UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudos sintéticos visando à preparação da caramboxina, um α-aminoácido com potencial atividade biológica

Leandro Alves Bozzini

Ribeirão Preto
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Estudos sintéticos visando à preparação da caramboxina, um α-aminoácido com potencial atividade biológica

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos

Orientado(a): Leandro Alves Bozzini

Orientador(a): Giuliano Cesar Clososki

Versão corrigida da dissertação de Mestrado apresenteda ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 12/07/2015. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2015

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Bozzini, Leandro Alves
Estudos sintéticos visando a preparação da caramboxina, um α-aminoácido com potencial atividade biológica. Ribeirão Preto, 2015.
118 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.
Orientador: Clososki, Giuliano Cesar.

1.Aminoácidos. 2.Organometálicos. 3.Carambola.
4. Caramboxina

FOLHA DE APROVAÇÃO

Leandro Alves Bozzini

Estudos sintéticos visando à preparação da caramboxina, um α-aminoácido com potencial atividade biológica

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador(a): Giuliano Cesar Clososki

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof .Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____Assinatura:_____

Prof. Dr._____

Instituição:_____ Assinatura:_____

Aos meus Pais, Ivo e Edna, por todo o amor, incentivo, paciência e esforço em me dar uma educação de qualidade e por nunca terem desistido de mim. Fica registrado neste trabalho toda minha gratidão e eterno respeito por vocês

Muito obrigado.

“A percepção do desconhecido é a mais fascinante das experiências. O homem que não tem os olhos abertos para o misterioso passará pela vida sem ver nada.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela proteção e constante amparo.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki, pela orientação, dedicação, paciência e principalmente, pela amizade durante todo o processo.

Aos amigos que estão ou estiveram no laboratório durante este período: João, Mônica, Samuel, Fernanda, Rodolfo, Paula, Valter, Evelyn, Rafael, Rafaela e Simone.

A todos os colegas do Núcleo de Pesquisas em Produtos Naturais e Sintéticos (NPPNS).

Ao Prof. Dr. Noberto Peporine Lopes por me incentivar na síntese da caramboxina.

Aos demais professores que sempre me receberam para discussões e troca de idéias: Prof. Dr. João Callegari, Profa. Dra. Dionéia, Prof. Dr. Ricardo Vessecchi, Profa. Dra. Hosana.

Aos técnicos da central analítica pelas análises realizadas e ao pessoal da secretaria de Pós-Graduação, por terem sempre sido muito prestativos.

Aos técnicos do laboratório Felipe e Dani, pessoas muito competentes e muito importantes no funcionamento do laboratório.

Aos amigos de Mococa: Felipe, Marcos, Ricardo, Fermando, Thomaz que são considerados como irmãos.

Aos meus pais Ivo e Edna e a minha Irmã Marina pelo amor, incentivo e apoio incondicional em tudo que decidi fazer.

À Danielle, muito mais que uma namorada, uma pessoa especial que apareceu na minha vida para completá-la e que está sempre me apoiando nos momentos mais difíceis e que mesmo de longe, compartilhou de perto todas minhas alegrias e frustações.

À FAPESP pela concessão da bolsa de Mestrado e pelo apoio financeiro ao desenvolvimento do trabalho.

A todos que direta e indiretamente contribuíram com o desenvolvimento deste trabalho.

RESUMO

BOZZINI, L. A. **Estudos sintéticos visando à preparação da caramboxina, um α-aminoácido com potencial atividade biológica**. 2015. 119p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015

Em 2005, Carolino e colaboradores isolaram uma fração neurotóxida de *Averrhoa carambola* (carambola) que foi capaz de apresentar sintomas em ratos e camundongos e foi chamada de AcTx. Acredita-se que o aminoácido denominado caramboxina esteja presente nesta fração e seja o metabólito secundário responsável por envenenamento pela ingestão da fruta em pacientes com insuficiência renal crônica. Apesar da estrutura da caramboxina ter sido elucidada por análises espectrométricas, a síntese deste composto visando caracterização estrutural e análise biológica ainda não havia sido realizada. Assim o objetivo deste trabalho foi investigar a síntese total da caramboxina visando sua caracterização estrutural e análise biológica dos compostos obtidos. Quatro rotas foram propostas, três das quais fizeram uso de reagentes organometálicos. Aquela que não fez uso de reagentes organometálicos foi a que se mostrou mais eficiente.

Palavras-chaves: Aminoácidos, Organometálicos, Carambola, Caramboxina

ABSTRACT

BOZZINI, L. A. **Synthetic studies aimed at preparation of caramboxina, an α-amino acid with potential biological activity.** 2015. 119p. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015

In 2005, Carolino and co-workers isolated a neurotoxic fraction of *Averrhoa carambola* (star fruit) that was able to cause seizures in rats and mice and was named AcTx. It is believed that the amino acid caramboxine, present in this fraction, is one of the secondary metabolites responsible for poisoning by fruit intake by patients with chronic renal failure. Despite its structure has been elucidated by spectrometric analysis, the synthesis of this compound aiming structural characterization and biological evaluation has not been still accomplished. Thus, the objective of this project was the total synthesis of caramboxina aiming their structural characterization and biological testing of the compounds obtained. Four routes have been proposed and investigated, three of them using organometallic reagents. The route that didn't use organometallic intermediates appeared to be the most efficient.

Keywords: Amino acids, Organometalics, Star fruit, Caramboxine

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Tentativa de síntese da caramboxina (**3**).....06
Esquema 2. Esquema geral para reação de Strecker.....07
Esquema 3. Síntese de Strecker diasterosseletiva com (*R*)-2-amino-2-feniletanol como auxiliar quiral e diversos aldeídos.....07
Esquema 4. Remoção do auxiliar quiral e oxidação de α-aminonitrilas.....08
Esquema 5. Preparação enantiosseletiva de β,β-difluoroaminonitrilas utilizando reação de Strecker.....08
Esquema 6. Síntese de β,β-difluoroaminoácidos.....09
Esquema 7. Reação de Strecker utilizando tiuréia como catalisador quiral.....09
Esquema 8. Esquema geral para reação de Ugi.....09
Esquema 9. Síntese de análogos do ABH utilizando reação de Ugi.....10
Esquema 10. Síntese de análogos do ácido Ibotênico.....11
Esquema 11. Síntese de α-aminoácidos utilizando microondas.....11
Esquema 12. Síntese de α-aminoácidos a partir de reação de Heck.....12
Esquema 13. Síntese de α-aminoácidos a partir de reações troca Halogênio/metal.....13
Esquema 14. Síntese da (*S*)-diidropiridina.....14
Esquema 15. Esquema geral de reações de abertura de aziridinas com diferentes nucleófilos.....15
Esquema 16. Síntese de α-aminoácidos a paritr de reações de abertura de aziridinas e reagentes organometálicos.....15
Esquema 17. Síntese do efavirenz.....16
Esquema 18. Preparação do ácido 6-hexil-salicílico.....18
Esquema 19. Proposta retrossintética para síntese da caramboxina **3**.....22
Esquema 20. Preparação da aziridina **96**.....23
Esquema 21. Proposta de proteção com grupo carbamato seguida da substituição do éster metílico pelo *terc*-butílico.....23
Esquema 22. Preparação da aziridina **100** a partir do acrilato de *terc*-butila.....24
Esquema 23. Reação de troca halogênio/metal com compostos iodados.....26
Esquema 24. Reação do turbo Grignard com aziridina **100**.....26
Esquema 25. Reações de troca halogênio/metal seguida da reação de abertura de aziridina.....27

Esquema 26. Proposta retrossintética para síntese da caramboxina **3**.....28
Esquema 27. Prepração da dioxinona **91**.....28
Esquema 28. Preparação da dioxinona **91** pelo método de Danishefsky.....29
Esquema 29. Preparação da dioxinona **91** utilizando Ac_2O, acetona e H_2SO_4.....29
Esquema 30. Análise retrossintética da preparação de **3** utilizando acoplamento de Heck.....30
Esquema 31. Preparação do acrilato intermediário **108**.....31
Esquema 32. Preparação da TMPMgCl·LiCl (**114**) e da $(TMP)_2Mg·2LiCl$ (**116**).....32
Esquema 33. Metalação direta da dioxinona **91** utilizando TMPLi (**115**), TMPMgCl·LiCl (**114**) e $(TMP)_2Mg·2LiCl$ (**116**).....32
Esquema 34. Metalação direta da dioxinona **91** utilizando $(TMP)_2Mg·2LiCl$ (**116**).....33
Esquema 35. Preparação da oxazolina **122**.....34
Esquema 36. Mecanismo de formação da oxazolina **122**.....35
Esquema 37. Tentativa de metalação direta da oxazolina **122** utilizando $(TMP)_2Mg·2LiCl$.....35
Esquema 38. Metalação da oxazolina **122** utilizando *n*-BuLi.....36
Esquema 39. Proposta retrossintética de síntese da caramboxina a partir do *p*-anisaldeído **128**.....37
Esquema 40. Preparação da oxazolina **129**.....38
Esquema 41. Preparação da oxazolina **127**.....38
Esquema 42. Incerção de uma hidroxila na oxazolina **127.**.....39
Esquema 43. Tentativa de *orto*-metalação de **127**.....40
Esquema 44. Proposta de síntese da caramboxina a partir do orcinol **133**.....41
Esquema 45. Formilação do orcinol **133**.....41
Esquema 46. Proposta mecanística de formação de **134**.....42
Esquema 47. Formilação de **133** utilizando ultrassom.....43
Esquema 48. Oxidação do aldeído **134**.....43
Esquema 49. Preparação da dioxinona a partir de ácido carboxílico **132**.....44
Esquema 50. Preparação da dioxinona **137**.....44
Esquema 51. Bromação da dioxinona **137**.....45
Esquema 52. Proposta mecanística de formação de **131**.....46

Esquema 53. Condições de reação de inserção da unidade de α-aminoácido no brometo de benzila **139**.....46
Esquema 54. Tentativa de de inserção da unidade de α-aminoácido no intermediário **131**.....47
Esquema 55. Inserção da unidade de α-aminoácido no intermediário **131**.....47
Esquema 56. Hidrólise do composto **141**.....48

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do 5-HTP (**1**), da L-DOPA (**2**) e da caramboxina (**3**).....04
Figura 2. Estrutura da caramboxina (**3**), glutamato (**4**) e GABA (**5**).....05
Figura 3. Estrutura do tripeptídeo preparado a partir de **64a**.....12
Figura 4. Mitomicinas mais abundantes na natureza.....14
Figura 5. Estruturas da (*S*)-aziridina **93** e (*R*)- aziridina **94**.....22
Figura 6. Espectro de RMN de 1H da aziridina **100** em $CDCl_3$ a 300 MHz.....25
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do acrilato **108** em $CDCl_3$ a 300 MHz.....31
Figura 8. Expansão do espectro RMN ^1H do composto **124** em $CDCl_3$ a 400 MHz.....36
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H da oxazolina **127** em $CDCl_3$ a 300 MHz.....39
Figura 10. Cromatograma da reação de *orto*-metalação de **127**.....43
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H da dioxinona **137** em $CDCl_3$ a 300 MHz.....45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudo metodológico da reatividade do turbo Grignard em iodetos aromáticos..... 26
Tabela 2. Estudo metodológico para metalação direta de **91**..... 33
Tabela 3. Tentativa de Hidrólise de **141**.....48

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-HTP	5-Hidroxitriptofano
ABH	Ácido 2-amino-6-boronohexanóico
Boc	*terc* Butoxicarbonila
Boc_2O	Di-*terc*-butil dicarbonato
BzP	Peroxido de dibenzoíla
n-BuLi	*n*-Butil lÍtio
t-Bu	*terc*-Butila
CG/EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CG	Cromatografia gasosa
CCD	Cromatografia em camada delgada
Cbz	Formiato de benzila
C	Carbono
cat.	Quantidades catalíticas
°C	Graus Celcius
DEAM	Acetamidomalonato de dietila
d	Dubleto
dd	Duplo dubleto
dt	Duplo tripleto
DMF	Dimetilformamida
DIPEA	Diisopropilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	1,2-Dimetoxietano
DMSO	Dimetilsulfóxido
ee	Excesso enantiomérico
EMAR	Espectrometria de massas de alta resolução
g	Gramas
GABA	Ácido gama amino butírico
Hz	Hertz
h	Hora
hv	Luz
IV	Infravermelho
J	Constante de acoplamento

L-DOPA	L-Diidroxifenilalanina
m	Multipleto
m/z	Relação massa carga
mg	Miligrama
mL	Mililitro
min	Minutos
MsCl	Cloreto de mesila
MHz	Mega hertz
Me	Metila
Mw	Micro-ondas
NBS	*N*-Bromosuccinamoda
Nu	Nucleófilo
ppm	Partes por milhão
q	Quadupleto
RMN ^{1}H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ^{13}C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono Treze
s	Singleto
t	Tripleto
Ts	Tosil
TBS	*terc*-Butildimetilsilil
TFA	Ácido trifluoracético
TFAA	Anidrido trifluoracético
Tr	Tritil
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetraidrofurano
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
TMEDA	*N,N,N,N*-Tetrametilenodiamina
TMS	Tetrametilsilano
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

Resumo.....I
Abstract.....II
Lista de esquemas.....III
Lista de figuras.....VI
Lista de tabelas.....VII
Lista de abreviaturas, siglas e símbolos.....VIII

1. INTRODUÇÃO.....01
1.1. Aminoácidos.....03
1.1.1. Caramboxina.....04
1.1.2. Síntese de aminoácidos.....06
1.2. Organometálicos.....16

2. OBJETIVOS.....19

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....21
3.1. Estudos de preparação e abertura de aziridinas.....22
3.2. Estudos visando a síntese da caramboxina a partir de reações de abertura de aziridinas e reações de acoplamento utilizando reagentes organometálicos.....27
3.3. Estudos sintéticos visando a síntese da caramboxina a partir de oxazolinas....34
3.4. Estudos sintéticos visando a síntese da caramboxina a partir do *p*-anisaldeído.....37
3.5. Estudos sintéticos visando a síntese da caramboxina a partir do orcinol.....40

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CLUSÕES.....49

5. MATERIAIS E MÉTODOS.....51
5.1. Procedimentos gerais.....52
5.2. Procedimentos experimentais.....52
5.2.1. Preparação da (*S*)-Metil-1-tritilaziridina-2-carboxilato (**96**).....52
5.2.2. Preparação do 1-tosilaziridina-2-carboxilato de *terc*-butila (**100**).....53
5.2.3. Preparação do aminoéster 4-metill-2-(4-metilfenilsulfonamido)pentanoato de terc-butila (**104**).....54
5.2.4. Preparação do 7-metoxi-2,2-trimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona (**91**).....54
5.2.5. Preparação do 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoato de metila (**111**).....56
5.2.6. Preparação do 2-((terc-butoxicarboniyl)amino)acrilato de metila (**108**).....56
5.2.7. Preparação da base TMPMgCl·LiCl (**114**).....57
5.2.8. Preparação da base $(TMP)_2Mg\cdot 2LiCl$ (**116**).....57
5.2.9. Preparação da 8-iodo-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (**118**).....58
5.2.10. Preparação da 2-(2,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-diidrooxazolina (**122**).....59

5.2.11. Preparação da 2-(3-iodo-2,4-dimetoxfenil)-4,4-dimetil-4,5-diidrooxazolina (**124**).....60
5.2.12. Preparação da 2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-diidrooxazolina (**129**).....60
5.2.13. Preparação da 2-(4-metoxi-2-metillfenil)-4,4-dimetil-4,5-diidrooxazolina (**127**).....61
5.2.14. Preparação do 2,4-diidroxi-6-metilbenzaldeído (**134**).....62
5.2.15. Preparação do ácido 2,4-diidroxi-6-metilbenzóico (**132**).....63
5.2.16. Preparação da 7-hidroxi-2,2,5-trimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona (**135**).....63
5.2.17. Preparação do 2,2,5-trimetil-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il acetato (**136**).....64
5.2.18. Preparação da 7-metoxi-2,2,5-trimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona (**137**).....65
5.2.19. Preparação do 5-(bromometil)-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one (**131**).....66
5.2.20. Preparação do dietil 2-acetamido-2-benzilmalonato (**140**).....66
5.2.21. Preparação do dietil 2-acetamido-2-((7-metoxi-2,2-dimetil-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]dioxin-5-metilmalonato (**141**).....68

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....69

ANEXOS.....79

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A contínua busca por moléculas biologicamente ativas para as indústrias farmacêuticas, agroquímicas e de materiais consistem nas maiores áreas de pesquisa em que a química orgânica sintética desempenha um papel fundamental. Como a maioria das moléculas que apresentam atividade biológica são obtidas por via sintética, existe uma demanda constante para o desenvolvimento de novos métodos para seletiva formação de ligação carbono-carbono e carbono-heteroátomo. Tais procedimentos devem ser idealmente brandos e altamente tolerantes para uma ampla variedade de grupos funcionais.

Além disso, a química dos produtos naturais também atrai muito interesse. As novas substâncias, mais ou menos complicados, mais ou menos úteis, são constantemente descobertas e investigadas. Hoje contamos com ferramentas sintéticas muitos poderosas para a determinação da estrutura e arquitetura dessas novas molécula. Os químicos orgânicos dos anos de 1900 ficariam espantados se tivessem ouvido falar dos métodos existenes hoje. No entanto, não se pode dizer que o trabalho ficou mais fácil, os métodos permitem uma melhoria progressiva para resolver difíceis problemas mas a capacidade da natureza para construir substâncias complicadas não há limites (NICOLAOU et al., 2000; NICOLAOU et al., 2002)

Em 1849 Frankland, através da síntese do reagente dietilzinco (Et_2Zn), deu início aos estudos que culminaram com o desenvolvimento da química organometálica moderna. Entretanto, reagentes de organomagnésio (GRIGNARD, 1990) e organolitío (ZIEGLER, COLONIUS, 1930) foram os primeiros a dominar esse ramo da química orgânica.

O uso de espécies altamente reativas, como reagentes de organolítio, muitas vezes compromete a seletividade e tolerância a grupos funcionais sensíveis. Reagentes de organomagnésio apresentam uma menor reatividade frente à eletrófilos, quando comparadas com os respectivos reagentes de lítio, entretanto, apresentam ainda reatividade alta o suficiente para muitos eletrófilos com uma notável tolerância a grupos-funcionais a baixa temperatura (KNOCHEL, KRASOVDKIY, SAPOUNTZIS, 2005).

No decorrer da investigação de uma substância complicada, o pesquisador mais cedo ou mais tarde terá que sintetizá-la. Ele pode ter vários motivos. Possivelmente ele quer verificar a exatidão da estrutura que ele tem encontrado.

Talvez ele quer melhorar o conhecimento de reações químicas e as propriedades da molécula. Se a substância tiver uma importância prática, pode-se esperar que a preparação do composto sintético será menos dispendiosa ou mais facilmente acessível do que o produto natural. Também pode ser desejável modificar alguns detalhes da estrutura molecular. A síntese de uma molécula complexa é, no entanto, uma muito tarefa difícil, cada grupo, cada átomo deve ser colocado na posição correta (NICOLAOU et al., 2000; NICOLAOU et al., 2002).

1.1. Aminoácidos

Um α-aminoácido essencial é uma molécula orgânica que contém, com a exceção da glicina, um carbono ligado a 4 diferentes grupos: um grupo carboxila, um grupo amino, um grupo R que varia em estrutura, tamanho, carga elétrica que influenciam a solubilidade dos aminoácidos em água e, geralmente, um átomo de hidrogênio. A forma mais importante dos aminoácidos são os α-aminoácidos, usados na síntese de proteínas. Por causa do arranjo tetraédrico dos orbitais de ligação em volta do carbono alfa, os 4 grupos podem ocupar dois arranjos espaciais únicos e, portanto, todos os aminoácidos possuem dois possíveis estereoisômeros (NELSON, COX, 2006).

Existem mais de 500 aminoácidos conhecidos (WAGNER, MUSSO, 1983) e estes possuem uma grande variedade de aplicações na indústria. Uma de suas aplicações é como aditivos para alimentação animal, isto é necessário, uma vez que muitos dos componentes em massa destes alimentos, como a soja, frequentemente possuem níveis baixos de alguns dos aminoácidos essenciais tais como a lisina, metionina, treonina e o triptofano (LEUCHTENBERGER, HUTHMACHER, DRAUZ, 2005). A indústria alimentícia é também uma grande consumidora de aminoácidos, em particular do ácido glutâmico, que é utilizado como um intensificador de sabor (GARATTINI, 2000), e do aspartame, como um adoçante artificial de baixas calorias (STEGINK, 1987).

Alguns aminoácidos possuem ação farmacológica (Figura 1) como o caso do 5-hidroxitriptofano (5-HTP) (**1**), um medicamento experimental para o tratamento da depressão (TURNER, LOFTIS, BLACKWELL, 2006) e a L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA) (**2**) empregada no tratamento da doença de Parkinson (KOSTRZEWA et al., 2005). A estrutura **3** denominada caramboxina foi isolada da fruta carambola e pode estar associada ao aparecimeto de sintomas neurológicos em pacientes com

insuficiência renal crônica (MOYSES-NETO et al., 2008, MOYSES-NETO et al., 1998, MOYSES-NETO et al., 2003).

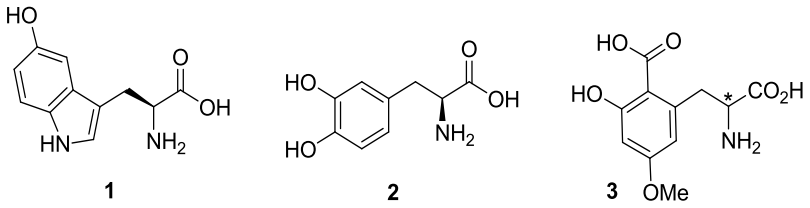


Figura 1. Estrutura do 5-HTP (**1**), da L-DOPA (**2**) e da caramboxina (**3**).

1.1.1. Caramboxina

A fruta carambola (*Averrhoa carambola*) pertence à família *Oxalidaceae*. Acredita-se que tenha se originado no Ceilão e nas ilhas Molucas e vem sendo cultivada no sudeste da Ásia e Malásia por vários séculos. É bem comum em vários países tropicais como o Brasil, onde é servida como bebida fresca, *in natura*, ou como suco industrializado. São cultivadas ainda no sul da China, em Taiwan e na Índia, sendo uma fruta bastante popular nas Filipinas e em Queensland, na Austrália. Fatias cortadas transversalmente possuem a forma de estrela, sendo esta conhecida na língua inglesa como “star fruit” (MOYSES-NETO et al., 2008).

Apesar de recentes artigos sobre a toxicidade da carambola em pacientes urêmicos, o primeiro relato de toxicidade da carambola foi descrito por Muir e Lam em 1980. Eles analisaram os efeitos tóxicos do extrato de carambola administrado via intraperitonial em camundongos que produzia convulsões e morte. Mais tarde, em 1993, Martin e colaboradores relataram soluços intratáveis em pacientes urêmicos associados ao consumo de “star fruit”.

No entanto, o primeiro relato de toxicidade por consumo de carambola em humanos que sofriam de problemas renais foi feito por Moyses-Neto e colaboradores em 1998 no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – SP. Os sintomas observados incluem soluços, vômitos, paresias e parestesias de membros superiores e inferiores com perda de força muscular, vários distúrbios de consciência de graus variáveis, como agitação psicomotora, confusão mental, convulsões, até a morte de um paciente (MOYSES-NETO et al., 1998).

Embora a natureza química das neurotoxinas da carambola permaneça obscura, em 2002 o ácido oxálico, uma substância normalmente encontrada em diversos vegetais como o espinafre, foi indicado como um dos possíveis

responsáveis pela toxicidade da fruta. Sucintamente, os sintomas do envenenamento em humanos seriam resultado do seqüestro de níveis de cálcio pelo ácido oxálico e formação de um cristal insolúvel de oxalato de cálcio. A diminuição dos níveis séricos de cálcio leva a problemas na contração muscular e coagulação sanguínea. Os cristais insolúveis se acumulam nos rins, provocando obstrução dos túbulos renais. A questão é que alimentos que apresentam níveis de ácido oxálico similares ou superiores ao da carambola não induzem este tipo de intoxicação em pacientes urêmicos (MOYSES-NETO et al., 2008).

Em 2003, um levantamento no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto – SP mostrou que 32 pacientes que sofriam de problemas renais e ingeriram suco de carambola ou a fruta no período de Agosto de 1996 e Junho de 2001 apresentaram soluços intratáveis, enquanto alguns apresentaram distúrbios mentais e vômitos. Além disso, 2 pacientes faleceram. Quando o paciente era submetido à hemodiálise logo após o aparecimento dos sintomas eles eram curados sem seqüelas posteriores (MOYSES-NETO et al., 2003).

Em 2005, Carolino e colaboradores isolaram uma fração neurotóxica da *Averrhoa carambola* (carambola). Essa fração foi capaz de causar convulsões em ratos e camundongos e foi denominada de AcTx. Acredita-se que o aminoácido **3,** denominado caramboxina, presente nesta fração, seja um dos metabólitos secundários responsáveis pela intoxicações por ingestão da fruta em pacientes com insuficiência renal crônica. Estudos farmacológicos revelaram que esta substância interfere nos sistemas GABAérgicos e glutamatérgicos (Figura 2), o que pode explicar a indução de convulsões em ratos e camundongos, já que o glutamato é o principal neurotransmissor excitatório e o ácido gama amino butírico (GABA) é o principal neurotransmissor inibitório no córtex dos mamíferos. A toxina provavelmente inibe a ligação de GABA aos receptores nas sinapses neuronais atuando como antagonista do GABA ou agonista do glutamato, o que resulta em estimulação intensa, manifestada na forma de convulsões (Figura 62) (CAROLINO et al., 2005).

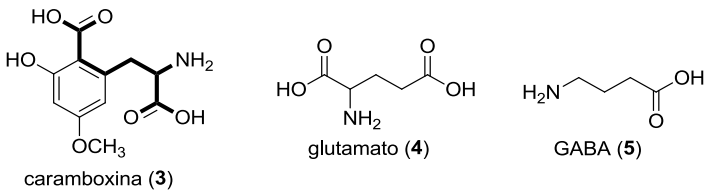
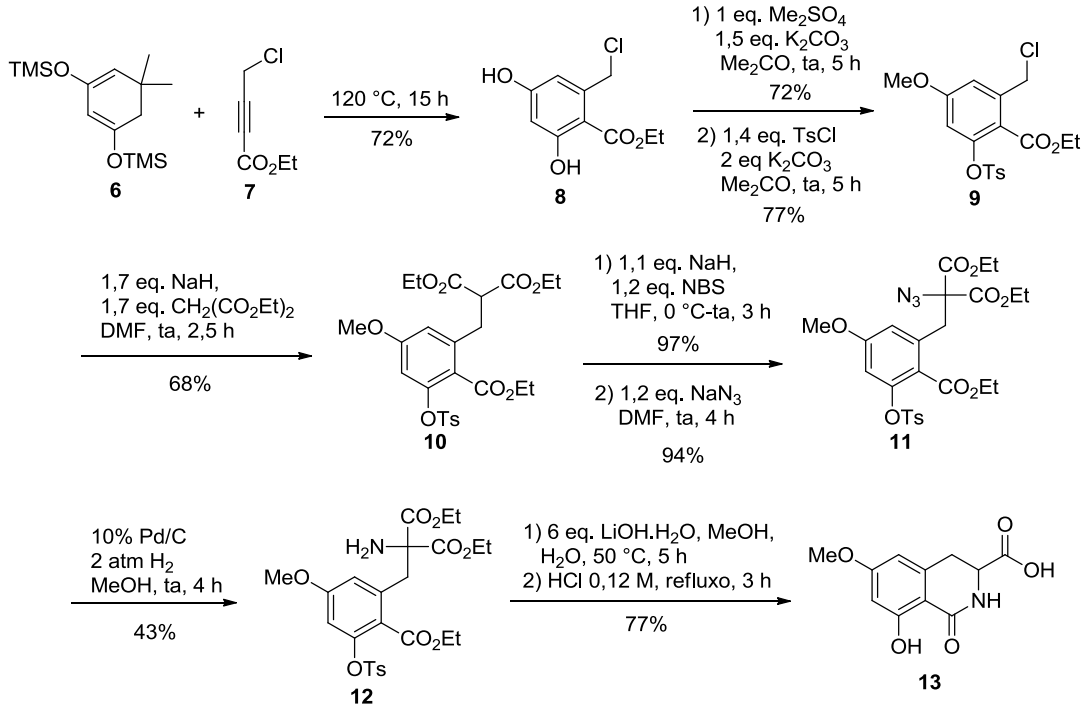


Figura 2. Estrutura da caramboxina (**3**), glutamato (**4**) e GABA (**5**)

Embora sua estrutura ainda não tenha sido elucidada através de sua síntese, esta nova molécula foi caracterizada por análises espectrométricas. Através de espectrometria de massas de alta resolução (EMAR), detectou-se o pico com *m/z* 256,0823, que permitiu a obtenção de sua fórmula como sendo $[C_{11}H_{13}NO_6 + H]^+$ (GARCIA-CAIRASCO et al., 2013).

Recentemente, em 2012, o grupo do Professor Doutor Luiz Fernando Silva Jr do Instituto de Química da USP-SP, na tentativa de sintetizar a caramboxina sintetizou o análogo **13** de **3** que não apresentou atividade biológica (QUINTILIANO, SILVA, 2012). A etapa chave da síntese é a reação entre o dieno **6** e o éster clorotetrólico **7**, produzindo o anel benzênico tetra-substituído (Esquema 1). Embora várias tentativas tenham sido realizadas com o objetivo de hidrolisar o anel lactâmico de **13**, a caramboxina não pode ser obtida a partir deste intermediário.

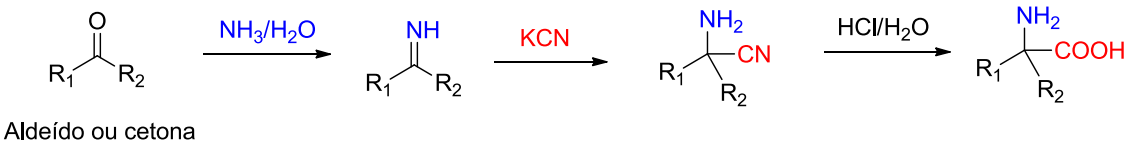


Esquema 1. Tentativa de síntese da caramboxina (**3**).

1.1.2. Síntese de aminoácidos

Normalmente, os α-aminoácidos são preparados através de variações assimétricas de reações conhecidas na literatura. Algumas das mais importantes são a reação de Strecker, reação de Ugi, reações utilizando malonato de dietila, reações de acoplamento, reações utilizando reagentes organometálicos e reações de abertura de aziridinas.

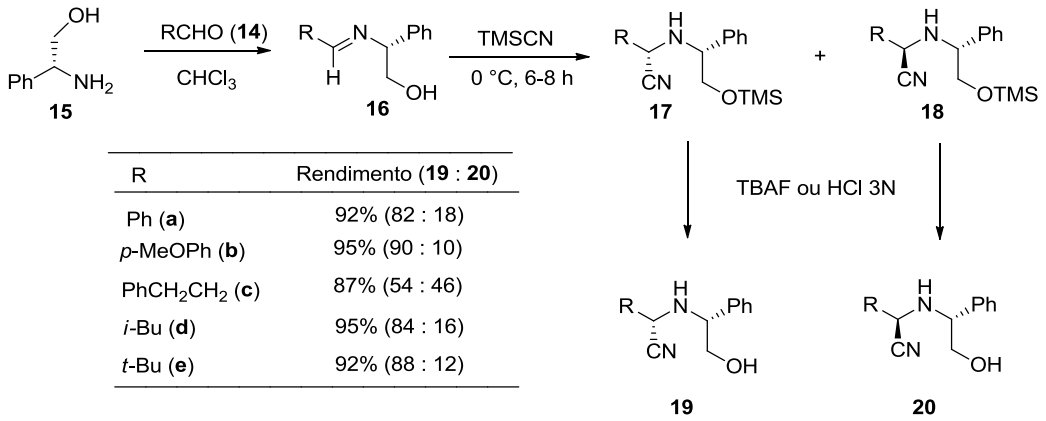
A conhecida reação de Strecker foi documentada pela primeira vez pelo químico alemão Adolph Strecker (1822 - 1871) em 1850 (WANG, LIU, FENG, 2011). Por meio de uma simples mistura de um aldeído ou cetona, amônia e cianeto de potássio por um determinado tempo, a α-aminonitrilas é formada com um rendimento elevado. A hidrólise subsequente da α-aminonitrilas proporciona a formação do respectivo aminoácido (Esquema 2).



Esquema 2. Esquema geral para reação de Strecker.

Devido à grande demanda por α-aminoácidos opticamente ativos, novas estratégias para preparação destes aminoácidos vem sendo desenvolvidas. Uma maneira de se obter esses tipos de compostos tem sido as reações de Strecker assimétricas (WANG, LIU, FENG, 2011). Em geral, duas estratégias têm sido utilizadas para alcançar sucesso em reações de Strecker assimétricas, a saber: o uso de aminas como auxiliares quirais e o uso de catalisadores quirais.

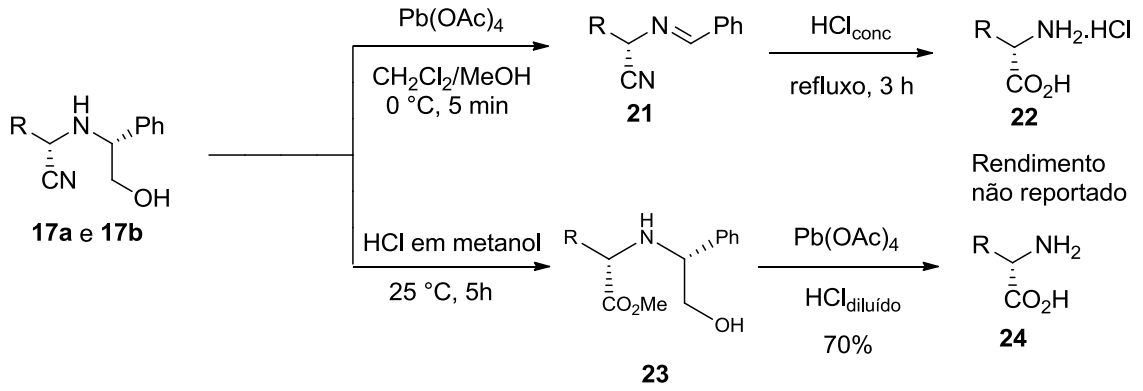
Chakraborty et al. (1995) relataram a reação de Strecker usando (*R*)-2-amino-2-feniletanol (**15**) opticamente puro como indutor quiral. Eles obtiveram bons rendimentos e diastereosseletividades (geralmente em torno de 90% de rendimento) na preparação de α-aminonitrilas para vários aldeídos aromáticos e alifáticos (Esquema 3).



R	Rendimento (**19** : **20**)
Ph (**a**)	92% (82 : 18)
p-MeOPh (**b**)	95% (90 : 10)
$PhCH_2CH_2$ (**c**)	87% (54 : 46)
i-Bu (**d**)	95% (84 : 16)
t-Bu (**e**)	92% (88 : 12)

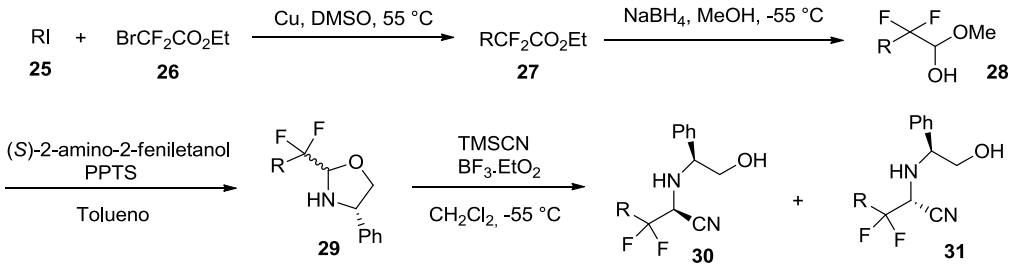
Esquema 3. Síntese de Strecker diasterosseletiva com (*R*)-2-amino-2-feniletanol como auxiliar quiral e diveros aldeídos.

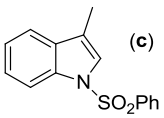
Posteriormente, com a retirada do auxiliar quiral, o qual foi possível apenas nas α-aminonitrilas **17a** e **17b**, e oxidação os respectivos aminoácidos foram sintetizados (Esquema 4).



Esquema 4. Remoção do auxiliar quiral e oxidação de α-aminonitrilas.

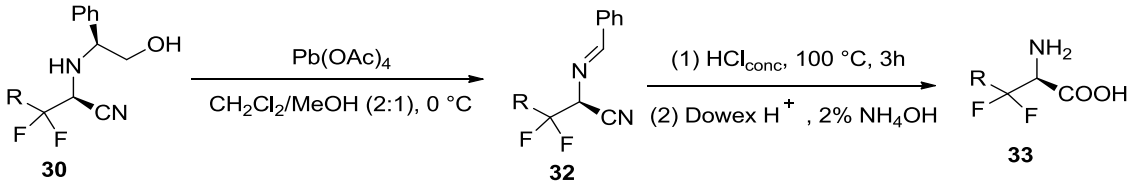
Em 2008, Wang et al. sintetizaram o aminoácido β,β-difluorado **28** a partir do bromodifluoroacetato de etila (**26**) disponível comercialmente utilizando acoplamento cruzado e reações de Strecker com o fenilglicerol opticamente puro como auxiliar quiral (WANG, ZHANG, LIU, 2008). A reação de acoplamento de iodetos de arila com bromodifluoroacetato de etila levou aos correspondentes produtos de acoplamento, que foram transformadas para 2-difluorometil-1,3-oxazolidinas **29** em dois passos. A reação de Strecker com **29** levou à formação de α-aminonitrilas **30** e **31** com bons rendimentos e diastereosseletividades (Esquema 5).



R	Rend. **29**	Rend. **30** + **31** (Razão)
Ph (**a**)	81%	93% (93 : 7)
4-MeO-C_6H_4 (**b**)	89%	92% (90 : 10)
 (**c**)	79%	85% (98 : 2)

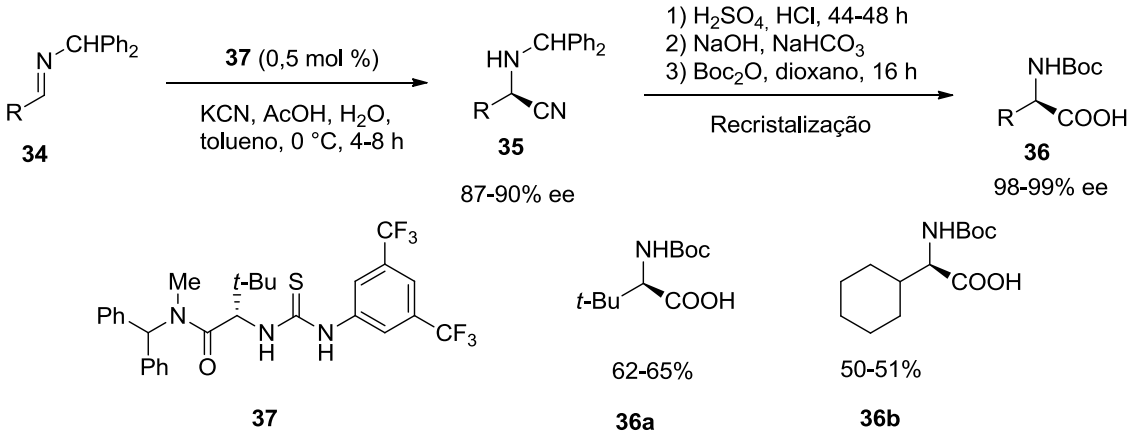
Esquema 5. Preparação enantiosseletiva de β,β-difluoroaminonitrilas utilizando reação de Strecker.

Após a remoção do auxiliar quiral e da hidrólise do grupo nitrilo, β,β-difluoro-aminoácidos foram obtidos com 73% de excesso enantiomérico e 70% de rendimento em média (Esquema 6).



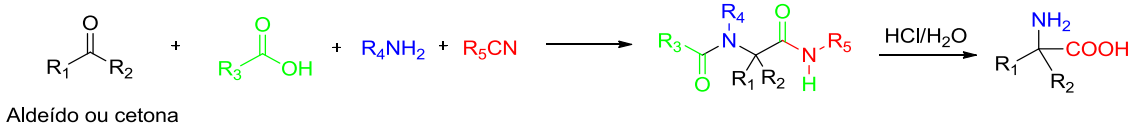
Esquema 6. Síntese de β,β-difluoro-aminoácidos.

Em 2009, Zuend et al. utilizaram a tiuréia de estrutura **37** como catalisador quiral e cianeto de potassio combinado com ácido acético como fonte de cianeto na presença de água (Esquema 7). Esta metodologia exibiu um grande potencial para a síntese enantiomérica de muitos aminoácidos em larga escala. Este procedimento é particularmente atraente porque faz uso de baixa quantidade do catalisador, as condições de reação são suaves, e tempos de reação relativamente curtos.



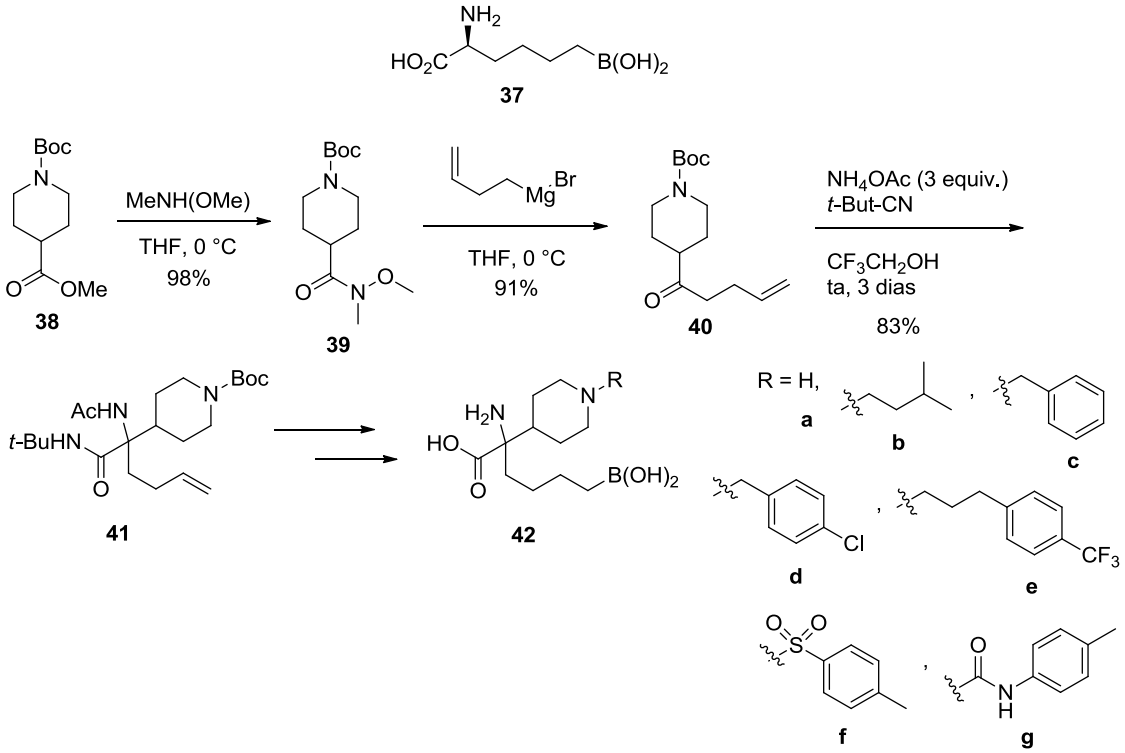
Esquema 7. Reação de Strecker utilizando tiuréia como catalisador quiral.

Já a reação de Ugi (UGI, WERNER, DOMLING, 2003) é uma reação do tipo multi-componente, que envolve uma cetona ou aldeído, uma amina, um isocianeto e um ácido carboxílico para formar um bis-amida que ao ser hidrolisada proporciona a formação do respectivo aminoácido (Esquema 8).



