

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

**Desenvolvimento de uma nova reação  
multicomponente para síntese de  $\gamma$ -nitroésteres e  
 $\gamma$ -nitroamidas: novas rotas e novos derivados do ácido  
 $\gamma$ -amibutírico (GABA) de interesse biológico**

*Tese de doutorado*

**Caroline Da Ros Montes D'Oca**

Orientador: **Prof. Dr. Dennis Russowsky**

Porto Alegre, maio de 2015.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Química  
Departamento de Química Orgânica

CAROLINE DA ROS MONTES D'OCA

**Desenvolvimento de uma nova reação  
multicomponente para síntese de  $\gamma$ -nitroésteres e  
 $\gamma$ -nitroamidas: novas rotas e novos derivados do ácido  
 $\gamma$ -amibutírico (GABA) de interesse biológico**

*Tese apresentada como requisito parcial para  
obtenção do grau de Doutor em Química*


Prof. Dr. Dennis Russowsky  
Orientador

Porto Alegre, maio de 2015.

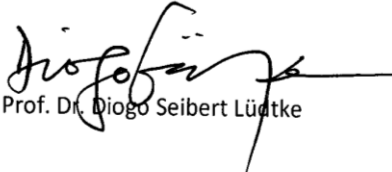
A presente tese foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre abril de 2011 e maio de 2015, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Dennis Russowsky. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

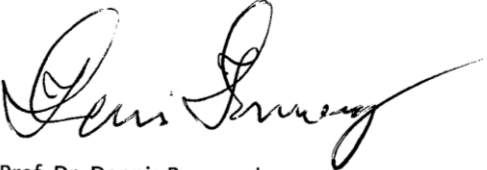
**Comissão Examinadora:**

  
Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

  
Prof. Dr. Marcio Weber Paixão

  
Prof. Dr. Francisco Paulo dos Santos

  
Prof. Dr. Diogo Seibert Lütke

  
Prof. Dr. Dennis Russowsky

  
Caroline Da Ros Montes D'Oca

*Essa tese é dedicada à minha maravilhosa família:*

*À Gabriela, nossa primeira síntese total, que completa nossas vidas com muita alegria, amor e carinho.*

*Ao Marcelo, meu amor, que me acompanha e incentiva sempre.*

*Aos meus amores incondicionais por quem qualquer sacrifício vale a pena:*

*Aos meus pais, Jorge e Ligia.*

*Às minhas irmãs Simoní e Fernanda. O constante apoio e amor de vocês também está nos resultados deste trabalho.*



## **Agradecimentos**

*Ao professor Dennis, pela orientação, compreensão, incentivo e amizade. Obrigada pelas discussões, pelas referências e pelo trabalho em equipe que foi realizado nestes curtos anos. Tenho certeza que nossa colaboração científica ainda renderá muitos frutos.*

*Aos colegas e amigos do laboratório e arredores, pela convivência amistosa, pelos cafés – inclusive os não tomados – pelos reagentes, solventes e todo escambo necessário. Obrigada aos colegas de laboratório Gisele, Felipe, Herbert, Vinicius I e II, Ingrid, Vanessa, Eduardo, Marcelo e Esthefani, pelas sextas-feiras musicais, pelas descontraídas conversas que ajudam a seguir o trabalho com otimismo, mesmo quando o resultado é desanimador.*

*Obrigada especialmente a Jéssica e Esthefani, minhas companheiras de trabalho que são também responsáveis pelos resultados desta tese e pelos lindos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  que suas colunas geraram. Obrigada por vestir a camiseta e por realizar proativamente o árduo trabalho que a síntese orgânica exige.*

*Ao professor Ronaldo Pilli, obrigada parece uma palavra insuficiente. Sou muito grata pelas contribuições no exame de qualificação, pelo empréstimo dos esquadros que foram utilizados nos estudos de síntese assimétrica. A maneira como conduz seu trabalho e postura científica são exemplos inspiradores para mim.*

*Ao Marcelo, obrigada certamente é uma palavra insuficiente. Tuas contribuições para realizar este trabalho foram essenciais. Obrigada por discutir, duvidar, questionar. Obrigada também pelo apoio, incentivo e paciência.*

*Obrigada ao professor Henri por dispor dos equipamentos de seu laboratório para a realização das hidrogenações utilizadas na síntese dos aminoácidos e pela valorosa orientação no estágio de docência. Obrigada ao colega Leonildo por operar o reator e dedicar parte do seu tempo para fazer estas reações comigo! Ainda devo os chocolates.*

*Aos professores Paulo Schneider e Diogo Ludtke, meu especial agradecimento. Não só pelo empréstimo do HPLC, das colunas quirais e dos solventes que permitiram a realização dos estudos de indução assimétrica, mas*

*também pelas contribuições, pelas boas aulas e pela postura científica inspiradora. Obrigada também aos seus alunos Carol, que me ensinou a operar o HPLC, ao Tiago e Daniel, pelas discussões e risadas, Andressa, Bruna, Eduarda, Lucas, enfim, a todos os alunos do laboratório 302 que sempre me receberam de maneira cordial e solícita e muitas vezes deixaram de fazer suas atividades para uma discussão ou ajuda.*

*Ao professor Leonardo S. Santos e a Fabiane Nachtigall, da Universidade de Talca, pelos estudos de mecanismo por ESI.*

*Aos técnicos do IQ pela colaboração, atenção e disponibilidade. Ao setor de RMN, especial agradecimento a Joyce e aos bolsistas Giovani e Alessandro, pela paciência e dedicação na execução de seu trabalho.*

*À CAPES e CNPQ pela bolsa concedida.*

*À Fapergs pelo auxílio financeiro.*

*Ao Instituto de Química da UFRGS, por ter proporcionado condições de estudo e execução deste trabalho.*

*Ao meu companheiro, marido, amigo e amor. Marcelo, obrigada pelo carinho, pela paciência, por estar ao meu lado incondicionalmente. Obrigada pelo ombro nas horas difíceis, pelas mãos e braços quando eu não podia mais.*

*Á minha família Da Ros, que compreendeu minha ausência, incentivou e apoiou esta caminhada.*

*À minha família Montes D'Oca, pelo amor e carinho com que sempre me acolheram.*

*Aos amigos da FURG, que acompanharam este trabalho e estão sempre na torcida.*

*A Deus, por iluminar o meu caminho.*

## PRODUÇÃO CIENTÍFICA NO PERÍODO

### Artigos publicados:

- 1) Rodrigues, M. O.; Cantos, J. B.; D'Oca, C. R. M.; Soares, K. L.; Coelho, T. S. Piovesan, L. A.; Russowsky, D.; Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. "Synthesis and antimycobacterial activity of isoniazid derivatives from renewable fatty acids." *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 6910.
- 2) Brinkerhoff, R. C.; Tarazona, H. F.; Oliveira, P. M.; Flores, D. C.; D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. "Synthesis of  $\beta$ -ketoesters from renewable resources and Meldrum's acid." *R.S.C. Adv.* **2014**, 49556.
- 3) Naciuk, F. F.; Vargas, D. Z.; D'Oca, C. R. M.; Moro, C. C.; Russowsky, D. "One pot domino reaction accessing *g*-nitroesters: synthesis of GABA derivatives." *New J. Chem.* **2015**, 39, 1643
- 4) Santos, D. S.; Piovesan, L. A.; D'Oca, C. R. M.; Hack, C. R. L.; Treptow, T. G. M.; Rodrigues, M. O.; Vendramini-Costa, D. B.; Ruiz, A. L. T. G.; Carvalho, J. E.; D'Oca, M. G. M. "Antiproliferative activity of synthetic fatty acid amides from renewable resources." *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 340.
- 5) Treptow, T. G.; Figueiro, F.; Jandrey, E. H. F.; Battastini, A. M. O.; Salbego, C. G.; Hoppe, J. B.; Taborda, P. S.; Rosa, S. B.; Piovesan, L. A.; para D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; D'Oca, M. G. M. "Novel hybrid DHPM-fatty acids: Synthesis and activity against cell growth in vitro." *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 95, 552.

### Patentes depositadas:

- 1) Russowsky, D.; D'Oca, C. R. M.; Moro, C. C.; D'Oca, M. G. M.; Silva, J. C. "Processo multicomponente para síntese de derivados graxos do ácido *g*-aminobutírico (GABA) para fins farmacológicos e produtos." INPI BR 102013012934-8, **2013**.
- 2) D'Oca, C. R. M.; Russowsky, D.; Silva, J. C.; D'Oca, M. G. M. "Processo multicomponente para a síntese de nitroamidas primárias para fins farmacológicos e produtos." INPI 102013031170-7, **2013**.
- 3) D'Oca, M. G. M.; Russowsky, D.; Tarazona, H. F.; D'Oca, C. R. M.; Rosa, S. B. "Novas 1,4-Dihidropirimidinas e Polihidroquinolinas graxas derivadas de fontes renováveis." INPI BR102014023110-2, **2014**.

### Resumos em congressos:

- 1) D'Oca, C.R.M., Silva, J. C., Russowsky, D., MORO, C. C., DOCA, M. G. M. "*Síntese de  $\gamma$ -nitroésteres e  $\gamma$ -nitroamidas via intermediário comum.*" 36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2013**, Aguas de Lindoia, São Paulo.
- 2) Silva, J. C., D'Oca, C.R.M., Russowsky, D. "*Desenvolvimento de uma nova reação multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroamidas primárias.*" 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2012**, Aguas de Lindoia, São Paulo.
- 3) D'Oca, C.R.M., Naciuk, F. F., Moro, C. C., Russowsky, D. "*Influência do solvente alcoólico na formação de  $\gamma$ -nitroésteres via uma nova reação multicomponente.*" 35ª Reunião Anual Sociedade Brasileira de Química, **2012**, Aguas de Lindoia, São Paulo.
- 4) Silva, J. C., D'Oca, C.R.M., Moro, C. C., Russowsky, D. "*Investigações iniciais sobre o mecanismo da reação multicomponente para formação de  $\gamma$ -nitroésteres.*" 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2012**, Aguas de Lindoia, São Paulo.
- 5) D'Oca, C.R.M., Russowsky, D., D'Oca, M. G. M. "*Síntese de novos  $\beta$ -alquil nitroésteres graxos de interesse biológico.*" 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2012**, Aguas de Lindoia, São Paulo.
- 6) D'Oca, C.R.M., Silva, J. C., Russowsky, D. "*Multicomponent synthesis of primary  $\gamma$ -nitroamides organocatalyzed by ammonium acetate.*" 4<sup>th</sup> International IUPAC conference on Green Chemistry, **2012**, Foz do Iguaçu, Paraná.
- 7) D'Oca, C.R.M., Silva, J. C., Moro, C. C., Russowsky, D. "*Synthesis of  $\gamma$ -nitroesters hydrotalcite-catalyzed in a multicomponent reaction.*" 4<sup>th</sup> International IUPAC conference on Green Chemistry, **2012**, Foz do Iguaçu, Paraná.
- 8) Silva, J. C., D'Oca, C.R.M., Moro, C. C., Russowsky, D. "*Synthesis of  $\gamma$ -nitroesters: advanced intermediates to obtain pharmaceuticals Baclofen, Phenibut and Pregabalin.*" 6<sup>th</sup> Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, **2012**, Canela, Rio Grande do Sul.
- 9) Rodrigues, M., D'Oca, C.R.M., Marinho, T., Santos, D. S., Soares, K. L., Rosa, S. B., D'Oca, M. G. M., Fiorito, G. F., Carvalho, J. E., Ruiz, A. L. T. G. "*Atividade antiproliferativa de novas amidas graxas frente a linhagens de câncer.*" 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2011**, Florianópolis, Santa Catarina.

- 10) Marinho, T., Santos, D. S., Rodrigues, M., D'Oca, C.R.M., Silva, P. A. D'Oca, M. G. M. "*Síntese de novas amidas graxas fluoradas: influência da variação estrutural na atividade antituberculose.*" 34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2011**, Florianópolis, Santa Catarina.

## RESUMO

As reações multicomponentes são reconhecidas como processos atomicamente eficientes, com baixa geração de resíduos e facilidade operacional, sendo uma ferramenta valiosa para a obtenção do produto de interesse em uma única etapa, a partir de substratos simples e baratos.

Neste trabalho, uma nova reação multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres aromáticos foi desenvolvida, explorando a reatividade do ácido de Meldrum e a catálise heterogênea de hidrotalcita (HT). Os  $\gamma$ -nitroésteres sintetizados a partir desta metodologia foram convertidos de maneira eficiente nos fármacos (+/-)-Baclofen e (+/-)-Fenibut, através de uma metodologia operacionalmente simples, direta e de baixo custo.

O emprego de sais de amônio como catalisadores bifuncionais capazes de desempenhar o mesmo papel da HT levou ao desenvolvimento de um processo multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroamidas primárias, abordados como novos análogos aos  $\gamma$ -aminoácidos. A busca por compostos capazes de mimetizar as funções exercidas pelos  $\gamma$ -aminoácidos é área de intensa pesquisa, especialmente nos estudos voltados ao desenvolvimento de novos compostos que possam atuar de maneira mais eficiente e segura para o tratamento de distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC). A capacidade em transpor a barreira hematoencefálica cerebral é descrita como propriedade fundamental para o planejamento destes compostos e cuja atividade biológica possa estar relacionada ao SNC. Neste sentido, moléculas que apresentem maior lipofilia são de especial interesse à neurociência.

Neste estudo, a síntese de novos derivados lipofílicos do ácido  $\gamma$ -aminobutírico foi desenvolvida, com base na preparação de alquilidenos alifáticos como precursores, a partir da condensação entre o ácido de Meldrum e os respectivos aldeídos alifáticos. A partir destes intermediários, a síntese dos novos  $\gamma$ -aminoácidos graxos foi alcançada em bons rendimentos e a metodologia aplicada na obtenção da (+/-)-Pregabalina. Estudos relacionados à atividade biológica dos novos  $\gamma$ -aminoácidos- $\beta$ -alquil-substituídos encontram-se em andamento.

A síntese assimétrica de  $\gamma$ -nitroésteres através do uso de organocatalisadores tioureia e esquamidas quirais foi investigada. Os resultados demonstraram a atividade catalítica superior das esquamidas, que levou ao isolamento dos compostos em 87% e.e. Embora poucos trabalhos explorem o controle estereoquímico da adição do ácido de Meldrum à olefinas ativadas mediada por organocatálise, e os resultados obtidos neste trabalho sejam considerados bons, mais estudos são necessários para um maior controle na formação do centro estereogênico.

## ABSTRACT

The multicomponent reactions (MCR) are described as atomic efficient process, with atom economy, as well as economies of time, labor and waste generation. They are considered powerful synthetic tools, allowing new compounds in a one-step procedure, from simple and cheap materials.

In this work, a new MCR to synthesis of aromatic  $\gamma$ -nitroesters was developed, exploring the Meldrum's acid reactivity and the heterogeneous catalysis of hidrotalcite (HT). The  $\gamma$ -nitroesters synthesized by this new methodology were efficiently converted in the pharmaceuticals (+/-)-Baclofen and (+/-)-Fenibut, through an operationally simple methodology, direct and inexpensive.

The use of ammonium salts as bifunctional catalyst able to perform the same role of HT resulted in a new multicomponent process to synthesis of primary  $\gamma$ -nitroamides, addressed as new analogues to  $\gamma$ -amino acids. The search for compounds that can play the functions exercised by the  $\gamma$ -amino acids is an intense research area, especially in studies to the development of new compounds that may act in a more efficient and safe way to treat central nervous system (CNS) disorders. The ability to cross the blood brain barrier (BBB) is described as fundamental property for planning these compounds whose biological activity may be related to the CNS. In this context, more lipophilic molecules are a special class of compounds for the neuroscience.

In this study, the synthesis of new lipophilic derivatives of  $\gamma$ -aminobutyric acid was developed, from aliphatic alkylidene compounds, synthesized by condensation of Meldrum's acid and aliphatic aldehydes. These intermediates were efficiently converted in to new fatty  $\gamma$ -amino acids and the methodology was applied in the synthesis of (+/-)-Pregabalin. The biological activity studies of new  $\gamma$ -amino acids- $\beta$ -alkyl-fatty chains substituted are ongoing.

The asymmetric synthesis of  $\gamma$ -nitroesters by use of thiourea and squaramides chiral organocatalysis was investigated. The results demonstrated the superior catalytic activity of squaramides, which lead to asymmetric  $\gamma$ -nitroester in 87% e.e.

Although few works explore the stereochemical control of Meldrum's acid on the addition to activated olefins mediated by organocatalysis and the results obtained in this studies are taken as good, more studies are needed in order to find better conditions to control the stereogenic center formed in this reaction.

## Sumário

Lista de Figuras .....	XIV
Lista de Esquemas .....	XVII
Lista de Tabelas .....	XX
<b>1. INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVOS GERAIS.....</b>	<b>8</b>
<b>CAPÍTULO 1: Síntese de <math>\gamma</math>-nitroésteres.....</b>	<b>11</b>
1.1 Introdução.....	12
1.1.2 Uso de Hidrotalcita como catalisador em reações orgânicas.....	24
1.2 Objetivos.....	29
1.3 Resultados e Discussão.....	30
1.3.1 Desenvolvimento de uma nova reação multicomponente para a síntese de $\gamma$ -nitroésteres .....	30
1.3.2 Investigações mecanísticas na síntese multicomponente de $\gamma$ -nitroésteres por ESI-MS/MS .....	49
1.3.3 Síntese de (+/-)-Baclofe, (+/-)-Fenibut e (+/-)-Pregabalina.....	54
1.3 Considerações finais do capítulo .....	64
<b>CAPÍTULO 2: Síntese de <math>\gamma</math>-nitroamidas.....</b>	<b>67</b>
2.1 Introdução.....	68
2.2 Objetivos.....	72
2.3 Resultados e Discussão.....	73
2.4 Considerações finais do capítulo .....	82
<b>CAPÍTULO 3: Síntese de novos derivados graxos de GABA .....</b>	<b>83</b>
3.1 Introdução.....	84
3.2 Objetivos.....	89
3.3 Resultados e Discussão.....	90
3.4 Considerações finais do capítulo .....	105



<b>CAPÍTULO 4: Síntese assimétrica de <math>\gamma</math>-nitroésteres</b> .....	<b>106</b>
4.1 Introdução.....	107
4.2 Objetivos.....	121
4.3 Resultados e Discussão.....	122
4.4 Considerações finais do capítulo .....	130
<b>3. CONCLUSÕES</b> .....	<b>131</b>
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	<b>134</b>
4.1 Espectros .....	187
4.2 Cromatogramas HPLC .....	301
<b>5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>310</b>

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – Exemplos de $\gamma$ -aminoácidos presentes em compostos de origem natural biologicamente ativos .....	2
<b>Figura 2</b> – Análogos $\beta$ -alquil e $\beta$ -aril-substituídos do GABA .....	4
<b>Figura 3</b> – Ésteres, amida e lactama derivados de GABA .....	6
<b>Figura 4</b> – Complexo ativado formado pela tiourea bifuncionalizada <b>22</b> .....	14
<b>Figura 5</b> – Exemplos de aplicações sintéticas dos $\gamma$ -nitroésteres .....	23
<b>Figura 6</b> – Representação ilustrativa de compostos tipo hidrotalcitas (HT) .....	25
<b>Figura 7</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do $\gamma$ -nitroéster <b>68a</b> .....	33
<b>Figura 8</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional aduto <b>98</b> após 24 horas sob refluxo em etanol e $\text{Et}_3\text{N}$ .....	39
<b>Figura 9</b> – Cromatograma obtido após 30 min reacionais .....	43
<b>Figura 10</b> – Cromatograma obtido após 10 min de reação multicomponente .....	44
<b>Figura 11</b> – Cromatograma obtido após 60 min de reação multicomponente .....	44
<b>Figura 12</b> – Cromatograma obtido após 24 h de reação multicomponente .....	45
<b>Figura 13</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional da síntese de <b>103</b> .....	46
<b>Figura 14</b> – Espectros de massas obtidos em t = 5 min. (A), t = 30 min. (B), t = 45 min. (C) e t = 60 min. (D) de reação multicomponente para síntese de nitroésteres ...	51
<b>Figura 15</b> – Principais intermediários observados por ESI-MS no experimento de abertura do aduto <b>98</b> em t = 0 min (A), t = 20 min (B), e t = 60 minutos (C).....	52
<b>Figura 16</b> – Representação da atuação bifuncional da HT na síntese de <b>103</b> .....	53
<b>Figura 17</b> – Representação da atuação bifuncional da HT na síntese de <b>98</b> .....	53
<b>Figura 18</b> – Espectro RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do alquilideno <b>103m</b> .....	57
<b>Figura 19</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional de <b>98b</b> .....	59
<b>Figura 20</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do nitroéster <b>68k</b> .....	60
<b>Figura 21</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) da (+/-)-Pregabalina ( <b>4</b> ) .....	62

<b>Figura 22</b> – Espectro RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da nitroamida <b>109</b> .....	69
<b>Figura 23</b> – Amidas descritas como novos análogos de GABA .....	71
<b>Figura 24</b> – Espectro RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da 4-metóxnitroamida <b>109f</b> .....	74
<b>Figura 25</b> – Intermediários <b>98</b> e <b>103</b> envolvidos na síntese multicomponente de <b>109</b> .....	78
<b>Figura 26</b> – Espectros de massas obtidos em t = 15 min. ( <b>A</b> ), t = 30 min. ( <b>B</b> ) e t = 60 min. ( <b>C</b> ) durante a reação multicomponente para síntese de nitroamidas .....	79
<b>Figura 27</b> – Sinais característicos observados no espectro de RMN de $^1\text{H}$ para a transformação da nitroamida <b>109</b> na aminoamida <b>117</b> .....	81
<b>Figura 28</b> – Amidas graxas biologicamente ativas, anandamida ( <b>118</b> ), <i>cis</i> -oleamida ( <b>119</b> ), <i>N</i> -palmitoiletanolamida ( <b>120</b> ), oleiletanolamida ( <b>121</b> ) e macamida ( <b>122</b> ).....	84
<b>Figura 29</b> – Amidas graxas <b>123-126</b> com atividade antimicobacteriana .....	85
<b>Figura 30</b> – INH e INH-graxas com destacada atividade antituberculosa .....	86
<b>Figura 31</b> – <i>N</i> -acilamidas graxas estudadas como agentes antiproliferativos .....	87
<b>Figura 32</b> – Álcoois graxos oleico ( <b>150h</b> ), elaídico ( <b>150i</b> ) e linoleico ( <b>150j</b> ).....	92
<b>Figura 33</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional aldeído elaídico <b>97i</b> .....	93
<b>Figura 34</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da nitroolefina láurica <b>149b</b> ..	95
<b>Figura 35</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional alquilideno <b>103o</b> .....	97
<b>Figura 36</b> – Comparação dos espectros de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do alquilideno palmítico <b>103r</b> , onde <b>A</b> : espectro adquirido após tratamento da reação; <b>B</b> : espectro adquirido após lavagem com <i>n</i> -Hexano a frio; <b>C</b> : espectro adquirido da amostra em B após 24 horas .....	98
<b>Figura 37</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional aduto <b>98h</b> .....	101
<b>Figura 38</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do aminoácido <b>154</b> .....	104
<b>Figura 39</b> – Número de publicações e citações em consulta a <i>Web of Science</i> com a palavra-chave “Organocatálise” (acessada em 25/03/2015) .....	107
<b>Figura 40</b> – Exemplos de organocatalisadores e algumas vantagens descritas para o uso de organocatálise .....	108

<b>Figura 41</b> – Modelo de indução assimétrica em transformações enantiosseletivas .....	108
<b>Figura 42</b> – Exemplos de organocatalisadores que atuam via formação de ligações covalentes .....	109
<b>Figura 43</b> – Exemplos de organocatalisadores que atuam via formação de interações não covalentes .....	110
<b>Figura 44</b> – Exemplos da diversidade estrutural de organocatalisadores tioureias aplicados em síntese assimétrica .....	111
<b>Figura 45</b> – Principais diferenças entre tioureias e esquaramidas .....	112
<b>Figura 46</b> – Dualidade de ligação das esquaramidas .....	113
<b>Figura 47</b> – Estruturas de ressonância de Ureia/Tioureia e Esquaramidas .....	113
<b>Figura 48</b> – Diferenças estruturais observadas entre Tioureias e Esquaramidas ..	114
<b>Figura 49</b> – Diferentes pKa's das tioureias <b>174-180</b> em DMSO .....	115
<b>Figura 50</b> – Esquaramidas <b>181-197</b> estudadas .....	116
<b>Figura 51</b> – Cromatograma do $\gamma$ -nitroéster <b>68</b> racêmico .....	123
<b>Figura 52</b> – Cromatograma do $\gamma$ -nitroéster <b>68</b> enantiomericamente enriquecido ..	124
<b>Figura 53</b> – Modelo de indução proposto para a síntese assimétrica de <b>98</b> sob catálise de <b>195</b> .....	127

