6	2	Aromáticos
128,3	1	Aromático
128,1	2	Aromáticos
74,6	1	CH (centro estereogênico)
67,3	1	O-CH₂Ph
52,3	1	O-CH₃
43,0	1	N-CH₂
40,7	1	N-CH₂
33,7	1	CH₂
18,0	1	CH₂
13,6	1	CH₃

Já no espectro de RMN ^1H do composto **69j**, observam-se dois dupletos em 8,16 e 7,61 ppm, $J = 8,8$ e $8,5$ Hz, referentes aos hidrogênios aromáticos do anel contendo o grupo nitro na posição para. Em 7,33 ppm, observa-se um simpleto referente aos hidrogênios do outro anel aromático que compõe a molécula. Em 7,42 e 5,62 ppm, observam-se dois simpletos largos referentes aos hidrogênios ligados a átomos de nitrogênio (N-H). Em 6,24 ppm, observa-se um simpleto referente ao hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico.

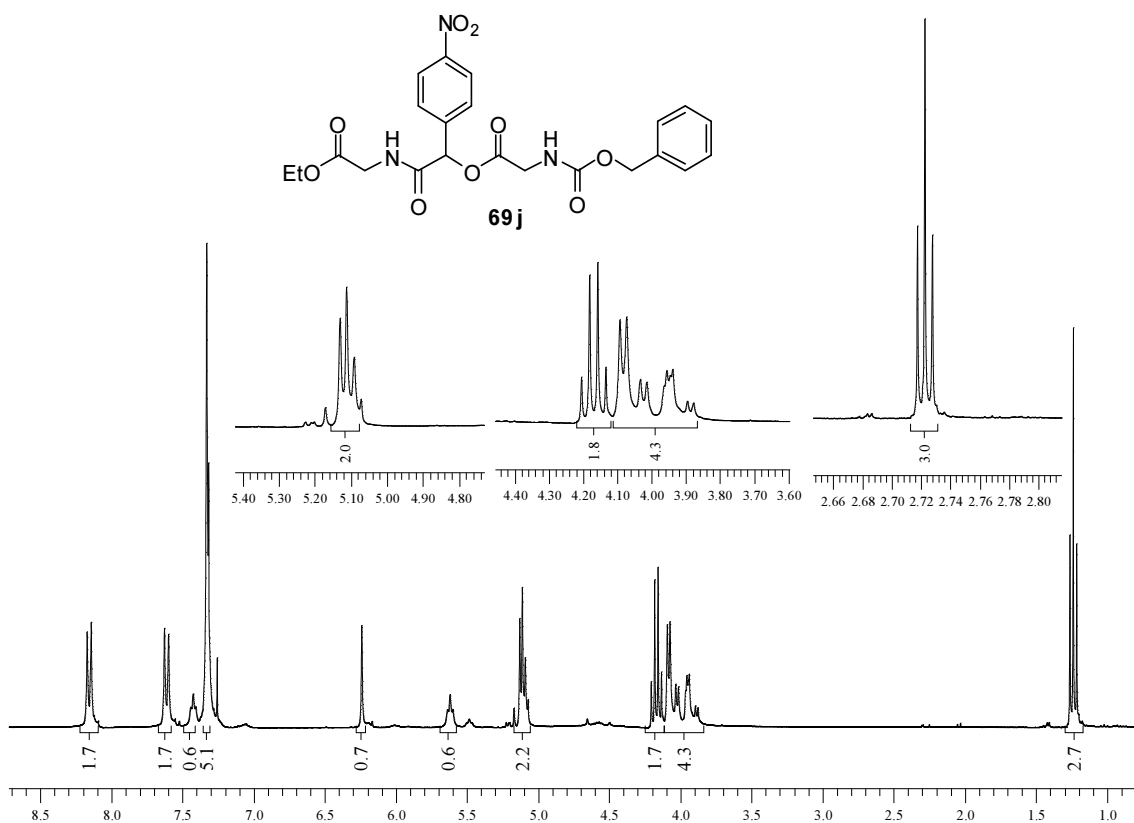


Figura 20. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69j**.

Continuando com a análise da Figura 20, em 5,12 ppm observam-se dois dupletos, $J = 12,0$ Hz, referentes aos hidrogênios ligados ao carbono benzílico (CH_2). Em 4,17 ppm, nota-se um quadrupeto, $J = 7,1$ Hz, referente aos hidrogênios ligados ao metileno do grupo etila do éster. Em 4,05 ppm e 3,93 ppm, encontram-se dois duplos dupletos, $J = 5,9$ e $17,9$ e $J = 6,4$ e $20,4$ Hz, que são referentes aos sinais dos hidrogênios ligados aos carbonos dos dois grupos metilenos (CH_2) ligados aos átomos de nitrogênio. Finalizando a análise, o triplete, $J = 7,2$ Hz, em 1,23 ppm, é referente aos hidrogênios ligados ao carbono da metila do grupo etila do éster.

Tabela 6. Dados de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69j**.

δ_{H}	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios correspondentes	J (Hz)
8,16	2	Dupleto	Aromático	8,8
7,61	2	Dupleto	Aromático	8,5
7,33	1	Tripleto	N-H	5,2
7,42	5	Simpleto	Aromático	-
6,24	1	Simpleto	C-H (centro estereogênico)	-
5,62	1	Tripleto	N-H	5,5
5,12	2	Duplo-dupleto	CH_2	5,7 e 11,9
4,17	2	Quadrupeto	CH_2	7,1
4,05	2	Duplo-dupleto	CH_2	5,9 e 17,9
3,93	2	Duplo-dupleto	CH_2	6,4 e 20,4
1,23	3	Tripleto	CH_3	7,2

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 21) do composto **69j**, as principais evidências que comprovam a formação do produto são o pico do carbamato em 157,1 ppm, os picos das três carbonilas em 169,4 ppm, 168,3 e 167,4 ppm e do carbono do centro estereogênico em 74,7 ppm.

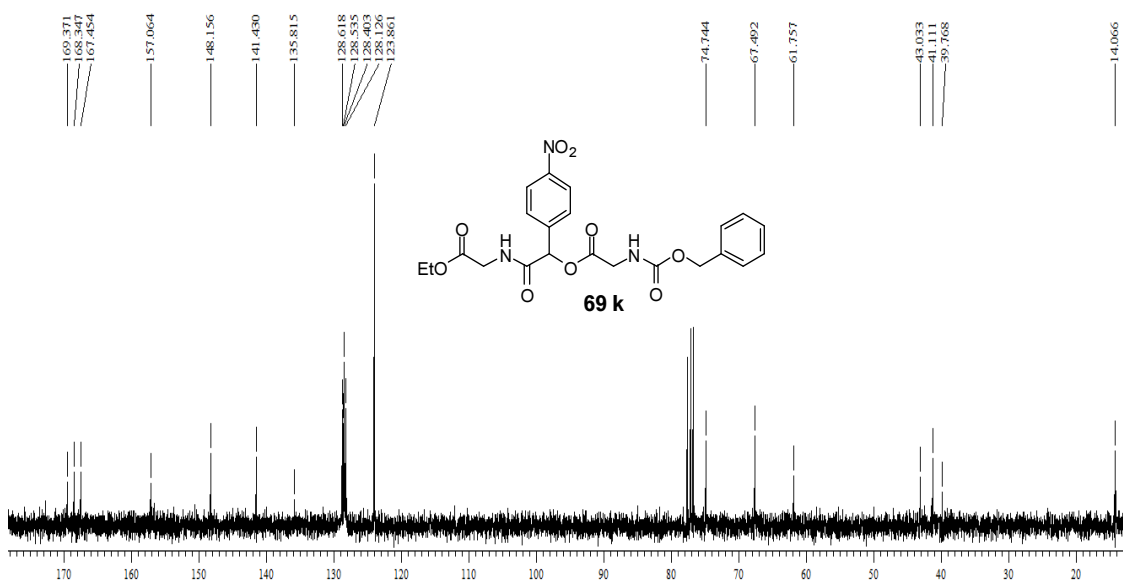
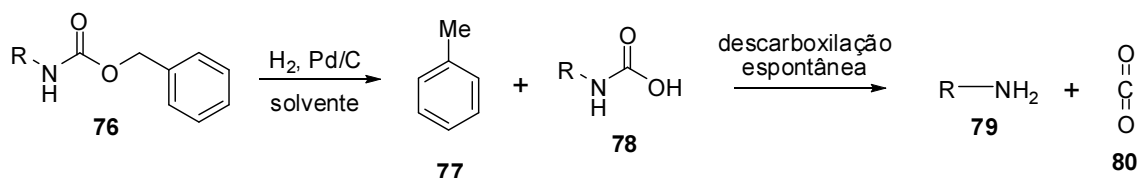


Tabela 7. Dados de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69j**.

δ_c (ppm)	Número de carbonos	Carbono correspondente
169,4	1	C=O
168,3	1	C=O
167,4	1	C=O
157,1	1	C=O (carbamato)
148,1	1	Aromático (C quartenário)
141,4	1	Aromático (C quartenário)
135,8	1	Aromático
128,6	2	Aromático
128,5	2	Aromático
128,4	1	Aromático
128,2	2	Aromático
123,9	2	Aromático
74,7	1	CH (centro estereogênico)
67,5	1	O-CH ₂ Ph
61,7	1	CH ₂
43,0	1	CH ₂
41,1	1	N-CH ₂
39,8	1	N-CH ₂
14,1	1	CH ₃

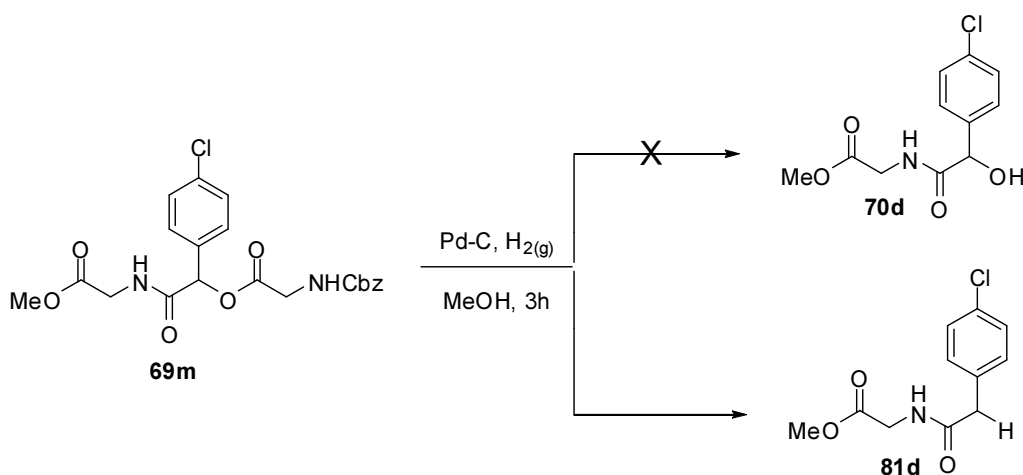
3.3. Reações de Clivagem

A clivagem do grupo protetor Cbz (benziloxycarbonila) foi feita a partir da hidrogenólise catalítica mediada por catalisador de paládio suportado em carbono, na presença de hidrogênio molecular. Essa reação ocorre devido a natureza da ligação carbono benzílico-oxigênio, enfraquecida, quando comparada a outras ligações C-O, pela presença do anel aromático. O processo proposto para a clivagem do grupo Cbz está descrito no Esquema 23, onde são formados tolueno e CO_2 .



Esquema 23. Processo de clivagem do grupo Cbz.

Como já foi dito anteriormente na página 28, o produto esperado em uma clivagem do grupo Cbz, a amina **79**, não foi obtido nas α -aciloxicarboxamidas estudadas. Inicialmente, foi feito um teste para confirmar se a clivagem inesperada do grupo éster iria se repetir em com outros padrões de substituições no carbono assimétrico. Então foi realizada a clivagem de uma molécula cujo grupo R_2 fosse aromático, nesse caso o *p*-clorobenzaldeído, como está descrito no Esquema 24.



Esquema 24. Clivagem da α -aciloxicarboxamida **69m**.

O resultado obtido nessa reação foi surpreendente. A clivagem do grupo éster ocorreu, provando que o resultado obtido inicialmente não foi um evento isolado. Mas o produto obtido não foi o produto **70d**. Obteve-se o produto **81d**, que não contém o grupo hidroxila.

Como o grupo hidroxila nessa posição é importante para a próxima etapa da rota sintética, a reação foi realizada novamente variando-se as condições experimentais para tentar isolar o produto **70d**. A reação foi então realizada variando-se o tempo reacional para vinte minutos. Novamente, obteve-se o produto **81d**. Com isso, diminuiu-se o tempo de reação para um

minuto. Nessa condição, foi possível isolar o produto **70**, com rendimento quantitativo.

A partir da análise dos espectros, é possível diferenciar claramente as duas moléculas obtidas (**70d** e **81d**). A principal evidência é a mudança no valor de deslocamento do hidrogênio ligado ao carbono substituído com o anel aromático. Somado a esse fato, a integração do pico muda de 1 hidrogênio para 2, comprovando que é formado um CH₂. No espectro de RMN ¹H do composto **70d** (Figura 22), observa-se em 5,06 ppm um simpleto referente ao hidrogênio citado acima (pico destacado em vermelho), mas no espectro de RMN ¹H do composto **81d** (Figura 23), esse pico aparece em 3,62 ppm, como um simpleto (destacado em verde), fato que também sugere a ausência do grupo OH.

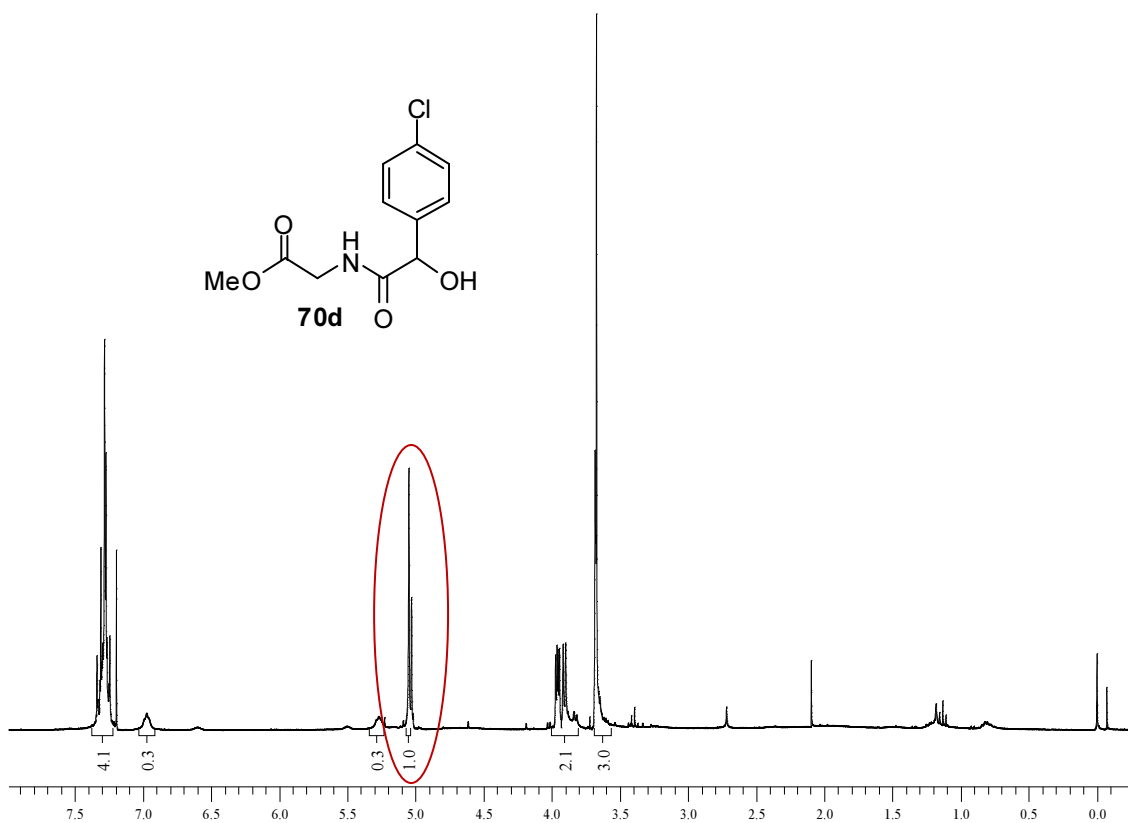
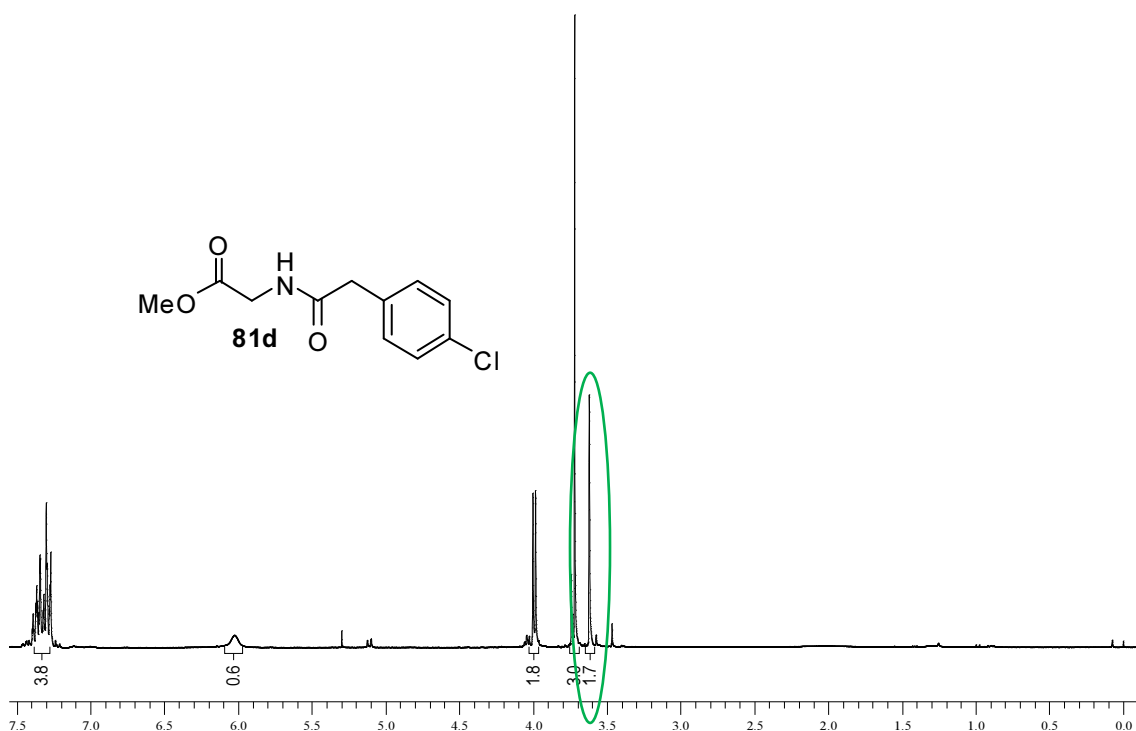
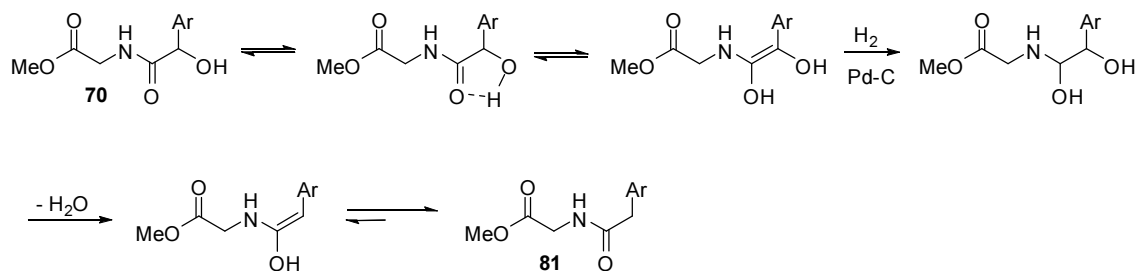


Figura 22. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **70d**.



Analisando os resultados obtidos nessa reação, observa-se que, ao que tudo indica, para formar o produto **81** (sem a hidroxila), o mecanismo passa pelo produto **70** (com a hidroxila). Uma proposta mecanística de como a clivagem do grupo OH ocorre, levando ao produto **81**, está descrita no Esquema 25. Existem trabalhos⁵⁵ onde ocorre a clivagem do grupo hidroxila em moléculas similares ao produto **70**, com grupo Ar ligado ao mesmo carbono do grupo OH, usando a mesma metodologia: H_2 e Pd-C.



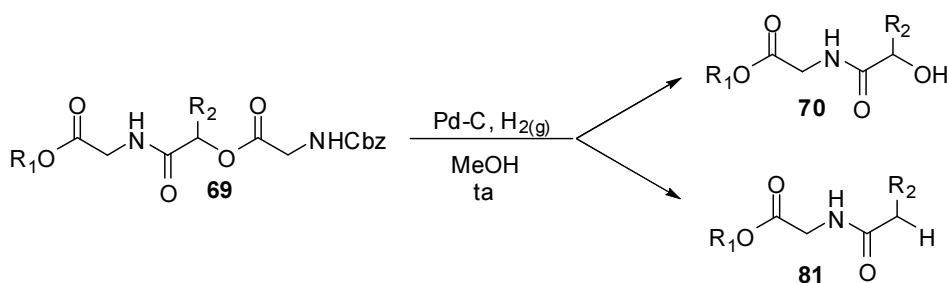
Esquema 25. Proposta para clivagem do grupo OH.

A partir desse resultado, onde o tempo de reação foi de apenas 1 minuto, realizou-se um estudo para confirmar se isso também se repetia na

⁵⁵ (a) Khan, A. M.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2649. (b) Garbisch, E. W.; Schreder, L.; Frankel, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4233. (c) Neidigh, K. A.; Kingston, D. G. I.; Lewis, N.G.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 791. (d) Wilby, A. H.; Entwistle, I. D.; *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129.

clivagem de outras α -aciloxicarboxamidas, contendo grupos R_2 diversificados (alifáticos, fenila e fenila substituído com grupo retirador e doador de elétrons). Esse resultado não se repetiu para nenhuma das moléculas estudadas até então, obtendo-se apenas o material de partida. Em seguida, repetiram-se as clivagens dessas mesmas moléculas aumentando o tempo de reação para três horas. Para as moléculas contendo grupo R_2 alifático, obteve-se apenas a molécula **70** e para as moléculas contendo grupo R_2 aromático, com exceção do grupo p -ClPh, obteve-se apenas a molécula **81** (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados obtidos na clivagem das α -aciloxicarboxamidas.



Entrada	R_1	R_2	Produto**	Tempo
1	Et	<i>i</i> -Pr	70a	3h
2	Et	<i>i</i> -Pr	NR	1 min
3	Me	Pr	70b	3h
4	Me	Pr	NR	1 min
5	Et	<i>i</i> -Bu	70c	3h
6	Et	<i>i</i> -Bu	NR	1 min
7	Me	Ph	81a	3h
8	Me	Ph	NR	1 min
9	Me	<i>o</i> -OMePh	81b	3h
10	Me	<i>o</i> -OMePh	NR	1 min
11	Et	<i>p</i> -NO ₂ Ph*	81c	3h
12	Et	<i>p</i> -NO ₂ Ph*	NR	1 min
13	Me	<i>p</i> -ClPh	81d	3h
14	Me	<i>p</i> -ClPh	70d	1 min

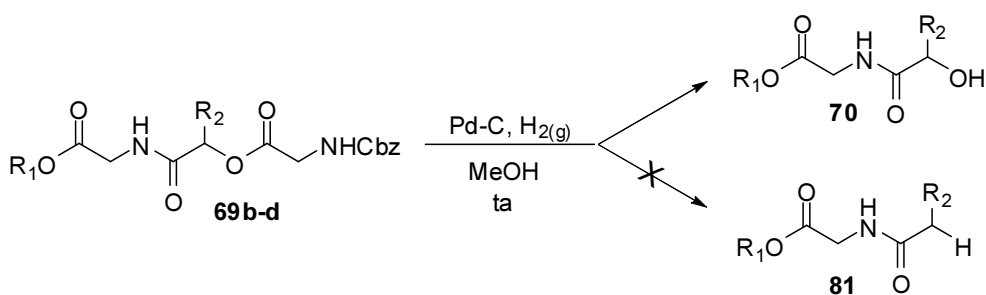
*Nessas condições, o grupo NO₂ é reduzido a NH₂. ** NR = não reagiu.

Os rendimentos dos produtos brutos foram quantitativos, levando à formação de material com pureza aceitável de acordo com a análise por RMN.

Na tentativa de encontrar o tempo de reação exato em que ocorre a clivagem, ou seja, o tempo mínimo necessário para que todo o reagente seja convertido no produto e também buscar o tempo de reação em que seja possível isolar moléculas **70** com grupos R₂ aromáticos (já que isso só foi possível na molécula com grupo R₂ igual a *p*-ClPh), foi realizado um estudo dessas reações. Em determinados intervalos de tempo, durante as reações, foram feitas placas cromatográficas (CCD) e assim acompanhou-se o desenvolvimento das reações, até que todo reagente fosse consumido.

Nas moléculas contendo grupo R₂ alifático, o tempo mínimo para que a reação terminasse foi de 50 minutos. As placas cromatográficas foram feitas em intervalos de 10 minutos até que todo o reagente foi consumido. O produto **81** não foi obtido nessas reações, mesmo após 24 h de reação, indicando que a presença do anel aromático é essencial para a formação do composto **81**. A Tabela 9 mostra os resultados obtidos.

Tabela 9. Resultados obtidos na clivagem das α -aciloxicarboxamidas contendo grupo R₂ alifático.

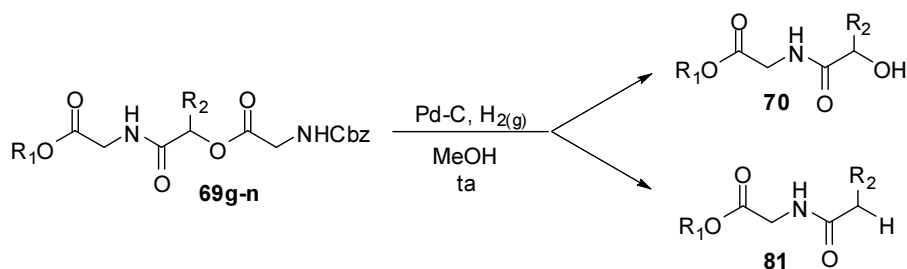


Entrada	R ₁	R ₂	Tempo (min)	Produto*
1	Et	<i>i</i> -Pr	10-40	NR
2	Et	<i>i</i> -Pr	50	70a
3	Me	Pr	10-40	NR
4	Me	Pr	50	70b
5	Et	<i>i</i> -Bu	10-40	NR
6	Et	<i>i</i> -Bu	50	70c

* NR = não reagiu. ** Rendimentos dos produtos brutos foram quantitativos.

Já nas moléculas contendo grupo R₂ aromático, o tempo mínimo foi de 10-11 minutos, para os primeiros casos. As placas cromatográficas foram feitas

em intervalos de 1 minuto, até que todo reagente fosse consumido. A Tabela 10 mostra os resultados obtidos. No caso da molécula contendo o grupo R₂ igual a *p*-NO₂Ph, o grupo nitro foi reduzido para amina antes que ocorresse a clivagem da molécula. Nas moléculas contendo grupos R₂ fenila ou fenila substituída com grupos doadores de elétrons (OMe e NH₂), não foi possível isolar o produto **70**, apenas o produto **81**. Nas moléculas contendo grupo R₂ fenila substituída por halogênio (cloro, bromo e flúor) foi possível isolar tanto o produto **70**, como o produto **81**, mostrando que a natureza eletrônica do grupo fenila do carbono assimétrico influencia no mecanismo da clivagem. De acordo com os resultados obtidos, grupos doadores de elétrons no anel aromático favorecem a obtenção do produto de clivagem da hidroxila (**81**), enquanto que grupos retiradores de elétrons dificultam esta clivagem.

Tabela 10. Resultados obtidos na clivagem das α -aciloxicarboxamidas contendo grupo R_2 aromáticos.

Entrada	R_1	R_2	Tempo (min)	Produto**
1	Me	Ph	2-10	NR
2	Me	Ph	11	81a
3	Me	<i>o</i> -OMePh	2-10	NR
4	Me	<i>o</i> -OMePh	11	81b
5	Et	<i>p</i> -NO ₂ Ph	2-10	NR
6	Et	<i>p</i> -NO ₂ Ph*	11	81c
7	Me	<i>p</i> -ClPh	1	70d
8	Me	<i>p</i> -ClPh	20	81d
9	Me	<i>o</i> -ClPh	3	70e
10	Me	<i>o</i> -ClPh	20	81e
11	Me	<i>p</i> -BrPh	5	70f
12	Me	<i>p</i> -BrPh	20	81f
13	Me	<i>p</i> -FPh	1-10	NR
14	Me	<i>p</i> -FPh	15	NR
15	Me	<i>p</i> -FPh	20	NR
16	Me	<i>p</i> -FPh	25	NR
17	Me	<i>p</i> -FPh	30	NR
18	Me	<i>p</i> -FPh	40	NR
19	Me	<i>p</i> -FPh	50	NR
20	Me	<i>p</i> -FPh	60	70g
21	Me	<i>p</i> -FPh	3h	81g

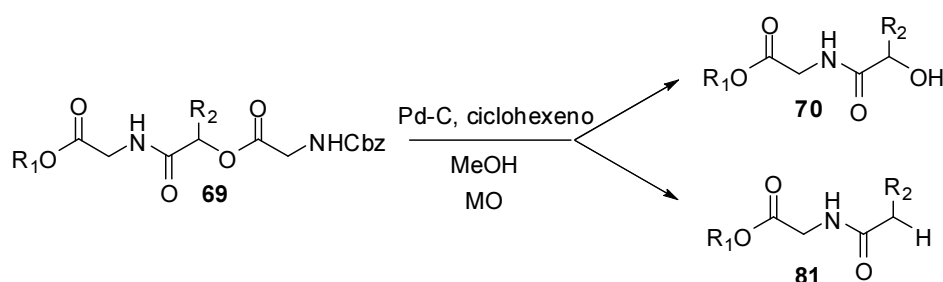
*Nessas condições, o grupo NO₂ é reduzido a NH₂. ** NR = não reagiu.

*** Rendimentos dos produtos brutos foram quantitativos.

Com as condições experimentais estabelecidas para as diversas moléculas sintetizadas nessa etapa, foi realizado um estudo para adaptar essas reações de clivagem, que até então estavam sendo feitas à temperatura ambiente, para o micro-ondas. A reação foi feita no reator de micro-ondas,

usando ciclohexeno como fonte de H₂, paládio como catalisador e metanol como solvente.⁵⁶ Variou-se o tempo e a temperatura utilizados na reação, até encontrar as condições ideais. As reações foram acompanhadas por placas cromatográficas (CCD). Primeiramente, a reação foi realizada para uma molécula contendo o grupo R₂ alifático (nesse caso, o grupo *i*-Pr) e em seguida para uma molécula contendo o grupo R₂ aromático (nesse caso o Ph).

Tabela 11. Resultados obtidos para as clivagens em micro-ondas das α-aciloxicarboxamidas.



Entrada	R ₁	R ₂	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Produto*
1	Et	<i>i</i> -Pr	40	1-10	NR
2	Et	<i>i</i> -Pr	50	1-10	NR
3	Et	<i>i</i> -Pr	60	1-10	NR
4	Et	<i>i</i> -Pr	70	1-10	NR
5	Et	<i>i</i> -Pr	80	1	NR
6	Et	<i>i</i> -Pr	80	5	70a
7	Me	Ph	40	1-5	NR
8	Me	Ph	50	1-5	NR
9	Me	Ph	60	1-5	NR
10	Me	Ph	70	1-5	NR
12	Me	Ph	80	1	81a

* NR = não reagiu. ** Rendimentos dos produtos brutos foram quantitativos.

Como é observado na Tabela 11, para a molécula contendo grupo R₂ igual a *i*-Pr, inicialmente as reações foram realizadas a 40 °C por 1 minuto. Na medida em que o material de partida não reagiu, aumentou-se o tempo de reação para 5, e em seguida 10 minutos. Ainda assim não foi observado produto nas placas cromatográficas, apenas a mancha do reagente. Em

⁵⁶ Graga, M. C.; Taddei, M.; Varchi, G.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5191.

seguida, aumentou-se a temperatura da reação para 50 °C e repetiu-se o mesmo procedimento em relação ao tempo de reação. Repetiu-se esse processo até que todo o reagente fosse convertido em produto. No caso da molécula contendo grupo R₂ igual a *i*-Pr, a condição experimental ideal para que a clivagem ocorresse foi temperatura de 80 °C e tempo reacional igual a 5 minutos. O produto **81** não foi obtido nessas condições, mesmo após uma hora de reação.

No caso da molécula contendo grupo R₂ igual a Ph, seguiu-se o mesmo procedimento, mas aumentou-se o tempo só até 5 minutos, em cada temperatura. Mudou-se a abordagem nesse caso, porque em temperatura ambiente a clivagem dessa molécula ocorre em 11 minutos e como um dos objetivos de se realizar essas reações em micro-ondas é melhorar as condições experimentais, reduzindo o tempo, a reação foi feita em tempos menores que 10 minutos. Nesse caso, a condição experimental ideal foi temperatura de 80 °C e tempo de 1 minuto. O produto obtido foi o **81** sendo que o **70** não foi detectado nestas condições.

Analisando os resultados obtidos, observa-se que o micro-ondas reduziu o tempo de reação nos dois casos estudados, principalmente no caso da molécula com grupo R₂ igual a *i*-Pr, que antes era 50 minutos e com o micro-ondas diminuiu para 5 minutos.

As moléculas sintetizadas a partir da clivagem das α -aciloxicarboxiamidas, em sua maioria, não foram encontradas na literatura, ou seja, essa é a primeira vez que elas estão sendo sintetizadas. As únicas moléculas descritas na literatura estão representadas na Figura 24.

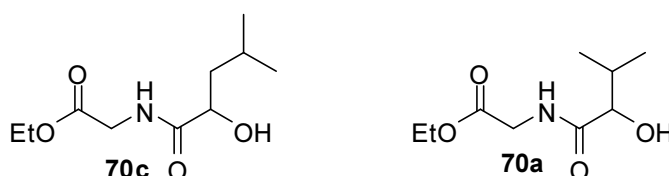
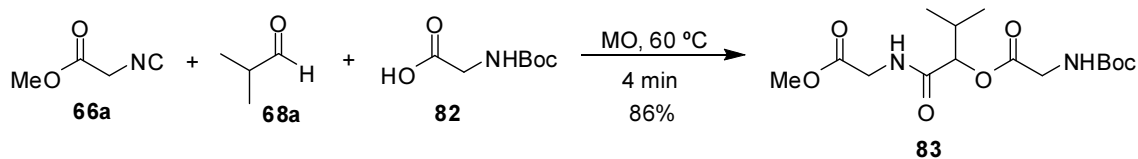


Figura 24. Moléculas encontradas na literatura.⁵⁷

Na tentativa de entender e explicar a clivagem inesperada do grupo éster nos produtos da reação de Passerini, mudou-se o grupo protetor da

⁵⁷ (a) Bramson, H. N.; Thomas, N. E.; Kaiser, E. T.; *J. Bio. Chem.* **1985**, 260, 15452. (b) Shapiro, N.; Vigalok, A.; *Angew. Chem.* **2008**, 120, 2891.

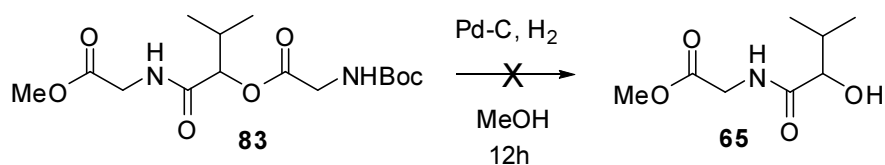
amina, usando-se o ácido Boc-glicina no lugar do ácido Cbz-glicina (Esquema 26).



Esquema 26. Reação de Passerini usando Boc-glicina.

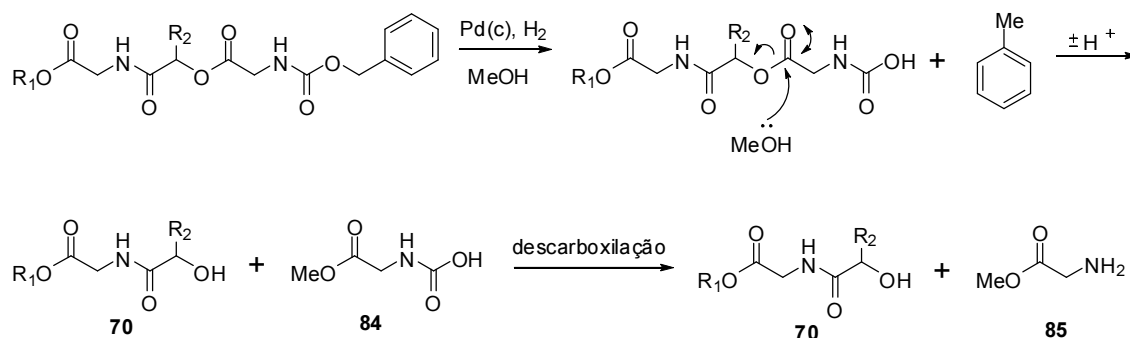
Em seguida, tentou-se clivar a α -aciloxicarboxamida **83** obtida na reação de Passerini, usando a mesma metodologia que estava sendo usada até então: catalisador de paládio suportado em carbono, na presença de hidrogênio molecular e metanol como solvente (Esquema 27). Essa metodologia não cliva o grupo protetor Boc, mas o resultado dessa reação ajudaria a entender a clivagem inesperada do grupo éster, pois assim saberíamos se o grupo protetor Cbz influenciaria no mecanismo da clivagem.

Caso ocorra a clivagem do éster do composto **83** usando a metodologia descrita a cima, significa que o grupo protetor não participa da clivagem. Mas se for obtido apenas o material de partida significa que o grupo Cbz nessa posição é fundamental e participa do mecanismo de clivagem.



Esquema 27. Tentativa de clivagem do produto da reação de Passerini contendo o grupo protetor Boc.

Como é observado no Esquema 27, nessas condições experimentais, não ocorreu a clivagem do produto **83**, obtendo-se apenas o material de partida. Conclui-se que a clivagem do grupo protetor Cbz é parte importante do mecanismo de clivagem do éster. A partir desse resultado e do estudo metodológico da reação de clivagem, foi proposto um mecanismo para as reações onde são formadas as moléculas contendo o grupo hidroxila em sua estrutura (Esquema 28).



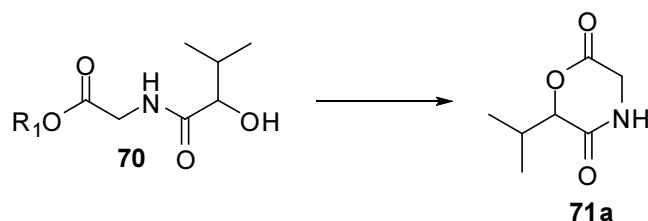
Esquema 28. Mecanismo proposto para a reação de clivagem do éster.

Esse mecanismo é apenas uma suposição do que pode ser formado nessa reação, ainda não foi possível realizar nenhuma análise que confirmasse essa proposta. Nessa proposta, inicialmente ocorreria a formação do tolueno e na etapa seguinte, o metanol do meio reage com o grupo éster glicina, ocorrendo uma transesterificação e formando os produtos **70** e **84**. Em seguida, pode ocorrer a descarboxilação do composto **84**, levando ao metil glicinato **85**.

Um problema dessa proposta mecanística é o fato de que não é observado nenhuma evidência da formação do composto **85** nas placas cromatográficas e nos RMN de ^1H e ^{13}C . Uma explicação para isso é que esse composto complexa com o paládio e fica retido na Celite durante a filtração.

3.4. Ciclização para formação das 2,5-dicetomorfolinas

Juntamente com as reações referentes à segunda etapa da rota sintética, foram testadas diversas metodologias para a terceira etapa da rota, reação de ciclização. Inicialmente, foram usadas condições experimentais mais brandas, como temperatura ambiente. Em seguida, variaram-se diversos fatores na reação, como temperatura, catalisador, tempo e solvente. A Tabela 12 descreve algumas das metodologias usadas.

Tabela 12. Condições experimentais testadas na 3^a etapa da rota sintética.

Entrada	Solvente	R ₁	Aditivo	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)**
1	CH ₂ Cl ₂	Me	<i>p</i> -TsOH (1,5 eq) ⁵⁸	t.a.	24	NR
2	CH ₂ Cl ₂	Me	<i>p</i> -TsOH (1,5 eq)	t.a.	48	NR
3	CHCl ₃	Et	<i>p</i> -TsOH (1,5 eq)	70 *	48	NR
4	CHCl ₃	Et	CH ₃ SO ₃ H (30%)	70 *	72	NR
5	CHCl ₃	Et	CH ₃ SO ₃ H (30%)	70 *	48	NR
6	CH ₃ CN	Me	NbOPO ₄ (30%)	80 *	24	NR
7	CH ₂ Cl ₂	Et	NEt ₃ (5%) ³⁰	t.a.	24	NR
8	Dioxano	Me	K ₂ CO ₃ (5 eq)	120*	48	NR

* Reações foram feitas em refluxo. ** NR = não reagiu.

Em todas as tentativas mostradas na Tabela 12 obteve-se apenas o material de partida recuperado. Nas primeiras 5 entradas, foram utilizadas condições ácidas, que são as mais utilizados nesse tipo de reação. Devido à falta de resultados positivos, buscaram-se novas condições. Primeiramente, manteve-se o caráter ácido do aditivo, usando o NbOPO₄, que está se tornando cada vez mais um interessante reagente, devido a suas fortes propriedades de ácido.^{59,60} O valor de acidez de Hammett (*H*_o) do NbOPO₄ é ≤

⁵⁸ Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.; *Org. Lett.* **2010**, 12, 3058.

⁵⁹ Nowak, I.; Ziolk, M.; *Chem. Rev.* **1999**, 99, 3603.

⁶⁰ Ziolk, M.; *Catal. Today* **2003** 78, 47.

-8,2, com uma maior proporção Lewis/Bronsted de sítios ácidos.⁶¹ Como essa tentativa também foi frustrada, foram testadas condições experimentais básicas, que também não formaram o produto esperado.

Em seguida, a reação foi testada em micro-ondas, adaptando algumas das metodologias já utilizadas na Tabela 12 e outras metodologias novas, na esperança de que condições experimentais mais drásticas levassem ao produto final desejado. A Tabela 13 descreve as condições experimentais testadas.

Nas entradas 12-18, foi usado como catalisador da reação um catalisador ácido sólido de sílica-alumina amorfo, com uma rede aleatória, tridimensional de tetraedros de sílica e alumina interligados. As evidências sobre a origem da acidez desse catalisador são inconclusivas, mas a teoria mais aceita e compartilhada na comunidade científica é de que a acidez de Brønsted é devida aos íons de Al^{3+} tetraédricos na rede de sílica.^{62,63}

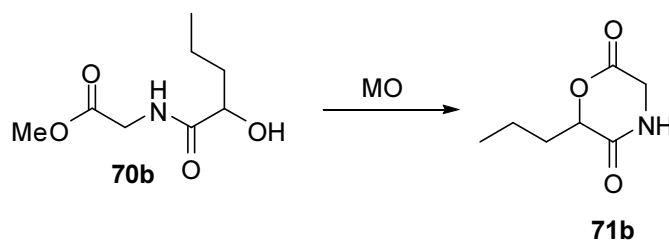
Nesses casos, os átomos de alumínio estão coordenados tetraedricamente entre si, compartilhando átomos de oxigênio com átomos de silício coordenados em tetraedros, levando ao surgimento de uma carga negativa, que pode ser compensada com um próton. Quanto mais isso ocorre na rede da sílica-alumina, maior vai ser a acidez de Brønsted.⁶⁴

⁶¹ Carniti, P.; Gervasini, A.; Biella, S.; Auroux, A.; *Catal. Today* **2006**, 118, 373.

⁶² Poduval, D. G.; *Tese de Doutorado*, Eindhoven University of Technology, **2011**, 16.

⁶³ Topsoe, H.; Candia, R.; Topsoe, N. Y.; Clausen, B. S.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, 93, 783.

⁶⁴ Corma, A.; Pariente, J. P.; Fornés, V.; Rey, F.; Rawlence, D.; *Appl. Catal.* **1990**, 63, 145.

Tabela 13. Condições experimentais testadas no micro-ondas.

Entrada	Solvente	Aditivo	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)*
1	CHCl ₃	<i>p</i> -TsOH (1,5 eq)	80	10	NR
2	CHCl ₃	<i>p</i> -TsOH (1,5 eq)	80	30	NR
3	CHCl ₃	<i>p</i> -TsOH (1,5 eq)	80	60	NR
4	DCE	TFA (10%) ⁶⁵	100	10	NR
5	DCE	TFA (10%)	100	30	NR
6	DCE	TFA (10%)	100	60	NR
7	Tolueno	-	150	30	NR
8	Tolueno	<i>p</i> -TsOH (1,5 eq)	150	30	NR
9	Tolueno	<i>p</i> -TsOH (50%)	150	60	NR
10	CH ₃ CN	NbOPO ₄ (30%)	80	30	NR
11	CH ₃ CN	NbOPO ₄ (30%)	100	60	NR
12	THF	Si-Al (50%)	100	1	NR
13	THF	Si-Al (50%)	100	5	NR
14	THF	Si-Al (50%)	100	10	NR
15	THF	Si-Al (50%)	100	30	NR
16	THF	Si-Al (50%)	150	10	NR
17	THF	Si-Al (50%)	150	30	NR
18	THF	Si-Al (50%)	150	60	NR

* NR = não reagiu.

Novamente o resultado esperado não foi obtido e isolou-se apenas o material de partida em todas as tentativas descritas na Tabela 13. Em seguida, usou-se como aditivo da reação uma argila mineral, que faz parte dos suportes sólidos. Foi utilizada a argila montmorillonita, K-10, que pertence à classe dos K-catalisadores derivados de um mineral de hidrosilicato de alumínio.

⁶⁵ Gunawan, S.; Petit, J.; Hulme, C.; *Acs. Comb. Sci.* **2012**, *14*, 160.