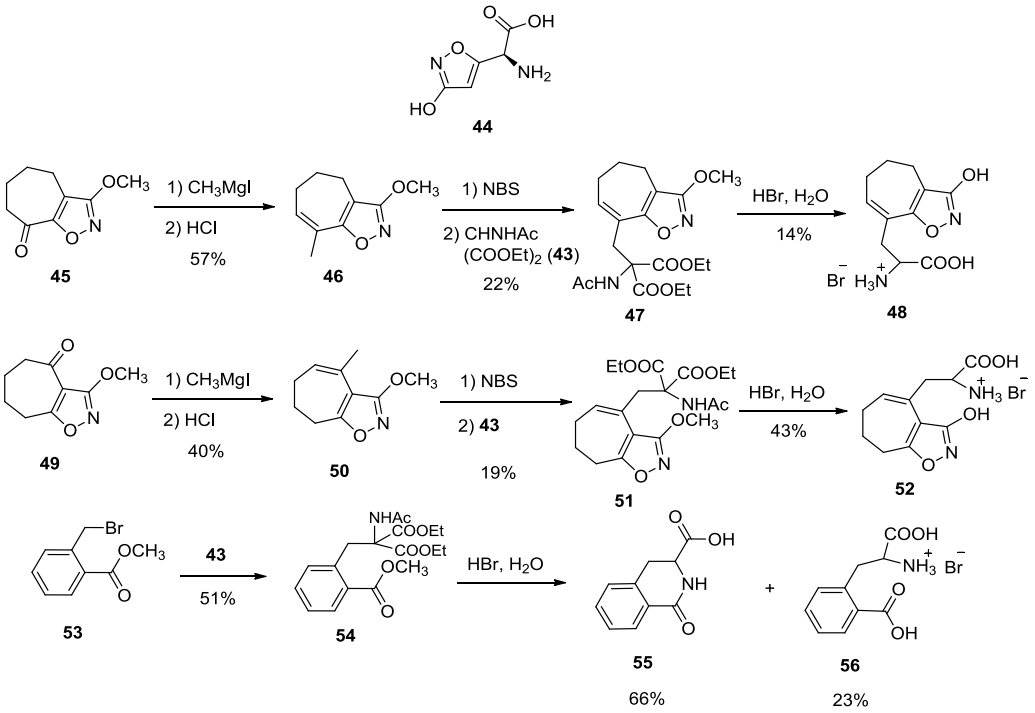
Esquema 8. Esquema geral para reação de Ugi.

A reação e Ugi foi utilizada recentemente na síntese de aminoáciodos análogos do ácido 2-amino-6-boronoexanóico (ABH) **37**, um inibidor da arginase (GOLEBIOWSKI, 2013). A reação foi realizada na terceira etapa do processo levando à preparação do intermediario **41** em 83% de rendimento (Esquema 9).



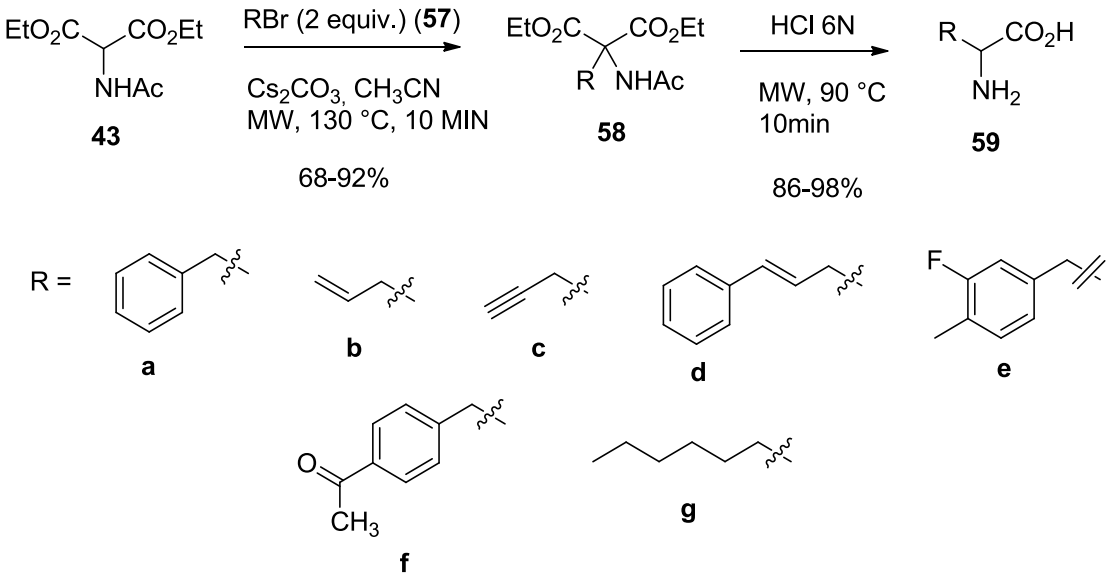
Esquema 9. Síntese de análogos do ABH utilizando reação de Ugi.

Aminoácidos podem ser preparados também a partir do acetamidomalonato de dietila $CHNHAc(CO_2Et)_2$ (DEAM) (**43**) usado como um interessante substrato para inserir a unidade de α-aminoácido em alguns tipos de compostos. Após hidrólise o correspondente intermediário leva facilmente aos derivados de interesse. Por exemplo, Krogsgaard-Larsen et al. sintetizaram alguns derivados do ácido ibotênico (**44**) utilizando **43** e compostos bromados (Esquema 10) (KROGSGAARD-LARSEN, NIELSEN, CURTIST, 1984).



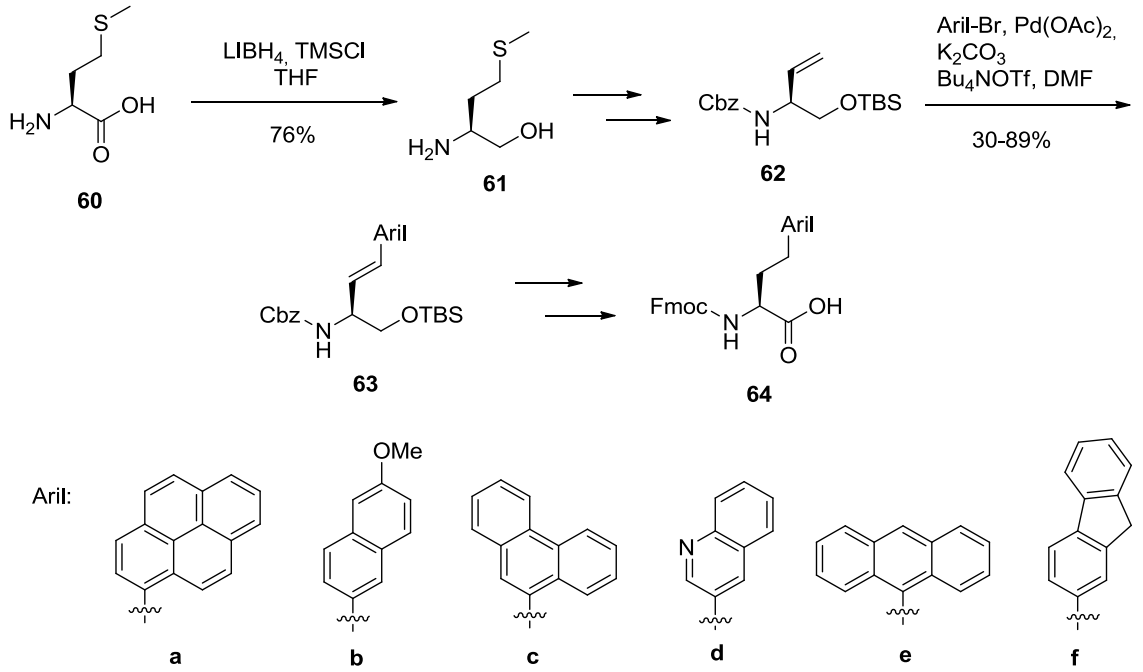
Esquema 10. Síntese de análogos do ácido Ibotênico.

Mais recentemente, Young e colaboradores (2008) utilizaram o mesmo substrato **43** e compostos bromados na posição benzílica na síntese de α-aminoácidos. Ao invés de utilizar aquecimento convencional de bancada, eles utilizaram um reator de micro-ondas e obtiveram ótimos rendimentos na preparação de α-aminoácidos (Esquema 11).



Esquema 11. Síntese de α-aminoácidos utilizando microondas.

O alceno **62**, um derivado vinilglicinol protegido com grupos TBS e Cbz preparado a partir da metionina, sofre eficiente reações de acoplamento de Heck com rendimentos elevados (SUHARTONO et al. 2008). Os produtos resultantes podem ser convertidos em α-aminoácidos enantiomericamente puros com cadeias laterais aromáticas e heteroaromáticas (Esquema 12) (SUHARTONO et al. 2008).



Esquema 12. Síntese de α-aminoácidos a partir de reação de Heck.

O composto **64a**, uma aminoácido fluorescente protegido com Fmoc é um pireno de interesse especial. Ele pode ser usado na preparação do tripeptídeo **65** (Figura 3), um composto que liga-se ao TAR, um elemento de regulação da eficiência de transcrição do RNA em HIV. Este tripeptídeo mostra também pronunciado atividade antibacteriana contra *B. subtilis* (SUHARTONO et al. 2008).

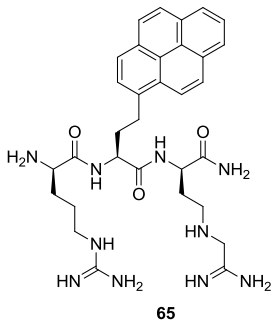
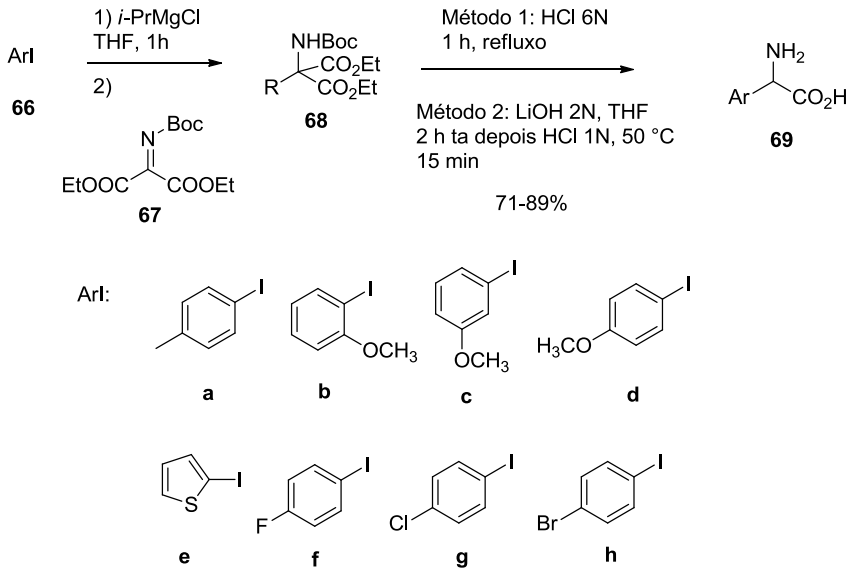


Figura 3. Estrutura do tripeptídeo preparado a partir de **64a**

Aminoácidos podem ser preparados também a partir de reação de troca halogênio/metal. Calí e Begtrup (2002) sintetizaram uma série de aminoácidos não naturais a partir de reações de troca halogênio-metal utilizando o reagente de Grignard *i*-PrMgCl e *N*-Boc-iminomalonato (**67**) como eletrófilo (Esquema 13).



Esquema 13. Síntese de α-aminoácidos a partir de reações troca halogênio/metal.

Outra alternativa para síntese de aminoácidos são as reações de abertura de aziridina utilizando diferentes nucleófilos (MC COUL, DAVIS, 2000).

As aziridinas são heterocíclos de três membros que possuem um grupo amina e dois grupos metilenos. Representam um dos mais valiosos sistemas de anel de três membros na química sintética moderna, devido à sua versatilidade amplamente reconhecida como um bloco de construção importante para elaborações de ligações químicas e transformações de grupos funcionais (MAJUMDAR, CHATTOPADHYAY, 2011). Sua utilidade sintética tem sido amplamente demonstrada na literatura, sendo grande o número de metodologias de preparação destes compostos, especialmente em sua forma opticamente ativa (Hu, 2004).

Além de serem conhecidos intermediários sintéticos, as aziridinas podem ser encontradas também no esqueleto de produtos naturais (MAJUMDAR, CHATTOPADHYAY, 2011). Dentre estes, as mitomicinas merecem destaque pois consistem em uma das classes mais importantes de produtos naturais que apresentam o anel aziridínico. São compostos com potentes atividades antibacteriana e anticâncer (WAKAKI et al., 1958; HATA et al., 1956; OSBORN,

SWEENEY, 1997). As mitomicinas naturais mais abundantes estão representadas na Figura 4.

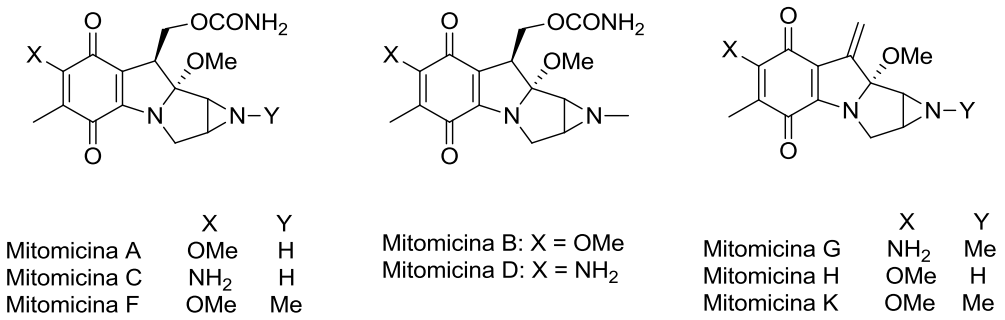
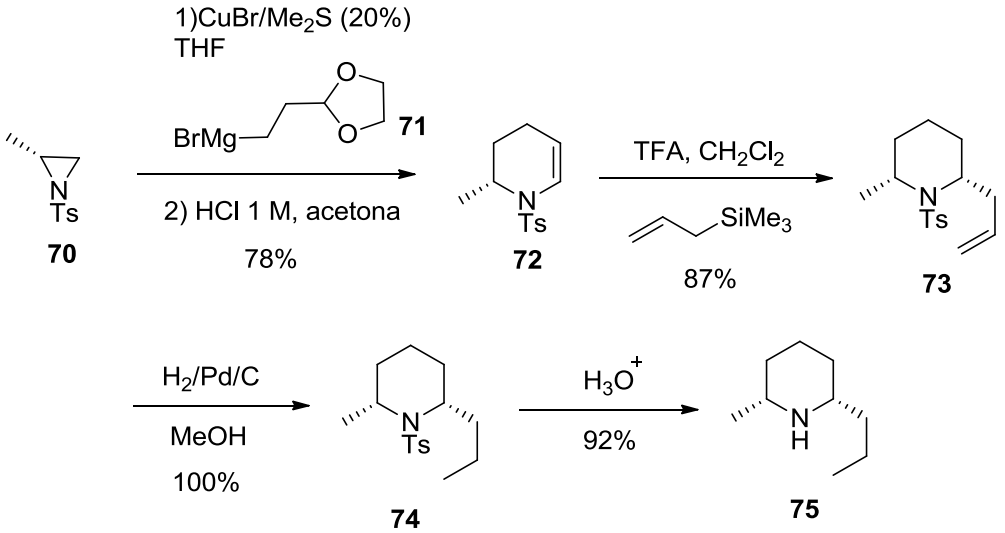


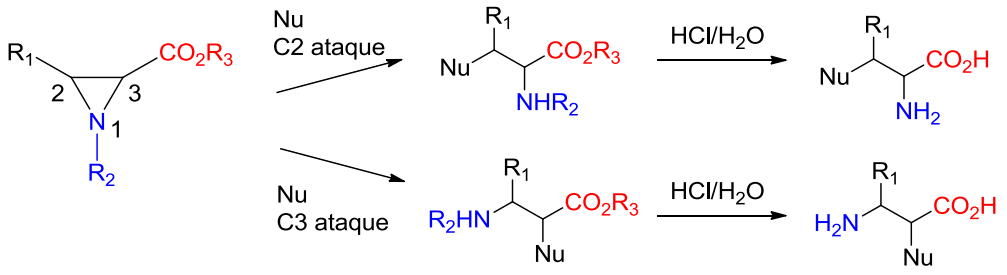
Figura 4. Mitomicinas mais abundantes na natureza.

Como exemplo em que a aziridina foi empregada como bloco de construção destaca-se a síntese da (*S*)-diidropiridina **75** (Esquema 14) (PATTERDEN et al., 2006). A primeira etapa da estratégia sintética consiste na abertura de aziridina protegida com o grupo tosila na porção *N* terminal, com reagente de Grignard na presença de quantidades catalíticas de CuBr, seguida de uma etapa de anelação [3 + 3].



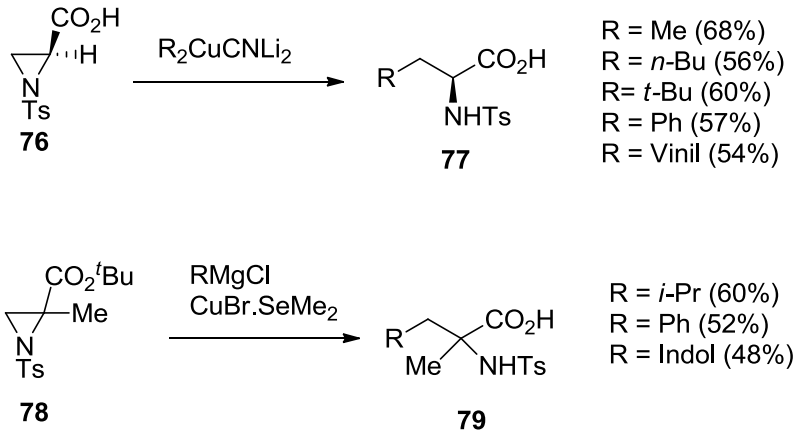
Esquema 14. Síntese da (*S*)- diidropiridina.

O ataque nucleofílico em uma aziridina pode ocorrer tanto em C-2 quanto em C-3 proporcionando a formação do derivado α-aminoácido ou β-aminoácido respectivamente (Esquema 15).



Esquema 15. Esquema geral de reações de abertura de aziridinas com diferentes nucleófilos.

O uso de compostos organometálicos em reações de abertura de aziridina-2-carboxilatos quirais aparece como uma excelente via para a síntese de α-aminoácidos, mas a reação competitiva no éster é problemática (BALDWIN et al., 1993). A hidrólise do éster num ácido, em seguida, tratamento com cupratos de ordem superior superou este problema de regiosseletividade em aziridinas não substituída (Esquma 16) (CHURCH, YOUNG, 1995). A introdução de um substituinte metil em C-3 faz com que a reação seja relativamente seletiva em C-2 (BURGAUD, 1996).



Esquema 16. Síntese de α-aminoácidos a partir de reações de abertura de aziridinas e reagentes organometálicos.

Considerando os reagentes organometálicos, os reagentes organocobre estão entre os mais importantes nucleófilos em reações de abertura de aziridinas (HASSNER, KASCHERES, 1970; EIS, GANEM, 1985; BALDWIN et al., 1989). Além da possibilidade de serem utilizados de forma estequiométrica, protocolos que utilizam reagentes organolítio e magnésio na presença de quantidades catalíticas de

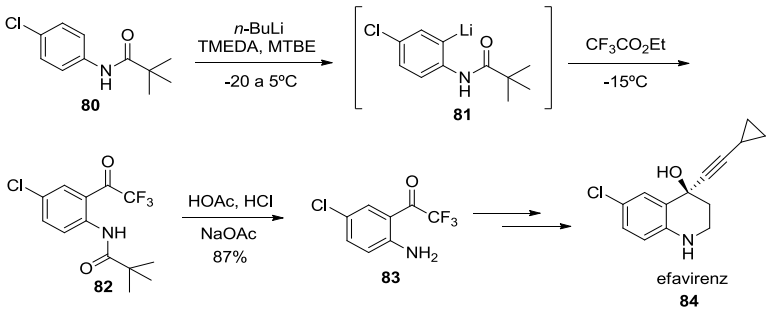
sais de cobre são também muito utilizados (Hu, 2004; NENAJDENKO, KARPOV, BALENKOVA, 2001; MULLET, NURY, 2001).

1.2. Organometálicos

Dentre as metodologias de abertura de aziridinas se destacam as reações com reagentes organometálicos, os quais se caracterizam por espécies orgânicas que contêm em sua estrutura um íon de caráter metálico (normalmente Li, Mg, Zn, Cu e Sn) ligado diretamente a um átomo de carbono sendo principalmente utilizados na formação de ligações carbono-carbono (KNOCHEL, KRASOVNDKIY, SAPOUNTZIS, 2005). Como o comportamento químico destes reagentes é dependente da natureza do íon metálico e da hibridização do carbono a este ligado, é possível controlar a reatividade destas espécies através da variação dos substituintes ligados ao metal e variação do metal (SMITH, 1994). A natureza do metal ou da porção metálica é extremamente importante para transformar a reatividade (BOUDIER et al., 2000; KNOCHEL et al., 2003).

As estratégias mais utilizadas de preparação de reagentes organometálicos envolvem reações de transmetalação e troca halogênio/metal, cuja execução permite preparar os reagentes organometálicos mais apropriados para realizar determinado tipo de reação (JENKINS, 1991). Outra forma de preparar tais reagentes é através da metalação direta de substratos usando bases organometálicas (SNIECKUS, 1990). Bases de lítio, como alquil lítio (RLi) e amidas de lítio (R_2NLi) são tradicionalmente usadas para realizar desprotonação em anéis aromáticos e heteroaromáticos (MULVEY et al., 2007; L'HELGOUAL'CH et al., 2008; TURK et al., 2001; CHEVALLIER, MONGIN, 2008).

Um exemplo disto é a síntese do efavirenz (Esquema 17) (THOMPSON et al., 1998) um potente antiviral que, em combinação com outro antiviral, o indinavir, apresenta excelentes resultados no tratamento da AIDS (HAAS et al., 2001).



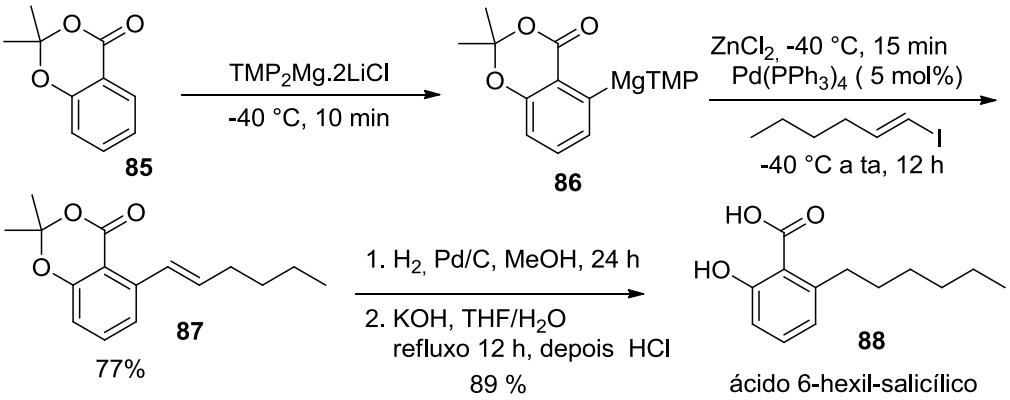
Esquema 17. Síntese do efavirenz.

No entanto, os intermediários de organolítio apresentam alguns inconvenientes, como baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis e a necessidade de baixas temperaturas para que a reação seja seletiva, o que dificulta a reprodução das reações em escala industrial. Além disso, a baixa estabilidade das amidas de lítio em soluções de THF em temperatura ambiente requer geração *in situ* desses reagentes (SNIECKUS, 1990). Para contornar tais inconveniências, o uso de amidetos de magnésio é uma boa opção (HENDERSON, KERR, 2001; EATON et al., 1987; EATON et al 1987; EATON, MARTIN, 2009), pois o maior caráter covalente da ligação nitrogênio-magnésio faz com que os reagentes de Grignard produzidos sejam mais estáveis (KNOCHEL, 2009).

Além de compostos de organolítio, reagentes de Grignard do tipo RMgX estão entre os mais amplamente utilizados em síntese orgânica (COATES, WADE, 1967; OMAE, 1990; BLASBERG et al., 2012). Em 2006, foi reportado que *i*-PrMgCl.LiCl, também conhecido com turbo-Grignard, é um poderoso reagente para realização de reações de troca Br/Mg em vários brometos aromáticos (KRASOVSKIY, STRAUB, KNOCHEL, 2006).

Por outro lado, o *i*-PrMgCl.LiCl foi utilizado na preparação de novas bases de magnésio complexadas com cloreto de lítio ($R_2NMgCl{\cdot}LiCl$) (CLOSOSKI et al., 2008). Essas bases apresentaram maior solubilidade, basicidade cinética, excelente estabilidade térmica e capacidade de metalação que as correspondentes de magnésio, permitindo um rápido acesso a compostos aromáticos e heteroaromáticos funcionalizados contendo grupos funcionais sensíveis como éster, nitrila e cetona à temperaturas de -25 °C a 25 °C (CLOSOSKI, ROHBOGNER, KNOCHEL, 2007; CLOSOSKI, ROHBOGNER, KNOCHEL, 2008; ROHBOGNER, CLOSOSKI, KNOCHEL, 2008; ROHBOGNER et al., 2009; ROHBOGNER et al., 2009).

Em geral, a base $TMP_2Mg{\cdot}2LiCl$ (TMP = 2,2,6,6-tetrametilpiperidina) mostrou ser a mais poderosa e seletiva. Temos um exemplo de sua aplicação na preparação do ácido 6-hexilsalicílico (**88**) (Esquema 18) (CLOSOSKI, ROHBOGNER, KNOCHEL, 2007) um produto natural que compõem o óleo de *Pelargonium sidoides* DC (Geranaceae) (KAYSER et al., 1998), extraído de sua raiz.



Esquema 18. Preparação do ácido 6-hexil-salicílico.

OBJETIVOS

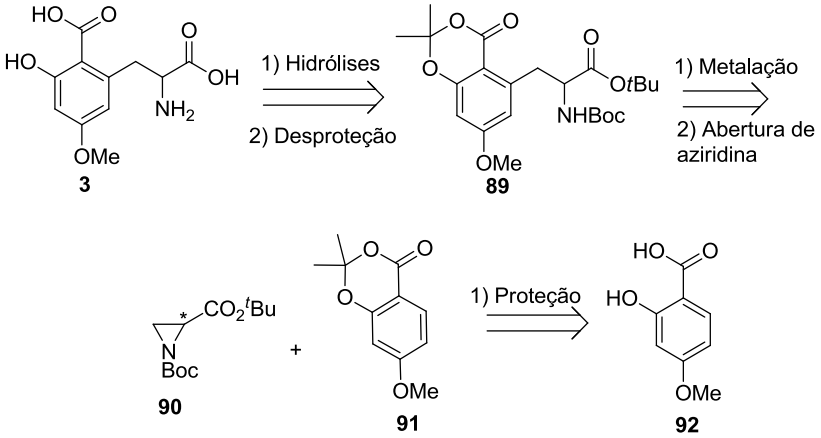
2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi estudar estratégias sintéticas que possibilitem a síntese total da caramboxina, um aminoácido isolado de *Averrhoa carambola* de grande interesse medicinal, visando a confirmação de sua estrutura química e avaliação biológica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira abordagem sintética estudada para a síntese da caramboxina foi dirigida pela escolha de um material de partida disponível comercialmente. Desta forma, o salicilato **92** foi eleito como candidato ideal. A caramboxina **3** seria proveniente da hidrólise de **89** com desproteção dos grupos ácido carboxílico e de uma das hidroxilas. A amida **89** seria preparada através de uma reação de metalação de **91** seguida de uma reação de abertura de aziridina. O intermediário **91** seria preparado a partir do salicilato **92** em uma reação de dupla proteção na forma de dioxinona (Esquema 19).



Esquema 19. Proposta retrossintética para a síntese da caramboxina **3.**

3.1. Estudos de preparação e abertura de aziridinas

Heterociclos de três membros são moléculas altamente reativas, sendo esta característica principalmente associada a alta tensão do anel. Como conseqüência de sua alta reatividade, estes heterociclos pequenos desempenham um papel importante na síntese de fármacos e de produtos naturais (ISMAIL, LEVITSKY, DEMBITSTY, 2009). Assim, de acordo com a proposta original, os estudos iniciais tiveram como objetivo a preparação das aziridinas opticamente ativas **93** e **94** (Figura 6), utilizando um protocolo disponível na literatura (WU, ZHU, 2009).

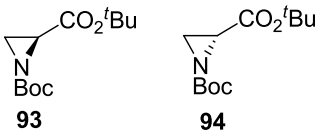
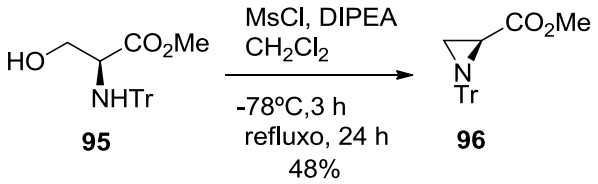


Figura 5. Estruturas da (*S*)-aziridina **93** e (*R*)-aziridina **94**.

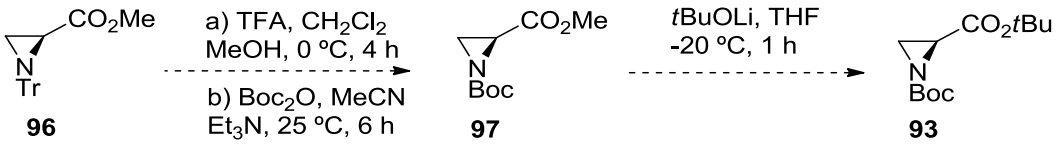
A rota sintética utilizada consiste em três etapas tendo como material de partida o aminoéster **95**, derivado da serina, o qual foi ciclizado levando a aziridina **93** através do deslocamento de um mesilato intermediário (Esquema 20).



Esquema 20. Preparação da aziridina **96.**

Durante os primeiros testes desta reação (Esquema 20), seguindo fielmente o protocolo disponível na literatura (WU, ZHU, 2009), a solução inesperadamente congelou a -78 ºC. Após mais algumas tentativas constatou-se que o congelamento poderia ser devido ao ponto de fusão do DIPEA (di-isopropiletilamina), na faixa dos -50 ºC. A reação foi então testada a -40 ºC e houve a formação de maior quantidade de subprodutos. O problema só foi resolvido quando a reação foi realizada a -78ºC na presença de excesso do solvente da reação (diclorometano), levando ao isolamento do produto desejado em 48% de rendimento.

Em seguida o grupamento tritila, presente na aziridina **96**, seria substituído pelo grupo carbamato (Boc), sendo esta uma etapa importante para garantir a reatividade da aziridina, pois a carbonila presente neste grupo faz com que os carbonos do anel aziridínico fiquem com densidade de carga positiva tornando-se assim um melhor eletrófilo. A substituição do grupo protetor seria obtida pela substituição do éster metílico pelo éster *terc*-butilico, no intuito de aumentar o impedimento estérico, evitando assim reações de adição nucleofílica à carbonila por reagentes organometálicos (Esquema 21).

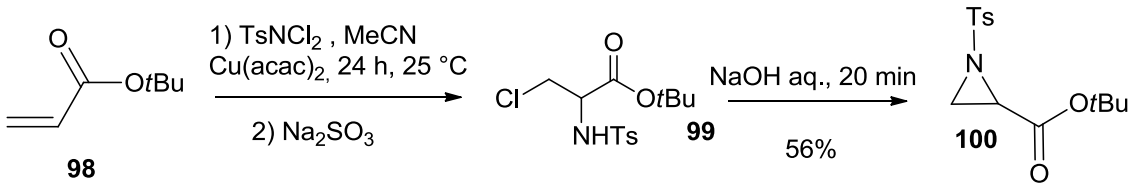


Esquema 21. Proposta de proteção com grupo carbamato seguida da substituição do éster metílico pelo *terc*-butílico.

Nos primeiros testes, as etapas de desproteção do grupo tritila e proteção com grupo Boc foram realizadas sequencialmente, sem purificação prévia, e não

observou-se a formação do produto desejado. De acordo com protocolo que vinha sendo aplicado, para que a desproteção ocorra é necessário um excesso muito grande de ácido trifluoracético (TFA). No entanto, se este ácido estiver presente na segunda etapa da reação, poderia comprometer a proteção do nitrogênio com o grupo Boc. Para evitar este problema, após a reação de remoção do grupo tritila, o sólido formado foi submetido a pressão reduzida por aproximadamente dois dias e a partir daí, sem purificação prévia, estudada a reação de nova proteção com o grupo Boc. Ao analisarmos o produto pelos espectros de RMN-^{1}H e RMN-^{13}C, esperando encontrar pelo menos a aziridina sem nenhuma proteção no átomo de nitrogênio, foi observado apenas a presença de material de partida chegando a conclusão de que o problema estava na desproteção do grupo tritila com TFA.

Devido às dificuldades apresentadas na preparação das aziridinas **93** e **94**, e a consequente necessidade de testarmos as reações de abertura com os reagentes organometálicos, optou-se por investigar a preparação de uma aziridina de estrutura análoga que pudesse ser mais facilmente obtida. Neste sentido, a aziridina **100** foi preparada a partir da reação do acrilato de *terc*-butila (**98**), *N,N*-dicloro-*p*-toluenosulfonamida e acetilacetonato de cobre II ($Cu(acac)_2$) em quantidade catalítica seguida da adição de NaOH (Esquema 22) (NADIR, SINGH, 2004). A diferença entre a aziridina **100** e as originalmente propostas está no grupo protetor do átomo de nitrogênio e também por não ser opticamente ativa, embora a reação estereosseletiva também seja possível (EVANS et al., 1993; EVANS, FAUL, BILODEAU, 1994).



Esquema 22. Preparação da aziridina **100** a partir do acrilato de *terc*-butila.

No espectro de RMN ^{1}H da aziridina **100** (Figura 6), observam-se dois dubletos em 7,85 ppm e 7,35 ppm, com integral relativa a 2 H para cada um, referentes aos hidrogênios aromáticos do grupo tosila 1 e 2 respectivamente, com constante de acoplamento de J = 8,4 Hz para ambos. Um duplo dubleto em 3,22 ppm, com integral relativa a 1 H, referente ao hidrogênio 3, com constantes de acoplamento J_1 = 4,2 Hz J_2 = 7 Hz. Dois dubletos aparentes em 2,70 ppm e 2,50

ppm, com integral relativa a 1 H para cada um, referentes aos hidrogênios 4 e 5 respectivamente, com constantes de acoplamento de *J* = 7 Hz para 4 e *J* = 4,2 Hz para 5. O singleto em 3,22 ppm, com integral relativa a 3 H, refere-se aos hidrogênios da metila do grupo tosila e o singleto em 1,42 ppm, com integral relativa a 9 H, refere-se os hidrogênios do grupo *terc*-butila.

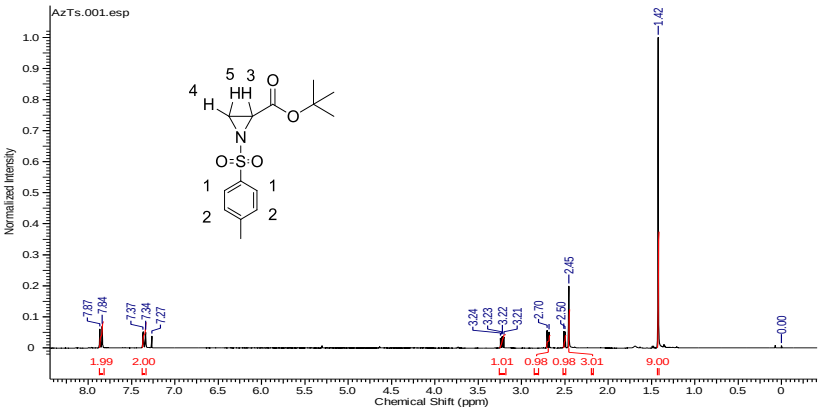
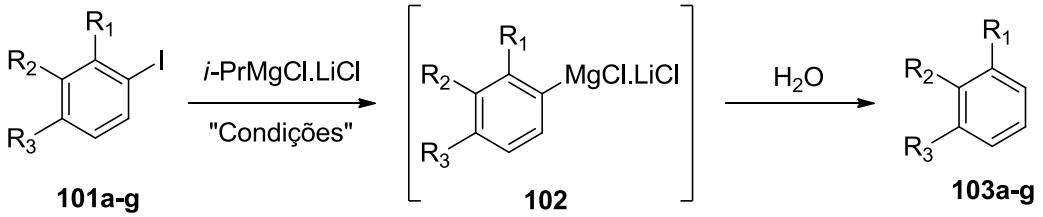


Figura 6. Espectro de RMN de ^{1}H da aziridina **100** em $CDCl_3$ a 300 MHz.

Com a aziridina **100** preparada com sucesso, partiu-se para os testes de abertura utilizando reagentes de Grignard em reações de troca halogênio/metal.

Em comparação com a troca halogênio/lítio descoberta em 1939 por Wittig e Gilman, a troca halogênio/magnésio é muito mais lenta (JENSEN et al., 2002). Contudo, os reagentes mistos de Li/Mg que foram desenvolvidos recentemente, tais como o “Turbo Grignard” *i*-PrMgCl·LiCl, vem se mostrando eficientes frente a uma grande variedade de substratos (KNOCHEL et al., 2003; ILA et al., 2006; KRASOSKIY, KNOCHEL, 2004). Além disso, excelentes resultados vem sendo obtidos em nosso grupo de pesquisa envolvendo a troca de halogênio-metal com *i*-PrMgCl·LiCl em vários substratos. Com base nisso, foi iniciado um estudo metodológico para saber qual seria o tempo e temperatura em que a troca halogênio/metal entre *i*-PrMgCl·LiCl e iododerivados ocorreria de forma mais eficiente (Esquema 23). O “quench” da reação foi realizado com água e os melhores resultados estão apresentados na Tabela 1.



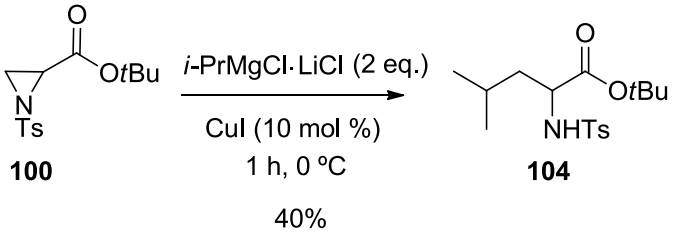
Esquema 23. Reação de troca halogênio/metal com compostos iodados.

Tabela 1. Estudo metodológico da reatividade do turbo Grignard[b] com iodetos aromáticos.

Entrada	Iodeto	R_1	R_2	R_3	Temperatura	Tempo	Conversão[a] (**103a-g**)
1	101a	H	H	Cl	25 ºC	30 min	88%
2	101b	H	H	F	-40 ºC	30 min	74%
3	101c	H	H	H	25 ºC	30 min	83%
4	101d	CH_3	H	H	25 ºC	30 min	38%
5	101e	H	CH_3	H	25 ºC	30 min	52%
6	101f	H	H	CH_3	25 ºC	30 min	84%
7	101g	OCH_3	H	H	25 ºC	1 h	34%

[a]Determinada por análise de CG/FID.
[b]Foram utilizados 1,1 equivalentes de *i*-PrMgCl.LiCl na concentração de 0,9 mol/L.

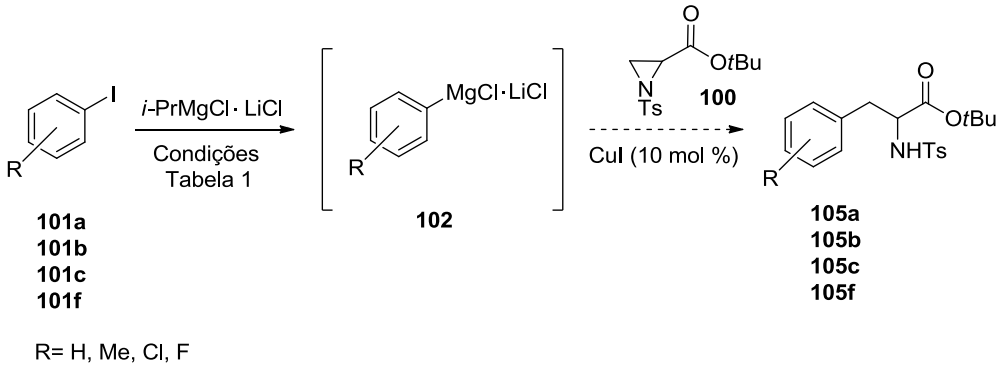
Como pode-se observar na Tabela 1, em nenhum dos substratos utilizados ocorreu a conversão total do substrato ao reagente organomagnésio **102**. Sabendo que, caso estivesse presente no meio reacional, o reagente de Grignard precursor também pode atacar a aziridina (BALDWIN et al., 1993), foi realizado uma reação utilizando apenas o turbo Grignard e a aziridina **100** o que levou à síntese do aminoéster **104** em 40% de rendimento (Esquema 24).



Esquema 24. Reação do turbo Grignard com aziridina **100.**

Com base no resultado apresentado na Tabela 1 e no Esquema 24, apenas os compostos com conversão acima de 70% foram utilizados nas reações de troca

halogênio-metal seguida da reação de abertura da aziridina **100**, assim uma menor quantidade de **104** poderia ser formada e o rendimento das reações seriam maiores (Esquema 25).



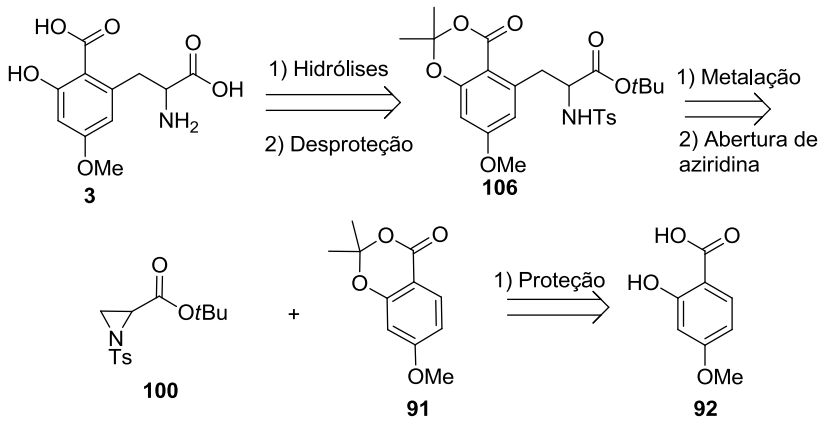
Esquema 25. Reações de troca halogênio/metal seguida da reação de abertura de aziridina.

A análise de cromatografia em fase gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) das reações do Esquema 25 indicou vários produtos, sendo que alguns compostos puderam ser identificados como de homoacoplamento, adição do grupo isopropila ao substrato e ataque de Grignard precursor à aziridina **104**. Embora alguns outros produtos tenham sido observados, estes não puderam ser caracterizados por CG-EM, sendo portanto necessário isolamento destes compostos. Após purificação do material bruto das reações por coluna cromatográfica convencional os produtos desejados **105a**, **105b**, **105c** e **105f** não foram observados. Subprodutos como β-aminoácidos e ataque do reagente de Grignard à carbonila também não foram observados.

3.2. Estudos visando a síntese da caramboxina a partir de reações de abertura de aziridinas e reações de acoplamento utilizando reagentes organometálicos.

Paralelamente aos estudos sobre abertura de aziridinas, foram iniciados os estudos de preparação do substrato que, de acordo com nossa proposta original, é o intermediário chave para síntese da caramboxina.

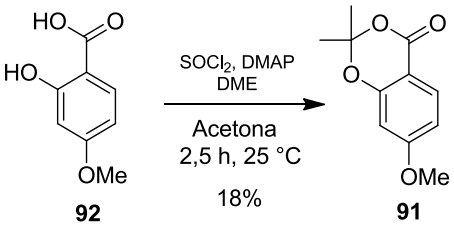
A rota continuaria a mesma mudando apenas a aziridina que seria utiliazada (Esquema 26).



Esquema 26. Proposta retrossintética para síntese da caramboxina **3.**

Os estudos iniciais envolveram a preparação da dioxinona **91**, visto que a possibilidade de proteção simultânea de uma função ácido carboxílico e uma hidroxila é estratégica relevante, pois traz consigo a economia de uma reação de proteção. Essa é uma etapa importante no processo, pois a alta acidez dos hidrogênios dos grupos OH impossibilitaria a realização da reação de *orto*-metalação com a base organometálica.

No primeiro experimento, a dioxinona **91** foi obtida através da reação do salicilato **92** com cloreto de tionila e acetona na presença de dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador e 1,2-dimetoxietano (DME) como solvente (Esquema 27) (ISLAN et al., 2006).

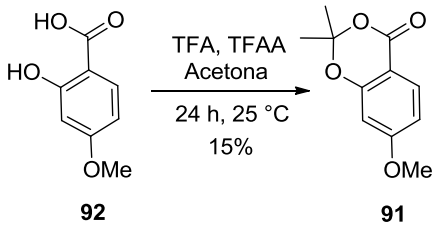


Esquema 27. Prepração da dioxinona **91**.

Apesar da aparente simplicidade do procedimento e que os dados da literatura indiquem que o rendimento desta reação esteja acima de 50% podendo chegar até a 89% (ISLAN et al., 2006, KAMISUKI et al., 2004; HOLLOWAY, HUGEL, RIZZACASA, 2003; HADFIELD et al., 2006), em nosso laboratório os rendimentos isolados não passaram de 18%.