## Lista de Esquemas

<b>Esquema 1</b> – Descarboxilação do glutamato ( <b>2</b> ) para biossíntese de GABA ( <b>1</b> ) .....	3
<b>Esquema 2</b> – Processo de 1ª geração para produção industrial de Pregabalina ( <b>4</b> ) ....	5
<b>Esquema 3</b> – Retrossíntese de $\beta$ -alquil/aril GABA derivados a partir de compostos $\alpha,\beta$ -insaturados ou nitroolefinas .....	12
<b>Esquema 4</b> – Síntese do (+/-)-Baclofen ( <b>3</b> ) via intermediário $\gamma$ -nitrocarbonílico <b>18</b> . .....	13
<b>Esquema 5</b> – Síntese do (+/-)-Baclofen ( <b>3</b> ) via éster $\alpha,\beta$ -insaturado <b>20</b> .....	13
<b>Esquema 6</b> – Síntese da (S)-Pregabalina ( <b>4</b> ) a partir de adição 1,4 organocatalisada por tioureia quiral <b>22</b> .....	15
<b>Esquema 7</b> – Síntese (S)-Baclofen organocatalisada por esquaramida .....	15
<b>Esquema 8</b> – Exemplos da versatilidade sintética de nitrotioésteres .....	16
<b>Esquema 9</b> – Síntese da (S)-Pregabalina ( <b>4</b> ) via adição 1,4 do ácido de Meldrum ( <b>29</b> ) à nitroolefina <b>23</b> . .....	17
<b>Esquema 10</b> – Síntese de $\beta$ -aril e $\beta$ -alquil-aminoácidos via adição conjugada de nitroalcanos a alquilidenomalonatos .....	18
<b>Esquema 11</b> – Síntese estereosseletiva de nitrotioamidas <b>36</b> .....	18
<b>Esquema 12</b> – Síntese <i>one-pot</i> estereosseletiva de nitroésteres <b>39</b> .....	20
<b>Esquema 13</b> – Mecanismo proposto para síntese estereosseletiva <i>one-pot</i> de <b>39</b> ...	20
<b>Esquema 14</b> – Síntese multicomponente assimétrica de GABA derivados .....	21
<b>Esquema 15</b> – Alquilação alílica estereosseletiva catalisada por Pd na síntese de (R)-Baclofen ( <b>3</b> ) e (R)-Rolipran ( <b>48</b> ).....	22
<b>Esquema 16</b> – Síntese de $\gamma$ e $\delta$ -lactamas <b>57</b> via arilação de Heck .....	22
<b>Esquema 17</b> – Síntese de nitro dicarbonílicos <b>65-67</b> catalisada por HT .....	23
<b>Esquema 18</b> – Síntese bicomponente de $\gamma$ -nitroésteres <b>68</b> catalisada por HT .....	24
<b>Esquema 19</b> – Adição de Michael catalisada por HT .....	25
<b>Esquema 20</b> – Síntese dos adutos de Michael <b>81-88</b> catalisada por HT .....	26
<b>Esquema 21</b> – Síntese de derivados pirimidínicos <b>81</b> sob catálise de HT .....	27
<b>Esquema 22</b> – Estudo da atividade catalítica de L-Prolina suportada em HT .....	28

<b>Esquema 23</b> – Proposta multicomponente para a síntese de $\gamma$ -nitroderivados <b>65-68</b> abordada neste trabalho .....	28
<b>Esquema 24</b> – Síntese bicomponente de $\gamma$ -nitroderivados catalisada por HT .....	30
<b>Esquema 25</b> – Proposta multicomponente para a síntese de $\gamma$ -nitroésteres <b>68</b> .....	32
<b>Esquema 26</b> – Síntese multicomponente do $\gamma$ -nitroéster <b>68a</b> .....	32
<b>Esquema 27</b> – Síntese multicomponente do $\gamma$ -nitro-diéster <b>66</b> .....	33
<b>Esquema 28</b> – Síntese de nitro-alquil-ésteres a partir de <b>98</b> .....	40
<b>Esquema 29</b> – Proposta mecanística sugerida para transformação de <b>98</b> em <b>68a</b> ...	41
<b>Esquema 30</b> – Formação de <b>62</b> via reação de Henry catalisada por HT .....	42
<b>Esquema 31</b> – Adição de Michael de nitrometano ( <b>16</b> ) ao benzilideno <b>103</b> .....	46
<b>Esquema 32</b> – Rotas convergentes para a formação de $\gamma$ -nitroésteres .....	48
<b>Esquema 33</b> – Aplicação da síntese multicomponente de nitroésteres como etapa chave para a síntese dos fármacos Fenibut, Baclofen e Pregabalina .....	55
<b>Esquema 34</b> – Síntese de (+/-)-Fenibut ( <b>6</b> ) e (+/-)-Baclofen ( <b>3</b> ) a partir de <b>68a,c</b> .....	56
<b>Esquema 35</b> – Proposta de retrossíntese para síntese (+/-)-Pregabalina ( <b>4</b> ) .....	57
<b>Esquema 36</b> – Tentativa de síntese de <b>68k</b> a partir de <b>103m</b> sob catálise de HT .....	58
<b>Esquema 37</b> – Síntese do aduto alifático <b>98b</b> .....	58
<b>Esquema 38</b> – Síntese do nitroéster <b>68k</b> a partir do aduto <b>98b</b> sob catálise HT. ....	59
<b>Esquema 39</b> – Abertura de <b>98b</b> para síntese do nitroácido <b>108</b> .....	61
<b>Esquema 40</b> – Redução do grupo -NO <sub>2</sub> para a síntese da Pregabalina ( <b>4</b> ) .....	62
<b>Esquema 41</b> – Intermediários envolvidos na síntese one-pot de (+/-)- <b>4</b> .....	63
<b>Esquema 42</b> – Teste multicomponente na presença de NH <sub>4</sub> OAc .....	68
<b>Esquema 43</b> – Metodologia convencional para síntese de amidas .....	70
<b>Esquema 44</b> – Síntese multicomponente de <b>109</b> na presença de NH <sub>4</sub> OAc .....	73
<b>Esquema 45</b> – Sugestão mecanística para a síntese multicomponente das $\gamma$ -nitroamidas <b>109</b> .....	78
<b>Esquema 46</b> – Intermediários observados por ESI-MS/MS a partir da abertura de <b>98</b> durante a síntese multicomponente da $\gamma$ -nitroamida <b>109</b> .....	80
<b>Esquema 47</b> – Síntese $\gamma$ -aminoamida <b>117</b> a partir de <b>109</b> .....	81
<b>Esquema 48</b> – Novas amidas graxas investigadas frente a linhagens de tumor .....	87

<b>Esquema 49</b> – Novos $\beta$ -alquil-nitroésteres <b>68k,l</b> propostos .....	90
<b>Esquema 50</b> – Proposta retrossintética para a síntese bicomponente dos nitroésteres .....	91
<b>Esquema 51</b> – Obtenção dos aldeídos <b>97b-j</b> a partir dos precursores <b>150f-k</b> e <b>134</b> ..	91
<b>Esquema 52</b> – Síntese dos aldeídos graxos <b>97f-j</b> via oxidação de Swern .....	93
<b>Esquema 53</b> – Síntese das nitroolefinas graxas <b>149a-e</b> .....	94
<b>Esquema 54</b> – Adição de Michael do ácido de Meldrum ( <b>29</b> ) às olefinas graxas <b>149</b> sob catálise HT .....	95
<b>Esquema 55</b> – Síntese dos alquilidenos alifáticos <b>103m-u</b> .....	96
<b>Esquema 56</b> – Tentativa de síntese bicomponente de <b>68l</b> sob catálise de HT a partir do alquilideno <b>103n</b> .....	100
<b>Esquema 57</b> – Síntese dos adutos de Michael alifáticos <b>98b-j</b> .....	100
<b>Esquema 58</b> – Síntese dos nitroácidos graxos <b>108b-j</b> .....	102
<b>Esquema 59</b> – Síntese dos aminoácidos <b>4</b> , <b>152-157</b> .....	103
<b>Esquema 60</b> – Redução seletiva de $\text{NO}_2$ sob catálise de In .....	104
<b>Esquema 61</b> – Representação geral da obtenção de esquaramidas .....	117
<b>Esquema 62</b> – Aduto quiral <b>98</b> e seus precursores .....	117
<b>Esquema 63</b> – Investigação da síntese assimétrica da Pregabalina ( <b>4</b> ) empregando <b>29</b> e organocatálise de tioureias .....	118
<b>Esquema 64</b> - Investigação síntese assimétrica de <b>98</b> sob catálise de <b>32</b> .....	119
<b>Esquema 65</b> – Síntese assimétrica de <b>98</b> organocatalisada por sulfíniluréia quiral <b>198</b> .....	119
<b>Esquema 66</b> – Adição conjugada assimétrica de <b>29</b> à olefina <b>62a</b> .....	122
<b>Esquema 67</b> – Síntese dos organocatalisadores Esquaramida-Quinidina <b>192</b> e Esquaramida-Cinchonina <b>195</b> .....	126
<b>Esquema 68</b> – Síntese assimétrica de <b>98</b> organocatalisada por <b>192</b> ou <b>195</b> .....	126
<b>Esquema 69</b> – Adição estereosseletiva de nitrometano ( <b>16</b> ) ao alquilideno <b>103</b> .....	128
<b>Esquema 70</b> – Transformação do aduto quiral (S)- <b>98a</b> nos compostos $\gamma$ -aminoácido quiral (S)-(-)-Fenibut ( <b>6</b> ) e $\gamma$ -nitroamida quiral (S)-(-)- <b>105</b> .....	129

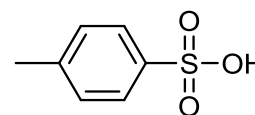
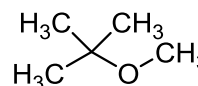
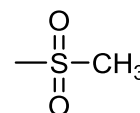
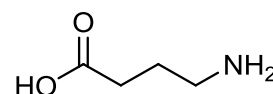
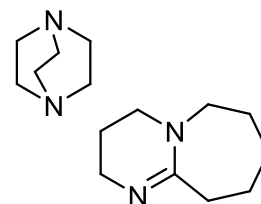
## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Síntese bicomponente de $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroésteres <b>68a-i</b> .....	31
<b>Tabela 2</b> – Síntese multicomponente de $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroésteres <b>68a-l</b> .....	34
<b>Tabela 3</b> – Testes de reciclo do catalisador HT .....	35
<b>Tabela 4</b> – Síntese de $\gamma$ -nitroésteres <b>68m-s</b> na presença de diferentes álcoois. ....	36
<b>Tabela 5</b> – Síntese do aduto de Michael <b>98</b> .....	37
<b>Tabela 6</b> – Testes de abertura do aduto <b>94a</b> .....	41
<b>Tabela 7</b> – Síntese de benzilidenos <b>103</b> catalisada por HT .....	47
<b>Tabela 8</b> – Investigação de sistemas catalíticos para abertura de <b>98k</b> .....	61
<b>Tabela 9</b> – Testes metodológicos envolvendo a RMC para síntese de amidas. ....	75
<b>Tabela 10</b> – Síntese multicomponente de $\gamma$ -nitroamidas <b>109a-l</b> .....	77
<b>Tabela 11</b> – Otimização experimental para redução do ácido oleico .....	92
<b>Tabela 12</b> – Comparação $pK_a$ 's Tioureias e Esquaramidas em DMSO .....	115
<b>Tabela 13</b> – Otimização de carga catalítica para adição assimétrica de <b>29</b> a <b>62</b> .....	122
<b>Tabela 14</b> – Efeitos dos solventes na adição assimétrica de <b>29</b> a <b>62</b> sob catalise de <b>185</b> .....	125
<b>Tabela 15</b> – Reação de adição de <b>29</b> a <b>62</b> empregando as esquaramidas <b>192</b> e <b>195</b> .....	127
<b>Tabela 16</b> – Síntese enantiosseletiva de <b>98</b> via benzilideno <b>103</b> .....	128



## Lista de siglas, abreviaturas e símbolos

<i>c</i>	concentração
<i>CCD</i>	cromatografia em camada fina
<i>CG</i>	cromatografia Gasosa
<i>DABCO</i>	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
<i>DBU</i>	1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno
<i>DIPEA</i>	di-isopropiletilamina
<i>DMAP</i>	N,N-dimetil-4-aminopiridina
<i>EM</i>	Espectrometria de Massas
<i>EMAR</i>	espectrometria de massas de alta resolução
<i>ESI</i>	ionização por electrospray
<i>FID</i>	Detector por Ionização em Chama
<i>GABA</i>	ácido gama aminobutírico
<i>HPLC</i>	cromatografia líquida de alta eficiência
<i>HT</i>	hidrotalcita
<i>Hz</i>	Hertz
<i>IPA</i>	isopropanol
<i>IV</i>	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>Ms</i>	Mesila
<i>MTBE</i>	Metil-Terc-Butil-Eter
<i>m/z</i>	Razão massa/carga
<i>P.F.</i>	Ponto de fusão
<i>Ppm</i>	Partes por milhão
<i>p-TSA</i>	ácido p-toluenossulfônico



R <sub>f</sub>	Fator de retenção	
RMN	Ressonância Magnética Nuclear	
S	Solvente	
SNC	Sistema Nervoso Central	
TBAF	Fluoreto de <i>n</i> -tetrabutílamônio	<i>n</i> -Bu <sub>4</sub> N <sup>+</sup> F <sup>-</sup>
TFAA	anidrido trifluoracético	
TMS	Tetrametilsilano	
T <sub>r</sub>	Tempo de retenção	
δ	Deslocamento químico	
[α] <sub>D</sub>	rotação óptica específica	
λ	comprimento de onda	

---

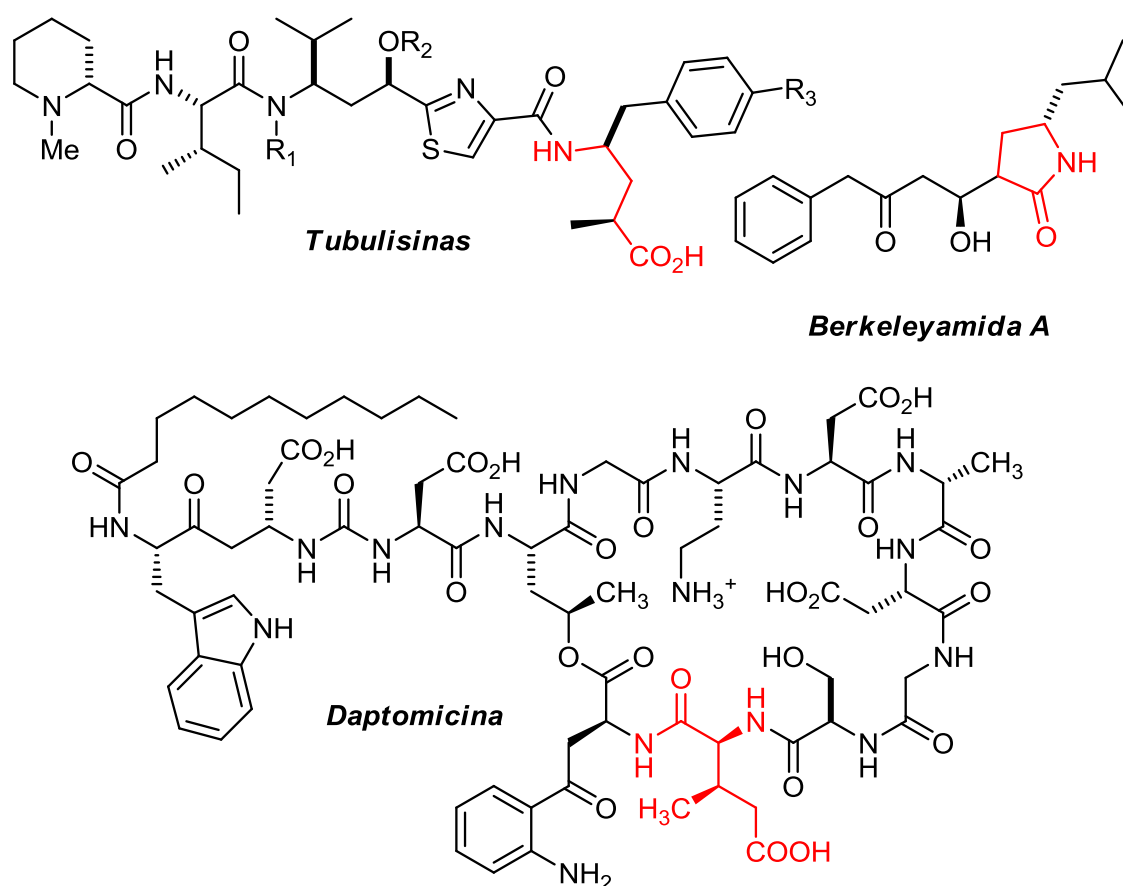
## **1. INTRODUÇÃO GERAL**

---

## 1.1 Importância biológica do sistema $\gamma$ -amino carbonílico

Compostos cuja estrutura contenha uma unidade  $\gamma$ -aminoácido são encontrados tanto em moléculas naturais quanto de origem sintética e representam um campo de interesse para a indústria farmacêutica e de química fina.

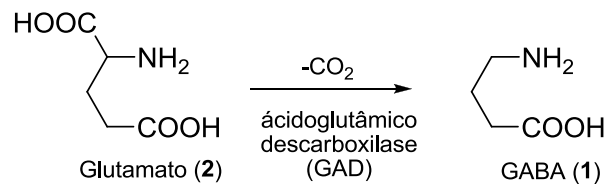
Os  $\gamma$ -aminoácidos estão presentes, por exemplo, na estrutura de tubulisinas, da daptomicina e da Berkeleyamida A, que apresentam importantes atividades biológicas, como antibiótica, inibição de cisteína, serina e ácido aspártico proteases (Figura 1).<sup>1</sup>



**Figura 1-** Exemplos de  $\gamma$ -aminoácidos presentes em compostos de origem natural biologicamente ativos.

Sistemas  $\gamma$ -aminoácidos simples, como os ácidos  $\gamma$ -aminobutírico (GABA, **1**) e ácido L-glutâmico (**2**) são os principais neurotransmissores que

regulam a atividade neuronal no Sistema Nervoso Central (SNC).<sup>2</sup> A transmissão rápida e precisa dos sinais elétricos entre as células nervosas é mediada pelos dois maiores modos de neurotransmissão: excitação pelo ácido glutâmico e inibição pelo GABA, sintetizado no organismo a partir da descarboxilação enzimática do ácido glutâmico (Esquema 1).

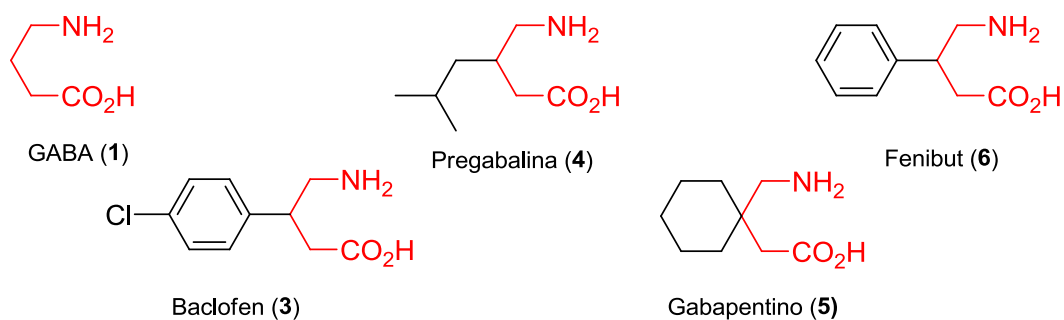


**Esquema 1** – Descarboxilação do glutamato (2) para biossíntese de GABA (1).

Devido à atuação fundamental destes aminoácidos no mecanismo de neurotransmissão e à participação destes em praticamente todas as funções cerebrais, tanto o ácido glutâmico quanto o GABA têm sido objeto de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, com alvo terapêutico voltado a inúmeras desordens relacionadas ao sistema nervoso central, tais como ansiedade, epilepsia, esquizofrenia, depressão, mal de Parkinson e doença de Huntington, por exemplo.<sup>3,4</sup>

Entretanto, a preparação e a administração do GABA sintético não representa uma solução para tais disfunções, uma vez que este  $\gamma$ -aminoácido é bastante hidrofílico, o que impede a sua transposição através da barreira hematoencefálica, a menos que doses extremamente altas sejam utilizadas, produzindo severos efeitos colaterais.<sup>5</sup> Neste sentido, a busca por moléculas biologicamente ativas que apresentem maior hidrofobicidade e menor polaridade é de especial interesse na área da neurociência, uma vez que a transposição da barreira hematoencefálica é de fundamental importância para o desenvolvimento de novos fármacos.<sup>6</sup>

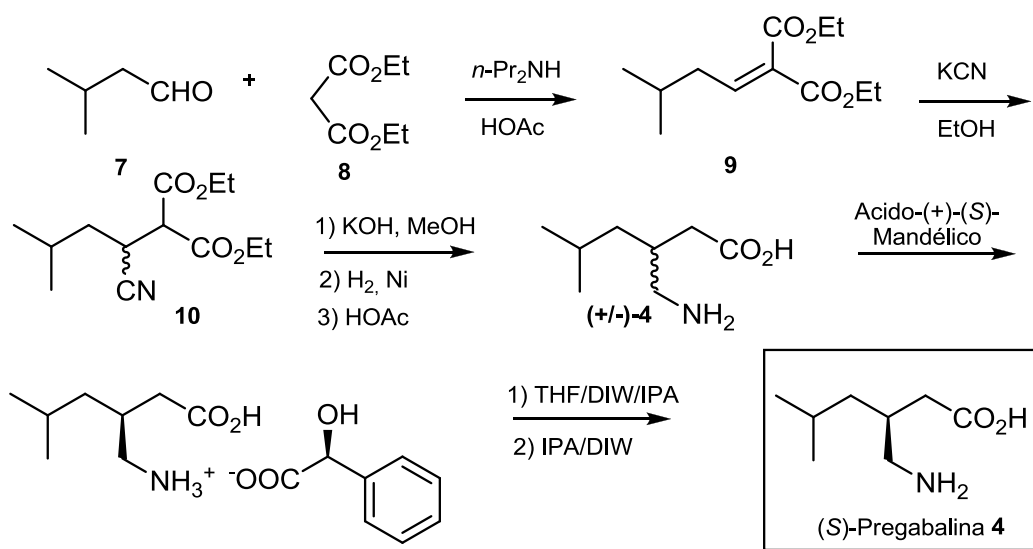
Exemplos de análogos sintéticos disponíveis no mercado para o tratamento de doenças relacionadas ao sistema gabaérgico, descritos como derivados lipofílicos de GABA como Baclofen (3)<sup>7</sup> a Pregabalina (4),<sup>5,8</sup> o Gabapentino (5),<sup>9</sup> e o Fenibut (6) são mostrados na Figura 2.



**Figura 2** – Análogos  $\beta$ -alquil e  $\beta$ -aril-substituídos do GABA.

A Pregabalina (4), descoberta em 1991 por Silverman e colaboradores,<sup>10</sup> é utilizada no tratamento de epilepsia e dor neuropática, comercializada pela Pfizer sob o nome de Lyrica<sup>®</sup>. Esta é considerada uma das drogas do futuro devido ao amplo espectro de atividades terapêuticas a que está relacionada e ao grande sucesso de mercado, representando lucros de cerca de 1 bilhão de dólares para o mercado farmacêutico anualmente.