O K-10 é um catalisador ácido sólido, que se enquadra nos catalisadores ácidos verdes (seguem os princípios da química verde), pois oferece várias vantagens em relação aos catalisadores ácidos líquidos usuais, já que é um sólido, não-corrosivo, de baixo custo e facilmente reutilizável. Além disso, o K-10 é um material comercialmente disponível, ou seja, não precisa ser sintetizado, e pode ser utilizado sem qualquer pré-tratamento.^{66,68} O valor de acidez de Hammett (H_o) do K-10 é ~ -8 , indicando forte acidez.⁶⁷ Um fator primordial para o uso do K-10 como catalisador na ciclização da molécula **66** é o fato dele ser um ótimo catalisador em sínteses orgânicas assistidas por micro-ondas.⁶⁸

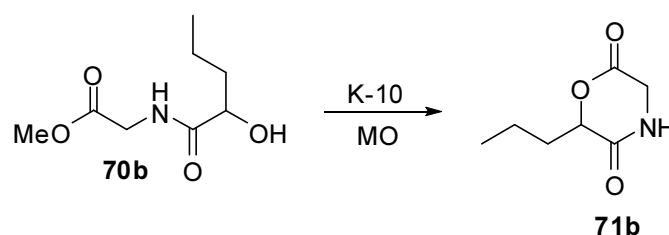
Como já foi dito anteriormente, o K-10 tem uma acidez superficial, isso ocorre devido aos grupos hidroxilas terminais e da interação entre oxigênios da sua estrutura secundária, que lhe confere um caráter ácido de Brønsted. Essa acidez também é decorrente da estrutura primária da argila, devido à presença de cátions metálicos, que atuam como sítios ácidos de Lewis.⁶⁹

⁶⁶ Abid, M.; Spaeth, A.; Török, B.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2191.

⁶⁷(a) Balogh, M.; László, P.; *Organic Chemistry Using Clays*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1993**; (b) Li, A.; Li, T.; Ding, T.; *Chem. Commun.* **1997**, 1389; (c) Szöllösi, G.; Török, B.; Baranyi, L.; Bartók, M.; *J. Catal.* **1998**, *179*, 619; (d) Kantam, M. L.; Choudary, B. M.; Reddy, C. V.; Rao, K. K.; Figueras, F.; *Chem. Commun.* **1998**, 1033; (e) Török, B.; London, G.; Bartók, M.; *Synlett* **2000**, 631; (f) Ebitani, K.; Ide, M.; Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Kaneda, K.; *Chem. Commun.* **2002**, 690; (g) Abid, M.; Török, B.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1797.

⁶⁸(a) Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2039; (b) Walla, P.; Kappe, C. O.; *Chem. Commun.* **2004**, *5*, 594; (c) Miyazawa, A.; Tanaka, K.; Sakakura, T.; Tashiro, M.; Tashiro, H.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A.; *Chem. Commun.* **2005**, 2104; (d) Loupy, A.; *Microwaves in Organic Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (e) Kappe, C. O.; Stadler, A.; *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

⁶⁹ Tavares, L. C.; *Tese de Doutorado*. Universidade Federal de Santa Catarina. 2011, 41.

Tabela 14. Condições experimentais testadas na 3ª etapa usando K-10 como catalisador.⁷⁰

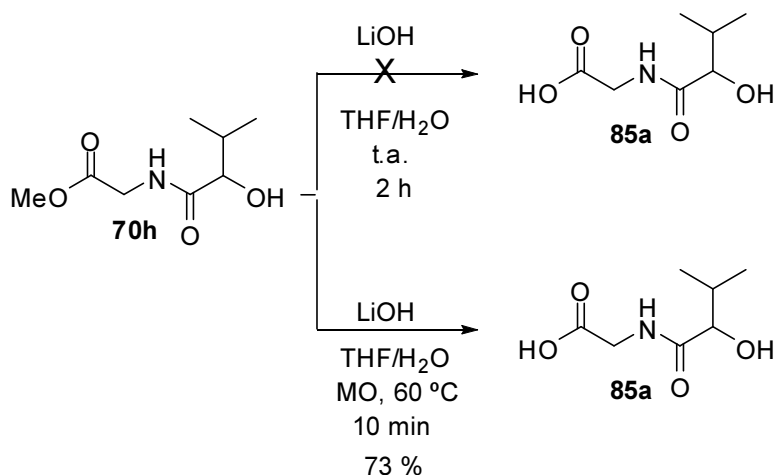
Entrada	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento (%)**
1	-	60	10	NR
2	-	60	30	NR
3	-	100	10	NR
4	-	100	30	NR
5	-	120	10	NR
6	-	120	30	NR
7	-	150	10	NR
8	-	150	30	NR
9	DCE	120	10	NR
10	DCE	120	30	NR
11	DCE	150	30	NR
12	DCE	150	60	NR

*A quantidade de K-10 usado em todas as entradas foi 1,5 eq. ** NR = não reagiu.

Após as inúmeras tentativas frustradas de ciclização descritas acima, mudou-se a abordagem inicial descrita no projeto, acrescentando mais uma etapa na rota sintética. O grupo éster da molécula foi convertido para um grupo ácido carboxílico, a partir de uma hidrólise. Primeiramente, testou-se a metodologia à temperatura ambiente, durante 2 h, mas ela não funcionou. Então, usou-se uma adaptação dessa metodologia para o micro-ondas, e assim obteve-se o ácido **85**.⁷¹

⁷⁰ Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Roza, J. K.; Henriques, D. M.; Tavares, L. C.; *Synthesis* **2003**, 1160.

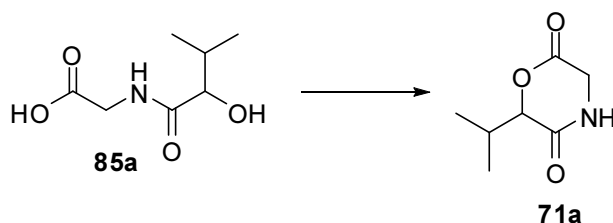
⁷¹ Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 205.



Esquema 29. Reação de hidrólise do éster **70h**.

Em seguida, usou-se o ácido obtido como material de partida na ciclização (Tabela 15). Nas entradas 1 e 2 da Tabela 15, as reações foram realizadas utilizando um aparelho de Dean-Stark com peneira molecular,³² para retirar a água que é formada na medida que a reação ocorre e assim deslocar o equilíbrio na direção do produto.

Tabela 15. Ciclização do ácido obtido a partir da hidrólise.



Entrada	Solvente	Ácido	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH (30%)	80	48 (refluxo)	traços
2	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH (60%)	80	72 (refluxo)	50
3	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH (60%)	80	0,3 (MO)	NR
4	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH (60%)	80	0,5 (MO)	NR
5	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH (60%)	80	1 (MO)	NR
6*	CH ₃ CN	<i>p</i> -TsOH (60%)	100	1 (MO)	NR

*Adicionou-se sulfato de sódio anidro na reação. ** NR = não reagiu.

Como é observado na Tabela 15, usando a nova metodologia foi possível sintetizar a 2,5-dicetomorfolina **71a**, atingindo assim o objetivo inicial desse trabalho. A primeira metodologia testada (entrada 1) levou ao produto

final, mas com rendimento baixo, então aumentou-se a quantidade de catalisador e também o tempo reacional (entrada 2).

A diferença entre os espectros de RMN ^1H do reagente e do produto da reação de ciclização é muito pequena, caracterizado pelo deslocamento de alguns sinais, já que estes são os mesmos nos dois compostos. Comprovando assim os produtos esperados. Essas evidências são o deslocamento do sinal do hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico, que muda drasticamente, além dos outros sinais que se apresentam mais desblindados.

No espectro de RMN ^1H do composto **71a** (Figura 25), observa-se em 4,70 ppm um duplete, $J = 4,1$ Hz, referente ao hidrogênio do carbono do centro estereogênico. Em 4,14 ppm, notam-se dois dupletos, $J = 18,4$ Hz, referentes aos hidrogênios diastereotópicos do CH_2 do anel. Em 2,48-2,35 ppm, observa-se um multiplete referente ao hidrogênio do CH do grupo *i*-Pr. E, por último, observam-se dois dupletos $J = 7,0$ Hz e $J = 6,4$ Hz, em 1,10 e 1,01 ppm, respectivamente, referentes aos dois grupos metila do grupo *i*-Pr.

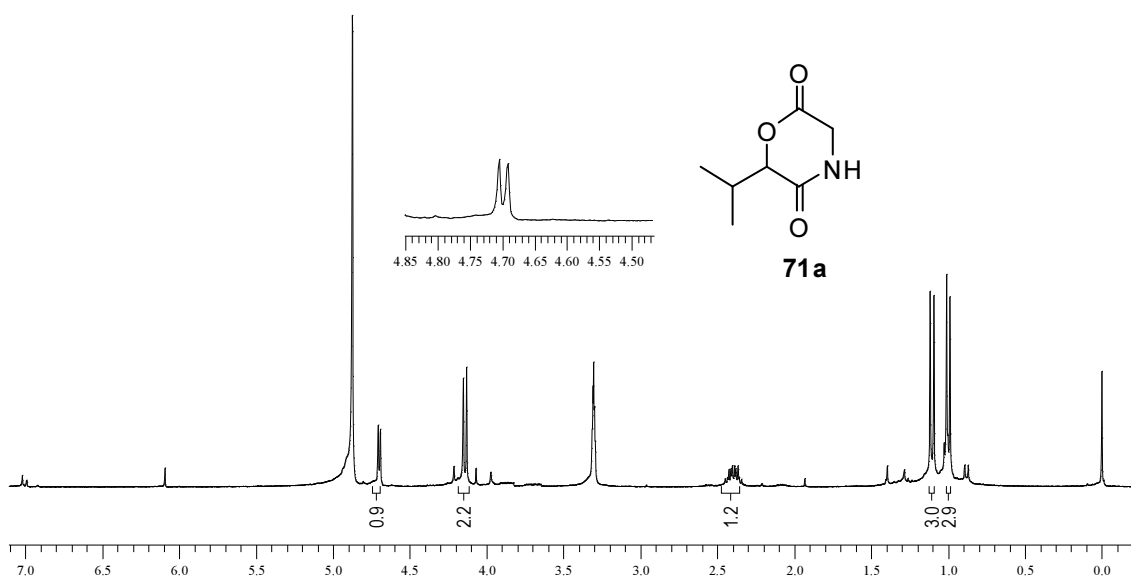


Figura 25. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **71a**.

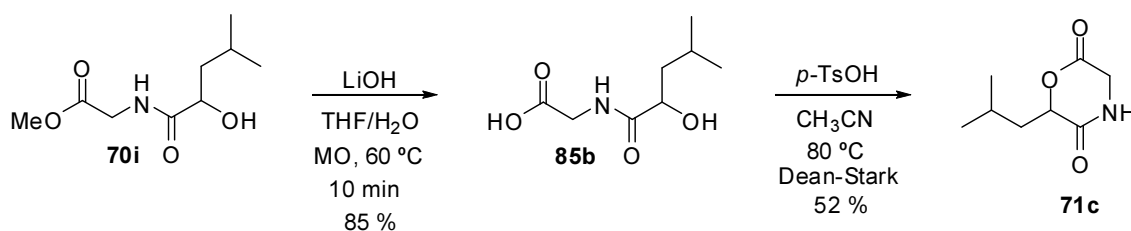
Comparando os deslocamentos químicos do reagente, o ácido **85a**, com os deslocamentos do produto **71a**, fica clara a diferença entre eles e a formação do produto esperado. A Tabela 16 mostra os deslocamentos químicos correspondentes a cada hidrogênio nas duas moléculas. Observa-se que o deslocamento do hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico teve uma grande variação, como era esperado.

Tabela 16. Deslocamentos químicos correspondentes a cada hidrogênio nas moléculas do reagente **85a** e do produto **71a** (300 MHz, CD₃OD).

Hidrogênios correspondentes	δ_H (ppm) do reagente 85a	δ_H (ppm) do produto 71a
CH ₂	3,95	4,14
CH*	3,89	4,70
CH	2,15-2,01	2,48-2,35
CH ₃	1,01	1,10
CH ₃	0,87	1,01

*centro estereogênico.

Com a metodologia para a reação de ciclização estabelecida, repetiu-se o processo para outra molécula, contendo grupo R₂ diferente, para assim aumentar o acervo de compostos sintetizados. Primeiro foi feita a hidrólise da α -hidroxiamida **70i** e em seguida a ciclização do ácido obtido usando a mesma metodologia descrita anteriormente.



Esquema 30. Reação de hidrólise da molécula **70i** seguida da ciclização do ácido intermediário.

Analisando o espectro de RMN ¹H do composto **71c**, pode-se confirmar a formação do produto ciclizado pelas mesmas evidências descritas no espectro no composto **71a**: o deslocamento do sinal do hidrogênio ligado ao carbono do centro estereogênico muda drasticamente, além dos outros sinais que se apresentam mais desblindados.

No espectro de RMN ¹H do composto **71c**, observa-se em 7,45 ppm o sinal do NH, em 4,80 ppm um tripleto, *J* = 7,0 Hz, referente ao hidrogênio do carbono do centro estereogênico. Em 4,14 ppm, nota-se um simpleto, referente aos hidrogênios do CH₂ do anel. Em 2,00-1,64 ppm e 0,95 ppm observam-se os sinais referentes aos hidrogênios do grupo *i*-Bu.

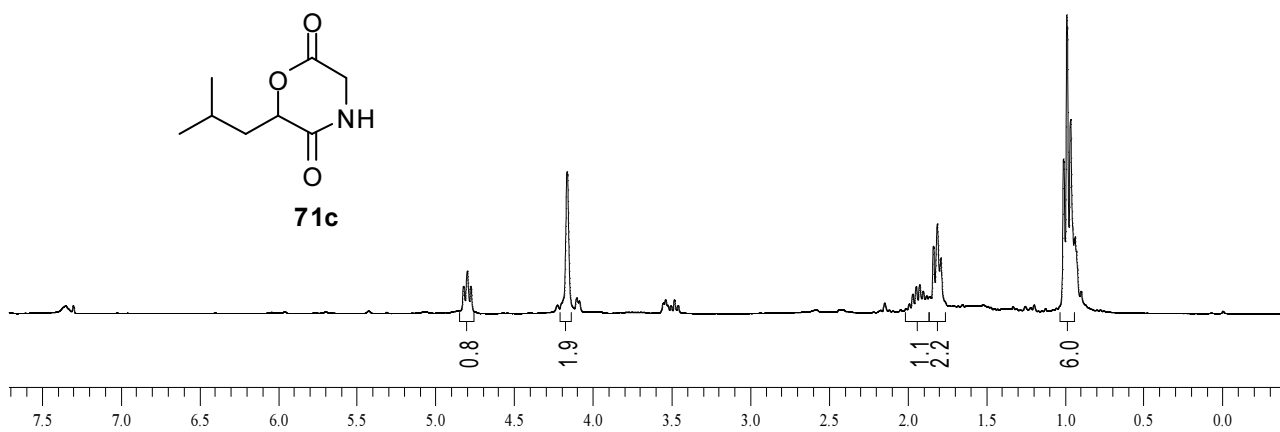


Figura 26. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) do composto **71c**.

4. Conclusão e Perspectivas

Foi sintetizado com sucesso o produto final da rota sintética proposta no presente trabalho. Muitos obstáculos foram vencidos para alcançar o objetivo proposto, já que houve muita dificuldade de concretizar a etapa final da rota, e esta só pôde ser alcançada após uma modificação, acrescentando mais uma etapa na rota. Por enquanto, só foi possível sintetizar duas 2,5-dicetomorfolinas (molécula final), mas almeja-se sintetizar uma variedade dessas moléculas e futuramente realizar testes biológicos.

O estudo metodológico da clivagem inesperada do grupo éster dos produtos da reação de Passerini também foi realizado com sucesso, em que foram observados diferentes produtos para cada classe de moléculas que foram submetidas à clivagem. Nas moléculas contendo grupo R_2 alifático, só foi possível isolar o produto **70** (Figura 27). Já nas moléculas contendo grupos R_2 aromáticos, foi possível isolar tanto o produto **70** como o produto **81** quando o grupo R_2 é fenila substituída por halogênio (cloro, bromo e flúor). Quando o anel aromático contém grupos doadores de elétrons (OMe e NH_2), não foi possível isolar o produto **70**, apenas o produto **81**.

Com isso, conclui-se que grupos doadores de elétrons no anel aromático favorecem a obtenção do produto de clivagem da hidroxila, enquanto que grupos retiradores de elétrons dificultam esta clivagem. Tem-se como perspectiva tentar comprovar o mecanismo proposto e entender melhor o que acontece nessa reação.

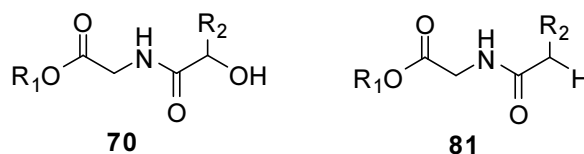


Figura 27. Produtos obtidos na clivagem do éster.

A rota sintética desenvolvida neste trabalho é eficiente e rápida, já que as três primeiras etapas podem ser realizadas em micro-ondas em curtos períodos de tempo, 4 a 10 minutos. Além disso, a segunda e a terceira etapa não precisam de purificação, diminuindo assim o gasto de solvente e a perda de material.

Tem-se como outra perspectiva desse trabalho, a utilização da metodologia desenvolvida para sintetizar a Bassiatina, que é uma 2,5-dicetomorfolina substituída, com algumas atividades biológicas, como anticoagulante e como inibidora do crescimento de células positivas para o câncer de mama.

5. Parte Experimental

5.1. Considerações Gerais

Os solventes diclorometano, hexano e acetato de etila foram destilados antes do uso e, quando necessário, secos conforme técnicas usuais.⁷² Os reagentes líquidos como benzaldeído, isobutiraldeído, butiraldeído, isovaleraldeído e *o*-clorobenzaldeído foram purificados por destilação. A trietilamina e a acetonitrila foram tratadas com hidreto de cálcio, destiladas e armazenadas em peneira molecular 3Å. O ácido *p*-toluenossulfônico foi recristalizado com acetato de etila. A Cbz-glicina e o isocianeto de etila, marca Aldrich, foram utilizados sem tratamento prévio.

5.2 Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos

5.2.1 Métodos cromatográficos

Foram utilizadas placas de cromatofolhas de alumínio revestidas com sílica gel 60 F₂₅₄, marca Merck, no acompanhamento das reações por cromatografia em camada delgada e estas foram reveladas em solução de ácido fosfomolibdico 10% em etanol.

Para purificação dos compostos, foi utilizada cromatografia de adsorção em coluna (gravidade), cuja fase estacionária foi sílica gel (70-230 mesh) e a fase móvel está descrita nos procedimentos experimentais.

5.2.2 Métodos Analíticos

Os pontos de fusão foram determinados no aparelho Hoover Thomas, sem correção. Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos no aparelho Varian Mercury Plus 300 MHz, 7,05 T. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência interna o TMS (0,00 ppm para o RMN ¹H).

⁷² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Purification of Laboratory Chemicals, 3^a ed. Pergamon Press, New York, 1998.

Os dados espectroscópicos referentes aos espectros de RMN ^1H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico [multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, número de hidrogênios]. As abreviações das multiplicidades dos sinais nos espectros de RMN ^1H foram utilizadas segundo a convenção: s (simpleto), sl (simpleto largo), d (duplete), t (triplete), q (quadruplete), qt (quintuplete), st (sextuplete), m (multiplete) e dd (duplo-duplete).

5.3 Procedimentos Gerais

Procedimento geral para a reação de Passerini:

Método A: Um tubo selado (10 mL) contendo o ácido carboxílico (1 mmol), o aldeído (1 mmol) e o isocianeto (1 mmol) foi inserido em um reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.). O tubo foi submetido à irradiação de micro-ondas por 4 min sob agitação magnética em velocidade média conforme apresentado pelo equipamento. A reação foi conduzida à temperatura de 60 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Após completa a reação, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (hexano/acetato).

Método B: O mesmo procedimento do método A, à temperatura de 120 °C. O frasco foi inserido no reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado por 4 min.

Procedimentos gerais para clivagem do grupo Cbz:

Em temperatura ambiente: A uma solução de Cbz-amina (1 mmol) em metanol (35 mL), foi adicionado 0,12 g de 10% Pd/C. A reação foi submetida a vácuo e depois mantida sob atmosfera de H_2 (balão). A suspensão foi agitada à temperatura ambiente e filtrada sob Celite®. O produto foi concentrado e a amina obtida utilizada na reação subsequente sem prévia purificação.

Em micro-ondas: Em um tubo selado (10 mL) contendo uma solução de Cbz-amina (1 mmol) em metanol/ciclohexeno (1/1; 1mL) foi adicionado 10% Pd/C (10% do peso em relação ao substrato). O tubo foi inserido no reator de micro-

ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado à temperatura e tempo descritos na discussão. Após filtração sob Celite®, o solvente foi concentrado e a amina obtida utilizada na reação subsequente sem prévia purificação.

Procedimento geral para hidrólise do éster:

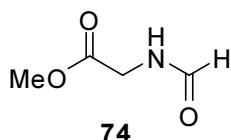
Em um tubo selado (10 mL) contendo uma solução do éster (1 mmol) em THF/H₂O (1:1; 6 mL) foi adicionado LiOH (5 mmol). O tubo foi inserido no reator de micro-ondas (Discover, CEM Co.) e irradiado por 10 min (150 W) sob agitação magnética com velocidade média e a temperatura mantida a 60 °C (temperatura de detecção por sonda de fibra óptica interna). Em seguida a solução foi acidificada a pH 2 com uma solução de NaHSO₄ 2M e extraída com acetato de etila (2 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar o ácido correspondente que foi utilizado na reação seguinte sem prévia purificação.

Procedimento geral para a ciclização:

A uma solução do ácido (1 mmol) em acetonitrila seca (10 mL), foi adicionado ácido *p*-toluenossulfônico (0,6 eq). A mistura reacional foi agitada e refluxada em um Dean-Stark (preenchido com peneira molecular 3 Å) durante 48 horas. O solvente foi evaporado e o sólido remanescente foi dissolvido em 10 mL de diclorometano. A solução foi lavada com solução saturada de NaHCO₃ (2x15 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e concentrada para gerar a 2,5-dicetomorfolina.

5.4 Procedimentos e dados espectroscópicos

***N*-formilglicina (74)**

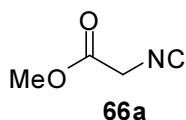


Uma solução de cloridrato do éster metílico da glicina **72** (20,0 g; 160,0 mmol), Et₃N (16,2 g; 160,0 mmol) e ácido *p*-toluenossulfônico (22,4 mg) em formato de etila (445,0 mL) foi refluxada por 4 dias. A solução foi resfriada a 0 °C, filtrada e concentrada para gerar a formamida **74** (16,80 g, 144,0 mmol) em 90 % de rendimento, sem necessidade de purificação.

(E.1.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 8,18 [s, 1H]; 6,84 [sl, 1H]; 4,02 [d, *J* = 5,5 Hz, 2H]; 3,70 [s, 3H].

(E.1.2) RMN ¹³C (75,5 MHz; CDCl₃): δ 170,0; 161,5; 52,3; 39,6.

Isocianoacetato de metila (**66a**)



Metodologia A: Uma solução da *N*-formilglicina **74** (3,00 g; 21,50 mmol) em CH₂Cl₂ (300 mL) e Et₃N (16,3 mL; 116,80 mmol) foi resfriada a -78 °C. Em seguida, adicionou-se lentamente, por meio de um funil de adição, sob atmosfera inerte, uma solução de POCl₃ (2,96 mL; 32,30 mmol) em CH₂Cl₂ (50 mL). Deixou-se atingir a temperatura ambiente e a solução foi agitada por 24 h. Verteu-se a solução em um béquer com água e gelo e extraiu-se com CH₂Cl₂ (3 x 150 mL). A fase orgânica foi então lavada com solução saturada de NaHCO₃ (100 mL) seguida de solução saturada de NaCl (100 mL), seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada para fornecer o isocianoacetato de metila **66a** (1,86 g; 18,70 mmol) em 62% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH₂Cl₂).

Metodologia B: Adicionou-se PhOPOCl₂ (5,44 g, 25,80 mmol) a uma solução da *N*-formilglicina **74** (3,0 g, 21,50 mmol) em uma mistura 1:1 de Et₃N e CH₂Cl₂ (43 mL). Após a solução ser agitada, à temperatura ambiente por 2h, adicionou-se uma solução saturada de NaCl (100 mL). Em seguida, a mistura

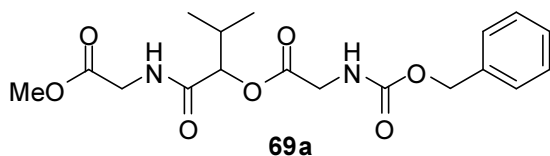
resultante foi extraída com CH₂Cl₂ (150 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa de 1 M HCl (100 mL), solução saturada de NaHCO₃ (100 mL) e solução saturada de NaCl (100 mL), seca com Na₂SO₄ e. Após filtração, concentrada para fornecer o isocianoacetato de metila **66a** (0,91 g; 9,25 mmol) em 42% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH₂Cl₂).

Metodologia C: Uma solução da *N*-formilglicina **74** (18,73 g; 160,00 mmol), Et₃N (16,19 mL; 160,00 mmol), PPh₃ (44,67 g; 170,30 mmol) e CCl₄ (26,3 g; 170,30 mmol) em CH₂Cl₂ (154 mL) foi refluxada por 3,5 h. A mistura foi resfriada a 5 °C por 15 min, para que a PPh₃ precipitasse. O precipitado sólido foi filtrado sob Celite®, lavado com éter dietílico e concentrado para fornecer o isocianoacetato de metila **66a** (11,05 g; 111,60 mmol) em 70% de rendimento, após purificação por coluna cromatográfica (CH₂Cl₂).

(E.2.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 4,26 [s, 2H]; 3,85 [s, 3H].

(E.2.2) RMN ¹³C (75,5 MHz; CDCl₃): δ 164,5; 162,0; 53,4; 43,4.

α-aciloxicarboxamida (**69a**)



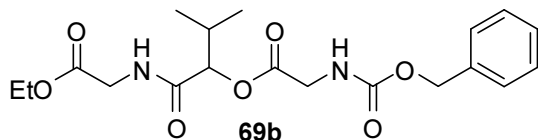
Obteve-se a α-aciloxicarboxamida **69a**,

segundo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,34 g; 3,50 mmol), o Cbz-glicina **67** (0,73 g; 3,50 mmol) e isobutiraldeído **68a** (0,25 g; 3,50 mmol). O composto **69a** (1,20 g; 3,15 mmol) foi obtido em 90% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6,5:3,5) como um sólido branco (p.f. = 77-78 °C).

(E.3.1) RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃): δ 7,34 [s, 5H]; 7,13 [tl, *J* = 5,1 Hz, 1H]; 5,68 [tl, *J* = 5,5 Hz, 1H]; 5,12 [s, 2H]; 4,15-3,85 [m, 4H]; 3,71 [s, 3H]; 2,39-2,25 [m, 1H]; 0,96 [d, *J* = 6,8 Hz, 3H]; 0,94 [d, *J* = 6,8 Hz, 3H].

(E.3.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 170,0; 169,6; 169,1; 157,1; 135,9; 128,5; 128,3; 128,0; 78,6; 67,3; 52,2; 43,0; 40,6; 30,5; 18,7; 16,4.

α -aciloxicarboxamida (69b)



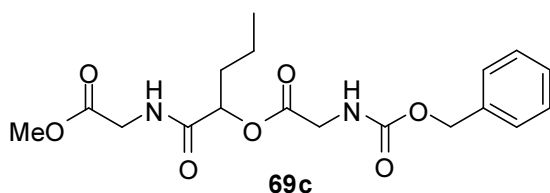
Obteve-se a α -aciloxicarboxamida **69b**,

segundo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de etila **66b** (0,39 g; 3,50 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,73 g; 3,50 mmol) e isobutiraldeído **68a** (0,25 g; 3,50 mmol). O composto **69b** (1,24 g; 3,26 mmol) foi obtido em 94% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 88-89 °C).

(E.4.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,35 [s, 5H]; 7,05 [tl, $J = 5,5$ Hz, 1H]; 5,63 [t, $J = 5,8$ Hz, 1H]; 5,14 [d, $J = 4,1$ Hz, 1H]; 5,12 [s, 2H]; 4,18 [q, $J = 7,2$ Hz, 2H]; 4,14-4,03 [m, 2H]; 3,97 [dd, $J = 5,5$ e 17,5 Hz, 1H]; 3,87 [dd, $J = 5,2$ e 18,2 Hz, 1H]; 2,39-2,25 [m, 1H]; 1,26 [t, $J = 7,3$ Hz, 3H]; 0,97 [d, $J = 7,0$ Hz, 3H]; 0,95 [d, $J = 7,0$ Hz, 3H].

(E.4.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 169,5; 169,4; 168,9; 157,0; 135,8; 128,4; 128,2; 128,0; 78,6; 67,2; 61,3; 42,9; 40,7; 30,4; 18,6; 16,4; 14,0.

α -aciloxicarboxamida (69c)



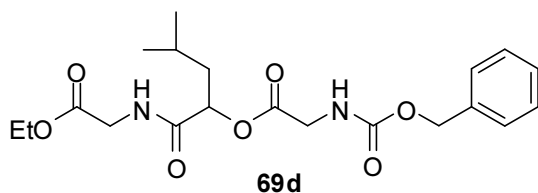
Obteve-se a α -aciloxicarboxamida **69c**,

segundo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,20 g; 2,00 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,42 g; 2,00 mmol) e butiraldeído **68b** (0,14 g; 2,00 mmol). O composto **69c** (0,72 g; 1,90 mmol) foi obtido em 95% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 85-87 °C).

(E.5.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,34 [s, 5H]; 7,03 [sl, 1H]; 5,58 [sl, 1H]; 5,25 [t, $J = 5,9$ Hz, 1H]; 5,12 [d, $J = 12,2$ Hz, 1H]; 5,10 [d, $J = 12,2$ Hz, 1H]; 4,06 [dd, $J = 6,0$ e 18,1 Hz, 2H]; 3,92 [dd, $J = 5,4$ e 18,1 Hz, 2H]; 3,71 [s, 3H]; 1,82 [q, $J = 7,3$ Hz, 2H]; 1,37 [st, $J = 7,5$ Hz, 2H]; 0,90 [t, $J = 7,3$ Hz, 3H].

(E.5.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 170,1; 170,0; 169,0; 156,9; 136,0; 128,5; 128,3; 128,1; 74,6; 67,3; 52,3; 43,0; 40,7; 33,7; 18,0; 13,6.

α -aciloxicarboxamida (**69d**)



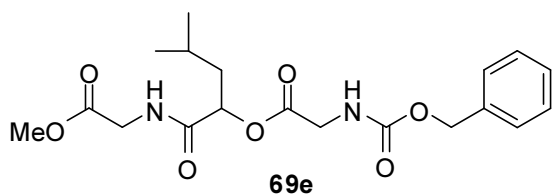
Obteve-se a α -aciloxicarboxamida **69d**,

segundo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de etila **66b** (0,28 g; 2,50 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,52 g; 2,50 mmol) e isovaleraldeído **68c** (0,21 g; 2,50 mmol). O composto **69d** (0,83 g; 2,11 mmol) foi obtido em 85% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 90-92 °C).

(E.6.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,33 [s, 5H]; 6,94 [sl, 1H]; 5,52 [sl, 1H]; 5,28 [tl, $J = 6,3$ Hz, 1H]; 5,11 [s, 2H]; 4,17 [q, $J = 7,3$ Hz, 2H]; 4,10-3,85 [m, 4H]; 1,82-1,61 [m, 3H]; 1,25 [t, $J = 7,0$ Hz, 3H]; 0,91 [d, $J = 5,2$ Hz, 6H].

(E.6.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 170,5; 170,2; 168,8; 156,0; 134,9; 129,1; 128,7; 128,4; 128,1; 126,7; 82,1; 80,0; 73,5; 41,7; 40,6; 28,3; 28,0; 24,3; 23,1; 21,6.

α -aciloxicarboxamida (**69e**)

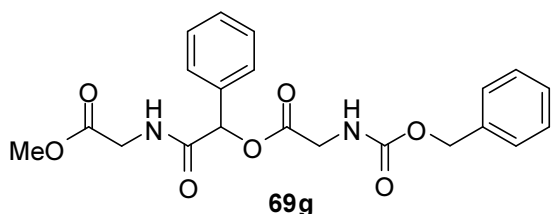


Obteve-se a α -aciloxycarboxamida **69e**, seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,24 g; 2,50 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,52 g; 2,50 mmol) e isovaleraldeído **68c** (0,21 g; 2,50 mmol). O composto **69e** (0,95 g; 2,40 mmol) foi obtido em 97% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 74-76 °C).

(E.7.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,33 [s, 5H]; 7,10 [sl, 1H]; 5,72 [s, 1H]; 5,27 [d, $J = 8,2$ Hz, 1H]; 5,11 [s, 2H]; 4,20-3,82 [m, 4H]; 3,69 [s, 3H]; 1,80-1,60 [m, 3H]; 0,89 [s, 6H].

(E.7.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 170,4; 169,9; 169,0; 156,8; 135,9; 128,4; 128,1; 127,9; 73,3; 67,1; 52,2; 42,8; 40,6; 40,3; 24,3; 22,9; 21,5.

α -aciloxycarboxamida (**69g**)

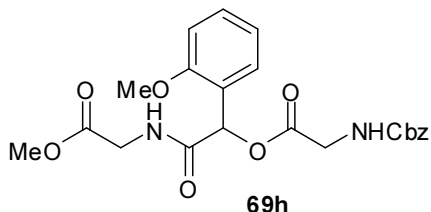


Obteve-se a α -aciloxycarboxamida **69g**, seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,24 g; 2,50 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,52 g; 2,50 mmol) e o benzaldeído **68d** (0,26 g; 2,50 mmol). O composto **69g** (0,72 g; 1,70 mmol) foi obtido em 70% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 117-118 °C).

(E.8.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,45-7,41 (m, 2H); 7,37-7,32 (m, 8H); 7,16 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H); 6,17 (s, 1H); 5,50 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H); 5,12 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 5,10 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 4,05 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H); 3,94 (dd, $J = 5,4$ e 18,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).

(E.8.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 169,9; 168,5; 168,3; 156,8; 135,9; 134,5; 129,3; 128,8; 128,5; 128,2; 128,0; 127,7; 76,0; 67,3; 52,3; 43,0; 40,9.

α -aciloxicarboxamida (69h)

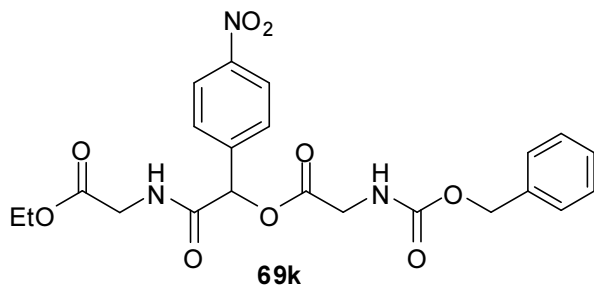


Obteve-se a α -aciloxicarboxamida **69h**, seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,24 g; 2,50 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,52 g; 2,50 mmol) e o *o*-metoxibenzaldeído **68e** (0,34 g; 2,50 mmol). O composto **69h** (0,81 g; 1,76 mmol) foi obtido em 71% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 105-106 °C).

(E.9.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,44 [dd, J = 1,7 e 7,6 Hz, 1H]; 7,33 [s, 6H]; 7,08 [t, J = 4,5 Hz, 1H], 6,53 [s, 1H]; 5,49 [s, 1H], 5,11 [s, 2H]; 4,10 [d, J = 5,8 Hz, 2H]; 4,00 [dd, J = 5,0 e 20,2 Hz, 2H], 4,91 [s, 3H]; 3,71 [s, 3H].

(E.9.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 169,9; 169,0; 168,3; 156,5; 136,0; 130,3; 128,4; 128,2; 128,1; 127,9; 122,8; 121,0; 110,8; 70,4; 67,0; 55,7; 52,3; 42,8; 41,0.

α -aciloxicarboxamida (69k)



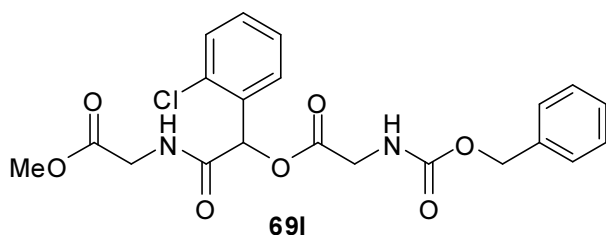
Obteve-se a α -aciloxicarboxamida **69k**, seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de etila **66b** (0,24 g; 2,50 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,52 g; 2,50 mmol) e o *p*-nitrobenzaldeído **68f** (0,32 g; 2,50 mmol). O composto **69k** (0,92

g; 1,95 mmol) foi obtido em 78% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 100-102 °C).

(E.10.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 8,16 [d, $J = 8,8$ Hz, 2H]; 7,61 [d, $J = 8,5$ Hz, 2H]; 7,33 [t, $J = 5,2$ Hz, 1H]; 7,42 [s, 5H]; 6,24 [s, 1H]; 5,62 [t, $J = 5,5$ Hz, 1H]; 5,12 [dd, $J = 5,7$ e 11,9 Hz, 2H]; 4,17 [q, $J = 7,1$ Hz, 2H]; 4,05 [dd, $J = 5,9$ e 17,9 Hz, 2H]; 3,93 [dd, $J = 6,4$ e 20,4 Hz, 2H]; 1,23 [t, $J = 7,2$ Hz, 3H].

(E.10.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 169,3; 168,3; 167,4; 157,1; 148,1; 141,4; 135,8; 128,6; 128,5; 128,4; 128,3; 128,1; 123,9; 74,7; 67,5; 61,7; 43,0; 41,1; 39,8; 14,1.

α -aciloxicarboxamida (**69I**)

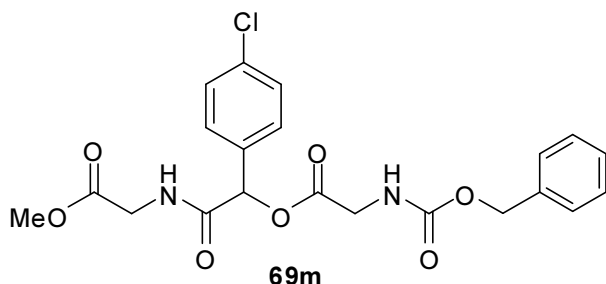


Obteve-se a α -aciloxicarboxamida

69I, seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,15 g; 1,50 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,31 g; 1,50 mmol) e o *o*-clorobenzaldeído **68g** (0,21 g; 1,50 mmol). O composto **69I** (0,46 g; 1,03 mmol) foi obtido em 70% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um óleo incolor.

(E.11.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,54-7,48 [m, 1H]; 7,41-7,36 [m, 1H]; 7,32 [s, 5H]; 7,30-7,22 [m, 1H]; 6,57 [s, 1H]; 5,60 [t, $J = 5,7$ Hz, 1H]; 5,10 [d, $J = 17,4$ Hz, 1H]; 5,06 [d, $J = 17,4$ Hz, 1H]; 4,10 [dd, $J = 5,7$ e 18,0 Hz, 1H]; 4,02 [d, $J = 5,9$ Hz, 2H]; 3,93 [dd, $J = 5,2$ e 18,0 Hz, 1H]; 3,71 [s, 3H].

(E.11.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 169,7; 168,5; 167,6; 156,8; 135,9; 133,8; 132,4; 130,5; 129,7; 128,4; 128,1; 127,9; 127,2; 72,7; 67,1; 52,3; 42,7; 40,9.

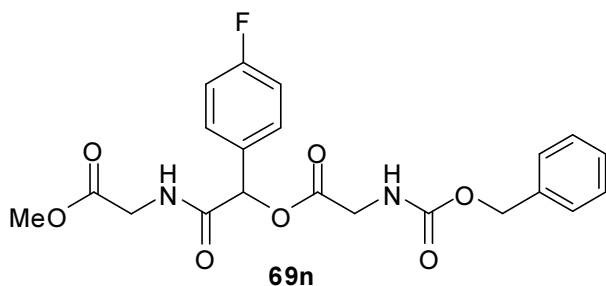
α -aciloxicarboxamida (69m)

Obteve-se a α -aciloxicarboxamida

69m, seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,15 g; 1,50 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,31 g; 1,50 mmol) e *p*-clorobenzaldeído **68h** (0,21 g; 1,50 mmol). O composto **69m** (0,44 g; 0,97 mmol) foi obtido em 65% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 123-124 °C).

(E.12.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,41-7,29 [m, 9H]; 7,19 [t, $J = 5,3$ Hz, 1H]; 6,14 [s, 1H]; 5,46 [t, $J = 5,6$ Hz, 1H]; 5,13 [d, $J = 4,9$ Hz, 2H]; 4,14-4,01 [m, 3H]; 3,94 [dd, $J = 5,1$ e 17,9 Hz, 1H]; 3,73 [s, 3H].

(E.12.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 169,7; 168,4; 168,1; 156,8; 135,8; 135,1; 133,1; 133,0; 129,0; 128,9; 128,4; 128,2; 127,9; 75,1; 67,2; 52,3; 42,9; 40,8.

 α -aciloxicarboxamida (69n)

Obteve-se a α -aciloxicarboxamida

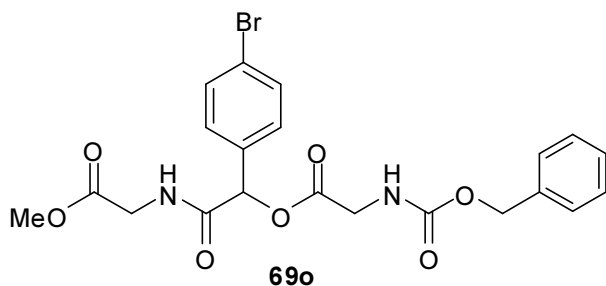
69n seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,20 g; 2,00 mmol), a Cbz-glicina **67** (0,42 g; 2,00 mmol) e *p*-fluorobenzaldeído **68i** (0,25 g; 2,00 mmol). O composto **69n** (0,48 g; 1,10 mmol) foi obtido em 55% de rendimento, após purificação em

coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido amarelo (p.f. = 127-129 °C).

(E.13.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,47-7,38 [m, 2H]; 7,34 [s, 5H]; 7,03 [t, J = 8,6 Hz, 2H]; 6,15 [s, 1H]; 5,51 [s, 1H]; 5,12 [d, J = 4,9 Hz, 2H]; 4,15-3,99 [m, 3H]; 3,93 [dd, J = 4,9 e 17,8 Hz, 1H]; 3,72 [s, 3H].

(E.13.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 172,7; 170,1; 164,2; 160,9; 156,2; 136,0; 134,9; 128,5; 128,4; 128,1; 127,9; 115,5; 115,2; 73,3; 67,0; 52,3; 42,4; 40,7.

α -aciloxicarboxamida (**69o**)

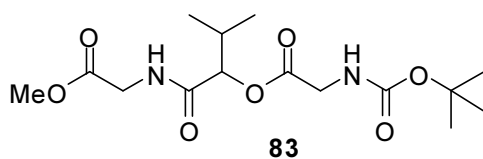


Obteve-se a α -aciloxicarboxamida

69o, seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,20 g; 2,00 mmol), o Cbz-glicina **67** (0,42 g; 2,00 mmol) e *p*-bromobenzaldeído **68j** (0,37 g; 2,00 mmol). O composto **69o** (0,57 g; 1,16 mmol) foi obtido em 58% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um sólido branco (p.f. = 121-123 °C).

(E.14.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,39-7,26 [m, 9H]; 6,11 [s, 1H]; 5,59 [t, J = 5,8 Hz, 1H]; 5,11 [d, J = 4,3 Hz, 2H]; 4,03 [dd, J = 5,9 e 17,9 Hz, 2H]; 3,93 [dd, J = 5,2 e 18,1 Hz, 2H]; 3,71 [s, 3H].

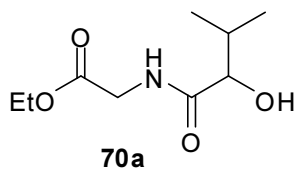
(E.14.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 169,7; 168,4; 168,0; 156,8; 135,8; 133,5; 131,8; 129,2; 128,6; 128,5; 128,2; 128,0; 123,4; 75,2; 67,2; 52,3; 42,8; 40,8.

α -aciloxicarboxamida (83)

Obteve-se a α -aciloxicarboxamida **83**, seguindo o procedimento geral para reação de Passerini, utilizando-se o isocianoacetato de metila **66a** (0,15 g; 1,50 mmol), o Boc-glicina **82** (0,26 g; 1,50 mmol) e *i*-butiraldeído **68a** (0,11 g; 1,50 mmol). O composto **83** (0,44 g; 1,30 mmol) foi obtido em 86% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica (Hexano/AcOEt 6:4) como um óleo incolor.

(E.15.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,35 [s, 1H]; 5,40 [s, 1H]; 5,12 [d, $J = 4,1$ Hz, 1H]; 4,10 [dd, $J = 5,9$ e 17,6 Hz, 1H]; 3,96 [dd, $J = 4,9$ e 17,8 Hz, 1H]; 3,85 [dd, $J = 5,0$ e 17,6 Hz, 2H]; 3,69 [s, 3H]; 2,37-2,26 [m, 1H]; 1,40 [s, 9H]; 0,95 [d, $J = 6,8$ Hz, 6H].

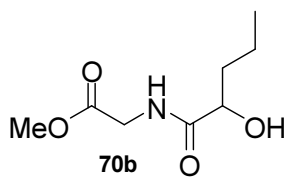
(E.15.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 169,8; 169,3; 156,7; 80,5; 78,5; 52,1; 42,8; 40,7; 30,4; 28,2; 18,8; 16,3.

 α -hidroxiamidas (70a)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70a**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69b** (0,10 g, 0,25 mmol), 10% Pd/C (0,03 g, 0,25 mmol) e metanol (8,75 mL). O composto **70a** (0,05 g, 0,29 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.16.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,20 [t, $J = 5,2$ Hz, 1H]; 4,12 [q, $J = 7,1$ Hz, 2H]; 4,10-3,97 [m, 3H]; 3,37 [s, 1H]; 2,25-2,10 [m, 1H]; 1,29 [tl, $J = 7,1$ Hz, 3H]; 1,03 [d, $J = 7,0$ Hz, 3H]; 0,88 [d, $J = 6,8$ Hz, 3H].

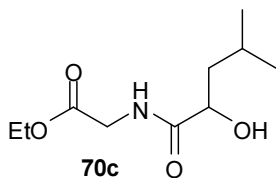
(E.16.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 174,1; 169,9; 76,1; 61,5; 40,7; 31,7; 19,0; 15,4; 14,0.

α -hidroxiamidas (70b)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70b**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69c** (0,10 g, 0,26 mmol), 10% Pd/C (0,03 g, 0,26 mmol) e metanol (9 mL). O composto **70b** (0,05 g, 0,28 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.17.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,35 [t, $J = 5,3$ Hz, 1H]; 4,20-4,15 [m, 1H]; 4,10-4,03 [m, 2H]; 3,76 [s, 3H]; 1,87-1,71 [m, 1H]; 1,70-1,54 [m, 1H]; 1,53-1,38 [m, 2H]; 0,94 [t, $J = 7,4$ Hz, 3H].

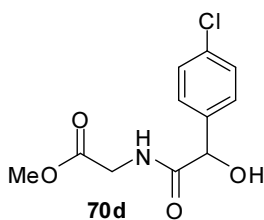
(E.17.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 175,1; 170,5; 117,4; 71,8; 52,3; 40,5; 36,5; 18,1.