Para contornar os baixos rendimentos obtidos anteriormente, optou-se por aplicar a metodologia descrita por Danishefsk *et* al. (RUSSEL, DUSHIN,

DANISHEFSKY, 1992), na qual é empregado TFA, anidrido trifluoroacético (TFAA) e acetona (Esquema 28).

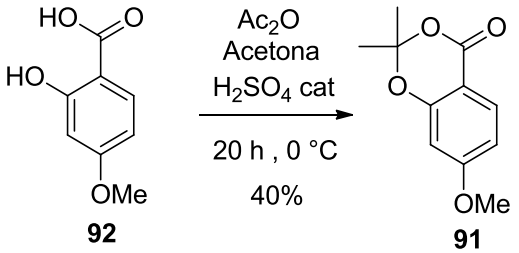


Esquema 28. Preparação da dioxinona **91** pelo método de Danishefsky.

Da mesma forma que no caso anterior, apesar da literatura indicar rendimentos por volta de 40% (ISLAN et al., 2006; RUSSEL, DUSHIN, DANISHEFSKY, 1992), os resultados obtidos não foram satisfatórios. Em nosso laboratório os rendimentos não passaram de 15%.

Acredita-se que o produto tenha hidrolisado durante o processo de purificação, pois as análises realizadas durante as reações indicaram altas conversões por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas. Contudo, foram realizadas várias tentativas de purificação dos produtos utilizando outros tipos de fase estacionária como por exemplo alumina neutra além do uso de 1% de trietilamina na fase móvel para neutralizar a sílica e os rendimentos continuaram baixos.

Uma terceira metodologia foi testada visando conseguir o produto puro por recristalização. Neste método a dioxinona **91** poderia ser obtida a partir da reação do salicilato **92** com anidrido acético (Ac_2O), acetona e ácido sulfúrico em quantidades catalíticas (Esquema 29) (MOCHATTA, STRAUB, OESTREICH, 2007).

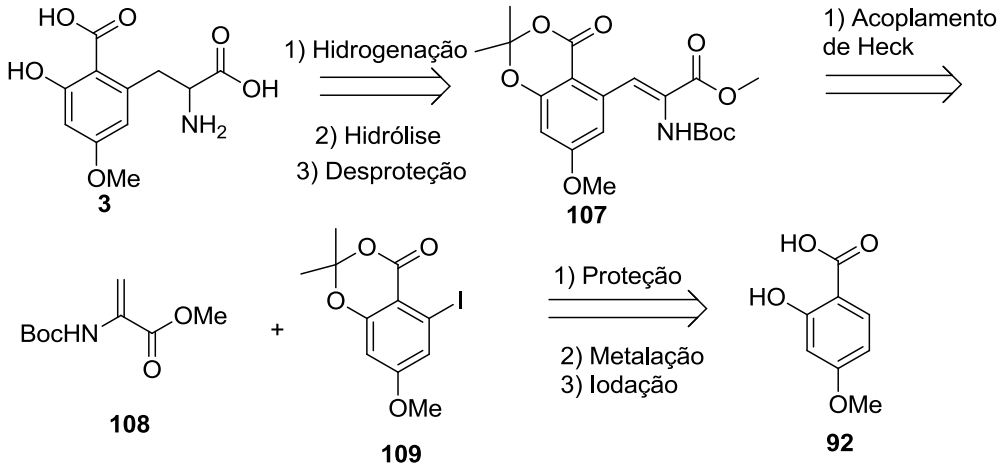


Esquema 29. Preparação da dioxinona **91** utilizando Ac_2O, acetona e H_2SO_4.

Embora várias tentativas tenham sido realizadas não foi possível obter o produto puro desejado **91** por recristalização. Assim, após a reação o material bruto foi submetido a coluna cromatográfica convencional e o rendimento do composto de

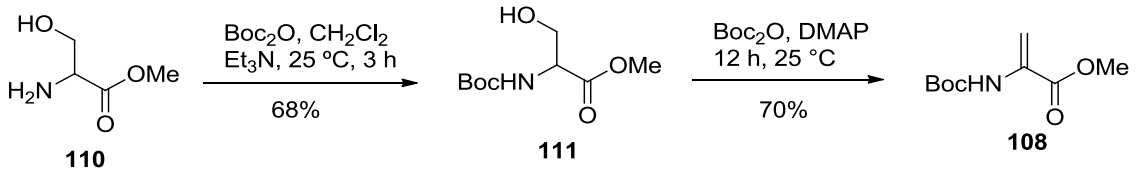
interesse **91** foi de 40%. Desta forma, conclui-se que o problema das outras duas metodologias testadas, Esquema 27 e Esquema 28, pode não ser a etapa de purificação mas sim o “quench” da reação. Enquanto no primeiro caso há HCl gerado na etapa de preparação do cloreto de ácido, no segundo caso há excesso de TFA, que pode catalisar a hidrólise no momento do “quench” aquoso. Nestes dois casos, mesmo quando uma solução saturada de bicarbonato de sódio foi utilizada, o produto hidrolisado sempre apareceu como majoritário.

Devido às dificuldades encontradas nas reações de abertura de aziridina optou-se por modificar a rota inicial para que não fizessemos uso desses intermediários. Deste modo uma nova rota foi proposta que parte também do salicilato **92** como material de partida. Assim, a caramboxina **3** seria proveniente da hidrogenação, hidrólise e desprotação do composto **107**. O esqueleto do α-aminoácido de **107** seria preprarado por um aclompamento de Heck entre o intermediário **108** e **109**. A dioxinona **109** seria preparada pela dupla proteção do ácido carboxílico e da hidroxila do salicilato **92** seguida por uma reação de metalação e uma iodação (Esquema 30).



Esquema 30. Análise retrossintética da preparação de **3** utilizando acoplamento de Heck.

O acrilato intermediário **108** foi sintetizado a partir de uma reação de proteção com Boc seguida de uma reação de desidratação utilizando a serina como material de partida (Esquema 31) (FERREIRA et al., 1999).



Esquema 31. Preparação do acrilato intermediário **108**.

No espectro de RMN ^{1}H do acrilato **108** (Figura), observa-se em 6,35 ppm e 5,65 ppm, dois dubletos, com integrais relativas a 1 H para cada um, referentes aos hidrogênios 1 e 2, respectivamente, com constante de acoplamento de *J* = 0,5 Hz para ambos. O singleto em 3,80 ppm, com integral relativa a 3 H, refere-se aos hidrogênios do grupo metoxila e o singleto em 1,47 ppm, com integral relativa a 9 H, refere-se aos hidrogênios do grupo *terc*-butila do grupo Boc.

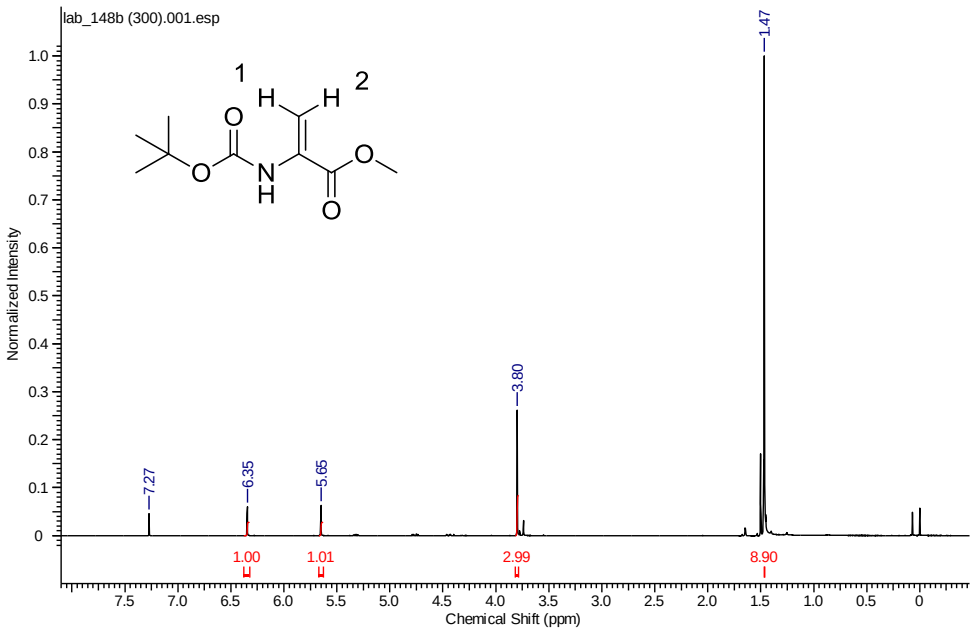
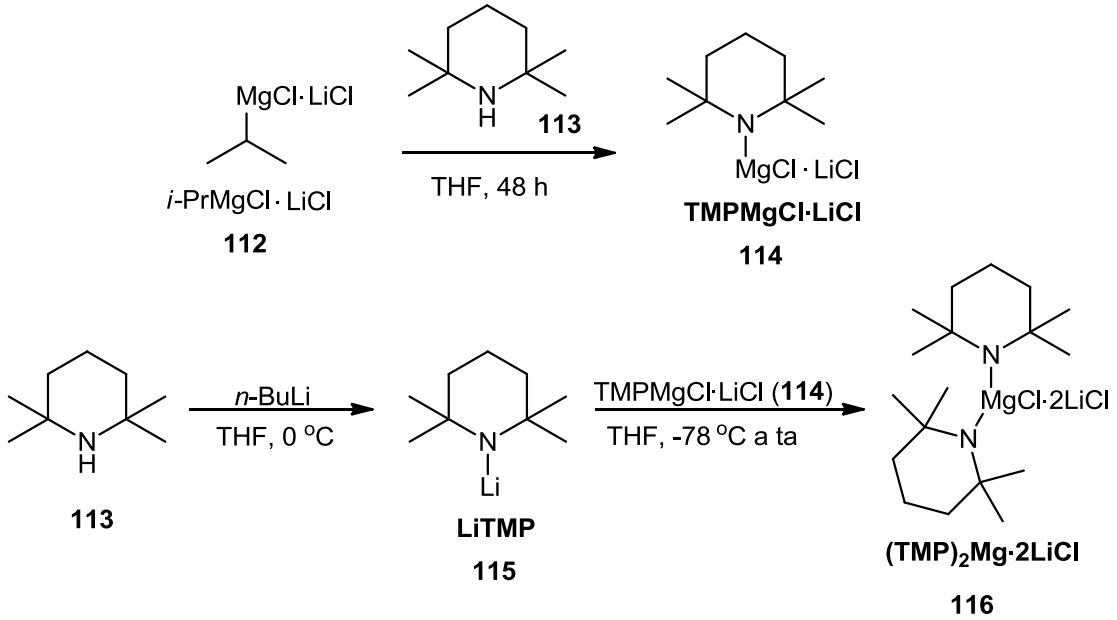


Figura 7. Espectro de RMN de ^{1}H do acrilato **108** em $CDCl_3$ a 300 MHz.

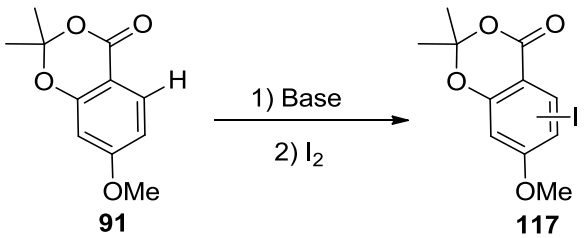
Com a dioxinona **91** e o acrilato **108** preparados com sucesso, foram realizados alguns estudos de metalação com as bases mistas de lítio e magnésio propostas no projeto original. A monobase de lítio e magnésio derivada da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPMgCl·LiCl) foi então preparada pela reação da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP-H) com 1 equivalente do turbo Grignard *i*-PrMgCl·LiCl (KRASOVSKIY, STRAUB, KNOCHEL, 2006) em THF a 25 °C por 48-72 horas (KRASOVSKIY, KRASOVSKAYA, KNOCHEL, 2006). Para se preparar a dibase

primeiramente foi necessário prepararar o TMPLi, gerado a partir da reação da 2,2,6,6-tetrametilpiperidina com *n*-BuLi. Reagindo o TMPLi com a monobase preparada anteriormente levou à formação da base $(TMP)_2Mg{\cdot}2LiCl$ (Esquema 32) (CLOSOSKI, ROHBOGNER, KNOCHEL, 2008).



Esquema 32. Preparação da TMPMgCl·LiCl (**114**) e da $(TMP)_2Mg{\cdot}2LiCl$ (**116**).

A dioxinona **91** foi submetida a experimentos de metalação direta com o uso de TMPLi (**115**), da monobase de magnésio TMPMgCl.LiCl (**114**) e com a dibase de magnésio $(TMP)_2Mg.2LiCl$ (**116**), uma base organometálica mais potente e mais seletiva (Esquema 33). Através das análises de CG observou-se a conversão do composto **91** em um composto com iodo em sua estrutura. Os resultados estão mostrados na Tabela 2.



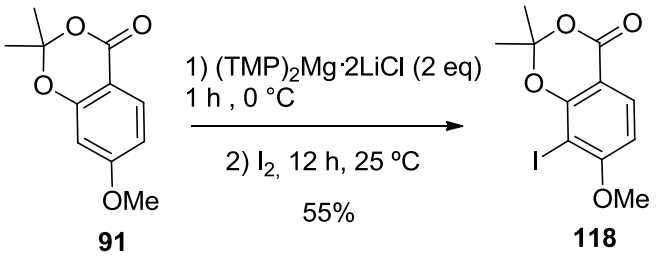
Esquema 33. Metalação direta da dioxinona **91** utilizando TMPLi (**115**), TMPMgCl·LiCl (**114**) e $(TMP)_2Mg{\cdot}2LiCl$ (**116**).

Tabela 2. Estudo metodológico para metalação direta de **91**.

Entrada	Base	Tempo	Temperatura	Conversão CG
1	TMPLi	30 min	- 40 °C	Mistura complexa de produtos
2	TMPMgCl.LiCl (1 eq)	1 h	0 °C	Não reagiu
3	TMPMgCl.LiCl (1 eq)	1 h	25 °C	Não reagiu
4	$(TMP)_2Mg.2LiCl$ (1 eq)	20 min	0 °C	Não reagiu
5	$(TMP)_2Mg.2LiCl$ (2 eq)	20 min	0 °C	8 %
6	$(TMP)_2Mg.2LiCl$ (2 eq)	1 h	0 °C	78%
7	$(TMP)_2Mg.2LiCl$ (2 eq)	2 h	0 °C	75%

Uma das possibilidades para o insucesso do uso da monobase nas estradas 2 e 3 da Tabela 2 pode estar relacionado ao fato da metoxila, presente na posição 4 do anel, deixar o composto menos reativo em reações de *orto*-metalação pelo seu efeito de doador de elétrons. O substrato análogo, que não possui o grupo metoxila, já foi funcionalizado utilizando apenas um equivalente da dibase e em 20 minutos de reação em um estudo anterior (CLOSOSKI, ROHBOGNER, KNOCHEL, 2007).

Um composto contendo iodo em sua estrutura foi isolado utilizando coluna cromatográfica convencional e a partir da análise do espectro de ressonância nuclear de ^1H constatou-se que produto obtido não foi o desejado mas sim seu regioisômero **118** devido às constantes de acoplamento encontradas dos hidrogênios aromáticos, cerca de J = 8,8 Hz, característico de *orto* acoplamento (Esquema 34).



Esquema 34. Metalação direta da dioxinona **91** utilizando $(TMP)_2Mg{\cdot}2LiCl$ (**116**).

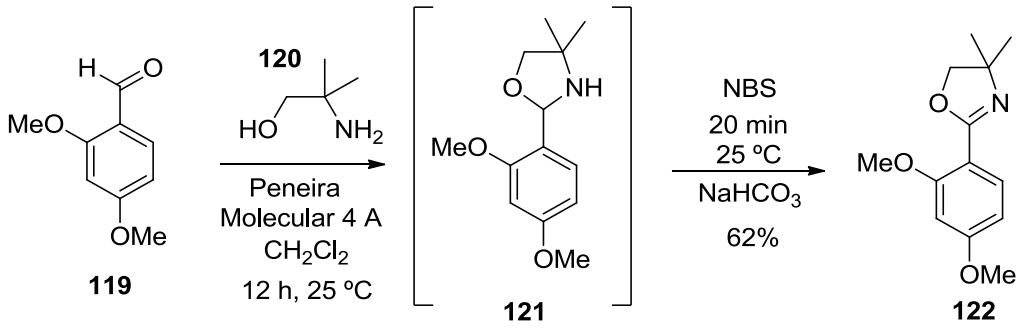
Durante o planejamento da reação, acreditava-se que o magnésio poderia se complexar com o oxigênio da carbonila e a base abstrair o hidrogênio na posição

orto à carbonila. Contudo, a presença do grupo metoxila certamente contribuiu para que o produto fosse obtido com uma regiosseletividade diferente da esperada.

3.3. Estudos sintéticos visando a síntese da caramboxina a partir de oxazolinas

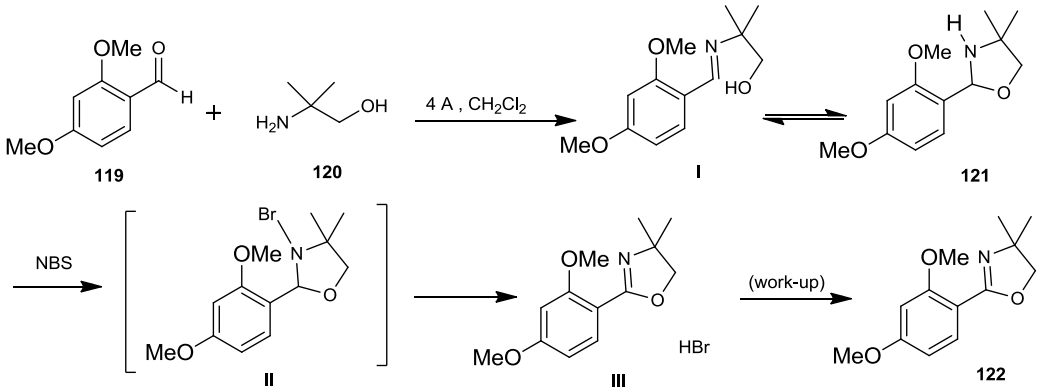
Devido aos vários problemas encontrados na preparação, purificação e metalação do substrato **91** na posição desejada, optou-se por alterar o substrato nesta fase de desenvolvimento do trabalho. Devido as suas baixas reatividades, as oxazolinas são interessantes intermediários sintéticos que mascaram a presença de um ácido carboxílico em diversas reações (THOMAS, MEYERS, 1994). Além disso, quando partindo de uma oxazolina aromática com o anel substituído com duas metoxilas, a única diferença em relação à rota anterior, Esquema 30, seria a necessidade de realizar a clivagem de uma das metoxilas de forma seletiva.

Na preparação da 2-oxazolina foi utilizado um método clássico já descrito na literatura (Esquema 35) (SCHWEKENDIEK, GLORIUS, 2006). O substrato utilizado nesta reação foi o 2,4-dimetoxibenzaldeído (**119**), que depois de reagido com 2-amino-2-metil-1-propanol (**120**) seguido de uma oxidação levou à síntese da oxazolina **122** em 62% de rendimento.



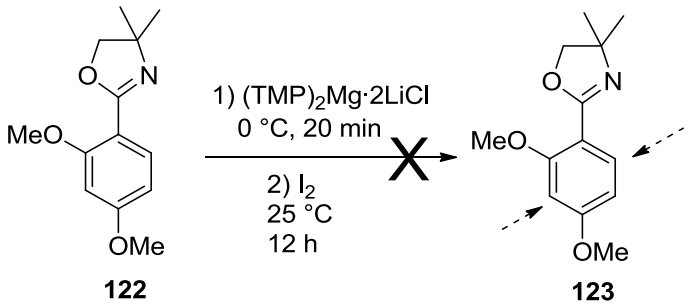
Esquema 35. Preparação da oxazolina **122.**

Nesta reação ocorre a condensação de um aldeído com um aminoálcool na presença de peneira molecular formando-se uma oxazolidina **122** e uma subsequente oxidação com *N*-bromosuccinimida para formação das oxazolinas (Esquema 36).



Esquema 36. Mecanismo de formação da oxazolina **122**.

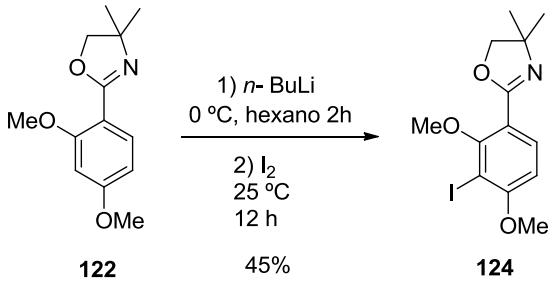
A oxazolina **122** foi submetida a ensaios de metalação utilizando a dibase de magnésio $TMP_2Mg{\cdot}2LiCl$ (Esquema 37). A metalação poderia ocorrer em duas posições, entre as metoxilas ou na posição *orto* a oxazolina, pois tanto as metoxilas como a oxazolina são *orto* dirigentes. Para evitar que a metalação ocorresse entre as metoxilas, foi utilizado a dibase de magnésio $(TMP)_2Mg{\cdot}2LiCl$, que já vem sendo amplamente utilizada para realizar desprotonação em anéis aromáticos e heteroaromáticos pouco ativados contendo grupos *orto*-dirigentes como ésteres, amidas entre outros (MULVEY et al., 2007; L'HELGOUAL'CH et al., 2008; TURK et al., 2001; CHEVALLIER, MONGIN, 2008). Contudo, em todas as reações o produto iodado esperado não foi observado e o material de partida recuperado.



Esquema 37. Tentativa de metalação direta da oxazolina **122** utilizando $(TMP)_2Mg{\cdot}2LiCl$.

Como a reação com a dibase de magnésio não funcionou, foi realizado um teste adicional utilizando a mesma oxazolina e *n*-BuLi como base (Esquema 38), mesmo sabendo que neste caso a metalação poderia ser dirigida para a posição 3 do anel devido ao duplo efeito de *orto* dirigência das metoxilas. A reação foi realizada em hexano seco a 0 ºC, sendo obtido um composto com inserção do iodo,

caracterizado através do CG-EM, que foi isolado em 45% de rendimento. Através da análise espectro de RMN ^{1}H concluiu-se que o produto isolado continha o átomo de iodo entre as metoxilas.



Esquema 38. Metalação da oxazolina **122** utilizando *n*-BuLi.

No espectro de RMN ^{1}H (Figura 8), com ampliação da área dos aromáticos, observa-se os sinais 7,81e 6,57 ppm, dois dubletos, com integral relativa a 1 hidrogênio para cada um, referentes aos hidrogênios aromáticos 1 e 2, respectivamente, com constantes de acoplamento de J = 8,6 Hz para o primeiro e de J = 8,8 para o segundo, valores de *orto* acoplamento. O provável dubleto referente ao hidrogênio localizado entre as metoxilas não aparece. Considerando os valores de acoplamento encontrados nos levou a constatar que o iodo está presente entre as metoxilas.

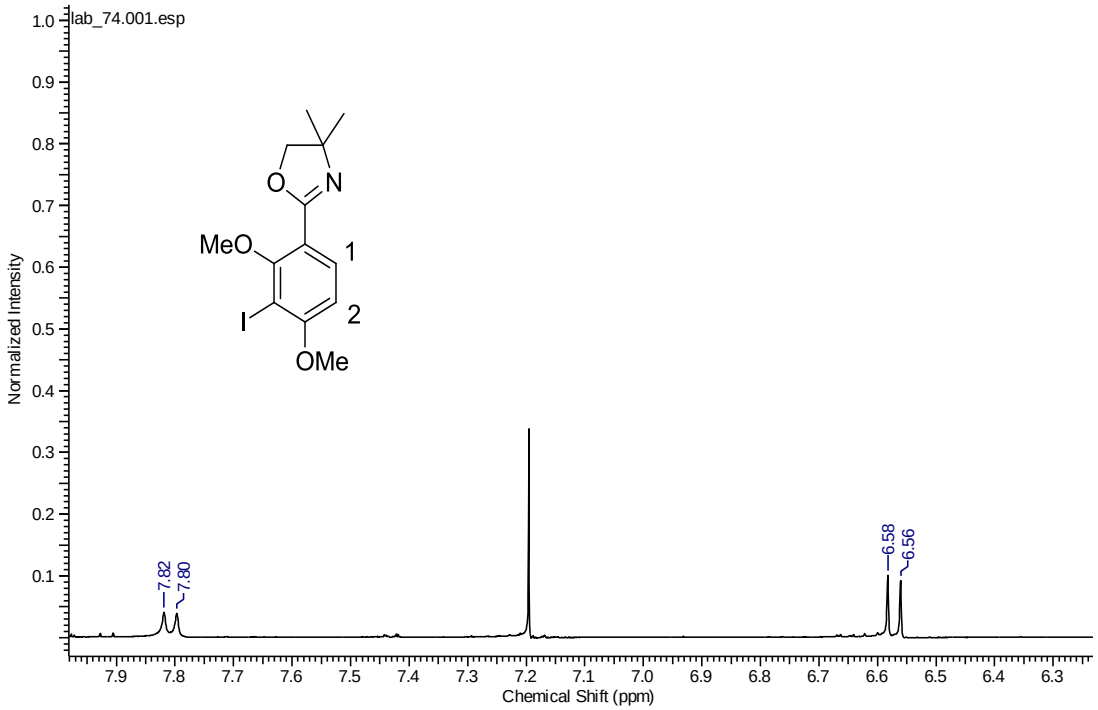
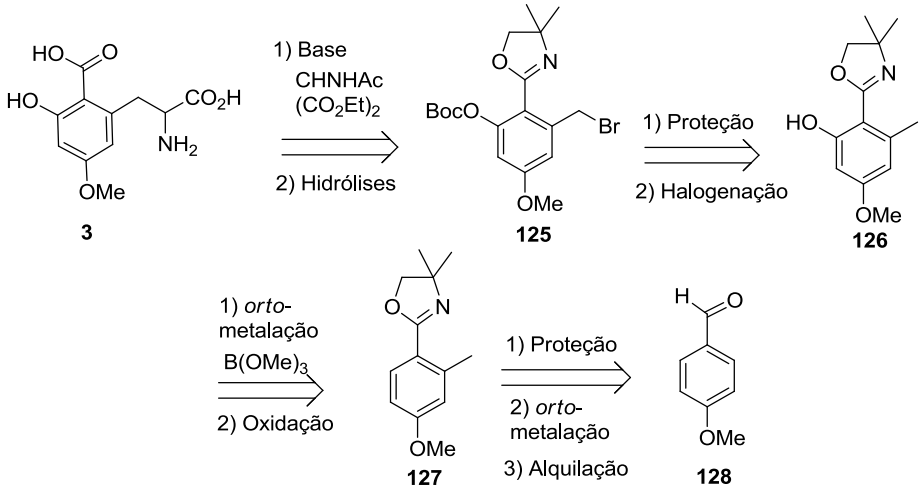


Figura 8. Expansão do espectro RMN ^{1}H do composto **124** em $CDCl_3$ a 400 MHz.

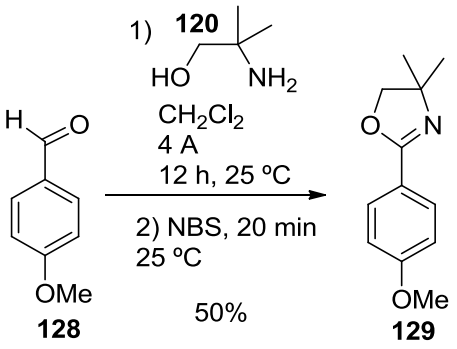
3.4. Estudos sintéticos visando a síntese da caramboxina a partir do *p*-anisaldeído.

Devido às dificuldades discutidas acima, uma nova rota sintética foi proposta a partir do *p*-anisaldeído (**128**). Neste sentido, o composto **3** poderia ser obtido através da substituição do bromo do intermediário **125** pelo acetamidomalonato de dietila ($CHNHAc(CO_2Et)_2$) (**43**) utilizando uma base seguida de uma reação de hidrólise. Uma etapa de proteção clássica com grupo Boc seguida de um halogenação utilizando *N*-bromosuccinamida levaria a preparação de **125**. A oxazolina **126** seria preparada por uma *orto*-metalação utilizando *N,N,N,N*-tetrametilenodiamina (TMEDA) (TAHARA, FUKUDA, WAO, 2002) e trimexilborato ($B(OMe)_3$) seguida por uma etapa de oxidação. A conversão do aldeído **128** à oxazolina correspondente, uma reação de *orto*-metalação seguida de alquilação com iodeto de metila poderia levar ao produto **127**. (Esquema 39).



Esquema 39. Proposta retrossintética para síntese da caramboxina a partir do *p*-anisaldeído **128.**

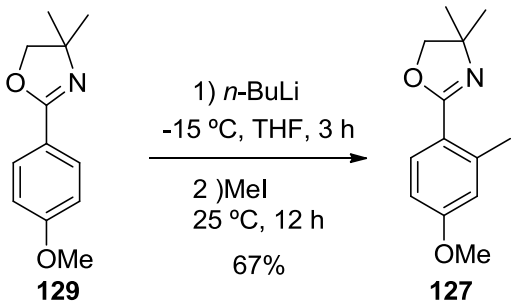
A oxazolina **129** foi preparada em 50% a partir do *p*-anisaldeido **128** utilizando o mesmo método utilizado para síntese da oxazolina **122** (Esquema 40) (SCHWEKENDIEK, GLORIUS, 2006).



Esquema 40. Preparação da oxazolina **129**.

A reação foi realizada sem maiores problemas, contudo a purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica *flash* não foi eficiente devido ao Rf muito próximo do material de partida **128** e o produto **129**. Assim, **129** foi purificado através de destilação horizontal sob vácuo.

Nos testes iniciais visando a preparação do composto **127** foi utilizada uma condição reacional clássica para funcionalização de oxazolinas (CLINET, DUNACH, VOLHARDT, 1983), que faz uso de *n*-BuLi em THF sob baixa temperatura. Após 3 h de reação o material de partida havia sido totalmente consumido, e então iodometano foi adicionado em excesso, levando ao produto desejado em 67% de rendimento (Esquema 41).



Esquema 41. Preparação da oxazolina **127**.

No espectro de RMN ^{1}H da oxazolina **127** (Figura 9), observa-se um sinal em 7,72 ppm um duplo dubleto, com integral relativa a 1 H, referente ao hidrogênio aromático 1, com constantes de acoplamento J_1 = 2,03 Hz e J_2 = 6,9 Hz. O singleto aparente em 6,73 ppm, com integral relativa a 1 H, refere-se ao hidrogênio aromático 3. Um sinal 6,71 ppm encontra-se um dubleto, com integral relativa a 1 H, referente ao hidrogênio 2, com constante de acoplamento J = 2,6 Hz. O singleto em 4,02 ppm, com integral relativa a 2 H, refere-se aos hidrogênios 4 e 5 do grupo

oxazolínico. O singleto em 3,80 ppm, com integral relativa a 3 H, refere-se aos hidrogênios do grupo metoxila, o singleto em 2,56 ppm, com integral relativa a 3 H, corresponde aos hidrogênios do grupo metila adicionado no anel aromático do composto e o singleto em 1,36 ppm, com integral relativa a 6 H, refere-se aos hidrogênios dos grupos metilas da oxazolina

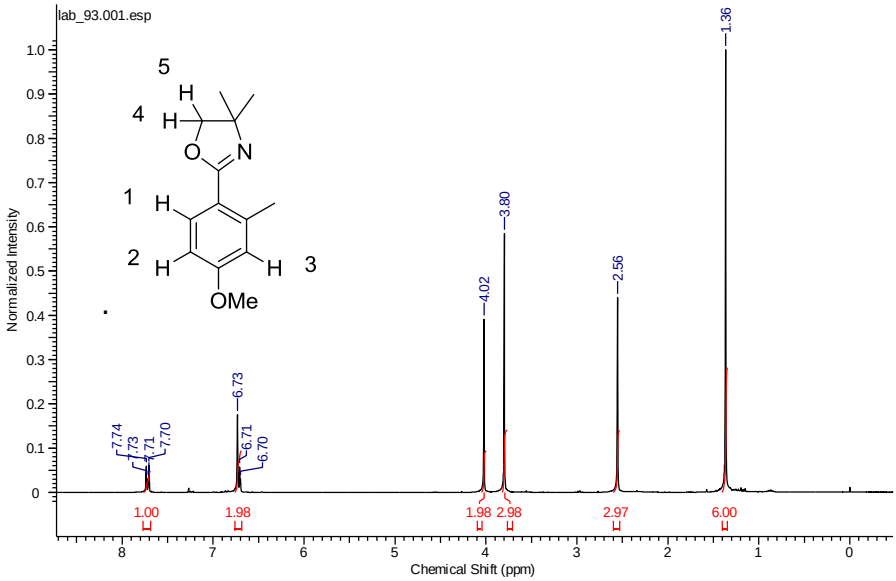
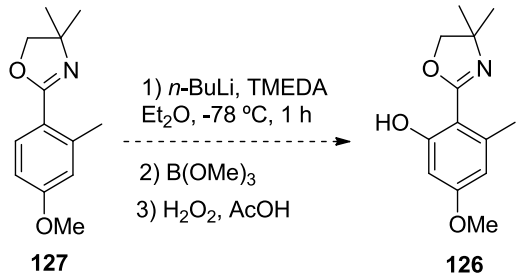


Figura 9. Espectro de RMN de ^{1}H da oxazolina **127** em $CDCl_3$ a 300 MHz.

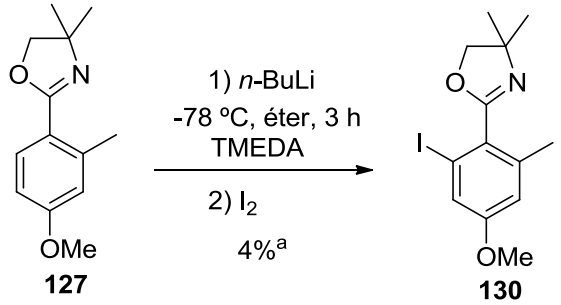
A segunda *orto* metalação teria como função a adição de uma hidroxila através de um intermediário organoboro que seria tratado com peróxido de hidrogênio levando à hidrólise e formação do composto **127**. (Esquema 42).



Esquema 42. Inserção de uma hidroxila na oxazolina **127**.

Esta nova *orto*-metalação foi planejada utilizando novamente *n*-BuLi em éter e na presença de TMEDA, necessário no meio para evitar uma metalação lateral do grupo metila ligado ao anel aromático (TAHARA, FUKUDA, IWAO, 2002). Um teste utilizando iodo molecular foi realizado a -78 ºC (Esquema 43). A fim de determinar

qual seria o melhor tempo de desprotonação, após a adição do *n*-BuLi, alíquotas foram retiradas de hora em hora, reagidas com iodo molecular e analisadas por CG. Após 3 horas de reação apenas 4% do material de partida havia sido consumido (Figura 10).



[a] Conversão CG

Esquema 43. Tentativa de *orto*-metalação de **127**.

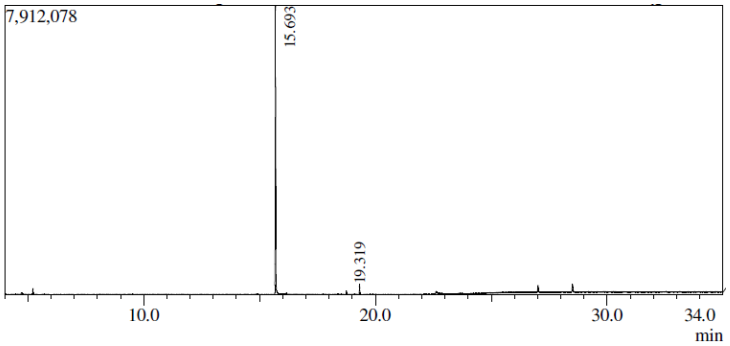


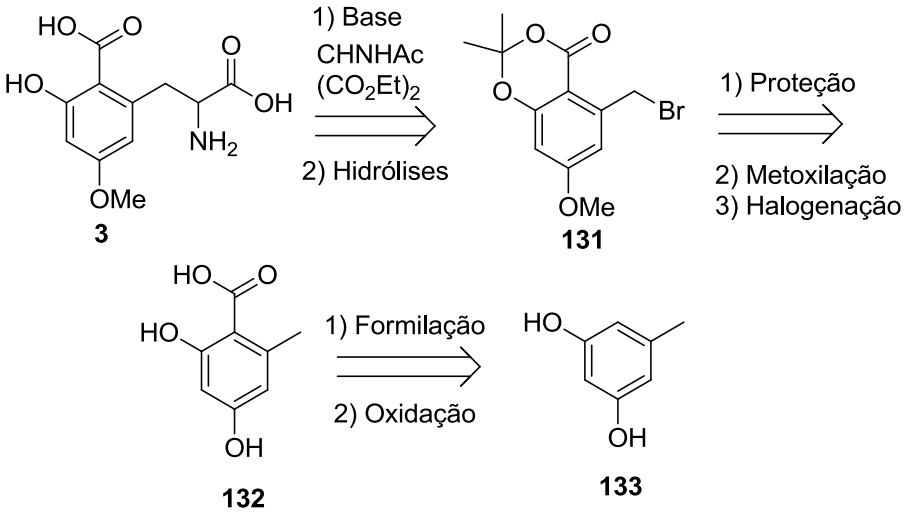
Figura 10. Cromatograma do produto bruto da reação de *orto*-metalação de **127**.

O uso de *n*-BuLi a -78 °C não se mostrou eficiente nesta etapa de *orto* metalação de **127**. O aumento de temperatura não foi testado pois devido a alta reatividade do *n*-BuLi poderia ocorrer a formação de subprodutos além de favorecer a metalação lateral. Portanto neste momento do trabalho foi elaborada uma quarta rota para síntese da caramboxina.

3.5. Estudos sintéticos visando a síntese da caramboxina a partir do orcinol.

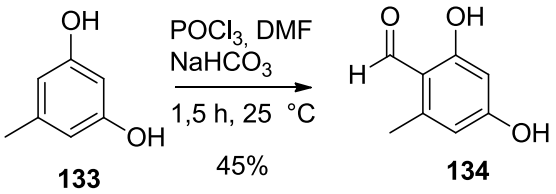
Em todas as rotas desenvolvidas até o momento para síntese da caramboxina fez-se uso de reagentes organometálicos. Devido aos problemas encontrados no uso destes reagentes nas três rotas apresentadas decidiu-se então desenvolver uma quarta estratégia na qual não se faz uso desses compostos. Neste sentido, uma rota alternativa, que partiria de um anel aromático substituído foi também alvo de

investigação. Nessa nova rota a caramboxina **3** seria proveniente da substituição do bromo do intermediário **131** pelo acetamidomalonato de dietila ($CHNHAc(CO_2Et)_2$) (**43**) utilizando uma base seguida de uma reação de hidrólise e desproteção. A dioxinona **131** seria preparada através de uma reação de dupla proteção, uma reação de metoxilação e uma reação de halogenação. O ácido carboxílico **132**, por sua vez, seria oriundo de uma reação de formilação do orcinol **133** e de uma reação de oxidação. A análise retrosintética é mostrada na figura abaixo (Esquema 44).



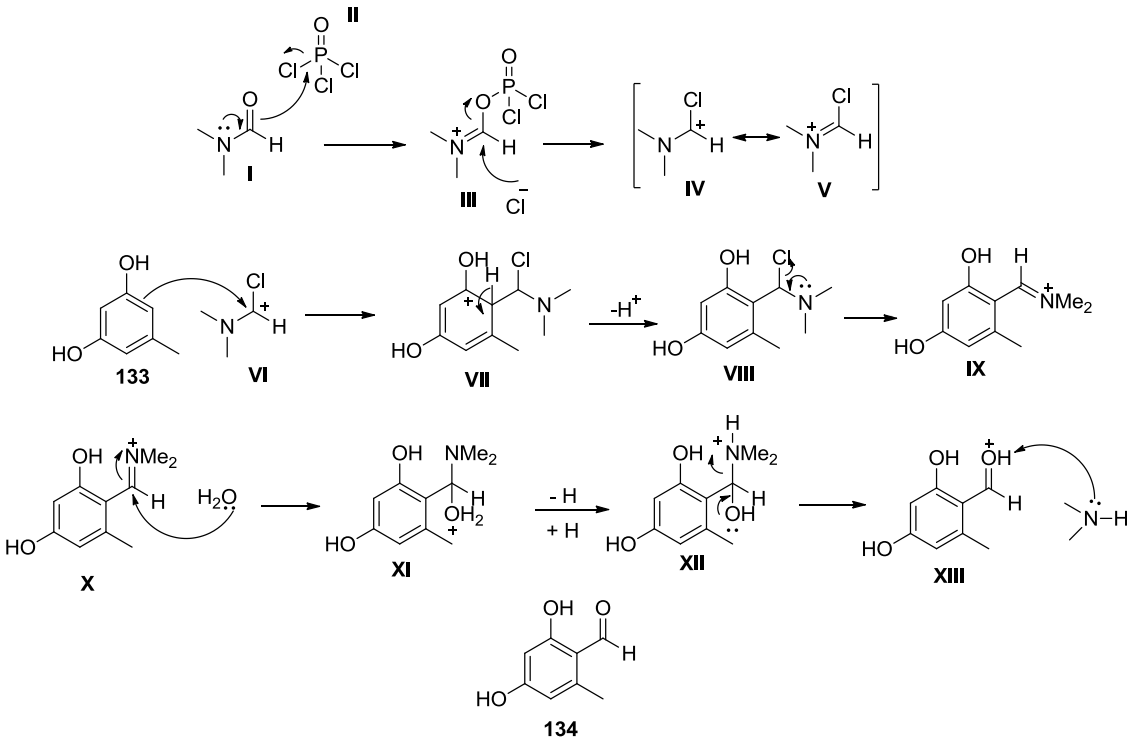
Esquema 44. Proposta de síntese da caramboxina a partir do orcinol **133**.

Os estudos iniciais consistiam na formilação do anel aromático do orcinol (3,5-diidroxitolueno **133**) (XIE et al., 2001) através de uma reação de Vilmeier-Haack levando a um rendimento de 45% (Esquema 45).



Esquema 45. Formilação do orcinol **133.**

Nesta reação, inicialmente a dimetilformamida reage com o $POCl_3$ gerando o cátion imínio. Quando **133** ataca o cátion imínio, é formado um intermediário fenônio que é estabilizado por dois grupos hidroxilas. Em seguida, o par de elétrons livre do nitrogênio forma uma nova ligação, eliminando cloro. A etapa final da reação corresponde a uma hidrólise do imínio formado (Esquema 46).



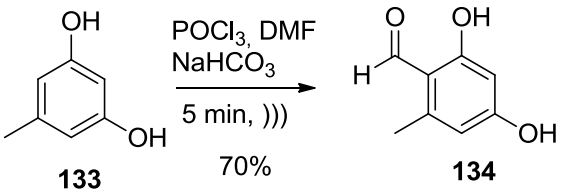
Esquema 46. Proposta mecanística de formação de **134**.

A mesma reação foi testada utilizando o ultrassom. A utilização do ultra-som em reações químicas possui algumas vantagens, entre elas: redução do tempo de reação, redução da quantidade de reagentes, aumento de rendimento, seletividade e favorecimento de reações que normalmente não ocorrem em condições normais (BARBOZA, SERRA, 1992).

O ultrassom é uma onda de som com uma frequência acima da faixa de audição normal de humanos (> 20 kHz). Quando a onda de ultrassom se propaga num meio, tal como água, gera um padrão de repetição de compressões e rarefações no meio. Essas regiões são de baixa pressão (excessivamente grande pressão negativa). Como um resultado da pressão reduzida, microbolhas são formadas nas regiões rarefeitas. Estas microbolhas, também conhecido como bolhas de cavitação, são essencialmente compostas por líquido vaporizado e gás que foi previamente dissolvido no líquido. À medida que as frentes de onda se propagam, microbolhas começam a oscilar sob a influência de pressão positiva, assim cresce a um tamanho instável e entra violentamente em colapso. A cavitação é o fenômeno onde microbolhas são formadas na fase aquosa ate expandir a um tamanho instável, e em seguida, encolher rapidamente. O colapso das bolhas muitas vezes resulta em temperaturas localizadas de até 5000 K e pressões de até 180 Mpa (THIEM,

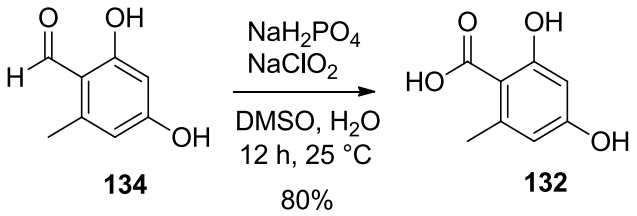
NICKEL, NEIS, p.122, 1997; KANHAL et al., p. 281, 2007). Este colapso e a liberação de energia associada que recebe o nome de cavitação ultrassônica, resulta em limpeza ou em reação.

Após apenas 5 minutos de reação no ultra-som o mesmo produto foi obtido em 70% de rendimento (Esquema 47).