A produção industrial da Pregabalina envolve inicialmente a condensação de Knoevenagel entre o malonato de dietila (8) e o isovaleraldeído (7) para a formação do alquilideno 9 como intermediário (Esquema 2). Na etapa seguinte, este intermediário atua como aceptor para a adição conjugada de cianeto, levando à formação do composto dicarbonílico 10, que após uma sequência de reações envolvendo hidrólise/hidrogenação/descarboxilação dá acesso a Pregabalina 4 na sua forma racêmica. A resolução da mistura racêmica com ácido (S)-(+)-mandélico leva então ao isolamento da (S)-Pregabalina 4. Apesar de sua atividade biológica estar atribuída ao enantiômero S, o fármaco é comercializado sob a forma racêmica, sendo de grande interesse industrial o desenvolvimento de metodologias sintéticas simples para a obtenção eficiente do produto na sua forma assimétrica.<sup>11</sup>



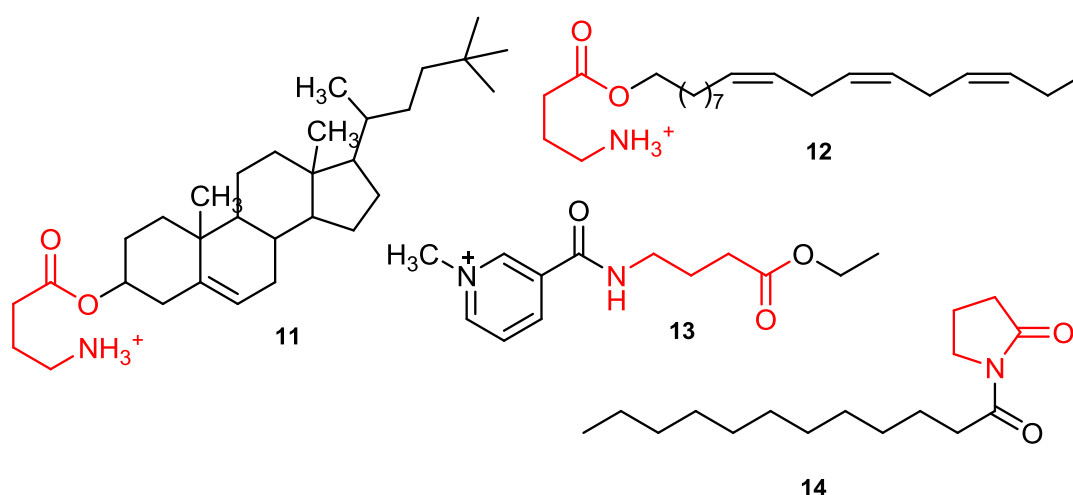
**Esquema 2** – Processo de 1ª geração para produção industrial da Pregabalina (**4**).

O Gabapentino (**5**), conhecido genericamente por Neurontina, é um análogo dialquilsubstituído de GABA utilizado no tratamento de epilepsia e de neuralgia posterpética.<sup>12</sup> Originalmente o Gabapentino foi sintetizado como um análogo cíclico de GABA com o intuito de reduzir efeitos colaterais associados ao tratamento convencional.<sup>13</sup> Este foi licenciado para uso como agente antiepilético no Reino Unido em 1993 e um ano mais tarde teve seu uso liberado para o mesmo fim nos EUA.

O Baclofen (**3**), ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)-butanóico e o Fenibut (**6**), ácido 4-amino-3-fenil-butanóico, são os únicos fármacos GABAérgicos que atuam como agonistas do receptor  $\text{GABA}_B$ .<sup>14</sup> A este receptor estão vinculadas disfunções como epilepsia, cognição, dores e dependência química.<sup>15</sup> As estruturas destes dois medicamentos são muito similares, possuindo, ambos, um anel aromático ligado à posição  $\beta$  do aminoácido. O Fenibut (**6**) foi sintetizado e empregado clinicamente como tranquilizante na década de 60 na Rússia sendo utilizado até hoje para tal finalidade.<sup>14,16</sup> Já o Baclofen (**3**), comercialmente distribuído sob o nome de Lioresal, foi desenvolvido pela primeira vez com o intuito de ser utilizado no tratamento da epilepsia. A exemplo da Pregabalina, estes outros dois medicamentos são comercializados em suas formas racêmicas, mas nestes casos o enantiômero *R* é o mais ativo.<sup>14,17</sup>

A busca por novos derivados GABAérgicos, através do maior entendimento do modo de ação destes neurotransmissores representa um campo de interesse para o desenvolvimento de novos compostos que possam atuar de maneira mais seletivas e seguras para o tratamento dos distúrbios associados ao SNC, além da pesquisa por rotas sintéticas eficientes e enantiosseletivas.

Neste contexto, estratégias baseadas na síntese de novos derivados de GABA capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica e liberar o neurotransmissor no cérebro,<sup>18</sup> como GABA-ésteres **11,12**<sup>19</sup> GABA-amidas **13**<sup>18</sup> e GABA-lactamas **14**,<sup>20</sup> tem sido realizadas e vêm demonstrando resultados promissores (Figura 3).



**Figura 3** – Ésteres, amida e lactama derivados de GABA.

Com base nas rotas sintéticas encontradas na literatura para a síntese de análogos do ácido  $\gamma$ -aminobutírico, neste trabalho descreve-se uma proposta sintética para a obtenção de sistemas  $\gamma$ -aminobutíricos, baseada no desenvolvimento de uma nova reação multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres, intermediários avançados para a obtenção dos fármacos de interesse. Dentro deste contexto, também é descrito o desenvolvimento de um processo multicomponente para a formação de amidas, através da síntese de  $\gamma$ -nitroamidas. Estes compostos podem servir como substrato para a obtenção



de  $\gamma$ -aminoamidas, que vem sendo citadas na literatura como interessantes blocos estruturais para a síntese estereosseletiva de análogos aos  $\gamma$ -aminoácidos,<sup>21</sup> podendo desempenhar importantes atividades biológicas.<sup>22</sup>

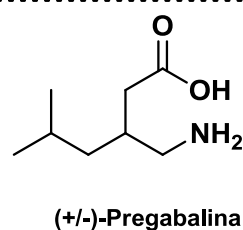
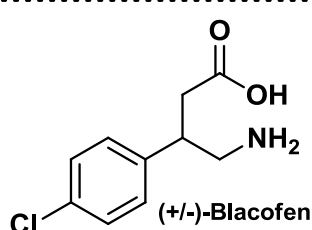
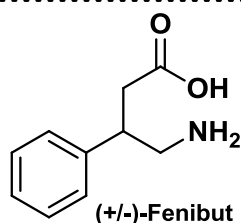
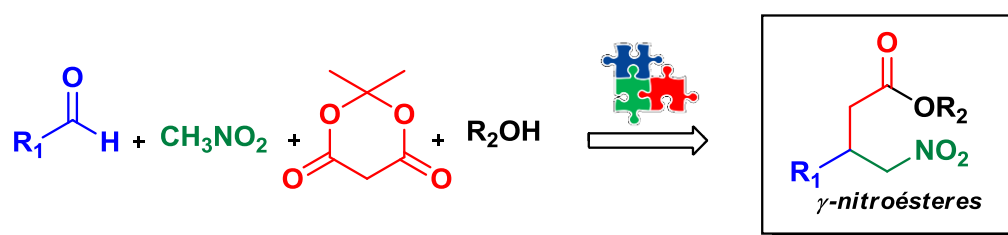
---

## **2. OBJETIVOS GERAIS**

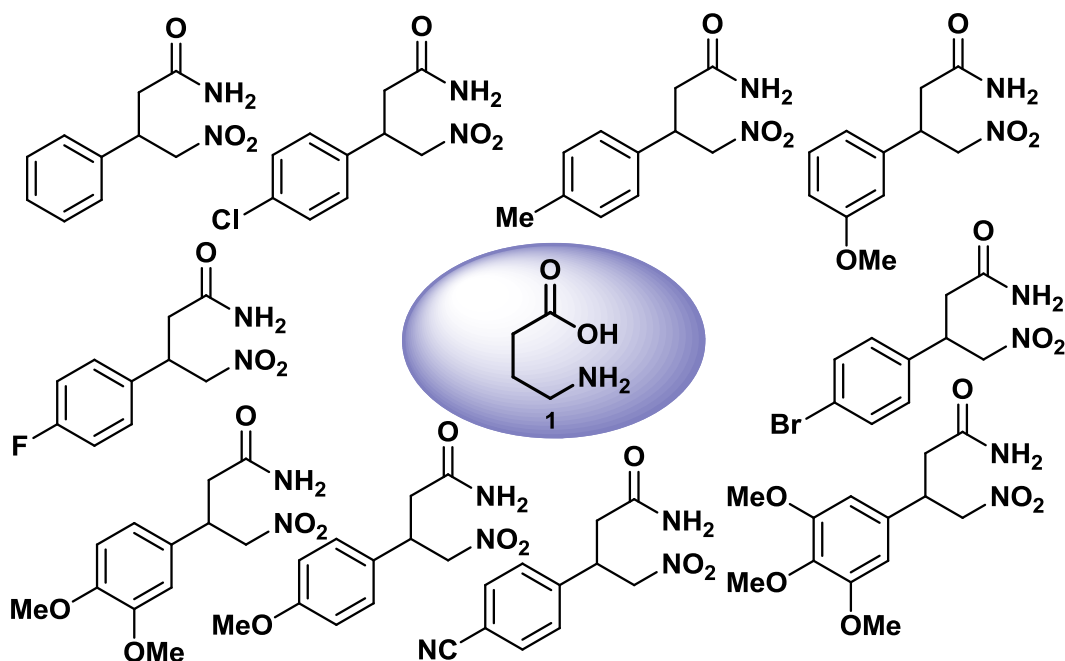
---

Em virtude do crescente interesse de nosso grupo de pesquisa em desenvolver processos multicomponentes para a síntese de compostos com destacada importância biológica, e da já descrita relevância dos análogos ao ácido  $\gamma$ -aminobutírico, os objetivos deste trabalho foram:

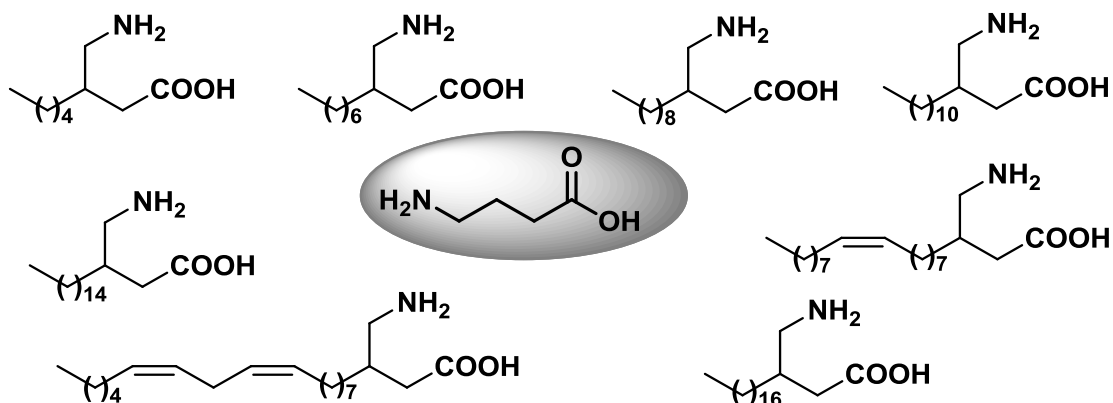
- Investigar uma nova proposta sintética baseada em um processo multicomponente para a obtenção de  $\gamma$ -nitroésteres  $\beta$ -alquil e  $\beta$ -aril substituídos, e aplicar estes intermediários na síntese dos fármacos (+/-)-Baclofen, (+/-)-Fenibut e (+/-)-Pregabalina;



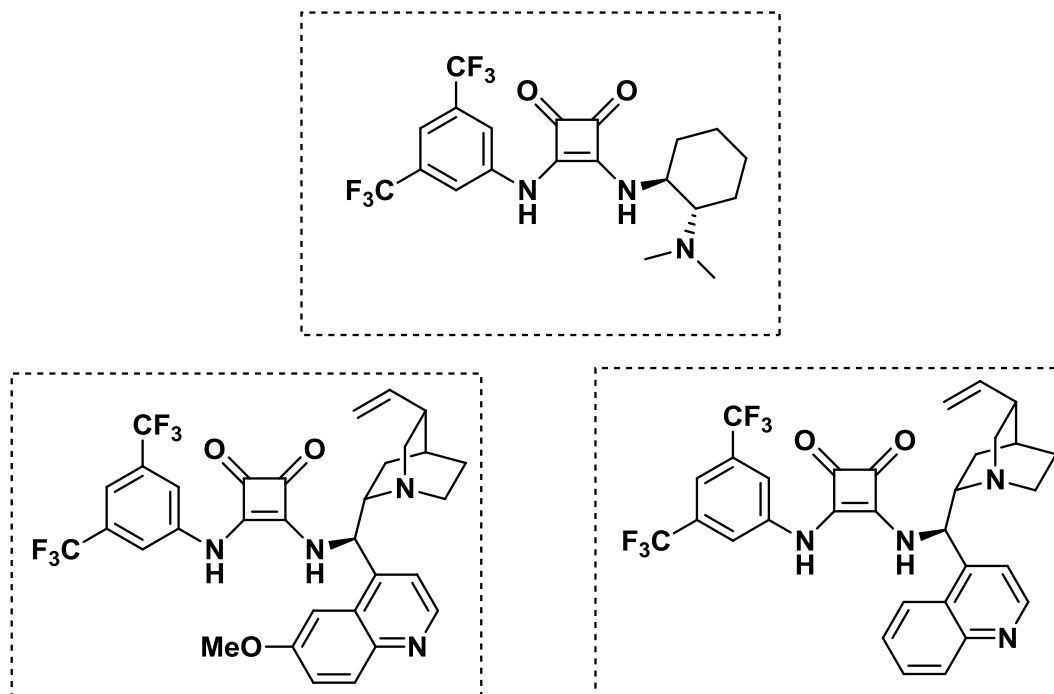
- Estudar a potencial aplicação do processo multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroamidas como novos análogos do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (1);



- Investigar metodologias para a síntese de novos derivados lipofílicos do ácido  $\gamma$ -aminobutírico,  $\beta$ -alquil-substituídos com cadeias graxas, visando uma potencial aplicação em estudos de atividade voltados ao SNC.



- Investigar a aplicação de esquaramidas quirais como organocatalisadores para a formação de  $\gamma$ -nitroésteres assimétricos, e aplicar a melhor metodologia para síntese enantiosseletiva do Baclofen e Fenibut.



---

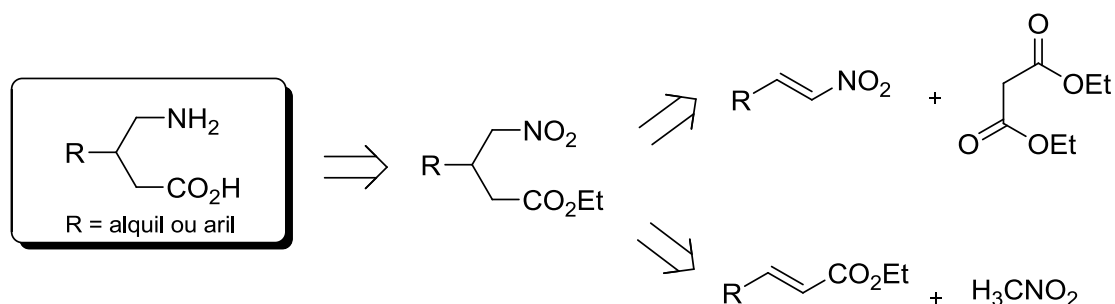
***Capítulo 1: Síntese de  $\gamma$ -nitroésteres***

---

## 1.1 Introdução

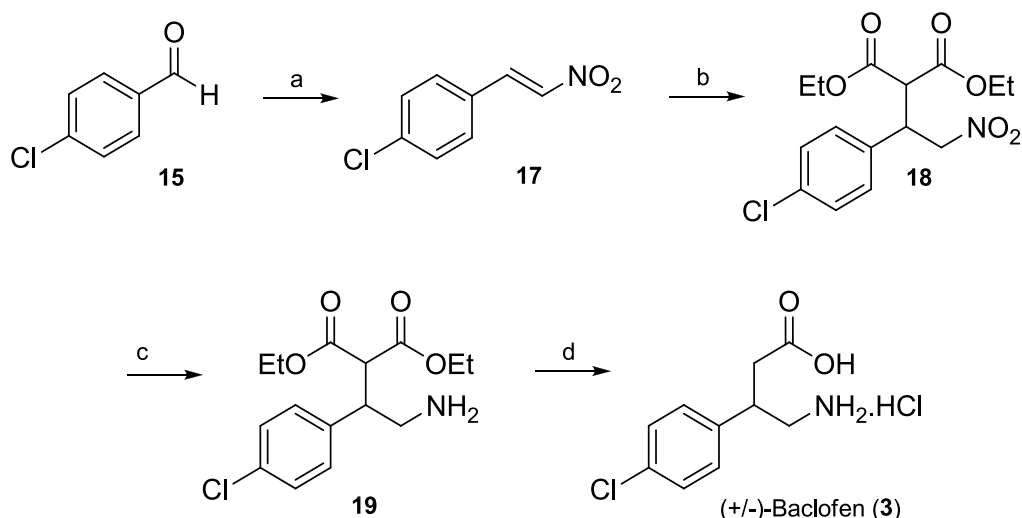
Entre as rotas sintéticas descritas na literatura para a síntese de derivados do ácido  $\gamma$ -aminobutírico, as reações de adição conjugada do tipo 1,4 estão entre as mais citadas, tanto para obtenção de racematos quanto na versão assimétrica. Na maioria dos casos, a etapa de formação assimétrica da ligação C-C pode ser controlada pelo uso de catalisadores quirais,<sup>23</sup> pelo uso do aceptor de Michael quiral<sup>24</sup> ou pela espécie nucleofílica quiral.<sup>25</sup>

Em muitos estudos, os autores propõem a retrossíntese de  $\gamma$ -aminoácidos a partir da adição conjugada de compostos 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas, levando à formação de sistemas  $\gamma$ -nitro como intermediários. Outros trabalhos mostram a preparação destes mesmos intermediários a partir da adição de nitroalcanos como espécies nucleofílicas a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 3).



**Esquema 3** – Retrossíntese de  $\beta$ -alquil/aril GABA derivados a partir de compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados ou nitroolefinas.

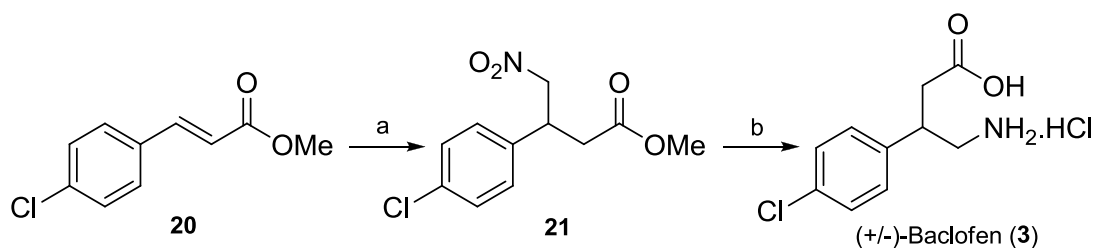
Tehrani e colaboradores<sup>26</sup> utilizaram este planejamento para a síntese do (+/-)-Baclofen (**3**). Em seu trabalho, os autores prepararam previamente a nitroolefina **17** através da condensação aldólica entre o *p*-clorobenzaldeído (**15**) e o nitrometano (**16**) para, posteriormente, adicionar o composto 1,3-dicarbonílico à **17** e obter o intermediário  $\gamma$ -nitrodicarbonílico **18** (Esquema 4).



a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**16**), NaOH,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 79%; (b) Malonato de dietila, EtOH, NaOEt,  $8-10^\circ\text{C}$ , 85%;  
 c)  $\text{H}_2$ , Raney-Ni,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , t.a., 84%; (d) HCl 6M, refl., NaOH, 74%

**Esquema 4**– Síntese do (+/-)-Baclofen (**3**) via intermediário  $\gamma$ -nitrodicarbonílico **18**.

Kato e colaboradores<sup>27</sup> realizaram um planejamento sintético envolvendo a condensação de Michael entre o nitrometano (**16**) e o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado (**20**). A reação foi catalisada por fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) levando à preparação do  $\gamma$ -nitroéster metílico **21**. Após, o produto obtido foi submetido à redução seguida de hidrólise, em um sistema *one-pot*, alcançando o alvo sintético desejado (Esquema 5).



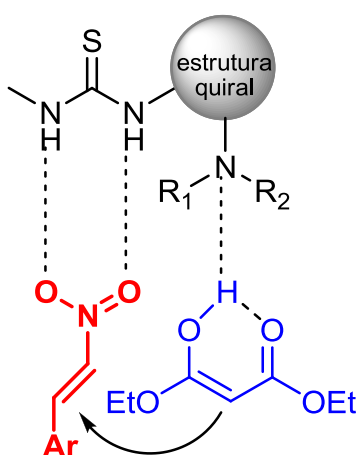
(a) **16**, TBAF, THF, t.a., 77%; (b) i-NiCl<sub>2</sub>, NaBH<sub>4</sub>, MeOH-H<sub>2</sub>O, t.a.; ii-NaOH 5M,  $80^\circ\text{C}$ , 37%

**Esquema 5** – Síntese do (+/-)-Baclofen (**3**) via éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **20**.

As reações de adição do tipo Michael são reconhecidamente uma importante e bem estudada ferramenta para a formação de ligações C-C. A formação de intermediários  $\gamma$ -nitro a partir da adição de compostos 1,3-dicarbonílicos à nitroolefinas é a metodologia classicamente empregada como modelo de investigação para a síntese de  $\gamma$ -aminoácidos, tendo recebido

considerável atenção para a sua realização de maneira assimétrica,<sup>28</sup> especialmente no campo da organocatálise.<sup>29</sup>

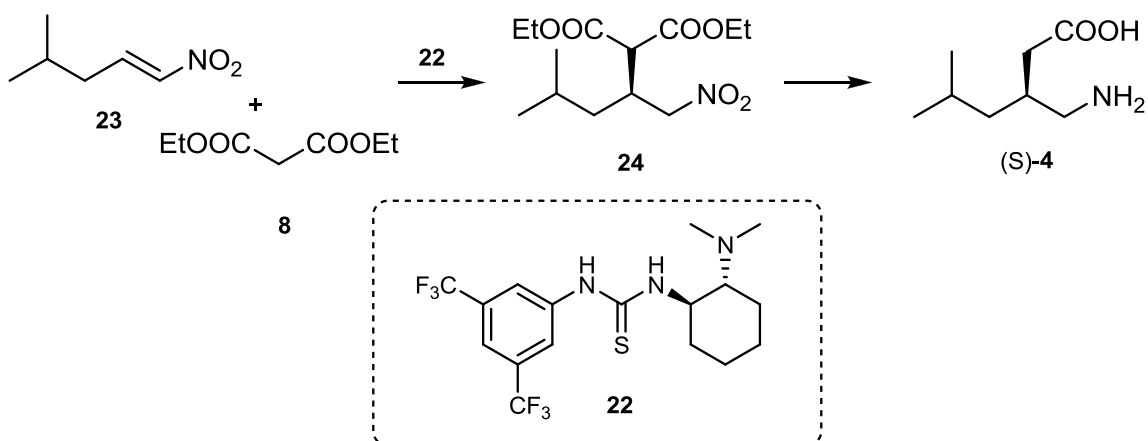
Em trabalho recente, Li e colaboradores reportaram a síntese assimétrica da Pregabalina (**4**), explorando o uso de uma tioureia quiral **22** como organocatalisador.<sup>30</sup> Este tipo de catalisador, inicialmente explorado por Takemoto,<sup>31</sup> apresenta uma amina terciária e uma porção tioureia em sua estrutura, que segundo o autor, forma um complexo como o representado na Figura 4, atuando na ativação tanto da espécie nucleofílica quanto da eletrofílica.