 α -hidroxiamidas (70c)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70c**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69d** (0,10 g, 0,25 mmol), 10% Pd/C (0,03 g, 0,25 mmol) e metanol (8,75 mL). O composto **70c** (0,06 g, 0,30 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.18.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,29 [t, $J = 5,4$ Hz, 1H]; 4,17 [qt, $J = 7,1$ Hz, 3H]; 4,03 [dd, $J = 5,8$ e 18,1 Hz, 1H]; 3,95 [dd, $J = 5,5$ e 18,1 Hz, 1H]; 1,90-1,75 [m, 1H]; 1,65-1,44 [m, 2H]; 1,25 [t, $J = 7,1$ Hz, 3H]; 0,92 [d, $J = 6,7$ Hz, 3H]; 0,90 [d, $J = 6,7$, 3H].

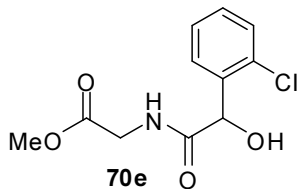
(E.18.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 175,5; 170,1; 70,5; 61,5; 43,3; 40,7; 23,3; 21,2; 13,9.

α -hidroxiamidas (70d)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70d**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69i** (0,10 g, 0,22 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,22 mmol) e metanol (7,7 mL). O composto **70d** (0,07 g, 0,28 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.19.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,37-7,23 [m, 4H]; 6,98 [s, 1H]; 5,27 [s, 1H]; 5,06 [s, 1H]; 4,00-3,81 [m, 2H]; 3,67 [s, 3H].

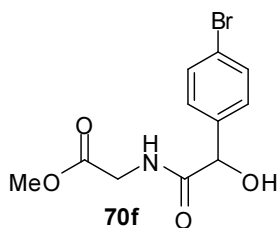
(E.19.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 172,6; 170,2; 137,7; 134,2; 128,7; 128,5; 128,2; 128,1; 73,3; 52,4; 40,8.

 α -hidroxiamidas (70e)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70e**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69k** (0,10 g, 0,22 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,22 mmol) e metanol (7,7 mL). O composto **70e** (0,06 g, 0,25 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.20.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,46-7,24 [m, 4H]; 7,18 [t, $J = 4,8$ Hz, 1H]; 5,50 [s, 1H]; 5,10 [s, 1H]; 4,08 [dd, $J = 5,5$ e 18,1 Hz, 1H]; 3,98 [dd, $J = 5,5$ e 20,2 Hz, 1H]; 3,72 [s, 3H].

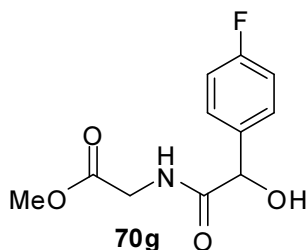
(E.20.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 172,0; 169,9; 147,0; 133,1; 129,6; 128,5; 128,0; 127,4; 70,4; 52,4; 41,1.

α -hidroxiamidas (70f)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70f**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69n** (0,10 g, 0,20 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,20 mmol) e metanol (7 mL). O composto **70f** (0,07 g, 0,25 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.21.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,38-7,25 [m, 4H]; 5,48 [s, 1H]; 5,09 [s, 1H]; 4,01-3,90 [m, 2H]; 3,71 [s, 3H].

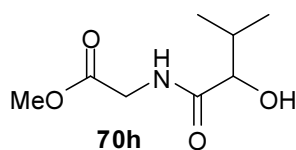
(E.21.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 172,5; 170,1; 138,1; 131,5; 128,4; 128,3; 128,1; 127,9; 67,0; 52,3; 40,7.

 α -hidroxiamidas (70g)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70g**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69m** (0,10 g, 0,23 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,23 mmol) e metanol (8 mL). O composto **70g** (0,07 g, 0,29 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.22.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,46-7,34 [m, 2H]; 7,25 [s, 1H]; 7,02 [t, J = 8,7 Hz, 2H]; 5,08 [s, 1H]; 4,77 [s, 1H]; 4,09-3,91 [m, 2H]; 3,73 [s, 3H].

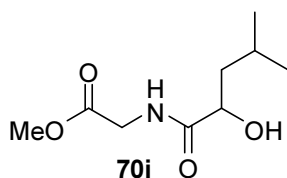
(E.22.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 172,8; 170,2; 160,9; 134,8; 128,5; 128,4; 115,5; 115,3; 73,3; 52,4; 40,7.

α -hidroxiamidas (70h)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70h**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69a** (0,10 g, 0,26 mmol), 10% Pd/C (0,03 g, 0,26 mmol) e metanol (9 mL). O composto **70h** (0,05 g, 0,29 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo amarelo.

(E.23.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,29 [s, 1H]; 4,12-3,99 [m, 3H]; 3,76 [s, 3H]; 3,34 [s, 1H]; 2,26-2,11 [m, 1H]; 1,03 [d, $J = 7,0$ Hz, 3H]; 0,88 [d, $J = 6,7$ Hz, 3H].

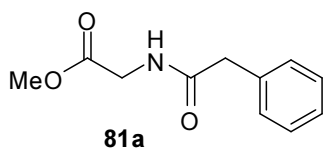
(E.23.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 174,2; 170,3; 76,1; 52,2; 40,5; 31,7; 19,0; 15,4.

 α -hidroxiamidas (70i)

Obteve-se a α -hidroxiamida **70i**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69e** (0,10 g, 0,25 mmol), 10% Pd/C (0,03 g, 0,25 mmol) e metanol (9 mL). O composto **70i** (0,05 g, 0,25 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo avermelhado.

(E.24.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,39 [s, 1H]; 4,18 [dd, $J = 4,1$ e $9,6$ Hz, 1H]; 4,08 [d, $J = 5,8$ Hz, 1H]; 4,00 [dd, $J = 5,5$ e $18,1$ Hz, 2H]; 3,76 [s, 3H]; 3,50 [s, 1H]; 1,94-1,78 [m, 1H]; 1,68-1,48 [m, 2H]; 0,95 [d, $J = 6,4$ Hz, 6H].

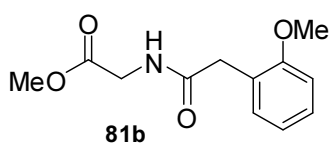
(E.24.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 175,6; 170,6; 70,5; 52,3; 43,3; 40,6; 24,3; 23,3; 21,2.

Composto 81a

Obteve-se a composto **81a**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69f** (0,10 g, 0,24 mmol), 10% Pd/C (0,03 g, 0,24 mmol) e metanol (8,4 mL). O composto **81a** (0,06 g, 0,29 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.25.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,42-7,25 [m, 5H]; 6,10 [s, 1H]; 3,99 [d, $J = 5,2$ Hz, 2H]; 3,71 [s, 3H]; 3,61 [s, 2H].

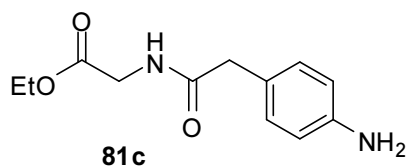
(E.25.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 171,2; 170,2; 134,3; 129,3; 128,9; 127,3; 52,2; 43,2; 41,1.

Composto 81b

Obteve-se a composto **81b**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69g** (0,10 g, 0,21 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,21 mmol) e metanol (7,3 mL). O composto **81b** (0,06 g, 0,25 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.26.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,30-7,20 [m, 2H]; 6,99-6,85 [m, 2H]; 6,47 [s, 1H]; 3,96 [d, $J = 4,9$ Hz, 2H]; 3,86 [s, 3H]; 3,69 [s, 3H]; 3,59 [s, 2H].

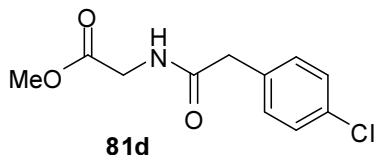
(E.26.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 171,4; 170,2; 156,9; 131,0; 128,7; 123,1; 120,9; 110,5; 55,3; 52,1; 41,2; 38,3.

Composto 81c

Obteve-se a composto **81c**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69j** (0,10 g, 0,21 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,21 mmol) e metanol (7,3 mL). O composto **81c** (0,05 g, 0,23 mmol) foi obtido em 100% de rendimento, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.27.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,05 [d, $J = 8,4$ Hz, 2H]; 6,67 [d, $J = 8,4$ Hz, 2H]; 6,06 [s, 1H]; 4,17 [q, $J = 7,1$ Hz, 2H]; 3,97 [d, $J = 5,2$ Hz, 2H]; 3,50 [s, 2H]; 1,25 [t, $J = 7,1$ Hz, 3H].

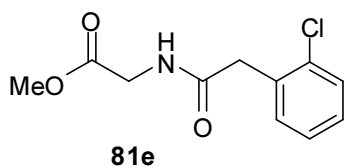
(E.27.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 172,0; 169,7; 145,6; 130,3; 123,8; 115,4; 61,3; 42,4; 41,2.

Composto 81d

Obteve-se a composto **81d**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69i** (0,10 g, 0,22 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,22 mmol) e metanol (7,7 mL). O composto **81d** (0,06 g, 0,27 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.28.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,40-7,26 [m, 4H]; 6,03 [s, 1H]; 4,00 [d, $J = 5,2$ Hz, 2H]; 3,72 [s, 3H]; 3,62 [s, 2H].

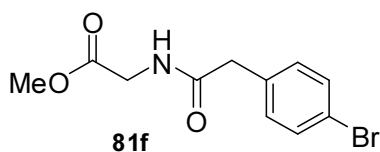
(E.28.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 171,2; 170,2; 134,3; 129,3; 128,9; 128,7; 52,3; 43,3; 41,2.

Composto 81e

Obteve-se a composto **81e**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69k** (0,10 g, 0,22 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,22 mmol) e metanol (7,7 mL). O composto **81e** (0,07 g, 0,29 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.29.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,41-7,26 [m, 5H]; 5,98 [s, 1H]; 4,01 [d, J = 5,2 Hz, 2H]; 3,72 [s, 3H]; 3,63 [s, 2H].

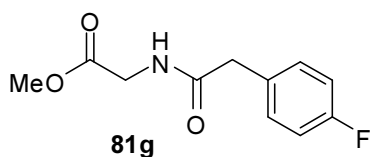
(E.29.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 171,1; 170,2; 134,3; 129,4; 128,9; 127,4; 52,2; 43,3; 41,2.

Composto 81f

Obteve-se a composto **81f**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69n** (0,10 g, 0,20 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,20 mmol) e metanol (7,0 mL). O composto **81f** (0,07 g, 0,25 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.30.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,42-7,27 [m, 4H]; 6,01 [s, 1H]; 4,04 [m, 2H]; 3,74 [s, 3H]; 3,62 [s, 2H].

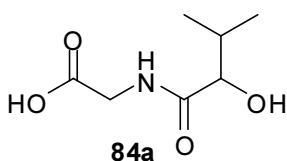
(E.30.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 171,2; 170,2; 134,3; 129,4; 128,9; 127,4; 52,3; 43,3; 41,2.

Composto 81g

Obteve-se a composto **81g**, seguindo o procedimento geral para a clivagem do grupo Cbz, utilizando-se Cbz-amina **69m** (0,10 g, 0,23 mmol), 10% Pd/C (0,02 g, 0,23 mmol) e metanol (8,0 mL). O composto **81g** (0,06 g, 0,27 mmol) foi obtido quantitativamente, sem purificação, como um óleo incolor.

(E.31.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,34-7,21 [m, 2H]; 7,12-6,99 [m, 2H]; 6,16 [s, 1H]; 4,02 [d, $J = 5,2$ Hz, 2H]; 3,72 [s, 3H]; 3,58 [s, 2H].

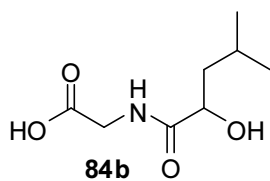
(E.31.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 171,1; 170,3; 131,0; 130,9; 128,5; 115,9; 115,6; 52,3; 42,3; 41,2.

Ácido 84a

Obteve-se o ácido **84a**, seguindo o procedimento geral para hidrólise do éster, utilizando a α -hidroxiamida **70h** (0,25 g, 1,32 mmol), LiOH (0,16 g, 6,61 mmol) e uma mistura de THF/ H_2O (1:1, 6 mL). O ácido **84a** (0,16 g, 0,96 mmol) foi obtido em 73% de rendimento, sem purificação, como um sólido branco (p.f. = 169-170 $^\circ\text{C}$).

(E.32.1) RMN ^1H (300 MHz; CD_3OD): δ 3,95 [s, 2H]; 3,89 [d, $J = 3,2$ Hz, 1H]; 2,15-2,01 [m, 1H]; 1,01 [d, $J = 7,0$ Hz, 3H]; 0,87 [d, $J = 6,7$ Hz, 3H].

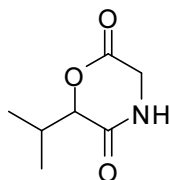
(E.32.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CD_3OD): δ 175,9; 171,4; 75,6; 39,9; 31,5; 18,2; 14,7.

Ácido 84b

Obteve-se o ácido **84b**, seguindo o procedimento geral para hidrólise do éster, utilizando a α -hidroxiamida **70i** (0,25 g, 1,23 mmol), LiOH (0,14 g, 6,15 mmol) e uma mistura de THF/H₂O (1:1, 6 mL). O ácido **84b** (0,19 g, 1,04 mmol) foi obtido em 85% de rendimento, sem purificação, como um sólido branco.

(E.33.1) RMN ¹H (300 MHz; ; CD₃OD): δ 4,13-4,06 [m, 1H]; 3,96 [s, 2H]; 1,86 [qt, J = 7,0 Hz, 1H]; 1,62-1,47 [m, 2H]; 0,95 [d, J = 5,8 Hz, 6H].

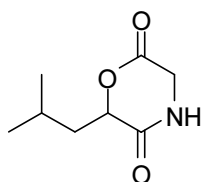
(E.33.2) RMN ¹³C (75,46 MHz; ; CD₃OD): δ 177,0; 171,6; 69,9; 43,1; 40,0; 24,0; 22,5; 20,3.

6-isopropil-2,5-dicetomorfolina (71a)

71a Obteve-se a 6-isopropil-2,5-dicetomorfolina **71a**, seguindo o procedimento geral para a síntese das 2,5-dicetomorfolinas, utilizando o ácido **84a** (0,20 g, 1,15 mmol), o ácido *p*-toluenossulfônico (0,13 g, 0,69 mmol) e acetonitrila (14 mL) como solvente. A 6-isopropil-2,5-dicetomorfolina **71a** (0,09 g, 0,57 mmol) foi obtido em 50% de rendimento, como um sólido branco após purificação em coluna cromatográfica (p.f. = 146-148 °C).

(E.34.1) RMN ¹H (300 MHz; CD₃OD): δ 4,71 [d, J = 4,1 Hz, 1H]; 4,15 [d, J = 6,4 Hz, 2H]; 2,46-2,35 [m, 1H]; 1,11 [d, J = 7,0 Hz, 3H]; 1,01 [d, J = 6,4 Hz, 3H].

(E.34.2) RMN ¹³C (75,46 MHz; CD₃OD): δ 167,8; 166,5; 82,6; 42,4; 30,1; 17,6; 15,1.

6-isobutil-2,5-dicetomorfolina (71c)

71c Obteve-se a 6-isobutil-2,5-dicetomorfolina **71c**, seguindo o procedimento geral para a síntese das 2,5-dicetomorfolinas, utilizando o ácido **84b** (0,20 g, 1,06 mmol), o ácido *p*-toluenosulfônico (0,12 g, 0,64 mmol) e acetonitrila (14 mL) como solvente. A 6-isopropil-2,5-dicetomorfolina **71c** (0,09 g, 0,55 mmol) foi obtida em 52% de rendimento, como um sólido levemente amarelado após purificação em coluna cromatográfica (p.f. = 120-122 °C).

(E.35.1) RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3): δ 7,61 [s, 1H]; 4,80 [t, $J = 7,0$ Hz, 1H]; 4,14 [s, 2H]; 2,00-1,64 [m, 3H]; 0,95 [d, $J = 7,0$ Hz, 6H].

(E.35.2) RMN ^{13}C (75,46 MHz; CDCl_3): δ 168,7; 165,2; 70,6; 43,3; 40,0; 23,9; 22,9; 21,1.

6. Bibliografia

1. Dömling, A.; Ugi, I.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3169.
2. Van Berkel, S. S.; Bögels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes F. P. J. T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543.
3. Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K.; *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.
4. Colombo, M.; Peretto, I.; *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 677.
5. Okandeji, B. O.; Sello, J. K.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5067.
6. Trost, B. M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259.
7. Tietze, L. F.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.
8. Pirali, T.; Mossetti, R.; Galli, S.; Trans, G. C.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3734.
9. Robinson, R.; *J. Chem. Soc.* **1917**, 762.
10. (a) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A.; *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123. (b) Weber, L.; Illgen, K.; Almstetter, M.; *Synlett* **1999**, 366. (c) Dömling, A.; *Comb. Chem. High Throughput Screening* **1999**, *1*, 1. (d) Bienayme', H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P.; *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321. (e) Hulme, C.; Gore, V.; *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51. (f) Ulaczyk-Lesanko, A.; Hall, D. G.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 266. (g) Zhu, J.; Bienayme', H.; *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: New York, **2005**.
11. Nef, J.; *U. Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, 270, 267.
12. Lieke, W.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.
13. (a) Gautier, A.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289; *Ann. Chim. (Paris)* **1869**, *17*, 103. (b) Hoffmann, A. W.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, *3*, 63. (c) Weber, W. P.; Gokel, G. W., Ugi, I.; *Angew. Chem.* **1969**, 5081.
14. Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A.; *Molecules* **2003**, *8*, 53.
15. Passerini, M.; Simone, L.; *Gazz. Chem. Ital.* **1921**, *5*, 126.
16. (a) Zhu, J.; Bienayme, H.; *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: New York, **2005**. (b) Dömling, A.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
17. Baker, R. H.; Stanonis, D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 699.
18. Maeda, S.; Komagawa, S.; Uchiyama, M.; Morokuma, K.; *Angew. Chem. Int.* **2011**, *50*, 644.

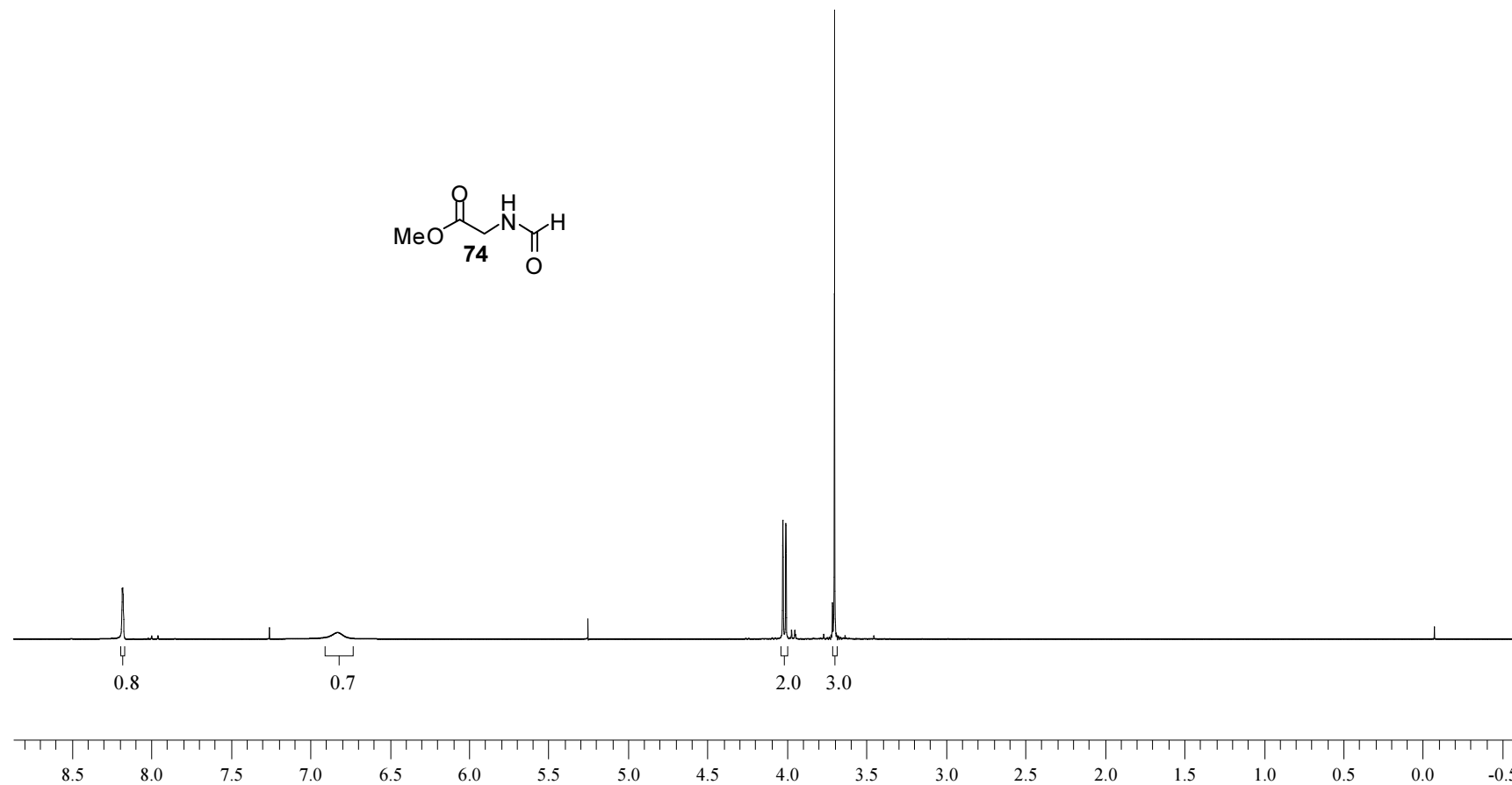
19. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
20. Yehia, N. A. M.; Antuch, W.; Beck, B.; Hess, S.; Schauer Vukasinovic, V.; Almstetter, M.; Furer, P.; Herdtweck, E.; Dömling, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3121.
21. Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.
22. Leon, F.; Rivera, D. G.; Wessjohann, L. A.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1762.
23. Willmann, J. K.; Bruggen, N. V.; Dinkelborg, L. M.; Gambhir, S. S.; *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 59.
24. Beck, B.; Larbig, G.; Mejat, B.; Magnin-Lachaux, M.; Picard, A.; Herdtweck, E.; Dömling, A.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1047
25. Jonnalagadda, S. C.; Cruz, J. S.; Connell, R. J.; Scott, P. M.; Mereddy, V. R.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4314.
26. Qu, W.; Zha, Z.; Ploessl, K.; Lieberman, B. P.; Zhu, L.; Wise, D. R.; Thompson, C. B.; Kung, H. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1122.
27. Gravestock, D.; Rousseau, A.; Lourens, A. C. U.; Hoppe, H. C.; Nkabinde, L. A.; Bode, M. L.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3225.
28. (a) Banfi, L.; Guanti, G.; Riva, R.; *Chem. Commun.* **2000**, 985. (b) Owens, T. D.; Araldi, G.-L.; Nutt, R. F.; Semple, J. E.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6271. (c) Owens, T. D.; Semple, J. E.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3301; (d) Faure, S.; Hjelmgaard, T.; Roche, S. P.; Aitken, D. J.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1167.
29. Feng, Y.; Guo, J.; *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*, 589.
30. Szardenings, A. K.; Burkoth, T. S.; Lu, H. H.; Tien, D. W.; Campbell, D. A.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6573.
31. Martínez-Palau, M.; Urpí, L.; Solans, X.; Puiggali, J.; *Acta Cryst. C.* **2006**, *62*, 262.
32. Segat-Dioury, F.; Lingibé, O.; Graffe, B.; Sacquet, M.; Lhommet, G.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 233.
33. (a) Bonin, M.; Grierson, D. S.; Royer, J.; Husson, H. P.; *Org. Synth.* **1992**, *70*, 54. (b) Gage, J. R.; Evans, D. A.; *Org. Synth.* **1990**, *68*, 83. (c) Evans, D. A.; Cameron Black, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.

- 34.(a) Kobayashi, S.; Murakami, M.; Harada, T.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.* **1991**, 1341. (b) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 613.
35. Gallagher, D. J.; Wu, S.; Nikolic, N. A.; Beak, P.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8148.
- 36.(a) Falorni, M.; Collu, C.; Giacomelli, G.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2739. (c) Reiners, I.; Martens, J.; Schwarz, S.; Henkel, H.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1763.
37. Crane, S. N.; Corey, E. J.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1395.
38. Koch, C.; Simonyiová, S.; Pabel, J.; Kärtner, A.; Polborn, K.; Wanner, K. T.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1244.
- 39.(a) Goodman, M.; Shao, H.; *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 1303. (b) Degrado, W. F.; *Adv. Protein Chem.* **1988**, *39*, 51.
40. Lutz, J. F.; Andrieu, J.; Uzgun, S.; Rudolph, C.; Agarwal, S.; *Macromolecules* **2007**, *40*, 8540.
41. Green, J. J.; Zhou, B. Y.; Mitalipova, M. M.; Beard, C.; Langer, R.; Jaenisch, R.; Anderson, D. G.; *Nano Lett.* **2008**, *8*, 3126.
42. Montané, J., Armelin, E., Asín, L., Rodríguez-Galá, A.; Puiggali, J.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2002**, *85*, 1815.
43. Smelcerovic, A.; Yancheva, D.; Cherneva, M.; Petronijevic, Z.; Lamshoef, M.; Herebian, D.; *J. Mol. Struct.* **2011**, *985*, 397.
44. Yancheva, D.; Daskalova, L.; Cherneva, E.; Mikhova, B.; Djordjevic, A.; Smelcerovic, Z.; Smelcerovic, A.; *J. Mol. Struct.* **2012**, *1016*, 147.
45. Kagamizono, T.; Nishino, E.; Matsumoto, K.; Kawashima, A.; Kishimoto, M.; Sakai, N.; He, B.; Chen, Z.; Adachi, T.; Morimoto, S.; Hanada, K.; *J. Antibiotics* **1995**, *48*, 1407.
46. Hasumi, K.; Shinohara, C.; Iwanaga, T.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 1782.
47. Chang, T. Y.; Li, B. L.; Chang, C. C. Y.; Urano, Y.; *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2009**, *297*, E1-E9.
48. Hughes, A. B.; Sleebs, M. M.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3079.
49. Li Meng, L.; Feng, B.; Tao, H.; Yang, T.; Meng, Y.; Zhu, W.; Huang, C.; *Cell Biol. Int.* **2011**, *35*, 599.

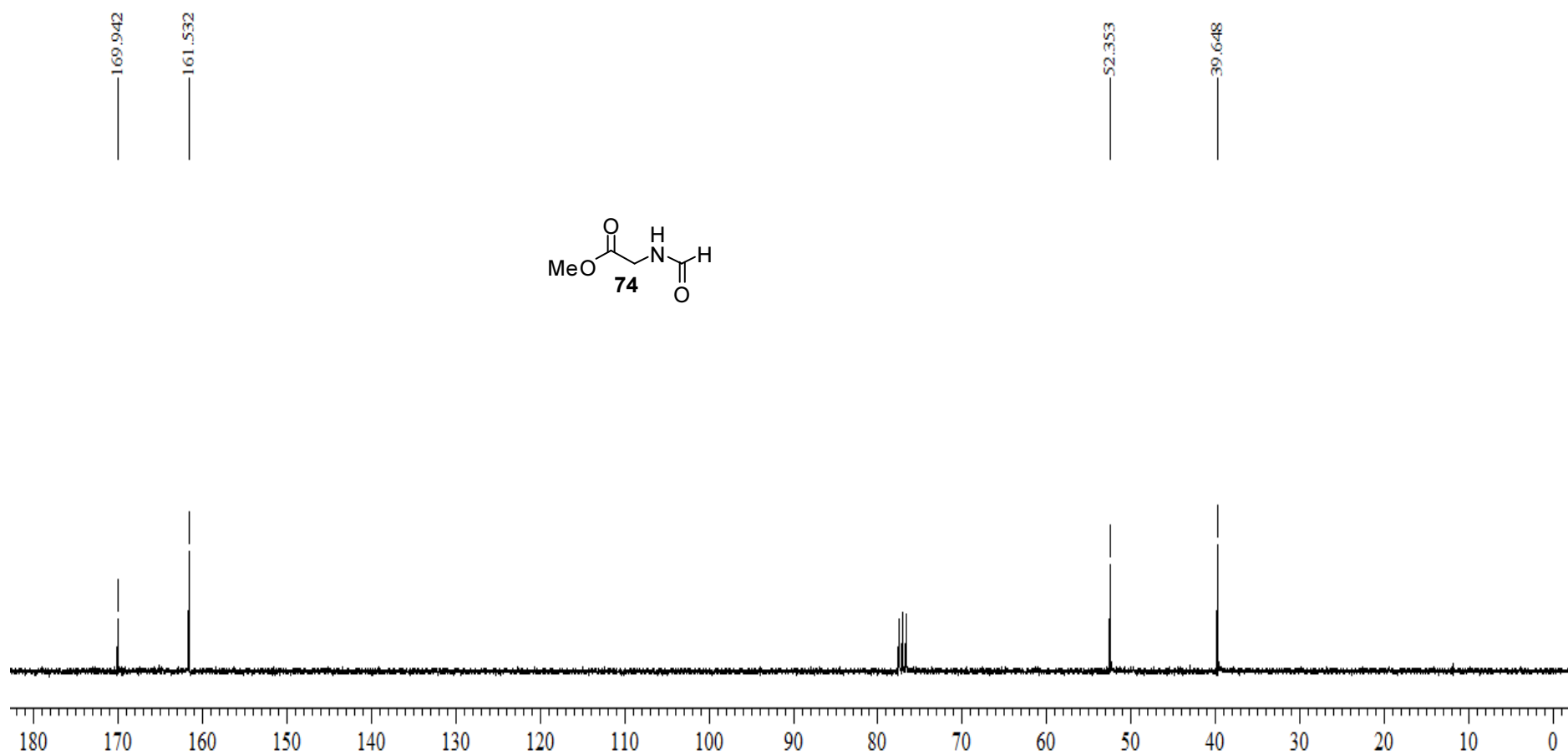
50. Li Meng, L.; Tao, H.; Dong, G.; Yang, T.; Zhang, W.; Zhu, W.; Huang, C.; *Cell Biol. Int.* **2012**, *36*, 345.
51. Vercillo, O. E.; *Tese de Doutorado*. Universidade de Brasília. **2007**, 94.
52. Kobayashi, G.; Saito, T.; Kitano, Y.; *Synthesis* **2011**, *20*, 3225.
53. Mroczkiewicz, M.; Ostaszewski, R.; *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4025.
54. Barreto, A. F. S.; Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *22*, 462.
55. (a) Khan, A. M.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 2649. (b) Garbisch, E. W.; Schreder, L.; Frankel, J. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4233. (c) Neidigh, K. A.; Kingston, D. G. I.; Lewis, N.G.; *J. Nat. Prod.* **1994**, *57*, 791. (d) Wilby, A. H.; Entwistle, I. D.; *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129.
56. Graga, M. C.; Taddei, M.; Varchi, G.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5191.
57. (a) Bramson, H. N.; Thomas, N. E.; Kaiser, E. T.; *J. Bio. Chem.* **1985**, *260*, 15452. (b) Shapiro, N.; Vigalok, A.; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2891.
58. Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R.; *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3058.
59. Nowak, I.; Ziolk, M.; *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3603.
60. Ziolk, M.; *Catal. Today* **2003** *78*, 47.
61. Carniti, P.; Gervasini, A.; Biella, S.; Auroux, A.; *Catal. Today* **2006**, *118*, 373.
62. Poduval, D. G.; *Tese de Doutorado*, Eindhoven University of Technology, **2011**, 16.
63. Topsoe, H.; Candia, R.; Topsoe, N. Y.; Clausen, B. S.; *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 783.
64. Corma, A.; Pariente, J. P.; Fornés, V.; Rey, F.; Rawlence, D.; *Appl. Catal.* **1990**, *63*, 145.
65. Posner, G.H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 487.
66. Gunawan, S.; Petit, J.; Hulme, C.; *Acs. Comb. Sci.* **2012**, *14*, 160.
67. Abid, M.; Spaeth, A.; Török, B.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2191.
68. (a) Balogh, M.; László, P.; *Organic Chemistry Using Clays*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1993**; (b) Li, A.; Li, T.; Ding, T.; *Chem. Commun.* **1997**, 1389; (c) Szöllösi, G.; Török, B.; Baranyi, L.; Bartók, M.; *J. Catal.* **1998**, *179*, 619; (d) Kantam, M. L.; Choudary, B. M.; Reddy, C. V.; Rao, K. K.; Figueras, F.; *Chem. Commun.* **1998**, 1033; (e) Török, B.; London, G.; Bartók, M.; *Synlett* **2000**, 631; (e) Ebitani, K.; Ide, M.;

- Mitsudome, T.; Mizugaki, T.; Kaneda, K.; *Chem. Commun.* **2002**, 690; (f) Abid, M.; Török, B.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1797.
- 69.(a) Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S.; *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2039; (b) Walla, P.; Kappe, C. O.; *Chem. Commun.* **2004**, 5, 594; (c) Miyazawa, A.; Tanaka, K.; Sakakura, T.; Tashiro, M.; Tashiro, H.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A.; *Chem. Commun.* **2005**, 2104; (d) Loupy, A.; *Microwaves in Organic Synthesis* Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; (e) Kappe, C. O.; Stadler, A.; *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
70. Tavares, L. C.; *Tese de Doutorado*. Universidade Federal de Santa Catarina. **2011**, 41.
71. Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Roza, J. K.; Henriques, D. M.; Tavares, L. C.; *Synthesis* **2003**, 8, 1160.
72. Vercillo, O. E.; Andrade, C. K. Z.; Wessjohann, L. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 205.

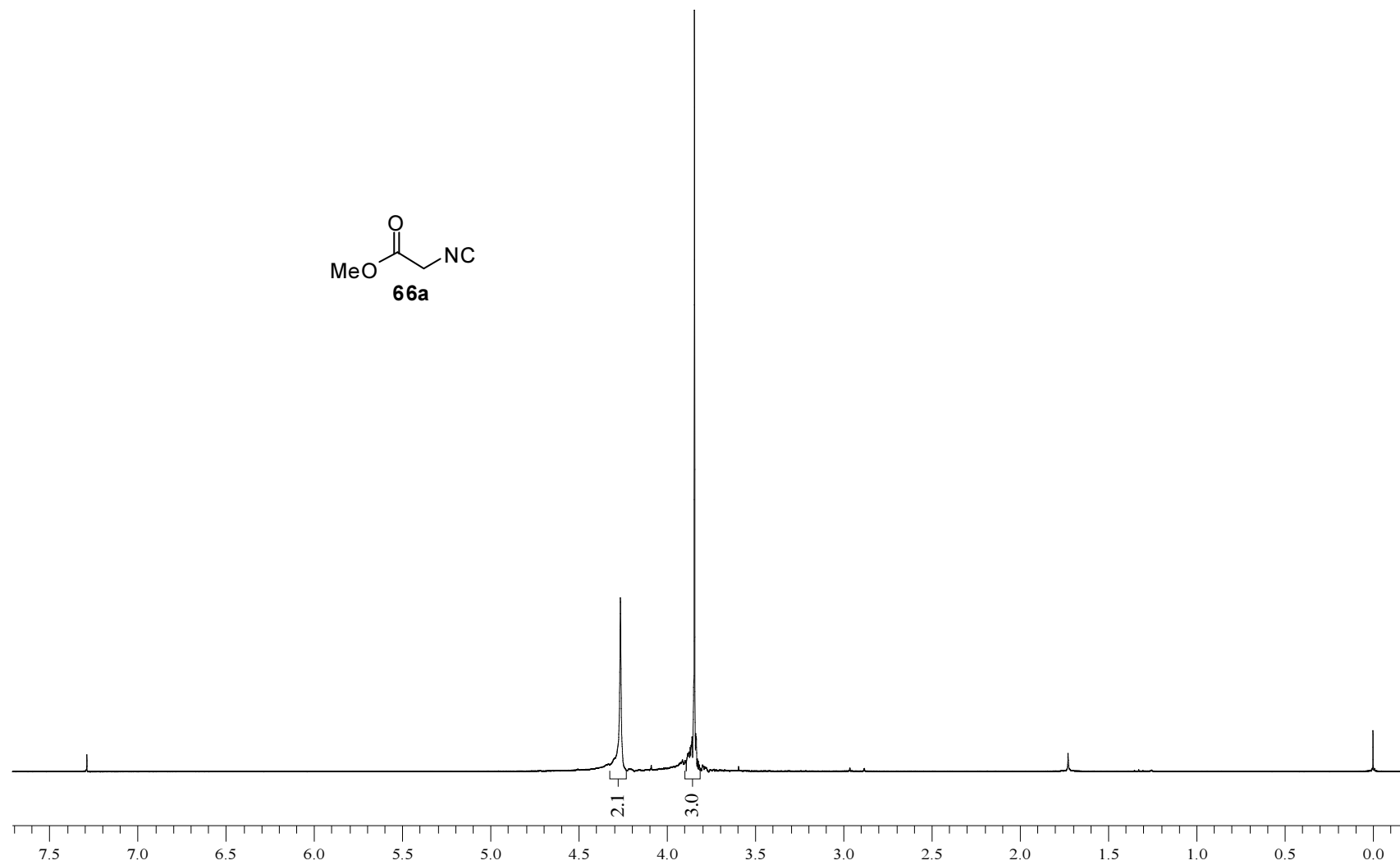
7. Anexos



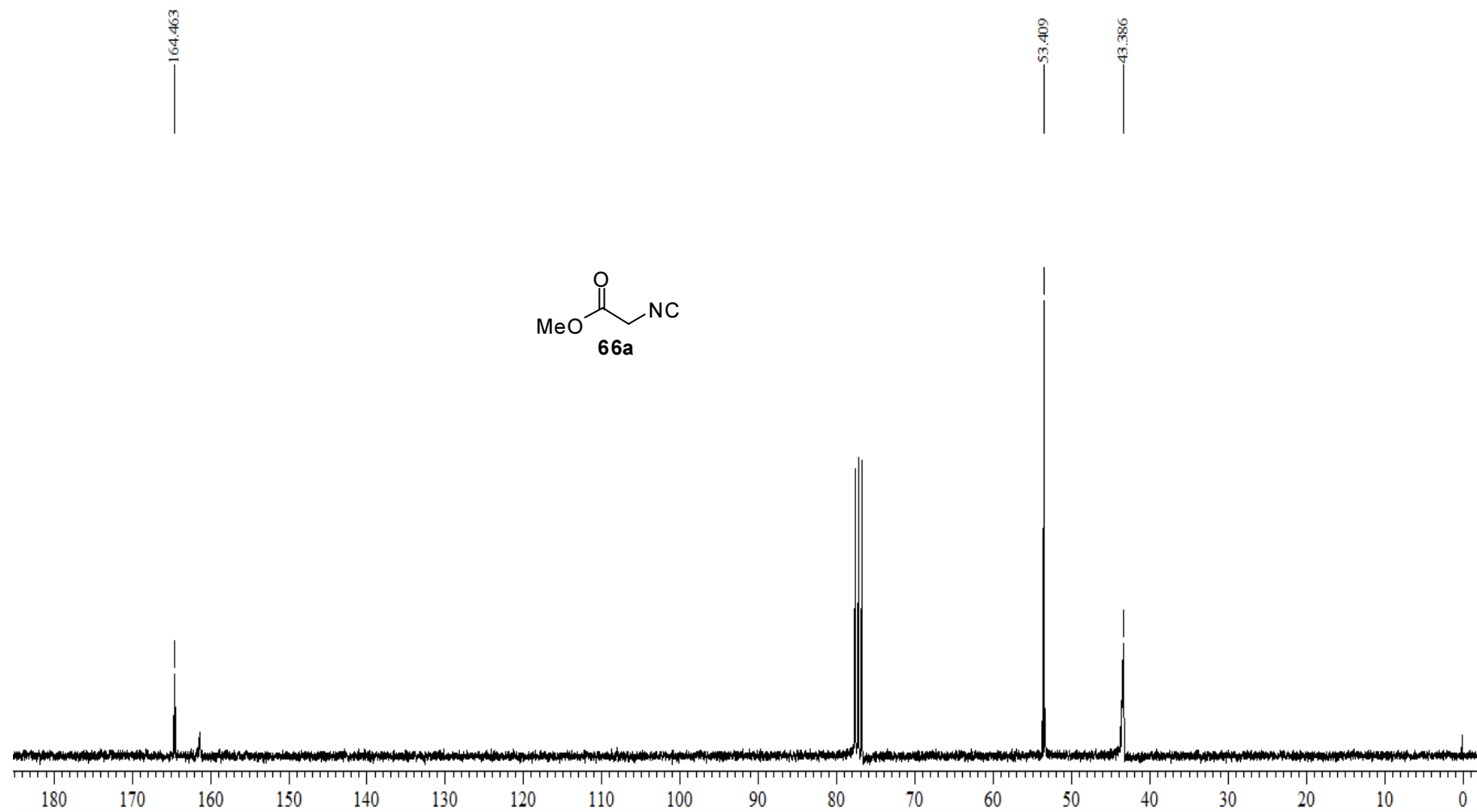
Espectro 1.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **74**.



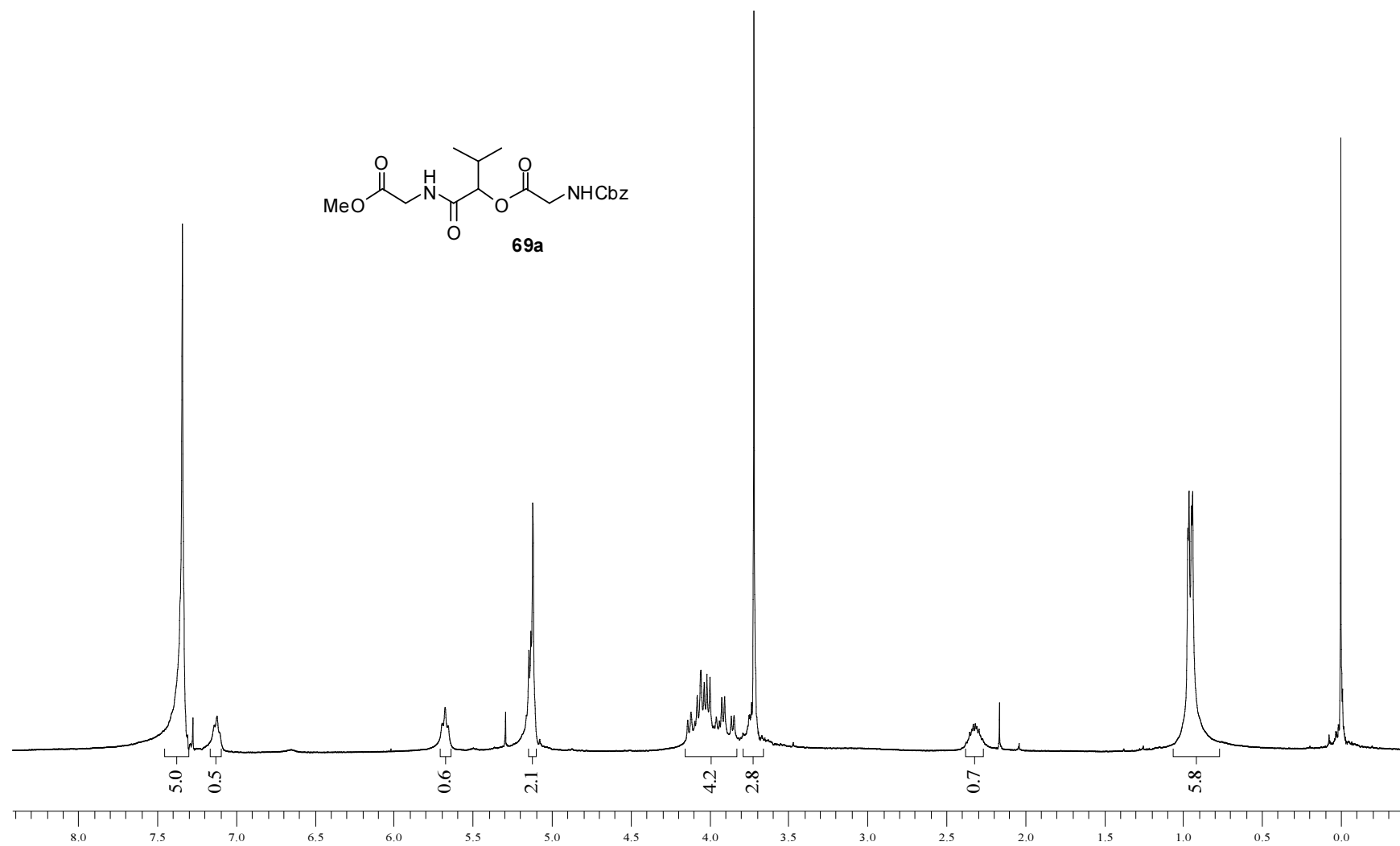
Espectro 1.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **74**.



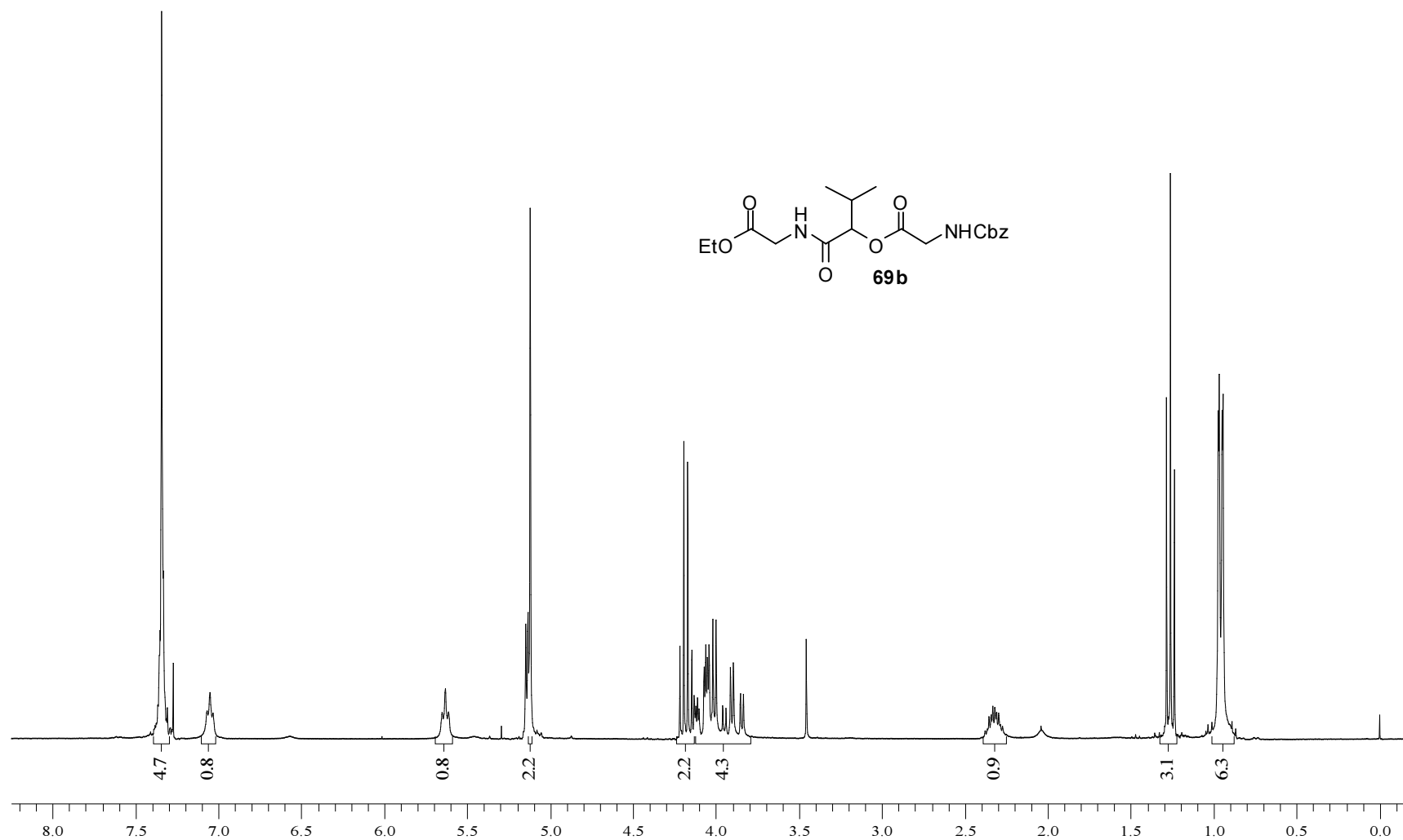
Espectro 2.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **66a**.