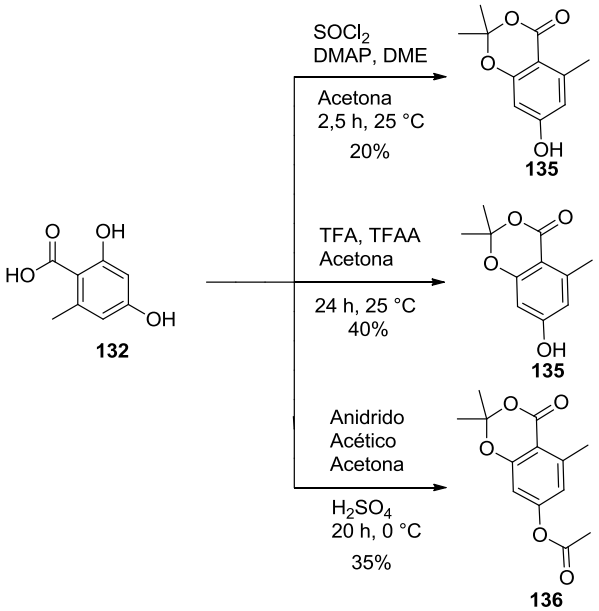
Esquema 47. Formilação de **133** utilizando ultrassom.

A oxidação do aldeído **134** com NaH_2PO_4, $NaClO_2$ em DMSO e H_2O levou a formação do respectivo ácido carboxílico **132** em 80% de rendimento (Esquema 48) (NICOLAOU et al., 2006).



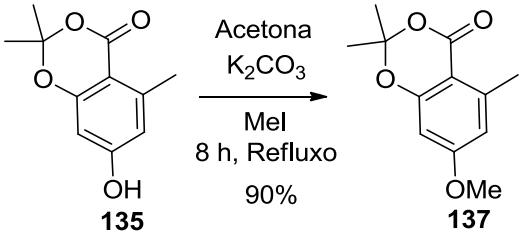
Esquema 48. Oxidação do aldeído **134**.

Da mesma forma que na primeira rota proposta, foram realizadas as três metodologias de preparação da dioxinona (Esquema 49) (ISLAN et al., 2006; RUSSEL, DUSHIN, DANISHESKY, 1992; MOCHATTA, STRAUB OESTREICH, 2007). No primeiro caso, utilizando cloreto de tionila foi obtido a dioxinona em 20 % de rendimento. Com o uso do ácido TFA os rendimentos foram um pouco melhores do que conseguidos na rota original do projeto. Ao finalizar o tempo de reação foi adicionado tolueno à mistura para formar o azeótopo e facilitar a retirada do ácido no rotaevaporador, assim o composto **136** foi obtido com um rendimento de 40%. Na terceira metodologia além da proteção ocorreu tambem uma acetilação na hidroxila livre o que já era esperado pois é o mesmo protocolo de acetilação de hidroxilas.



Esquema 49. Preparação da dioxinona a partir de ácido carboxílico **132**.

A metilação da hidroxila livre de **135** para formação da metoxila utilizando MeI e K_2CO_3 (ANDRWES et al., 2009; WANG, ZHANG, YU, 2005) permitiu o isolamento da dioxinona **137** em 90% de rendimento (Esquema 50).



Esquema 50. Preparação da dioxinona **137.**

No espectro de RMN ^{1}H da dioxinona **137** (Figura 11), observa-se dois sinais 6,46 ppm e 6,30 ppm na forma de dois duplo dubletos, com integral relativa a 1 H para ambos, referente aos hidrogênios aromáticos 1 e 2, respectivamente, com constante de acoplamento *J* = 3,0 Hz para ambos. O singleto em 3,83 ppm, com integral relativa a 3 H, refere-se aos hidrogênios do grupo metoxila, o singleto em 2,64 ppm, com integral relativa a 3 H, corresponde aos hidrogênios do grupo metila *orto* à carbonila e o singleto em 1,70 ppm, com integral relativa a 6 H, refere-se aos hidrogênios dos grupos metilas da dioxinona.

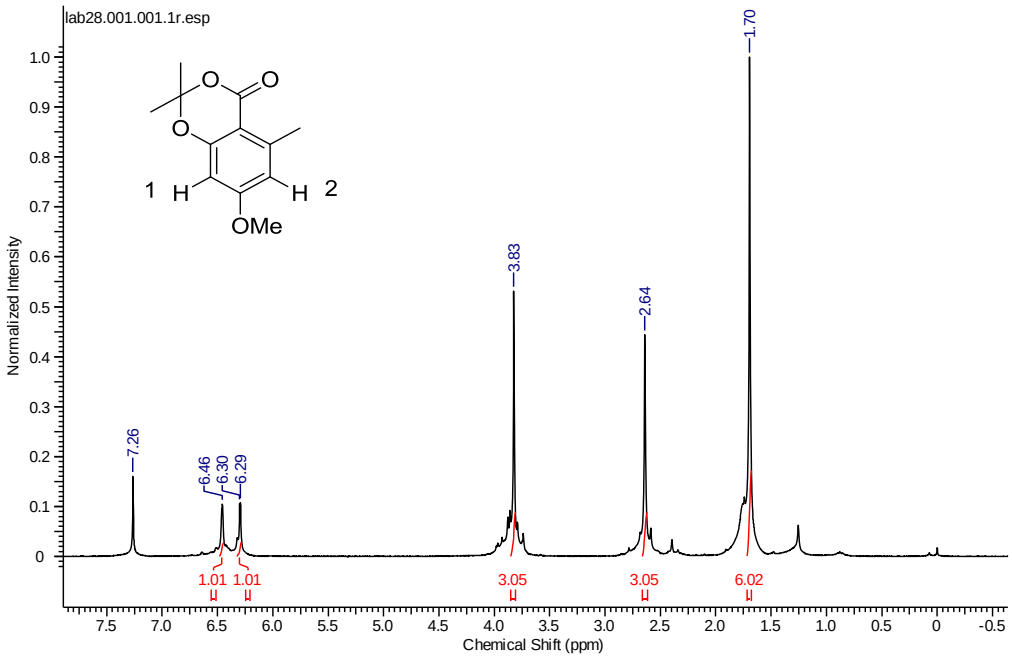
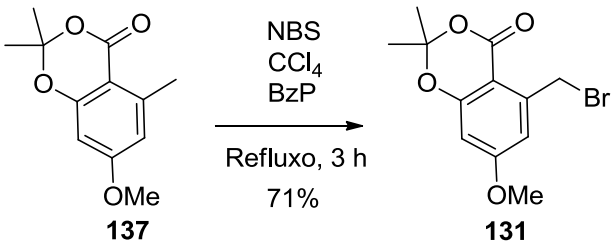


Figura 11. Espectro de RMN de ^{1}H da dioxinona **137** em $CDCl_3$ a 300 MHz.

A bromação na posição benzílica de **137** foi realizada usando NBS na presença de peróxido de benzoíla (BzP) em tetracloreto de carbono e refluxo (Esquema 51) (KROGSGAARD-LARSEN, NIELSEN, CURTIST, 1984) (MOHAPATRA et al., 2014).

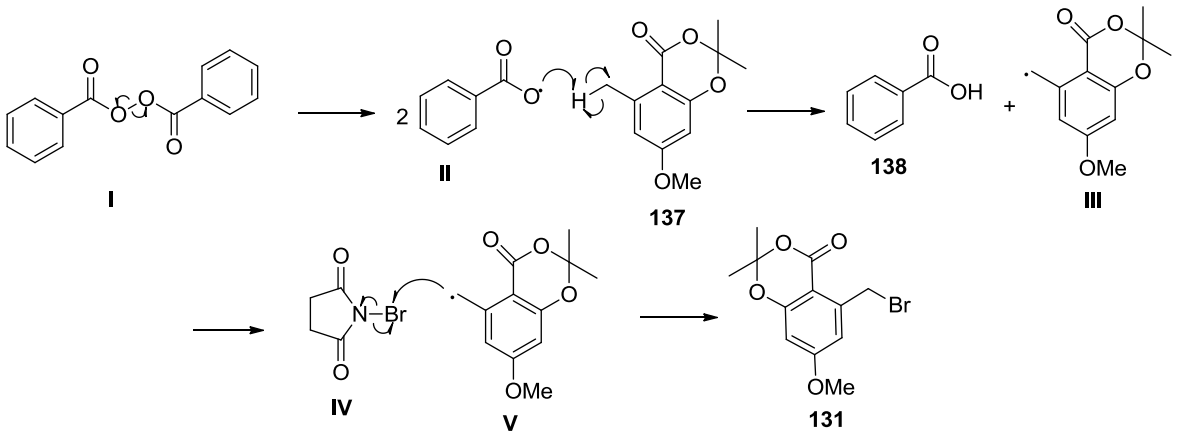


Esquema 51. Bromação da dioxinona **137.**

O material bruto foi purificado utilizando cromatografia em coluna clássica obtendo um rendimento de 71%. A estrutura do brometo **131** foi confirmada por ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{1}H e de ^{13}C.

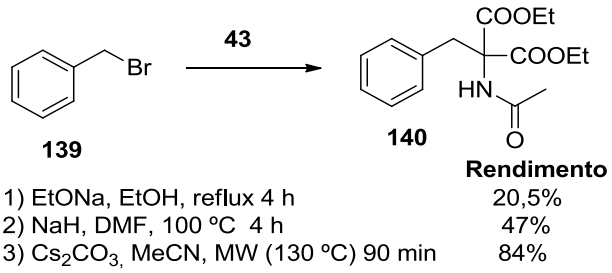
O mecanismo pelo qual **131** foi formado seria por uma reação radicalar. A reação poderia se iniciar com a quebra radicalar da ligação entre os dois oxigênios do peróxido de dibenzoíla devido ao aumento da temperatura. Com isso ocorre a formação de dois equivalentes do radical que reagem com o composto **137** formando o ácido benzóico **138** e outro radical. A partir daí, a ligação entre o

nitrogênio e o bromo da *N*-bromosuccinamida se quebra de forma radicalar e o bromo reage com o radical formado na etapa anterior formando o composto bromado na posição benzílica (Esquema 52).



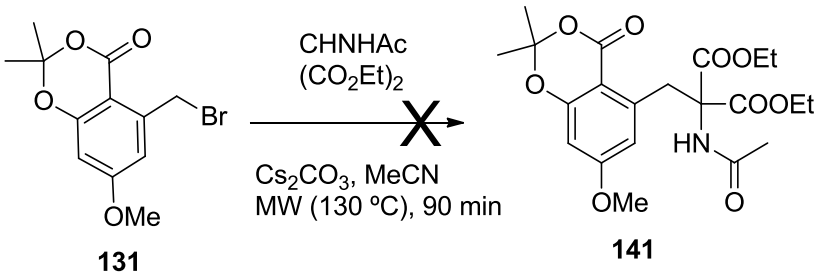
Esquema 52. Proposta mecanística de formação de **131**.

A inserção da unidade de α-aminoácido no intermediário **131** foi planejada por meio do acoplamento com o malonato $CHNHAc(CO_2Et)_2$ (**43**), na presença de uma base. Assim, algumas condições de reação foram pesquisadas utilizando o brometo de benzila **139** como um substrato modelo (Esquema 53) (KROGSGAARD-LARSEN, NIELSEN, CURTIST, 1984; YOUNG, TORRES-KOLBUS, DEITERS, 2008).



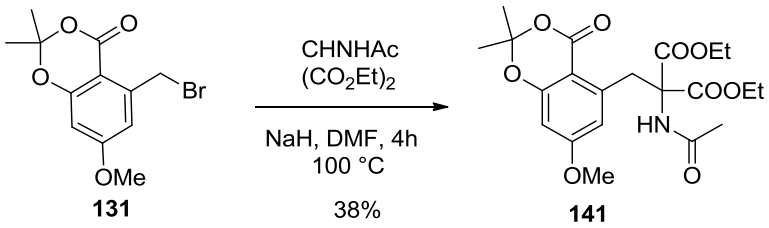
Esquema 53. Condições de reação de inserção da unidade de α-aminoácido no brometo de benzila **139**.

O brometo de benzila foi utilizado com sucesso como um substrato modelo para o acoplamento assistido por micro-ondas com **43**. Assim, essa estratégia foi utilizada na tentativa de inserção de unidade de aminoácido na estrutura **131** (Esquema 54).



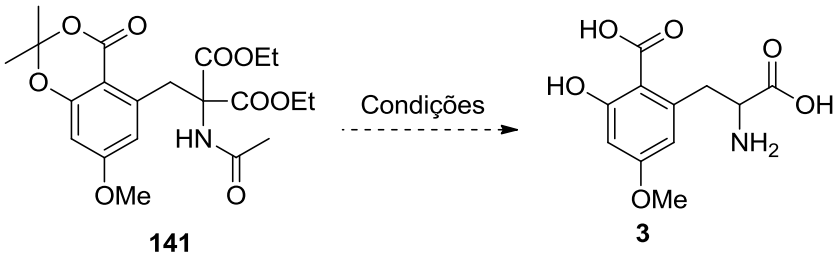
Esquema 54. Tentativa de de inserção da unidade de α-aminoácido no intermediário **131**.

A análisa de CG/EM não mostrou a formação do produto desejado, portanto decidiu-se então utilizar a metodologia que obtivemos o segundo melhor rendimento com o brometo de benzila. O composto **131** reagiu com NaH e o malonato em DMF por 4 h a 100 °C (Esquema 55). A análise do CG/EM desta reação mostrou a presença do produto desejado que foi isolado em 38% de rendimento na forma de uma óleo amarelo por coluna cromatográfica convencional.



Esquema 55. Inserção da unidade de α-aminoácido no intermediário **131**.

A sequência final seria a hidrólise dos grupos ésteres e da amida seguida de uma descarboxilação (KROGSGAARD-LARSEN, NIELSEN, CURTIST, 1984; YOUNG, TORRES-KOLBUS, DEITERS, 2008; QUINTILIANO, SILVA, 2012) (Esquema 56). Para isso o composto **141** foi submetido a algumas condições mostradas na Tabela 3.



Esquema 56. Hidrólise do composto **141**.

Tabela 3. Tentativa de Hidrólise de **141**

Entrada	Condições	Produto Observado
1	HBr 48%, 3 h, refluxo	Mistura complexa
2	HCl 6 mol/L, MW 90 ºC, 90 min	Hidrólise Incompleta
3	LiOH, MeOH/H_2O, 4 h, refluxo	Mistura complexa

Em todos os casos o material bruto foi analisado em EMAR. Na entrada 1 da Tabela 3, o pico com *m/z* 256,0330, no modo positivo, que poderia ser a caramboxina foi observado mais a purificação por HPLC não permitiu sua análise por RMN devido a baixíssima quantidade obtida Em nenhuma outra condição testada foi observado este pico ou o pico *m/z* 238,0551 no modo positivo, referente ao análogo lactâmico isolado pelo grupo do Prof. Dr. Luis Fernando (QUINTILIANO, SILVA, 2012). Recentemente, a caramboxina foi alvo de um artigo de grande impacto por pesquisadores de nossa faculdade em parceria com um grupo da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (GARCIA-CAIRASCO et al., 2013). Assim, a síntese desta molécula se tornou bastante urgente em nosso grupo de pesquisa, pois o produto sintético é fundamental para que novos estudos de atividade biológica possam ser realizados, portanto os estudos serão continuados pelo grupo visando a síntese total da caramboxina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÕES

Embora a molécula alvo não tenha sido sintetizada até a finalização desta dissertação, é possível concluir que o projeto apresentou resultados interessantes, pois diferentes estratégias sintéticas puderam ter seu potencial avaliado para síntese da caramboxina. O estudo foi iniciado com uma proposta de obtenção do aminoácido a partir da abertura de aziridinas. Embora as originalmente propostas não tenham sido obtidas, um análogo racêmico foi sintetizado, caracterizado e submetido a vários testes de abertura utilizando reagentes organometálicos.

Algumas das estratégias investigadas, como por exemplo as reações de metalação de dioxinonas e oxazolinas, trouxeram informações importantes para estudos metodológicos, e contribuíram com trabalhos desenvolvidos ou em desenvolvimento no laboratório. Por exemplo, os estudos de oxazolinas com bases mistas de magnésio e lítio era inédito na literatura, e as informações obtidas a partir deste projeto possibilitaram que um trabalho sobre a funcionalização de halofeniloxazolinas pudesse ser desenvolvido e publicado (BATISTA, et al., 2015). Além disso, os resultados sobre a funcionalização de dioxinonas foram adicionados a um estudo metodológico cujo manuscrito se encontra em fase de preparação.

Com relação à síntese da caramboxina, a estratégia que apresentou os melhores resultados foi a que partiu do orcinol. A rota permitiu que vários intermediários pudessem ser sintetizados e caracterizados. Permitiu também, inclusive, a identificação da caramboxina por massas de alta resolução, contudo a quantidade obtida não foi suficiente para completa caracterização do composto. Neste sentido, o trabalho será continuado pelo grupo de pesquisa, que pretende chegar na etapa final com quantidades suficientes para que a reação de hidrólise possa ser melhor estudada e o produto final obtido em quantidades adequadas para caracterização e avaliação farmacológica.

MATERIAIS E MÉTODOS

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. Procedimentos gerais

Os solventes orgânicos e reagentes empregados nas reações foram purificados através de métodos presentes na literatura (ARMAREGO, CHAI, 2013). As análises de cromatografia em camada delgada foram realizadas em placas comerciais obtidas da marca Fluka Analytical Merck. Estas foram reveladas sob luz ultravioleta (λ = 254 nm), frasco com iodo sublimado e solução ácida de vanilina. As colunas cromatográficas foram utilizadas com sílica gel do tipo *flash* da Aldrich®, com as seguintes especificações: tamanho da partícula 230-400 mesh, 40-63 µm e tamanho do poro 60 Á, como fase móvel utilizou-se uma mistura de hexano e acetato de etila.

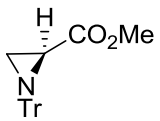
A cromatografia em fase gasosa foi realizada utilizando –se um equipamento da Shimadzu, modelo GC-2014 com injetor automático AOC-20i. A coluna era do tipo RTX-1 da marca Restek. Já as análises por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM) foram realizadas em aparelho da Shimadzu, modelo QP2010, em um sistema operando via impacto eletrônico (70 eV) . Foi utilizada coluna DB-5 MS, marca J&W Scientific®, para análise das amostras, empregando hélio como gás de arraste, o fluxo na coluna foi de 1,20 mL/min e pressão de 68,1 kPa. O ultrassom utilizado foi um modelo USC-1800A da marca Unique.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos empregando um equipamento LC-MS – Bruker Daltonics, modelo MicroTOF QII, equipado com uma fonte de ionização de electrospray e um analisador *time of flight* (TOF).

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em espectrômetro de 300, 400 e 500 MHz (Bruker) usando como padrão interno tetrametilsilano (TMS).

5.2. Procedimentos experimentais

5.2.1. Preparação da (*S*)-1-tritilaziridina-2-carboxilato de metila (96)



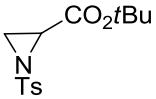
Em um balão contento éster metílico de *N*-Tritil-L-Serina (**95**) (2,2 g – 6 mmol) em 6 ml de CH_2Cl_2 adicionou-se cloreto de mesila (0,9 ml – 12 mmol) e *N,N*-

diisopropiletilamina (4 ml – 24 mmol) a -78 ºC. A mistura resultante ficou sob agitação magnética a -78ºC por 3 h e posteriormente sob refluxo por 24 h. A amostra foi concentrada e o resíduo redissolvido em acetato de etila (30ml) e posteriormente adicionou-se 20 ml de água. As duas fases foram separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etita (30 ml x 3). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (9:1) obtendo 0,99 g (48%) de **96** sob a forma de um sólido branco.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,51-7,21 (m, 15 H), 3,75 (s, 3 H), 2,26 (dd, J_1 = 1,5, J_2 = 2,7, 1 H), 1,89 (dd, J_1 = 2,7, J_2 = 6,1, 1 H), 1,41 (dd, J_1= 1,5, J_2 = 6,1, 1 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 172,01, 143,63, 129,36, 127,70, 126,98, 74,43, 52,16, 31,73, 28,74.

5.2.2. Preparação do 1-tosilaziridina-2-carboxilato de *terc*-butila (100)

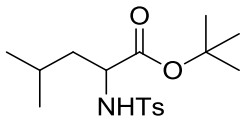


Em um balão contendo acrilato de *terc*-butila (**98**) (2,92 ml – 20 mmol) em 70 ml de acetonitrila adicionou-se peneira molecular 4A (6 g), *N,N*-dicloro-*p*-toluenossulfonamida (5,76 g – 24 mmol) e acetilacetonado de cobre II (0,418 g - 8 mol%) a temperatura ambiente. A solução resultante ficou sob agitação magnética e temperatura ambiente por 24 h e, em seguida, uma solução saturada de Na_2SO_3 foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (15 ml x 3). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo formado foi redissolvido em THF e a este adicionado 50 ml solução 10% de NaOH. A solução ficou sob agitação magnética e temperatura ambiente por 20 min. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (10 ml x 3) e a fase orgânica foi lavada com água, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (1:1) obtendo 3,2 g (56%) de **100** sob a forma de um sólido amarelo.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 3,32 (dd, J_1 = 4,2 Hz, J_2 = 7 Hz, 1 H), 2,70 (d, J = 7 Hz, 1 H), 2,50 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 165,73, 145,03, 134,39, 129,77, 128,18, 83,01, 36,65, 31,85, 27,86, 21,61.

5.2.3. Preparação do aminoéster 4-metill-2-(4-metilfenilsulfonamido)pentanoato de *terc*-butila (104)

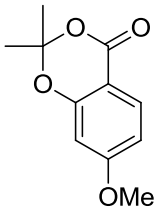


Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2, adicionou-se o reagente de Grignard *i*-PrMgCl·LiCl (1 mL – 1 mol/L) e CuI (15 mol%) a -30 °C. A solução ficou sobre agitação a essa temperatura por 30 minutos. Adicionou-se a aziridina **100** (0,148 g – 0,5 mmol) dissolvida em THF. A solução ficou sobe agitação por 1 hora a -30 °C. Solução saturada de NH_4Cl foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (20 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (9:1) fornecendo então 0,068 g (40%) do composto **100** como um sólido branco.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 5,03 (d, *J* = 10 Hz 1 H), 3,78 (ddd, J_1 = 7 Hz, J_2 = 10 Hz, J_3 = 10 Hz, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,85 (septet., *J* = 6,5 Hz, 1 H), 1,42 (t, *J* = 7 Hz, 2 H), 1,21 (s, 9 H), 0,93 (s, 3 H), 0,91 (s, 3 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 170,44, 142,49, 135,78, 128,60, 126,38, 81,13, 53,84, 41,66, 26,59, 23,30, 21,84, 20,40.

5.2.4. Preparação do 7-metoxi-2,2-trimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona (91)



Metodologia 1: Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 adicionou-se ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzóico (**92**) (1,68 g – 10 mmol), 4 mL de dimetoxietano, dimetilaminopiridina (0,067 g – 0,55 mmol) e acetona (1 mL – 13 mmol). A solução foi resfriada em banho de gelo, e em seguida adicionou-se uma solução de cloreto de tionila (1,08 mL – 15 mmol) em dimetoxietano. A solução resultante ficou sob

agitação magnética e temperatura ambiente por 2,5 h. Solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (95 : 5) fornecendo então 0,375 g (18%) do composto **91** como um sólido branco.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J_1 = 2,3 Hz, J_2 = 8,8 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 1,73 (s, 1 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 166,34, 161,03, 157,96, 130,19, 109,23, 105,29, 100,07, 54,70, 24,78.

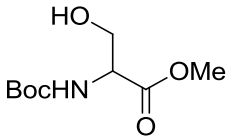
m/z: 208 (14%), 150 (100%), 122 (51%), 107 (25%), 94 (7%), 74 (18%), 63 (14%), 51 (14%), 40 (2%).

Metodologia 2: Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 adicionou-se ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzóico (**92**) (1,68 g – 10 mmol) em ácido trifluoroacético (13,4 mL – 175 mmol). O balão reacional foi resfriado a 0º C adicionou-se anidrido trifluoroacético (8,4 mL – 114 mmol) e acetona (10 mL – 130 mmol). A mistura foi aquecida lentamente até a temperatura ambiente e, em seguida, agitada por 24 h. Solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (95 : 5) fornecendo então 0,312 g (15%) do composto **91** como um sólido branco. Os dados espectroscópicos obtidos foram compatíveis aos observados na metodologia 1.

Metodologia 3: Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 adicionou-se ácido 2-hidroxi-4-metoxibenzóico (**92**) (1,68 g – 10 mmol), anidrido acético (11,6 mL – 122 mmol), acetona (5 mL – 75 mmol) e ácido sulfúrico (0,03 mL) a 0 °C. A solução ficou a 0 °C por 20 h. Solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (95 : 5) fornecendo então 0,881 g (42%) do composto **91** como um sólido branco. Os

dados espectroscópicos obtidos foram compatíveis aos observados na metodologia 1.

5.2.5. Preparação do 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoato de metila (111)

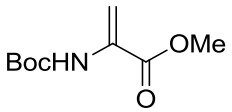


Em um balão contento o éster de serina (**110**) (1,190 g – 10 mmol) dissovidos em 20 ml de CH_2Cl_2 adicionou-se trietilamina (3 ml – 22 mmol) e Di-terc-butidicarbonato (2,4 g – 11 mmol) a 0 ºC. A mistura resultante ficou sob agitação magnética a 0 ºC por 30 minutos e temperatura ambiente por 3 h. A amostra foi concentrada e o resíduo redissolvido em acetato de etila (30ml) e lavado com $KHSO_3$, $NaHCO_3$ e NaCl. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila, começando com um gradiente de 10% de acetato de etila subindo até 50%, obtendo 1,495 g (68%) de **111** sob a forma de um óleo incolor.

RMN-^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 5,62 (d, *J* = 7 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 170,45, 154,81, 79,29, 62,35, 54,69, 51,61, 27,27.

5.2.6. Preparação 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)acrilato de metila (108)



Em um balão contento 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxipropanoato de metila (**111**) (3,285 g – 15 mmol) dissovidos em 20 ml de acetonitrila adicionou-se DMAP (0,204 g – 1,5 mmol) e Di-terc-butidicarbonato (6,8870 g – 33 mmol). A mistura resultante ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 12 h. A amostra foi concentrada e o resíduo redissolvido em acetato de etila (30ml) e lavado com $KHSO_3$, $NaHCO_3$ e NaCl. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando

como fase móvel hexano : acetato de etila (9:1) obtendo 2,015 g (70%) de **108** sob a forma de um óleo incolor.

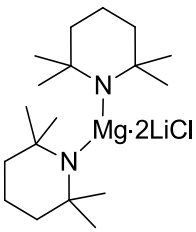
RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 6,35 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 163,01, 149,67, 135,14, 123,64, 82,17, 51,35, 26,89.

5.2.7. Preparação da base TMPMgCl·LiCl (114)

A uma solução de *i*-PrMgCl·LiCl (**112**) em THF (1,24 mol/L, 12,4 mL, 10 mmol) sob atmosfera inerte, adicionou-se 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH, **113**) (1,69 mL, 10 mmol). A reação foi agitada até o final da evolução de gás (aprox. 48-72 h). A solução de TMPMgCl·LiCl produzida foi titulada através da adição, com o auxílio de uma seringa, da base sobre uma solução de ácido benzóico (1 mmol em 5 mL de THF) utilizando-se 4-(fenilazo)-difenilamina como indicador. A formação de uma coloração avermelhada indicou o final da reação e possibilitou o cálculo da concentração da base (normalmente próxima a 0,76 mol/L).

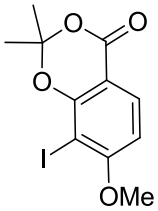
5.2.8. Preparação da base $(TMP)_2Mg·2LiCl$ (116)



Em um balão devidamente seco, fechado com septo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH, **113**) (0,17 mL – 1,025 mmol) e THF (2 ml). A solução foi resfriada a –78 °C e *n*-BuLi (0,4 mL - 1 mmol) foi lentamente adicionado e a solução ficou sob agitação nessa temperatura por 10 min. Em seguida, a temperatura foi aumentada até 0 °C e a mistura reacional agitada a esta temperatura durante 30 min. TMPMgCl·LiCl (**114**) (0,76 mol/L em THF, 1,3 mL, 1 mmol) foi lentamente adicionada a solução de TMPLi (**115**), retirou-se o banho de gelo e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 15 min. A solução

de $(TMP)_2Mg{\cdot}2LiCl$ foi titulada a 0 °C através da adição, com o auxílio de uma seginga, da base sobre uma solução de ácido benzóico (1 mmol em 5 mL de THF) utilizando-se 4-(fenilazo)-difenilamina como indicador. A formação de uma coloração avermelhada indicou o final da reação e possibilitou o cálculo da concentração da base (normalmente entre 0,6 e 0,7 mol/L).

5.2.9. Preparação da 8-iodo-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-ona (118)



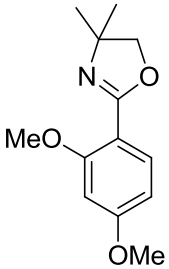
Em um balão devidamente seco, fechado com septo e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMPH, **113**) (0,17 mL – 1,025 mmol) e THF (2 ml). A solução foi resfriada a –78 °C e *n*-BuLi (0,4 mL - 1 mmol) foi lentamente adicionado e a solução ficou sob agitação nessa temperatura por 10 min. Em seguida, a temperatura foi aumentada até 0 °C e a mistura reacional agitada a esta temperatura durante 30 min. TMPMgCl·LiCl (**114**) (0,76 mol/L em THF, 1,3 mL, 1 mmol) foi lentamente adicionada a solução de TMPLi (**115**), retirou-se o banho de gelo e a mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 15 min. Abaixou-se a temperatura da solução para 0 °C e adicionou-se o substrato **91** (0,104 g – 0,5 mmol) dissolvido em THF. A solução ficou sob agitação por 1 h a 0 °C. Adicionou-se iodo metálico (0,127 g – 0,5 mmol) dissolvido em 1 mL de THF e a solução ficou por agitação por mais 12 h. Solução saturada de $NaHSO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila começando com um gradiente de 5% de acetato de etila subindo até 20% fornecendo então 0,092 g (55%) do composto **118** como um sólido branco.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 1,77 (s, 1 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 163,75, 159,41, 156,10, 130,44, 106,07, 104,67, 101,11 55,92, 24,89.

m/z: 334 (12%), 276 (100%), 248 (9%), 233 (14%), 205 (7%), 149 (30%), 134 (16%), 119 (12%), 106 (14%), 91 (16%), 65 (23%), 50 (18%).

5.2.10. Preparação da 2-(2,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-diidrooxazolina (122)



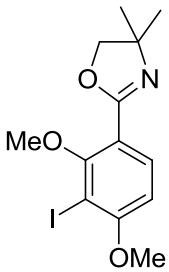
Em um balão, sob agitação e a temperatura ambiente, adicionou-se 30 mL de CH_2Cl_2, em seguida adicionou-se 2-amino-2-metil-1-propanol (**120**) (0,47 mL – 5 mmol), 2,4-dimetoxibenzaldeído (**119**) (0,830 mg – 5 mmol) e por último a peneira molecualr 4 A (7,5 g), a mistura ficou sob agitação durante 14 h então adicionou-se à mistura reacional *N*-bromosuccinamida (0,900 g – 5 mmol), a reação foi mantida sob agitação por mais 30 min. Após este período, a mistura foi filtrada e em seguida lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ e H_2O. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. A purificação foi realizada por coluna flash e foi utilizada como fase móvel hexano : acetato de etila (1:1) fornecendo 0,73 g (62%) do composto **122** sob a forma de um óleo amarelo.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,73 (dd, J_1 = 1 Hz, J_2 = 7,8 Hz, 1 H), 6,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 1,39 (s, 6 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 177,92, 163,14, 161,25, 159,96, 132,75, 104,57, 98,94, 67,13, 56,04, 55,43, 28,30.

m/z: 235 (56%), 220 (100%), 206 (14%), 120 (100%), 177 (14%), 163 (53%), 149 (74%), 135 (51%), 106 (16%), 91 (16%), 77 (25%), 63 (21%), 50 (7%).

5.2.11. Preparação da 2-(3-iodo-2,4-dimetoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-diidroxazolina (124)



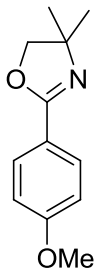
Em um balão seco sob atmosfera de N_2 contendo a oxazolina **122** (0,124 g – 0,5 mmol) em hexano (1,5 mL) adicionou-se *n*-butilítio (C = 2,5 mol/L – 0,52 mL – 1,3 mmol) a 0 ºC. Solução ficou sob agitação a 0 ºC por 2 h. Adicionou-se iodo metálico (0,127 g – 0,5 mmol) dissolvido em 1 mL de THF e a solução ficou por agitação por mais 12 h. Solução saturada de $NaHSO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$ e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (1:1) fornecendo 0,080 g (45%) do composto **124** sob a forma de um óleo amarelo.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 6,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 1,43 (s, 6 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 168,12, 160,49, 132,80, 118,27, 106,46, 85,79, 79,38, 61,70, 56,81, 28,20.

***m/z*:** 361 (46%), 346 (18%), 332 (9%). 318 (20%), 305 (25%), 272 (42%), 261 (23%), 246 (5%), 234 (16%), 218 (2%), 204 (23%), 190 (35%), 174 (30%), 162 (100%), 148 (56%), 132 (28%), 119 (12%), 104 (16%), 91 (16%), 77 (23%), 55 (18%).

5.2.12. Preparação da 2-(4-metoxifenil)-4,4-dimetil-4,5-diidrooxazolina (129)



Em um balão, sob agitação e a temperatura ambiente, adicionou-se 100 mL de CH_2Cl_2, em seguida adicionou-se 2-amino-2-metil-1-propanol (**120**) (2,66 mL – 30 mmol), 4-metoxibenzaldeído (**128**) (3,6 mL – 30 mmol) e por último a peneira

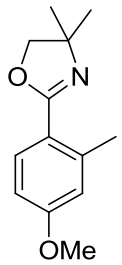
molecualr 4 A (30 g), a mistura ficou sob agitação durante 14 h então adicionou-se à mistura reacional *N*-bromosuccinamida (5,4 g – 30 mmol), a reação foi mantida sob agitação por mais 30 min. Após este período, a mistura foi filtrada e em seguida lavada com solução saturada de $NaHCO_3$ e H_2O. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e o solvente foi rotaevaporado. A purificação foi realizada por coluna flash e foi utilizada como fase móvel hexano : acetato de etila (1:1), fornecendo 3,07 g (50%) de **129** como um líquido amarelo.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,89 (dd, J_1 = 1,7 Hz, J_2 = 9 Hz, 2 H), 6,90 (dd, J_1 = 1,7 Hz, J_2 = 9 Hz, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 1,38 (s, H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 161,97, 131,86, 129,94, 120,44, 113,60, 79,04, 67,36, 55,30, 28,48.

***m/z*:** 205 (14%), 190 (100), 175 (12%), 162 (28%), 147 (2%), 134 (51%), 119 (7%), 103 (7%0, 91 (9%), 77 (9%0, 64 (7%), 41 (12%).

5.2.13. Preparação da 2-(4-metoxi-2-metillfenil)-4,4-dimetil-4,5-diidrooxazolina (127)



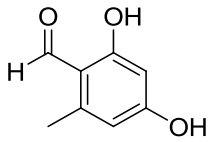
Em um balão seco sob atmosfera de N_2 contendo a oxazolina **129** (0,205 g – 1 mmol mmol) em THF (1,5 mL) adicionou-se *n*-butilítio (C = 1,98 mol/L – 0,55 mL – 1,1 mmol) a -15 ºC. Solução ficou sob agitação a -15 ºC por 3 h. Iodo metano (0,06 mL – 1 mmol) foi adicionado a solução e a reação ficou sob agitação por 12 h. Solução saturada de $NaHSO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (10 ml x 3). A fase orgânica foi seca com MgSO4, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila, iniciando com um gradiente de 10% de acetato de etila até 30%, fornecendo 0,27 g (67%) do composto **127** sob a forma de um líquido amarelo.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,72 (dd, J_1 = 2,03 Hz, J_2 = 6,9 Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H), 6,62 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 162,09, 160,60, 140,29, 131,18 119,83, 116,03, 110,41, 67,30, 54,79, 28,10 21,49.

***m/z*:** 219 (58%), 204 (100%), 188 (7%), 176 (63%), 161 (5%), 148 (42%), 133 (9%), 117 (9%), 105 (12%), 91 (12%), 77 (18%), 65 (5%), 51 (7%), 40 (2%).

5.2.14. Preparação do 2,4-diidroxi-6-metilbenzaldeído (134)



Método 1: Em um balão contendo DMF (3 mL) adicionou-se $POCl_3$ (2 mL) gota a gota mantendo a temperatura a baixo de 10 ºC. A mistura ficou sob agitação magnética por 30 min. Adicionou-se 3,5-diidroxitolueno **133** (2,20 g – 17,7 mmol) em DMF (5mL) lentamente e a mistura ficou sob agitação magnética e temperatura ambiente por 1 h. Adicionou-se solução saturada de NaOAc até 9-10. As fases foram separadas e esperou-se o composto recristalizar. A solução foi filtrada levando a 0,623 g (46%) do compsto **134** sob a forma de um sólido amarelado.

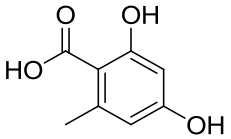
RMN-^{1}H (300 MHz, dimetil sulfóxido-d_6) *δ* (ppm) 10,01 (s, 1H), 6,18 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,09 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 2,43 (s, 1H).

RMN-^{13}C(125 MHz, dimetil sulfóxido-d_6) *δ* (ppm) 197,84, 171,04, 170,59, 149,78, 117,53, 116,13, 105,40, 23,65.

m/z: 152 (58%), 151 (100%), 134 (3%), 123 (6%), 106 (9%), 95 (9%), 77 (9%), 69 (21%)

Método 2: Em um balão contendo DMF (3 mL) adicionou-se $POCl_3$ (2 mL) gota a gota e ligou-se o ultrassom. Após 1 min de cavitação a solução ficou avermelhada. Adicionou-se então 3,5-dihidroxitolueno **133** (2,20g – 17,7 mmol) em diclorometano (4,44 mL) e DMF (1mL) e a solução ficou 10 min sob cavitação. Neutralizou-se a mistura com solução saturada de NaOAc. As fases foram separadas e esperou-se o composto recristalizar. O sólido formado foi filtrado fornecendo 1,865 g (70%) de **134** sob a forma de um sólido amarelado. Os dados espectroscópicos obtidos foram compatíveis aos observados na metodologia 1.

5.2.15. Preparação do ácido 2,4-diidroxi-6-metilbenzóico (132)

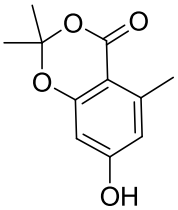


NaH_2PO_4 (3,9 g – 32,7 mmol) dissolvido em 5 mL de água foi adicionado a uma solução do aldeído **134** (1,9 g – 12,5 mmol) em DMSO (5 mL), THF (5 mL) e água (15 mL) a 0 ºC. Posteriormente adicionou-se uma solução de $NaClO_2$ (2,8 g – 31 mmol) e a mistura resultante ficou sob agitação magnética a temperatura ambiente por 12 h. A mistura reacional foi diluída em solução saturada de Na_2CO_3 (15 mL) e extraída com acetato de etila. A fase aquosa foi acidificada até pH 1 e guardada a 0 ºC por 12 h. A solução foi filtrada levando à 1,690 g (80%) de **132** sob a forma de um sólido branco.

RMN-^{1}H (400 MHz, dimetil sulfóxido-d$_6$) *δ* (ppm) 11,03 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,19 (s, 1H).

RMN-^{13}C(125 MHz, dimetil sulfóxido-d$_6$) *δ* (ppm) 178,50, 169,65, 167,18, 148,08, 116,19, 105,17, 28,70.

5.2.16. Preparação da 7-hidroxi-2,2,5-trimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona (135)



Metodologia 1: Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2, adicionou-se ácido 2,4-diidroxi-6-metilbenzóico (**132**) (1 g – 5,94 mmol), dimetilaminopiridina (0,067 g – 0,55 mmol) e acetona (0,6 mL – 8,2 mmol) em 4 mL de dimetoxietano, esta solução foi resfriada em banho de gelo, e em seguida adicionou-se uma solução de cloreto de tionila (0,64 mL – 8,84 mmol) em dimetoxietano. A solução resultante ficou sob agitação magnética e temperatura ambiente por 2,5 h. Solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (1:1) fornecendo então 0,247 g (20%) do composto **135** como um sólido branco.

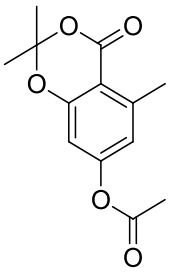
RMN-^{1}H (300 MHz, dimetil sulfóxido-d$_6$) *δ* (ppm) 6,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,60 (s, 6H).

RMN-^{13}C(125 MHz, dimetil sulfóxido-d$_6$) δ (ppm) 167,64, 163,71, 162,46, 148,73, 117,87, 108,70, 107,47, 105,01, 29,22, 25,86.

m/z: 208 (12%), 165 (2%), 150 (100%), 122 (60%), 109 (2%), 94 (23%), 77 (5%), 66 (23%), 43 (16%).

Metodologia 2: Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 adicionou-se ácido 2,4-diidroxi-6-metilbenzóico (**132**) (0,450 g – 2,7 mmol) em ácido trifluoroacético (4 mL – 52,2 mmol). O balão reacional foi resfriado a 0º C e adicionou-se anidrido trifluoroacético (2,5 mL – 34 mmol) e acetona (0,5 mL – 6,5 mmol). A mistura foi aquecida lentamente até a temperatura ambiente e, em seguida, agitada por 24 h. Adicionou-se então tolueno à mistura e concentrou-se a amostra no rotaevaporador. Redissolveu-se a amostra em acetato de etila. Solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila iniciando com um gradiente de 10% de acetato de etila subindo até 50% fornecendo então 0,235 g (40%) do composto **135** como um sólido branco. Os dados espectroscópicos obtidos foram compatíveis aos observados na metodologia 1.

5.2.17. Preparação do 2,2,5-trimetil-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]dioxin-7-il acetato (136)



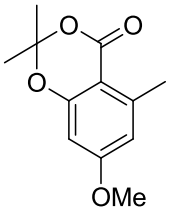
Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 adicionou-se ácido 2,4-diidroxi-6-metilbenzóico (**132**) (0,336 g – 2 mmol), anidrido acético (2,35 mL – 25,7 mmol) acetona (1 mL – 15 mmol) e ácido sulfúrico (0,006 mL) a 0 °C. A solução ficou a 0 °C por 20 h. Solução saturada de $NaHCO_3$ foi adicionada gota a gota. Duas fases foram

separadas e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (30 ml x 3). A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (9 : 1) fornecendo então 0,175 g (35%) do composto **136** como um sólido branco.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 6,69 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,71 (s, 6H).

RMN-^{13}C(100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 167,43, 158,9, 156,96, 154,28, 144,42, 118,02, 107,40, 104,49, 26,66, 21,19, 20,15.

5.2.18. Preparação da 7-metoxi-2,2,5-trimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona (137)



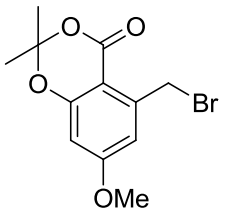
7-hidroxi-2,2,5-trimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona (**135**) (0,345 g – 1,65 mmol) foi dissovida em acetona (5 mL). Adicionou-se K_2CO_3 (0,621 g – 4,5 mmol) e iodometano (0,1 mL – 3,3 mmol) gota a gota. Após 8 h de agitação magnética, refluxo e atmosfera inerte, água (5 mL) e acetato de etila (5 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada da fase aquosa e lavada com água, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila (8:2) fornecendo então 0,293 g (80%) do composto **137** como um sólido branco.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 6,46 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 3Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,70 (s, 6H)

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 164,71, 160,48, 158,92, 145,39, 112,77, 105,29, 104, 99, 99,23, 55,51, 25,67, 22,32.

***m/z*:** 222 (12%), 164 (100%), 136 (51%), 121 (12%), 108 (7%), 93 (16%), 77 (7%), 65 (9%).

5.2.19. Preparação do 5-(bromometil)-7-metoxi-2,2-dimetil-4H-benzo[d][1,3]dioxin-4-one (131)



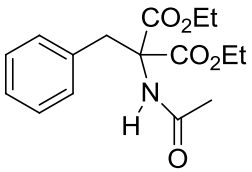
Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 contendo 7-metoxi-2,2,5-trimetil-benzo[1,3]dioxin-4-ona (**137**) (0,222 g – 1 mmol) em tetracloreto de carbono (10 mL) adicionou-se *N*-bromosuccinamida (0,090 g – 0,5 mmol) e peróxido de dibenzoíla (2 mg). A solução resultante ficou sob agitação magnética e refluxo por 3 h e adicionou-se novamente mais 0,090 g de NBS e 2 mg de peróxido de dibenzoíla. A solução resultante ficou sob agitação magnética e refluxo por mais 3 h. A mistura reacional foi filtrada e evaporada e redilssolvida em acetato de etila. A fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, filtrada novamente e concentrada. A análise do CG/EM nos mostrou a presença de um composto bromado. O resíduo foi purificado por coluna cromatográfica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato de etila, iniciando com um gradiente de 0% de acetato de etila subindo até 20%, fornecendo então 0,213 g (71%) do composto **131** como um sólido branco.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 131: 6,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 1,72 (s, 6H).