**Figura 4** – Complexo ativado formado pela tioureia bifuncionalizada **22**.

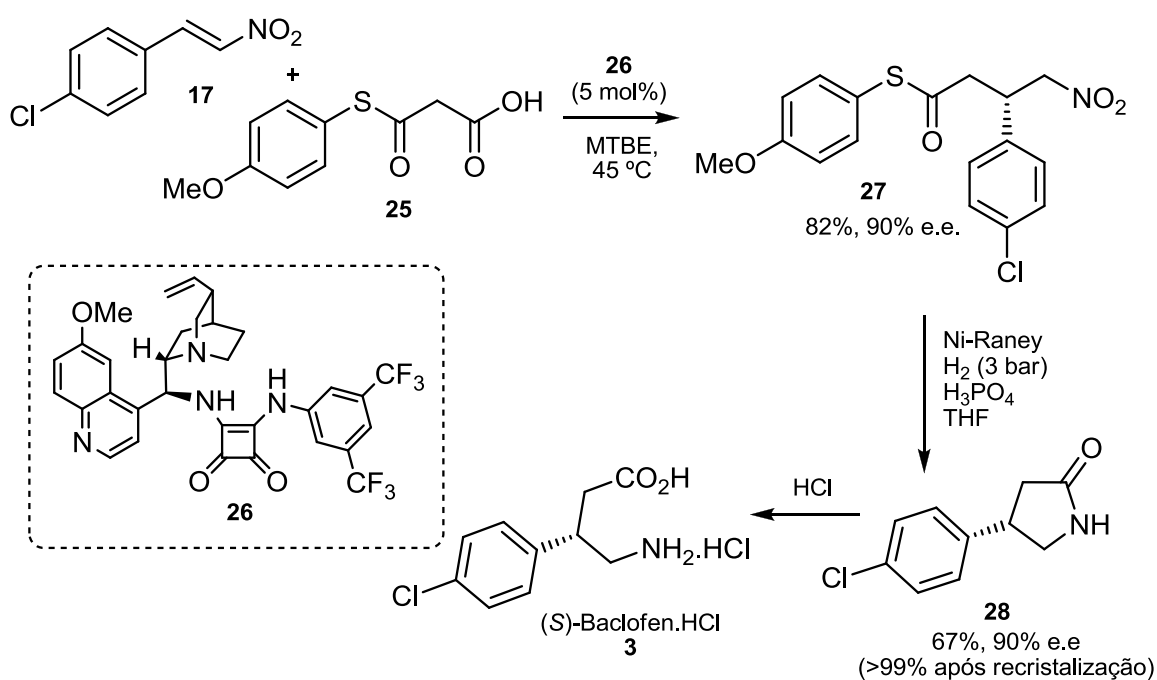
A proposta sintética investigada por Li e colaboradores explora a habilidade bifuncional das tioureias quirais para controlar a formação do centro assimétrico, através da coordenação da nitroolefina **23** com os hidrogênios da tioureia, em uma catálise do tipo não covalente, via dupla ligação de hidrogênio. Esta interação, segundo os autores, é responsável por fixar a face da olefina durante a adição do malonato de dietila (**8**), que nas condições descritas, leva à obtenção do aminoácido em rendimento global de 44% e excesso enantiomérico de 98% (Esquema 6).





**Esquema 6** – Síntese da (S)-Pregabalina (**4**) a partir de adição 1,4 organocatalisada por tiourea quiral **22**

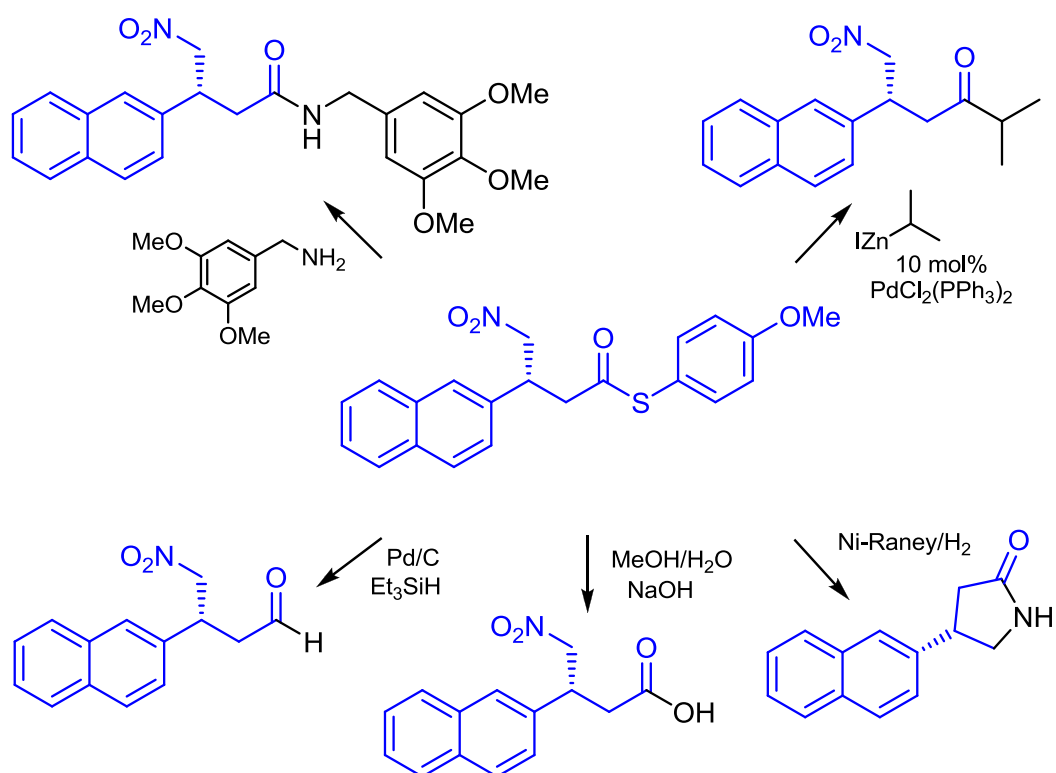
A síntese de  $\gamma$ -aminoácidos a partir da adição a nitroolefinas também foi proposta pelo grupo de Lee, Zhang e Song, que reportaram o uso de esquaramidas quirais para a síntese do (S)-Baclofen (**3**) em escala de multigramas a partir do tioéster **25** (Esquema 7).<sup>32</sup> Segundo a literatura, as esquaramidas vêm demonstrando ser doadoras de hidrogênio mais efetivas que suas análogas tioureas em várias transformações organocatalíticas envolvendo compostos 1,3-dicarbonílicos.<sup>33</sup>



**Esquema 7** – Síntese (S)-Baclofen organocatalisada por esquaramida.

Neste trabalho, o emprego da esquaramida quiral **26** como organocatalisador levou à formação do aduto de Michael **27** em 82% de rendimento e excesso enantiomérico de 90%. A posterior redução do grupo nitro, seguida por ciclização intramolecular e recristalização levou à obtenção da  $\gamma$ -butirolactama **28**, que após hidrólise ácida deu acesso ao aminoácido na forma de cloridrato.

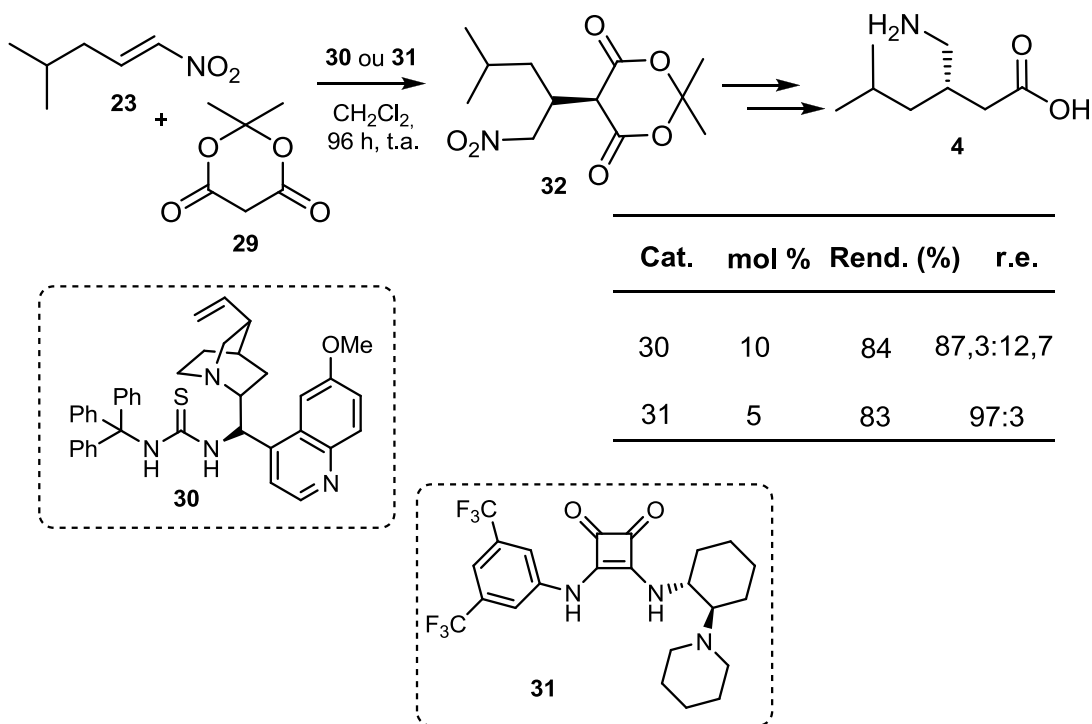
A versatilidade sintética de sistemas  $\gamma$ -nitroésteres **27** mostrada pelos autores na obtenção do Baclofen, pode ser facilmente estendida a transformações que levem à obtenção de compostos interessantes do ponto de vista sintético, como aminoamidas, aminocetonas e aminoaldeídos (Esquema 8).<sup>34</sup>



**Esquema 8** – Exemplos da versatilidade sintética de nitroésteres.

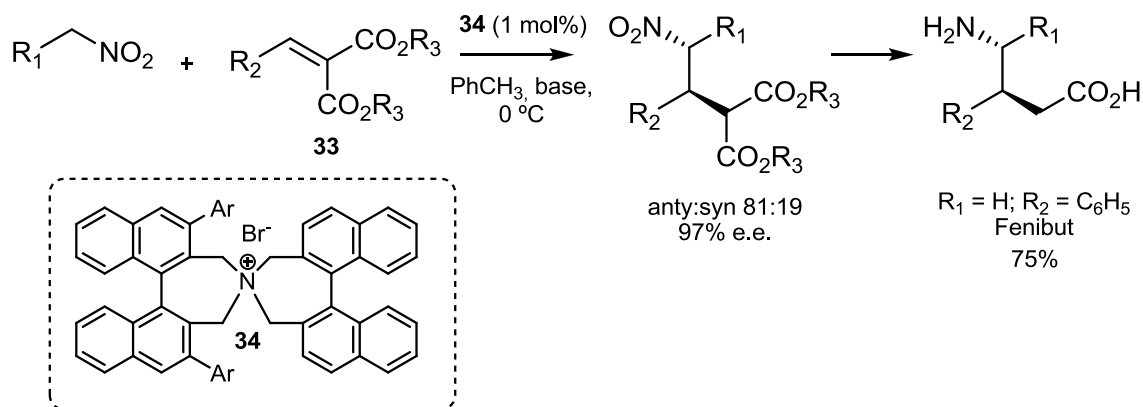
Em uma abordagem explorada recentemente para a síntese assimétrica da Pregabalina (**4**), os grupos de Koskinen<sup>8</sup> e Baran<sup>35</sup> investigaram a reatividade do ácido de Meldrum (**29**) como componente 1,3-dicarbonílico, em processos organocatalisados por tioureia e esquaramida quirais, **30** e **31**, respectivamente (Esquema 9). Ambos os sistemas catalíticos forneceram o

produto de adição **32** em bons rendimentos, embora a indução assimétrica tenha sido mais eficiente com o emprego da esquaramida quiral **31**.



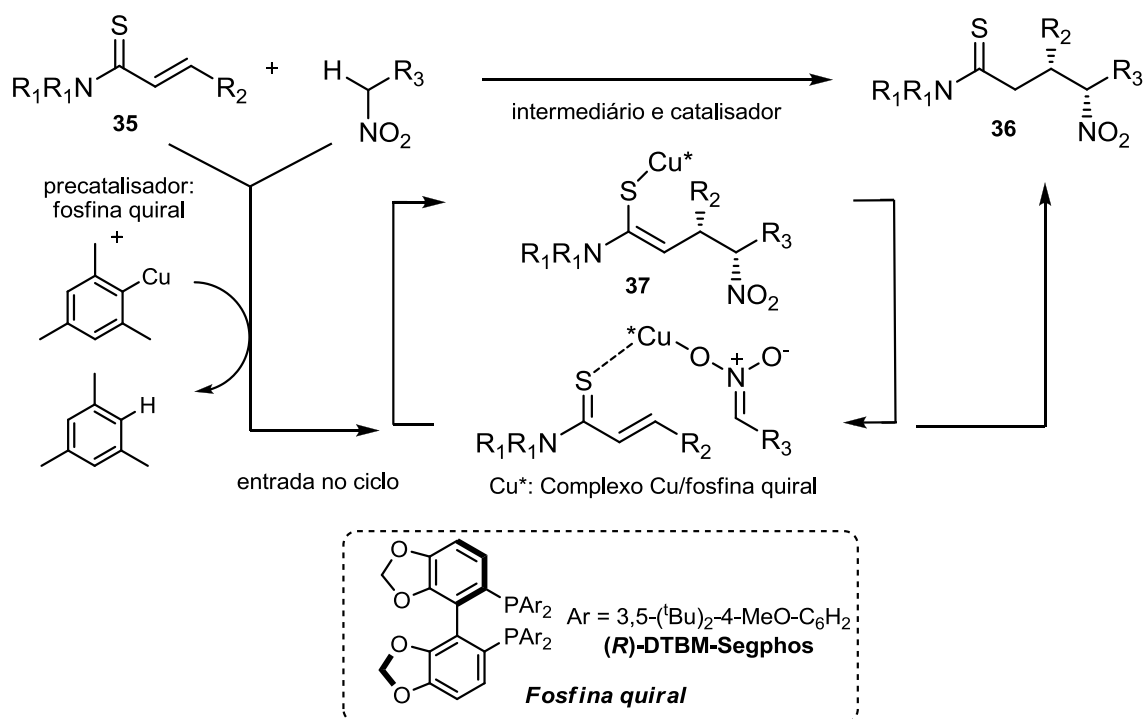
**Esquema 9** – Síntese da (S)-Pregabalina (**4**) via adição 1,4 do ácido de Meldrum (**29**) à nitroolefina **23**.

De acordo com a literatura também tem sido descrita com frequência a síntese assimétrica de sistemas  $\gamma$ -nitro a partir da adição de nitroalcanos a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>29b,36,37,38</sup> O primeiro trabalho publicado investigando a adição conjugada de nitroalcanos a alquilidenomalonatos **33** de maneira estereosseletiva foi reportada por Maruoka.<sup>39</sup> Neste trabalho os autores empregaram um organocatalisador de transferência de fase **34** para o controle eficiente na formação do centro assimétrico e obtenção do Fenibut, entre outros  $\beta$ -aril e  $\beta$ -alquil-aminoácidos (Esquema 10).



**Esquema 10** – Síntese de  $\beta$ -aril e  $\beta$ -alquil-aminoácidos via adição conjugada de nitroalcanos a alquilidenomalonatos.

A variabilidade desta metodologia também foi recentemente estudada pelo grupo de Shibasaki,<sup>40</sup> através do emprego de tioamidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (35) como aceptores para a adição conjugada de nitroalcanos na síntese de nitrotioamidas 36. Neste estudo, os autores propõem a formação de um intermediário enolato 37, que atuaria simultaneamente como catalisador na etapa de formação do centro assimétrico (Esquema 11).



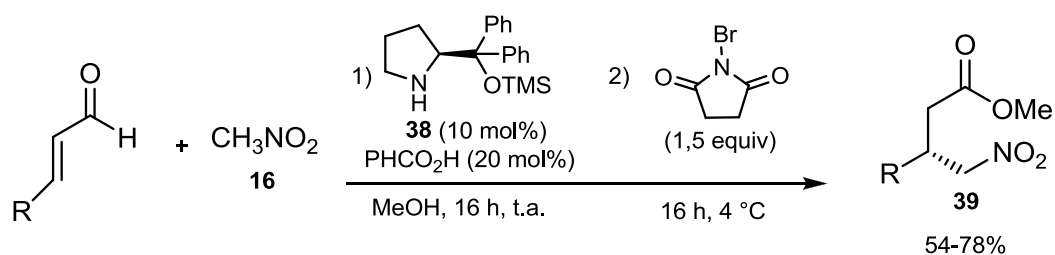
**Esquema 11** – Síntese estereosseletiva de nitrotioamidas 36.

A sugestão mecanística apresentada pelos autores propõe a participação do enolato quiral **37**, formado *in situ* a partir da complexação com o ligante Cu-Fosfina quiral, no qual o centro metálico poderia atuar como ácido de Lewis mole, ativando a tioamida **35** para o ataque nucleofílico. A transferência assimétrica de hidrogênio é sugerida ocorrer sob catálise do enolato quiral **37**, que atuaria como sítio básico de Bronsted duro. Os produtos de adição foram obtidos em bons rendimentos (75-97%) e em excessos enantioméricos superiores a 98%.

Reações do tipo multicomponentes, em que todos os reagentes são adicionados simultaneamente ao mesmo frasco reacional para a formação de um produto cuja estrutura contenha grande parte dos reagentes de partida são citadas como metodologias versáteis para a preparação de moléculas complexas em uma única etapa.<sup>41</sup> Estes procedimentos são reconhecidos como processos atômicamente eficientes, com baixa geração de resíduos e facilidade operacional, sendo uma ferramenta valiosa para a obtenção do produto de interesse de maneira direta, a partir de substratos simples e baratos.<sup>42</sup>

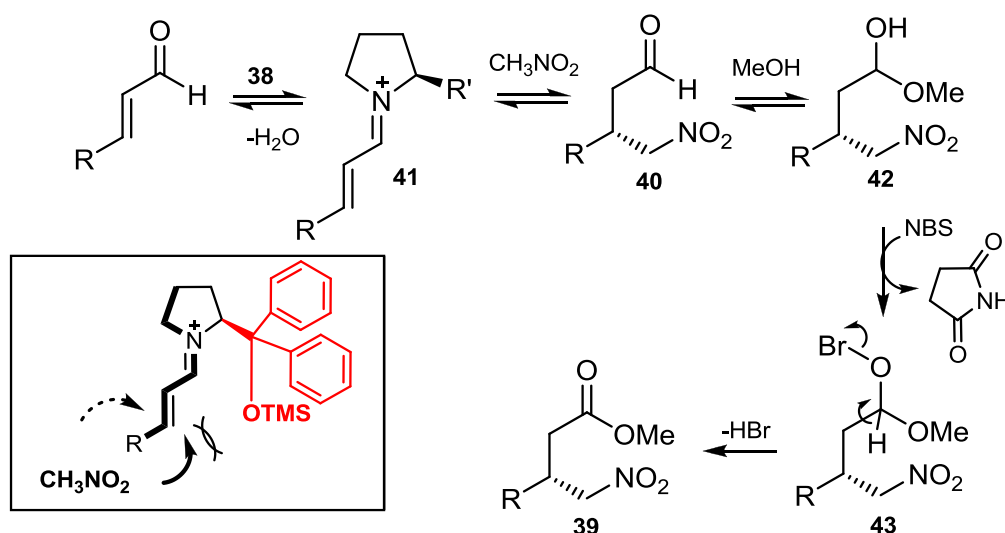
As reações do tipo “*one-pot*”, em que os reagentes podem ser adicionados ao meio reacional em tempos diferentes, mantendo-se, contudo o mesmo frasco reacional sem etapas intermediárias de isolamento e purificação, são descritas como procedimentos vantajosos comparados à síntese em multi etapas, com superior eficiência na formação de ligações químicas, procedimentos experimentais simples, além de serem consideradas ambientalmente amigáveis.<sup>43</sup> O uso destas metodologias para a síntese de  $\gamma$ -nitroderivados também é reportada na literatura.

Recentemente, Jorgensen e colaboradores empregaram o organocatalisador difenilprolinolsililéter **38** para a síntese *one-pot* estereosseletiva de  $\gamma$ -nitroésteres **39**, em um processo via esterificação oxidativa na presença de *N*-Bromosuccinimida como agente oxidante (Esquema 12).<sup>44</sup>



**Esquema 12** – Síntese *one-pot* estereosseletiva de nitroésteres **39**.

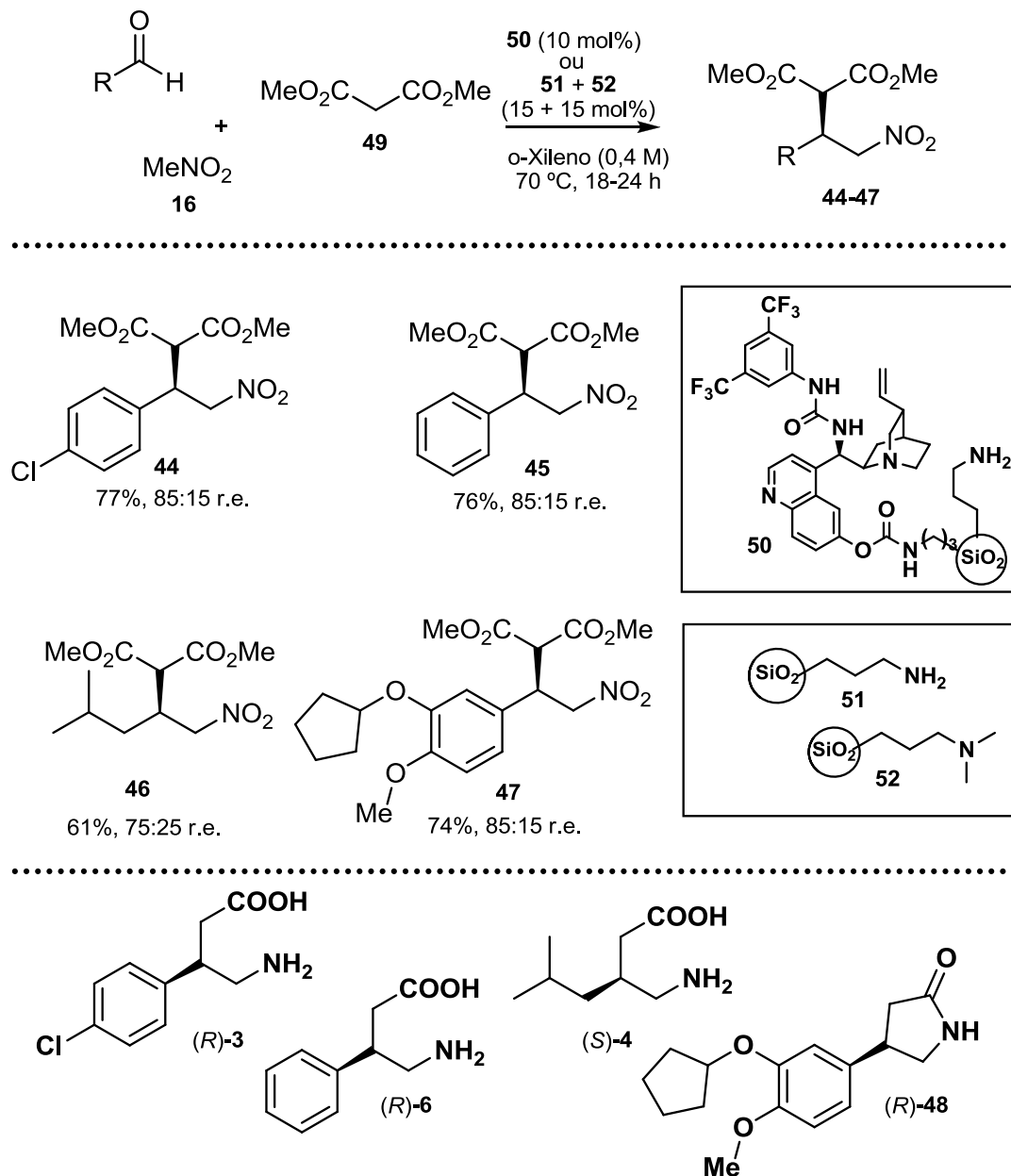
Esta metodologia demonstrou ser aplicável tanto para aldeídos alifáticos quanto aromáticos, substituídos em diferentes posições com grupos doadores ou retiradores de elétrons, levando à obtenção dos nitroésteres em bons rendimentos (54-78%) e em excessos enantioméricos acima de 93%. Os autores sugerem a obtenção direta do  $\gamma$ -nitroéster a partir da formação *in situ* do nitroaldeído **40**. Nesta etapa, a formação do centro assimétrico é controlada pela formação de um intermediário imínio quiral **41**, que bloqueia a face *Si* da olefina, induzindo a entrada do nucleófilo pela face *Re* (Esquema 13).