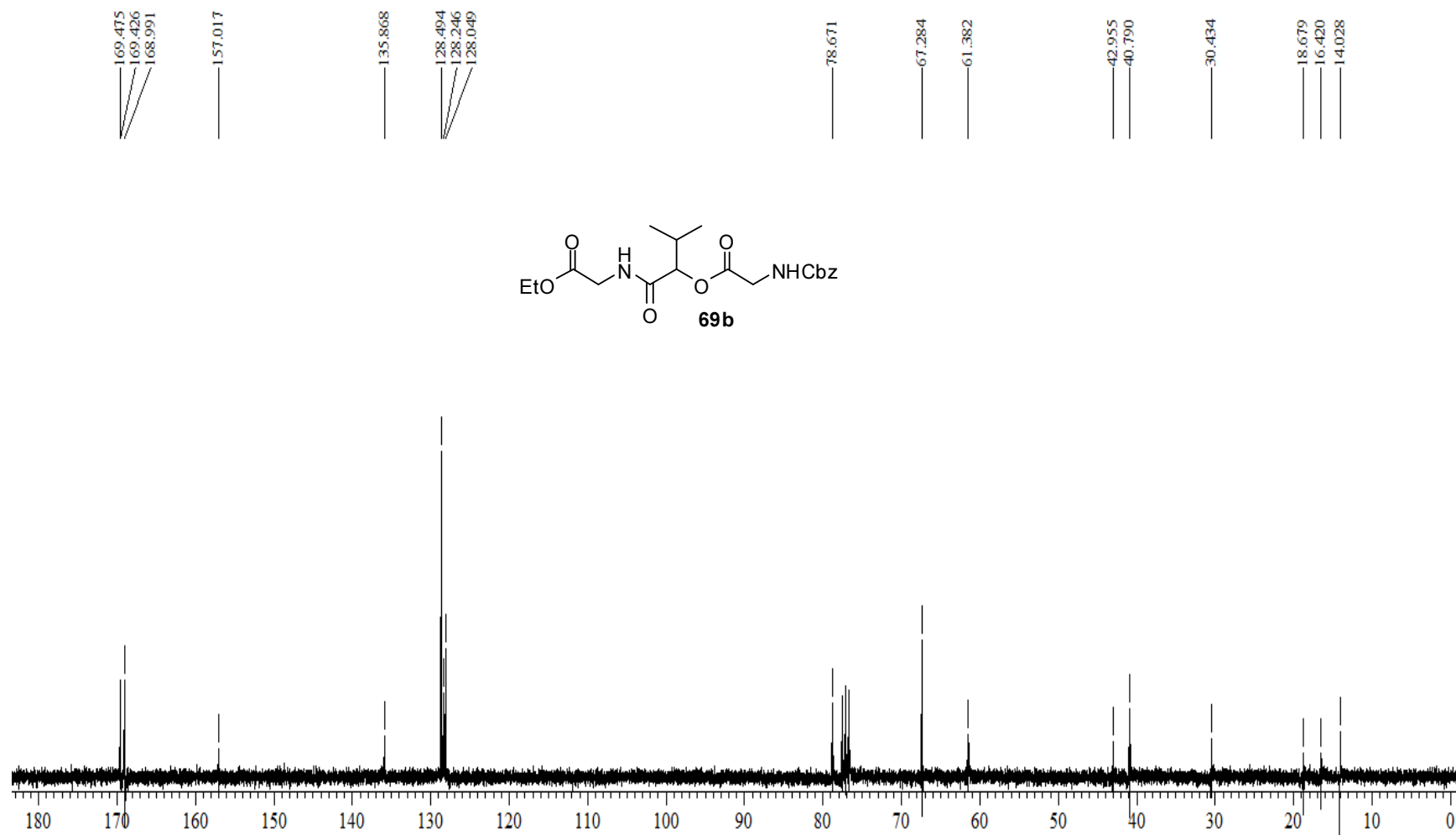
Espectro 2.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **66a**.



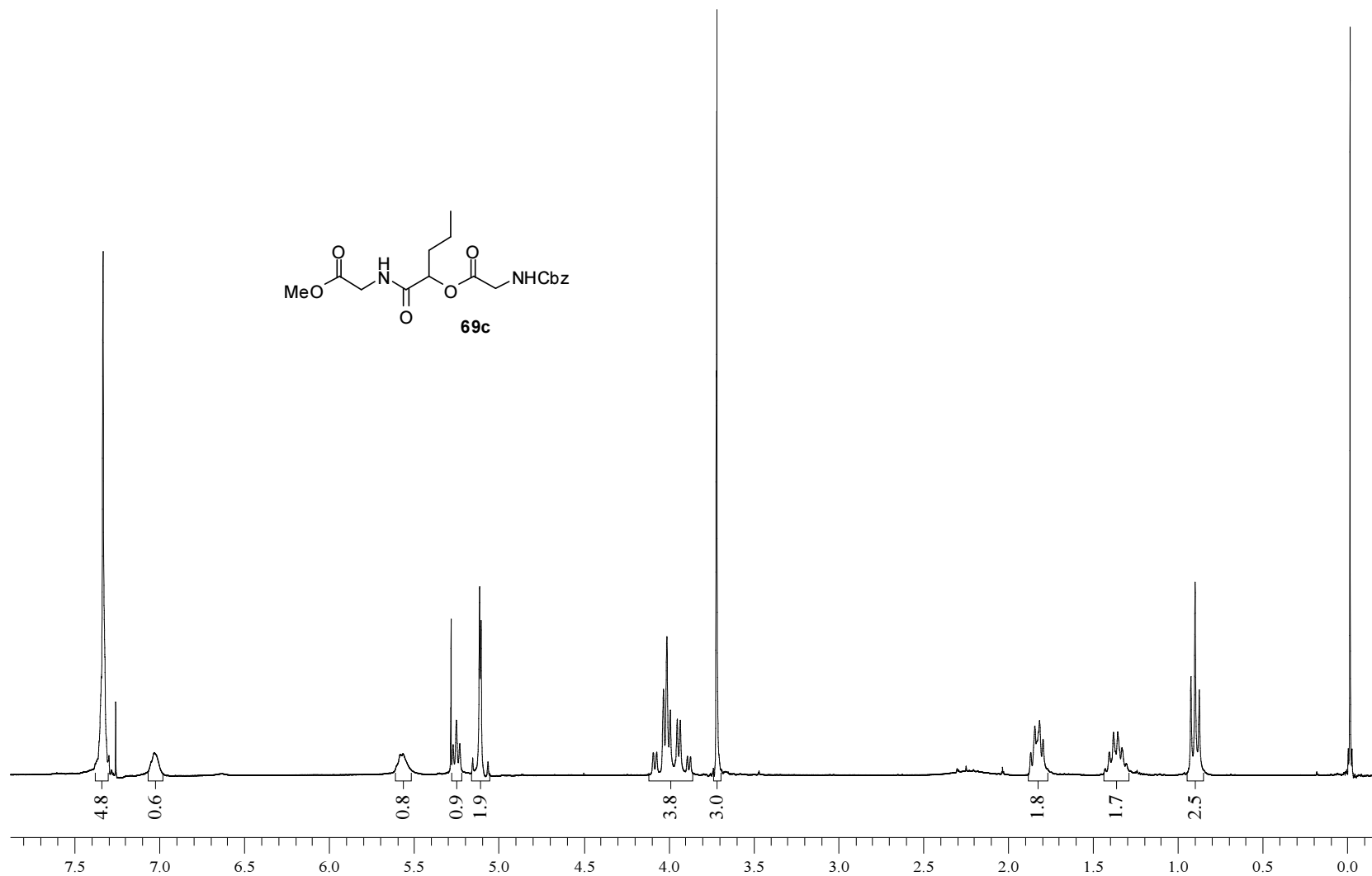
Espectro 3.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69a**.



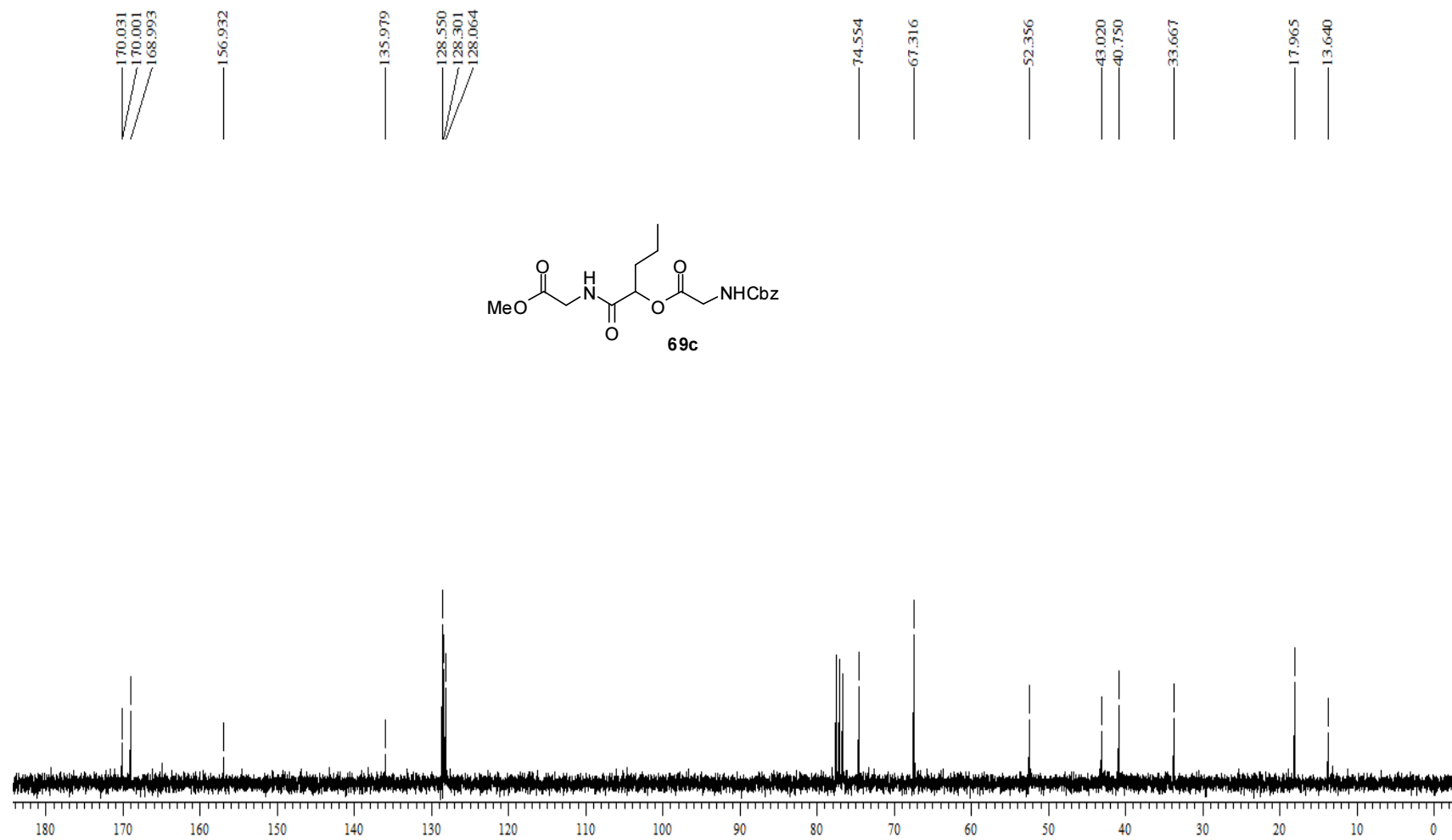
Espectro 4.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69b**.



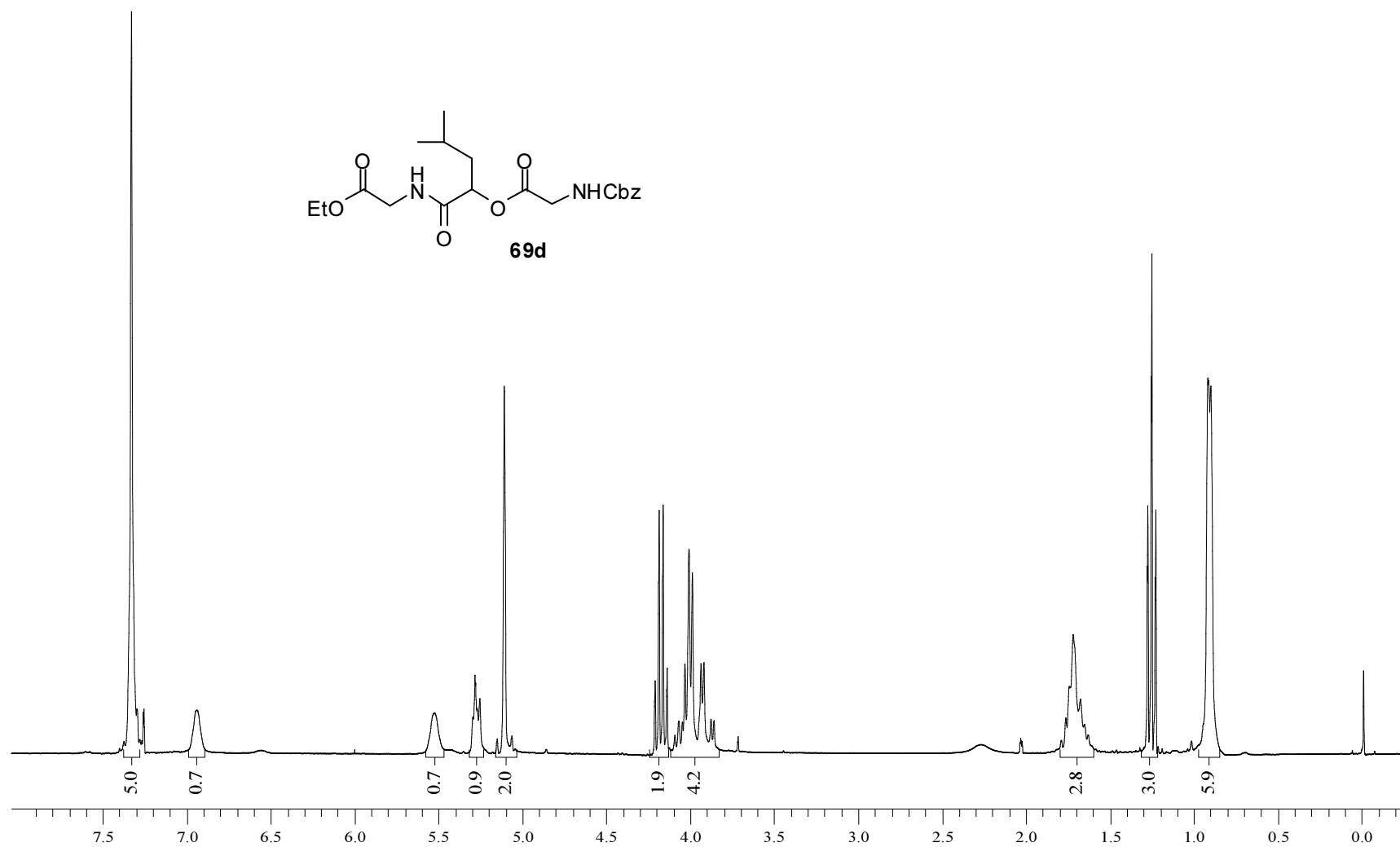
Espectro 4.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69b**.



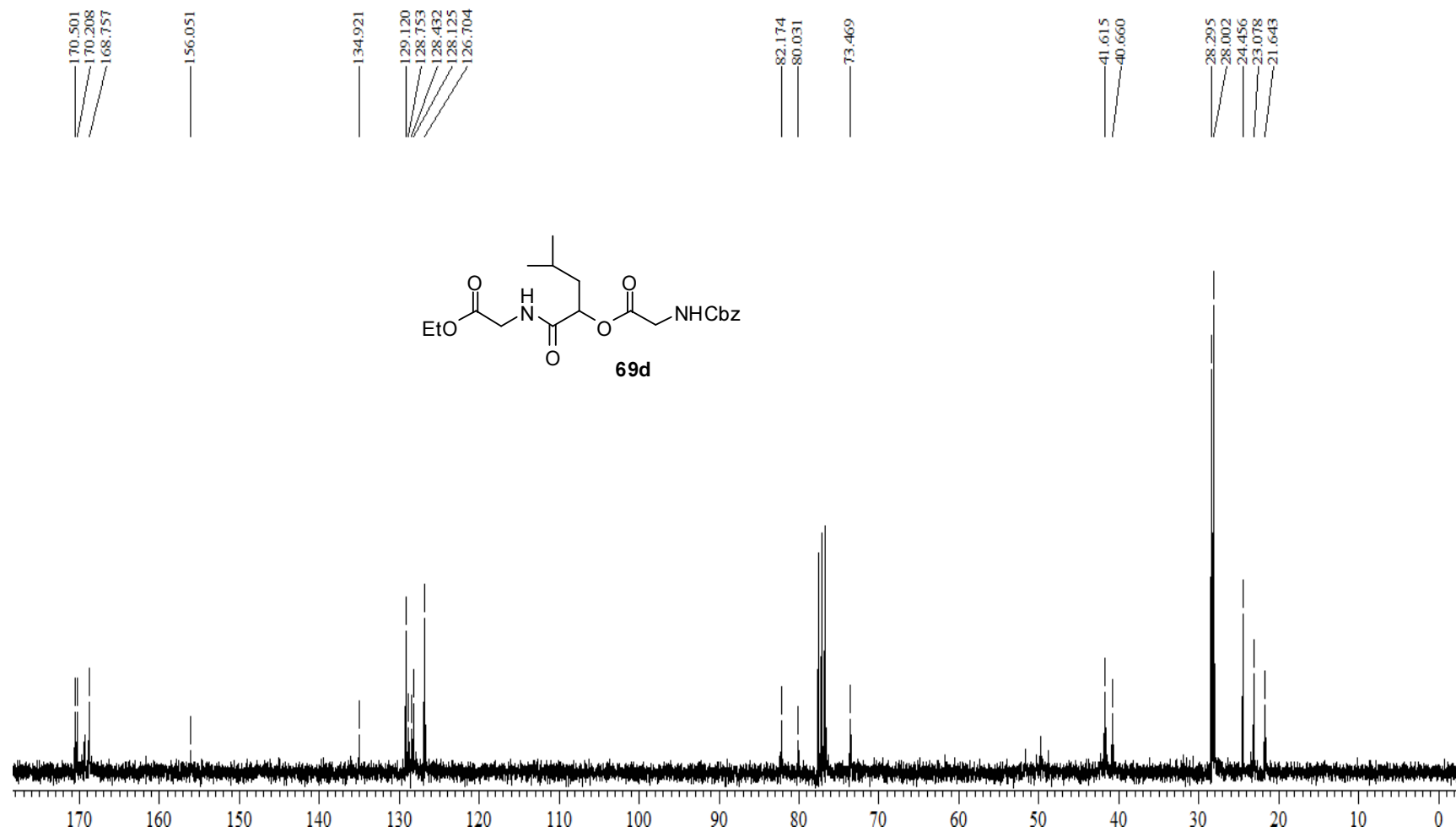
Espectro 5.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69c**.



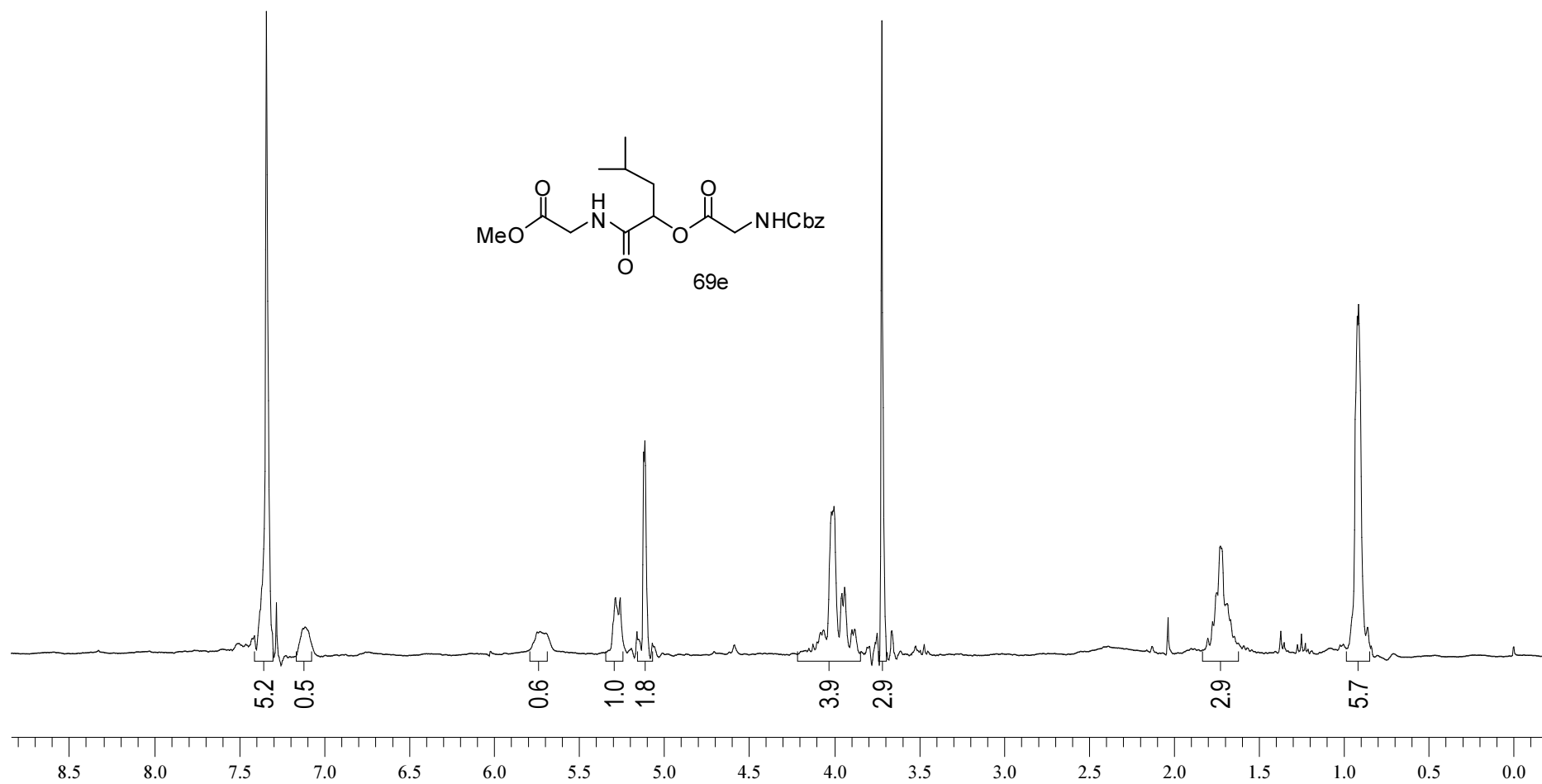
Espectro 5.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69c**.



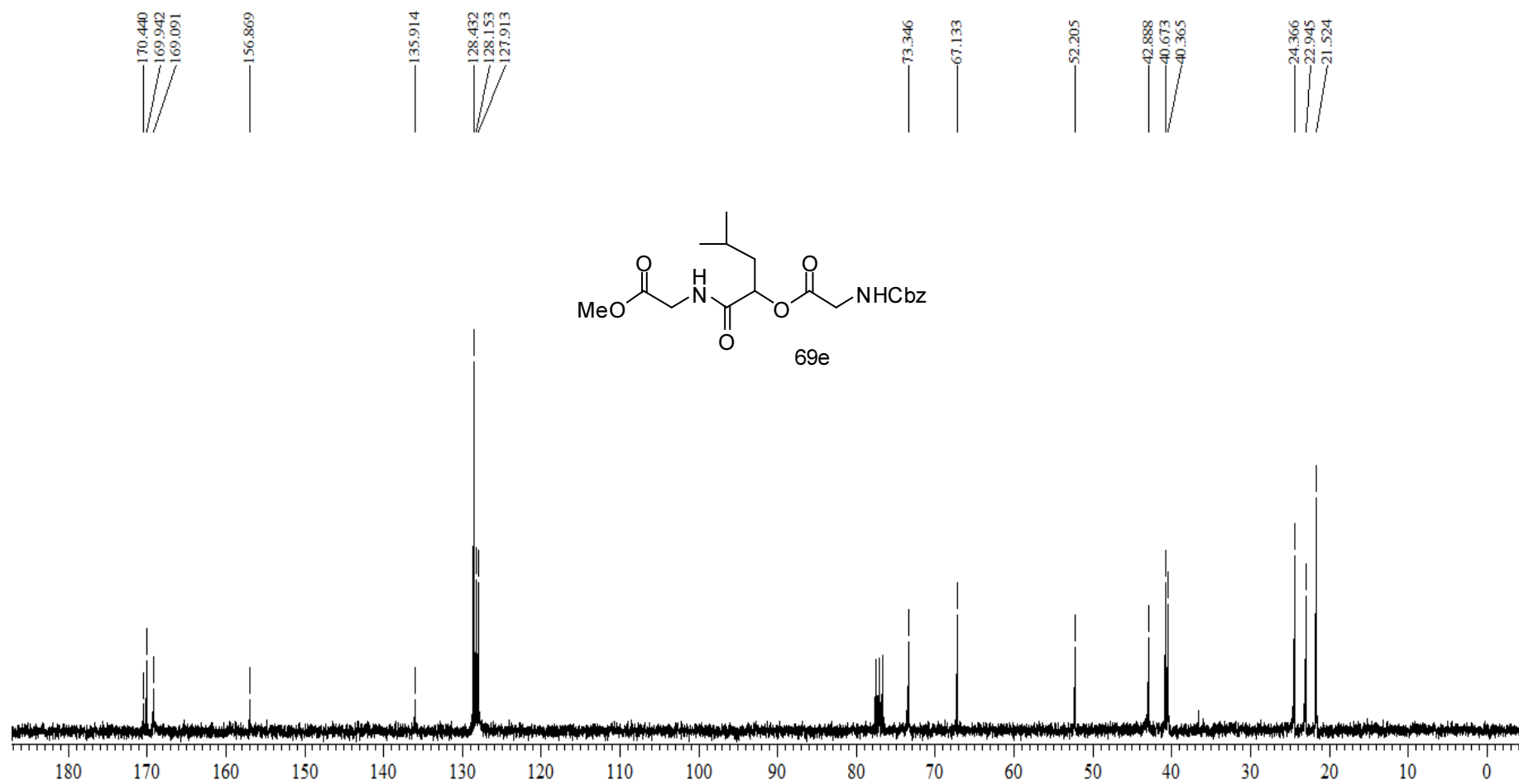
Espectro 6.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69d**.



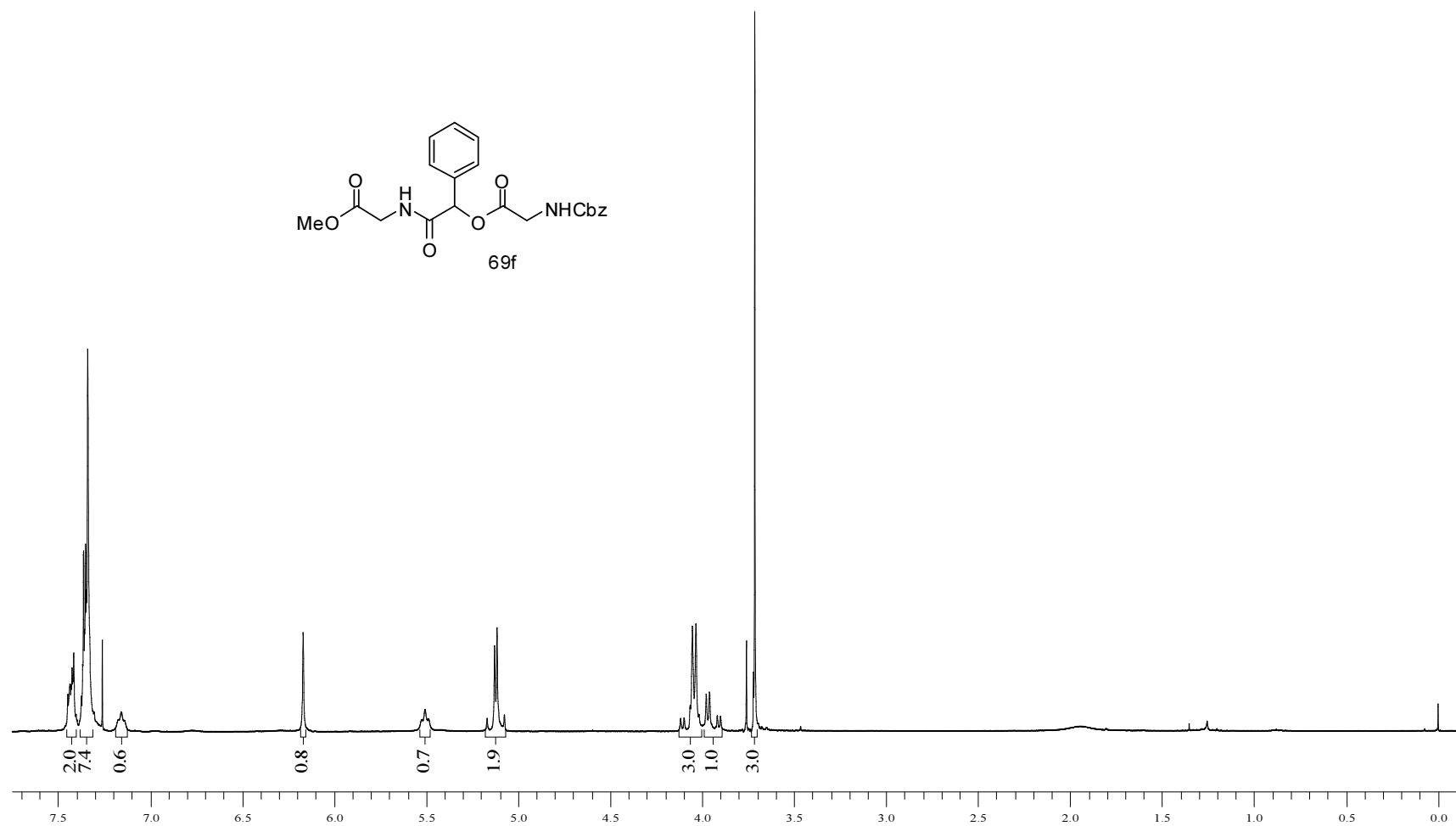
Espectro 6.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69d**.



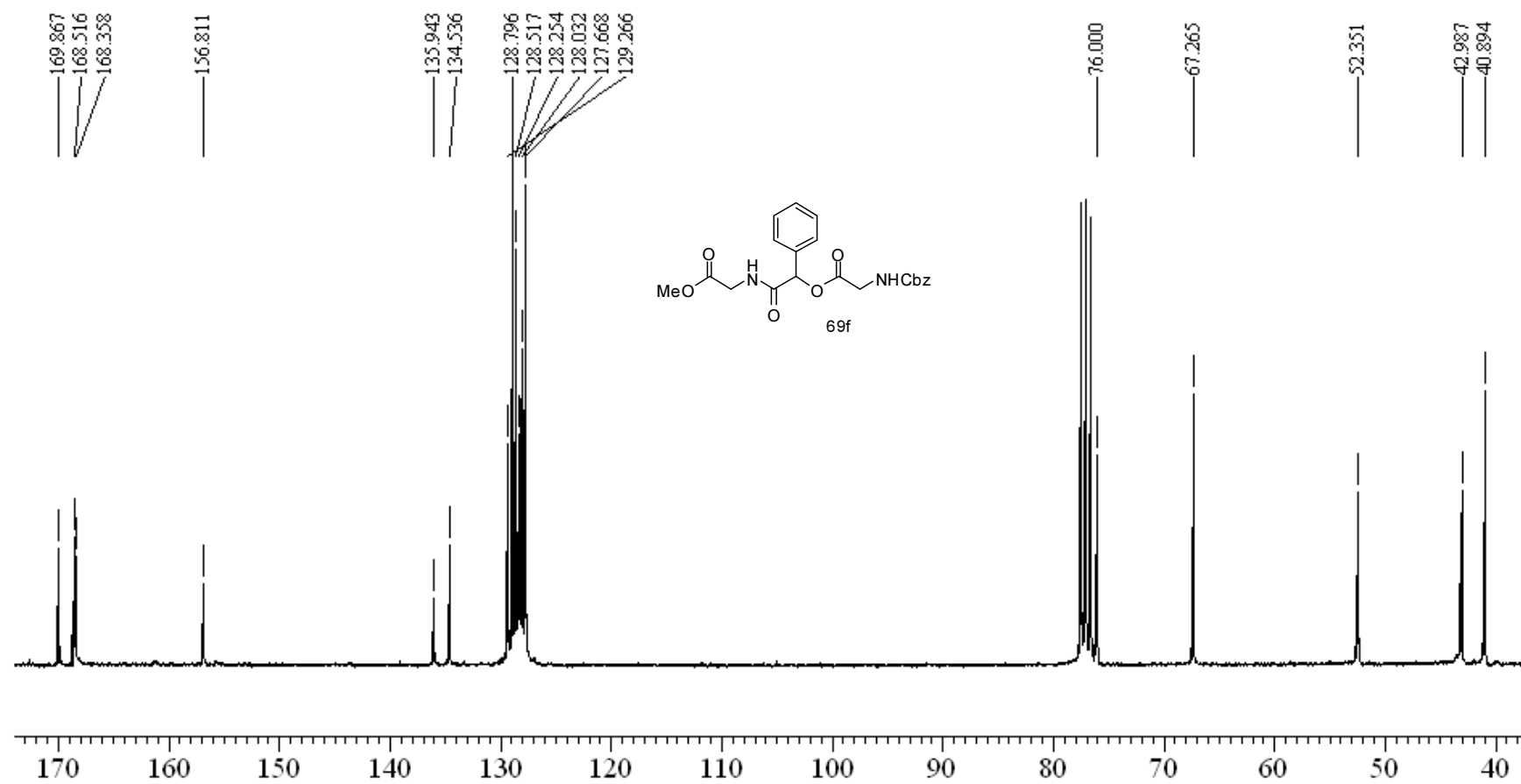
Espectro 7.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69e**.



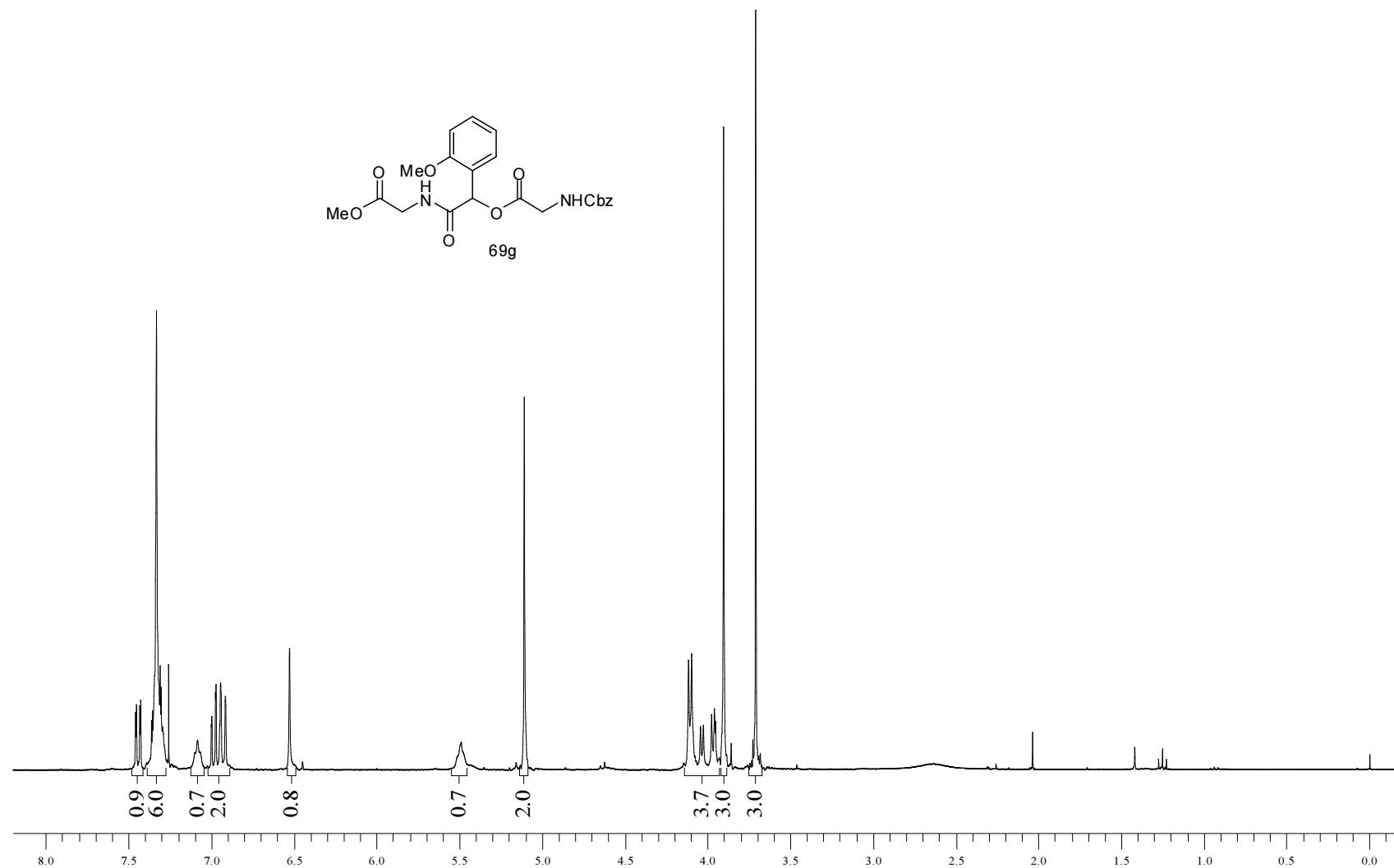
Espectro 7.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69e**.



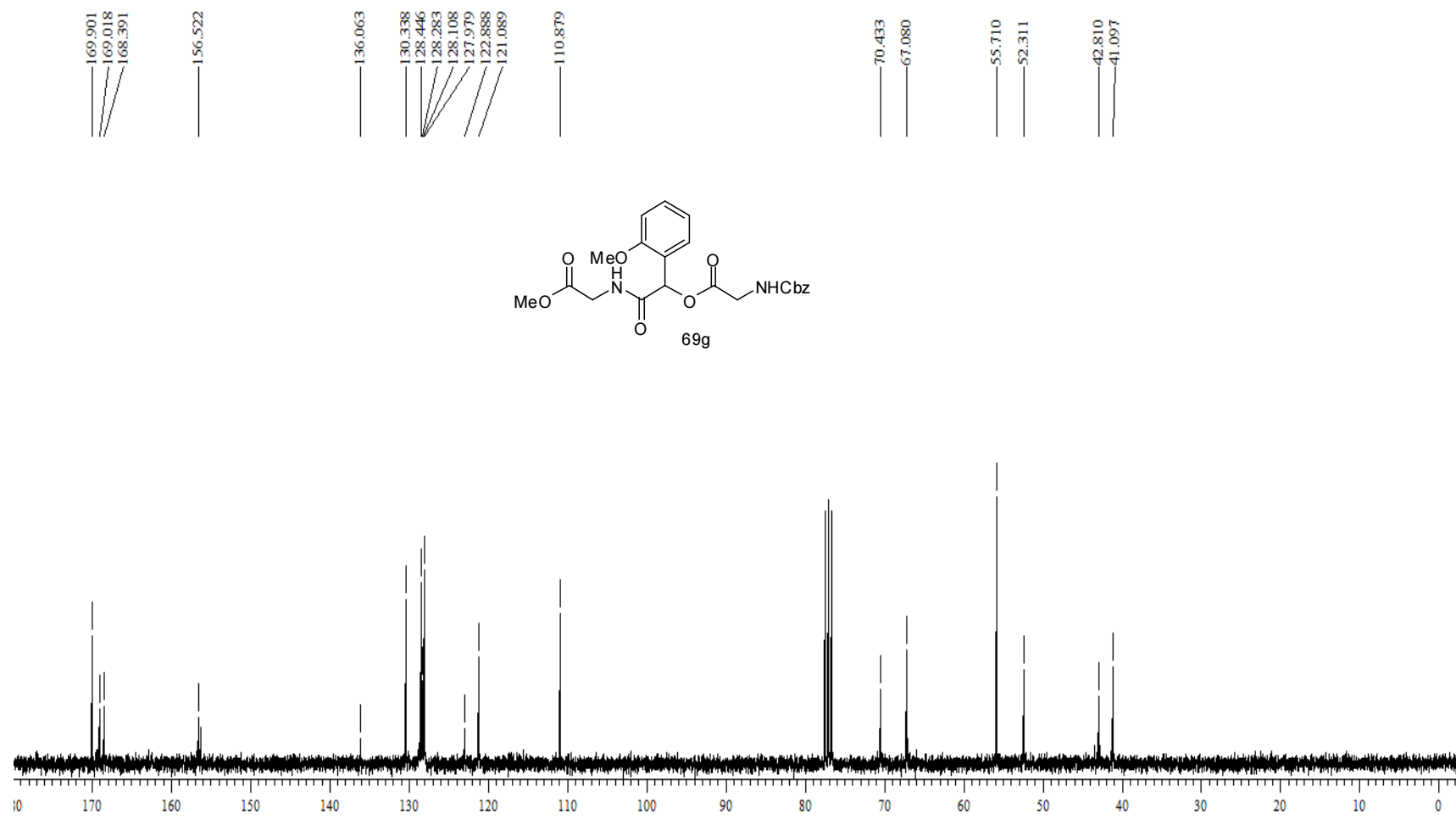
Espectro 8.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **69f**.



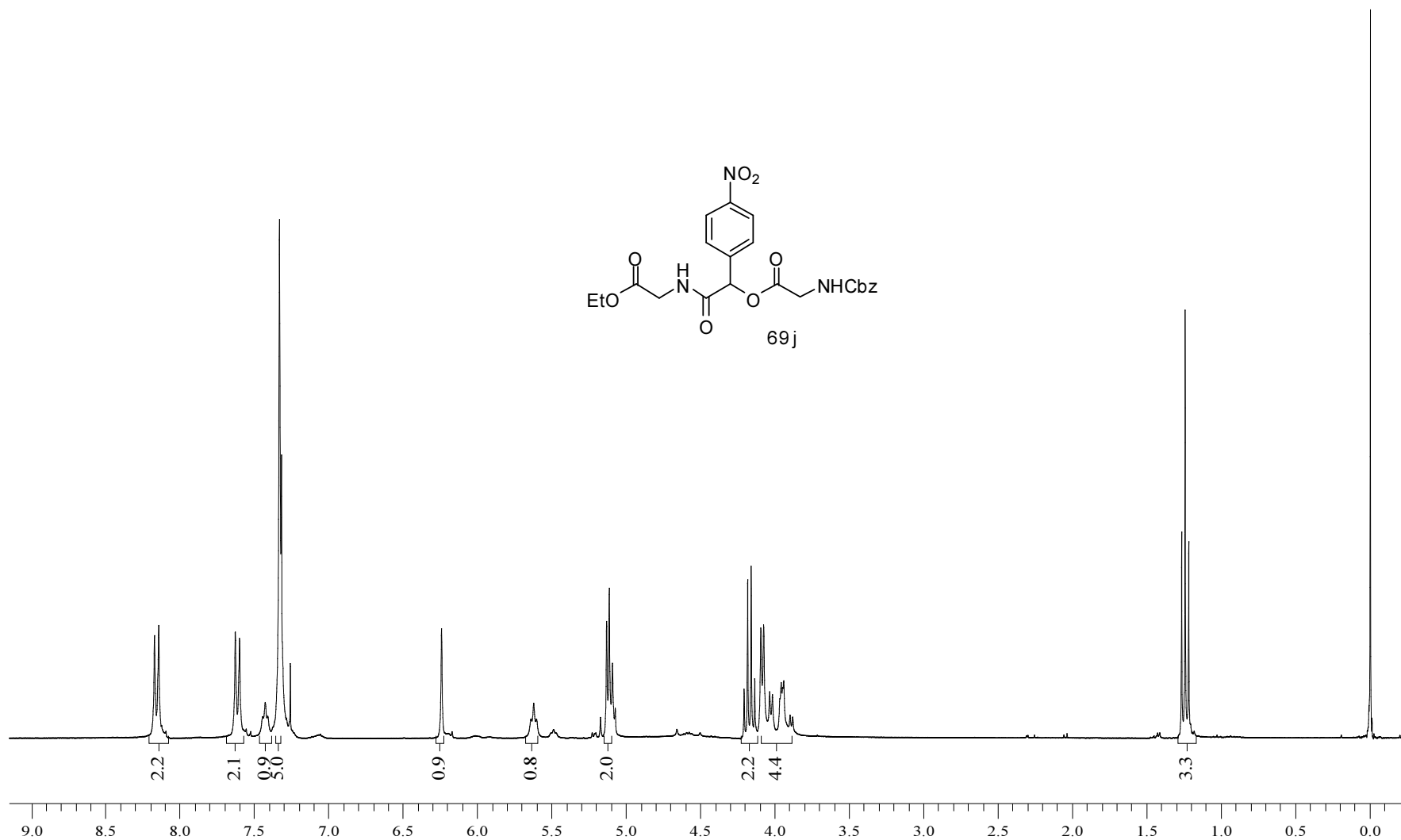
Espectro 8.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69f**.