RMN-^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm) 131: 164,96, 159,61, 159,27, 143,40, 113,51, 105,51, 101,47, 56,76, 31,13, 25,59.

m/z: 300 (6%), 244 (54%), 181 (9%), 163 (54%), 135 (100%), 107 (12%), 92 (21%), 77 (24%), 64 (18%).

5.2.20. Preparação do dietil 2-acetamido-2-benzilmalonato (140)



Método 1: Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 contendo etóxio de sódio (0,068 g – 1 mmol) dissolvoido em etanol (5 mL) adicionou-se acetamidomalonato de dietila (**43**) (0,217 g – 1 mmol) dissolvido em etanol (2 mL) mantendo a temperatura entre 10-15 °C seguido da adição de brometo de benzila (**139**) (0,12 mL

– 1 mmol) dissolvido em etanol (1 mL). A solução resultante ficou sob agitação magnética e refluxo por 4 h. A mistura reacional foi concentrada. Após adição de água (10 mL) a mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato, iniciando com um gradiente de 10% de acetato de etila subindo até 50%, levando a obtenção de 0,063 g (20,5%) do composto **140** sob a forma de um sólido branco.

RMN-^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 7,27-7,24 (m, 3H), 7,02-6,99 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 168,08, 166,51, 134,21, 128,84, 127,31, 126,19, 60,17, 61,65, 36,78, 22,03, 13,01.

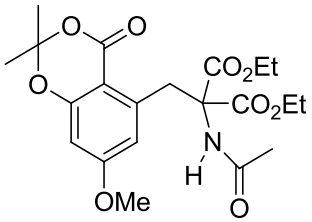
m/z: 307 (2%), 248 (81%), 234 (18%), 219 (5%), 204 (25%), 192 (74%0, 174 (88%), 158 (50%), 146 (23%), 130 (35%), 118 (81%), 91 (100%), 74 (7%), 65 (16%), 43 (81%).

Método 2: Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 contendo hidreto de sódio 60% (0,040 g – 1 mmol) dissolvoido em DMF (1mL) adicionou-se acetamidomalonato de dietila (**43**) (0,217 g – 1 mmol) dissolvido em DMF (1 mL) mantendo a temperatura entre 10-15 °C seguido da adição de brometo de benzila (**139**) (0,12 mL – 1 mmol) dissolvido em DMF (1 mL). A solução resultante ficou sob agitação magnética e 100 °C por 4 h. Após adição de água (10 mL) a mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando como fase móvel hexano x acetato, iniciando com um gradiente de 10% de acetato de etila subindo até 50%, levando a obtenção de 0,144 g (47%) do composto **140** sob a forma de um sólido branco. Os dados espectroscópicos obtidos foram compatíveis aos observados na metodologia 1.

Método 3: Em um frasco especial para reações em microondas adicionou-se brometo de benzila (**139**) (0,24 mL – 2 mmol) em acetonitrila (10 mL), acetamidomalonato de dietila (**43**) (0,217 g – 1 mmol) e carbonato de césio (0,652 g – 2 mmol). A mistura reacional ficou sob irradiação no microondas a 130 °C por 90

min. A mistura reacional foi concentrada. Após adição de água (10 mL) a mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando como fase móvel hexano : acetato (1:1) resultando na obtenção de 0,257 g (84%) do composto **140** sob a forma de um sólido branco. Os dados espectroscópicos obtidos foram compatíveis aos observados na metodologia 1.

5.2.21. Preparação do dietil 2-acetamido-2-((7-metoxi-2,2-dimetil-4-oxo-4H-benzo[d][1,3]dioxin-5-metilmalonato (141).



Em um balão sob agitação e atmosfera de N_2 contendo hidreto de sódio 60% (0,040 g – 1 mmol) dissolvoido em DMF (1mL) adicionou-se acetamidomalonato de dietila (**43**) (0,217 g – 1 mmol) dissolvido em DMF (1 mL) mantendo a temperatura entre 10-15 °C seguido da adição do composto **132** (0,3 g – 1 mmol) dissolvido em DMF (1 mL). A solução resultante ficou sob agitação magnética e 100 °C por 4 h. Após adição de água (10 mL) a mistura foi extraída com acetato de etila (30 mL x 3). A fase orgânica foi lavada com água, seca com $MgSO_4$, filtrada e concentrada. O material bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica flash utilizando um gradiente de polaridade entre hexano : acetato (9:1, 4:1, 7:3, 1:1, 2:3) resultando na obtenção de 0,166 g (38%) do composto **142** sob a forma de um óleo amarelo.

RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 6,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 6,37 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 4,28 (m, 4H), 4,20 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,70 (s, 6H), 1,29 (t, *J* = 7,0 Hz, 6 H).

RMN-^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) *δ* (ppm): 168,18, 167,10, 165,39, 157,70, 140,49, 114,20, 105,00, 103,99, 99,77, 65,01, 61,65, 54,58, 34,16, 24,59, 21,78, 12,84.

m/z: 437 (5%), 337 (65%), 322 (9%), 305 (12%), 264 (100%), 248 (14%), 218 (21%), 192 (95%), 174 (7%), 164 (32%), 135 (7%).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDRWES, P. C.; BECK, T.; FRASER, B. H.; JUNK, P. C.; MASSI, M.; MOUBARAKI, B.; MURRAY, K. S.; SILBERSTEIN, M. Functionalised β-diketonate polynuclear lanthanoid hydroxo clusters: synthesis, characterisation, and magnetic properties. **Polyhedron**, v. 28, p. 2123-2130, 2009.

ARMEGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L.; **Purification of Laboratory Chemicals**. 5th ed. Boodmin: MPG Books, 2003.

BALDWIN, J. E.; ADLINGTON, R. M.; O' NEIL, I. A.; SCHOFIELD, C.; SPIVEY, A. C.; SWEENEY, J. B. The ring opening of aziridine-2-carboxylate esters with organometallic reagents. **Journal of Chemical Society, Chemcal Communicatios**, p. 1852-1854, 1989.

BALDWIN, J. E.; SPIVEY, A. C.; SCHOFIELD, C. J.; SWEENEY, J. B. Amino acid synthesis via ring ***o***pening of N sulphonyl aziridine-z carboxylate esters with organometallic reagents. **Tetrahedron**, v. 49, n. 28, p. 6309-6330, 1993**.**

BARBOSA, J. C. S.; SERRA, A. A. Ultra som (I): influência do ultra som na química. **Química Nova**, v. 15, p. 302-316, 1992.

BATISTA, J. H. C.; SANTOS, F. M.; BOZZINI, L. A.; VESSECHHI, R.; OLIVEIRA, A. R. M.; CLOSOSKI, G, C. Directed functionalization of halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl·LiCl. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 967-977, 2015.

BLASBERG, F.; BOLTE, M.; WAGNER, M.; LERNER, H. M. An approach to pin down the solid-state structure of the “turbo grignard”. **Organometallics**, v. 31, p. 1001-1005, 2012.

BOUDIER, A.; BROMM, L. O.; LOTZ, M.; KNOCHEL, P. New applications of polyfunctional organometallic compounds in organic synthesis. **Angewante Chemie International Edition**, v. 39, n. 24, p. 4414-4435, 2000.

BURGAUD, B. G. M.; HORWELL, D. C.; PADOVA, A.; PRITCHARD, M. C. Regioselective nucleophilic ring opening reactions of 2,2-disubstituted Aziridines - the asymmetric synthesis of α,α-disubstituted amino acids. **Tetrahedron**, v. 52. n. 40, p. 13035-13050, 1996.

CALÍ, P.; BEGTRUP, M. Synthesis of arylglycines by reaction of diethyl N-boc-iminomalonate with organomagnesium reagents. **Synthesis.** n. 1, p. 63–66, 2001.

CAROLINO, R. O.; BELEBONI, R. O.; PIZZO, A. B.; VECCHIO, F. D.; GARCIA-CAIRASCO, N.; MOYSES-NETO, N.; SANTOS, W. F.; COUTINHO-NETTO, J. Convulsant activity and neurochemical alterations induced by a fraction obtained from fruit *Averrhoa carambola.* **Neurochemitry International**, v. 46, p. 523-531, 2005.

CHAKRABORTY, T. K.; HUSSAIN, K., A.; REDDY, G. V. α-Phenylglycerol as chiral auxiliary in diasterosselective strecker synthesis of α-amino acids. **Tetrahedron**. v. 51, n. 33, p. 9179-9190, 1995.

CHEVALLIER, F.; MONGIN, F. Functionalization of diazines and benzo derivatives through deprotonated intermediates. **Chemical Society Reviews**, v. 37, p. 595-609, 2008.

CHURCH, N. J.; YOUNG, D. W. Synthesis of α-amino acids by ring opening of aziridine-2-carboxylates with carbon nucleophiles. **Tetrahedron Letters**, v. 36, n. 1, p. 151-154, 1995.

CLINET, J. C.; DUNACH, E.; VOLHARDT, K. P. C. Practical, cobalt-mediated, diastereoselective synthesis of the 11-(trimethylsilyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),8(14),9(11)-pentaene nucleus: a novel steroid intermediate first observation of hindered rotation in a vinyltrimethylsilane. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, p. 6710-6712, 1983.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. Direct magnesiation of polyfunctionalized arenes and heteroarenes using (TMP)2Mg·2LiCl. . **Angewante Chemie International Edition**, v. 46, p. 7681 –7684, 2007.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. KRASOVSKIY, A., KRASOVISKAYA, V. **Preparation and use of magnesium amides.** Patent WO2008087057 (A1), 2008.

CLOSOSKI, G. C.; ROHBOGNER, C. J.; KNOCHEL, P. A general method for meta and para functionalization of arenes using (TMP)2Mg·2 LiCl. . **Angewante Chemie International Edition**, v. 47, n. 8, p. 1503-1507, 2008.

COATES, G. C.; WADE. K. **Organometallic Compounds.** London, Methuen, v. 1, 1967.

EATON, P. E.; CUNKLE, G. T.; MARCHIORO, G.; MARTIN, R. M. Reverse transmetalation: a strategy for obtaining certain otherwise difficultly accessible organometallics. **Journal of the American Chemical Society**, v. 109, p. 948-949, 1987.

EATON, P. E.; DANIELS, R. G.; CASUCCI, D.; CUNKLE, G. T.; ENGEL, P. Amide activation for cyclopropane ortho-lithiation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 52, p. 2100-2102, 1987.

EATON, P. E.; MARTIN, R. M. Transmetalation and reverse transmetalation on ortho-activated aromatic compounds: a direct route to o,o-disubstituted benzenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 53, p. 2728-2732, 1988.

EIS, M. J.; GANEM, B. BF3-etherate promoted alkylation of aziridines with organocopper reagents: a new synthesis of amines. **Tetrahedron Letters**, v. 26, n. 9, p. 1153 -1156, 1985.

EVANS, D. A.; FAUL, M. M.; BILODEAU, M. T.; ANDERSON, B. A.; BARNERS, D. M. Bis(oxazoline)-copper complexes as chiral catalysts for the anantioselective aziridination of olefins. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, p. 5328-5329, 1993.

EVANS, D. A.; FAUL, M. M.; BILODEAU, M. T. Development of the copper-catalyzed olefin aziridination reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 116, p. 2742-2753, 1994.

FRANKLAND, E. Ueber die isolirung der organischen radicale**. European Journal of Organic Chemistry**, v. 71, p. 171-213, 1849.

FERREIRA, P. M. T.; MAIA, H. L. S.; MONTEIRO, L. S.; SACRAMENTO, J. High yielding synthesis of dehydroamino acid and dehydropeptide derivatives. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 3697–3703, 1999.

GARATTINI, S. Glutamic acid, twenty years later. **Journal of Nutrition**, v. 130, p. 901-909, 2000.

GARCIA-CAIRASCO, N.; MOYSES-NETO, M.; VECCHIO, F.; OLIVEIRA, J. A. C.; SANTOS, F. L.; CASTRO, O. W.; ARISI, G. M.; DANTAS, M.; CAROLINO, R. O. G.; COUTINHO-NETTO, J.; DAGOSTIN, A. L. A.; RODRIGUES, M. C. A.; LEÃO, R. M.; QUINTILINO, S. A. P.; SILVA, L. F.; GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Elucidating the neurotoxicity of the star fruit. **Angewante Chemie International Edition**, v. 52, p. 1-5, 2013.

GOLEBIOWSKI, A.; WHITEHOUSE, D.; BECKETT, R. P.; ZANDT, M. V.; JI, M. K .; RYDER, T. R.; JAGDMANN, E.; ANDREOLI, M.; LEE, Y.; SHEELER, R.; CONWAY, B.; OLCZAK, J.; MAZUR, M.; CZESTKOWSKI, W.; PIOTROWSKA, W,.; COUSIDO-SIAH, A.; RUIZ, F. X.; MITSCHLER, A.; PODJAMY, A.; SCHOETER, H. Synthesis of quaternary α-amino acid-based arginase inhibitors via the ugi reaction. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 4837-4841, 2013.

GRIGNARD, V. Sur quelques nouyelles cobinasions organometaliques du magnesium et leur application à des syntheses d' alcools et d' hydrocarbures. **Comptes Rendus Chimie**, v. 130, p. 1322, 1990.

HADFIELD, A.; SCHWEITZER, H.; TROVA, M. P.; GREEN, K. Practical, large-scale synthesis of 2,2-dimethyl-5-hydroxy-4-oxo-benzo-1,4-dioxin. **Synthetic Communications**, v. 24, p. 1025-1028, 2006.

HAAS, D. W.; FESSEL, W. J.; DELAPENHA, R. A.; KESSLER, H. Therapy with efavirenz plus indinavir in patients with extensive prior nucleoside reverse-transcriptase inhibitor experience: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 183, p. 392-400, 2001.

HASSNER, A.; KASCHERES, A. Competitive attack of nucleophiles at ring carbon vs carbonyl reactions of aziridinecarbamates. **Tetrahedron Letters**, v. 11, n. 53, p. 4623- 4626, 1970.

HATA , T., SANO , R., SUGAWARA , Y., MATSUMAE , A., KANAMORI , K., SHIMA , T., Hoshi , T. *J.* Characterization of a mitomycin-binding drug resistance mechanism from the producing organism, *Streptomyces lavendulae.* **Antibiotics**, v. 9, n. 4, p. 141 – 146, 1956.

HENDERSON, K. W.; KERR, W. J. Magnesium bisamides as reagents in synthesis. **Chemistry - A European Journal**, v. 7, n. 16, p. 3430-3437, 2001.

HOLLOWAY, G. A.; HUGEL, H. M.; RIZZACASA M. A. formal total synthesis of salicylihalamides A and B **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, 2200-2204, 2003.

HU, X. E. Nucleophilic ring opening of aziridine. **Tetrahedron**. v. 60, n. 12, p. 2701-2743. 2004.

ILA, H.; BARON, O.; WAGNER, A. J.; KNOCHEL, P. Functionalized magnesium organometallics as versatile intermediates for the synthesis of polyfunctional heterocycles. **Chemical Communications**, p. 583-593, 2006.

ISLAN, Md. S.; KITAGAWA, M.; IMOTO, M.; KITAHARA, T.; WATANABE, H. Synthesis of gerfelin and related analogous compounds. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, v. 70, n. 10, p. 2523-2528, 2006.

ISMAIL, F. M. D.; LEVITSKY, D. O.; DEMBITSTY, V. M. Aziridine alkaloids as potential therapeutic agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 9, p. 3373-3387, 2009.

JENKINS, P. R. **Organometallic Reagents In Synthesis.** Oxford, Oxford Chemistry Primers, 1991.

JENSEN, A. E.; DOHLE, W.; SAPOUNTZIS, I.; LINDSAY, D. M.; VU, V. A.;, KNOCHEL, P. Preparation and reactions of functionalized arylmagnesium reagents. **Synthesis**. p. 565-569, 2002.

KANHAL, M.; K.; GREWELL, D.; SUNG, S.; EEUWEN, J. V. Ultrasound applications in wastewater sludge pretreatment: a review. **Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences**, v. 37, p. 277-313, 2007.

KAMISUKI, S.; TAKAHASHI, S.; MIZUSHISa, Y.; HANASHIMA, S.; KURAMOCHI, K.; KOBAYASHI, S.; SAKAGUSHI, K.; NAKATA, T.; SUGUWARA, F. Total synthesis of dehydroaltenusi. **Tetrahedron**, v. 60, n. 27, p. 5695-5700, 2004.

KAYSER, O.; LATTÈ, K.; KOLODZIEJ, H.; HAMMERSCHMIDT, H-J. Composition of the essential oils of *Pelargonium sidoides* DC. and *Pelargonium reniforme* Curt. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 13, p. 209-212, 1998.

KNOCHEL, P. A flash of magnesium. **Nature Chemistry**, v. 1, p. 740, 2009.

KNOCHEL, P.; DOHLE, W.; GOMMERMANN, N.; KNEISEL, F. F.; KOPP, F.; KORN, T.; SAPOUNTZIS, I.; Vu, V. A. Highly functionalized organomagnesium reagents

prepared through halogen–metal exchange. **Angewante Chemie International Edition**, v. 42, n. 36. p. 4302-4320, 2003.

KNOCHEL, P.; KRASOVDKIY, A.; SAPOUNTZIS, I. **Handbook of Functionalized Organometallics.** Weinheim, Wiley- VCH, Weinheim, v. 1, **2005**.

KOSTRZEWA, R., M.; NOWAK, P.; KOSTREWA, J., P.; KOSTRZEWA, R. ,A.; BRUS, R. Peculiaties of L-DOPA treatment of parkinsons disease. **Amino Acids**, v. 28, n. 2, p. 157–164, 2005.
KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. A LiCl-mediated Br/Mg exchange reaction for the preparation of functionalized aryl- and heteroarylmagnesium compounds from organic bromides. **Angewante Chemie International Edition**, v. 43, p. 3333-3336, 2004.

KRASOVSKIY, A.; KRASOVSKAYA, V.; KNOCHEL, P. Mixed Mg/Li amides of the type $R_2NMgCl{\cdot}LiCl$ as highly efficient bases for the regioselective generation of functionalized aryl and heteroaryl magnesium compounds **Angewante Chemie International Edition**, v. 45, n. 18, p. 2958-2961, 2006.

KRASOVSKIY, A.; STRAUB, B. F.; KNOCHEL, P. Highly efficient reagents for Br/Mg exchange. **Angewante Chemie International Edition**, v. 45, p. 159-162, **2006**.

KROGSGAARD-LARSEN, P.; NIELSEN, E.; CURTIST, D. R. Ibotenic acid analogues: synthesis and biological and in vitro activity of conformationally restricted agonists at central excitatory amino acid receptors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, p. 585-591, 1984.

LEUCHTENBERGER, W., HUTHMACHER, K.; DRAUZ, K. Biotechnological production of amino acids and derivatives: current status and prospects. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 69, p. 1-8, 2005.

LI, J. J.; JOHNSON, D. S.; SLISKOVIC, D. R.; ROTH, B. D. **Contemporary Drug Synthesis**, New Jersey, Wiley, 2004.

L'HELGOUAL'CH, J-M.; SEGGIO, A.; CHEVALLIER, F.; YONEHARA, M.; JEANNEAU, E.; UCHIYAMA, M.; MONGIN, F. Deprotonative metalation of five-membered aromatic heterocycles using mixed lithium−zinc species. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 1, p. 177-183, 2008.

MAJUMDAR, K. C.; CHATTOPADHYAY, S. K. **Heterocycles in Natural Product Synthesis**, Wiley-VCH, 2011.

MARTIN, L. C.; CARAMORI, J. S.T.; BARRETTI, P.; SOARES, V. A. Soluços intratável desencadeado por ingestão de carambola (*Averrhoa carambola*) em portadores de insuficiência renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 15, p. 92-94, 1993.

MC COUL, W.; DAVIS, F. A. Recent synthetic applications of chiral aziridines. **Synthesis**, N. 10, p. 1347-1365, 2000.

MOCHATTA, A. B.; STRAUB B. F.; OESTREICH, M. Oxygen donor-mediated equilibration of diastereomeric alkene-palladium(II) intermediates in enantioselective desymmetrizing heck cyclizations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, p. 13455-13463, 2007.

MOHAPATRA, D. K.; REDDY, D. S.; MALLAMPUDI, A.; YADAV, J. S. Stereoselective total syntheses of paecilomycins E and F through a protecting group directed diastereoselective intermolecular Nozaki–Hiyama–Kishi (NHK) reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5023–5032, 2014.

MOYSES-NETO, M.; CAROLINO. R. O.; LOPES, N. P.; GARCIA-CAIRASCO, N. **Clinical Nephrotoxins Renal Injury from Drugs and Chemicals**. Dordrecht, Ed. Springer, 3ª Ed., p. 901-912, 2008.

MOYSES-NETO, M.; COSTA, J. A. C.; GARCIA-CAIRASCO, N.; COUTINHO-NETTO, J.; NAKAGAWA, B.; Dantas, M. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in 32 uraemic patients: treatment and outcome. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 18, p. 120-125, 2003.

MOYSES-NETO, M.; ROBL, F.; COUTINHO-NETTO, J. Intoxication by star fruit (*Averrhoa carambola*) in six dialisys patients?. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 13, p. 570-572, 1998.

MUIR, C. K,; LAM, C. K. Depressant action of *Averrhoa carambola*. **Medical Journal of Malaysia**, v. 34, p. 279-280, 1980.

MULLET, P.; NURY, P. Desymmetrization of meso-N-sulfonylaziridines with chiral nonracemic nucleophiles and bases. **Helvetica Chimica Acta**, v. 84, p. 662-667, 2001.

MULVEY, R. E.; MONGIN, F.; UCHIYAMA, M.; KONDO, Y. Deprotonative metalation using ate compounds: synergy, synthesis, and structure building. **Angewante Chemie International Edition**, v. 46, p. 3802-3824, 2007.

NADIR, U. K.; SINGH, A. Synthesis of functionalized N-arylsulfonyl aziridines from α,β-unsaturated esters, amides, ketones, and nitriles Using N,N-dichloroarylsulfonamides as nitrogen source. **Synthetc communications**, v. 34, n. 7, p. 1337-1347, 2004.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Lehninger: Princípios de Bioquímica**, 4a. Edição, Editora Sarvier, p. 74-113, 2006.

NENAJDENKO, V. G.; KARPOV, A. S.; BALENKOVA, E, S. A new convenient approach to chiral β-aryl(heteroaryl)alkylamines. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 12, n. 18, p. 2517-2527, 2001.

NICOLAOU, K. C.; VOURLOUMIS, D.; WINSSINGER, N.; BARAN, P. S. The art and science of total Synthesis at the dawn of the twenty-first century. **Angewante Chemie International Edition**, v. 39, p. 44, 2000.

NICOLAOU, K. C.; RODRÍGUEZ, R. M.; MITCHELL, H. J.; SUZUKI, H.; Fylaktakidou, K. C.; Baudoin, O.; van Delft, F. L. Total synthesis of everninomicin 13,384-1—Part 1: Retrosynthetic Analysis and Synthesis of the $A_1B(A)C$ Fragment. **Chemistry - A European Journal**, v. 6, p. 3095 – 3115, 2006.

NICOLAOU, K. C.; SNYDER, S. A.; MONTAGNON, T.; VASSILIKOGIANNAKIS, G. E. The diels–alder reaction in total synthesis. **Angewante Chemie International Edition**, v. 41, p. 1668, 2002.

OMAE. **Application of Organometallic Compounds**. New York, Wiley, 1999.
OSBORN, H., M., I.; SWEENEY, J. The asymmetric synthesis of aziridines. **Tetrahedron Asymmetry**, v. 8, n. 11, p. 1693 – 1715, 1997.

PATTERDEN, L. C., WYBROW, R. A. J.; SMITH, S. A.; HARRYTI, J. P. A. A [3 + 3] annelation approach to tetrahydropyridines. **Organic Letters**, v. 8, n. 14, p. 3089-3091, 2006.

QUINTILIANO, S. A. P.; SILVA, L. F. Practical synthesis of a functionalized 1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 3808-3810, 2012.

ROHBOGNER, C. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHEL, P. A general method for *meta* and *para* functionalization of arenes using $(TMP)_2Mg{\cdot}2\,LiCl$. **Angewante Chemie International Edition**, v. 47, p. 1503-1507, 2008.

ROHBOGNER, C. J.; WAGNER, A. J.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHEL, P. Magnesiation of weakly activated arenes using $(TMP)_2Mg{\cdot}2\,LiCl$: synthesis of tert-butyl ethyl phthalate. **Organic Synthesis**, v. 86, p. 374-384, 2009.

ROHBOGNER, C. J.; WUHDERLICH, S. H.; CLOSOSKI, G. C.; KNOCHEL, P. New mixed Li/Mg- and Li/Mg/Zn-amides for the chemoselective metallation of arenes and heteroarenes. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 1781-1795, 2009.

RUSSEL, G.; DUSHIN, R. G.; DANISHESKY, S. J. Total syntheses of KS-501, KS-502, and their enantiomers. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, p. 655-659, 1992.

SCHWEKENDIEK, K.; GLORIUS, F. Efficient oxidative synthesis of 2-oxazolines. **Synthesis.** v. 18, p. 2996-3002, 2006.

SMITH, M. B., **Organic Synthesis**, New York, Mcgraw-Hill, 1994**.**

SNIECKUS, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and o-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 6, p. 879-933, 1990.

STEGINK, L., D. The aspartmame story: a model for the clinical testing of a food additive. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 46, p. 204–215. 1987.

SUHARTONO, M.; WEIDLICH, M.; STEIN, T.; KARAS, M.; DÜRNER, G.; GÖBEL, M. W. Synthesis of non-natural aromatic α-amino acids by a Heck reaction. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 9, p. 1608-1614, 2008.

TAHARA, N.; FUKUDA, T.; IWAO, M. Optional ortho and lateral lithiations of 4,4-dimethyl-2-(o-tolyl)oxazolines. **Tetrahedron Letters**, v. 43, n. 43, p. 9069-9072, 2002.

THOMAS, G. G.; MEYERS, A. I. The cemistry of 2-oxazolines (1985–present) **Tetrehedron**, v. 50, n. 8, p. 2297-2360, 1994.
THIEM, A.; NICKEL, K.; NEIS, U. The use of ultrasound to accelerate the anaerobic digestion of sewage sludge. **Water Science and Technology**, v. 36, n. 11, p. 121-128, 1997.

THOMPSON, A.; CORLEY, E. G.; HUNTINGTON, M. F.; GRABOWSKI, E. J. J.; REMENAR, J. F.; COLLUM, D. B. Lithium ephedrate-mediated addition of a lithium acetylide to a ketone: solution structures and relative reactivities of mixed aggregates underlying the high enantioselectivities. **Journal of the American Chemical Society**, v. 120, p. 2028-2038, 1998.

TURK, A.; PLÉ, N.; MONGIN, F.; QUÉGUINER, G. Advances in the directed metallation of azines and diazines (pyridines, pyrimidines, pyrazines, pyridazines, quinolines, benzodiazines and carbolines). Part 2: metallation of pyrimidines, pyrazines, pyridazines and penzodiazines. **Tetrahedron**, v. 57, n. 21, p. 4489-4505, 2001.

TURNER, E., H.; LOFTIS, J., M.; BLACKWELL, A., D. Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hidroxytryptophan. **Pharmacology &** Therapeutics, v. 109, n. 3, p. 325–338. 2006.

UGI, I.; WERNER, B.; DOMLING, A. The chemistry of Isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. **Molecules**, v. 8, p. 53-66, 2003.

WAGNER, I.; MUSSO, H. New naturally occurring amino acids **Angewante Chemie International Edition**, v. 22, n. 11, p. 816-828, 1983.

WAKAKI , S., MARUMO , H., TOMIOKA , K., SHIMIZU , G., KATO , E., KAMADA , H., KUDO , S., FUJIMOTO, T. Isolation of a new fractions of antitumor mitomycins. **Antibiotics and Chemotherapy**, v. 8 , p. 228 – 232, 1958.

WANG, J.; LIU, X.; FENG, X. Asymetric strecker reaction. **Chemical** Reviews, v. 111, p. 6947-6983, 2011.

WANG, P.; ZHANG, Z.; YU, B. Total synthesis of CRM646-A and -B, two fungal glucuronides with potent heparinase inhibition activities. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, p. 8884-8889, 2005.

WANG, X. J.; ZHANG, F.; LIU, J. T. Asymetric synthesis of β,β-difluoroamino acids via cross-coupling and strecker reactions. **Tetrahedron**, v. 64, p. 1731-1735, 2008.

WU, Y. C.; ZHU, J. Asymmetric total syntheses of (-)-renieramycin M and G and (-)-jorumycin using aziridine as a lynchpin. **Organic Letters**, v. 11, p. 5558-5561, 2009.

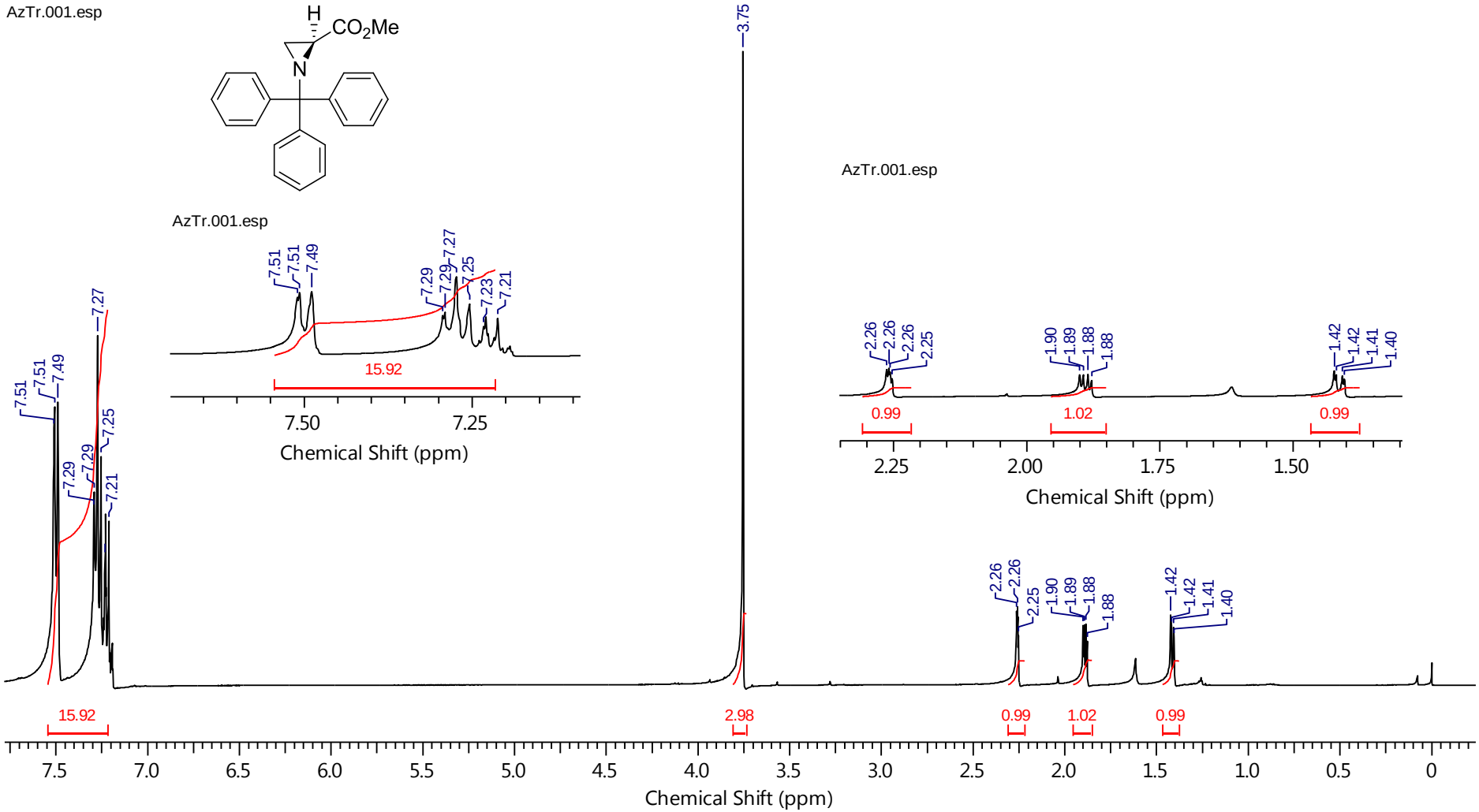
XIE, L.; TAKEUCHI, Y.; COSENTINO, L. M.; McPHAIL, A. T.; LEE, K-H. Anti-AIDS agents. Synthesis and anti-HIV activity of disubstituted (3‘*R*,4‘*R*)-3‘,4‘-Di-*O*-(*S*)-camphanoyl-(+)-*cis*-khellactone Analogues. **Journal of Medicinal** Chemistry, v. 44, p. 664 – 671, 2001.

YOUNG, D. D.; TORRES-KOLBUS, J.; DEITERS, A. Microwave-assisted synthesis of unnatural amino acids. **Bioorganic & Medicinal Chemistry** Letters, v. 18, p. 5478-5480, 2008.

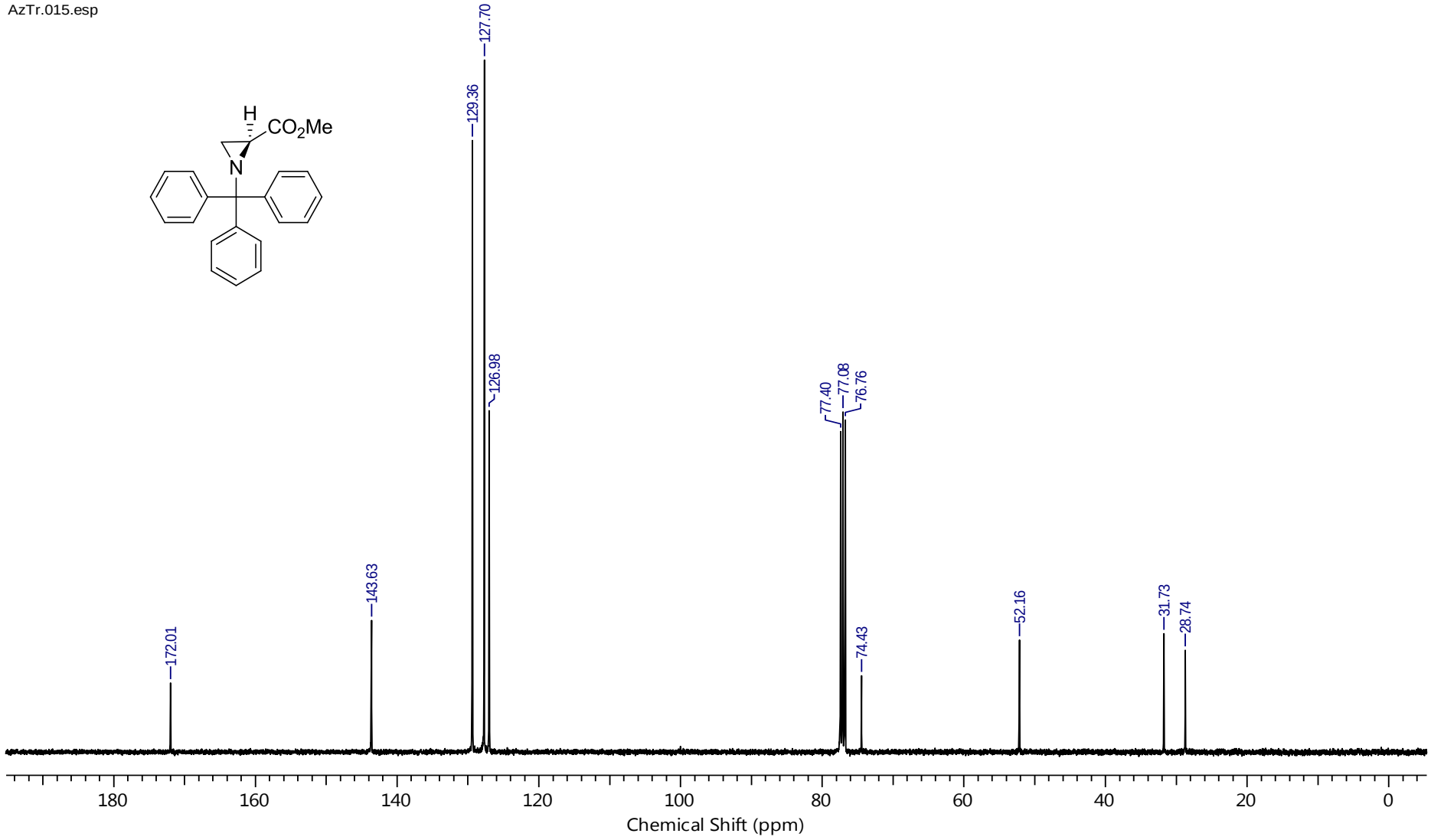
ZIEGLER, K.; COLONIUS, H. Untersuchungen über alkali-organische verbindungen. V. eine bequeme synthese einfacher lithiumalkyle. **Justus Liebigs Ann Chem**, v. 479, p. 135-149, 1930.

ZUEND, S. J.; COUGHLIN, M. P.; LALONDE, M. P.; JACOBSEN, E. N. Scaleable catalytic asymetric streacker syntheses of unnatural amino acids. **Nature Letters**. v. 461, p. 968-971, 2009.

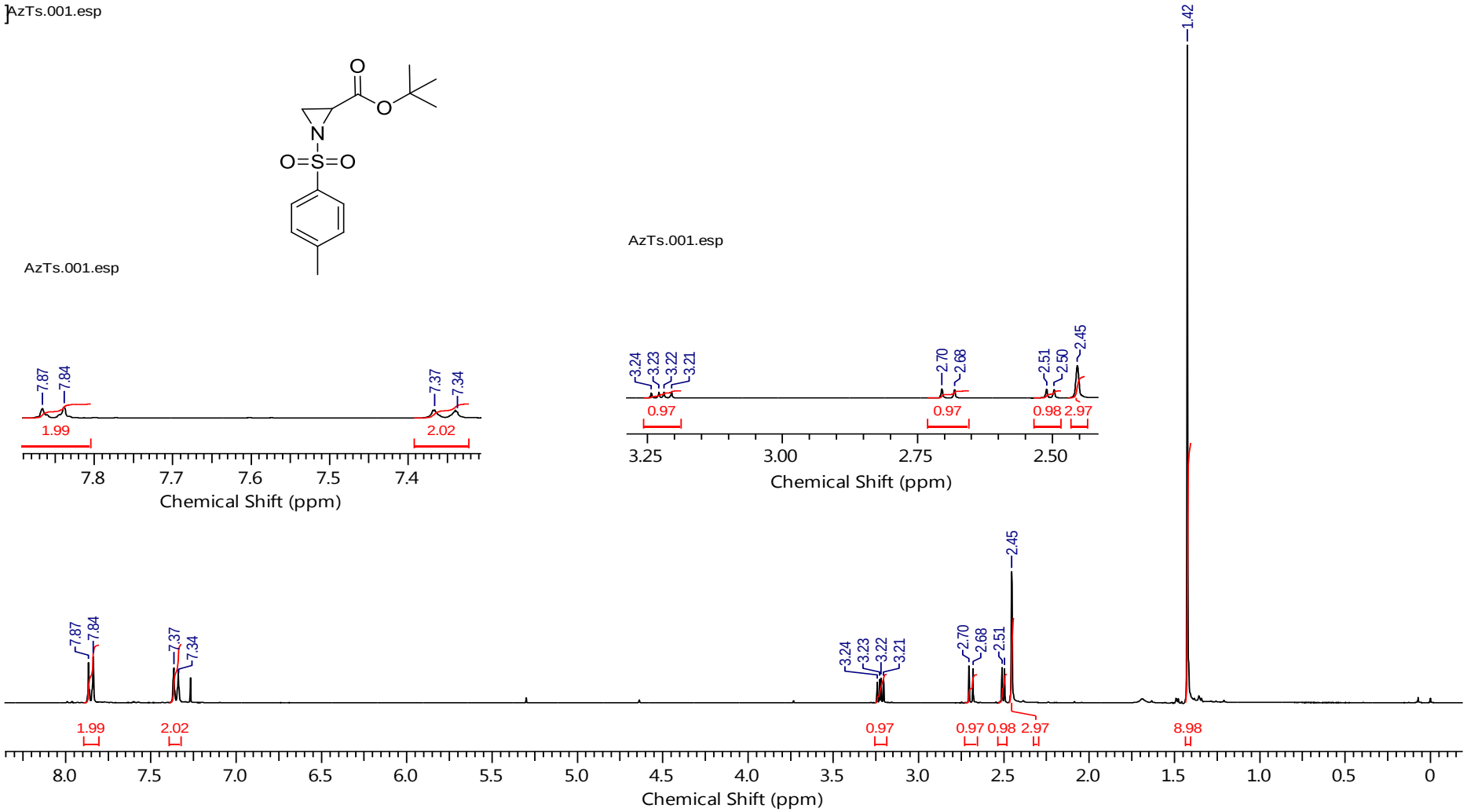
ANEXOS



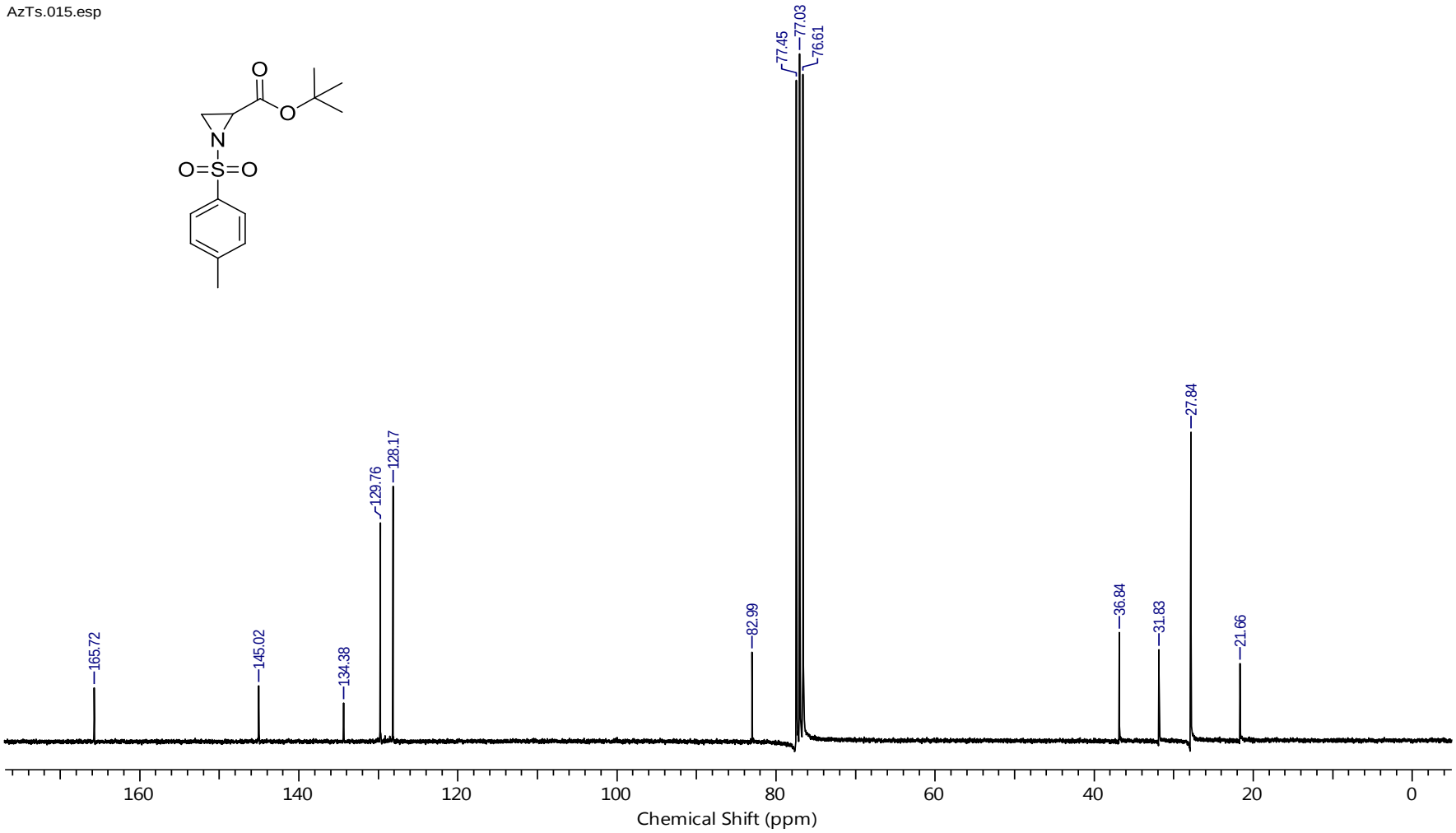
Espectro de RMN ^{1}H do composto **96** em $CDCl_3$ a 400 MHz