**Esquema 13** – Mecanismo proposto para síntese estereosseletiva *one-pot* de **39**.

Recentemente, o grupo de Corma e Garcia investigou uma abordagem multicomponente para a síntese assimétrica de nitrodíesteres **44-47**, a partir da reação entre os respectivos aldeídos, nitrometano e malonato de metila.<sup>45</sup> Neste estudo, os autores exploraram o uso de catálise assimétrica

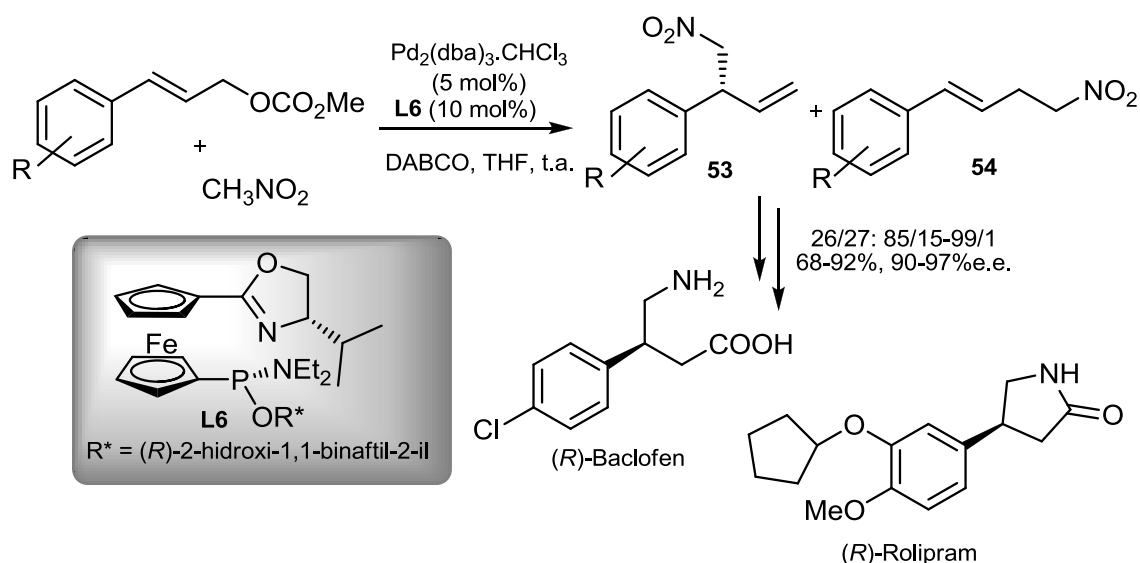
heterogênea, a partir da formação de híbridos sílica-organocatalisador que levaram à obtenção dos fármacos Baclofen (**3**), Pregabalina (**4**), Fenibut (**6**) e Rolipram (**48**) em bons rendimentos e excessos enantioméricos (Esquema 14).



Esquema 14 – Síntese multicomponente assimétrica de GABA derivados

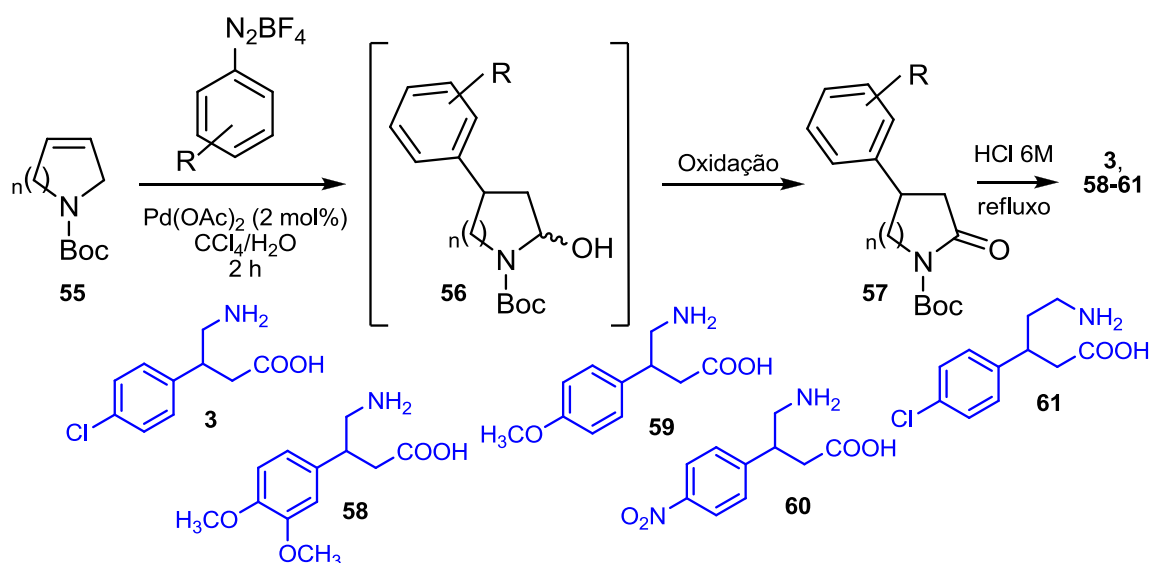
Rotas sintéticas baseadas na química de organometálicos também são descritas para a síntese de análogos de GABA. São exemplos o uso de catalisadores de Paládio (Pd) para a alquilação alílica assimétrica (Esquema 15),<sup>46</sup> complexos de Ródio (Rh) como catalisadores em reações de

alquenação de compostos carbonílicos cíclicos  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>47</sup> ou na síntese de lactamas  $\beta$ -substituídas a partir de adições 1,4.<sup>48</sup>



**Esquema 15** – Alquilação alílica estereosseletiva catalisada por Pd na síntese de (R)-Baclofen (**3**) e (R)-Rolipram (**48**).

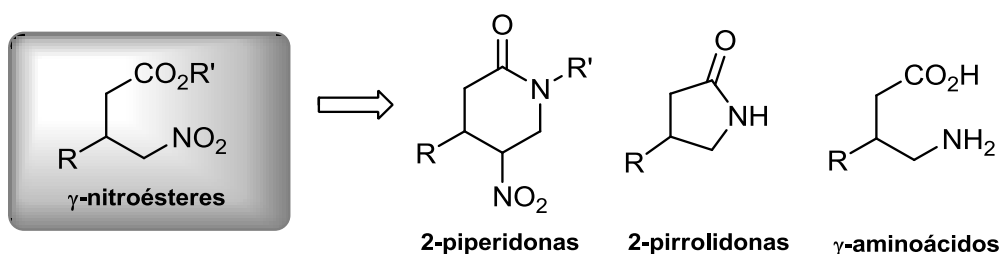
A síntese de  $\gamma$ -aminoácidos a partir da preparação de  $\beta$ -lactamas como precursores é uma abordagem relatada com frequência na literatura. A versatilidade deste intermediário aliada às vantagens da reação de arilação de Heck utilizando sais de diazônio foi reportada pelo grupo de Correia, em uma estratégia que deu acesso a (+/-)-Baclofen (**3**) e análogos **58-60** em rendimentos de 84-95%, além do homoanálogo **61** (Esquema 16).<sup>49</sup>



**Esquema 16** – Síntese de  $\gamma$  e  $\delta$ -lactamas **57** via arilação de Heck.

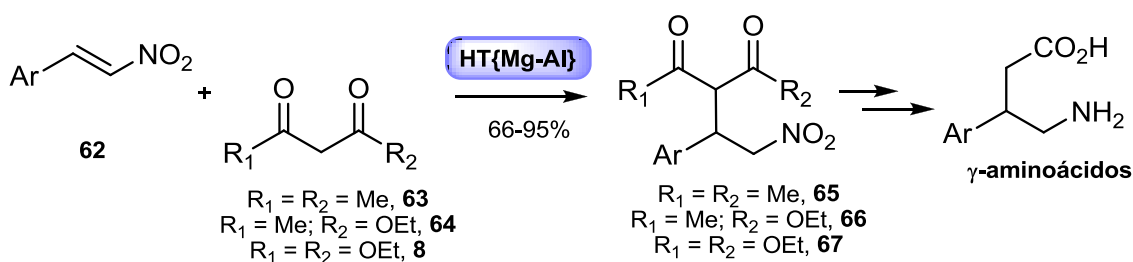


Conforme os exemplos selecionados, grande parte das metodologias reportadas para a síntese de GABA derivados envolve a preparação de nitroolefinas e de  $\gamma$ -lactamas como intermediários, motivados em grande parte, pela versatilidade sintética destes compostos. No caso da preparação de  $\gamma$ -nitroésteres, obtidos geralmente pela adição de compostos 1,3-dicarbonílicos à nitroolefinas, esta tendência é ainda mais acentuada, uma vez que a partir desta classe de compostos pode-se ter acesso tanto a  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ -aminoácidos quanto a sistemas piperidínicos e pirrolidínicos, além destes serem facilmente convertidos a outras funções como aminas, cetonas e ácidos carboxílicos (Figura 5).<sup>28</sup>



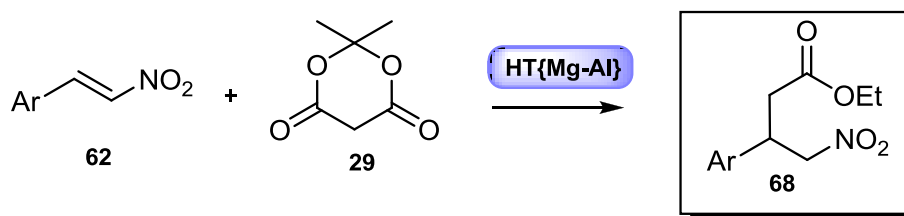
**Figura 5-** Exemplos de aplicações sintéticas dos  $\gamma$ -nitroésteres.

Estudos realizados anteriormente em nosso grupo de pesquisa investigaram a síntese de  $\gamma$ -nitroderivados empregando um material argilo-mineral como catalisador heterogêneo.<sup>50</sup> Este material, conhecido como hidrotalcita (HT), têm apresentado aplicabilidade catalítica em diversas reações orgânicas, e a exemplo de outros relatos da literatura, demonstrou habilidade em promover a reação de adição conjugada de 1,3-dicetonas, 1,3-cetoésteres ou malonatos à nitroolefinas, levando ao isolamento dos nitrodiésteres **65-67** em rendimentos de 66-95% (Esquema 17).



**Esquema 17** – Síntese de nitro dicarbonílicos **65-67** catalisada por HT

Especificamente, quando ácido de Meldrum (**29**) foi empregado como componente 1,3 dicarbonílico na presença de HT na reação com nitroestirenos (**62**),  $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroésteres **68** foram obtidos diretamente (Esquema 18).



**Esquema 18** – Síntese bicomponente de  $\gamma$ -nitroésteres **68** catalisada por HT.

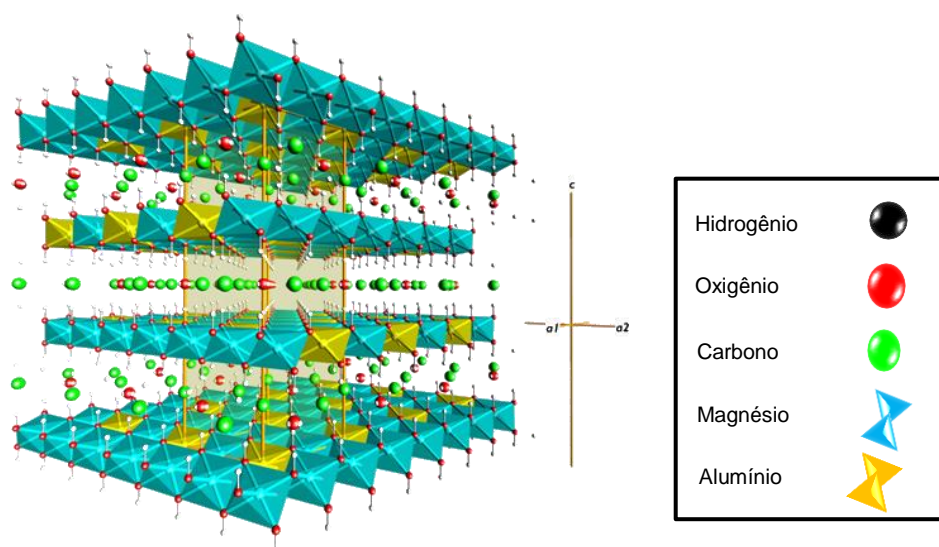
### 1.1.2 O uso de Hidrotalcita como catalisador em reações orgânicas

As hidrotalcitas, também conhecidas como hidróxidos duplos lamelares (HDL's), que têm sido extensivamente estudados como catalisadores heterogêneos.<sup>51</sup>

HDL's são materiais aniônicos estruturalmente semelhantes à brucita [Mg(OH)<sub>2</sub>], onde os íons Mg<sup>2+</sup> são coordenados octaedricamente por grupos hidroxila com os octaedros compartilhando arestas, formando camadas neutras infinitas, que são mantidas empilhadas através de ligações de hidrogênio. Quando alguns íons Mg<sup>2+</sup> são isomorficamente substituídos por íons trivalentes como Al<sup>3+</sup>, por exemplo, uma carga residual positiva é gerada e compensada por ânions intercalados entre as lamelas, empilhando-as umas sobre as outras resultando, desta forma, na estrutura da hidrotalcita (Figura 6).<sup>52</sup>

Diferentes espécies aniônicas podem ser utilizadas para compensar a carga positiva da lamela, tanto inorgânicas quanto orgânicas, como haletos (F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>); ânions complexos ([Fe(CN)<sub>6</sub>]<sup>4-</sup>, [NiCl<sub>4</sub>]<sup>2-</sup>); ânions orgânicos (alquilsulfatos, carboxilatos, porfirinas). Entretanto, o uso de carbonato como espécie aniônica é o mais relatado na literatura.<sup>53</sup>

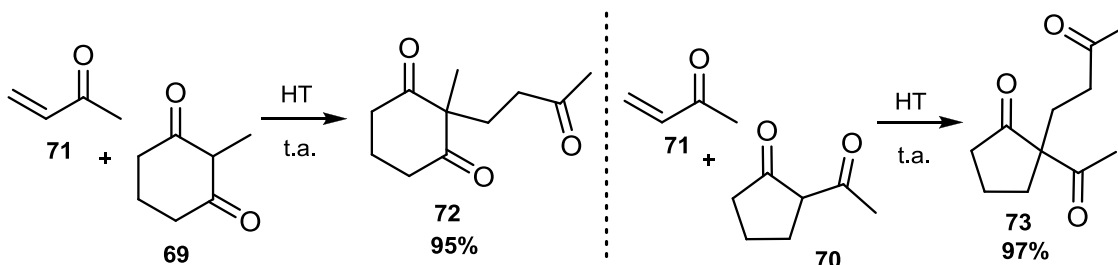
As HT podem ser facilmente sintetizadas pelo método de coprecipitação a pH variável, que consiste em adicionar lentamente uma solução contendo os íons metálicos M<sup>2+</sup> e M<sup>3+</sup> sobre uma solução contendo os íons hidroxila (geralmente provenientes de NaOH) e o ânion a ser intercalado.<sup>54,55</sup>



**Figura 6** – Representação ilustrativa de compostos tipo hidrotalcitas (HT).

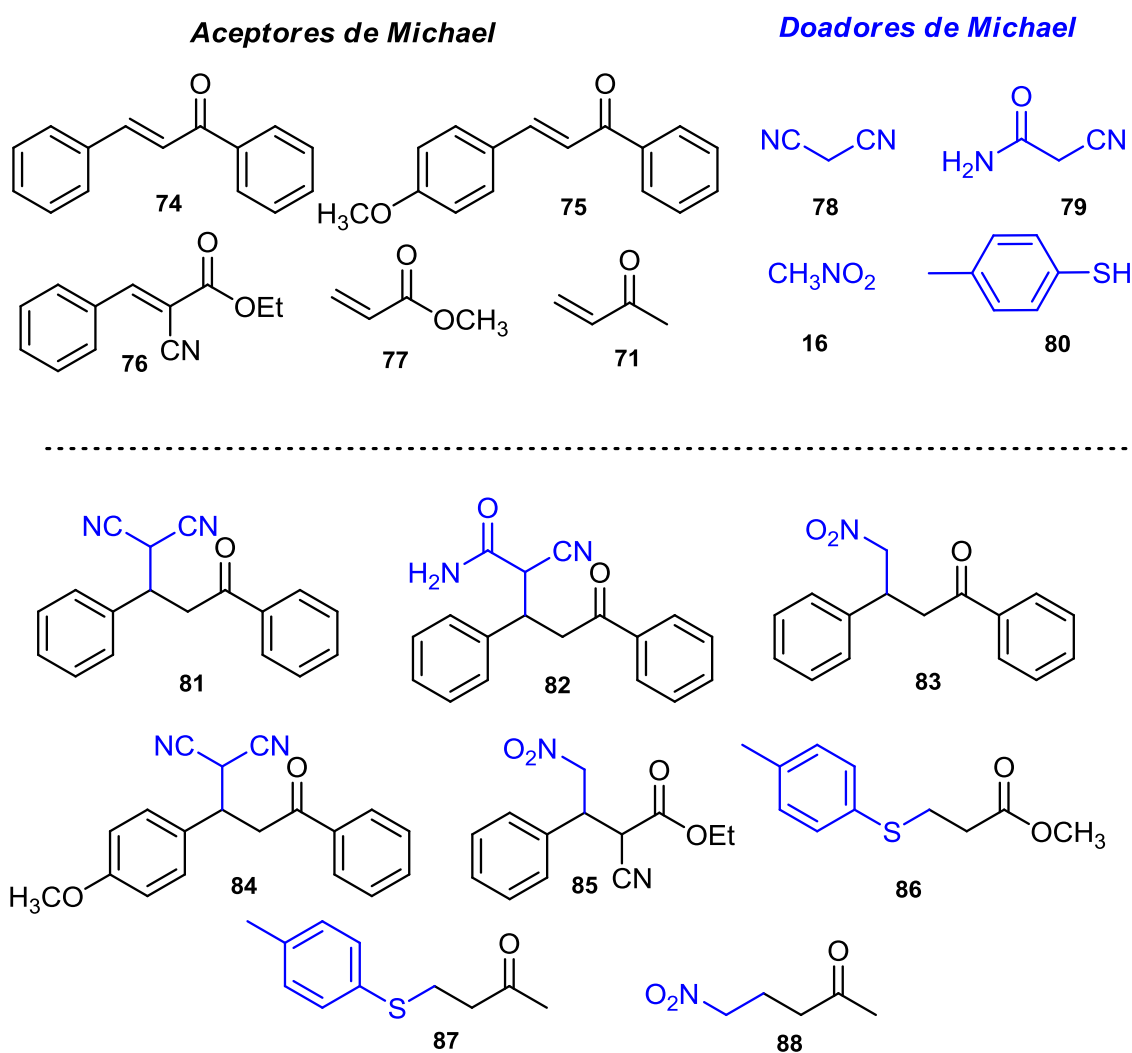
Embora as hidrotalcitas possam ser usadas na forma em que são sintetizadas, a aplicação como óxidos mistos, após calcinação<sup>56</sup> ou em sua forma reconstituída após calcinação-hidratação (efeito memória)<sup>57</sup> tem encontrado inúmeros exemplos de utilização das propriedades catalíticas básicas deste material.<sup>58</sup> É bem estabelecido que o tratamento térmico da HT provoca um aumento de suas propriedades catalíticas, devido à formação de óxidos mistos altamente básicos.

Neste contexto, Kemnitz realizou um estudo detalhado do uso de HT[Mg-Al] calcinada em reações de adição de Michael de 1,3-dicetonas **69** e **70** à metilvinilcetona **71**, enfatizando a atividade superior do material calcinado, que resultou na obtenção dos produtos **72** e **73** em rendimentos de 95 e 97% respectivamente (Esquema 19).<sup>59</sup>



**Esquema 19** – Adição de Michael catalisada por HT.

O primeiro exemplo de reação de adição de Michael catalisada por HT foi reportado por Choudary e colaboradores em 1999.<sup>60</sup> Os autores demonstraram a habilidade de HT[Mg-Al] em promover a adição seletiva de nitroalcanos, malononitrilas, dietilmalonatos, cianoacetamidas e tióis à cetonas e ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 20).<sup>61</sup> Adicionalmente, terpenóides foram usados como aceptores de Michael e foram empregados para obtenção de novos derivados em reações com malononitrilas.<sup>62</sup>

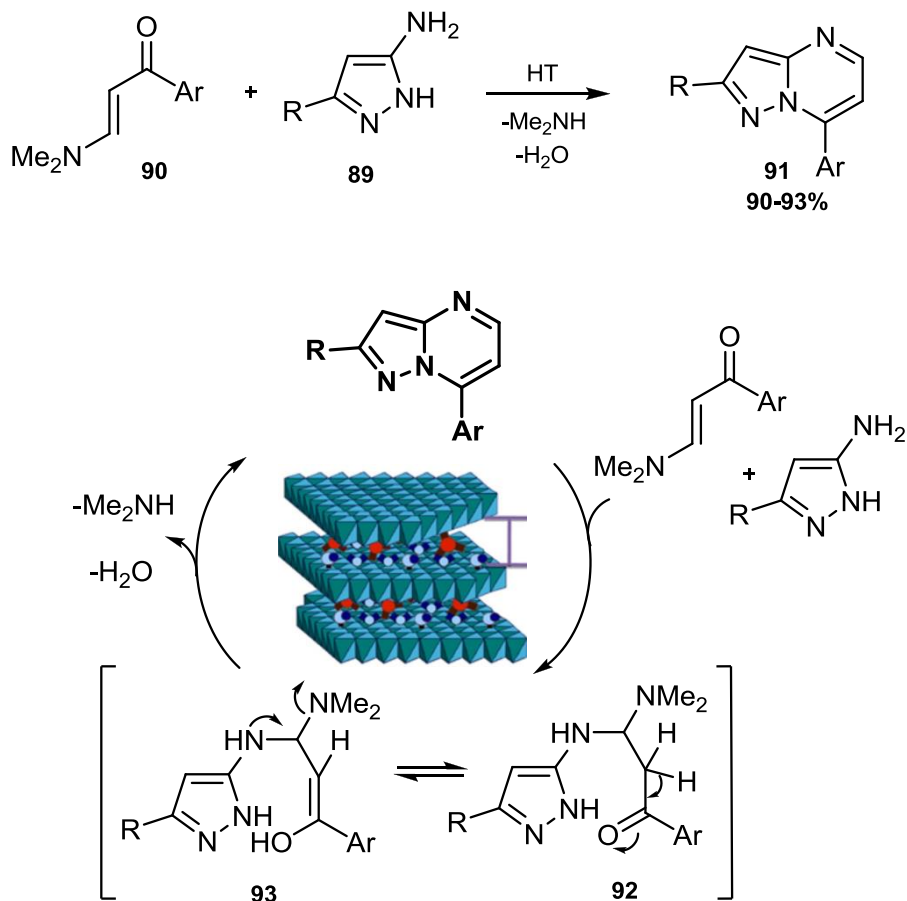


Aceptor	Doador	Produto	t (h)	Rend. (%)
74	78	81	2,0	88
74	79	82	2,0	41
74	16	83	6,0	96
75	78	84	1,5	97

Aceptor	Doador	Produto	t (h)	Rend. (%)
76	16	85	1,5	96
77	80	86	1,0	96
71	80	87	1,5	100
71	16	88	1,5	100

**Esquema 20** – Síntese dos adutos de Michael **81-88** catalisada por HT.

Derivados pirimidínicos foram facilmente acessados através da adição do tipo aza-Michael de 5-aminopirazóis **89** à enaminonas **90**. Neste caso, os autores relatam que o emprego de HT[Mg-Al] demonstrou resultados superiores para a reação aza-Michael, atribuídos à alta performance do catalisador em virtude da contribuição cooperativa de seus sítios ácidos e básicos, indicando um possível comportamento bifuncional (Esquema 21).<sup>63</sup>

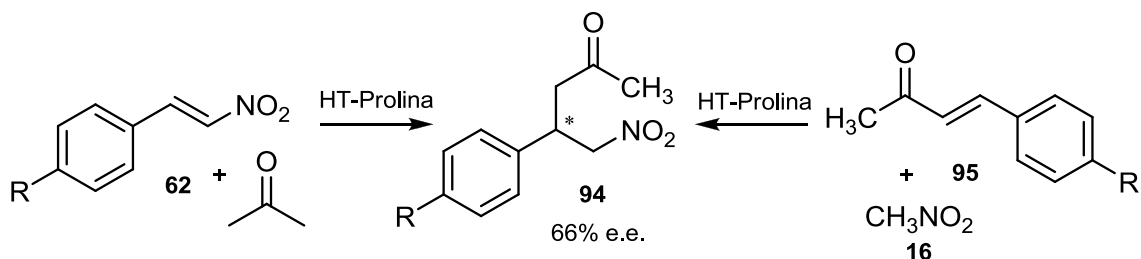


**Esquema 21** – Síntese de derivados pirimidínicos **91** sob catálise de HT.

Exemplos da utilização eficiente de HT como catalisadores sólidos incluem também reações aldólicas,<sup>64</sup> condensação de Knoevenagel,<sup>65</sup> reações de transesterificação,<sup>66</sup> oxidação de Baeyer-Villiger,<sup>67</sup> oxidação de haletos benzílicos,<sup>68</sup> reações de Friedel-Crafts,<sup>69</sup> alquilação de dicetonas<sup>70</sup> e epoxidação de olefinas.<sup>71</sup> Condensação de Claisen-Schmidt,<sup>72</sup> hidrosilação de cetonas,<sup>73</sup> reações de Diels-Alder ou cicloadição [3+2],<sup>74</sup> e arilação de aminas<sup>75</sup> também foram realizadas com sucesso sob catálise de HT.