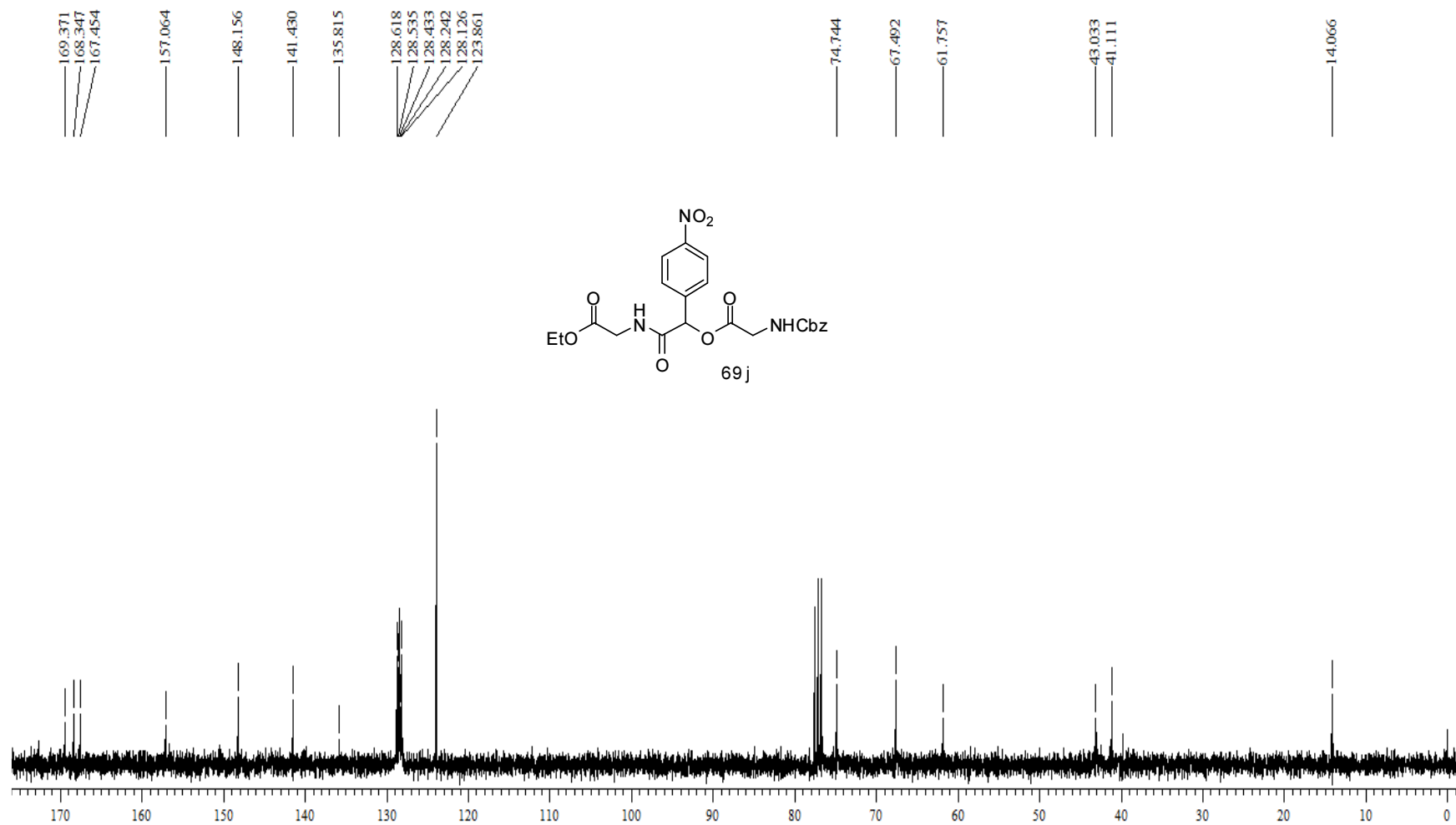
Espectro 9.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69g**.



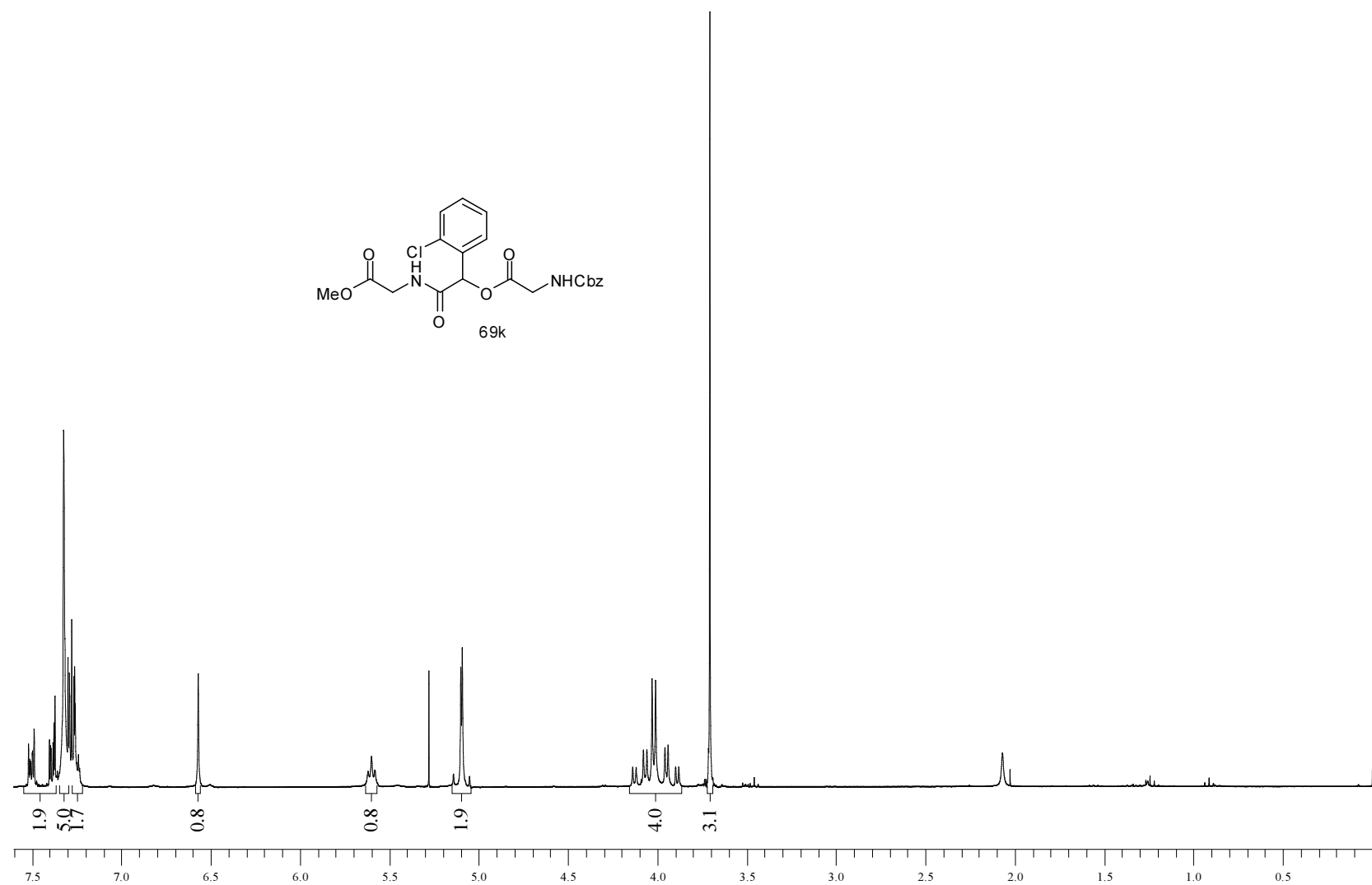
Espectro 9.2. Espectro de RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) do composto **69g**.



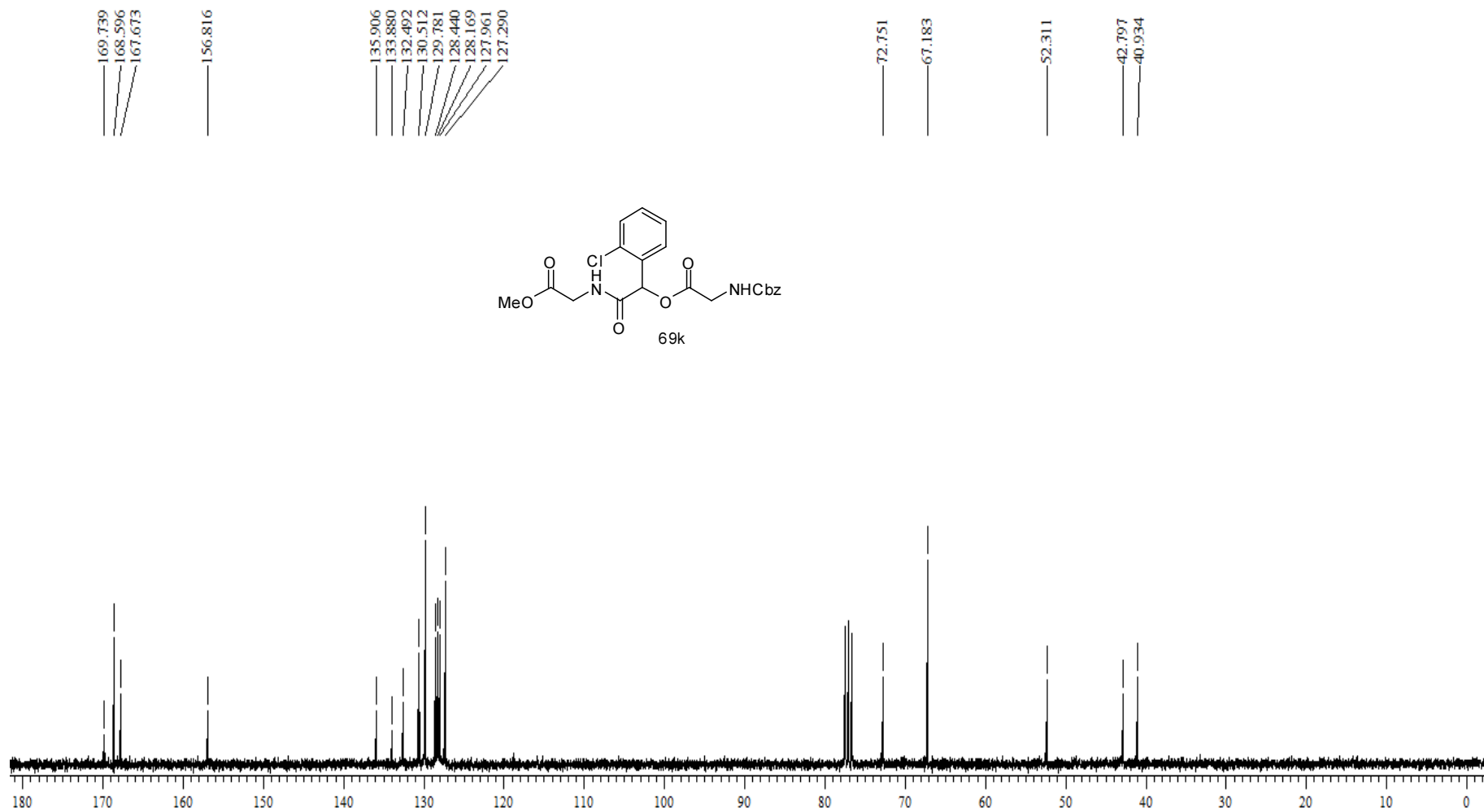
Espectro 10.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **69j**.



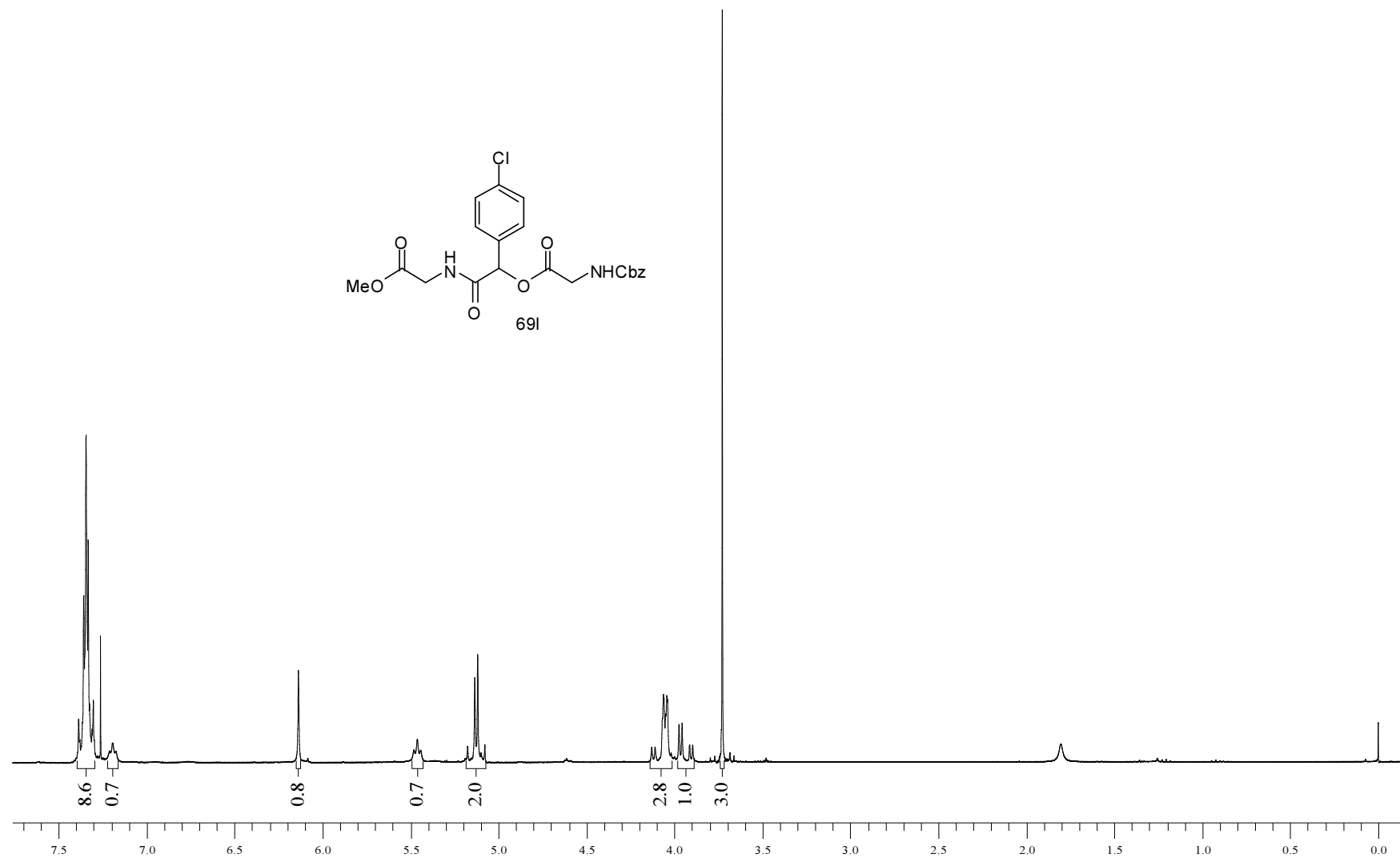
Espectro 10.2. Espectro de RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) do composto **69j**.



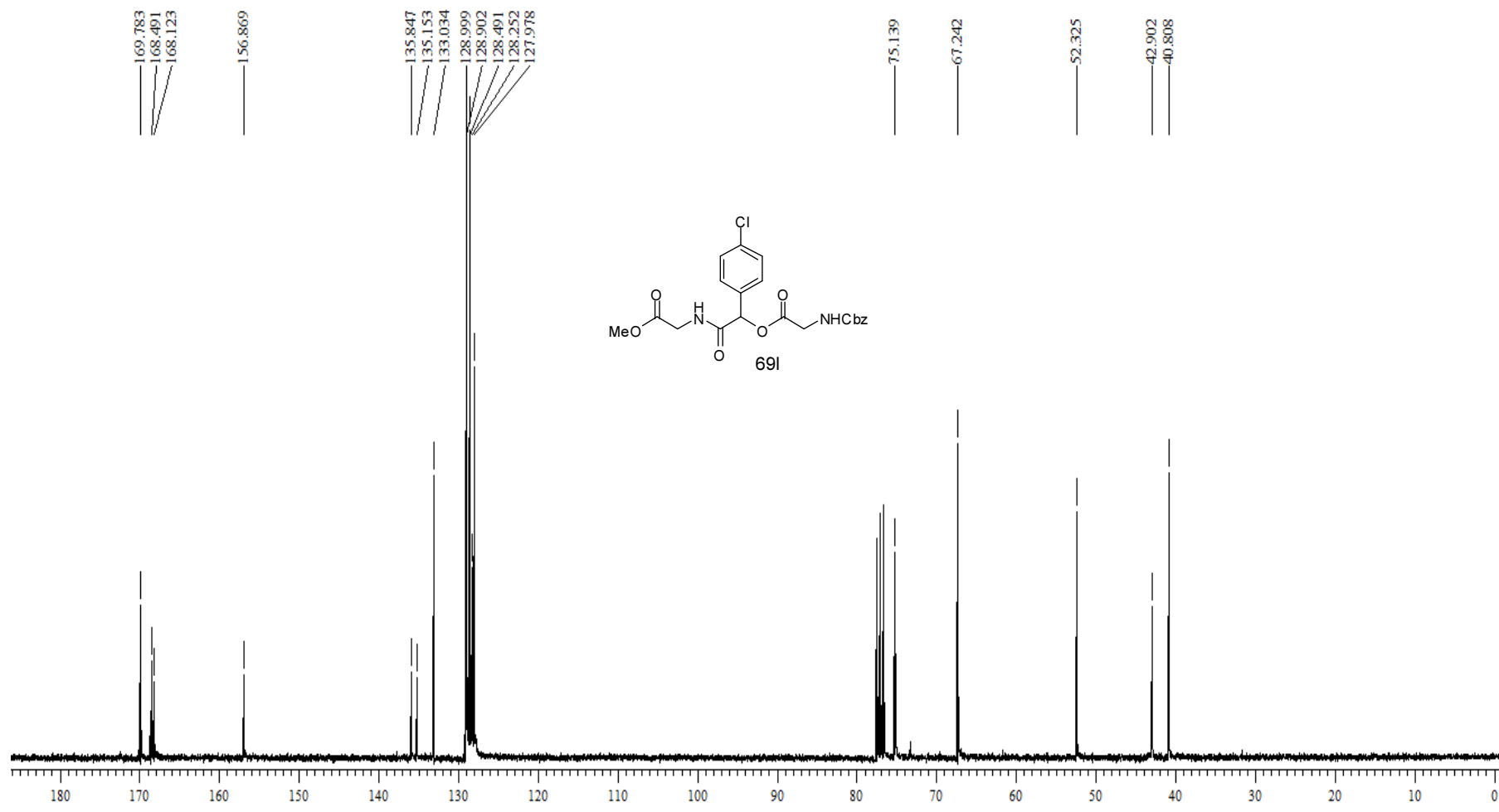
Espectro 11.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69k**.



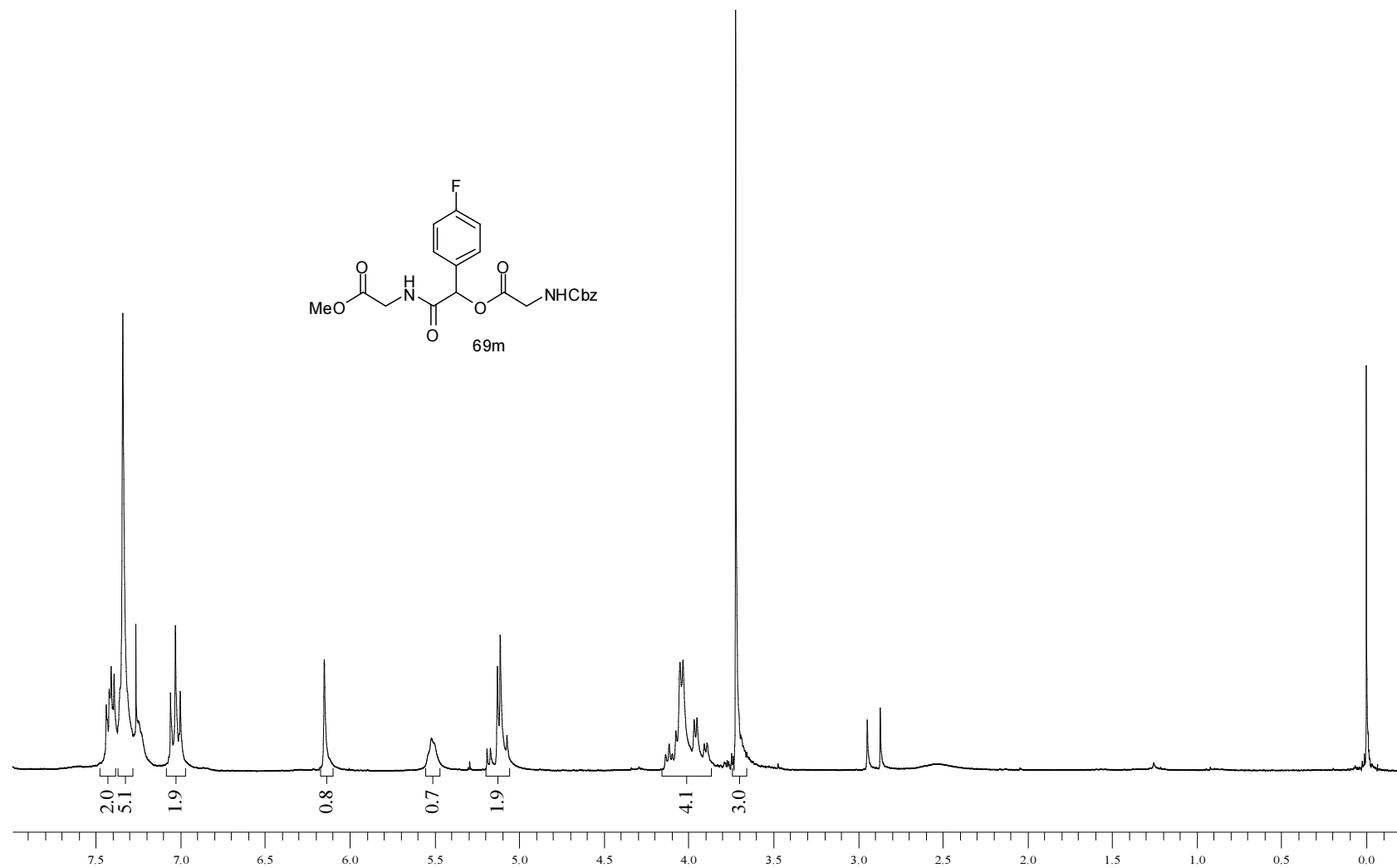
Espectro 11.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69k**.



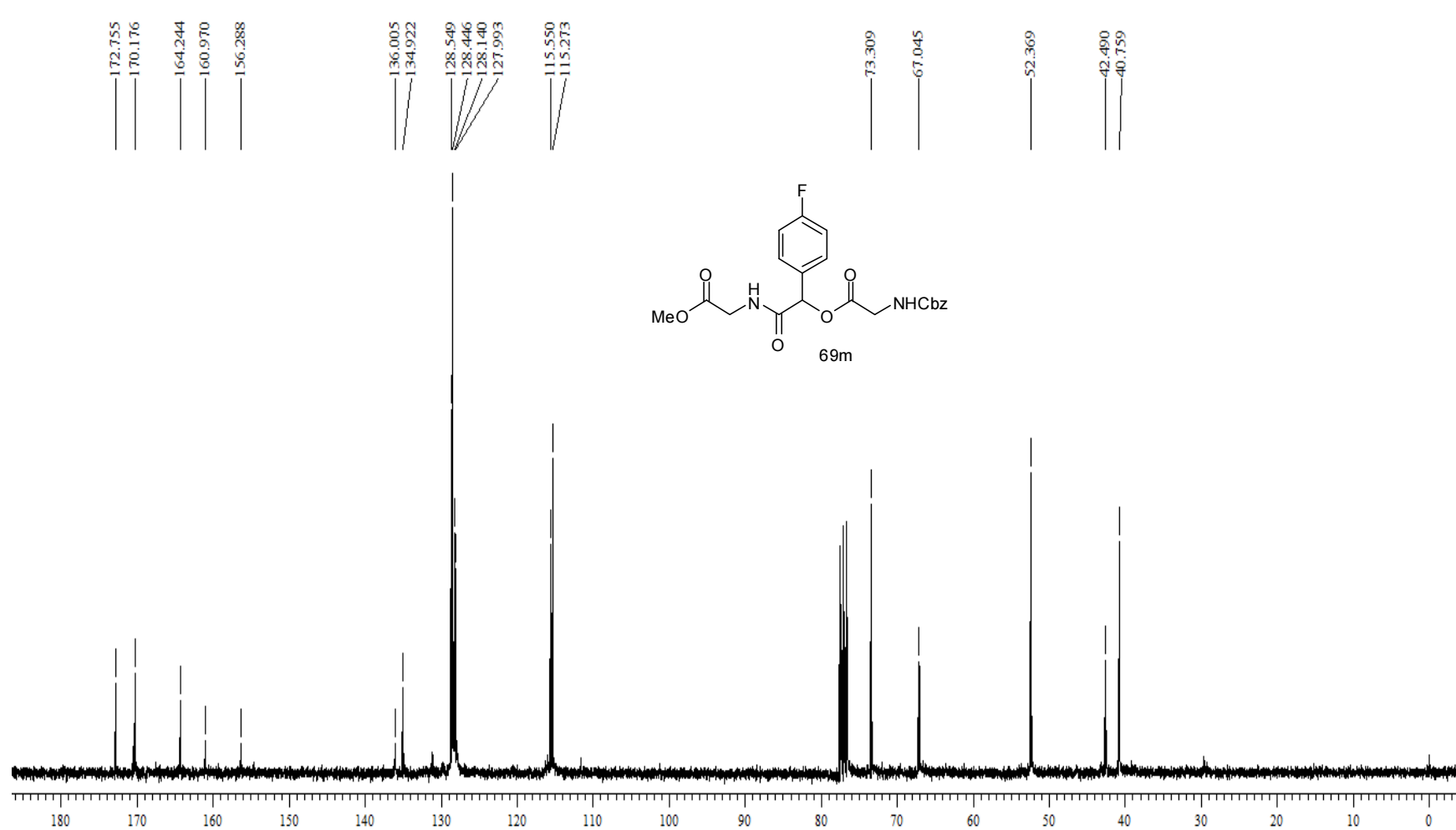
Espectro 12.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **69I**.



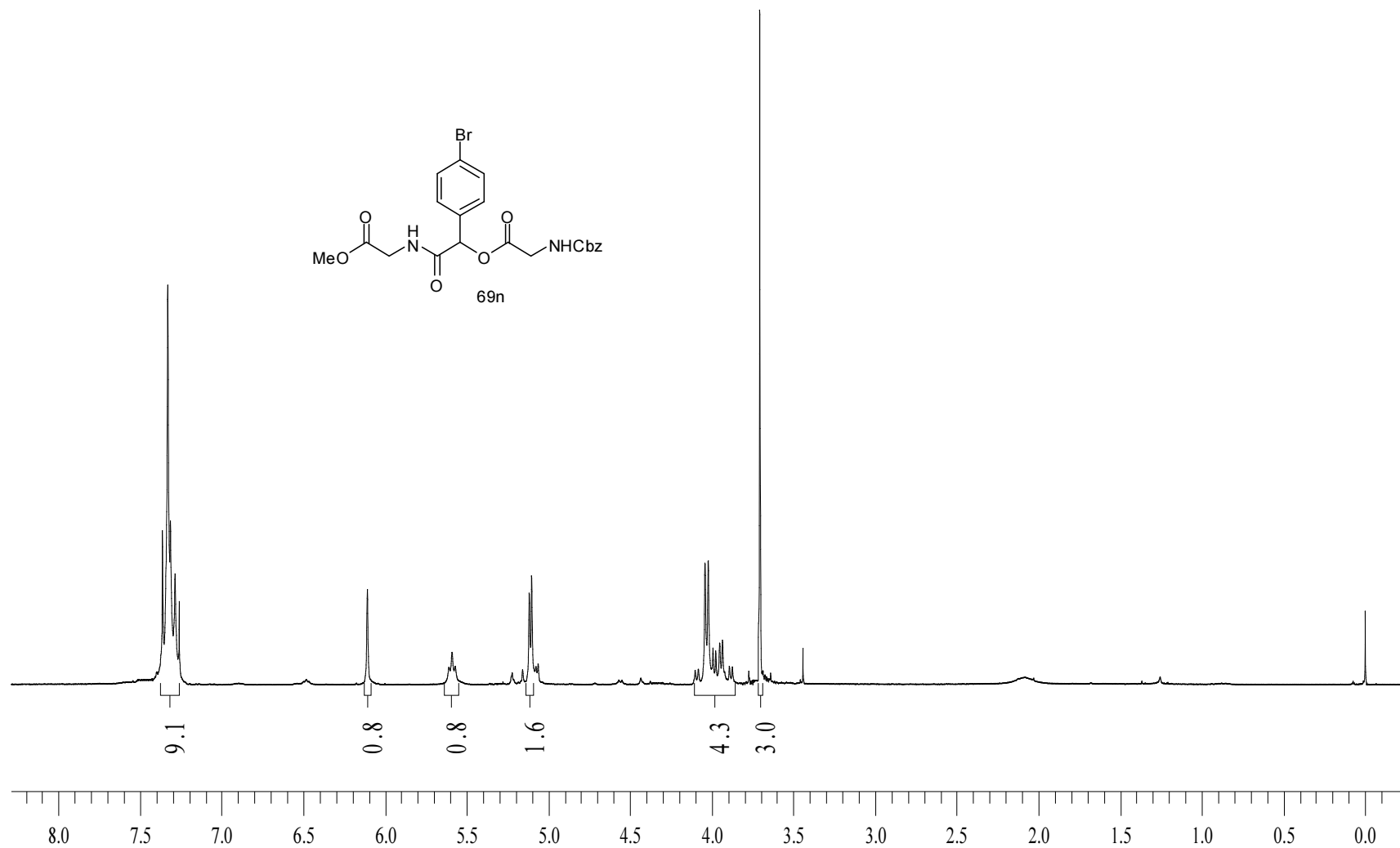
Espectro 12.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69I**.



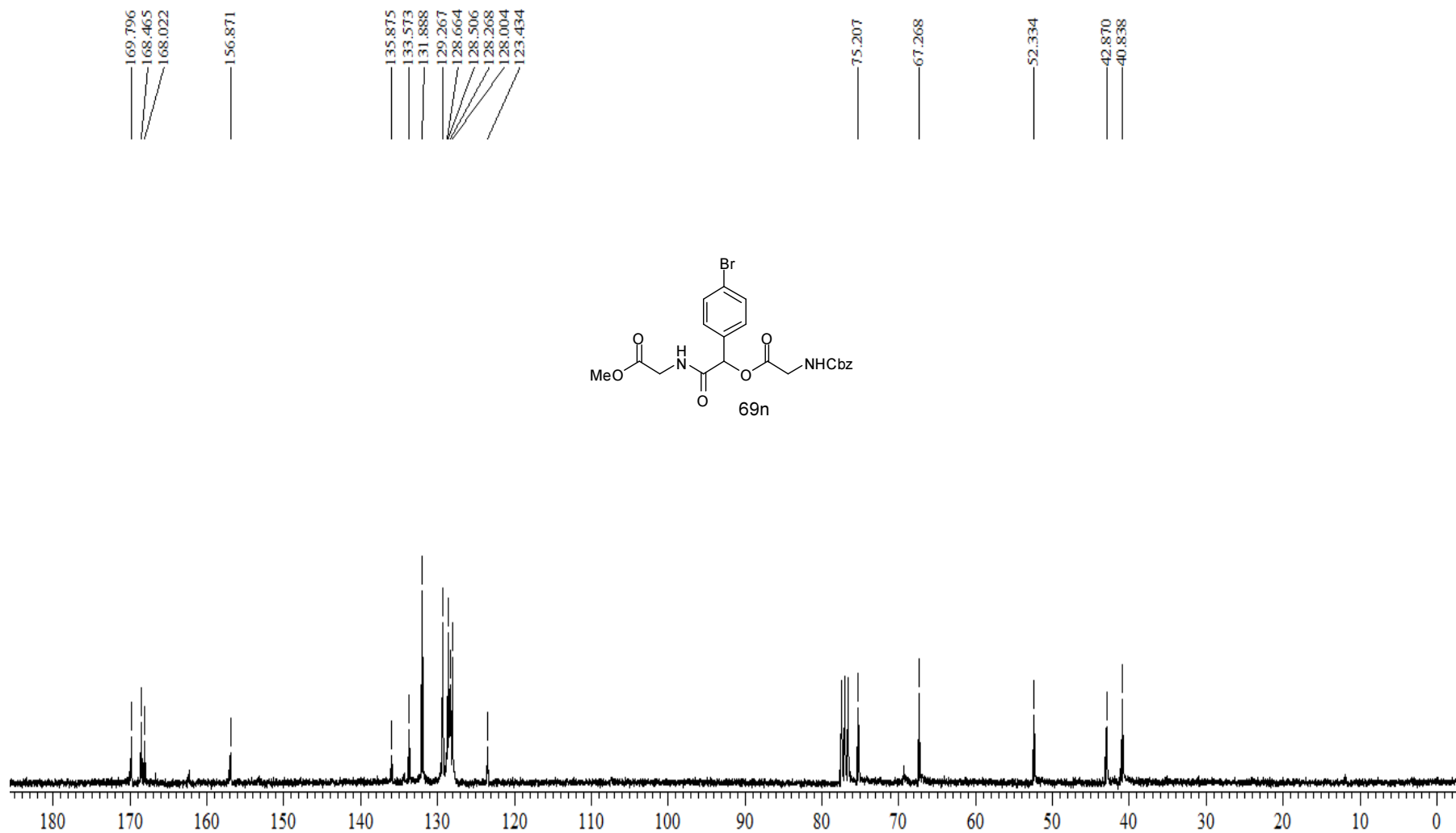
Espectro 13.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69m**.



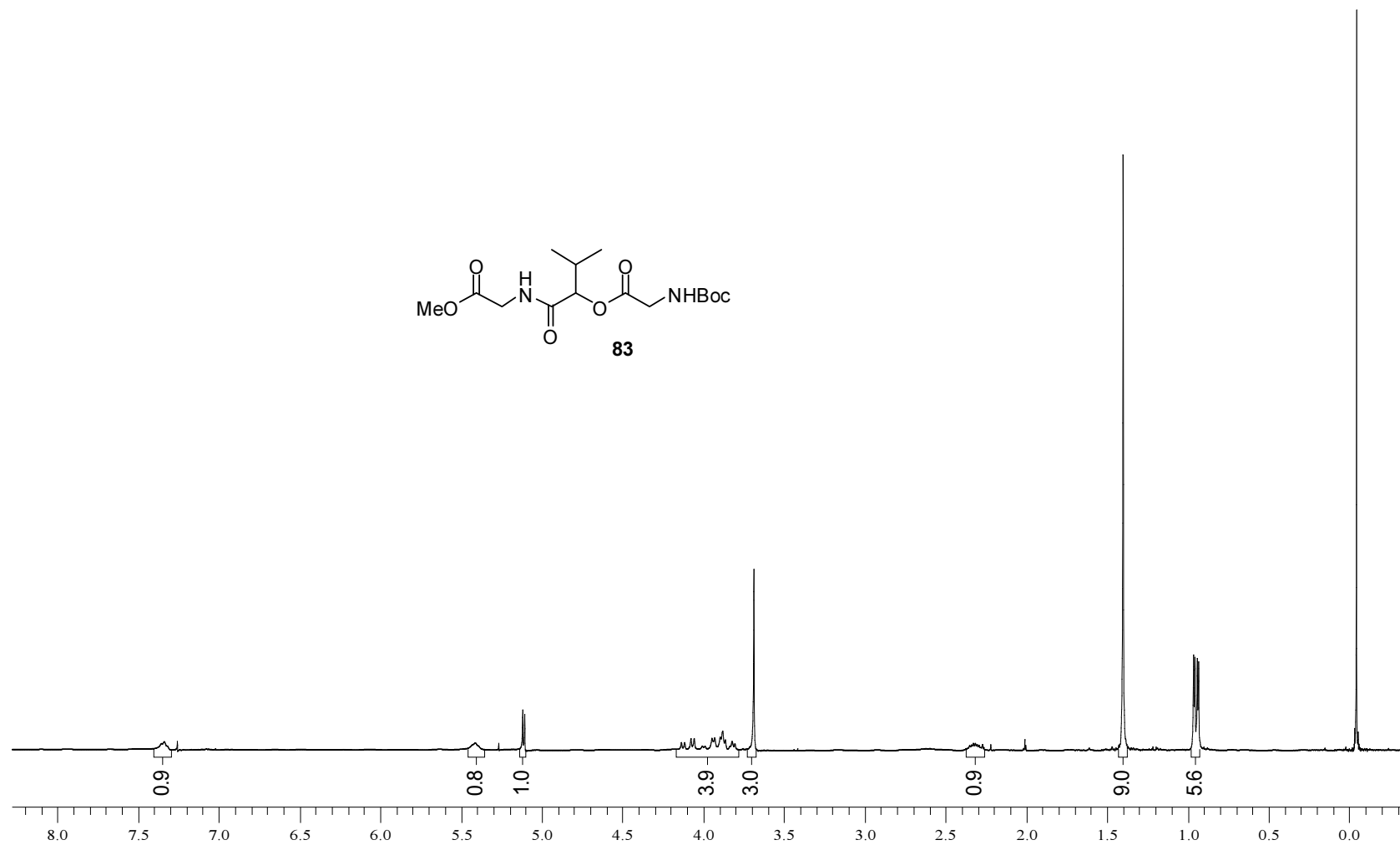
Espectro 13.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69m**.



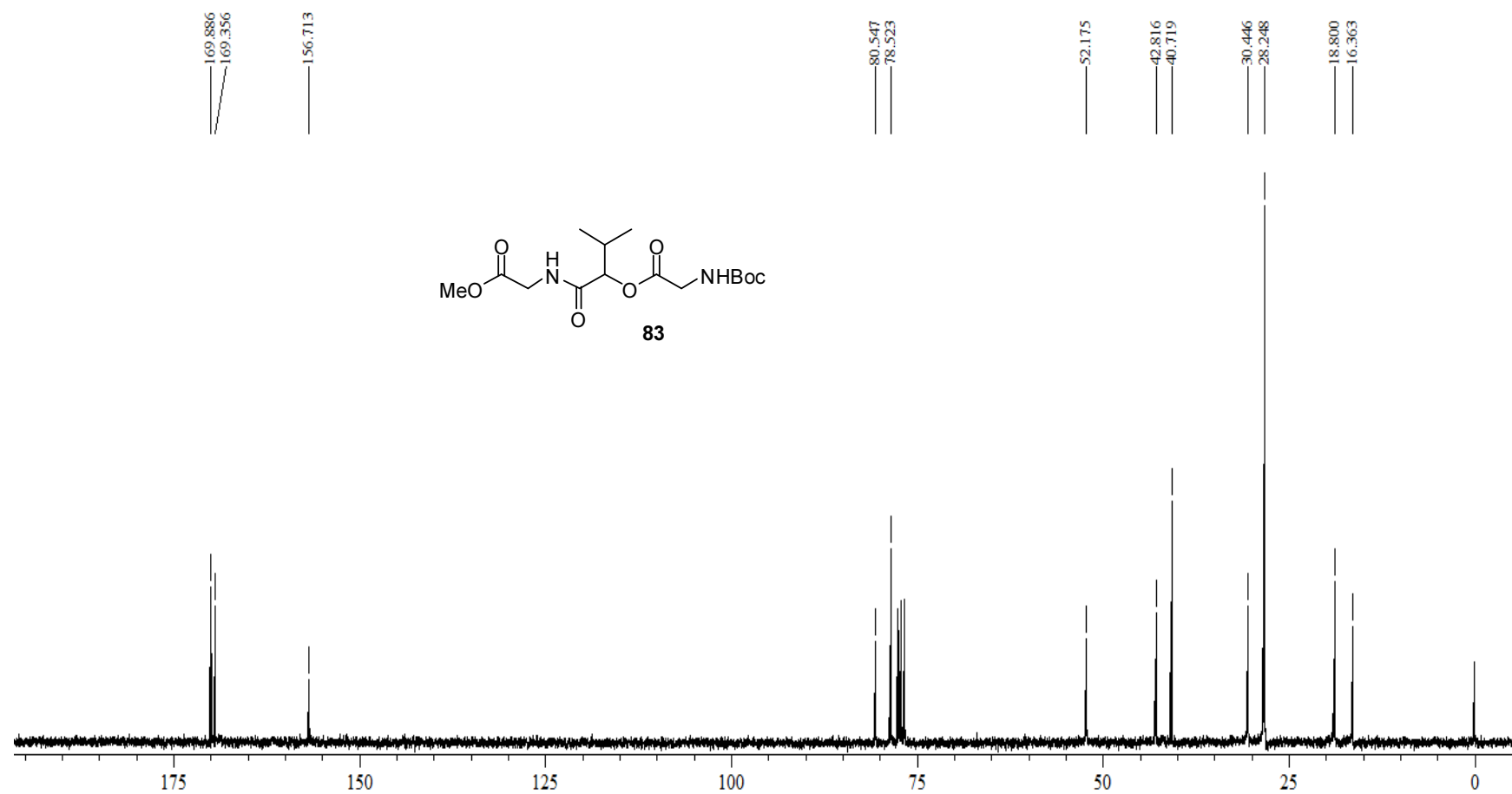
Espectro 14.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **69n**.



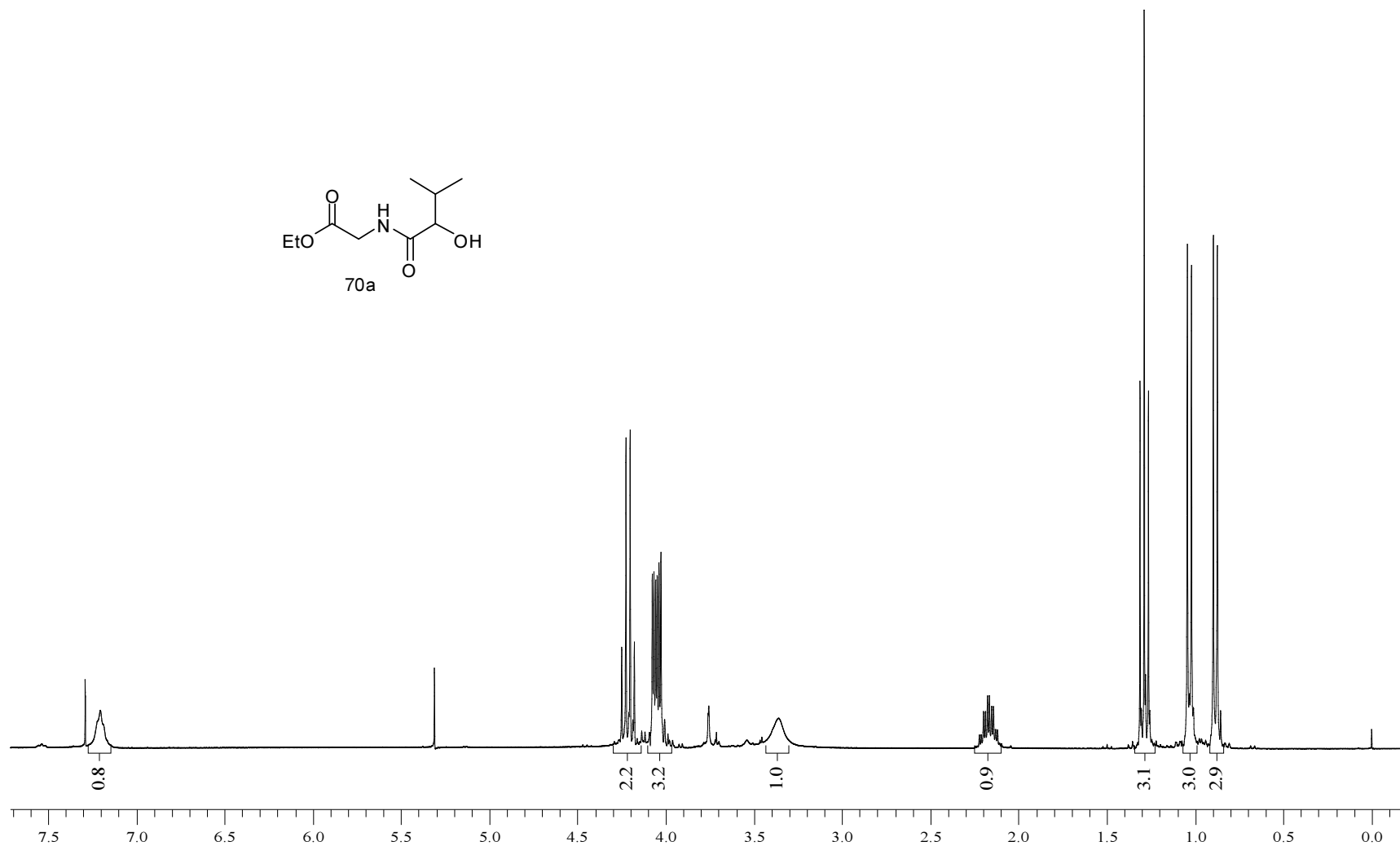
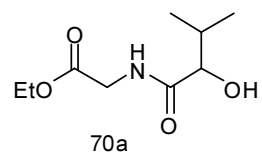
Espectro 14.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **69n**.