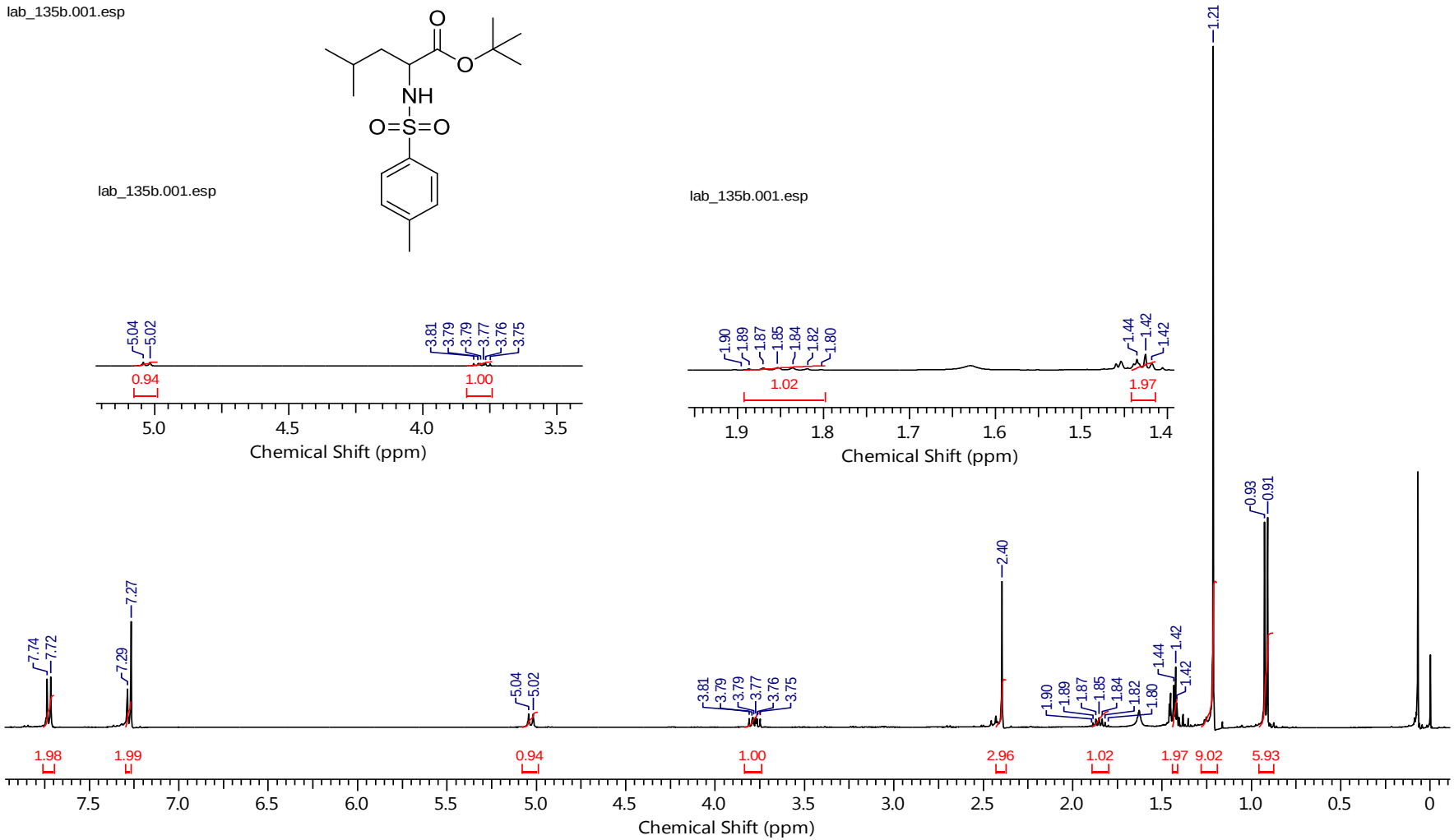
Espectro de RMN ^{13}C do composto **96** em $CDCl_3$ a 125 MHz



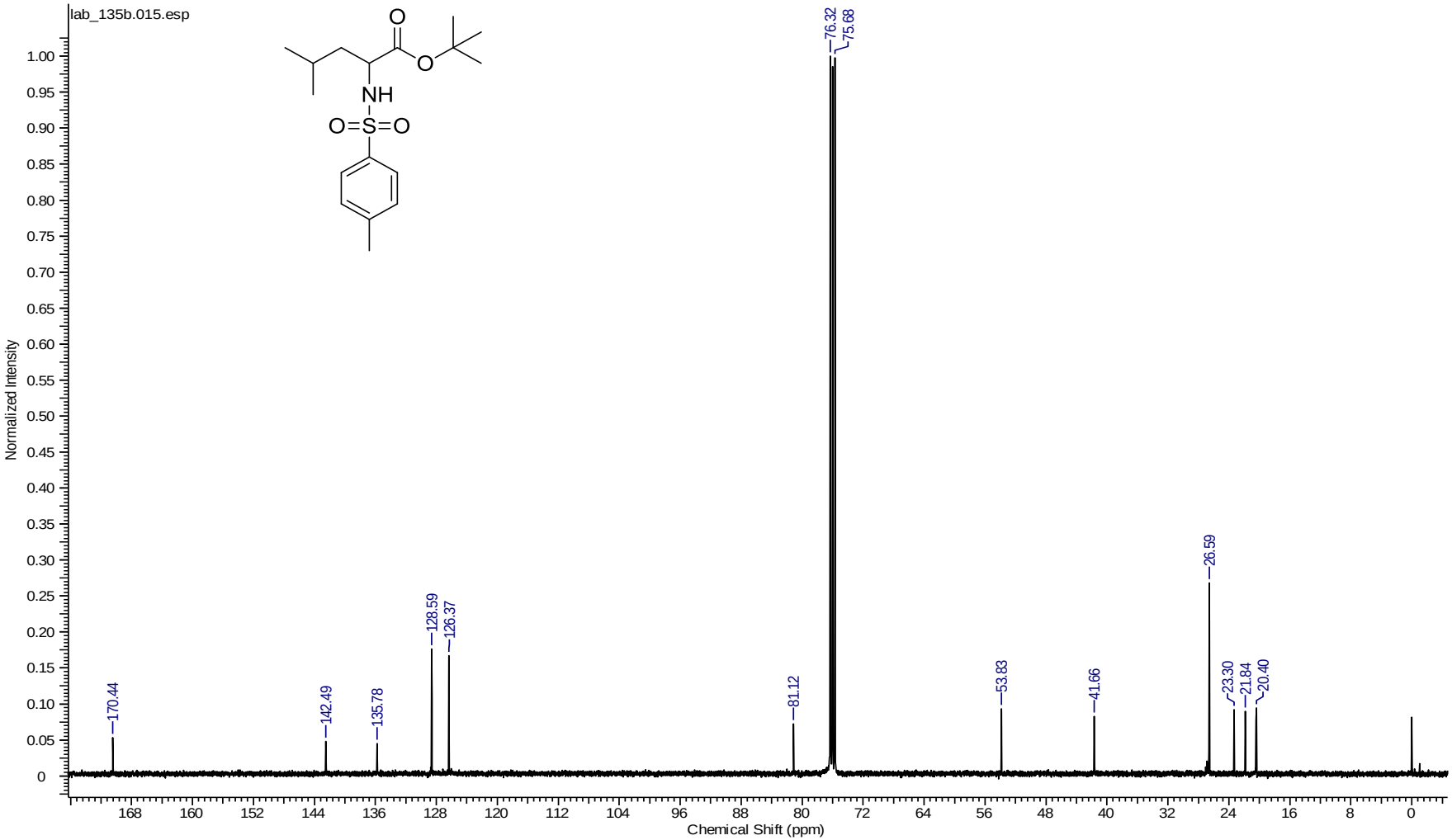
Espectro de RMN ^{1}H do composto **100** em $CDCl_3$ a 300 MHz



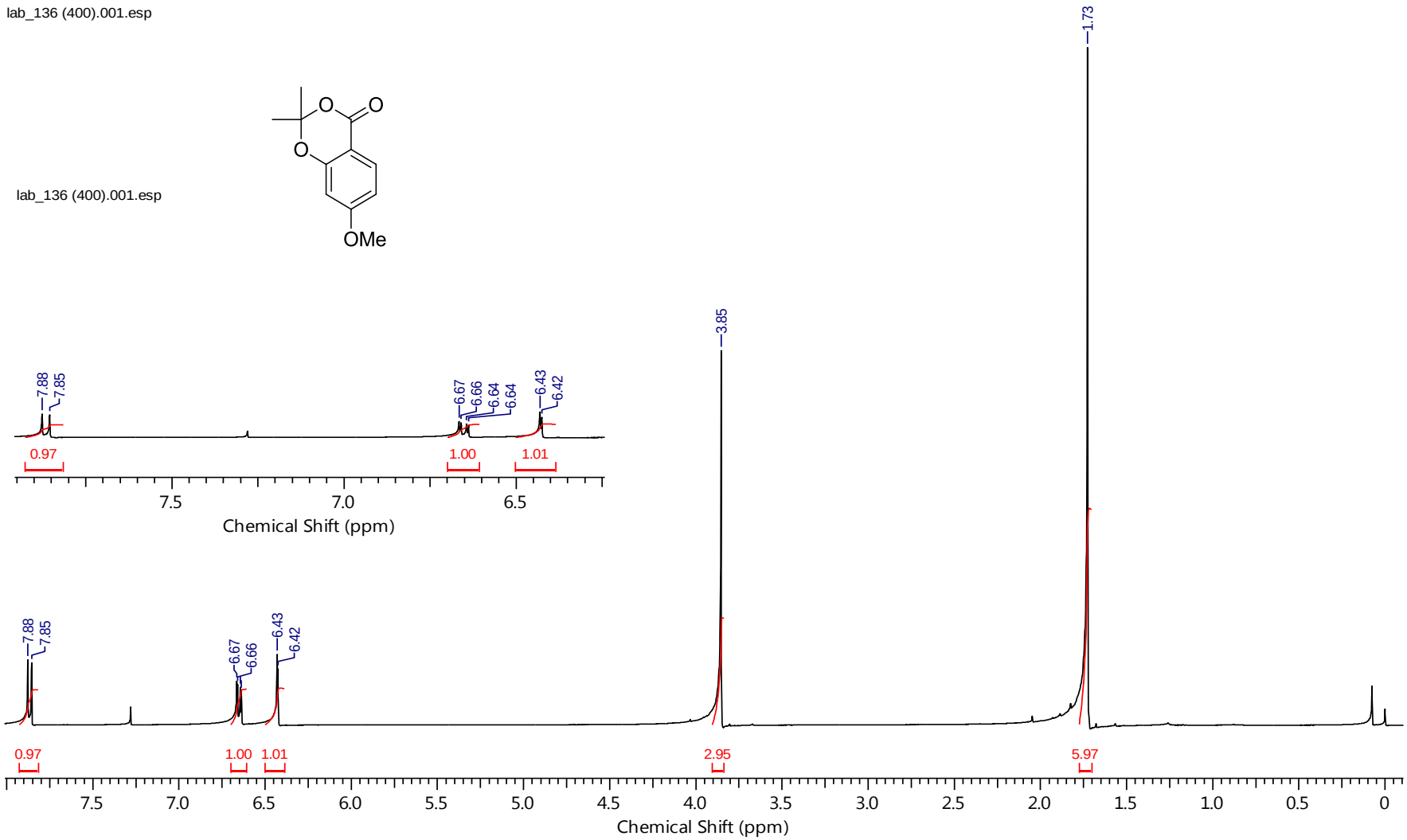
Espectro de RMN ^{13}C do composto **100** em $CDCl_3$ a 125 MHz



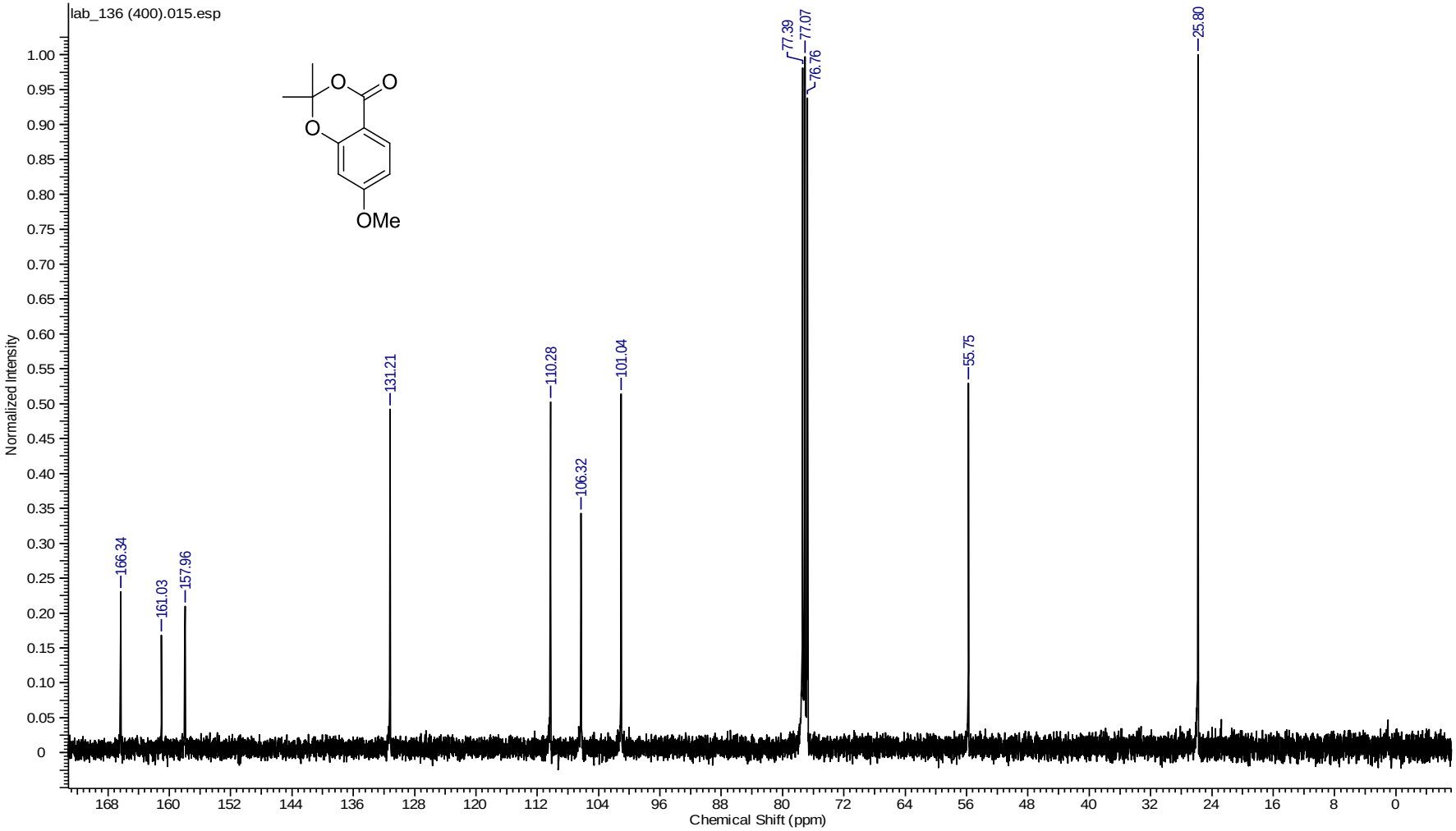
Espectro de RMN ^{1}H do composto **104** em $CDCl_3$ a 400 MHz



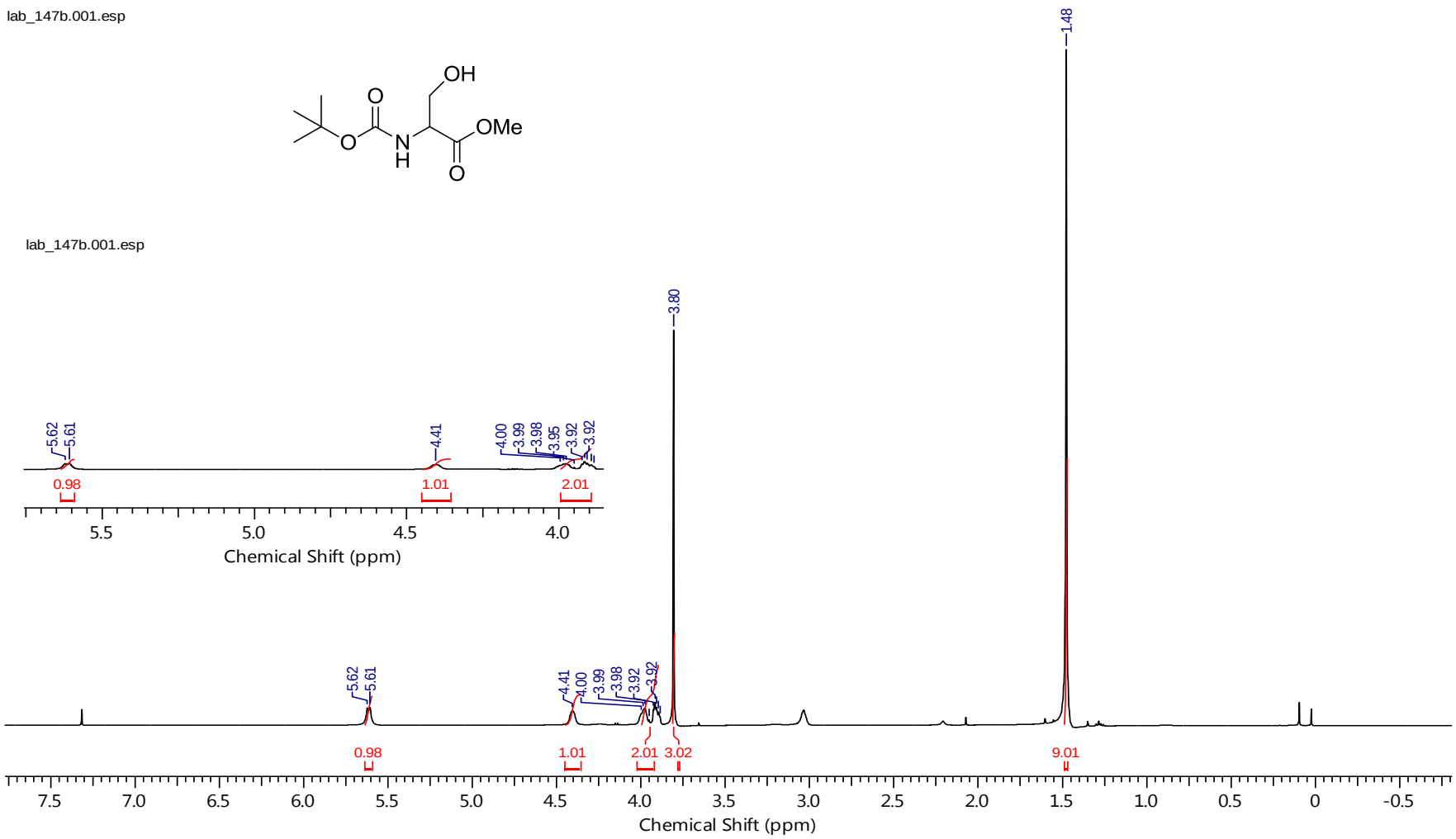
Espectro de RMN ^{13}C do composto **104** em $CDCl_3$ a 125 MHz



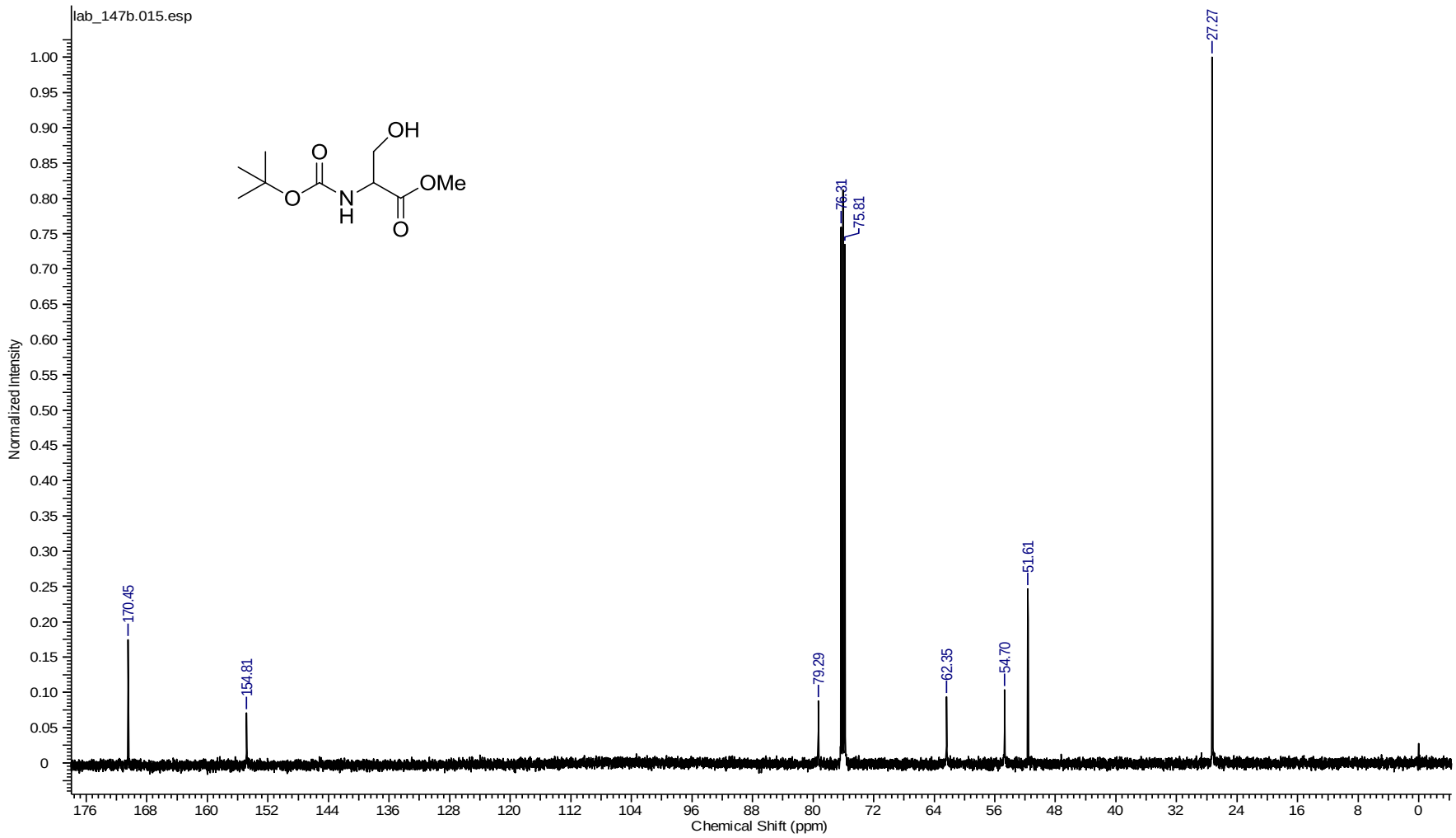
Espectro de RMN ^{1}H do composto **91** em $CDCl_3$ a 400 MHz



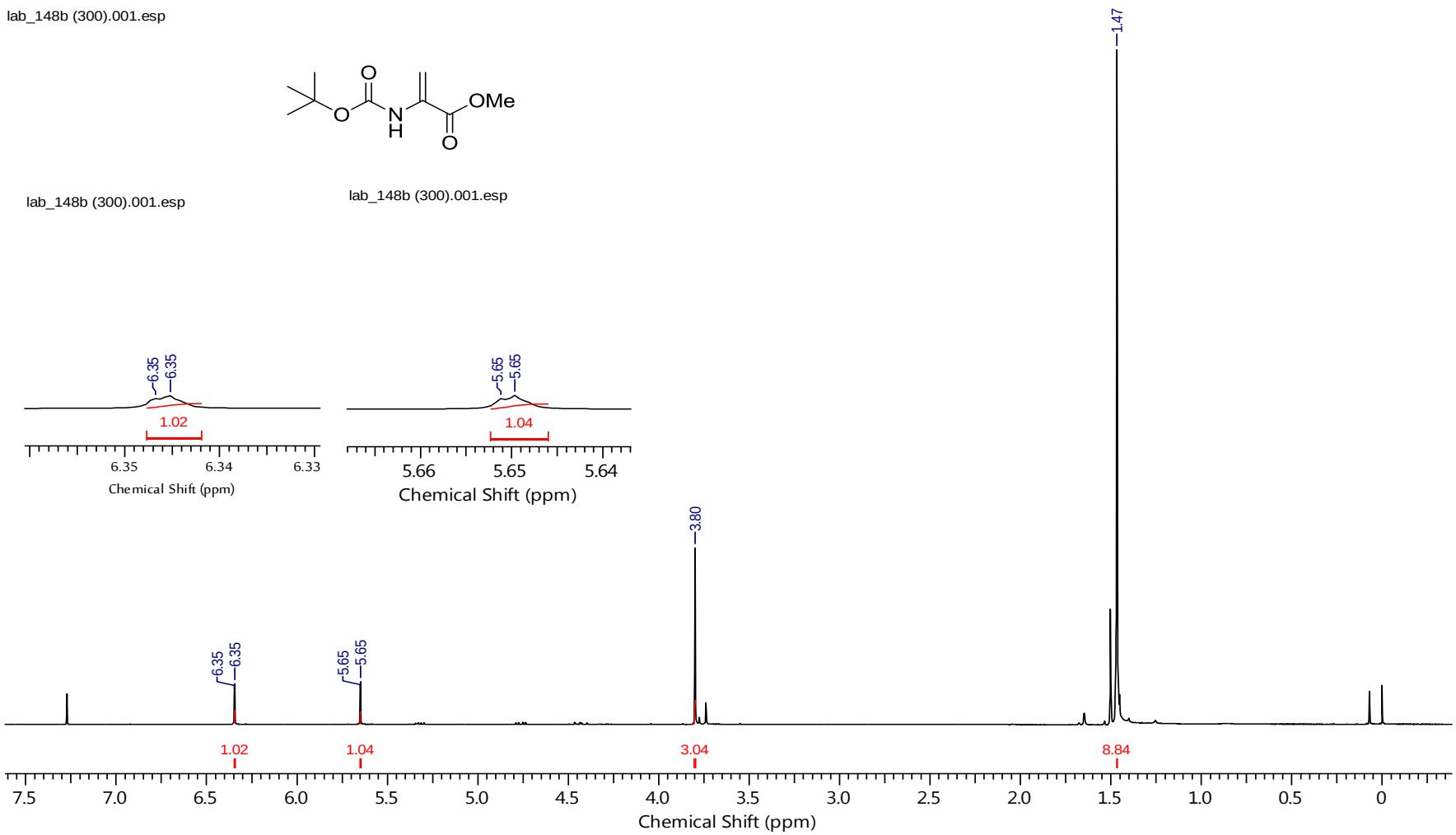
Espectro de RMN ^{13}C do composto **91** em $CDCl_3$ a 125 MHz



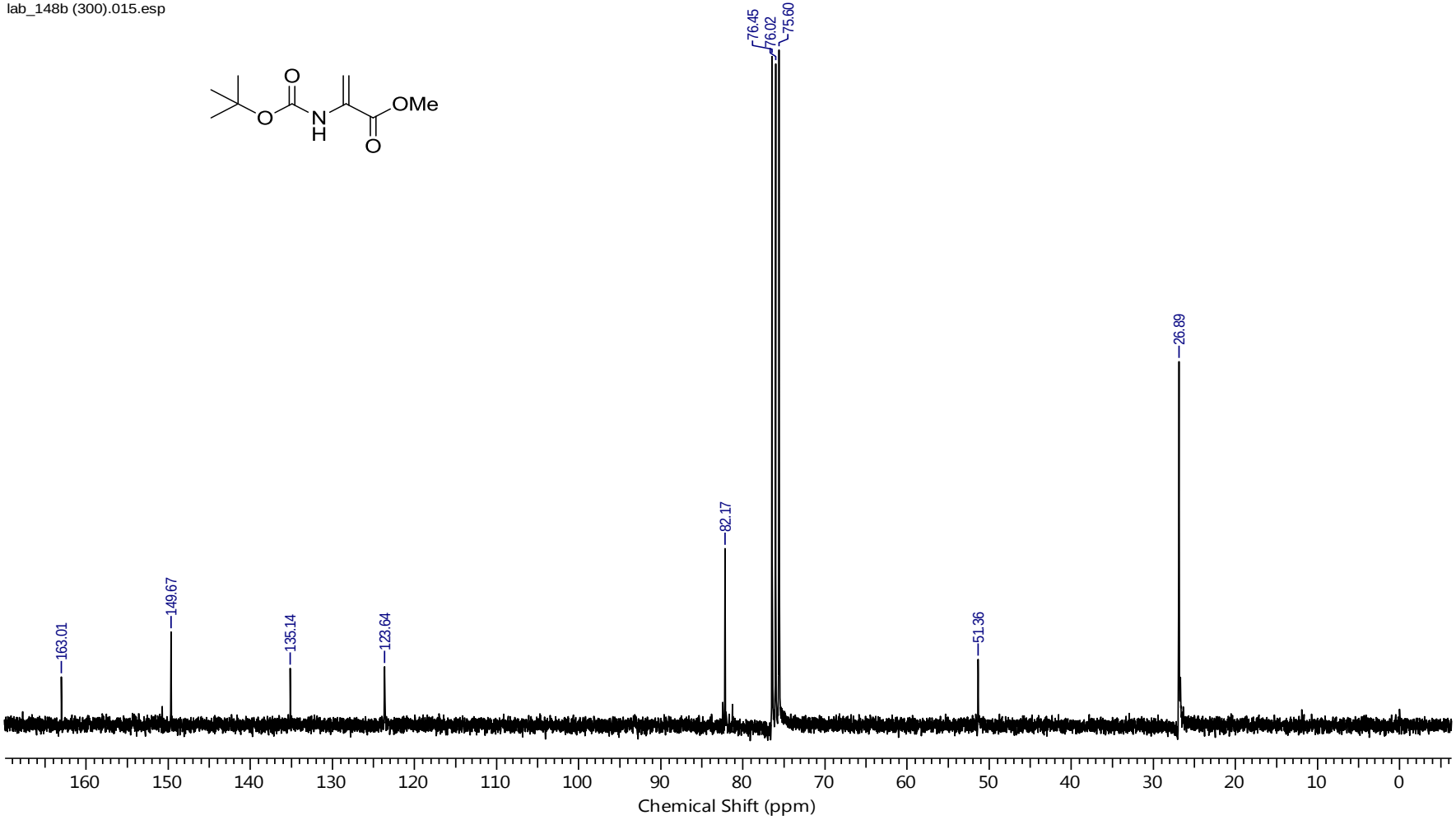
Espectro de RMN ^{1}H do composto **111** em $CDCl_3$ a 500 MHz



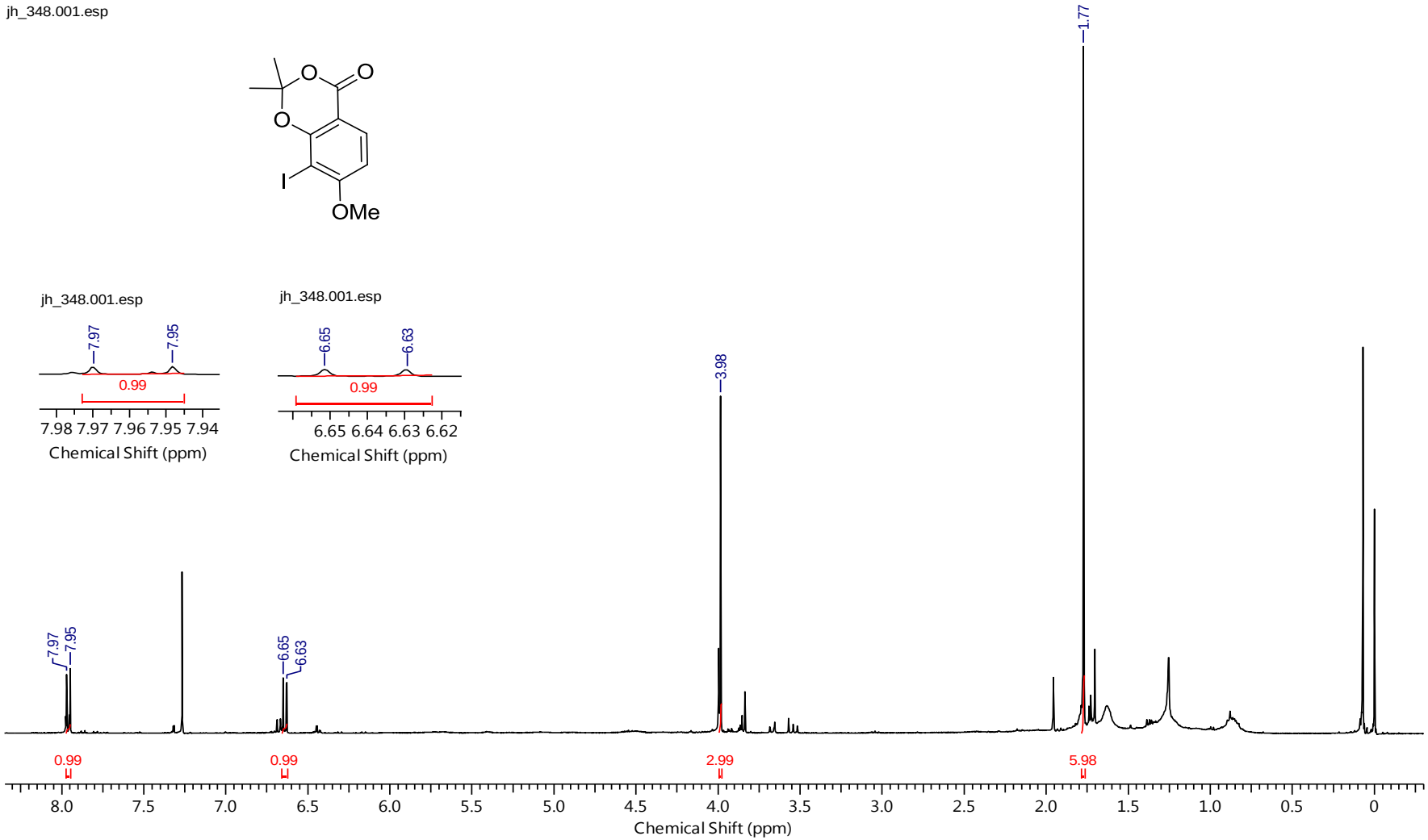
Espectro de RMN ^{13}C do composto **111** em $CDCl_3$ a 125 MHz



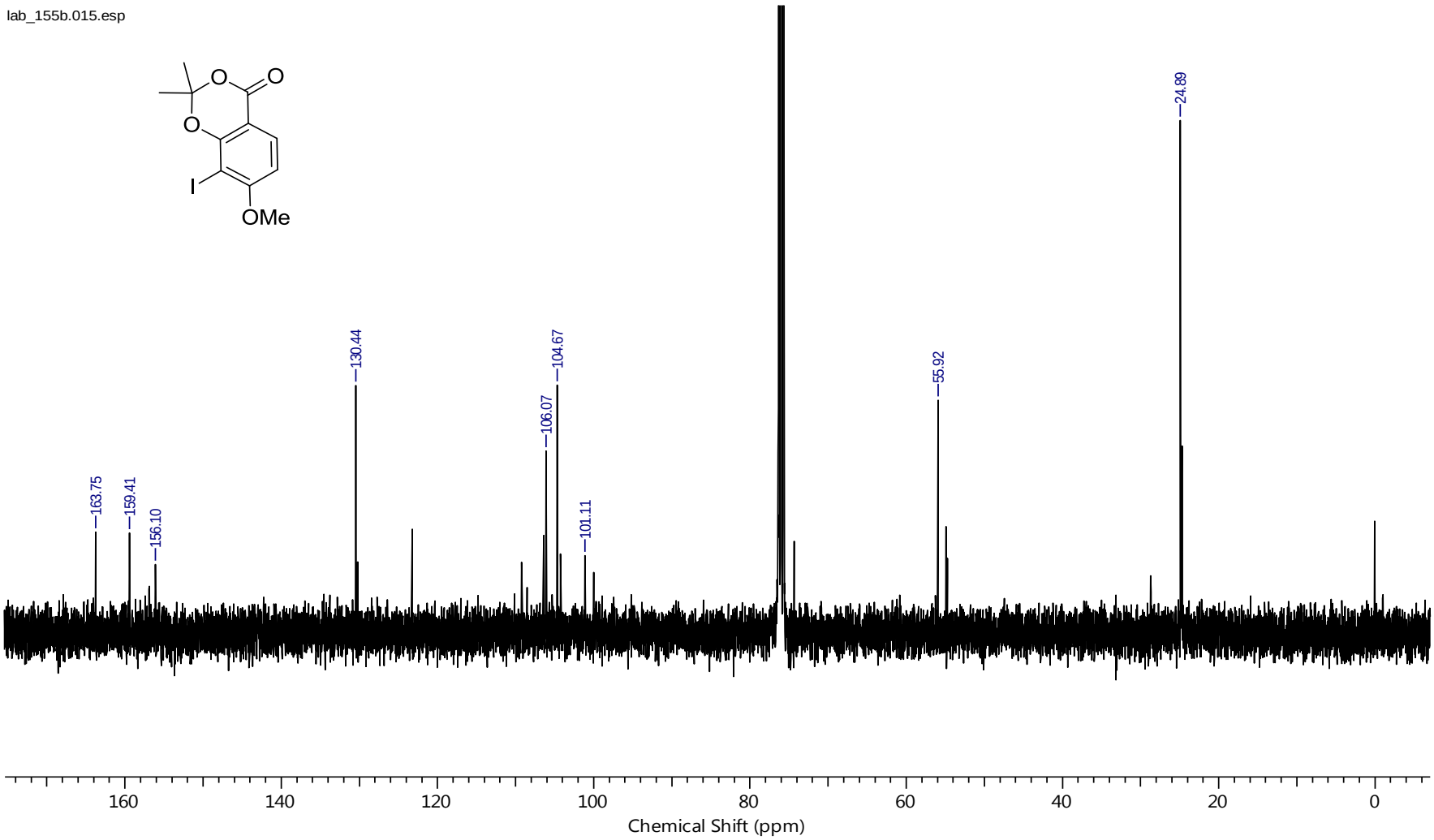
Espectro de RMN ^{1}H do composto **108** em $CDCl_3$ a 300 MHz



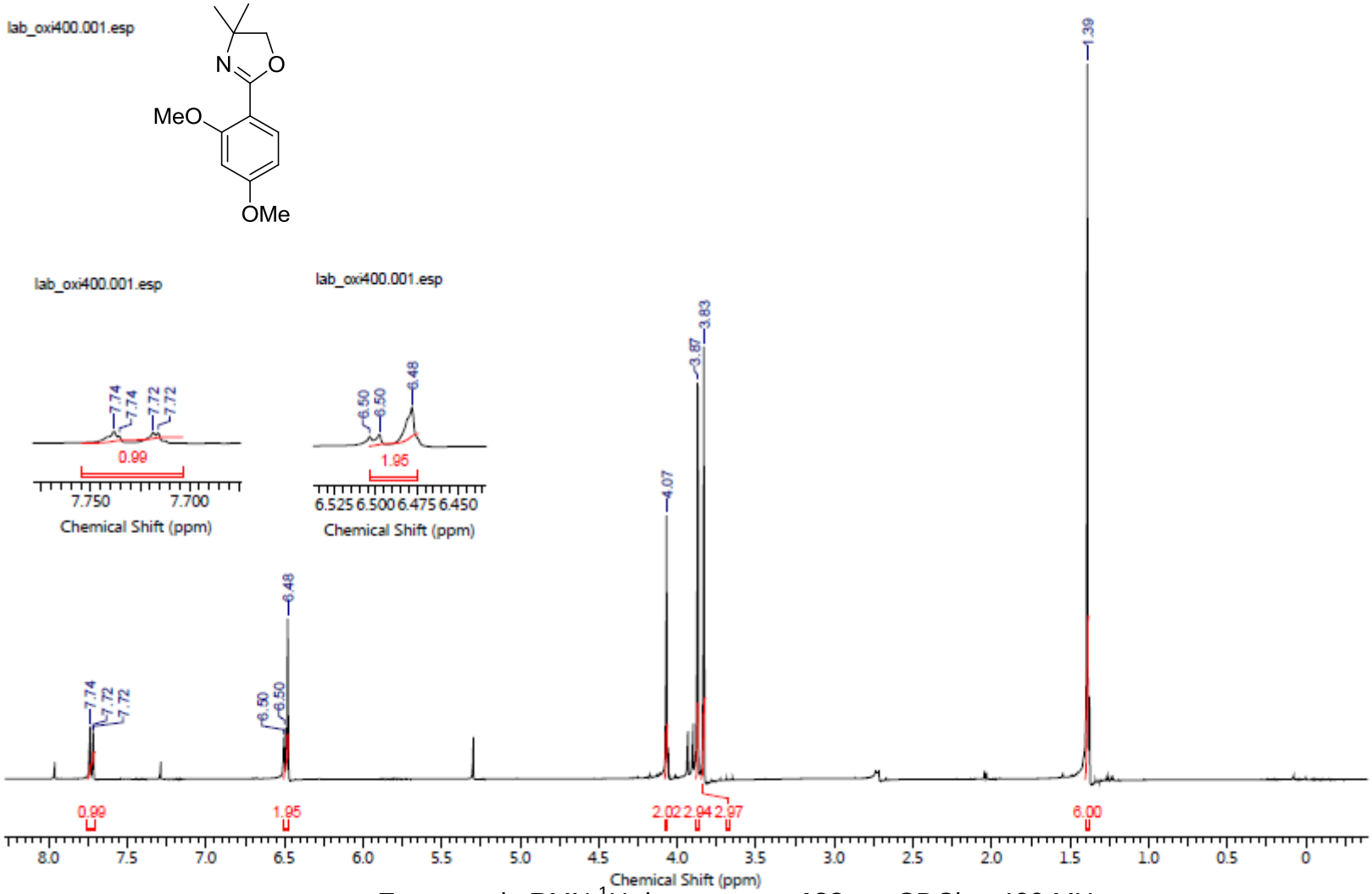
Espectro de RMN ^{13}C do composto **108** em $CDCl_3$ a 125 MHz



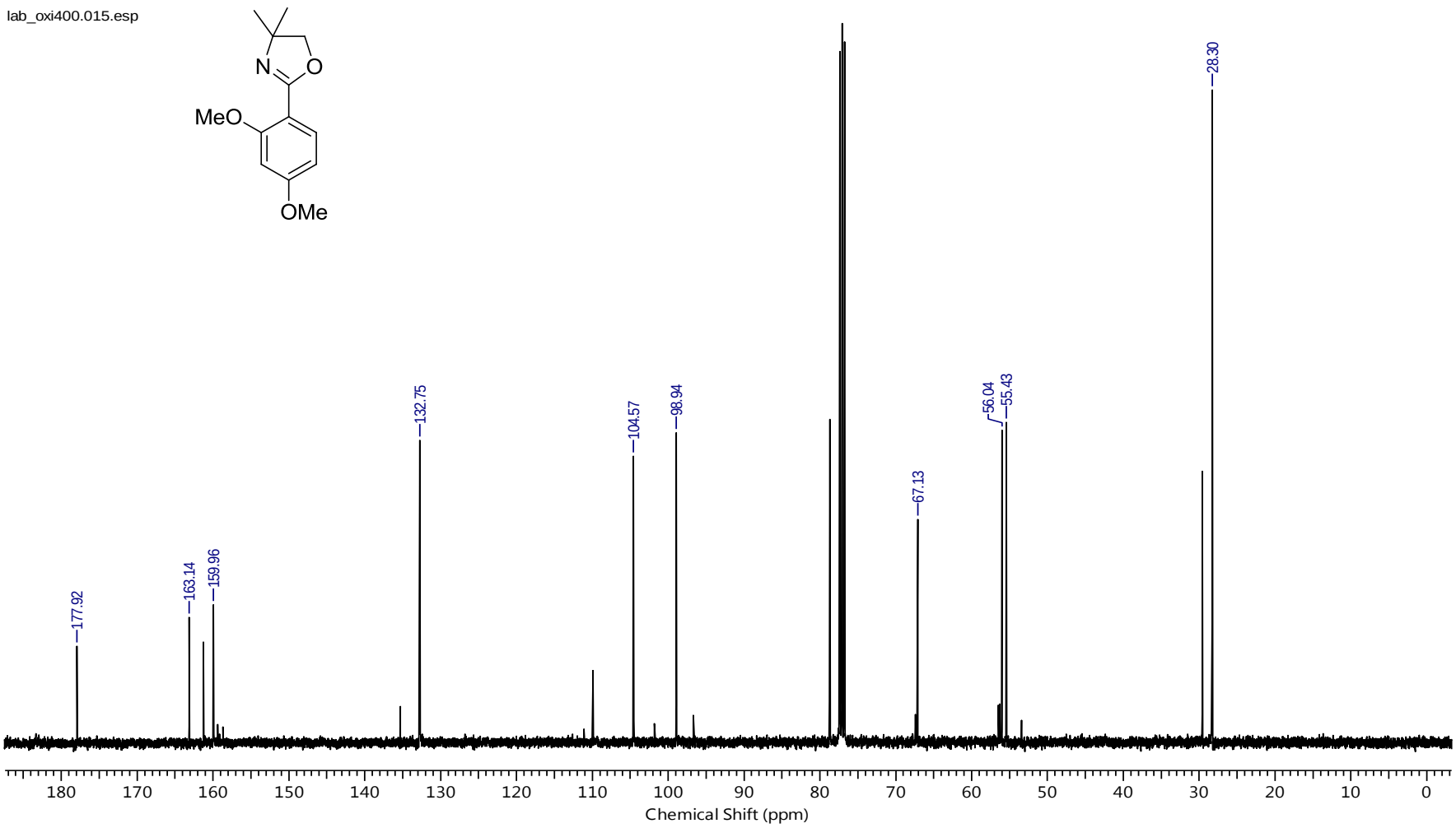
Espectro de RMN ^{1}H do composto **118** em $CDCl_3$ a 400 MHz