No campo das reações de acoplamento, são descritos exemplos do uso de híbridos HT-Pd como catalisadores em reações de Heck, Suzuki, Sonogashira e Stille.<sup>76</sup>

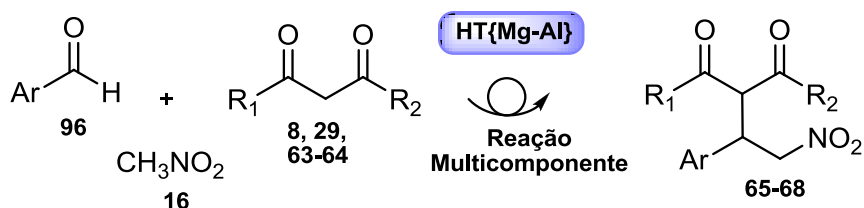
A aplicação de compostos do tipo HT em síntese assimétrica também já foi investigado. *L*-prolina suportada em HT foi empregada com sucesso para a síntese das nitroacetonas **90** a partir de reações do tipo Michael, porém em baixos excessos enantioméricos (Esquema 22).<sup>77</sup>



**Esquema 22** – Estudo da atividade catalítica de *L*-Prolina suportada em HT.

Além da aplicação de HT como catalisador básico heterogêneo, este catalisador também é descrito por apresentar propriedades ácido/básicas em virtude de sua constituição,<sup>78</sup> podendo ser utilizados como catalisadores bifuncionais em diferentes transformações orgânicas.<sup>79</sup>

Com base nos estudos prévios realizados pelo nosso grupo, que demonstraram a habilidade da HT em promover a adição conjugada de 1,3-dicarbonílicos à nitroolefinas (Esquemas 17 e 18, páginas 23 e 24), e na capacidade deste material em catalisar reações do tipo Henry,<sup>80</sup> a possibilidade de obtenção de sistemas  $\gamma$ -nitro a partir de um processo multicomponente catalisado por HT foi investigada neste trabalho, aliando a importância sintética dos  $\gamma$ -nitroésteres à versatilidade e simplicidade operacional das reações multicomponentes (Esquema 23).

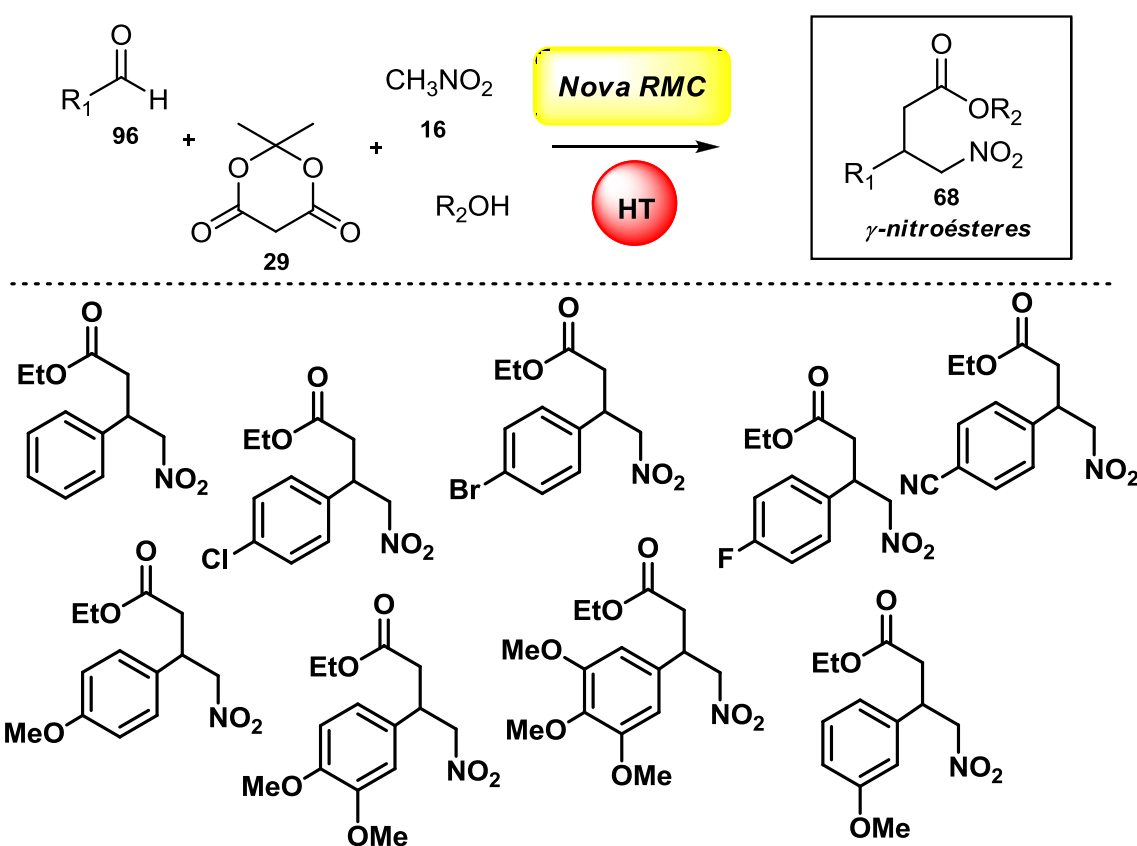


**Esquema 23** – Proposta multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroderivados **65-68** abordada neste trabalho.

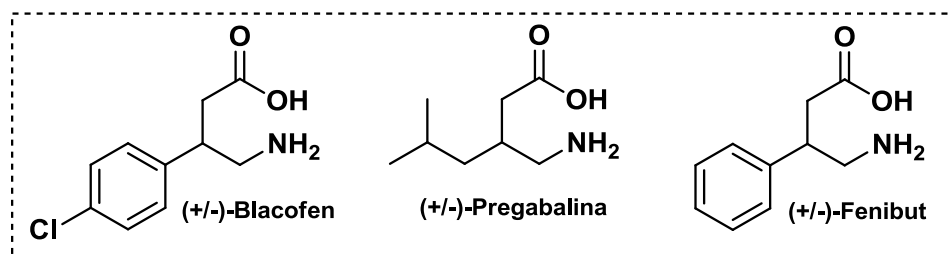
## 1.2. Objetivos

Em vista dos resultados obtidos pelo nosso grupo nas reações bicomponentes entre compostos 1,3-dicarbonílicos e nitroolefinas para a síntese de nitroésteres catalisada por hidrotalcitas (HT), e na relatada habilidade deste material em catalisar diversas reações orgânicas, os objetivos deste trabalho foram:

- Investigar uma nova proposta sintética baseada em um processo multicomponente, catalisado por hidrotalcita, para a obtenção de  $\gamma$ -nitroésteres  $\beta$ -alquil e  $\beta$ -aril substituídos;



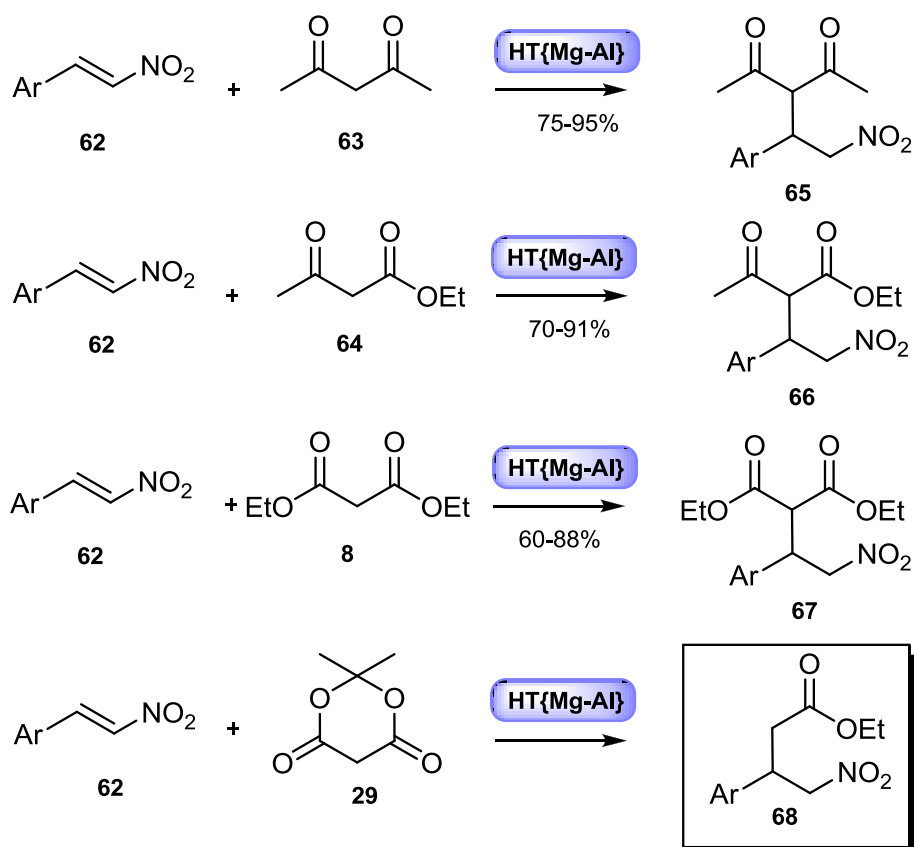
- Aplicar a metodologia desenvolvida para a obtenção de compostos de importância biológica (+/-)-Baclofen (3), (+/-)-Pregabalina (4) e (+/-)-Fenibut (6).



### 1.3 Resultados e discussão

#### 1.3.1 Desenvolvimento de uma nova reação multicomponente para a síntese de $\gamma$ -nitroésteres

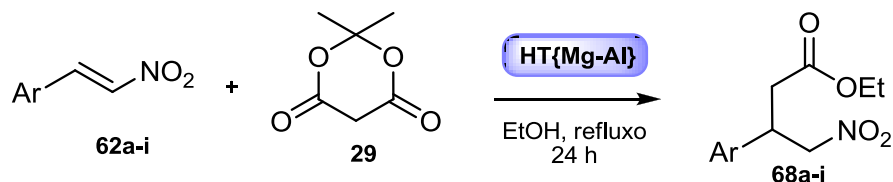
Conforme o exposto anteriormente, em trabalhos desenvolvidos no grupo de pesquisa, a síntese total do (+/-)-Baclofen (**3**) e (+/-)-Fenibut (**6**), usando a habilidade do catalisador Hidrotalcita (HT) em promover a adição de compostos 1,3-dicarbonílicos (**8**, **63**, **64**) a nitroestirenos **62**, resultando na formação de  $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitrodiésteres **65-67** foi investigada (Esquema 24).<sup>50</sup> Especificamente, quando ácido de Meldrum (**29**) foi empregado como componente 1,3 dicarbonílico na reação bicomponente com nitroestirenos,  $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroésteres **68** foram diretamente obtidos.



Esquema 25 – Síntese bicomponente de  $\gamma$ -nitroderivados catalisada por HT.



Em todos os exemplos investigados pelo grupo, a reação bicomponente entre **29** e as nitroolefinas **62a-i** levou ao isolamento dos nitroésteres **68a-i** em bons rendimentos (Tabela 1).



**Tabela 1-** Síntese bicomponente de  $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroesteres **68a-i**.

Entrada	Nitroolefina	$\gamma$ -Nitroester	Rendimento (%) <sup>a</sup>
	Ar		
1	<b>62a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>68a</b>	89
2	<b>62b</b> , 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68b</b>	82
3	<b>62c</b> , 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68c</b>	96
4	<b>62d</b> , 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68d</b>	85
5	<b>62e</b> , 4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68e</b>	88
6	<b>62f</b> , 4-(MeO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68f</b>	89
7	<b>62g</b> , 3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>68g</b>	85
8	<b>62h</b> , 3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>68h</b>	95
9	<b>62i</b> , 2-Tienil	<b>68i</b>	84

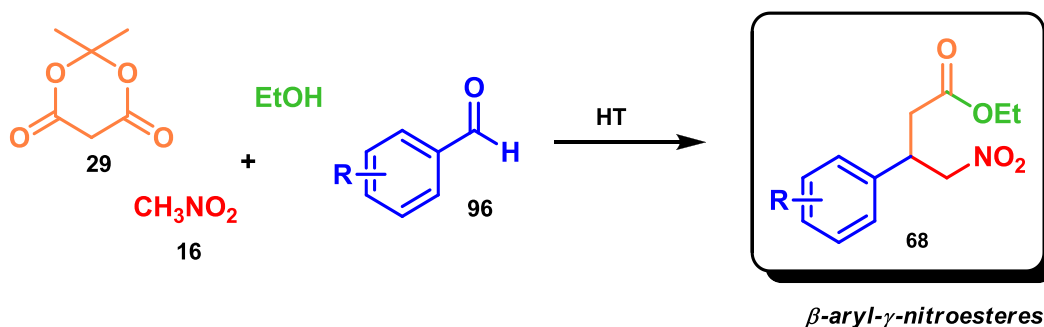
<sup>a</sup> Rendimentos isolados.

A simplicidade estrutural do ácido de Meldrum (**29**), combinada às suas propriedades únicas tem feito deste composto um reagente versátil em síntese orgânica, particularmente em reações do tipo multicomponentes.<sup>81</sup> A acidez diferenciada dos hidrogênios metilênicos (pKa 4,83-4,93)<sup>82</sup> faz de **29** um bom nucleófilo que pode reagir com uma ampla faixa de centros eletrofílicos. Por outro lado, os grupos carbonilas presentes na estrutura do ácido de Meldrum são altamente suscetíveis a ataques nucleofílicos.

Reações de substituições acílicas levam à abertura da estrutura cíclica do ácido de Meldrum com eliminação de acetona, que dependendo das condições reacionais, pode ser seguida por um processo dominado de descarboxilação.<sup>83</sup> Devido a estas propriedades, tanto ácido de Meldrum quanto seus derivados alquilídenos têm sido empregados na síntese de

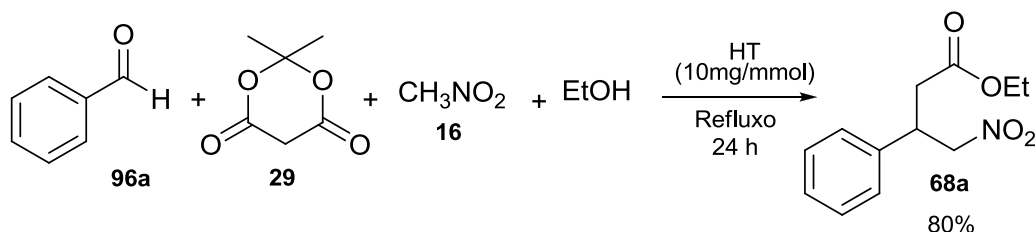
moléculas estruturalmente complexas com importantes atividades biológicas,<sup>84</sup> especialmente no escopo de processos multicomponentes.<sup>85</sup>

Baseados nos resultados obtidos nos estudos de síntese bicomponente de nitroésteres a partir de nitroestirenos e ácido de Meldrum e na capacidade da HT em promover reações do tipo Henry,<sup>86</sup> decidiu-se investigar a possibilidade da preparação *in situ* dos nitroestirenos **62**, na presença do ácido de Meldrum (**29**) para levar à obtenção dos  $\gamma$ -nitroésteres **68** de maneira multicomponente (Esquema 25).



**Esquema 25** – Proposta multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres **68**.

A síntese multicomponente dos nitroesteres foi realizada empregando as mesmas condições previamente estabelecidas como carga catalítica, solvente, e temperatura.<sup>50</sup> Um primeiro experimento foi realizado empregando benzaldeído (**96a**), nitrometano (**16**), ácido de Meldrum (**29**) na presença de etanol como modelo para o estudo do comportamento da reação de multicomponente (Esquema 26).



**Esquema 26** – Síntese multicomponente do  $\gamma$ -nitroéster **68a**.

Após o isolamento do produto majoritário formado, a análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  confirmou a formação do nitroéster **68a**, que foi obtido em 80%

de rendimento. Conforme pode ser observado no espectro, mostrado na Figura 7, a obtenção do composto esperado pode ser confirmada pela presença dos sinais referentes aos hidrogênios  $\alpha$ -carbonílicos em 2,7 ppm, aos hidrogênios  $\alpha$ -NO<sub>2</sub>, na forma de duplos-dubletos em 4,7 ppm e aos hidrogênios referentes a etoxila, em 4,0 ppm e 1,2 ppm aproximadamente.

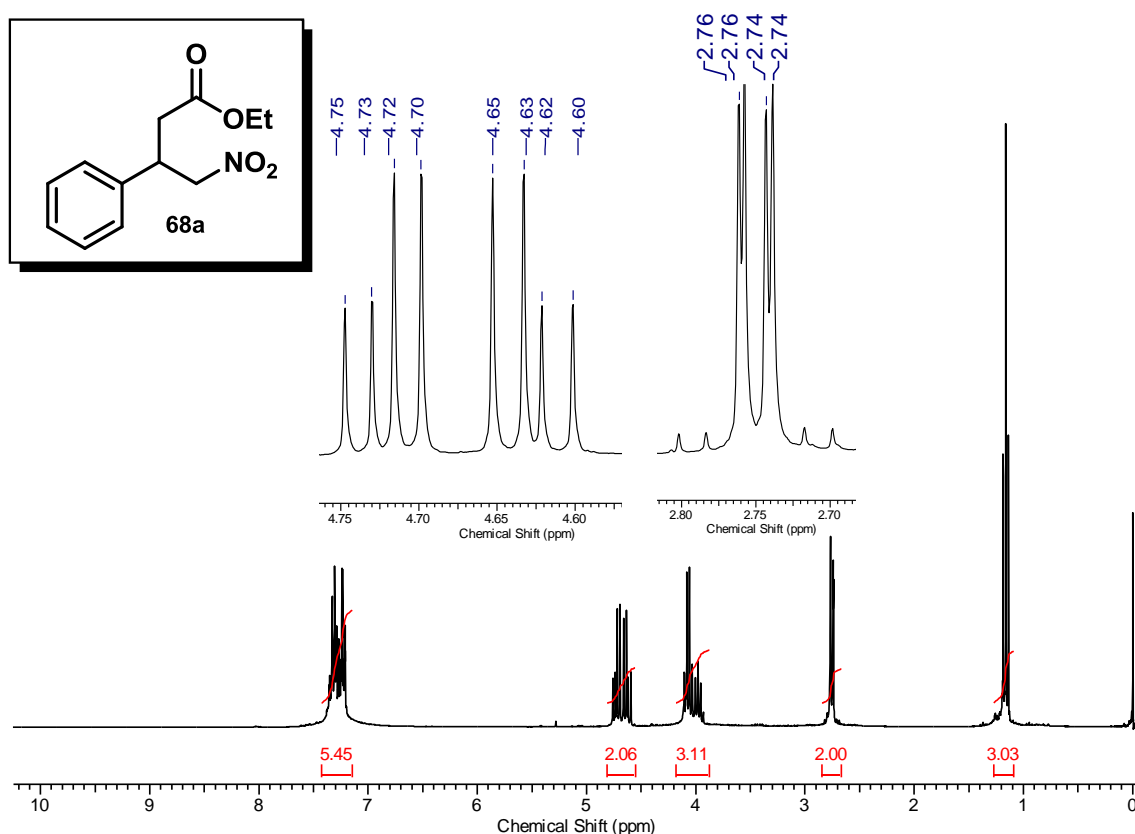
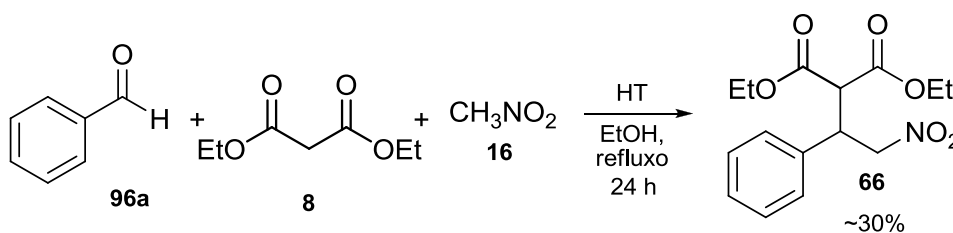


Figura 7 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do  $\gamma$ -nitroéster **68a**.

Com o intuito de investigar a possibilidade de obtenção dos nitroderivados **65-67** de maneira multicomponente, um novo teste empregando malonato de dietila (**8**), benzaldeído (**96a**), nitrometano (**16**) e HT, na presença de etanol sob condições de refluxo foi realizado (Esquema 27).



Esquema 27 – Síntese multicomponente do  $\gamma$ -nitro-diéster **66**.

Entretanto, a síntese de **66** através deste protocolo experimental levou ao isolamento do produto em apenas 30% de rendimento aproximadamente. Este resultado evidenciou a importância da reatividade do ácido de Meldrum para a obtenção de  $\gamma$ -nitroésteres **68** a partir de reações multicomponentes.

Diante destes resultados, o escopo da reação multicomponente foi investigado a partir das reações com os aldeídos aromáticos **96a-j** e alifáticos **97a-b**, nitrometano (**16**), ácido de Meldrum (**29**), na presença de etanol e HT (10 mg/mmol). Para todos os derivados aromáticos, os respectivos produtos foram isolados em rendimentos de 70-95% após purificação por cromatografia em coluna (Tabela 2, entradas 1-10). Entretanto, quando os aldeídos alifáticos isovaleraldeído **97a** e hexanaldeído **97b** foram testados, uma mistura complexa foi recuperada, Tabela 2, entradas 11 e 12 respectivamente.

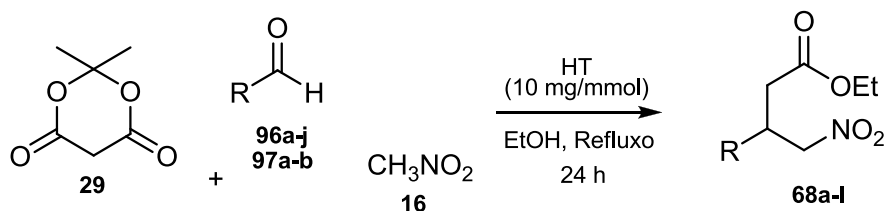


Tabela 2- Síntese multicomponente de  $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroésteres **68a-l**.

Entrada	R	$\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroésteres	Rendimentos (%)
1	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>68a</b>	80
2	<b>96b</b> , 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68b</b>	78
3	<b>96c</b> , 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68c</b>	88
4	<b>96d</b> , 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68d</b>	75
5	<b>96e</b> , 4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68e</b>	80
6	<b>96f</b> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>68f</b>	74
7	<b>96g</b> , 3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>68g</b>	77
8	<b>96h</b> , 3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>68h</b>	90
9	<b>96i</b> , 2-Tienil	<b>68i</b>	83
10	<b>96j</b> , 3-Tienil	<b>68j</b>	82
11	<b>97a</b> , C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	<b>68k</b>	15
12	<b>97b</b> , C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	<b>68l</b>	17

Condições reacionais: aldeídos **96a-j**, **97a-b** (1 mmol), ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol), nitrometano (**16**, 5 mmol), HT (10 mg/mmol), etanol (3-5 mL);

Os resultados apresentados na Tabela 2 mostram que o processo multicomponente catalisado por HT levou à obtenção dos  $\gamma$ -nitroésteres **68a-l**

em uma única etapa e em bons rendimentos. A reação mostrou ser eficiente tanto para aldeídos aromáticos substituídos com grupos retiradores (Tabela 2, entradas 2-5), quanto para grupos doadores de densidade eletrônica (Tabela 2, entradas 6-9).

Além disto, o catalisador foi facilmente preparado em laboratório a partir de materiais de baixo custo, e por tratar-se de um sistema catalítico heterogêneo a remoção deste material do meio reacional permitiu sua reutilização. Testes avaliando o desempenho do catalisador em experimentos de reciclo foram realizados, a partir da recuperação da HT do meio reacional por centrifugação e secagem em estufa a 100 °C por 12 horas. Os resultados são mostrados na Tabela 3.