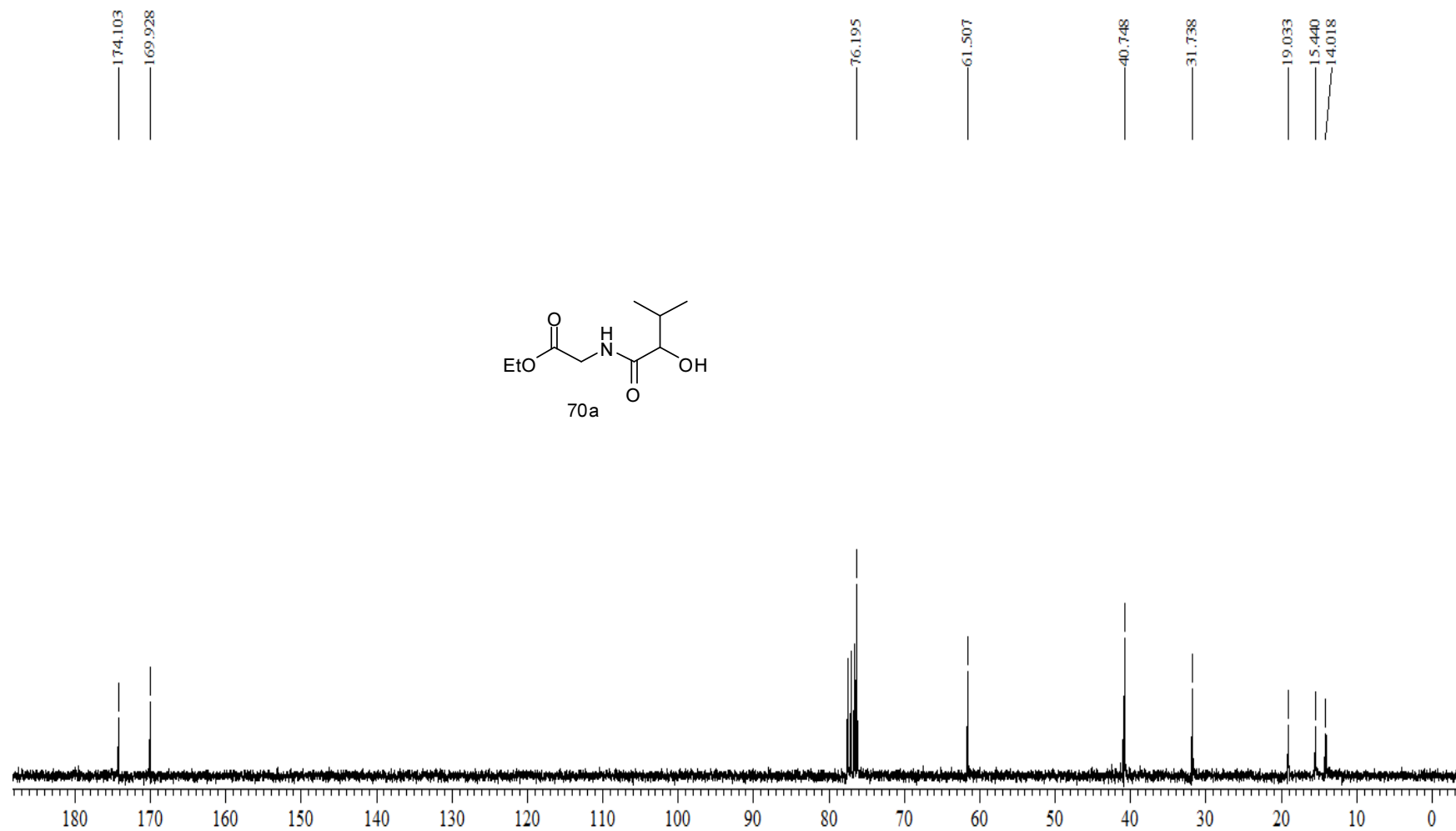
Espectro 15.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **83**



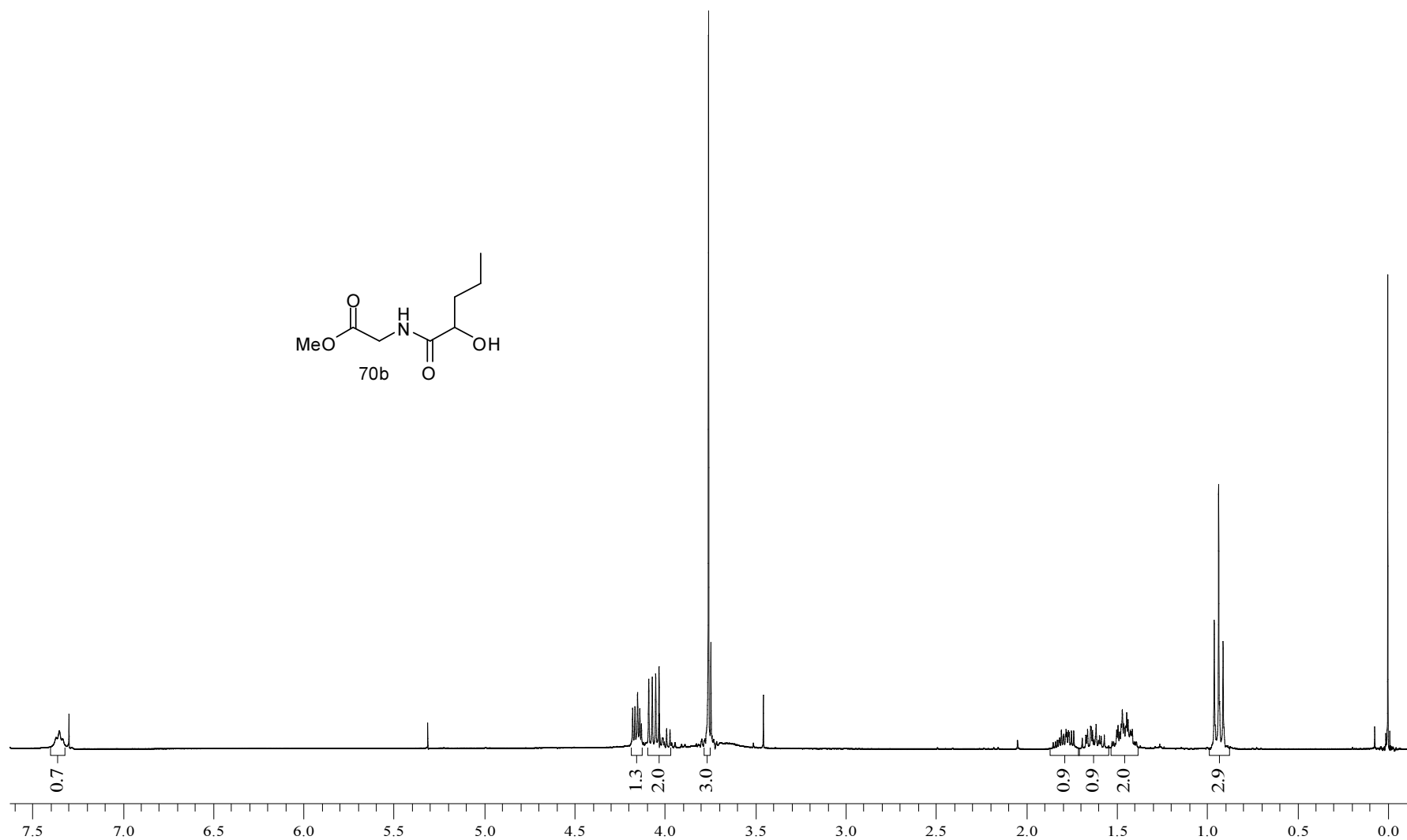
Espectro 15.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **83**.



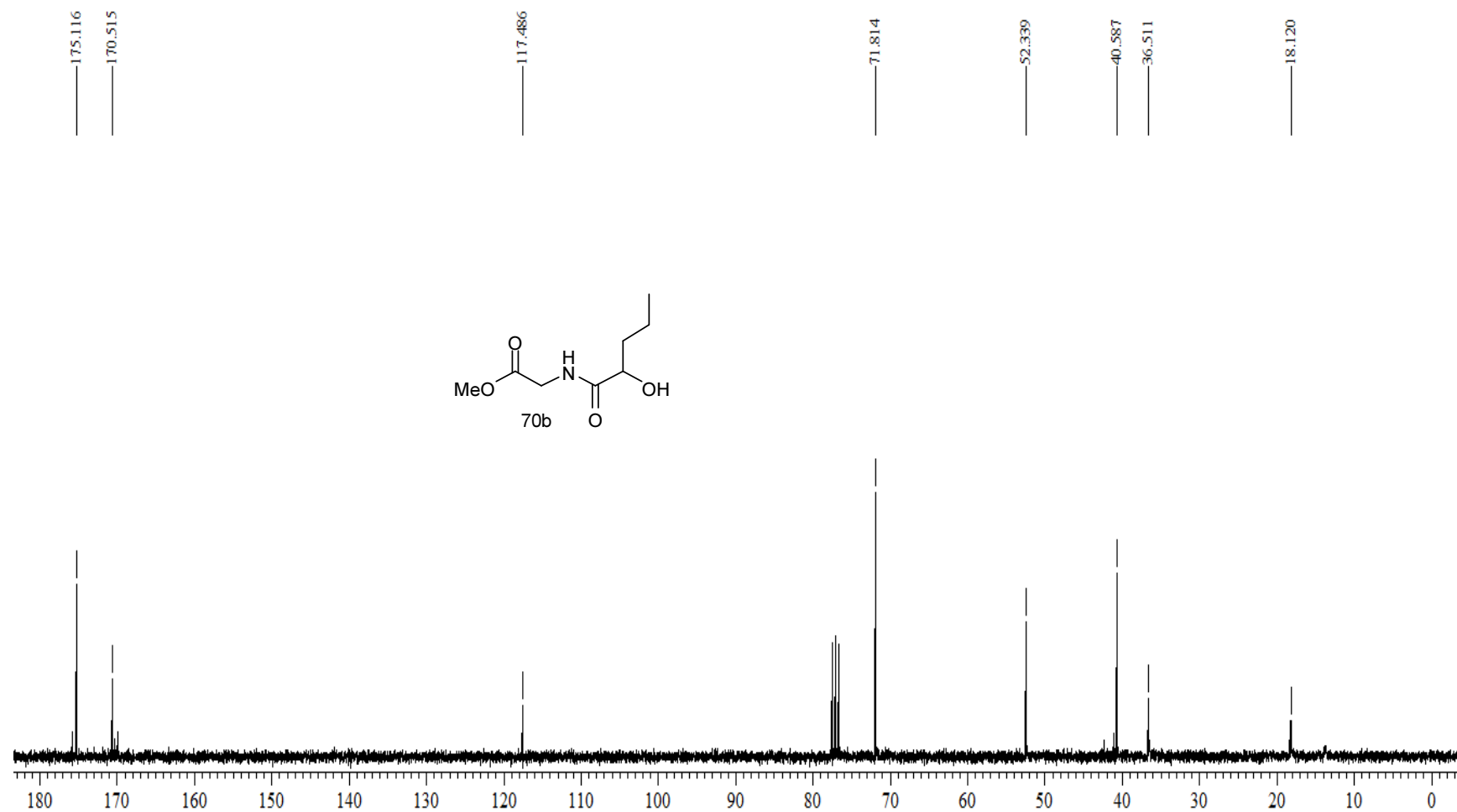
Espectro 16.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **70a**.



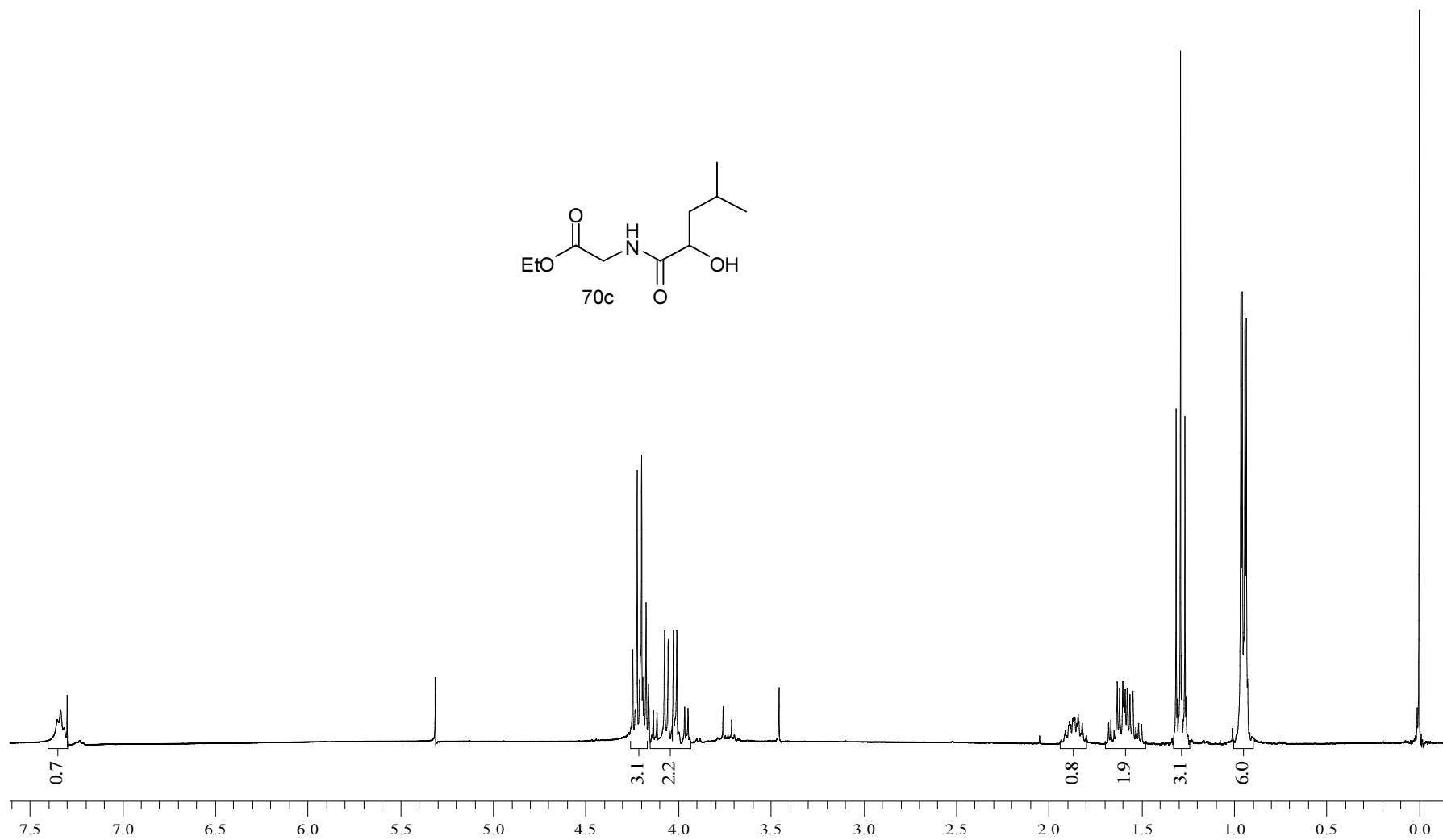
Espectro 16.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70a**.



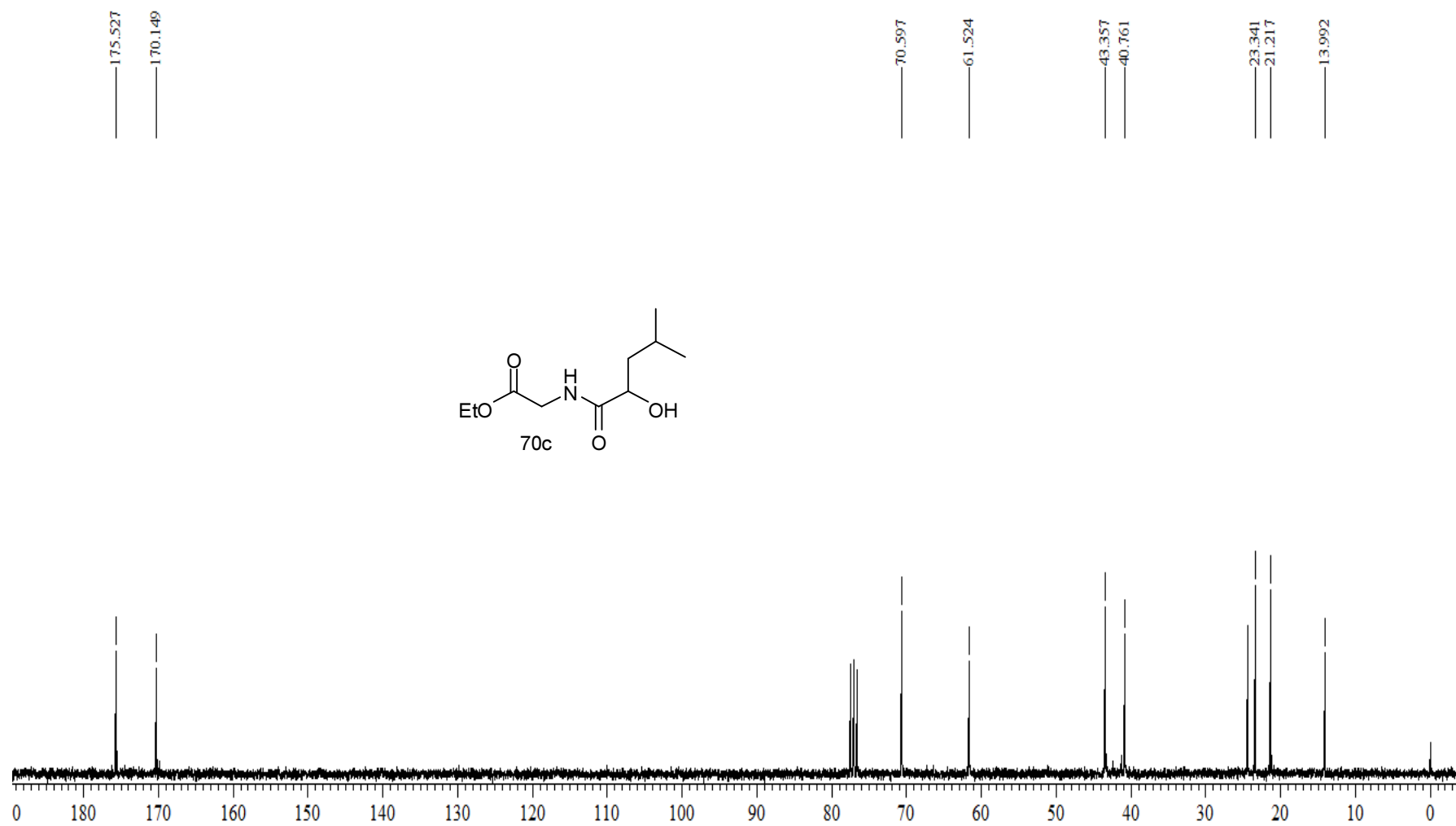
Espectro 17.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **70b**.



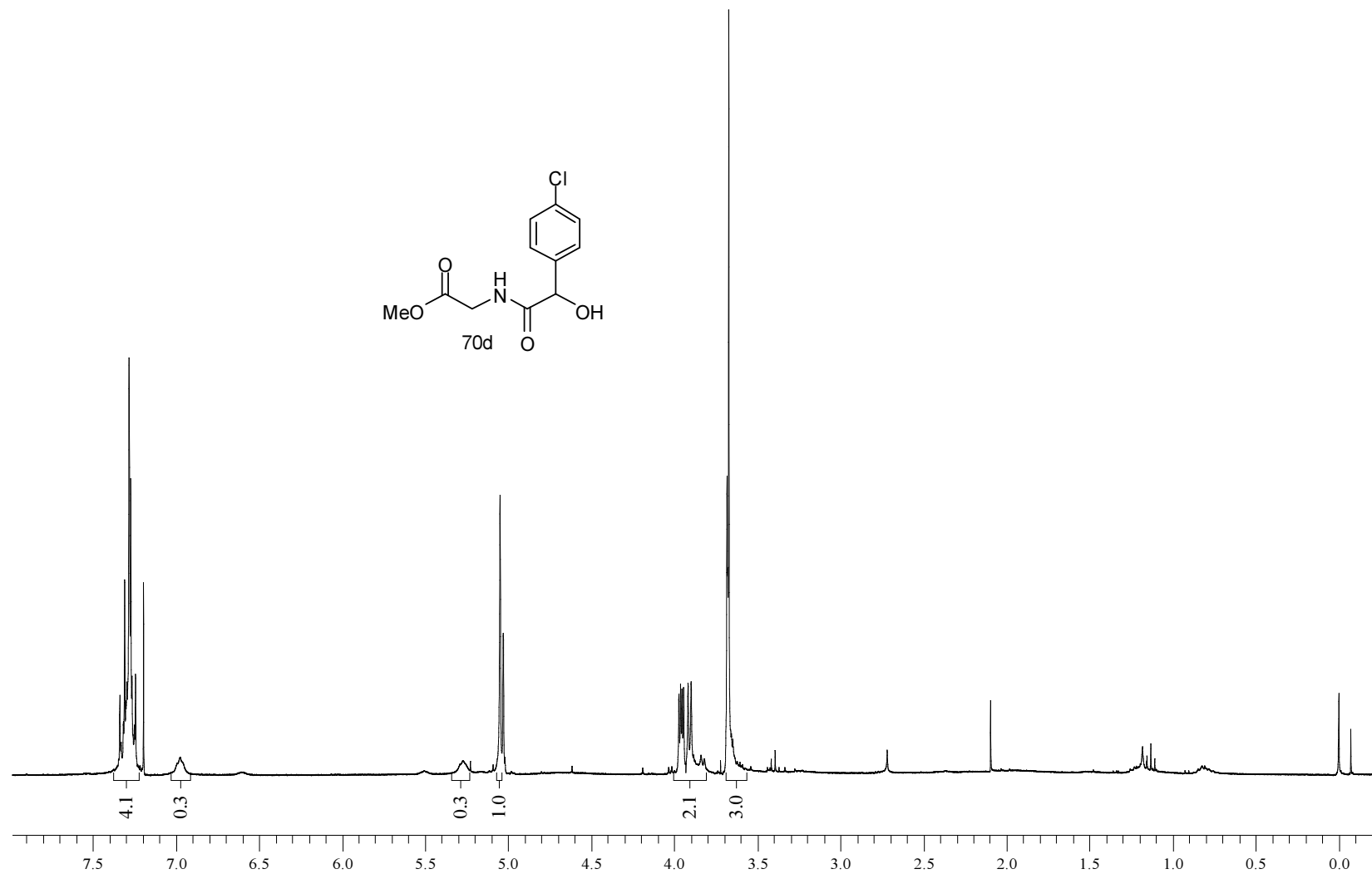
Espectro 17.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 70b.



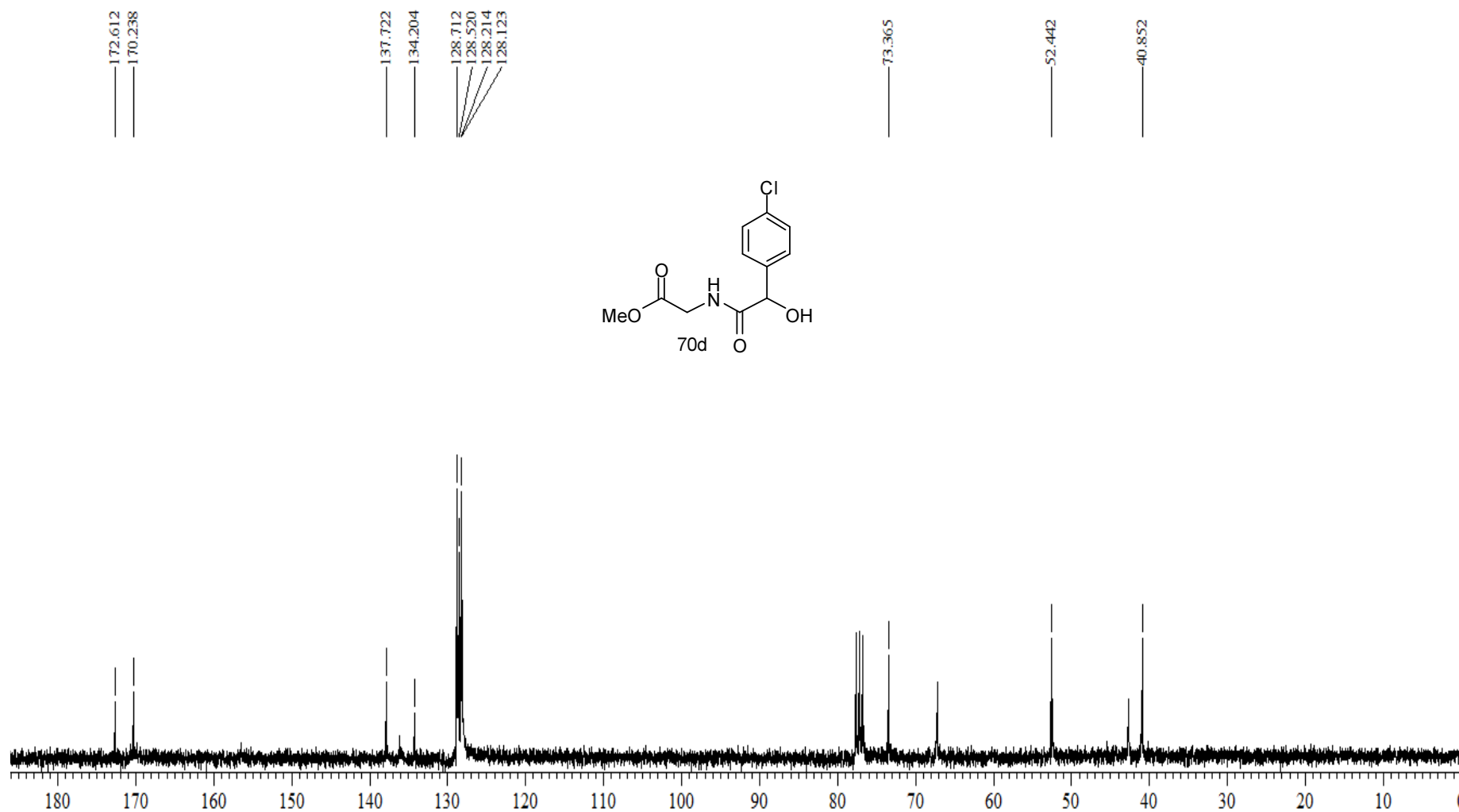
Espectro 18.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **70c**.



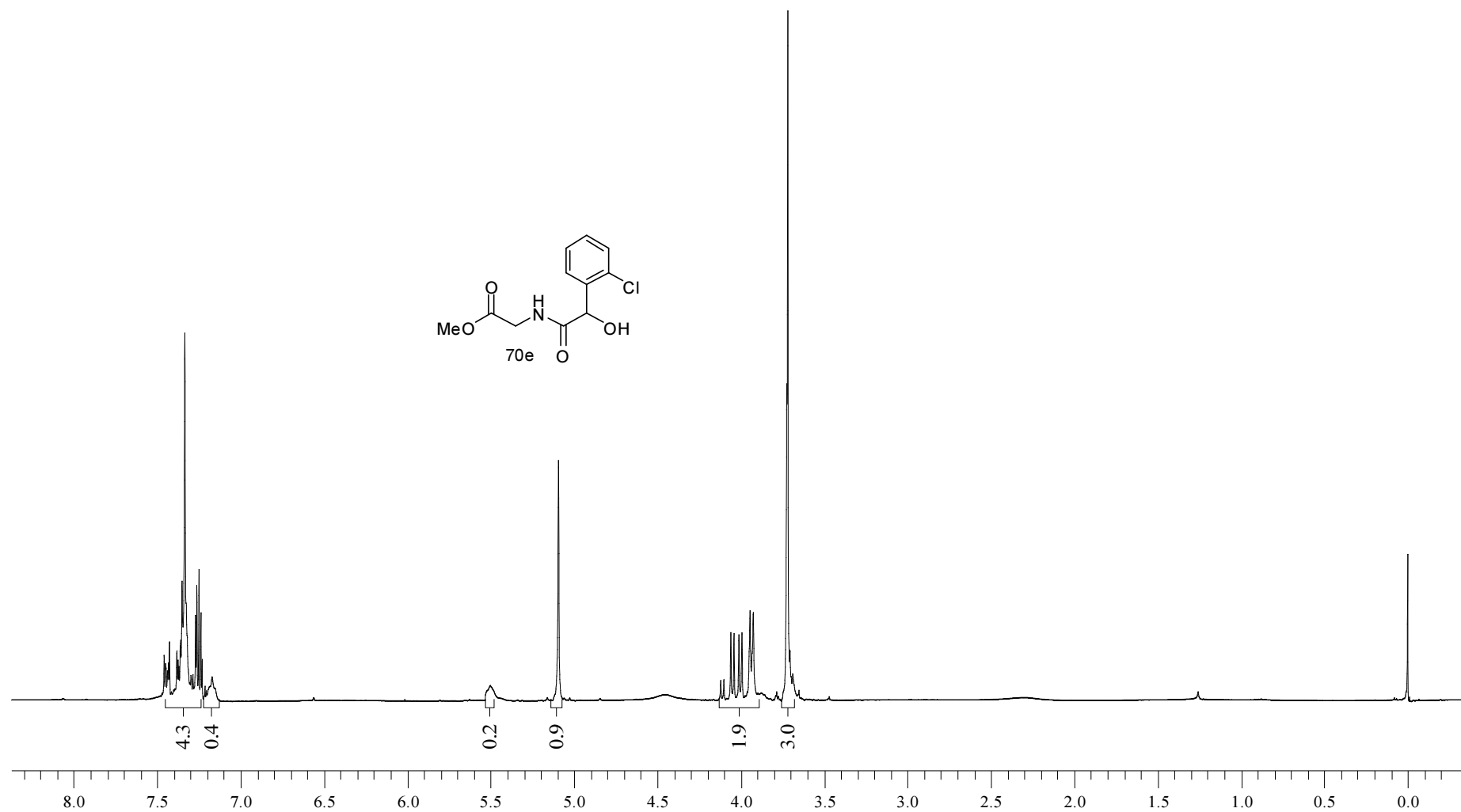
Espectro 18.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70c**.



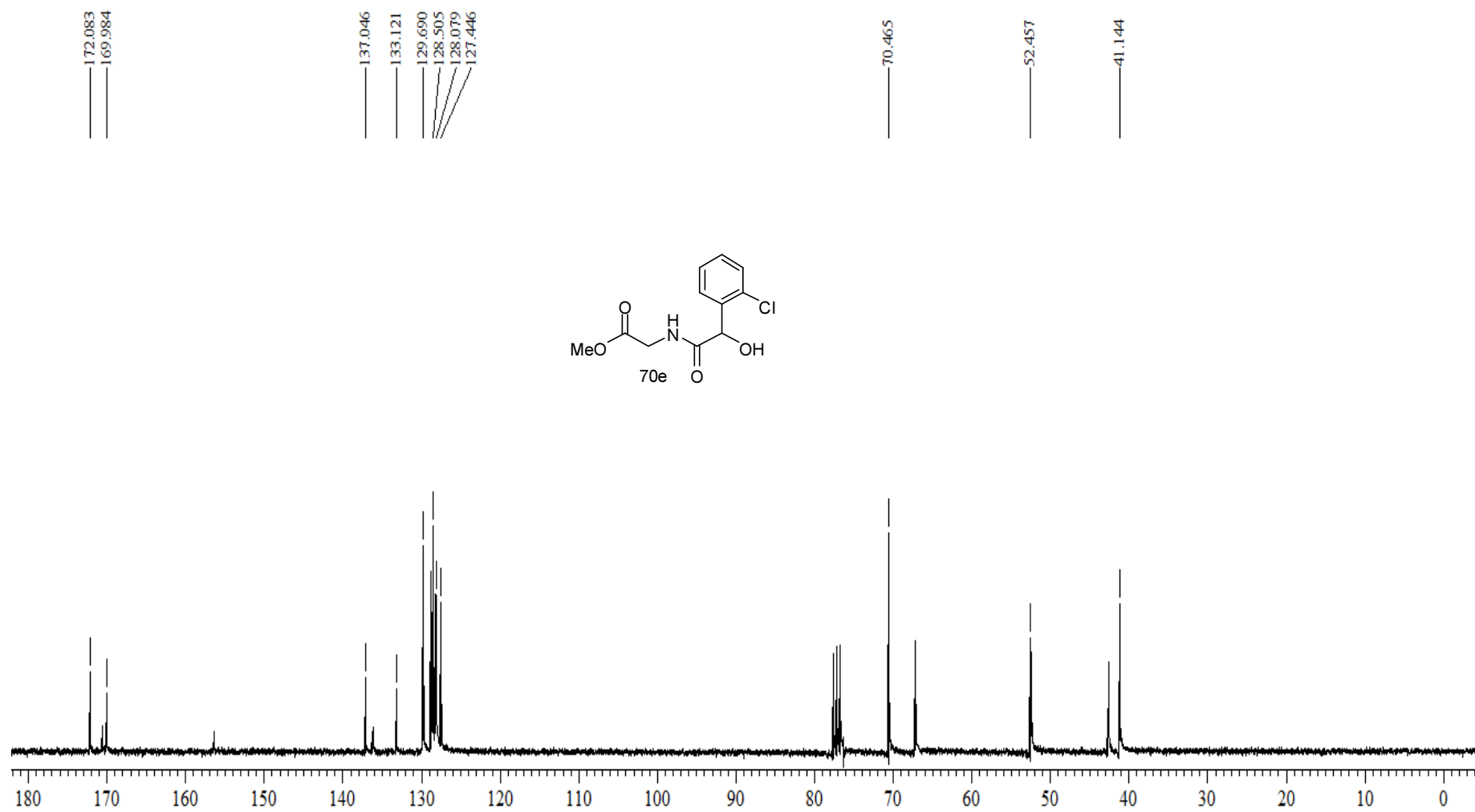
Espectro 19.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **70d**.



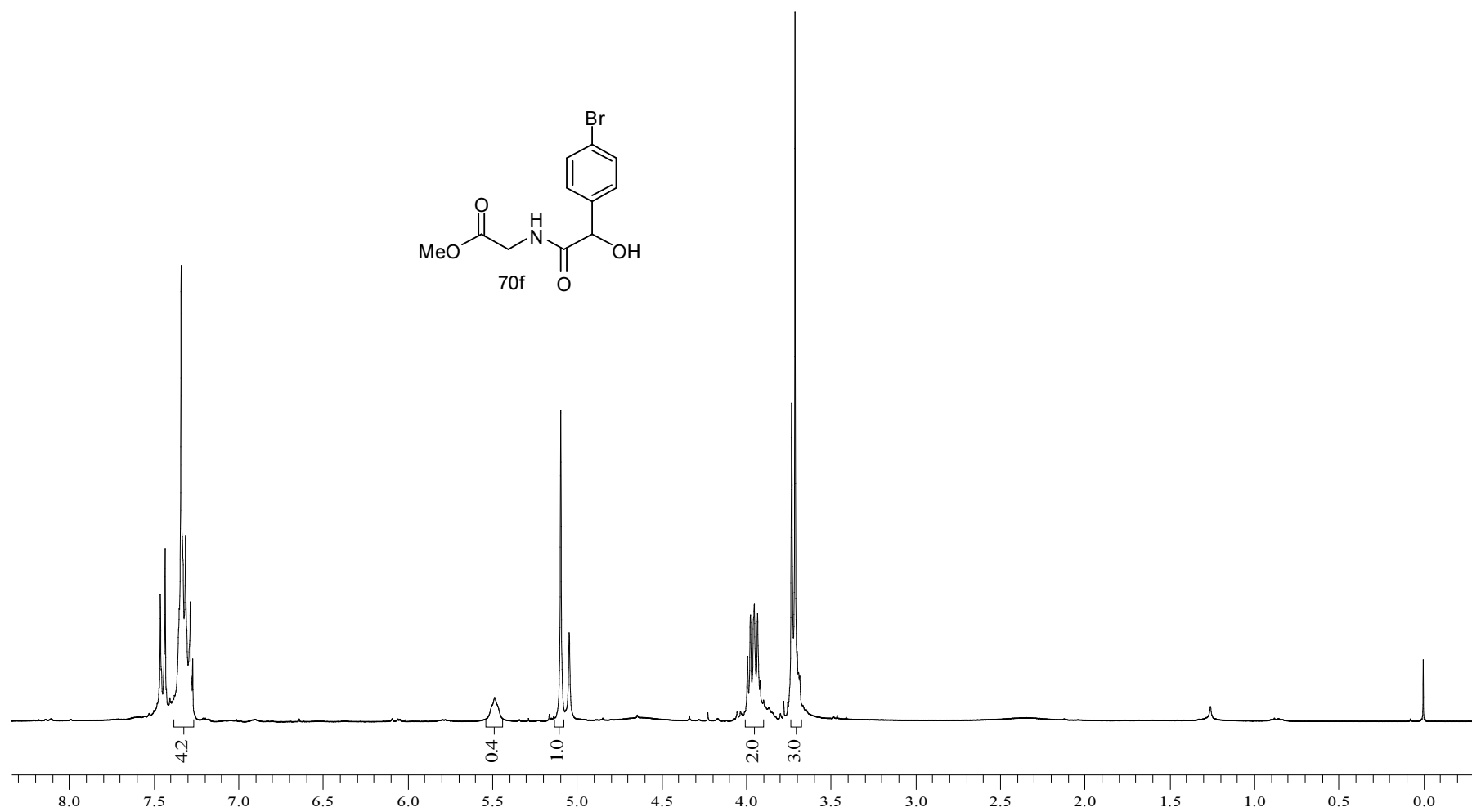
Espectro 19.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70d**.



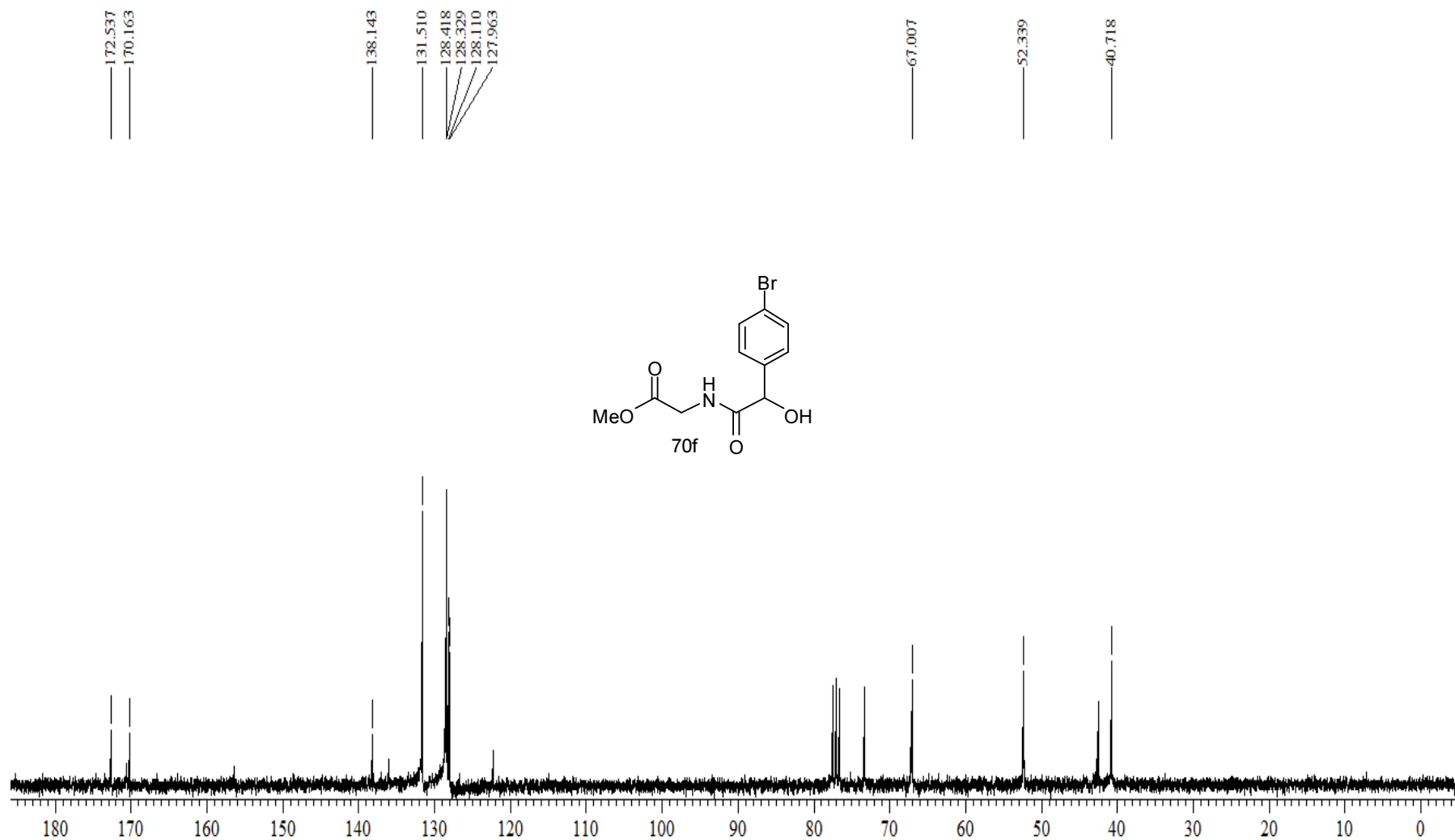
Espectro 20.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **70e**.



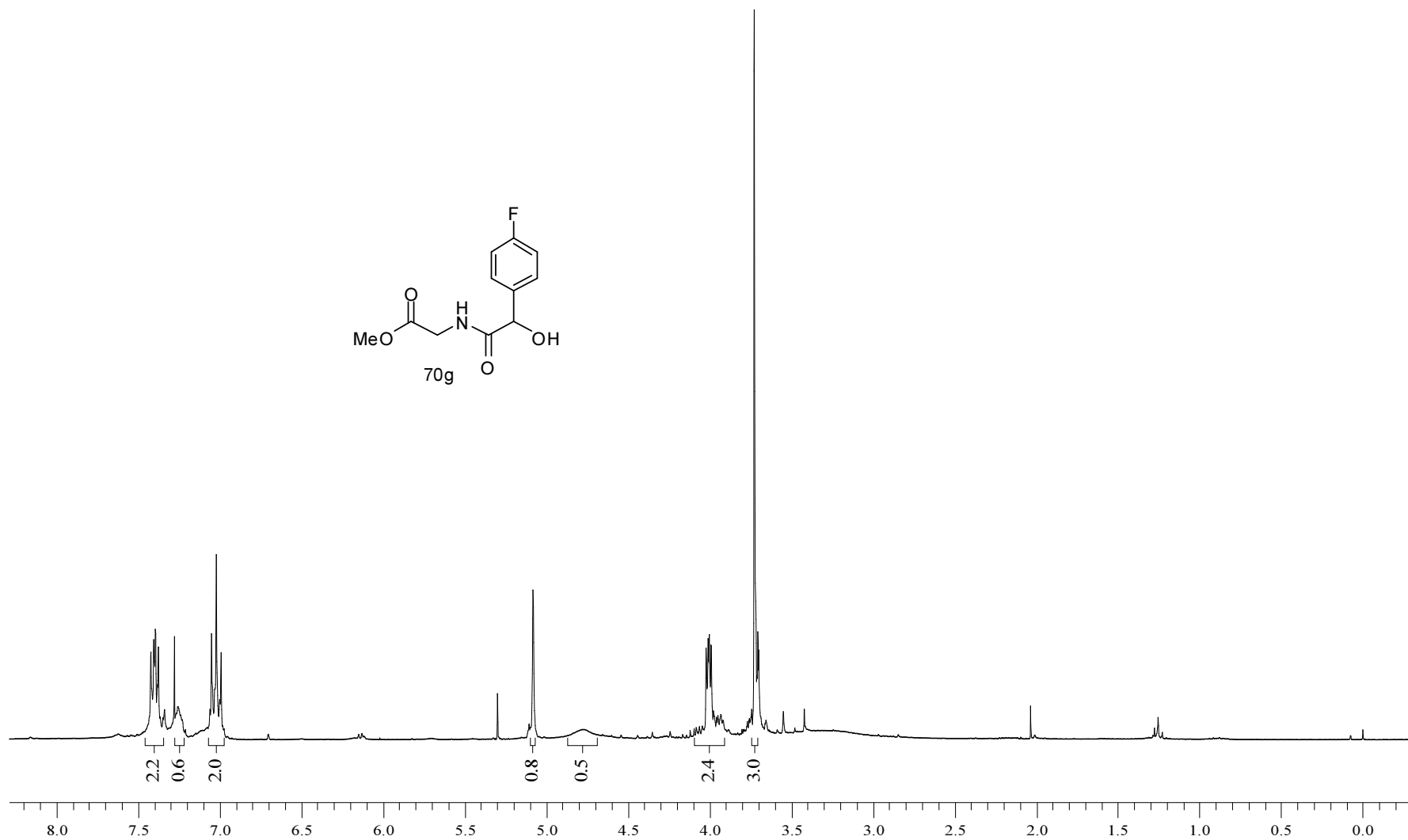
Espectro 20.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 70e.



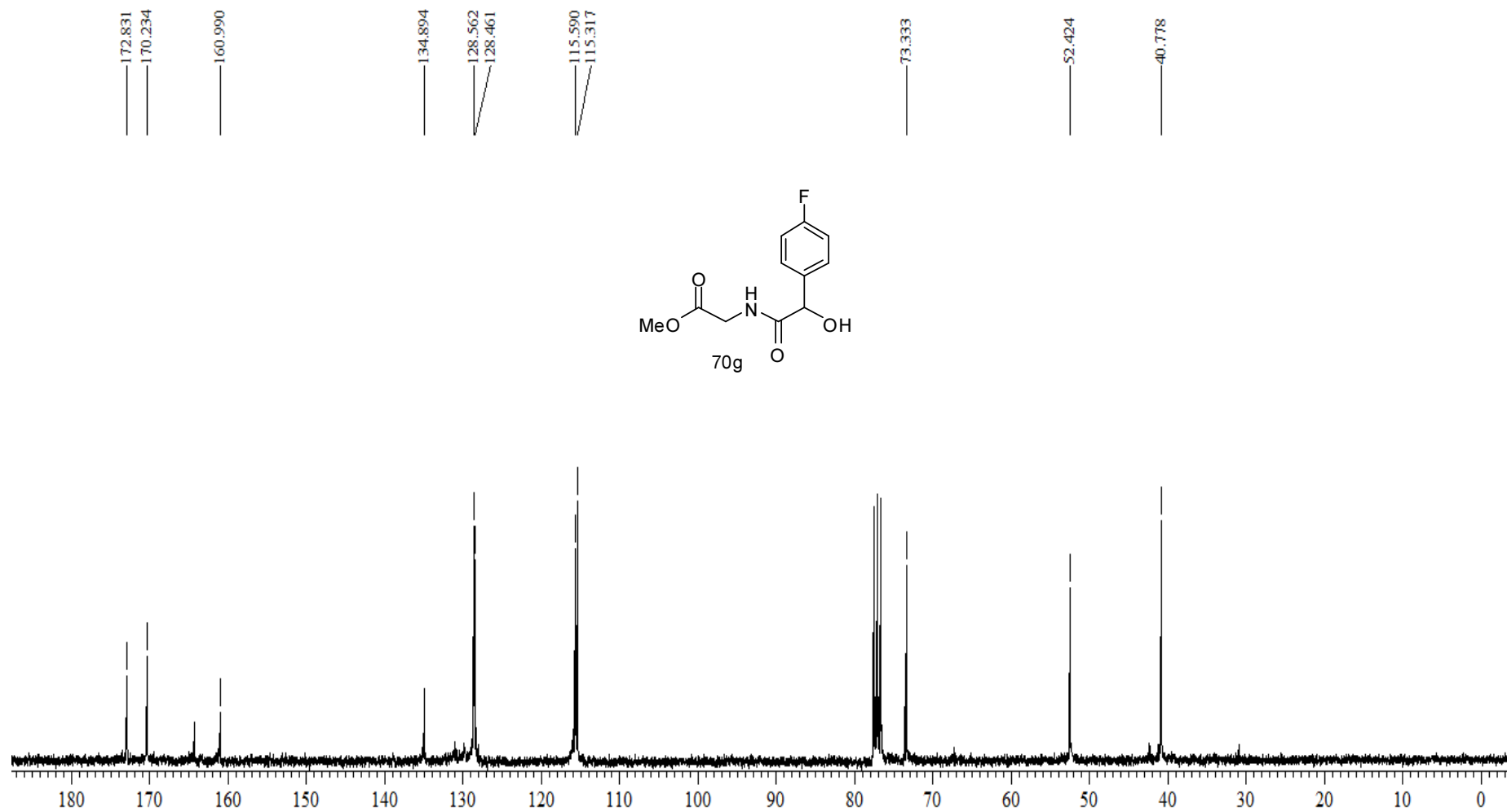
Espectro 21.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **70f**.