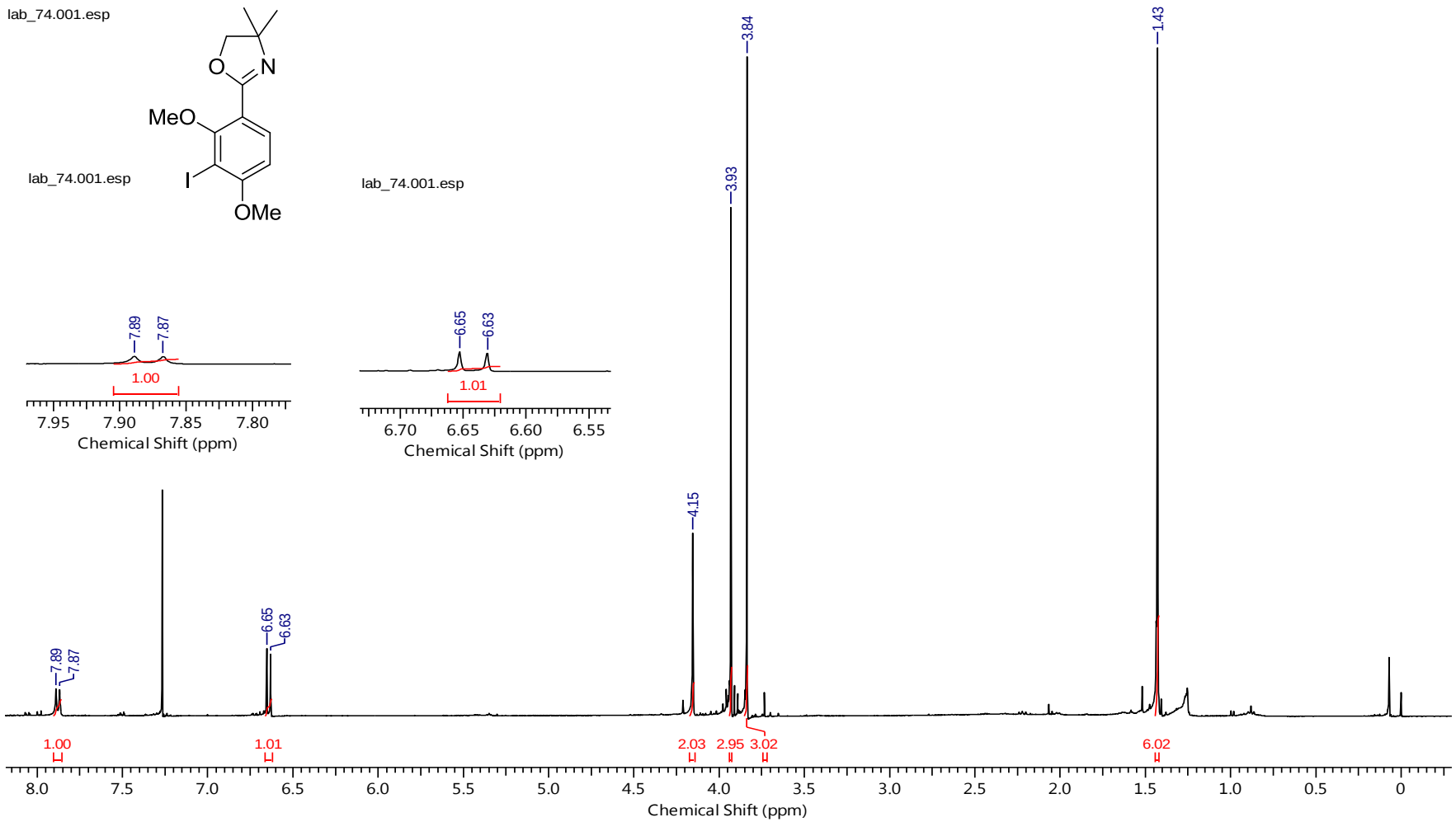
Espectro de RMN ^{13}C do composto **118** em $CDCl_3$ a 125 MHz



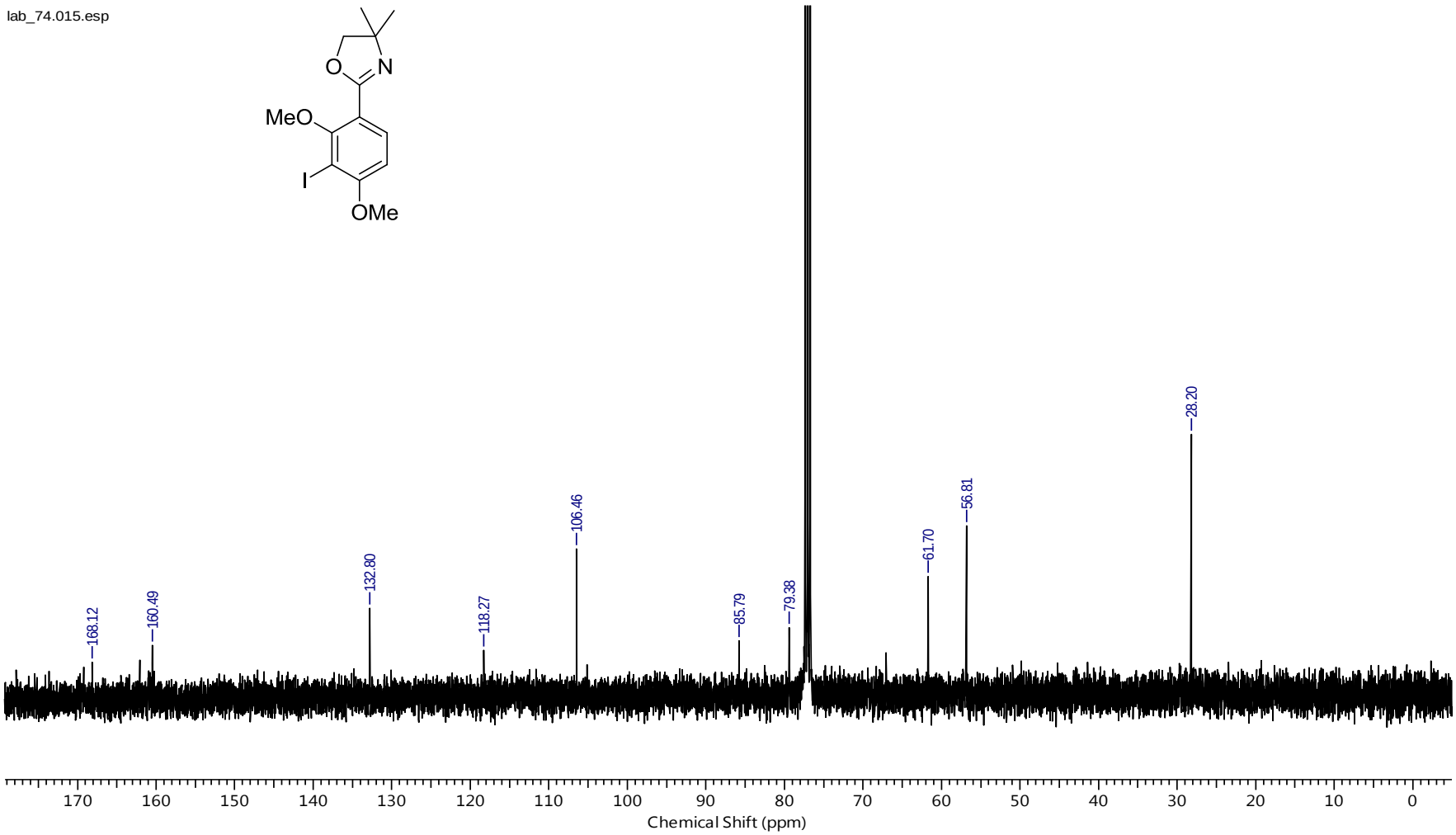
Espectro de RMN ^{1}H do composto **122** em $CDCl_3$ a 400 MHz



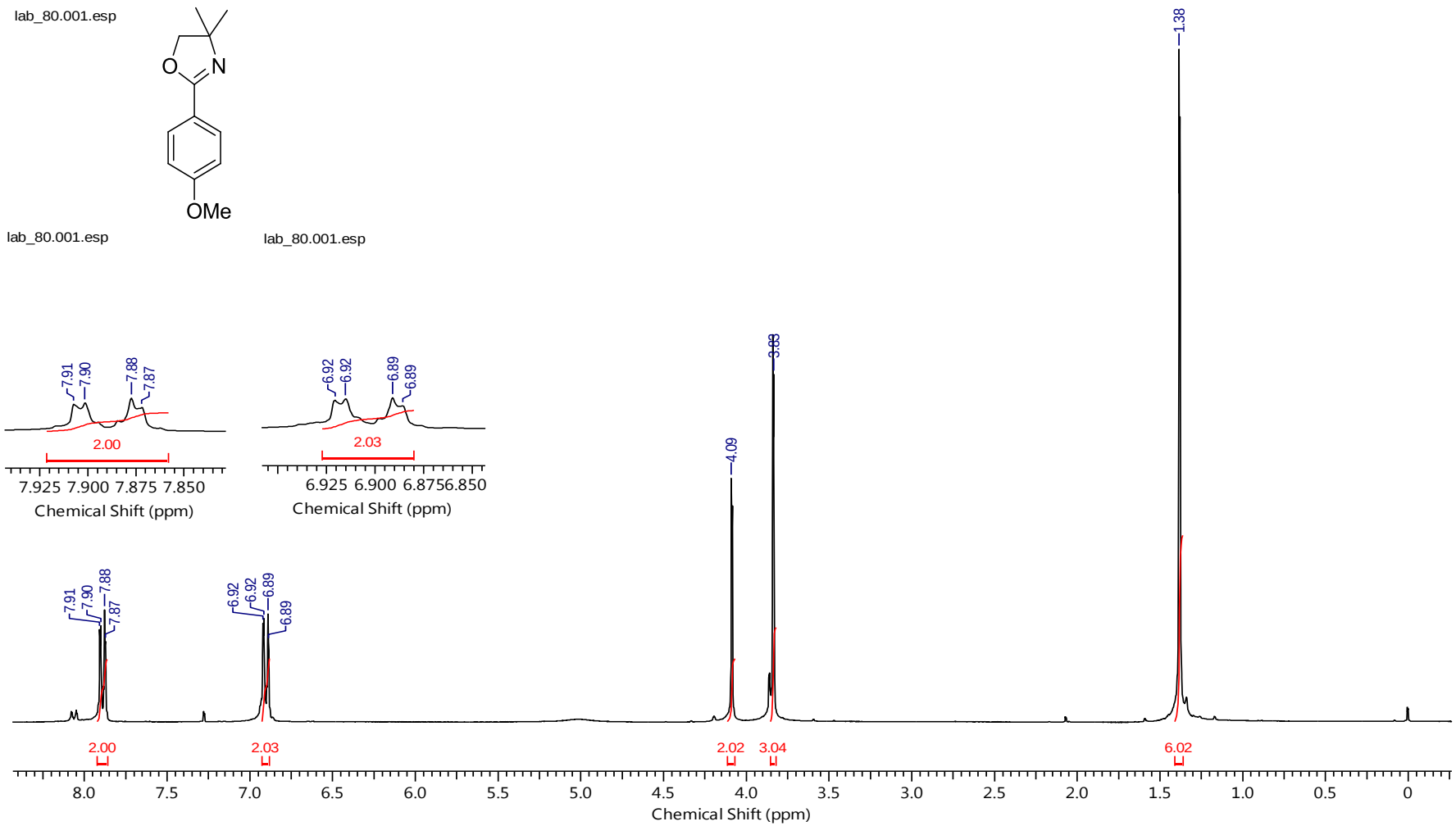
Espectro de RMN ^{13}C do composto **122** em $CDCl_3$ a 125 MHz



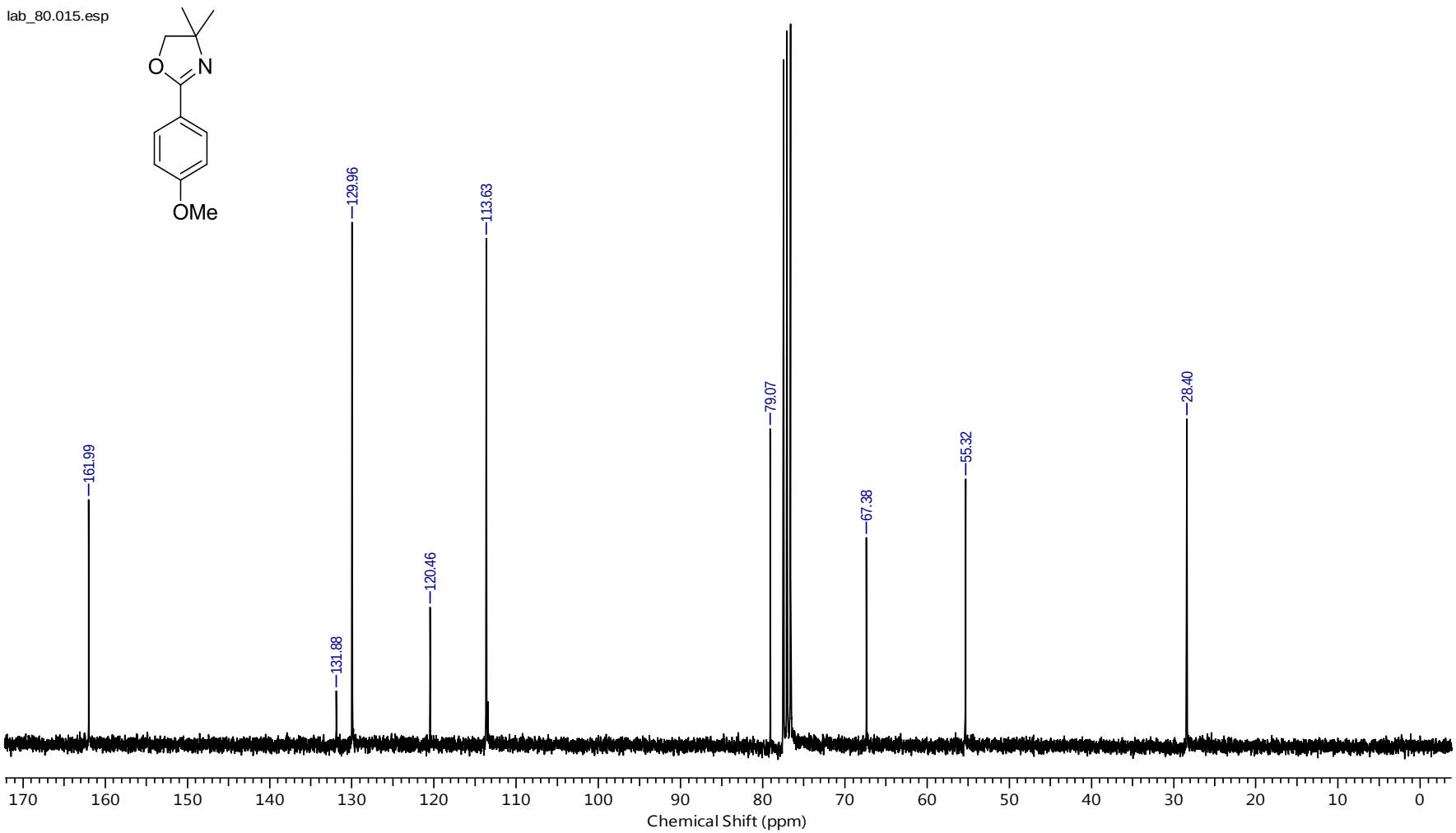
Espectro de RMN ^{1}H do composto **124** em $CDCl_3$ a 400 MHz



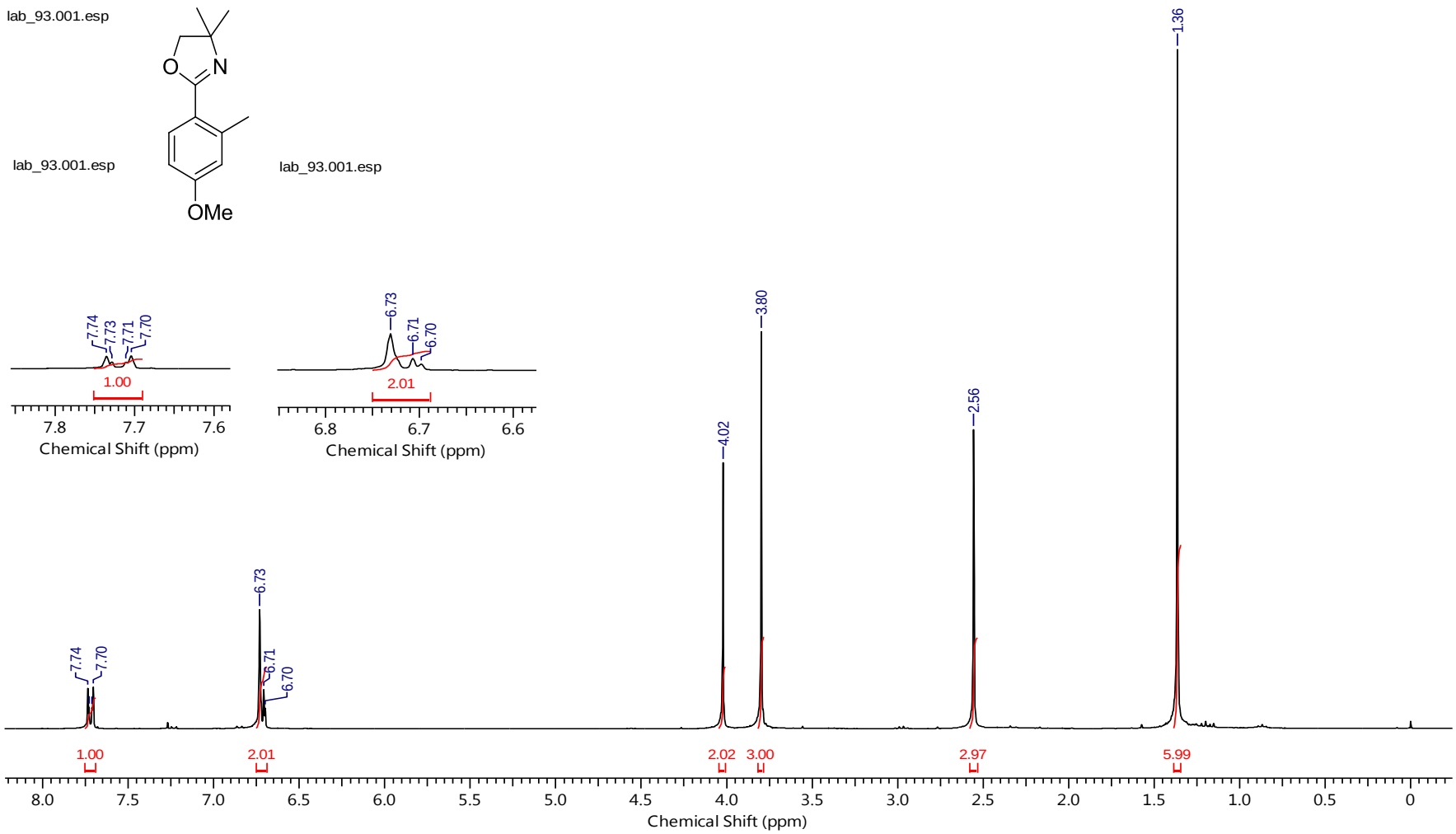
Espectro de RMN ^{13}C do composto **124** em $CDCl_3$ a 125 MHz



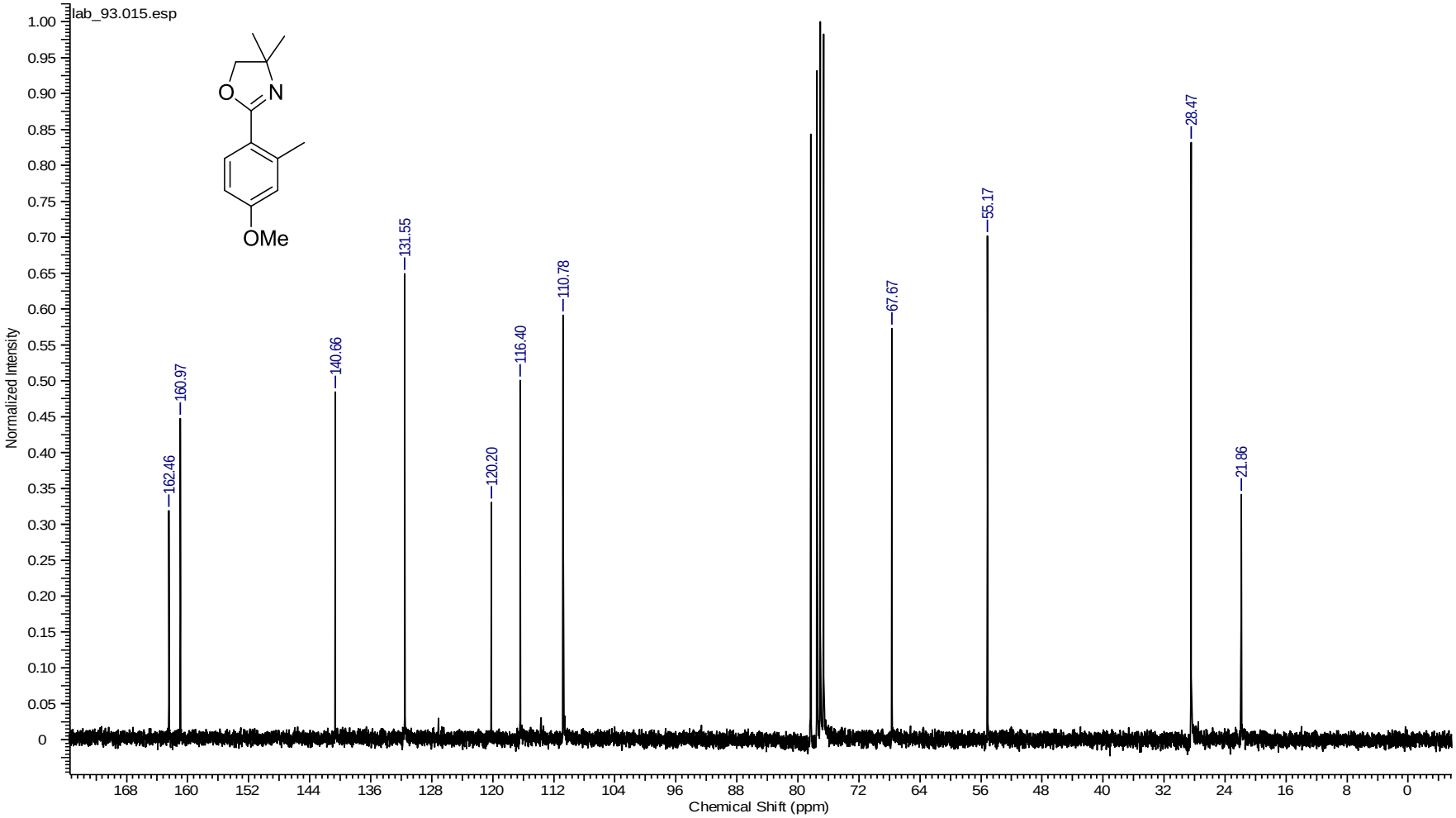
Espectro de RMN ^{1}H do composto **129** em $CDCl_3$ a 300 MHz



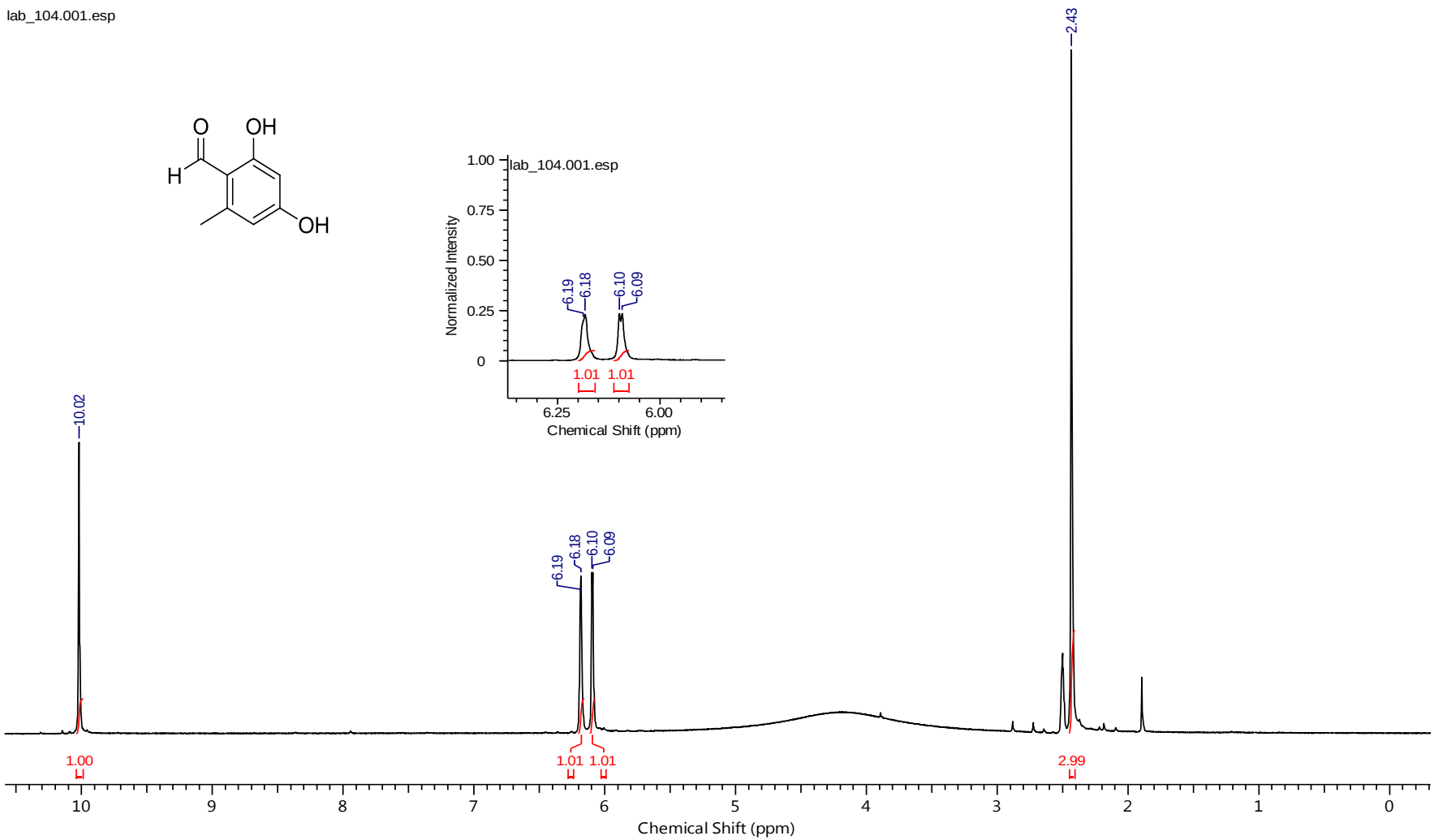
Espectro de RMN ^{13}C do composto **129** em $CDCl_3$ a 125 MHz



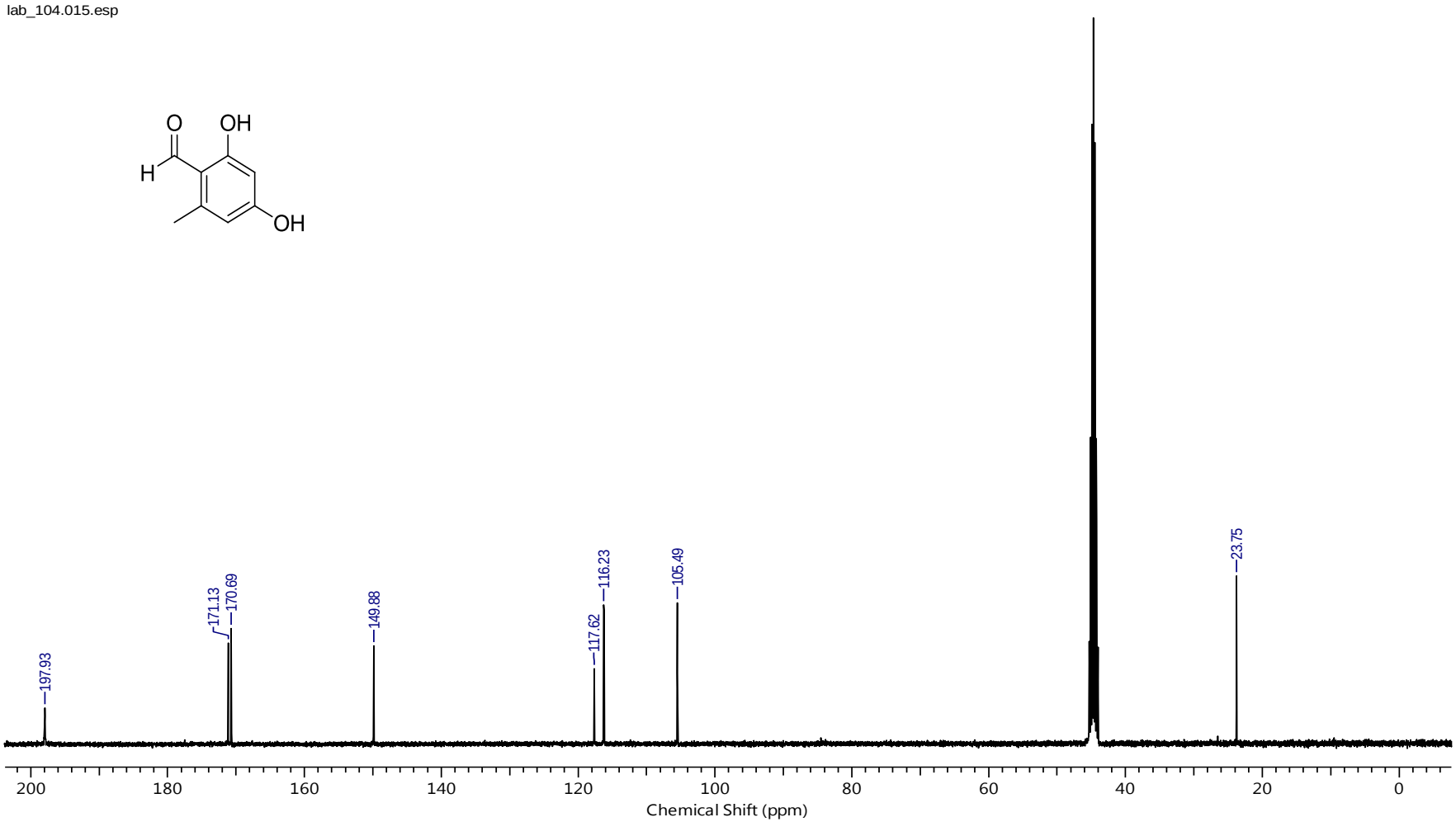
Espectro de RMN ^{1}H do composto **127** em $CDCl_3$ a 300 MHz



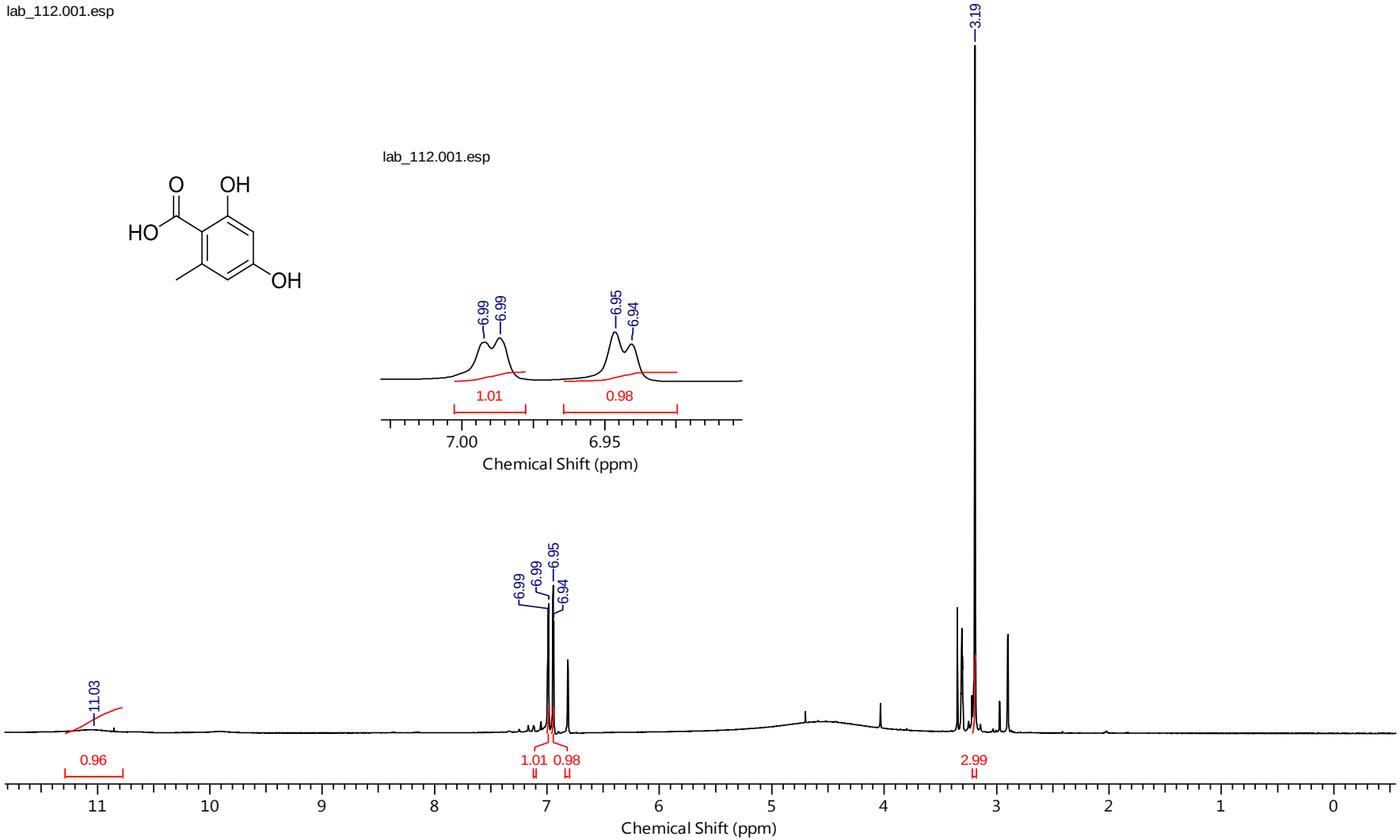
Espectro de RMN ^{13}C do composto **127** em $CDCl_3$ a 125 MHz



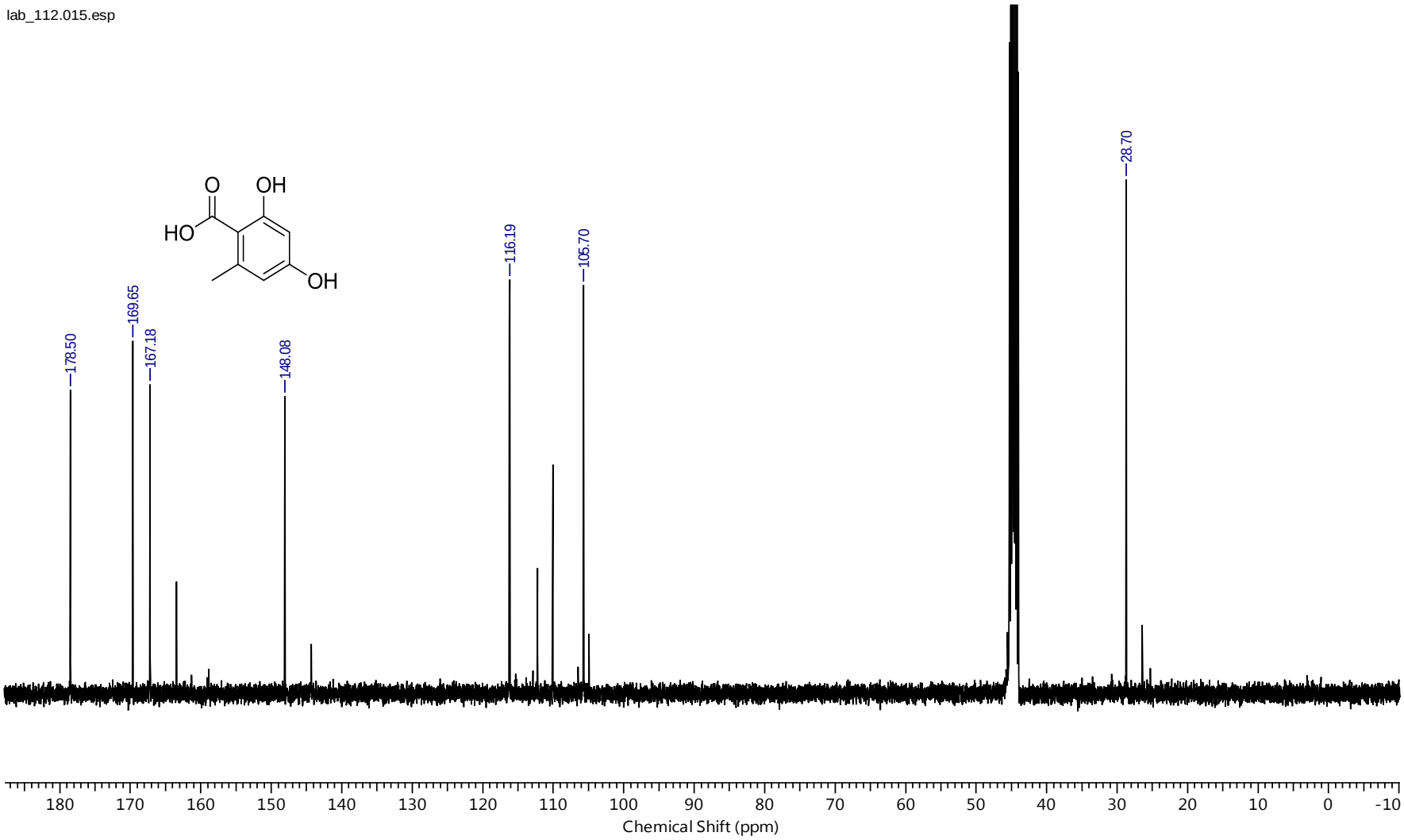
Espectro de RMN ^{1}H do composto **134** em dimetil sulfóxido-d_6 a 300 MHz



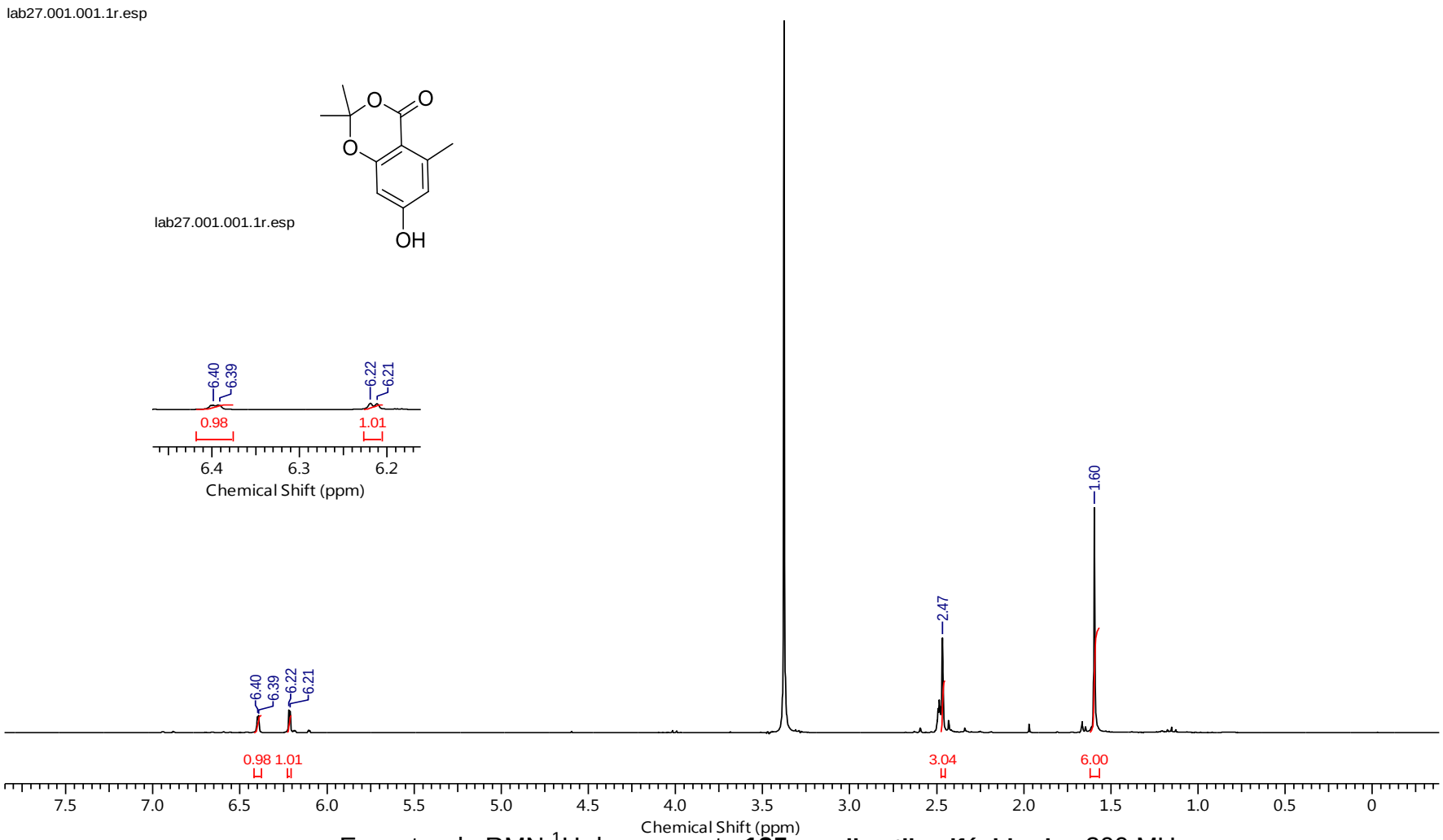
Espectro de RMN ^{13}C do composto **134** em **dimetil sulfóxido-d_6** a 125 MHz