**Tabela 3** – Testes de reciclo do catalisador HT.

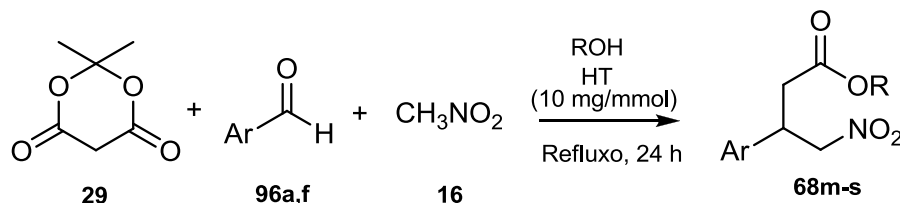
Entrada	Ar	Ciclo	Rendimentos (%) <sup>a</sup>
1	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>1</b>	<b>68a</b> , 80
2	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>2</b>	<b>68a</b> , 79
3	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>3</b>	<b>68a</b> , 56

<sup>a</sup> Rendimentos isolados; HT (10 mg/mmol)

Segundo a literatura, na medida em que a HT entra em contato com fontes de umidade, acaba reconstituindo sua forma original pelo chamado efeito-memória, diminuindo a disponibilidade de sítios básicos disponíveis para atuar no ciclo catalítico de que participa. Entretanto, é descrito também que um novo tratamento térmico é capaz de devolver à HT suas propriedades catalíticas, uma vez que extrusão de água leva à formação dos óxidos mistos novamente. Nos experimentos de reuso do catalisador, observou-se uma diminuição na formação do produto, possivelmente em virtude da reidratação do catalisador.

Uma vez que  $\gamma$ -nitroésteres etílicos foram obtidos como produtos nas reações multicomponentes realizadas na presença de etanol, provavelmente como resultado de uma reação de transesterificação ocorrida durante abertura do ácido de Meldrum, uma investigação foi realizada acerca da influência da variação dos álcoois empregados no meio reacional para a síntese dos nitroésteres. Os aldeídos **96a** e **96f** foram utilizados como modelos para este

estudo nas mesmas condições de refluxo e 24 horas, na presença dos álcoois MeOH,  $i$ PrOH,  $n$ BuOH,  $t$ BuOH e álcool benzílico em substituição ao etanol empregado anteriormente. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 4.



**Tabela 4-** Síntese de  $\gamma$ -nitroésteres **68m-s** na presença de diferentes álcoois

Entrada	Ar	ROH	$\gamma$ -Nitroesteres	Rendimentos (%)
1	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	MeOH	<b>68m</b>	84
2	<b>96f</b> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	MeOH	<b>68n</b>	72
3	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	EtOH <sup>a</sup>	<b>68a</b>	85
4	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$i$ PrOH	<b>68o</b>	75
5	<b>96f</b> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$i$ PrOH	<b>68p</b>	64
6	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$t$ BuOH	<b>68q</b>	58
7	<b>96f</b> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$n$ BuOH	<b>68r</b>	55
8	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	BnOH	<b>68s</b>	--

Condições reacionais: aldeídos **96a,f** (1 mmol), ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol), nitrometano (**16**, 5 mmol), álcool (3-5 mL), HT (10 mg/mmol); <sup>a</sup> Tabela 2, entrada 1.

Em todos os casos, os respectivos  $\beta$ -aryl- $\gamma$ -nitro-alkilésteres **68m-r** foram obtidos em bons rendimentos, embora influenciados pela natureza do álcool utilizado. Rendimentos menores foram observados quando  $t$ BuOH e  $n$ BuOH foram empregados como solventes para a síntese dos nitroésteres **64q** e **64r**, (Tabela 4, entradas 6 e 7 respectivamente). Para a reação realizada na presença de álcool benzílico, diferentemente dos demais álcoois testados, a formação do nitroéster **68s** não foi observada nos espectros de RMN adquiridos a partir do bruto reacional (Tabela 4, entrada 8). Este fato foi associado ao alto ponto de ebulição do álcool empregado, dificultando sua remoção do meio e provavelmente suprimindo os sinais esperados para o produto.

A formação dos nitroésteres de maneira multicomponente foi sugerida ocorrer envolvendo a participação do aduto de Michael **98**, que poderia estar sendo formado a partir da adição do ácido de Meldrum (**29**) ao nitroestireno

formado *in situ* a partir da reação de nitro aldol. Uma vez que aduto de Michael **98** não foi isolado durante a reação multicomponente, a síntese de **98** foi realizada de maneira bicomponente, para que seu isolamento e caracterização permitissem o acompanhamento e o melhor entendimento das transformações em estudo.

Em um primeiro bloco de experimentos, a adição do ácido de Meldrum (**29**) ao nitroestireno **62a** foi realizada sob catálise de HT na ausência de alcoóis e na presença de diferentes solventes (Tabela 5, entradas 1-3), uma vez que a utilização de HT e meio alcoólico leva ao isolamento dos nitroésteres **68**. Em um segundo bloco de reações, investigou-se a adição conjugada de **29** ao nitroestireno **62a** na ausência de HT e sob a catálise de diferentes bases orgânicas, mantendo-se etanol como solvente a fim de ressaltar a necessidade da presença da HT para levar a formação dos nitroésteres de maneira multicomponente. (Tabela 5).

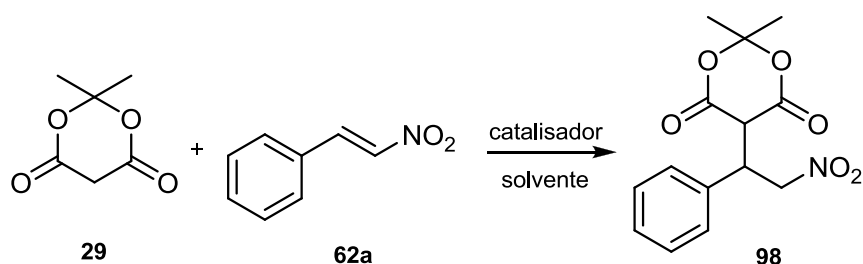


Tabela 5- Síntese do aduto de Michael **98**.

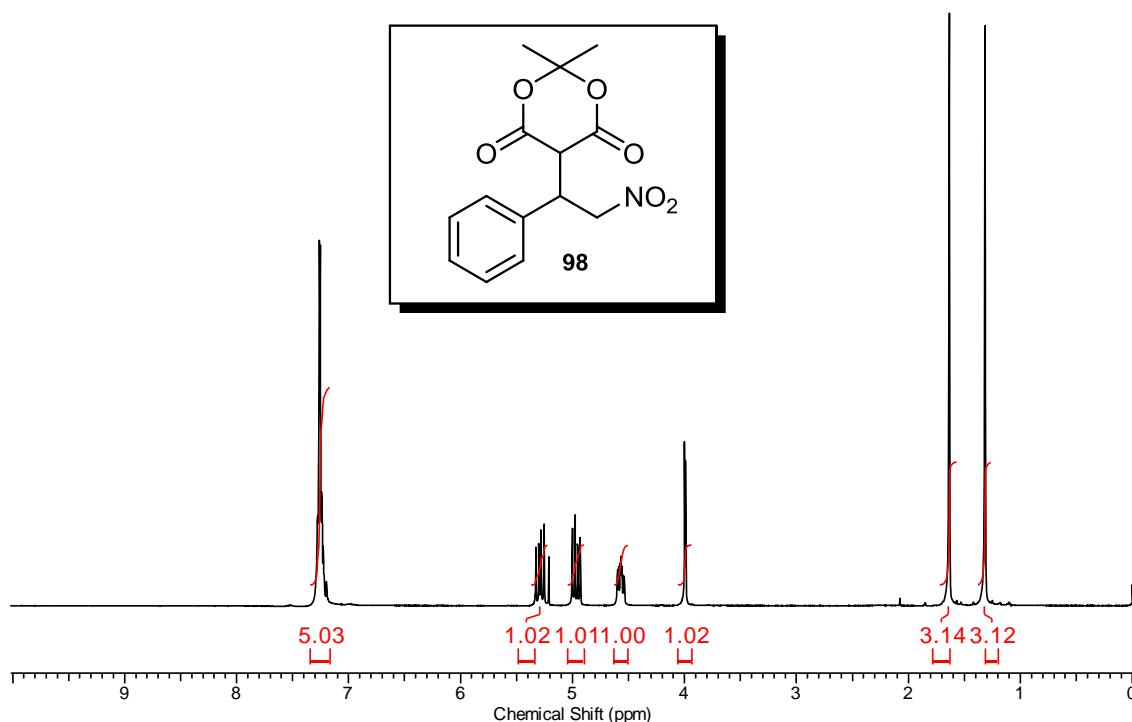
Entrada	Catalisador	Solvente	t (h)	T(°C)	Conversão (%) <sup>c</sup>
1	HT <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	25	80
2	HT <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub> CN	24	25	61
3	HT <sup>a</sup>	THF	24	60	>95
4	DIPEA <sup>b</sup>	CH <sub>3</sub> CN	8	25	45
5	DIPEA <sup>b</sup>	EtOH	8	25	67
6	DIPEA <sup>b</sup>	EtOH	24	25	>95
7	DIPEA <sup>b</sup>	EtOH	8	90	>95
8	DABCO <sup>b</sup>	EtOH	5	60	>95
9	DABCO <sup>b</sup>	EtOH	3	90	>95
10	DBU <sup>b</sup>	EtOH	24	25	50
11	Et <sub>3</sub> N <sup>b</sup>	EtOH	24	25	>95
12	Et <sub>3</sub> N <sup>b</sup>	EtOH	24	90	>95

<sup>a</sup> HT utilizada na proporção 10 mg/mmol; <sup>b</sup> 1 equivalente; <sup>c</sup> conversões estimadas por RMN.

De acordo com os resultados mostrados na Tabela 5, todas as reações catalisadas por HT levaram à formação do aduto **98** em bons rendimentos (61-95%) na presença de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN e THF como solventes apróticos (Tabela 5, entradas 1, 2 e 3 respectivamente). Entretanto, tentativas de purificação de **98** por cromatografia em coluna não foram bem sucedidas devido à degradação do produto. Por esta razão, as conversões foram aferidas por análise de RMN <sup>1</sup>H a partir do bruto reacional após remoção da HT por filtração. Estes resultados apontam para o já descrito comportamento básico de Bronsted desempenhado pela HT na reação de adição conjugada de **29** ao nitroestireno **62a**.

Por outro lado, o uso de amins terciárias como catalisadores básicos, em substituição a HT, também demonstraram promover a formação do aduto **98**, tanto na presença de solventes apróticos (entrada 4) quanto próticos (entradas 5-12). Nestes experimentos, mesmo utilizando-se etanol como solvente em condições de refluxo o aduto de Michael foi obtido sem qualquer sinal de degradação (Tabela 5, entradas 7, 9 e 12 respectivamente), indicando que a transformação de **98** no nitroester **68** não ocorre na presença de etanol em meio básico unicamente (Figura 8) sendo necessária a utilização da HT para levar a formação dos nitroésteres **68** de maneira multicomponente.





**Figura 8** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional aduto **98** após 24 horas sob refluxo em etanol e  $\text{Et}_3\text{N}$ .

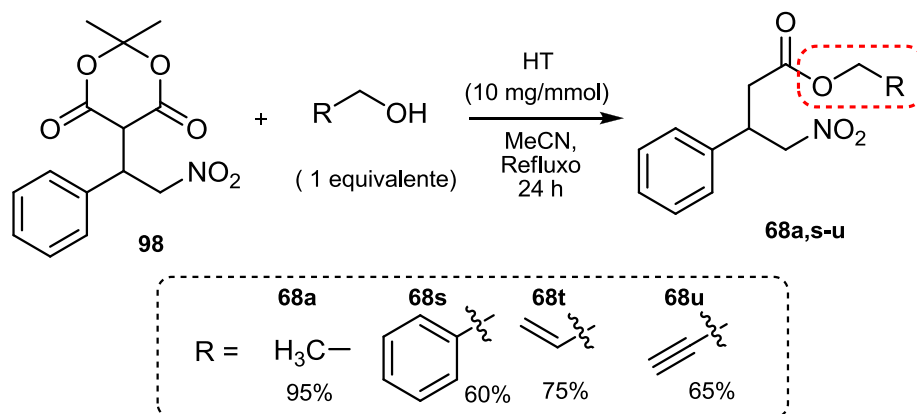
A partir destes resultados, foi possível constatar que a combinação binária de HT e meio alcoólico é imprescindível para promover o acesso aos nitroésteres **68a-s**, confirmando o comportamento básico de Bronsted exercido pela HT na etapa de adição conjugada de **29** a **62**, e indicando ainda, a participação do catalisador de maneira multifuncional uma vez que outros sistemas básicos não levaram ao isolamento de nitroéster mesmo na presença de solvente alcoólico em condições de refluxo (Tabela 5, entrada 12).

Para assegurar que o intermediário **98** é precursor sintético do nitroéster **68a**, o aduto de Michael **98** previamente sintetizado foi submetido às condições de refluxo na presença de HT e etanol, levando ao isolamento do nitroéster em rendimentos de 95%.

Para exemplificar a versatilidade sintética deste intermediário e também retomar a possibilidade de obtenção do nitroéster **68s**, derivado do álcool benzílico, cuja formação não havia sido observada via processo multicomponente (Tabela 4, entrada 8), o aduto **98** foi submetido à reação na presença de álcool benzílico e HT como catalisador em MeCN como solvente. Neste caso, o álcool foi utilizado em proporções equivalentes ao aduto, uma

vez que a remoção do excesso por evaporação seria dificultada em virtude do alto ponto de ebulição.

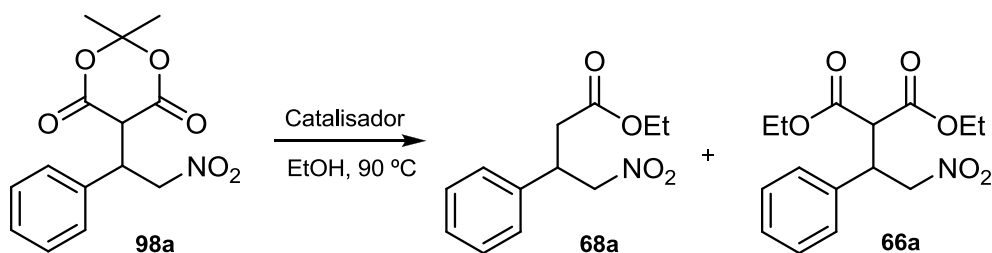
A partir deste procedimento, foi possível isolar o respectivo nitroéster em rendimento de 60%, estendendo-se o protocolo ao emprego dos álcoois alílico e propargílico, levando à obtenção dos nitroésteres **68t** e **68u** em bons rendimentos (Esquema 28).



**Esquema 28** – Síntese de nitro-álquil-ésteres a partir de **98**.

A transformação de **98** em **68a** também foi testada em meio a diversos catalisadores ácidos, que pudessem reproduzir o observado com HT, uma vez que na presença de diferentes bases terciárias unicamente, não foi possível isolar o nitroéster. Para tanto, foram investigados diferentes ácidos de Brønsted, como ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), ácido acético (AcOH), ácido *p*-tolueno sulfônico (TsOH), ácido sulfâmico (H<sub>3</sub>NSO<sub>3</sub>), além de cloreto de estanho (SnCl<sub>2</sub>) como exemplo de ácido de Lewis. Os resultados são mostrados na Tabela 6.

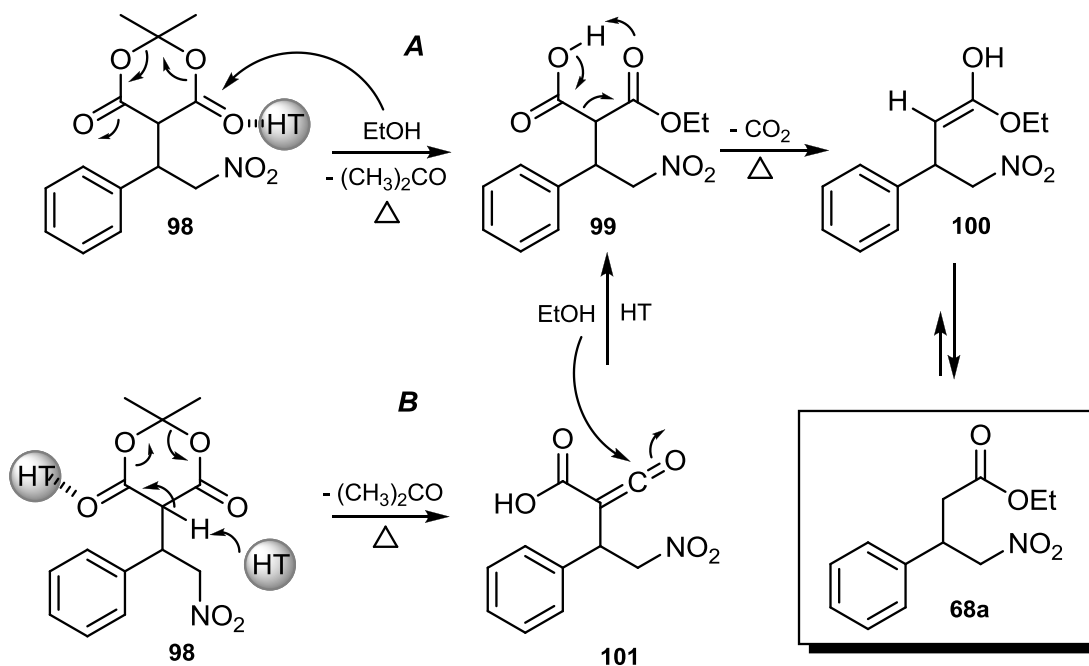
A partir da análise dos resultados obtidos, foi possível observar que apenas a combinação HT/etanol foi eficiente para promover a síntese do nitroéster **68a** a partir do aduto **98** (Tabela 6, entrada 1), isolado em rendimento de 95%. Outros sistemas ácidos de Brønsted testados como H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, AcOH, TsOH e H<sub>3</sub>NSO<sub>3</sub>, independentemente da força ácida, levaram à obtenção de uma mistura de produtos, identificados como nitroéster (**68a**) e nitro malonato **66a** (Tabela 6, entradas 2-5). O mesmo resultado foi obtido quando SnCl<sub>2</sub> foi testado como ácido de Lewis (Tabela 6, entrada 6), demonstrando a importância da HT para o desempenho destas reações.


**Tabela 6-** Testes de abertura do aduto **98a**

Entrada	Catalisador	pKa	t (h)	T (°C)	Produto isolado
1	HT	12 <sup>a</sup>	24	90	<b>68a<sup>a</sup></b>
2	AcOH	4,75	24	90	<b>68a: 66a (1:2)<sup>b</sup></b>
3	H <sub>3</sub> NSO <sub>3</sub>	1,0	24	90	<b>68a: 66a (1:5)<sup>b</sup></b>
4	TsOH	-2,8	24	90	<b>68a: 66a (1:3)<sup>b</sup></b>
5	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-3,9	24	90	<b>68a: 66a (1:1)<sup>b</sup></b>
6	SnCl <sub>2</sub>		24	90	<b>68a: 66a (1:2)<sup>b</sup></b>

<sup>a</sup> Valor médio descrito na literatura,<sup>87</sup> <sup>b</sup> determinado por RMN <sup>1</sup>H.

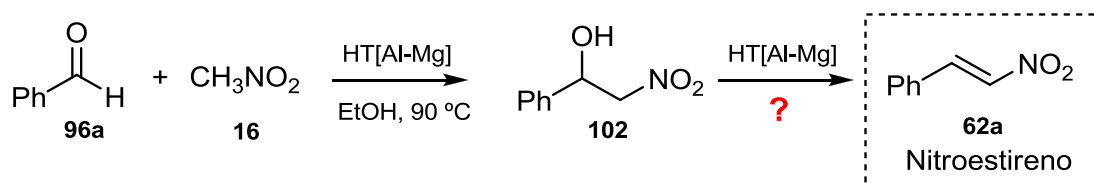
Uma proposta mecanística sugerida para explicar a transformação de **98** em **68** é mostrada no Esquema 29, que poderia ocorrer a partir de dois caminhos mecanísticos possíveis.


**Esquema 29-** Proposta mecanística sugerida para transformação de **98** em **68a**.

No caminho A, a abertura da porção cíclica do ácido de Meldrum com eliminação de acetona através de uma reação parcial de transesterificação na presença de etanol poderia levar à formação do intermediário **99**. Esta transformação poderia ser auxiliada pela catálise do tipo ácido de Lewis exercida pelos centros metálicos constituintes da HT.

Uma segunda possibilidade – caminho B – estaria baseada na formação de espécies transientes do tipo ceteno **101**, a partir da degradação térmica do ácido de Meldrum.<sup>88</sup> Este intermediário poderia ser interceptado pelo etanol presente no meio, levando à formação de **999**. A partir deste, um processo de descarboxilação é desencadeado, levando ao enol **100** que se equilibraria para a formação de **68a**.

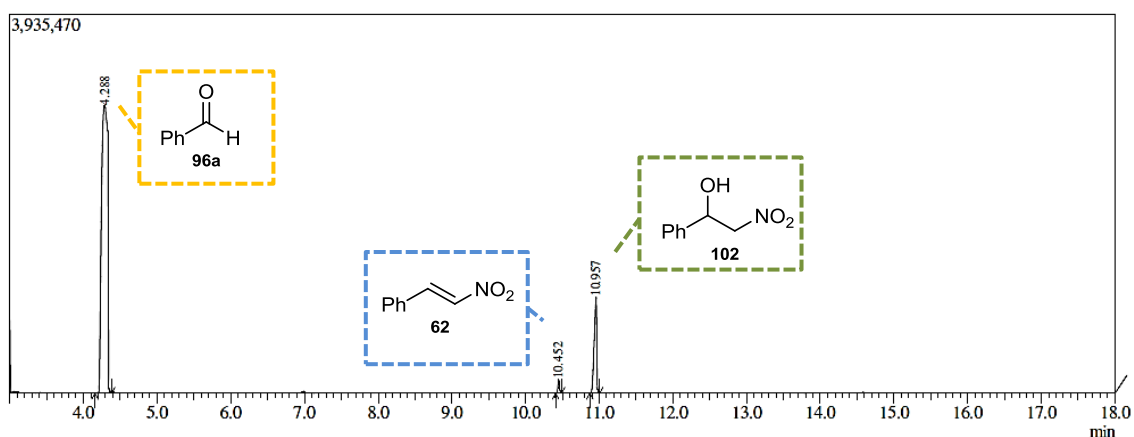
Os resultados experimentais obtidos fundamentaram a participação do aduto **98** como uma espécie intermediária no processo multicomponente para síntese dos nitroésteres. Entretanto, dando continuidade à investigação do processo multicomponente para síntese dos nitroésteres, a participação dos nitroestirenos **62** no curso das reações catalisadas por HT também deveria ser confirmada. Desta forma, a HT teria que promover primeiramente uma reação de Henry entre os aldeídos e o nitrometano presente no meio reacional para formação do nitroaldol **102**, que após desidratação daria acesso a **62** (Esquema 30).



**Esquema 30** - Formação de **62** via reação de Henry catalisada por HT.

Para confirmar esta hipótese, a reação entre o benzaldeído (**96a**) e nitrometano (**16**), na presença de HT e etanol sob refluxo foi realizada. O progresso desta reação foi acompanhado por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM). Após 30 minutos, foi possível observar a presença de sinais correspondentes ao benzaldeído (**96a**,  $T_r = 4,29$  min.,  $m/z$  106), nitroestireno (**62a**) ( $T_r = 10,49$  min.,  $m/z$  149) e nitroaldol **102** ( $T_r = 11,02$  min.,  $m/z$  167), provavelmente formado pela condensação de ambos em uma

reação de Henry (Figura 9). Alíquotas recolhidas após 1 h e 1,5 h de reação mostraram um gradual aumento na formação de **62**.



**Figura 9-** Cromatograma obtido após 30 min reacionais.

A partir destes resultados, foi possível confirmar a habilidade da HT em promover a síntese de nitroestirenos em condições semelhantes às empregadas na versão multicomponente, em concordância com nossas suposições acerca da formação destes compostos como intermediários envolvidos no curso das para a síntese dos nitroésteres.

Uma vez que o uso da cromatografia gasosa, acoplada a um detector capaz de fragmentar as moléculas e nos dar informações importantes acerca das espécies químicas que chegam a este detector, mostrou-se uma importante ferramenta na investigação da formação de nitroestireno (**62**), decidimos empregar a mesma técnica para monitorar o curso da reação multicomponente na síntese de nitroésteres.