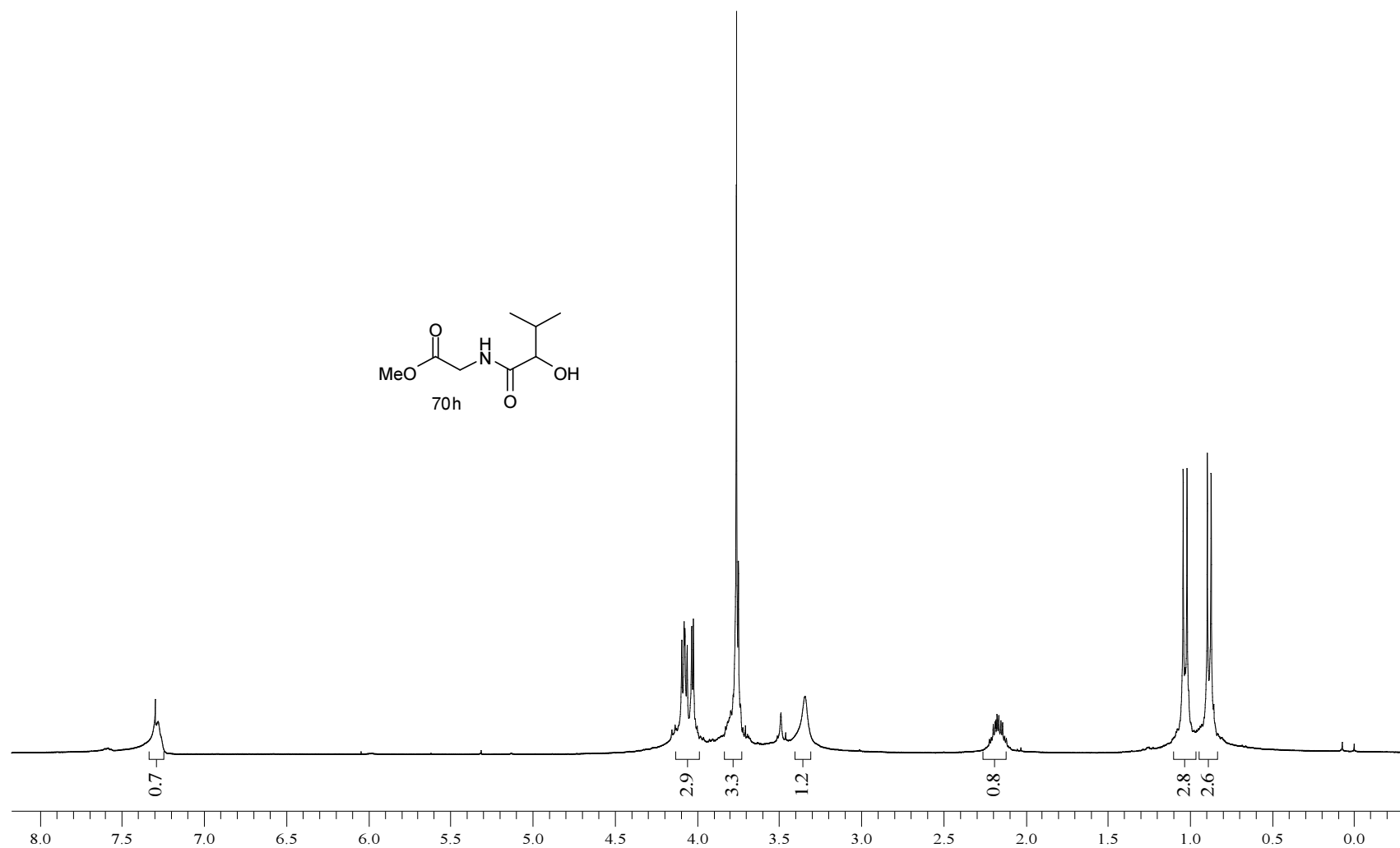
Espectro 21.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70f**.



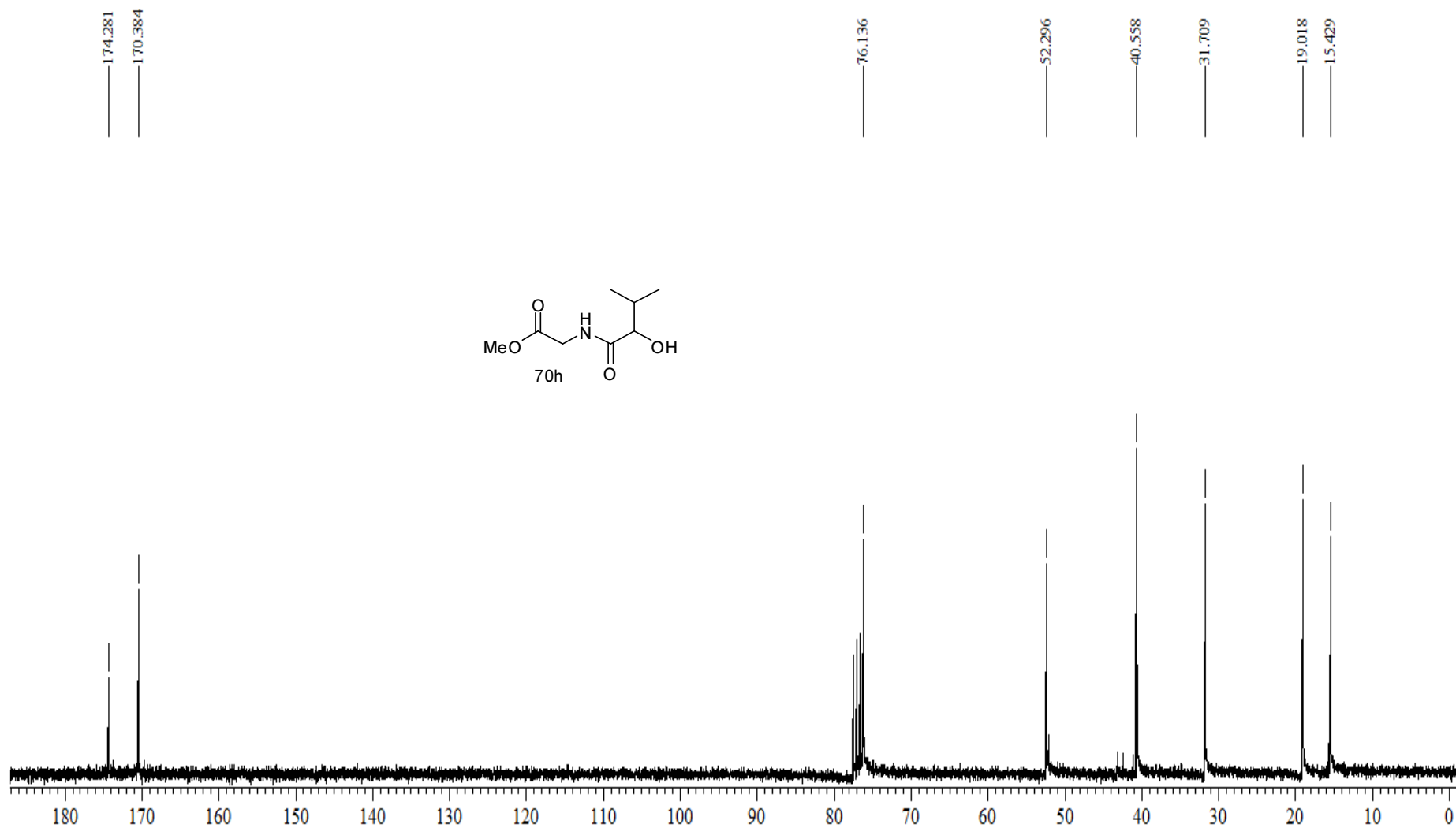
Espectro 22.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **70g**.



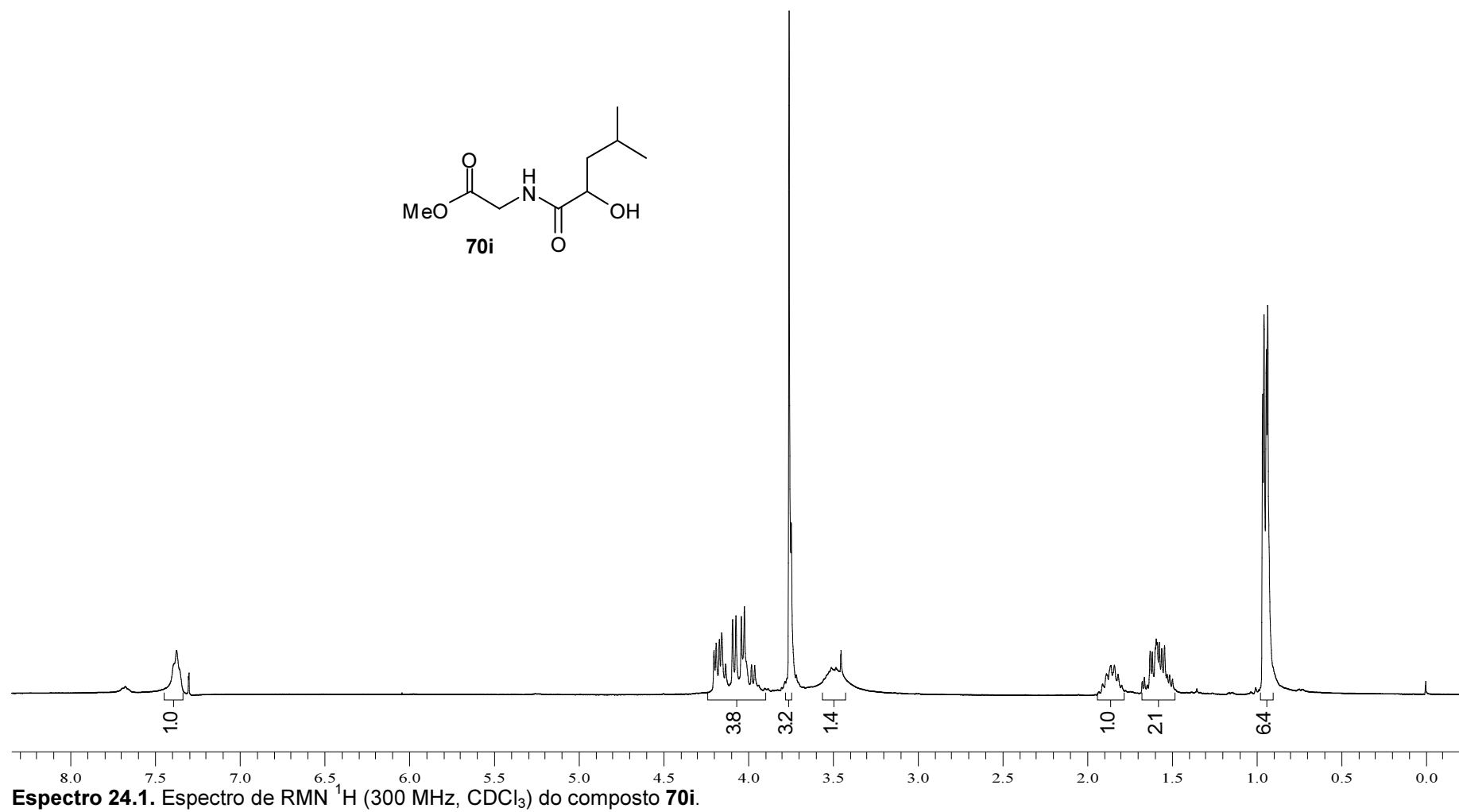
Espectro 22.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70g**.

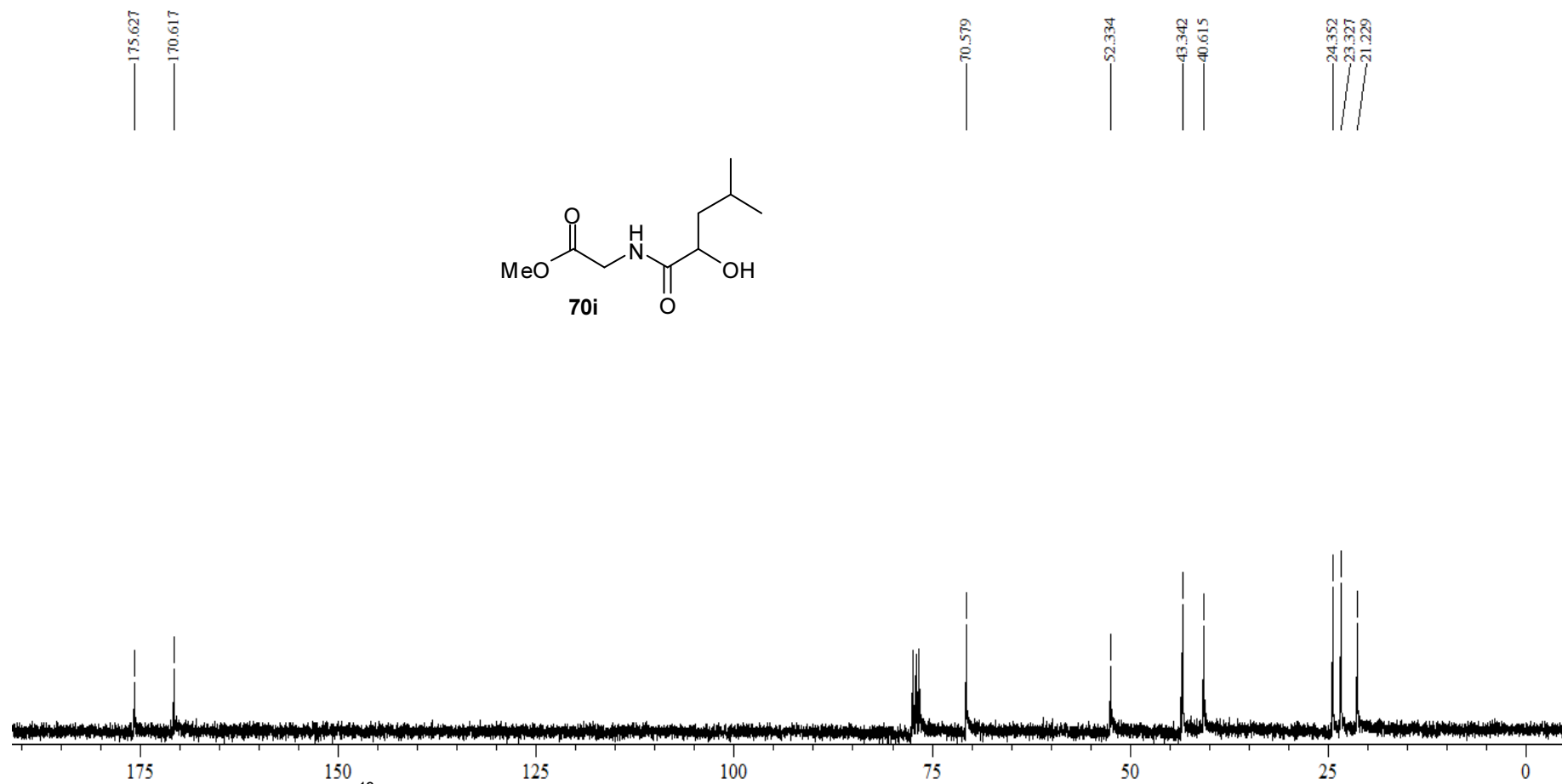


Espectro 23.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **70h**.

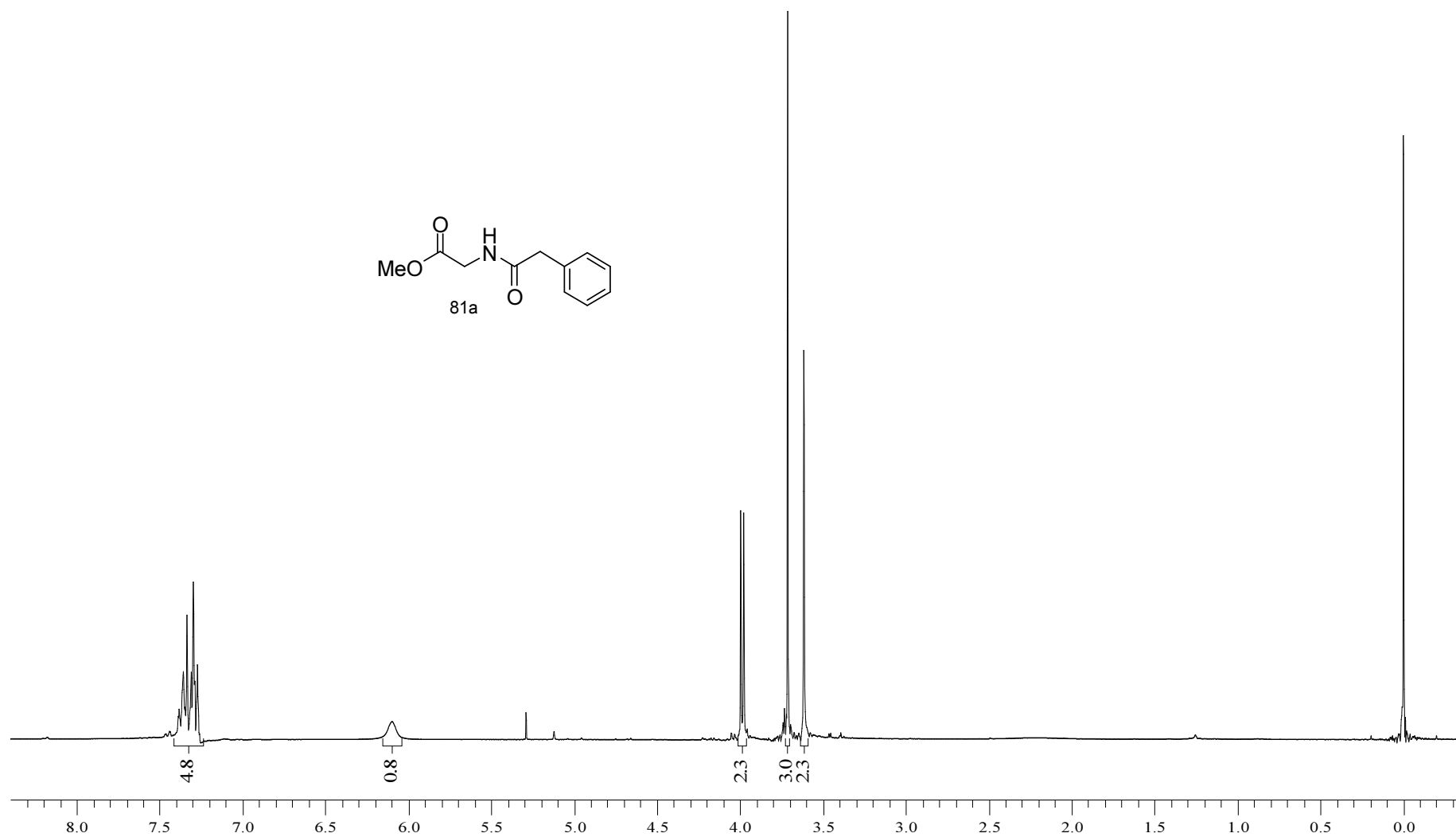


Espectro 23.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **70h**.

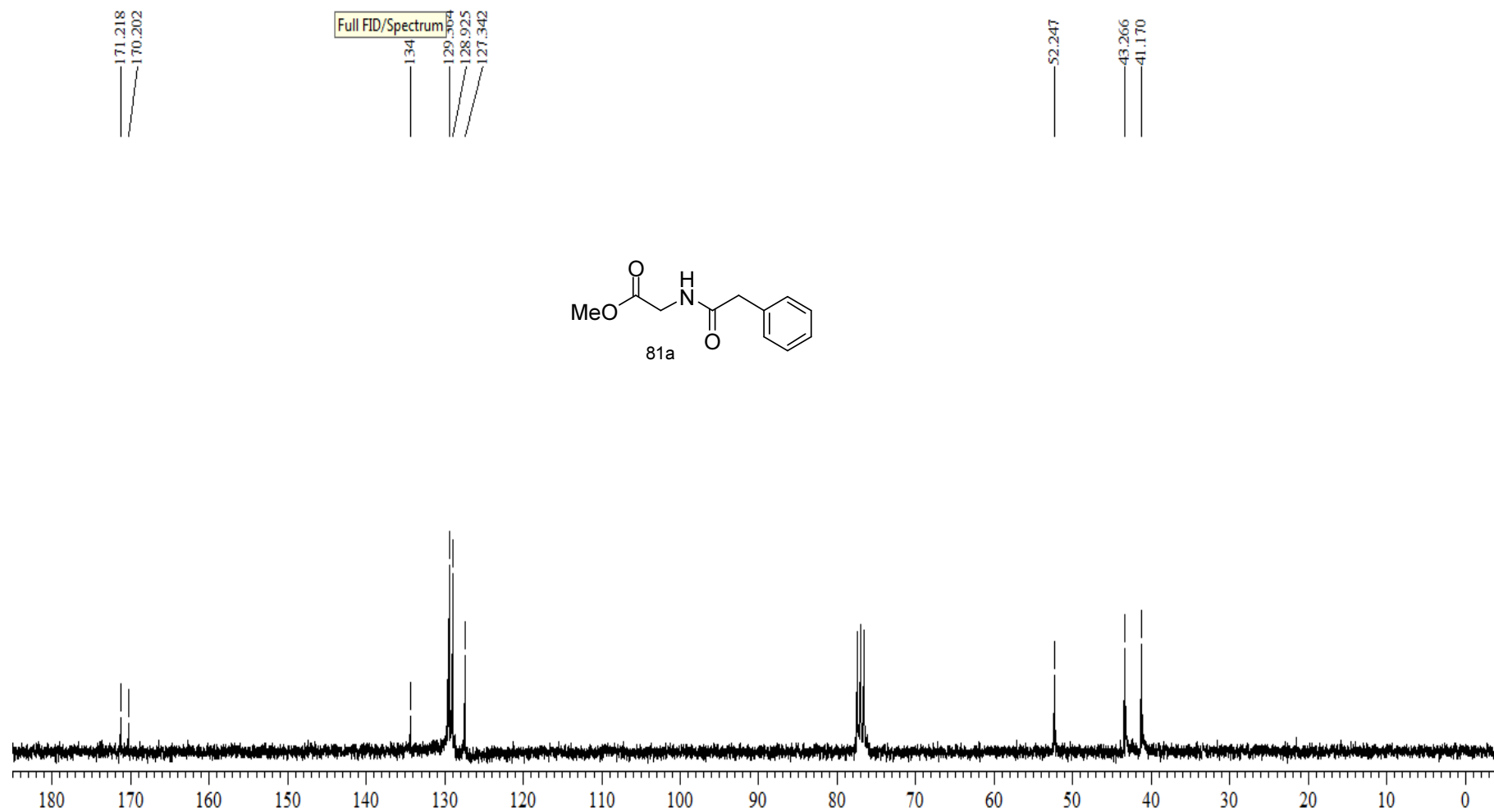




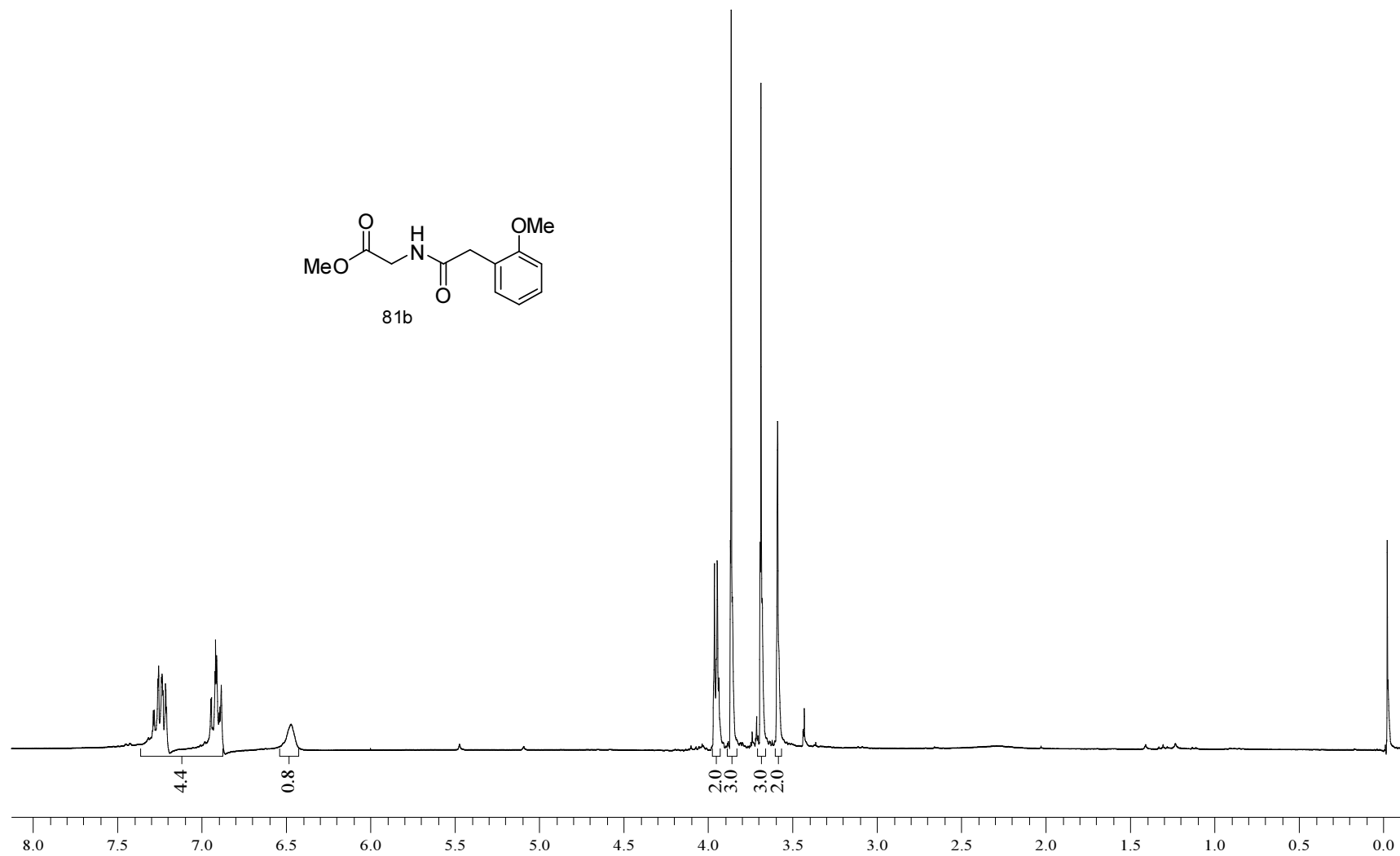
Espectro 24.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto 70i.



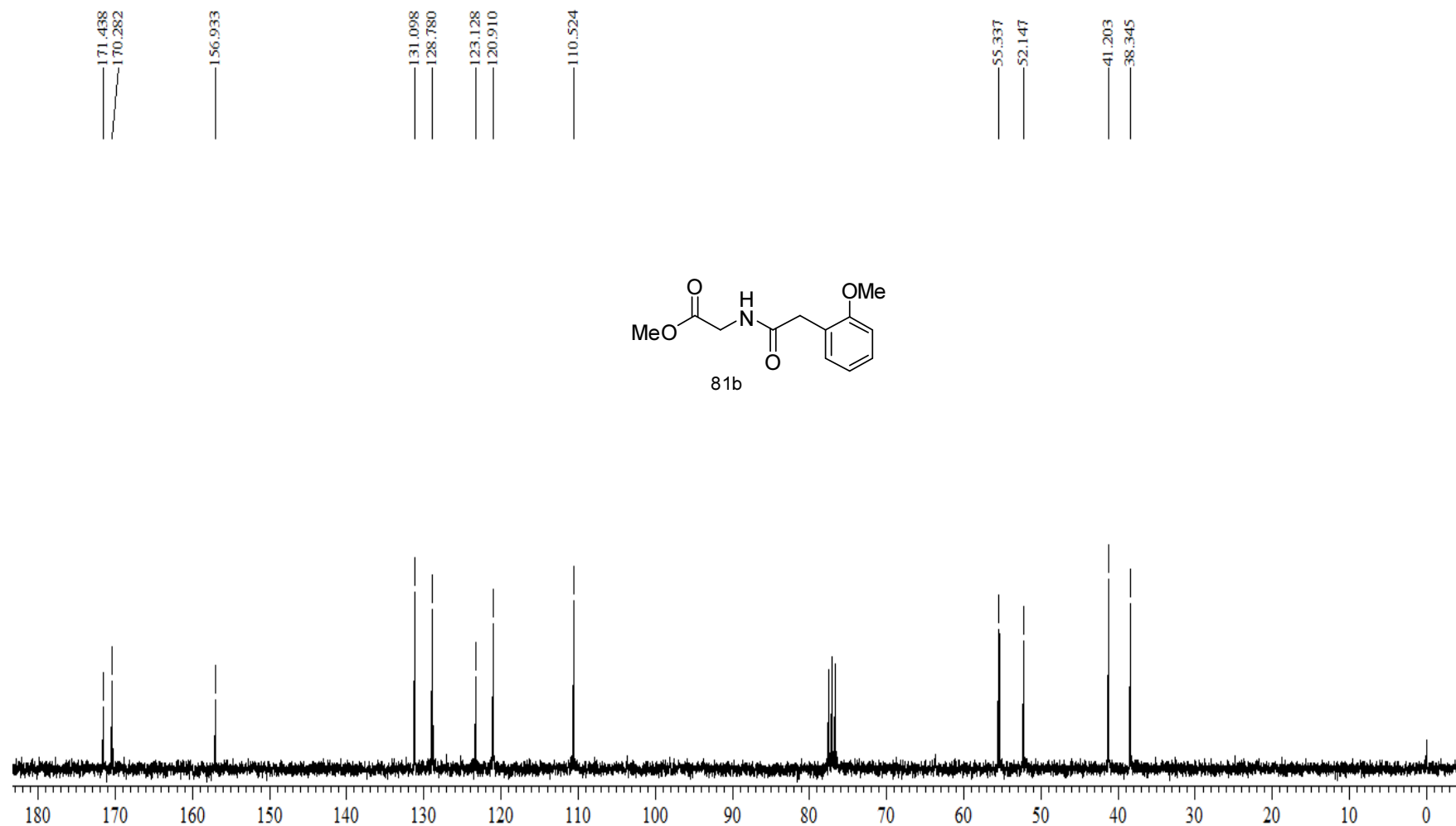
Espectro 25.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **81a**.



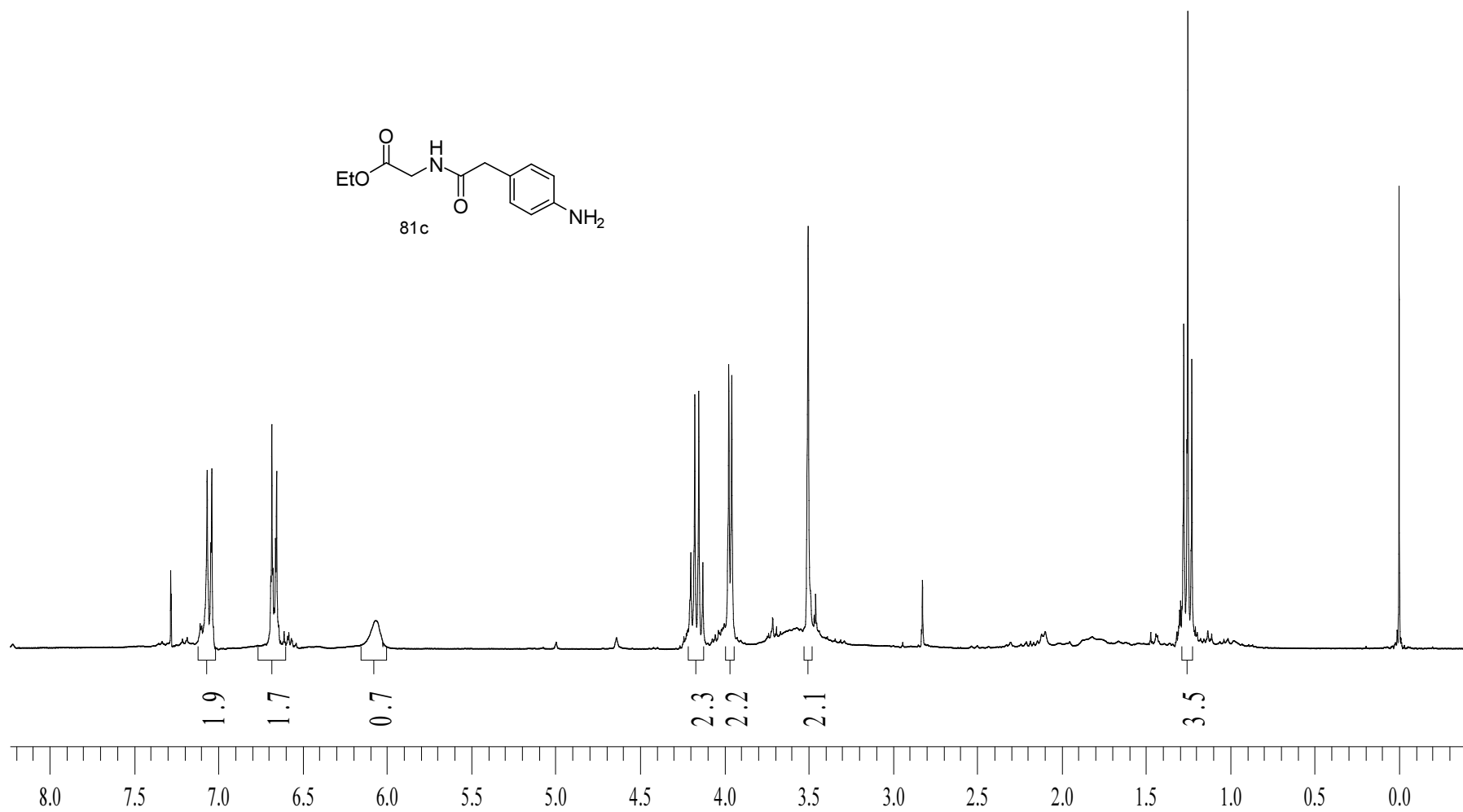
Espectro 25.2. Espectro de RMN ¹³C (75,46 MHz, CDCl₃) do composto **81a**.



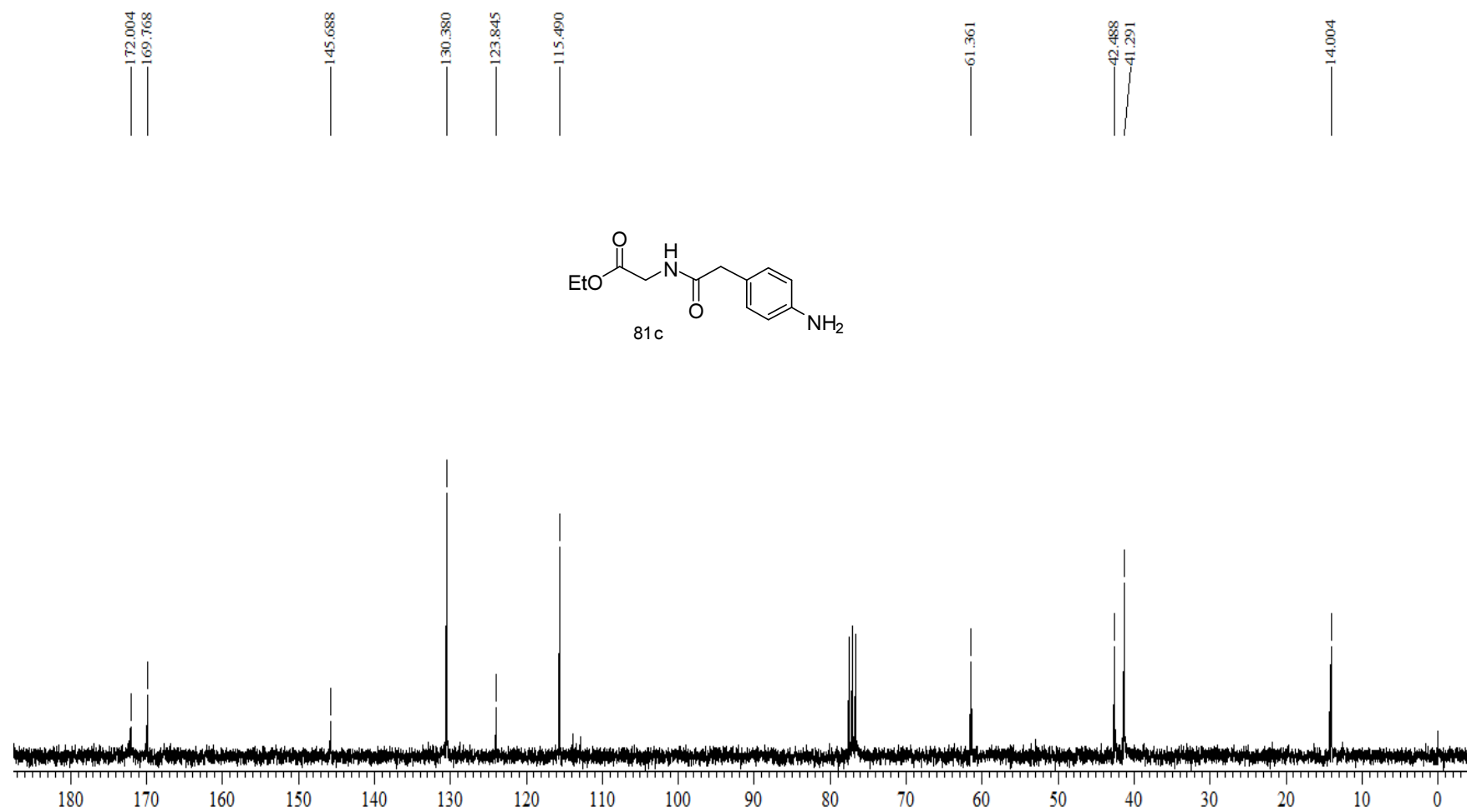
Espectro 26.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **81b**.



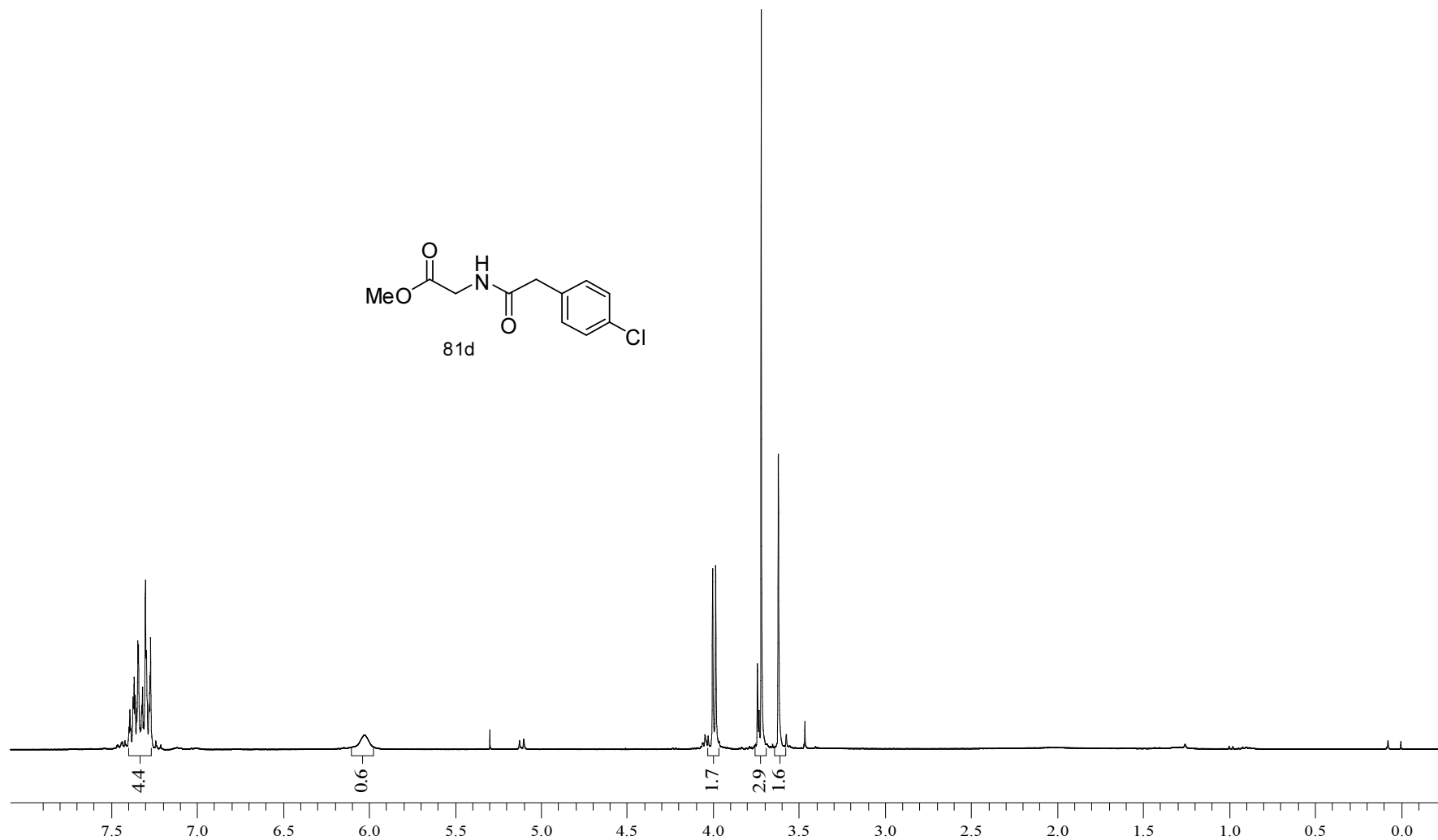
Espectro 26.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **81b**.



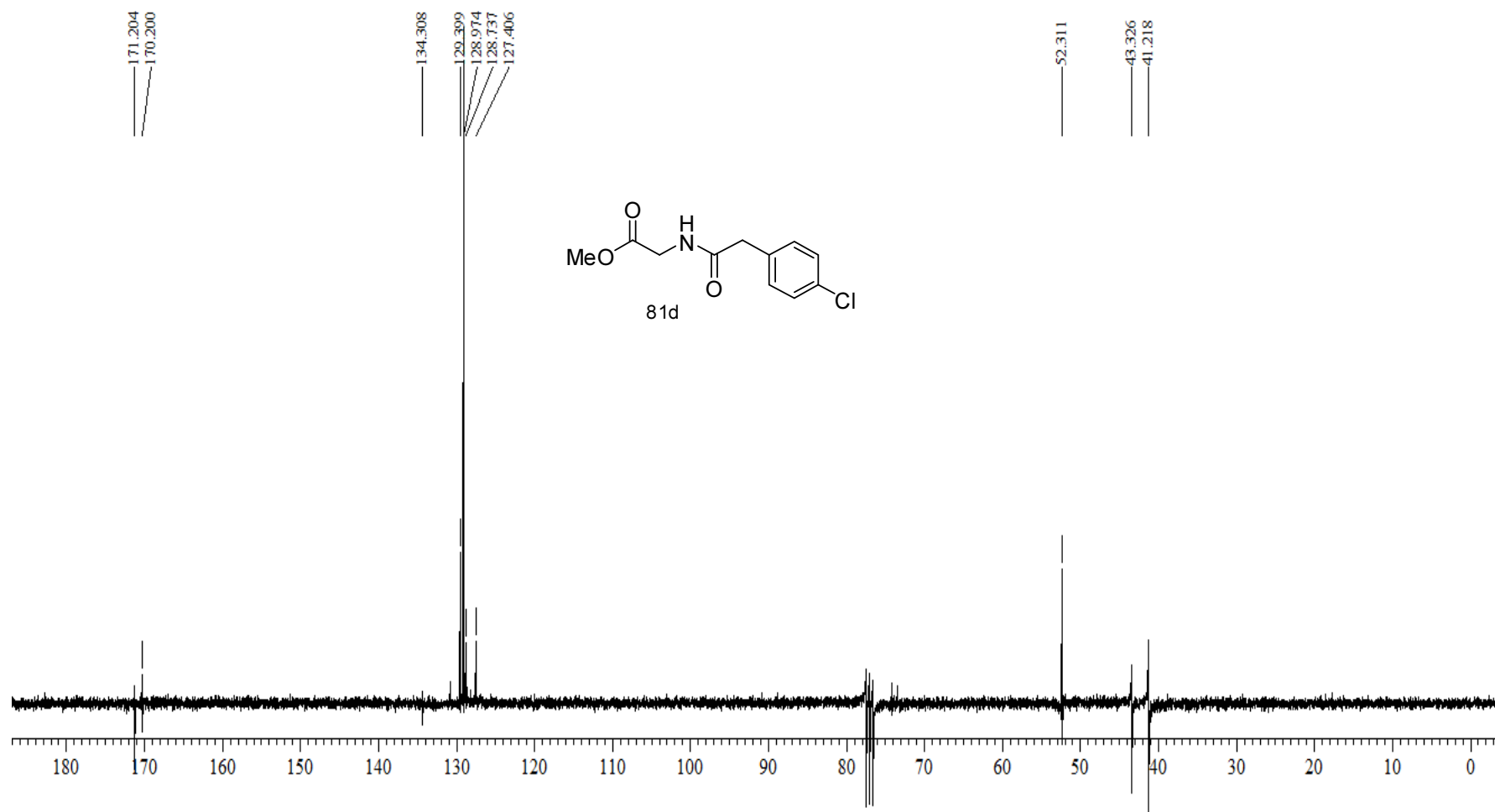
Espectro 27.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **81c**.