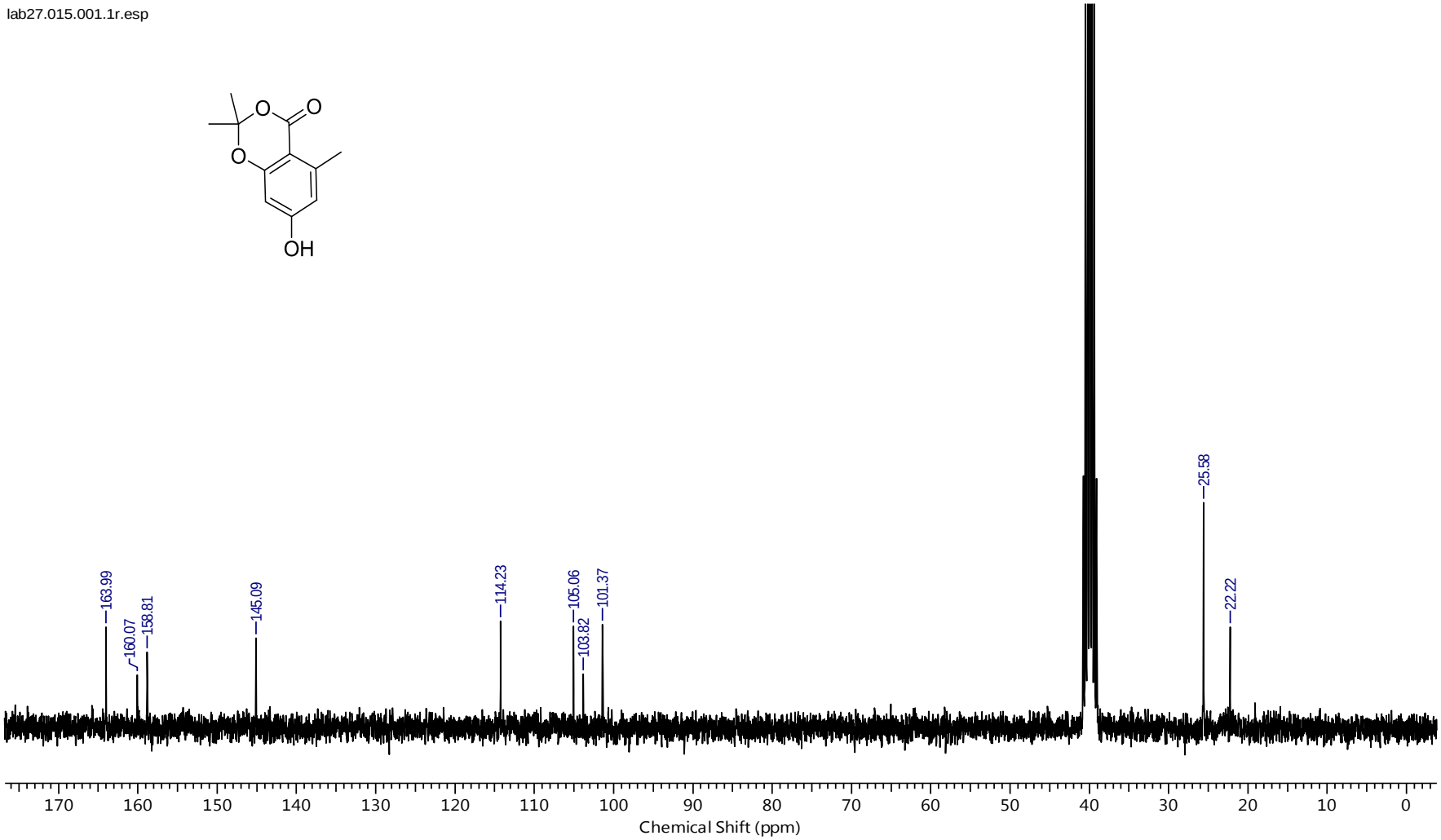
Espectro de RMN ^{1}H do composto **132** em **dimetil sulfóxido-d$_6$** a 400 MHz



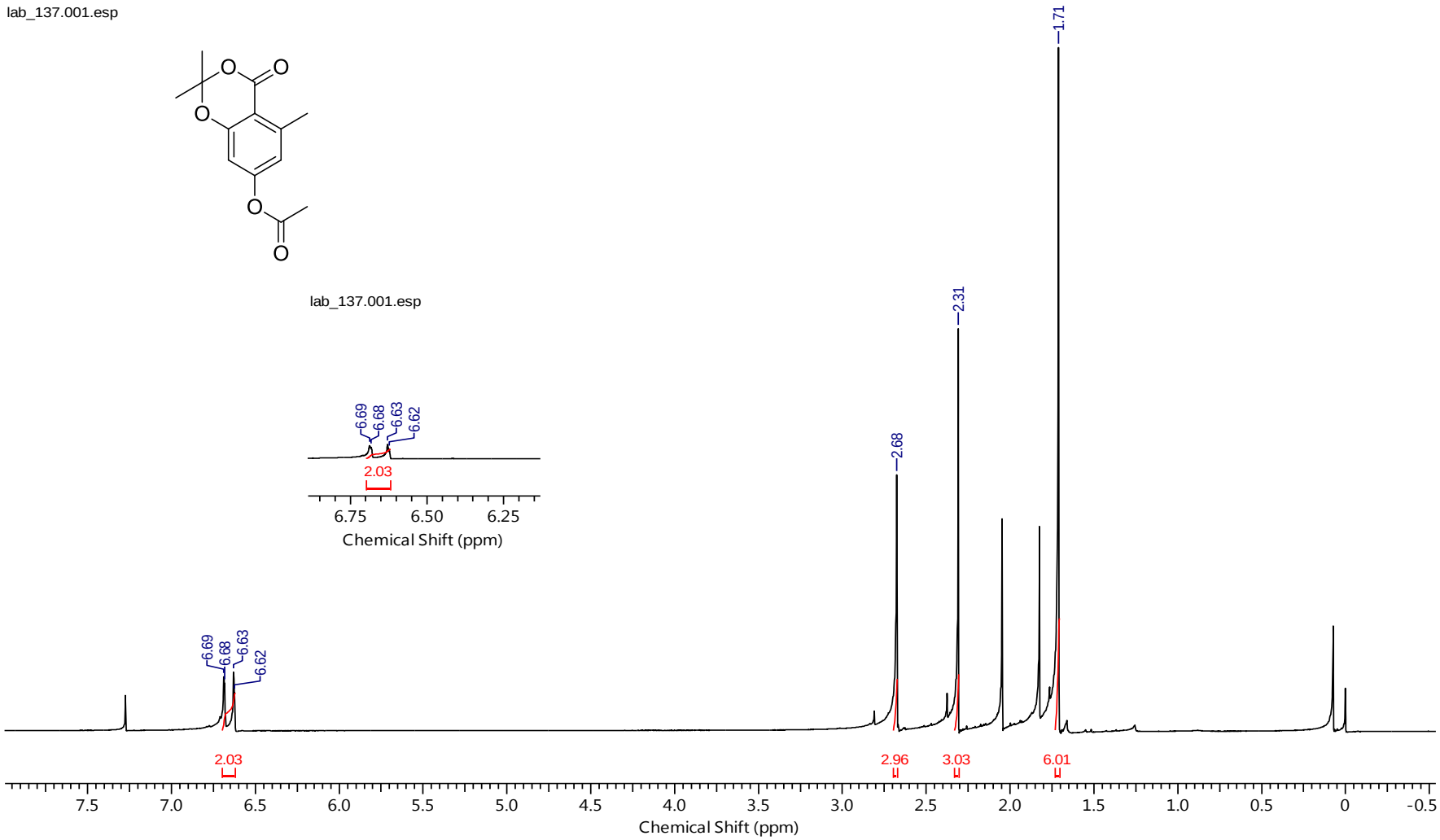
Espectro de RMN ^{13}C do composto **132** em **dimetil sulfóxido-d_6** a 125 MHz



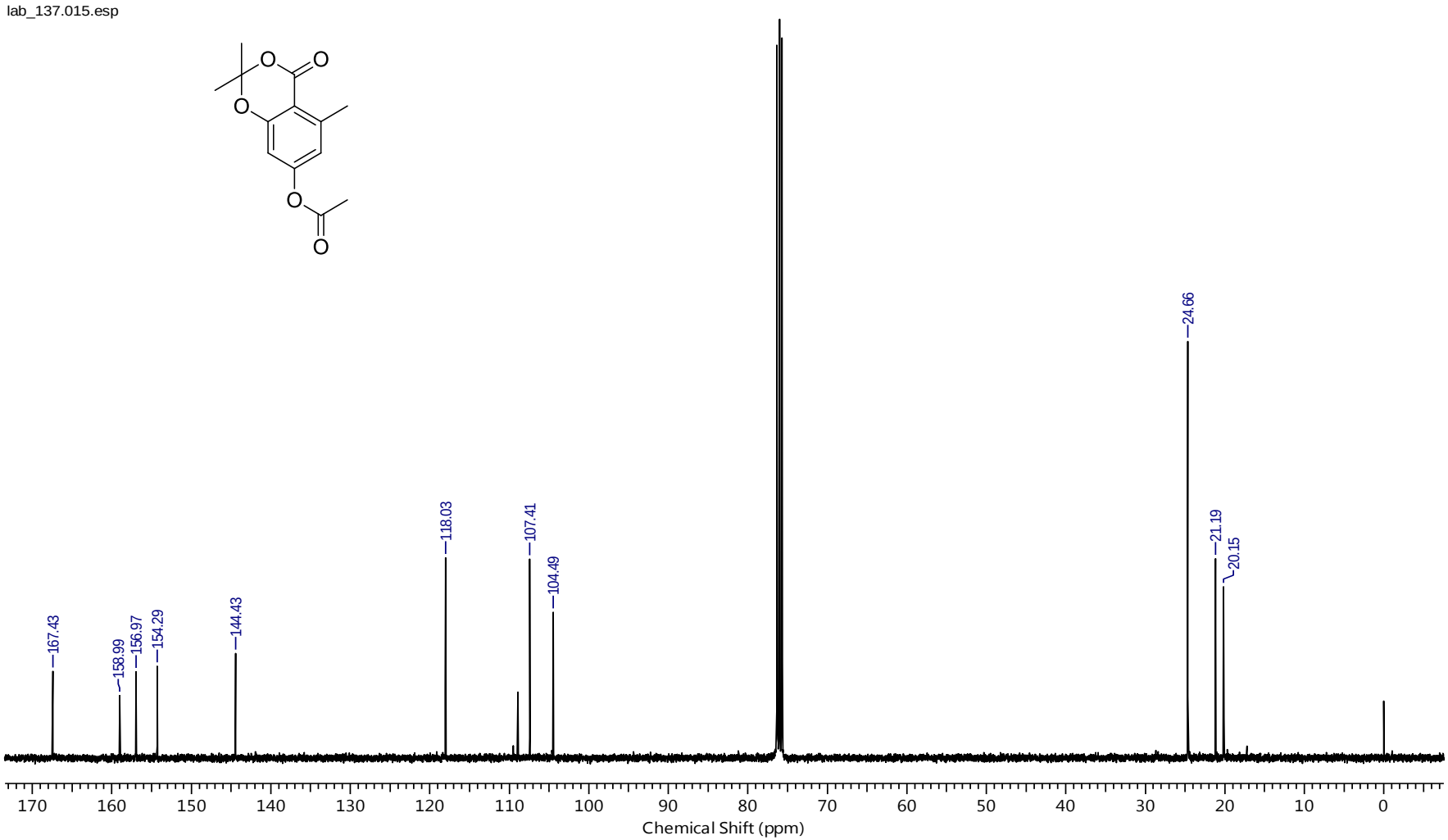
Espectro de RMN ^{1}H do composto **135** em **dimetil sulfóxido-d$_6$** a 300 MHz



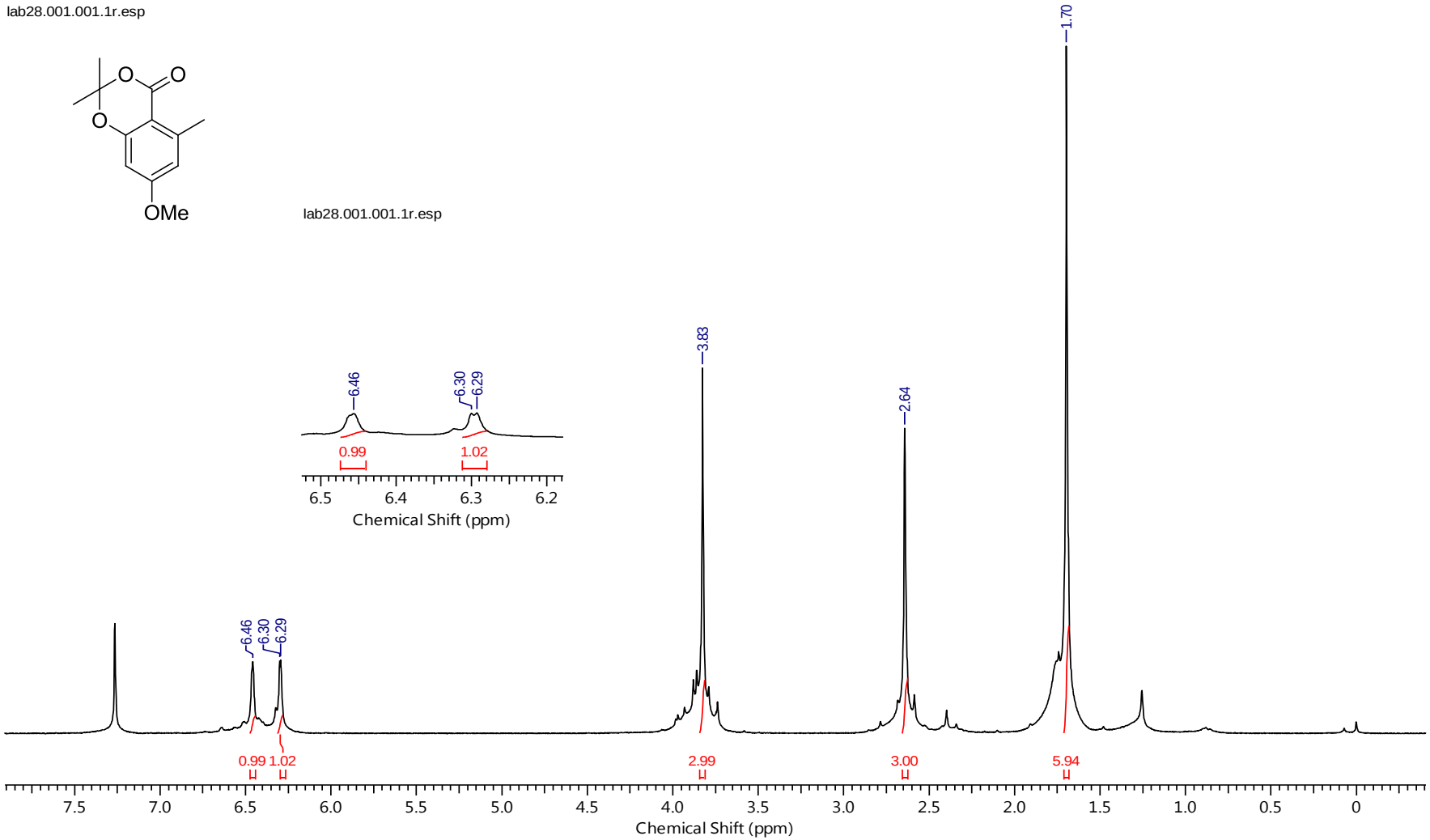
Espectro de RMN ^{13}C do composto **135** em **dimetil sulfóxido-d_6** a 125 MHz



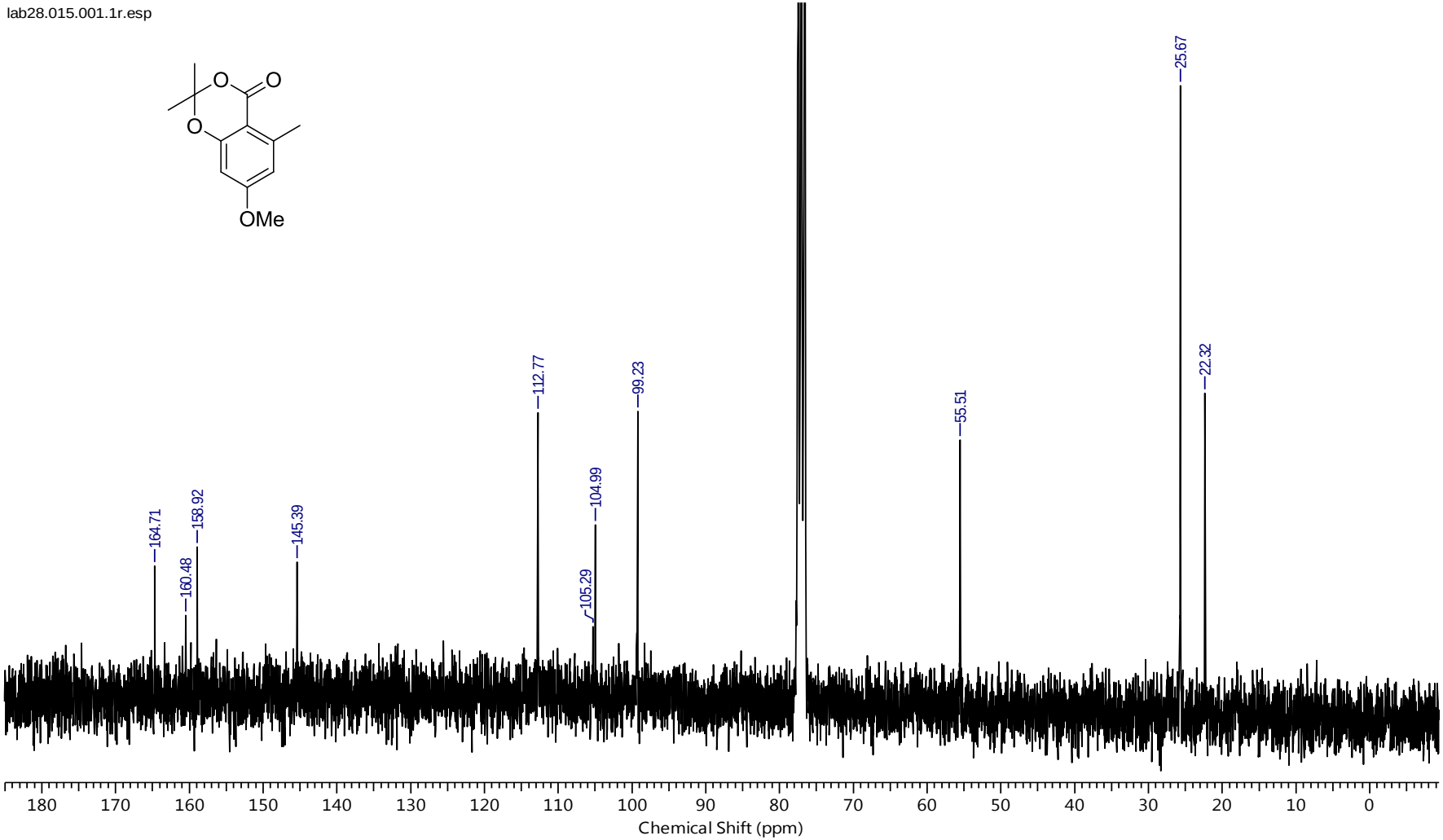
Espectro de RMN ^{1}H do composto **136** em $CDCl_3$ a 400 MHz



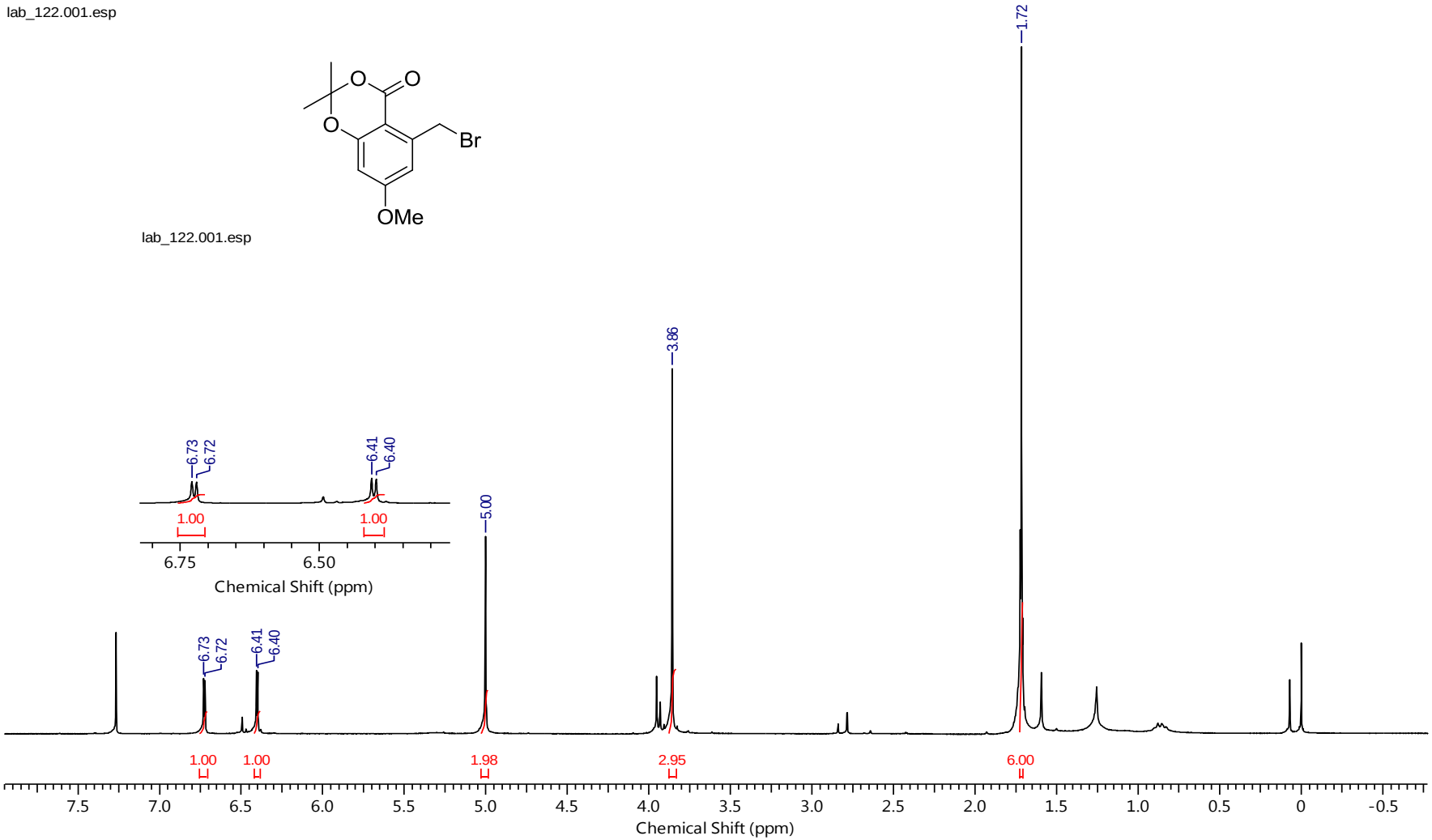
Espectro de RMN ^{13}C do composto **136** em $CDCl_3$ a 125 MHz



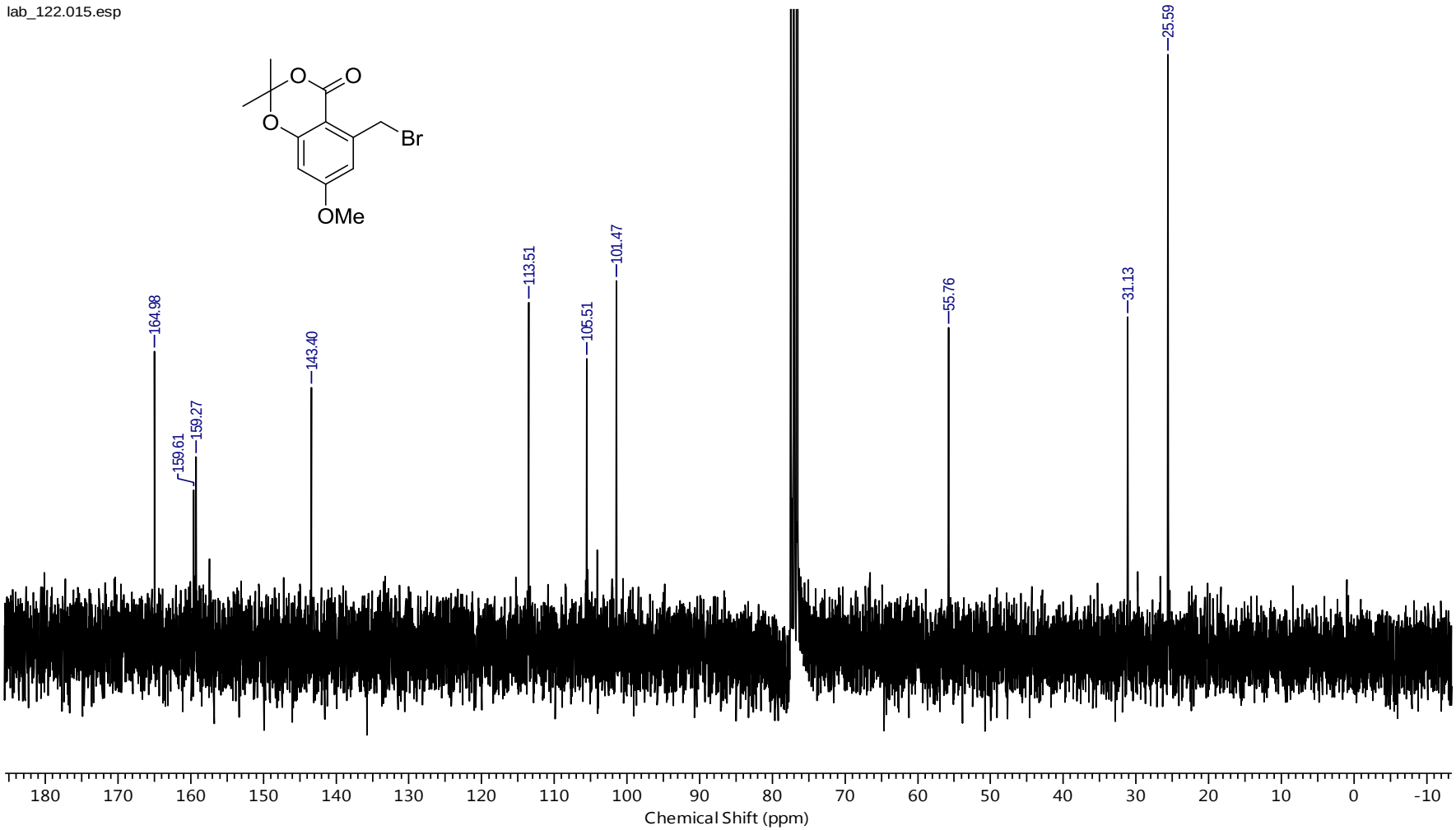
Espectro de RMN ^{1}H do composto **137** em $CDCl_3$ a 300 MHz



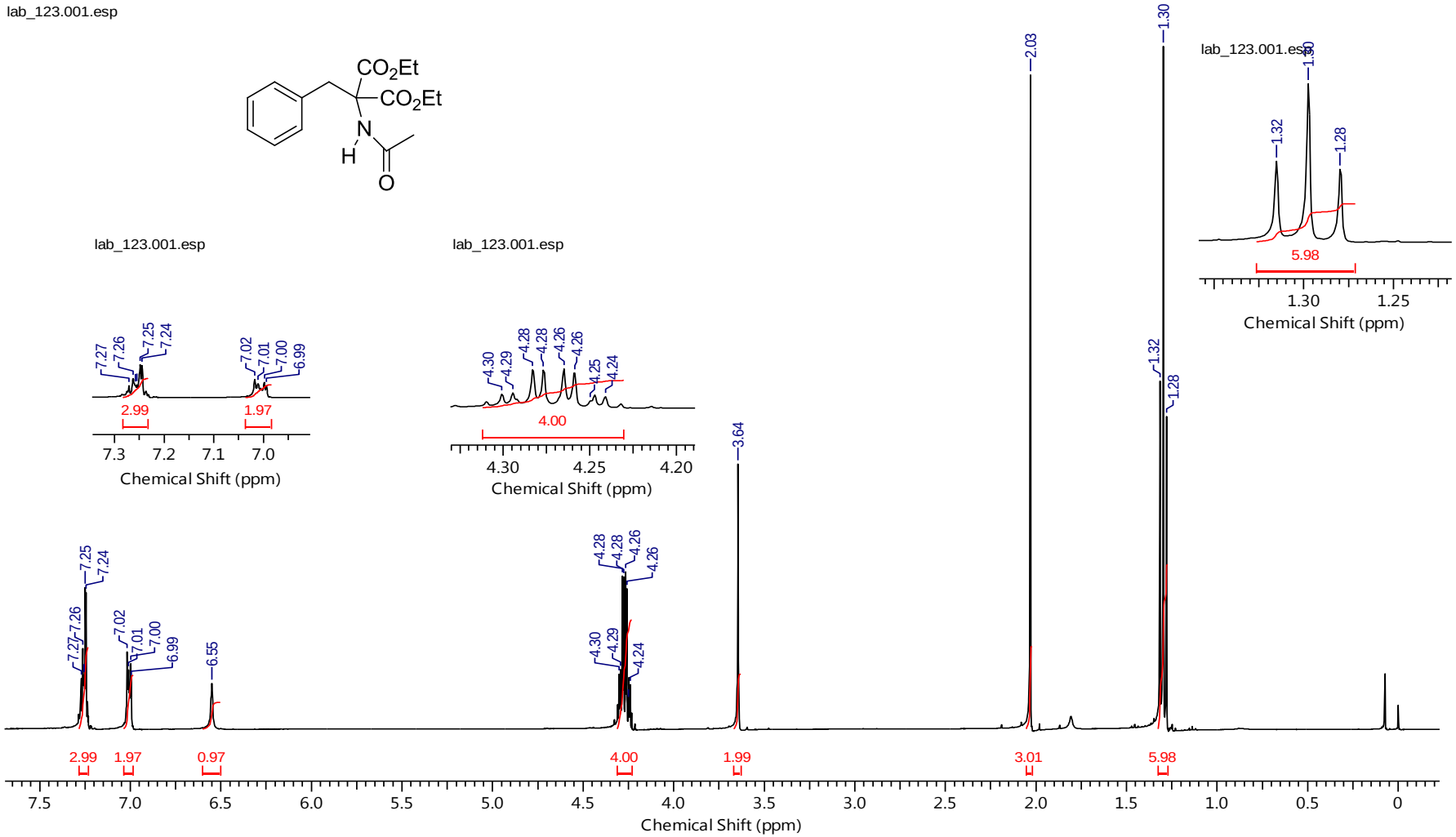
Espectro de RMN ^{13}C do composto **137** em $CDCl_3$ a 125 MHz



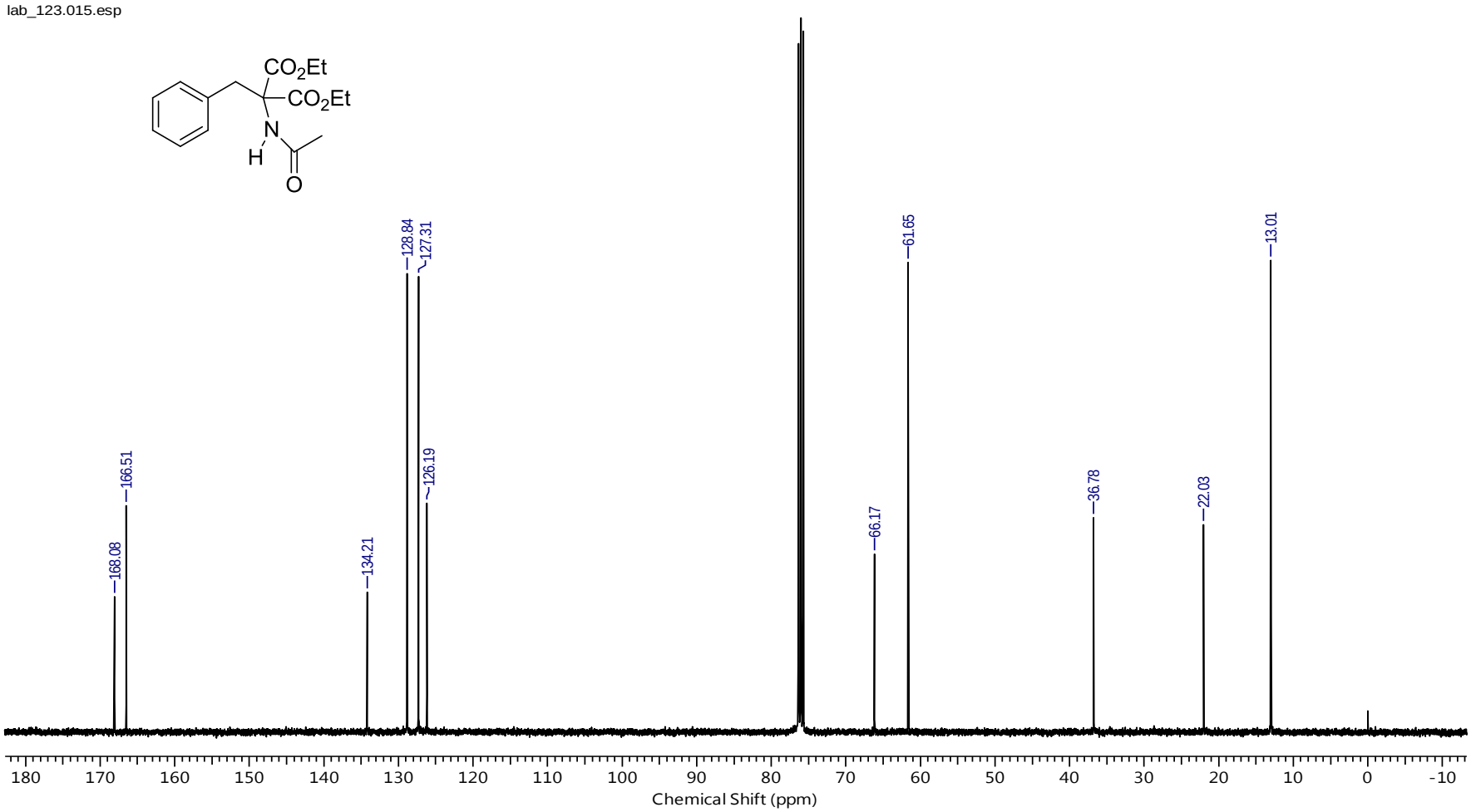
Espectro de RMN ^{1}H do composto **131** em $CDCl_3$ a 300 MHz



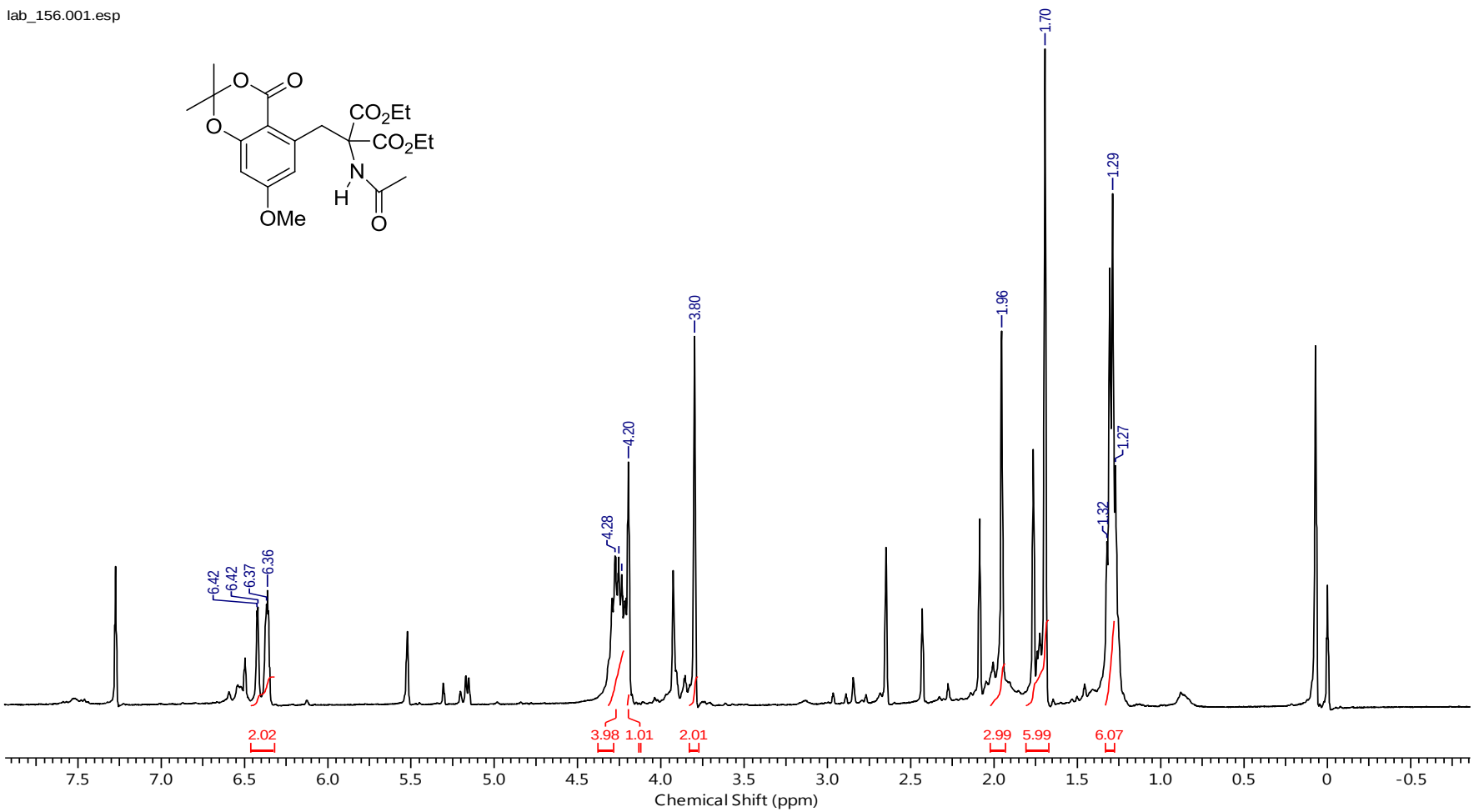
Espectro de RMN ^{13}C do composto **131** em $CDCl_3$ a 125 MHz



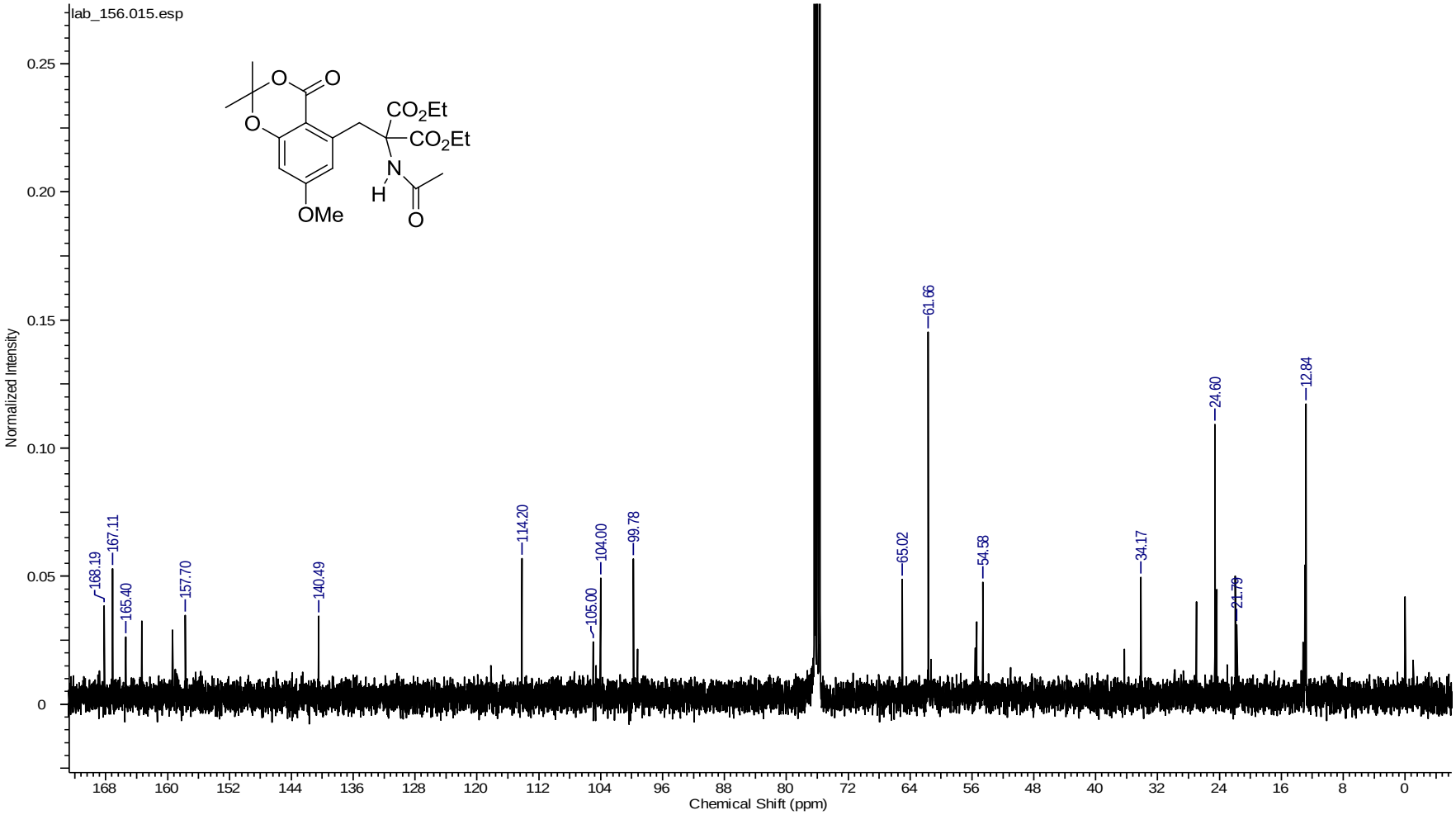
Espectro de RMN ^{1}H do composto **140** em $CDCl_3$ a 300 MHz



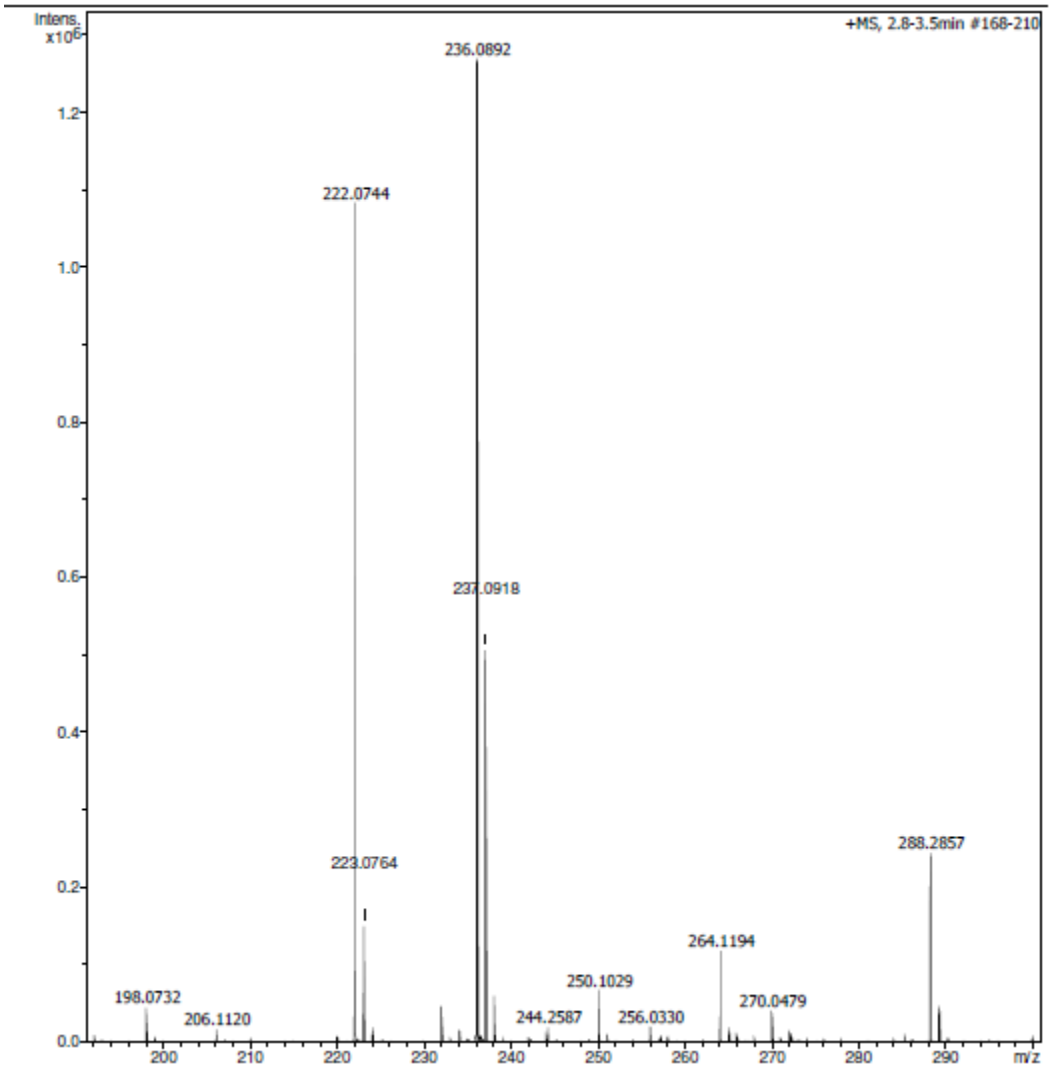
Espectro de RMN ^{13}C do composto **140** em $CDCl_3$ a 125 MHz



Espectro de RMN ^{1}H do composto **141** em $CDCl_3$ a 400 MHz



Espectro de RMN ^{13}C do composto **141** em $CDCl_3$ a 125 MHz



Espectro de massas de alta resolução do material bruto da Entrada 1 da Tabela 3