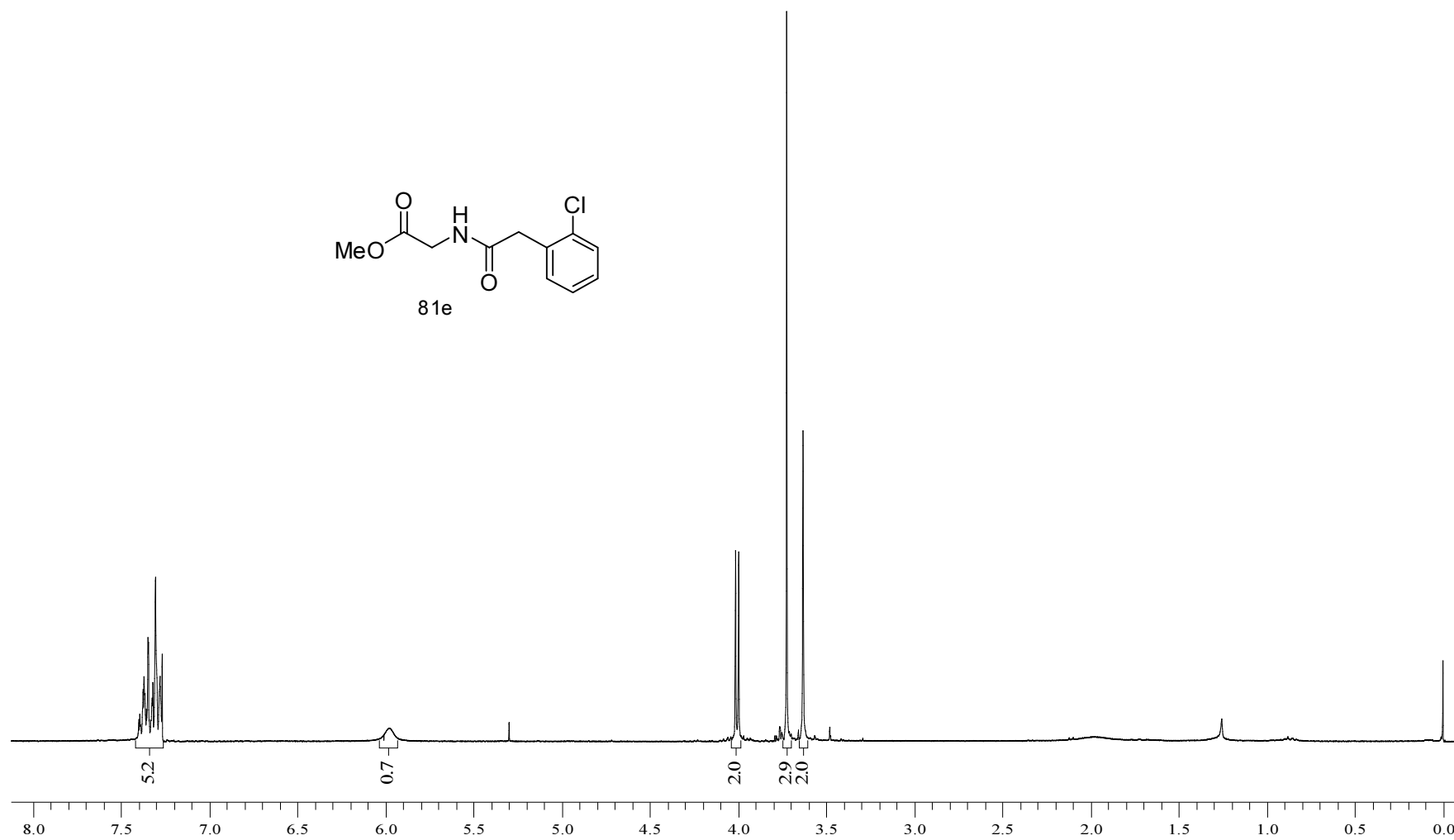
Espectro 27.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **81c**.



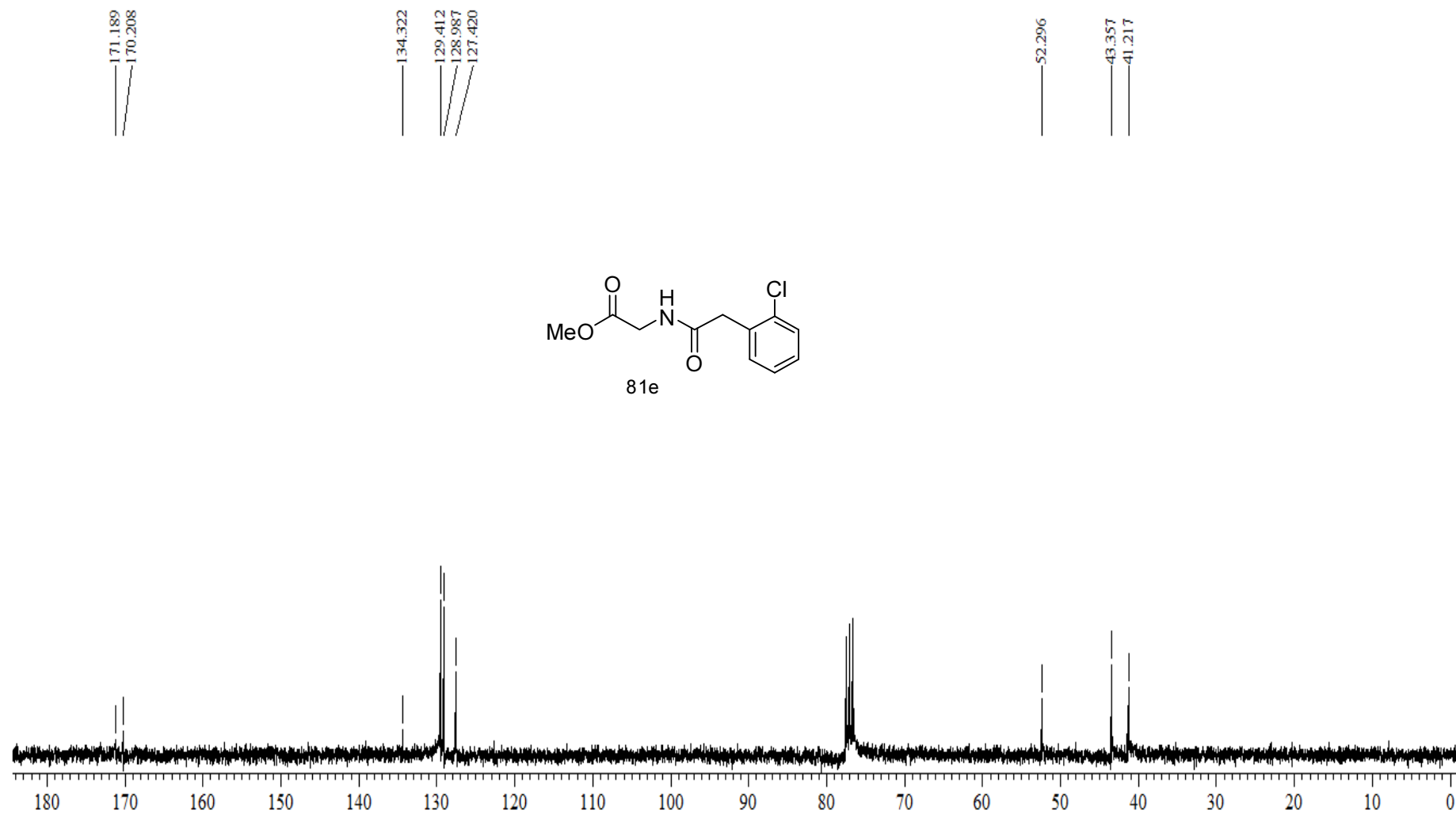
Espectro 28.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **81d**.



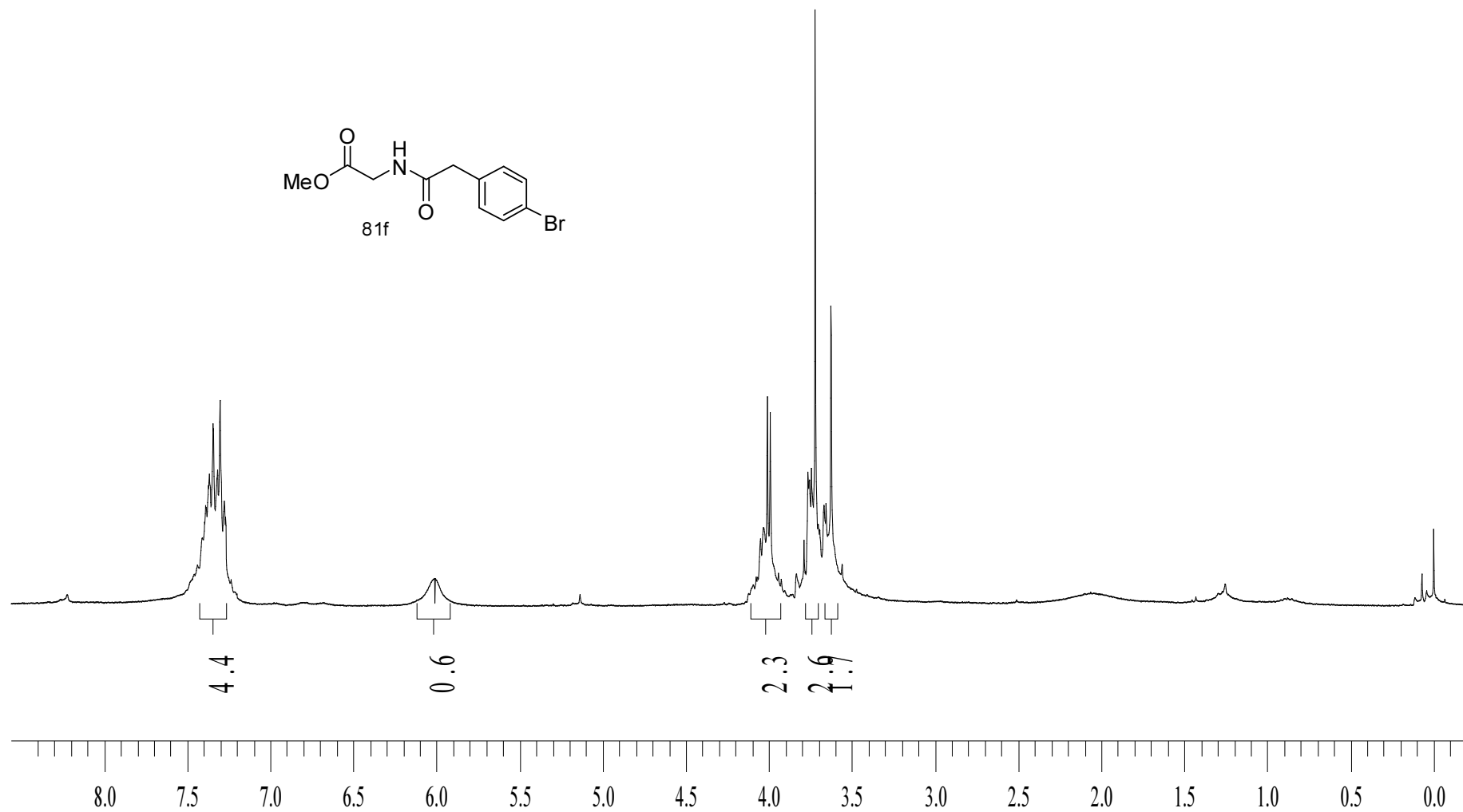
Espectro 28.2. Espectro de RMN ^{13}C -APT (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **81d**.



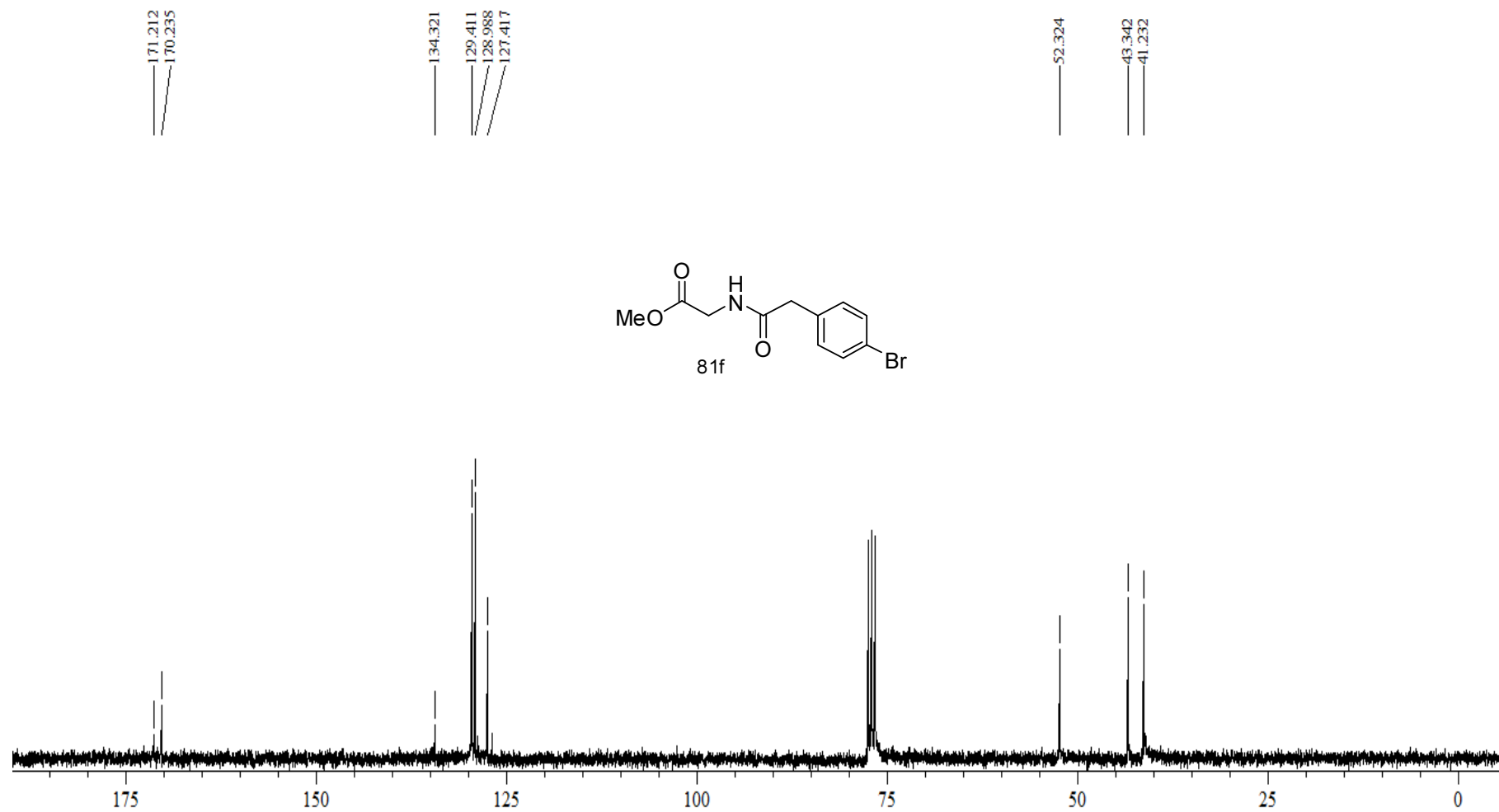
Espectro 29.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **81e**.



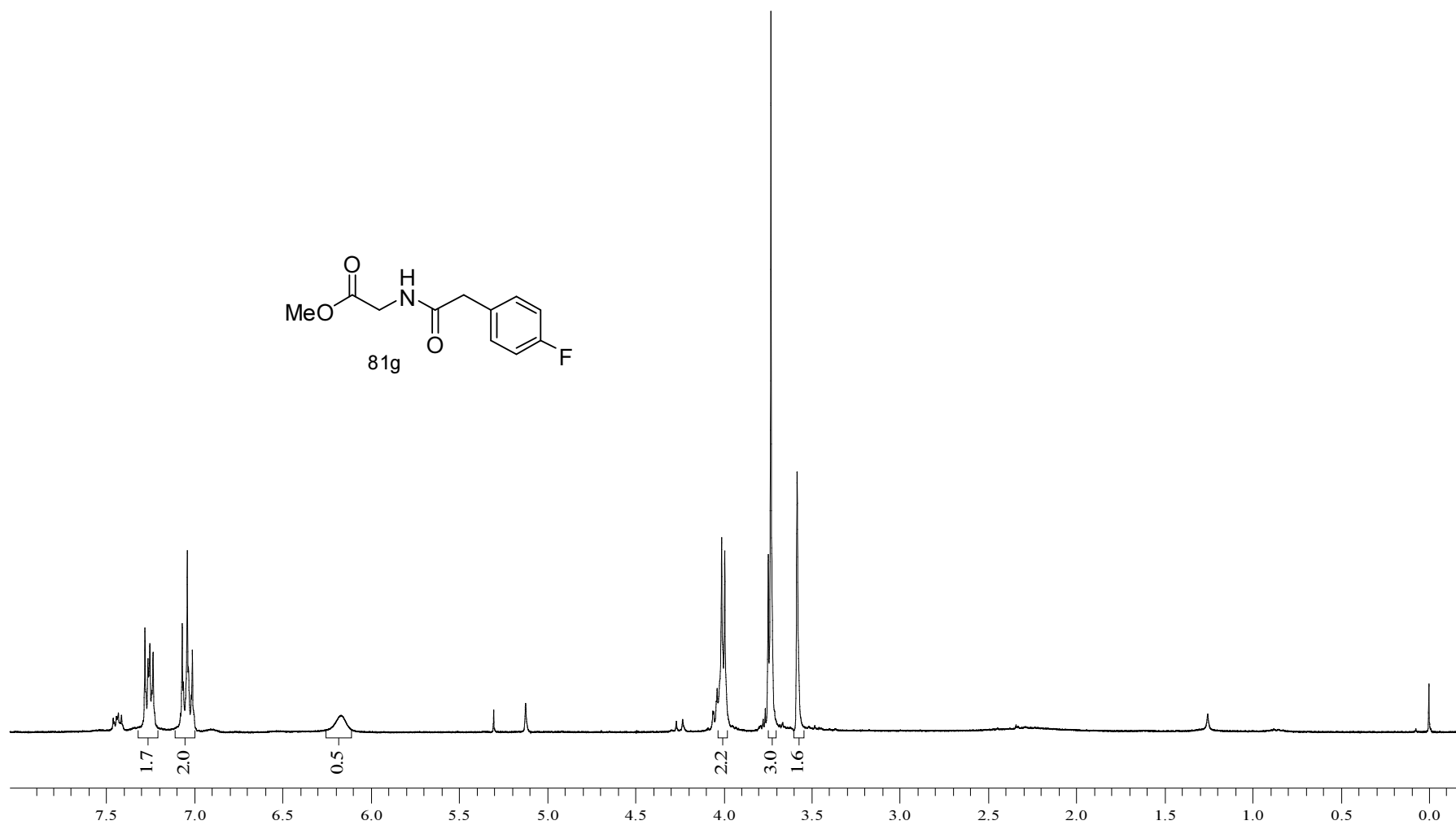
Espectro 29.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **81e**.



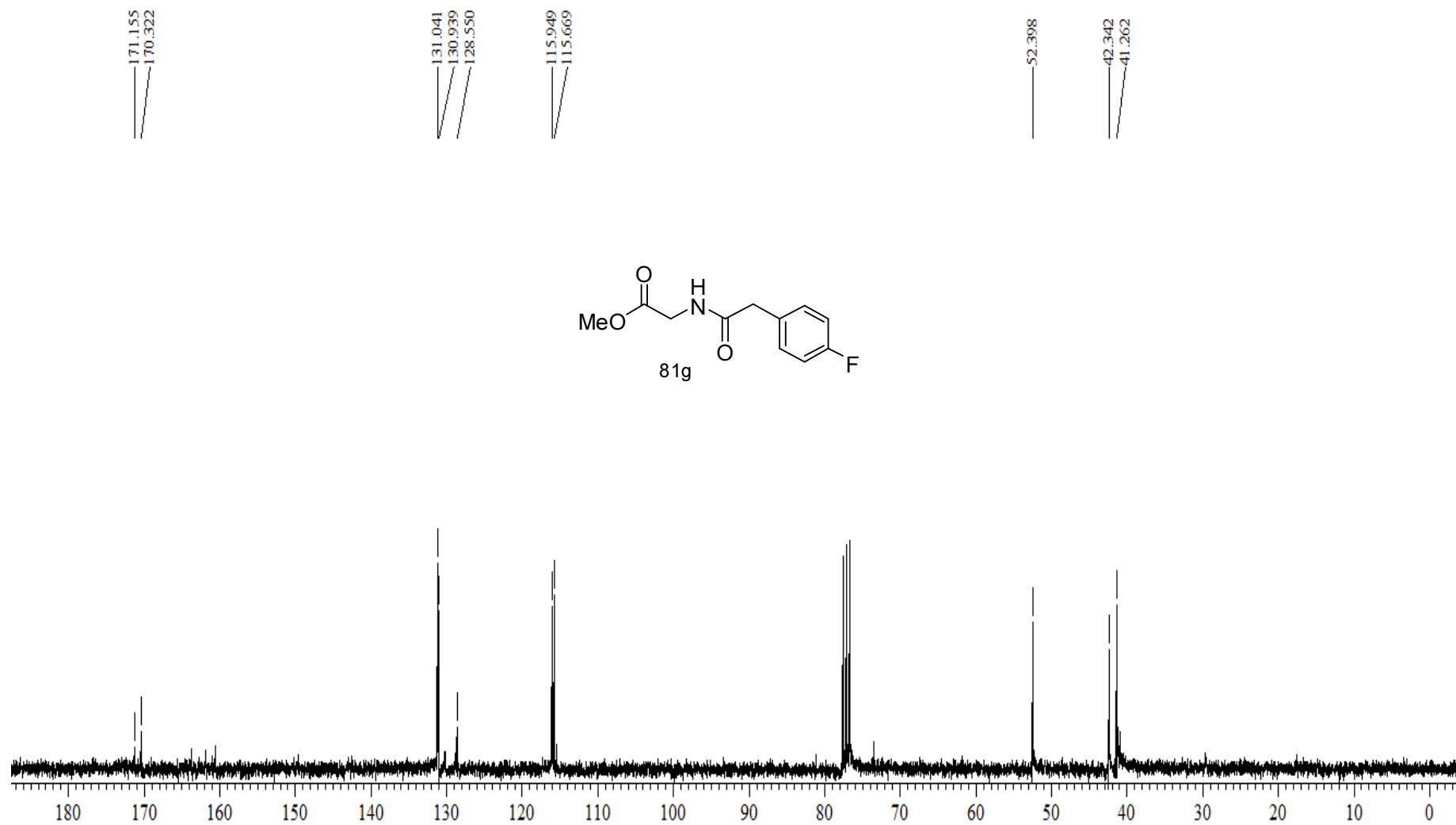
Espectro 30.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **81f**.



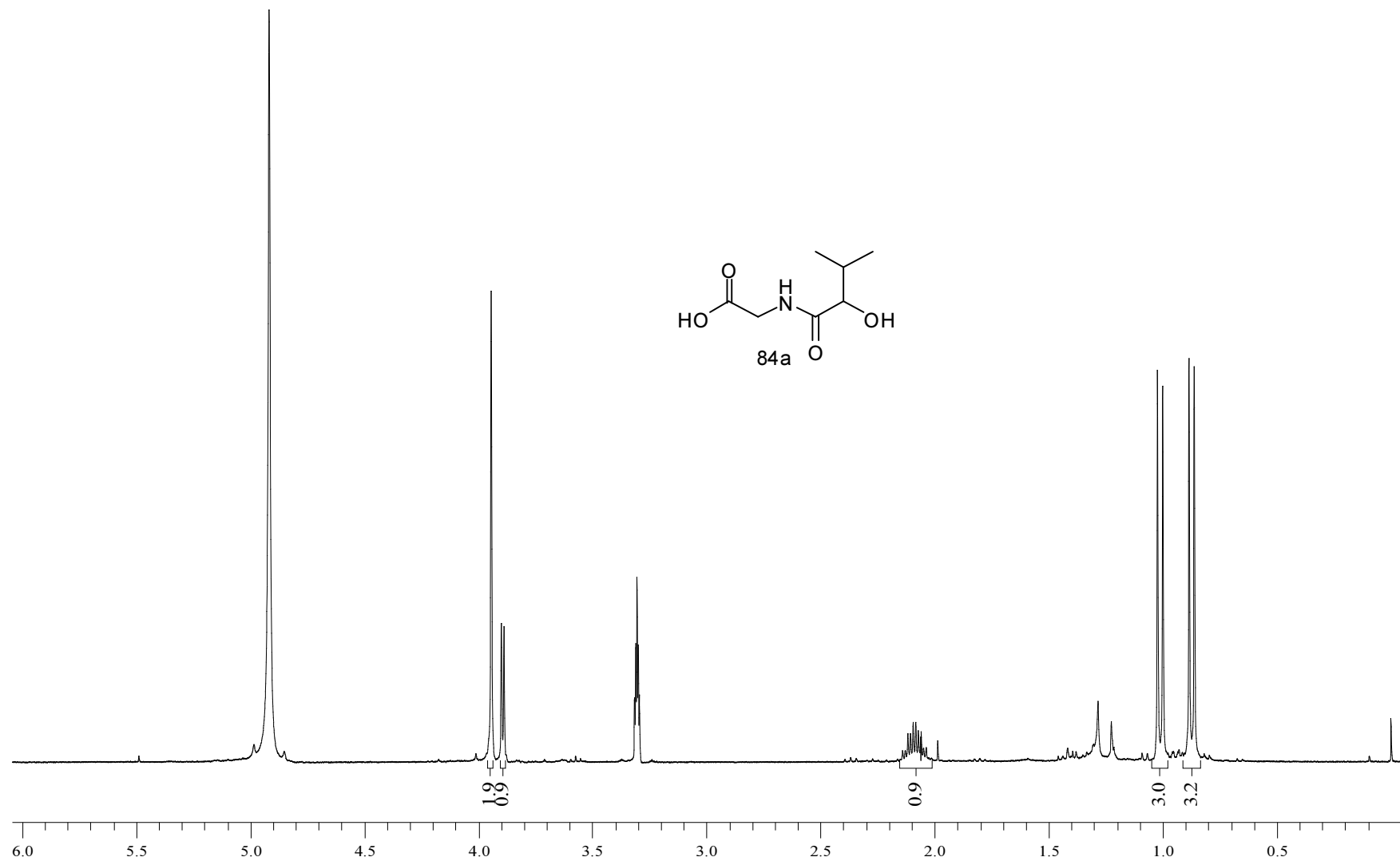
Espectro 30.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **81f**.



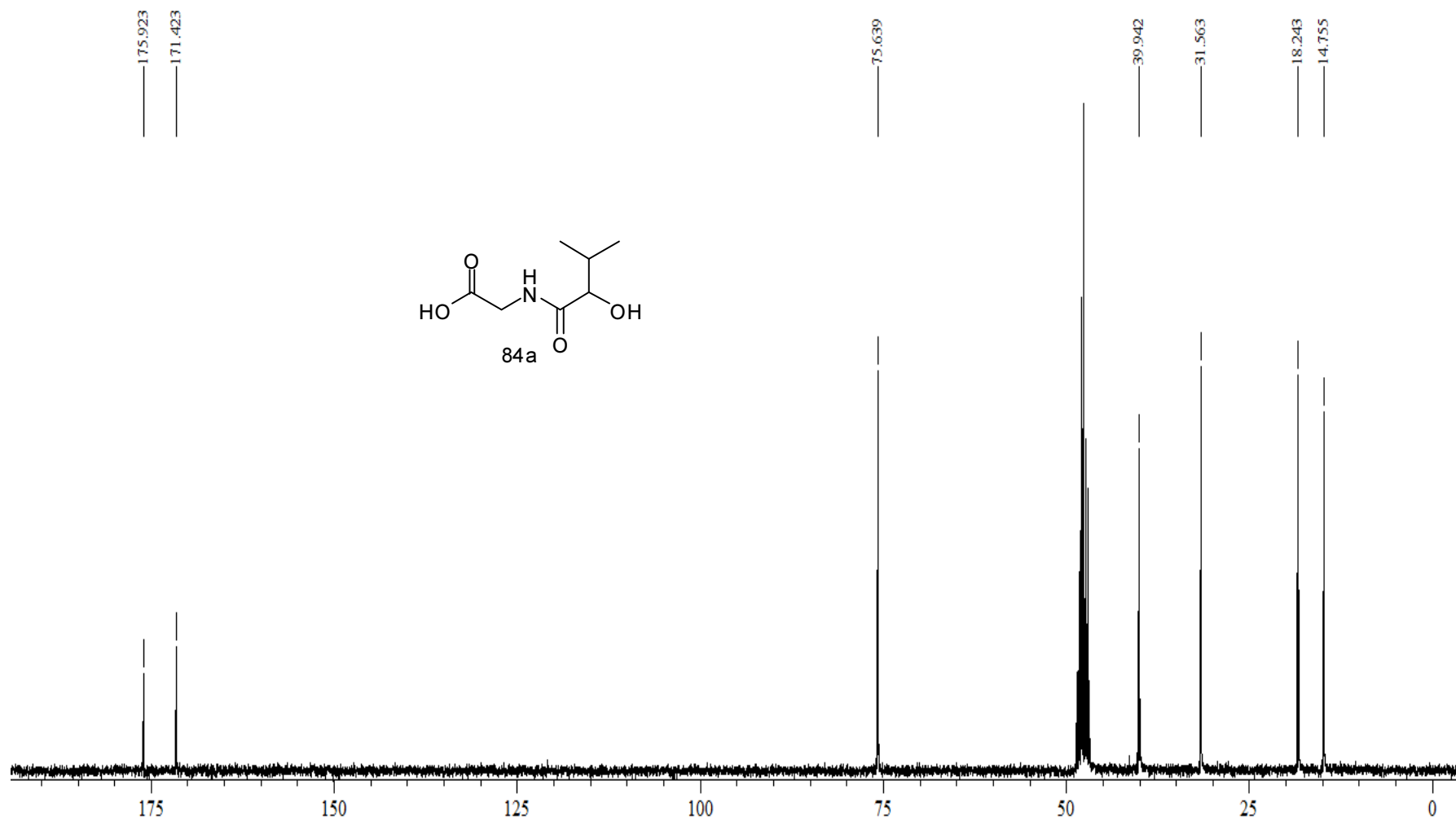
Espectro 31.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **81g**.



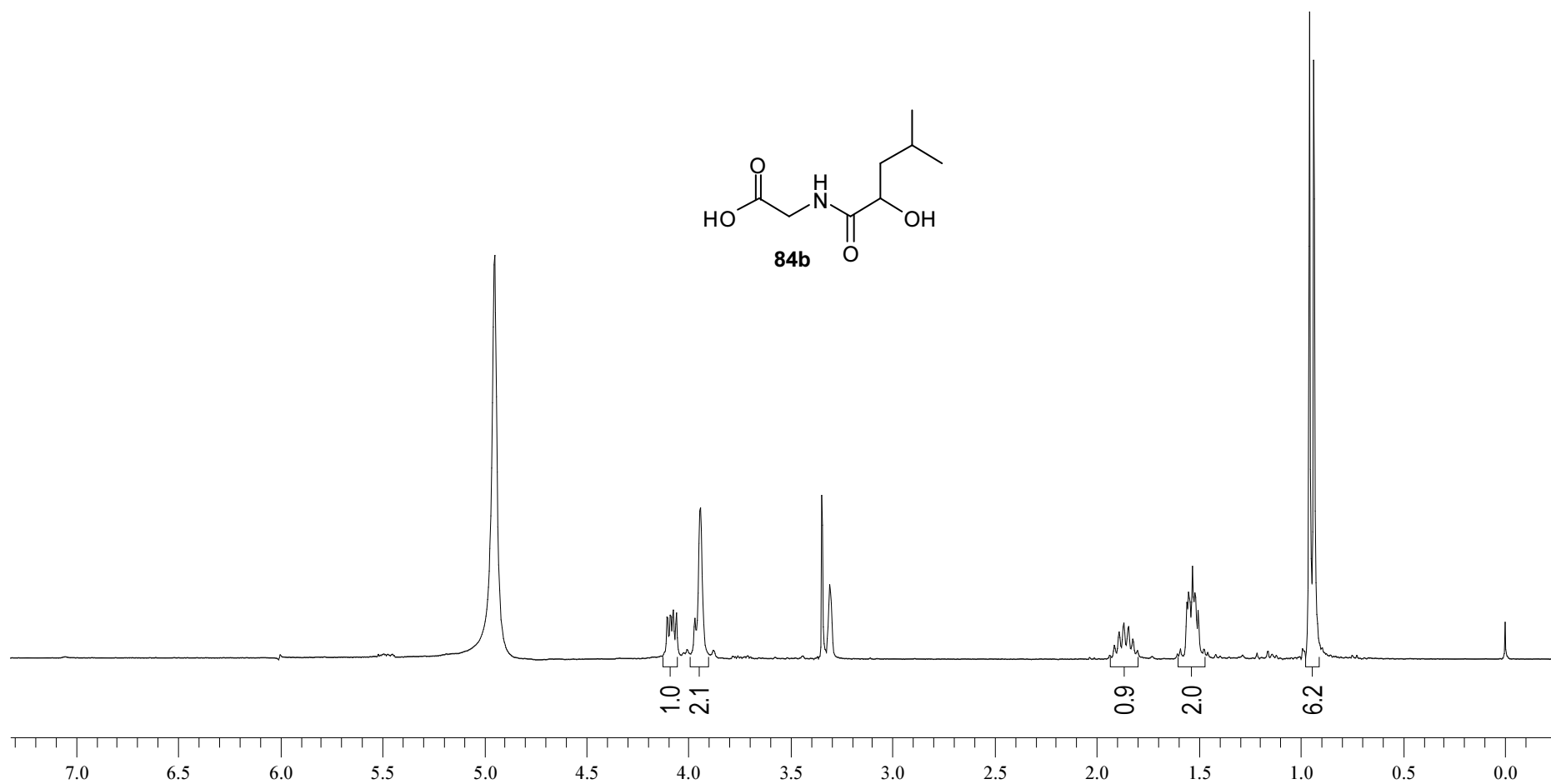
Espectro 31.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **81g**.



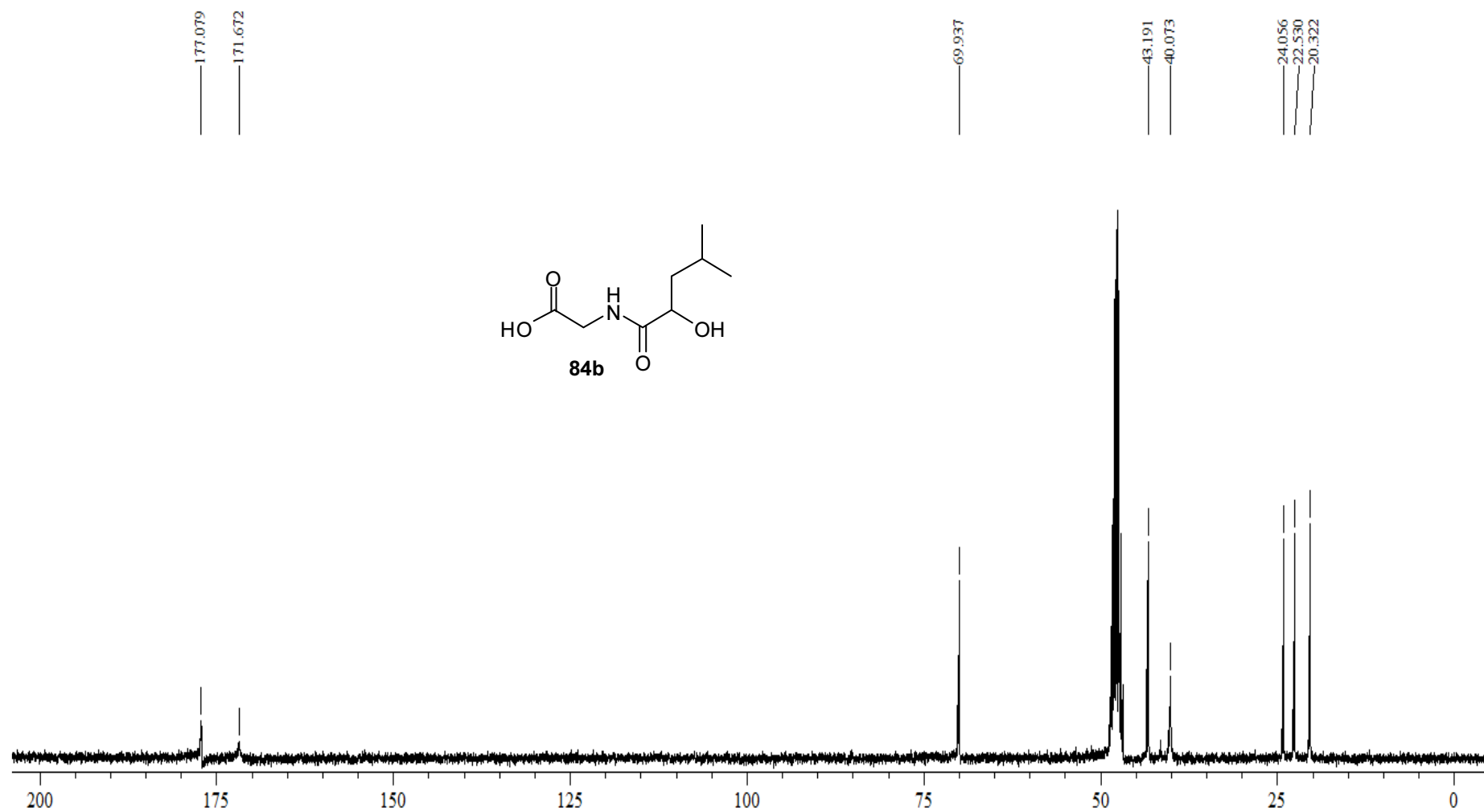
Espectro 32.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **84a**.



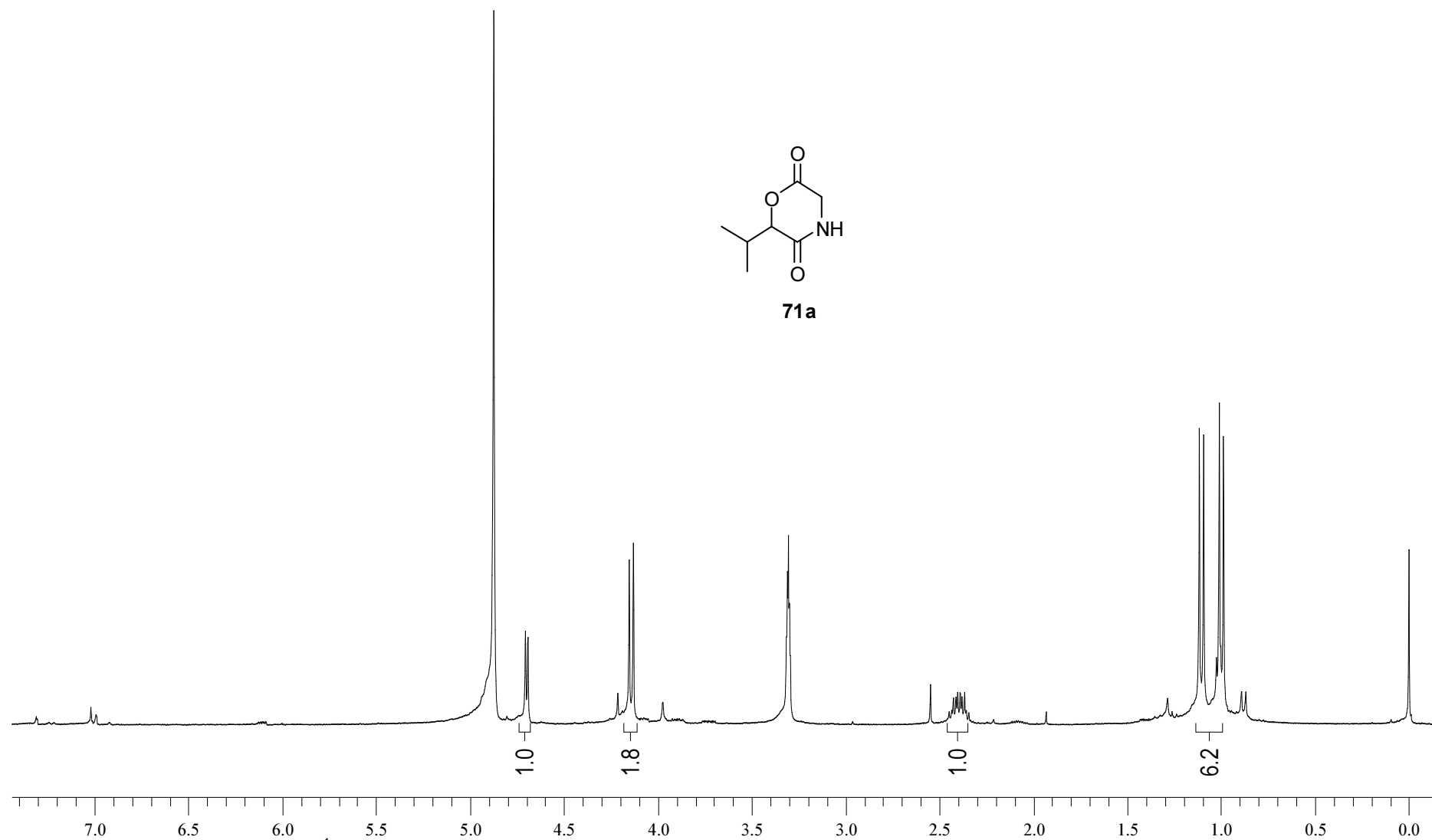
Espectro 32.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CD_3OD) do composto **84a**.



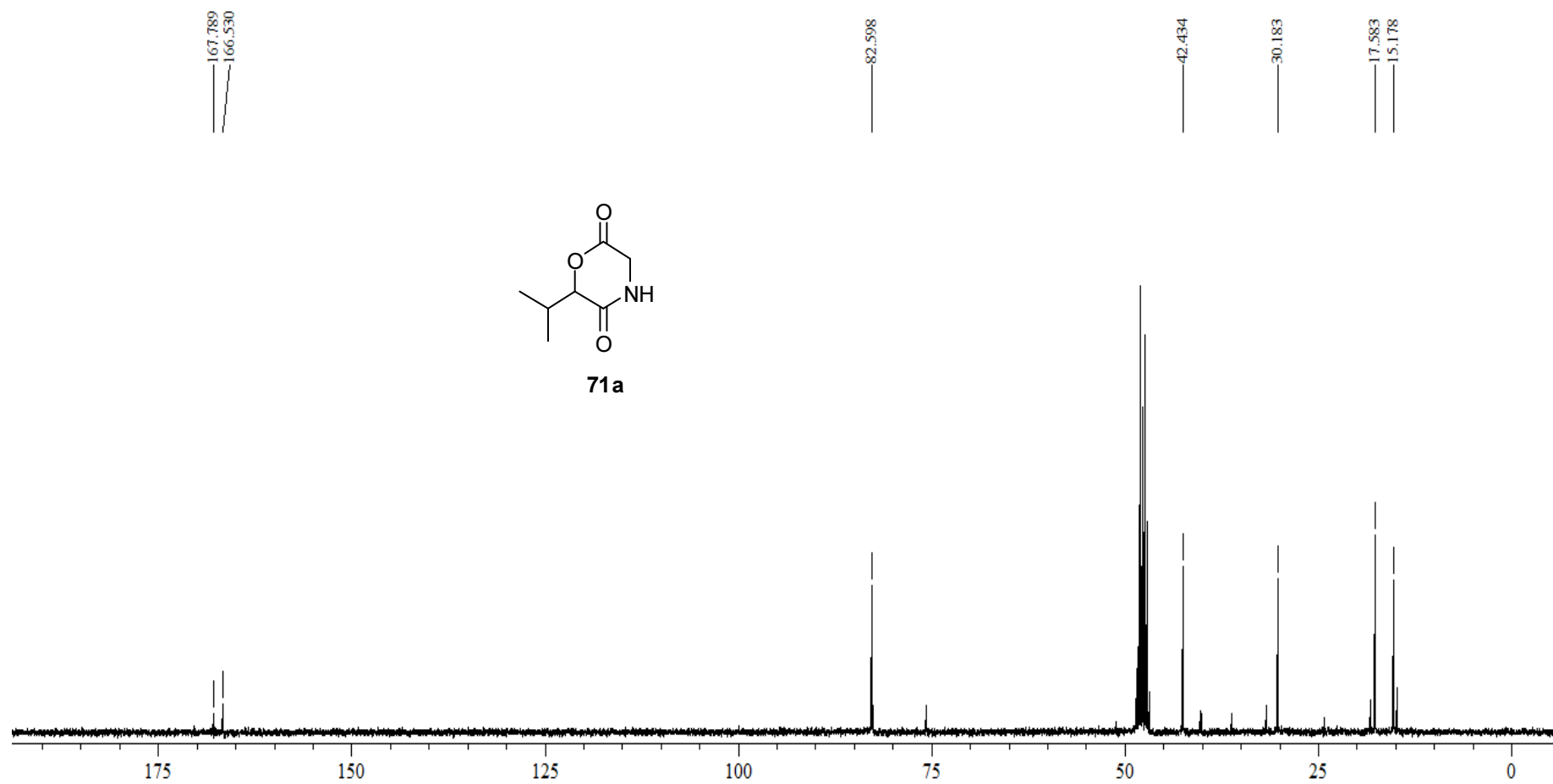
Espectro 33.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **84b**.



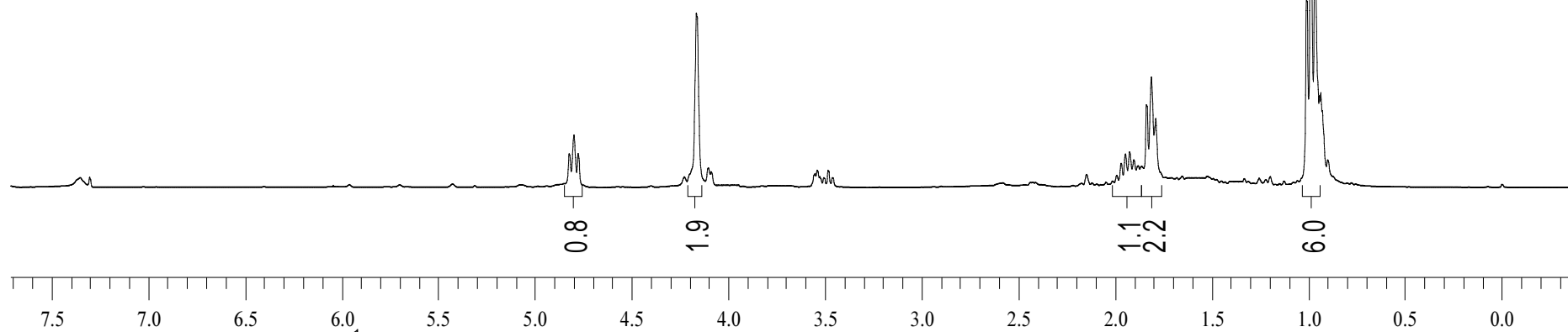
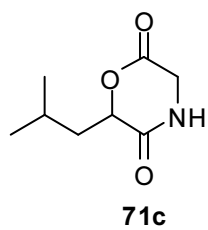
Espectro 33.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CD_3OD) do composto **84b**.



Espectro 33.1. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **71a**



Espectro 33.2. Espectro de RMN ^{13}C (75,46 MHz, CDCl_3) do composto **71a**.



Espectro 34.1. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **71c**.