A reação modelo para este estudo foi realizada a partir do ácido de Meldrum (**29**, 1 mmol), benzaldeído (**96a**, 1 mmol), nitrometano (**16**, 5 mmol) e etanol (1 mL), na presença de HT (50 mg) sob condições de refluxo durante um período de 24 horas. A primeira análise foi realizada a partir da retirada de alíquota após 10 minutos de contato entre todos os reagentes. Neste período, não se observou a presença do sinal correspondente ao nitroestireno **62**. Entretanto, um pico foi observado em 16,08 minutos cuja  $m/z$  232 foi atribuída ao benzilideno **103**, resultante da condensação do tipo Knoevenagel entre **29** e **96a**, contrariando nossa primeira proposta baseada na formação de nitroestireno (Figura 10).

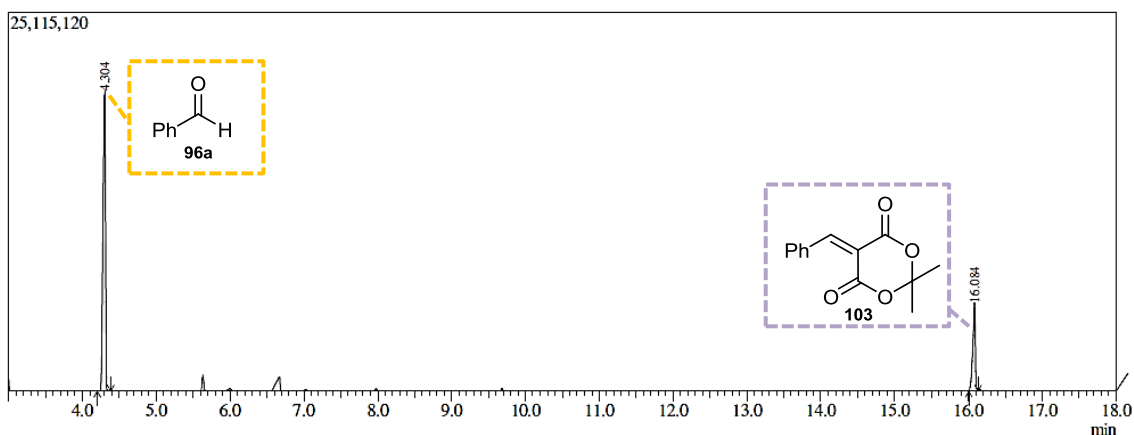


Figura 10- Cromatograma obtido após 10 min de reação multicomponente.

Após 1 hora de reação, uma nova alíquota foi analisada, sendo possível detectar a presença no cromatograma de um sinal referente ao nitroestireno (**62**) em 10,50 min. Adicionalmente, também foram observados sinais referentes ao nitroaldol (**102**) em 11,20 min., ao produto final nitroéster **68a**, com  $T_r = 14,65$  min ( $m/z$  237) e ao benzilideno **103** em 16,14 minutos como maiores componentes do cromatograma (Figura 11).

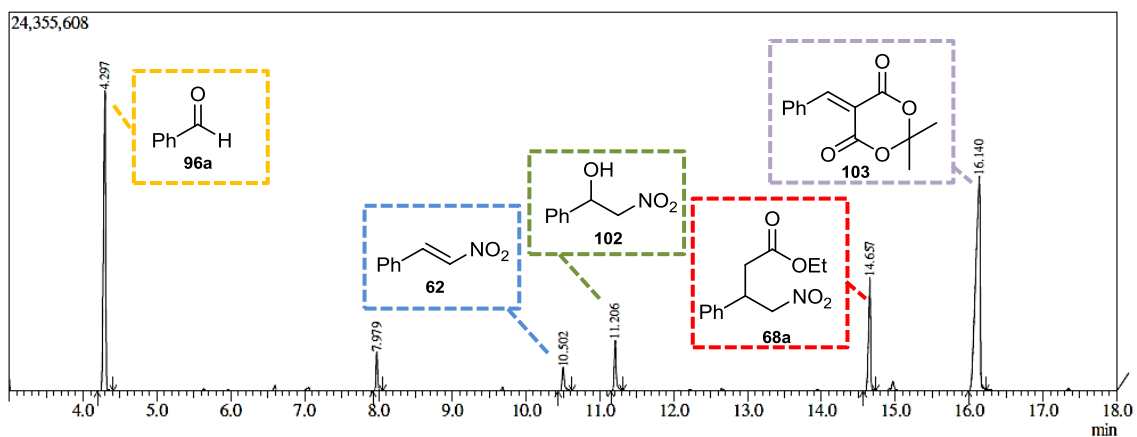
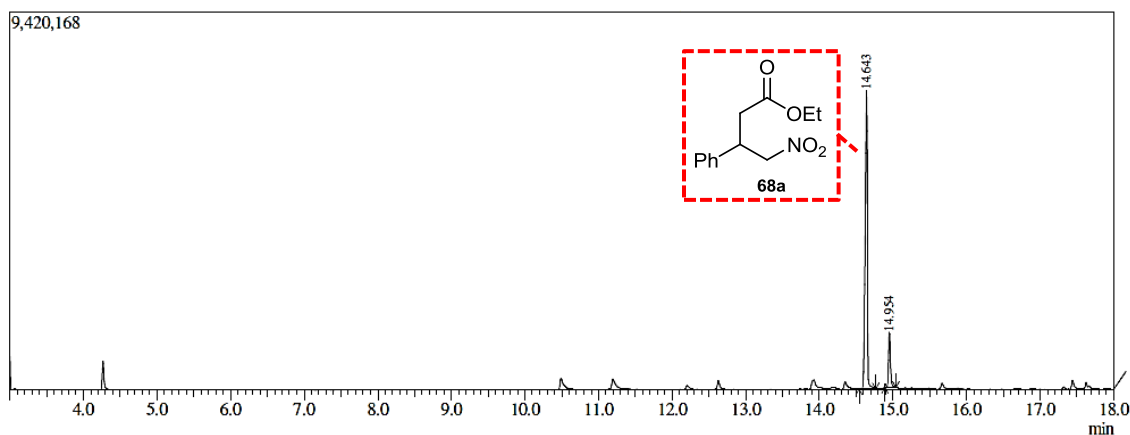


Figura 11- Cromatograma obtido após 60 min de reação multicomponente.

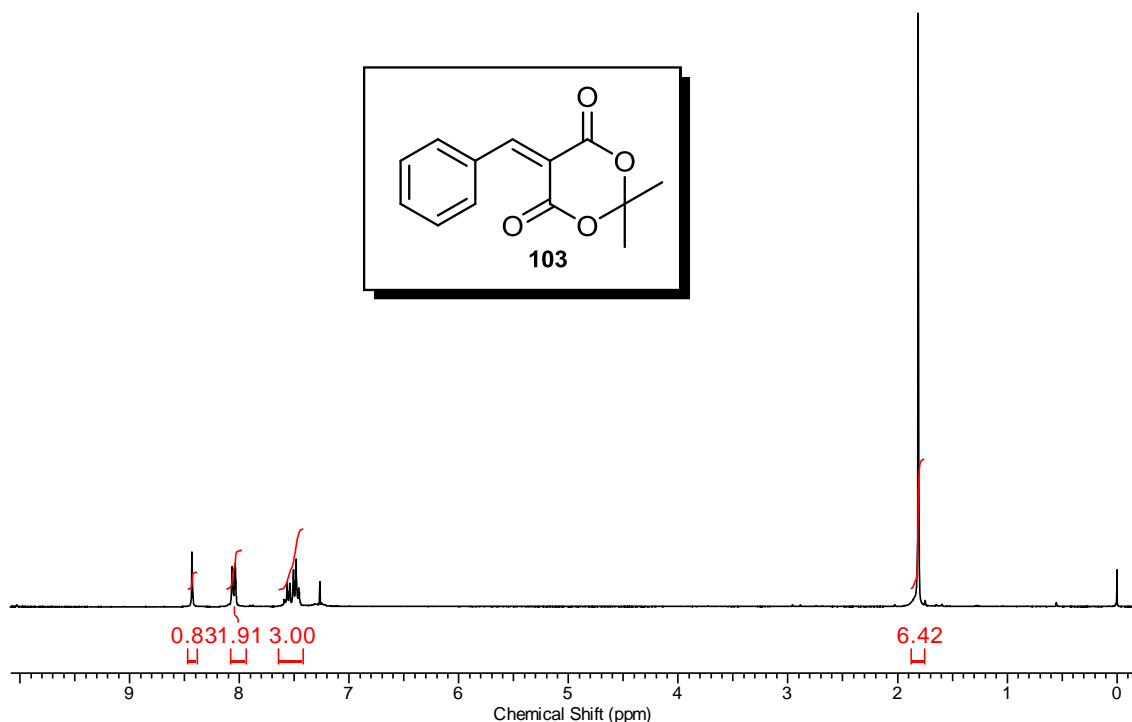
O monitoramento do andamento do processo multicomponente teve seguimento com análises de alíquotas recolhidas em 3, 5, 8 e 11 horas de reação. A partir dos cromatogramas obtidos, foi possível observar uma gradual diminuição de áreas relativas dos sinais referentes ao nitroestireno (**62**) e

benzilideno (**103**), com um correspondente aumento na área relativa do sinal referente ao nitroéster **68a**. Transcorridos 24 horas de reação, uma nova alíquota foi submetida à análise por CG-EM, sendo possível observar o sinal atribuído ao nitroéster **68a** como componente principal do cromatograma, bem como o consumo total do ácido de Meldrum e do intermediário benzilideno **103**, sendo, portanto, considerada concluída a reação (Figura 12).



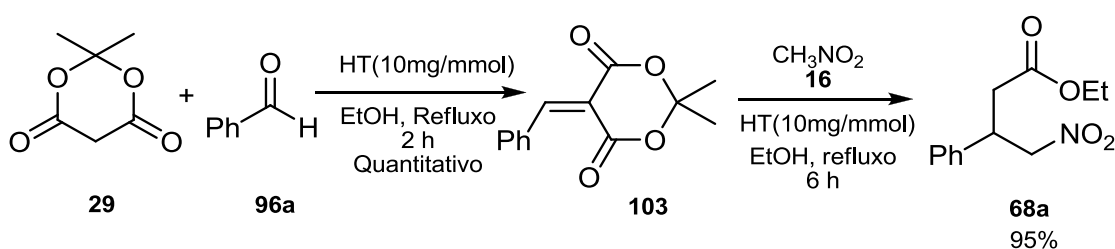
**Figura 12-** Cromatograma obtido após 24 h de reação multicomponente.

A fim de confirmar a participação do benzilideno **103** como intermediário na formação dos  $\gamma$ -nitroésteres, este composto foi sintetizado independentemente pela condensação entre o ácido de Meldrum (**29**, 5 mmol) e benzaldeído (**96a**, 5 mmol), em etanol na presença de HT (50 mg) sob refluxo por 2 horas. Nestas condições, **103** foi isolado em rendimentos quantitativos (Figura 13).



**Figura 13** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional da síntese de **103**.

Após a devida caracterização do composto, este foi submetido à adição de nitrometano (**16**, 5 mmol) sob catálise de HT (50 mg) em etanol e refluxo por um período de 6 horas. Após o término da reação, o nitroéster **68a** foi isolado em 95% de rendimento (Esquema 31).

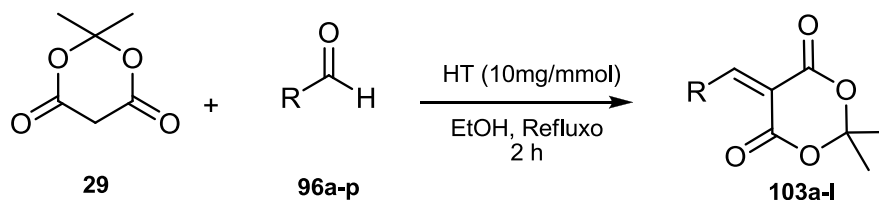


**Esquema 31** - Adição de Michael de nitrometano (**16**) ao benzilideno **103**.

O escopo da formação de benzilidenos promovida por HT foi investigado, frente a aldeídos aromáticos e alifáticos (Tabela 7). Na maioria dos casos, os compostos de interesse foram isolados em bons rendimentos, sendo necessária apenas uma lavagem em EtOH a frio para a obtenção dos produtos com alto grau de pureza. Entretanto, quando os aldeídos alifáticos **97a,b** foram



testados, uma mistura complexa de materiais foi recuperada, provavelmente em virtude de reações de autocondenação favorecidas pelo meio reacional (Tabela 7, entradas 13 e 14).



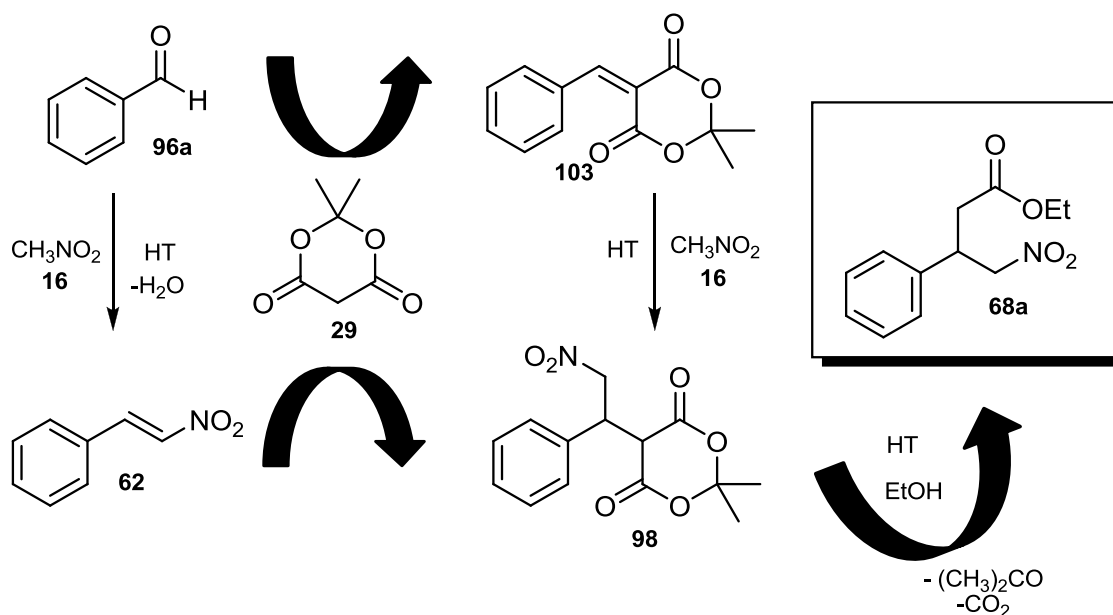
**Tabela 7-** Síntese de benzilidenos **103** catalisada por HT.

Ent.	R	t (h)	T (°C)	Alquilideno	Rend. (%)
1	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	90	<b>103a</b>	<b>90</b>
2	<b>96b</b> , 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	90	<b>103b</b>	<b>79</b>
3	<b>96d</b> , 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	90	<b>103c</b>	<b>53</b>
4	<b>96f</b> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	90	<b>103d</b>	<b>93</b>
5	<b>96g</b> , 3,4-(MeO) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	90	<b>103e</b>	<b>95</b>
6	<b>96h</b> , 3,4,5-(MeO) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	2	90	<b>103f</b>	<b>93</b>
7	<b>96k</b> , 4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	90	<b>103g</b>	<b>75</b>
8	<b>96l</b> , 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	90	<b>103h</b>	<b>74</b>
9	<b>96m</b> , C <sub>2</sub> H <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2,5	90	<b>103i</b>	<b>64</b>
10	<b>96n</b> , 4-oxi-propargil- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	90	<b>103j</b>	<b>80</b>
11	<b>96o</b> , 3-oxi-propargil-4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4	90	<b>103k</b>	<b>85</b>
12	<b>96p</b> , 4-oxi-propargil-3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	90	<b>103l</b>	<b>93</b>
13	<b>97a</b> , C <sub>4</sub> H <sub>7</sub>	2	90	<b>103m</b>	--
14	<b>97b</b> , C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	2	90	<b>103n</b>	--

Condições reacionais: aldeídos **96a-p**, **97a-b** (1 mmol), ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol), HT (10 mg/mmol), etanol (3-5 mL).

Estes experimentos, realizados de maneira independente são importantes, pois a partir dos resultados gerados nestas reações a participação dos intermediários **62**, **98** e **103** na síntese multicomponente dos nitroésteres pôde ser confirmada. Estes resultados, juntamente com os dados obtidos a partir do acompanhamento reacional por CG-EM permitiram postular o aduto **98** como intermediário chave para a obtenção dos nitroésteres, que pode ser acessado por dois caminhos mecanísticos concomitantes. O primeiro deles, analisado qualitativamente como majoritário, está baseado em uma

condensação do tipo Knoevenagel entre o ácido de Meldrum (**29**) e o aldeído para a formação do benzilideno **103**, que age como acceptor de Michael para a adição conjugada de nitrometano (**16**) levando a **98**. Outra rota observada envolve a formação de **98** através da adição de **29** ao nitroestireno **62**, formado pela condensação entre **96** e nitrometano (**16**) presente no meio reacional (Esquema 32).



**Esquema 32** - Rotas convergentes para a formação de  $\gamma$ -nitroésteres.

Neste processo, a HT demonstrou exercer um papel central, apresentando características de catalisador bifuncional, a exemplo do já citado caráter ácido/básico deste tipo de material.<sup>89</sup> Em um primeiro evento, a HT demonstrou atuar como base de Brønsted, promovendo a reação de Henry entre aldeídos **96** e o nitrometano (**16**), seguida por desidratação para formação *in situ* dos nitroestirenos **62**. Concomitantemente, a HT mostrou habilidade para promover eficientemente a condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum (**29**) e os aldeídos **96**, resultando na formação de intermediários do tipo benzilidenos **103**.

Os sítios básicos presentes na constituição do catalisador também atuam nos eventos reacionais subsequentes, catalisando a reação de adição de Michael do ácido de Meldrum (**29**) ao nitroestireno **62**, ou do nitrometano (**16**) ao benzilideno **103**, levando em ambos os eventos, à formação do aduto

**98**. Este intermediário decompõe-se na presença de HT através de um processo dominado, onde acetona e CO<sub>2</sub> são eliminados, levando à formação dos respectivos  $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroésteres **68**. Nesta etapa, acredita-se que os centros metálicos que fazem parte da constituição da HT atuam como sítios ácidos de Lewis, catalisando uma transesterificação parcial de **98**, uma vez que este intermediário apresentou estabilidade frente ao meio unicamente básico (Tabela 5, entradas 4-12). Esta parcial transesterificação, seguida de descarboxilação demonstrou apresentar um efeito sinérgico com a HT, uma vez que tentativas de abertura na presença de diferentes ácidos de Brønsted e Lewis não obtiveram êxito.

O caráter bifuncional da HT foi reportado anteriormente por vários autores.<sup>90</sup> Esta característica anfótera foi revelada a partir de investigações em conversões onde as etapas ácida e básica ocorreram simultaneamente. Figueras concluiu que a alta atividade catalítica de HT calcinadas provavelmente tem origem na combinação entre a forte basicidade de Lewis dos íons óxidos e a fraca acidez de Lewis exercida pelos sítios metálicos.<sup>91</sup>

Buscando informações mais detalhadas acerca do mecanismo envolvido na síntese multicomponente de nitroésteres sob catálise de HT, um estudo de acompanhamento reacional por espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS e ESI-MS/MS) foi realizado. As características deste tipo de análise têm feito desta técnica uma das melhores ferramentas para elucidação de mecanismos de reação, especialmente pela possibilidade de análise em solução aquosa, permitindo a detecção e identificação de reagentes, produtos e intermediários, inclusive espécies transientes presentes em curtos espaços de tempo ou concentrações muito baixas.<sup>92</sup>

### **1.3.2 Investigações mecanísticas na síntese multicomponente de $\gamma$ -nitroésteres por ESI-MS**

O acompanhamento da reação multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres por Espectrometria de Massas com ionização por *electrospray* (ESI-MS) permitiu a obtenção de informações importantes acerca do mecanismo envolvido na síntese destes compostos. Este estudo foi realizado

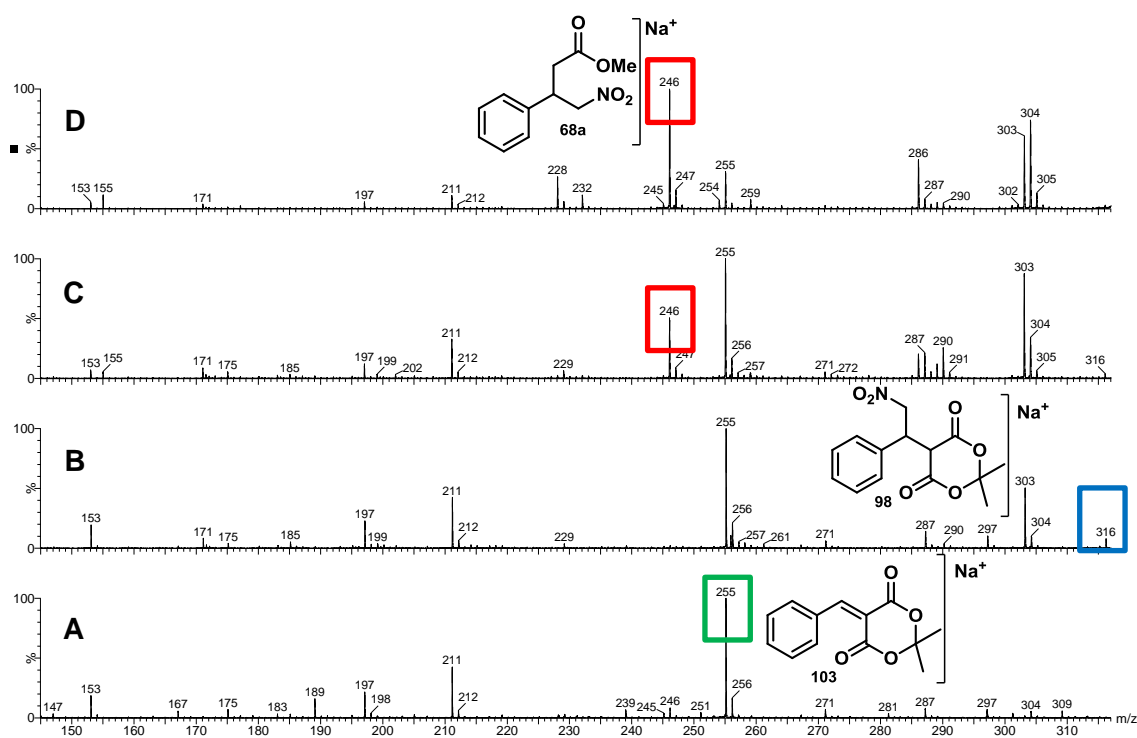
em um trabalho de colaboração com o grupo de pesquisa do prof. Dr. Leonardo S. Santos da Universidade de Talca – Chile, em uma missão científica de curta duração.

Como modelo para o estudo de investigação mecanística, foram empregados benzaldeído (**96a**, 1 mmol), ácido de Meldrum (**29**, 1 mmol) e nitrometano (**16**, 5 mmol) nas condições padrão para síntese dos nitroésteres, na presença de metanol como solvente. O monitoramento controlado do curso reacional foi realizado através da retirada sequencial de alíquotas (100  $\mu$ L) a cada 5 minutos. Estas alíquotas foram diluídas em 1,5 mL do solvente utilizado no meio e filtradas para remoção do catalisador para injeção na fonte de ionização, em um fluxo de 15  $\mu$ L.min<sup>-1</sup> com auxílio de micro seringa automatizada.

A partir da análise dos espectros obtidos, foi possível observar um caminho mecanístico preferencial, envolvendo a condensação de Knoevenagel entre o ácido de Meldrum (**29**) e o aldeído **96a**, levando à formação do intermediário benzilideno **103** de  $m/z$  255 (M+Na), uma vez que esta espécie pode ser detectada já nos primeiros minutos de reação (Figura 14, A). Este indício já havia sido observado anteriormente nos experimentos de monitoramento reacional por CG-EM (p. 43 e 44, Figuras 10 e 11).

O acompanhamento da evolução da reação multicomponente indicou a presença de um pico aos 30 minutos, cuja  $m/z$  316 foi atribuída à espécie **98** (M+Na), formado a partir da adição conjugada de nitrometano presente no meio reacional ao acceptor **103** (Figura 14, B). Este intermediário não havia sido observado nos experimentos realizados anteriormente por CG-EM.

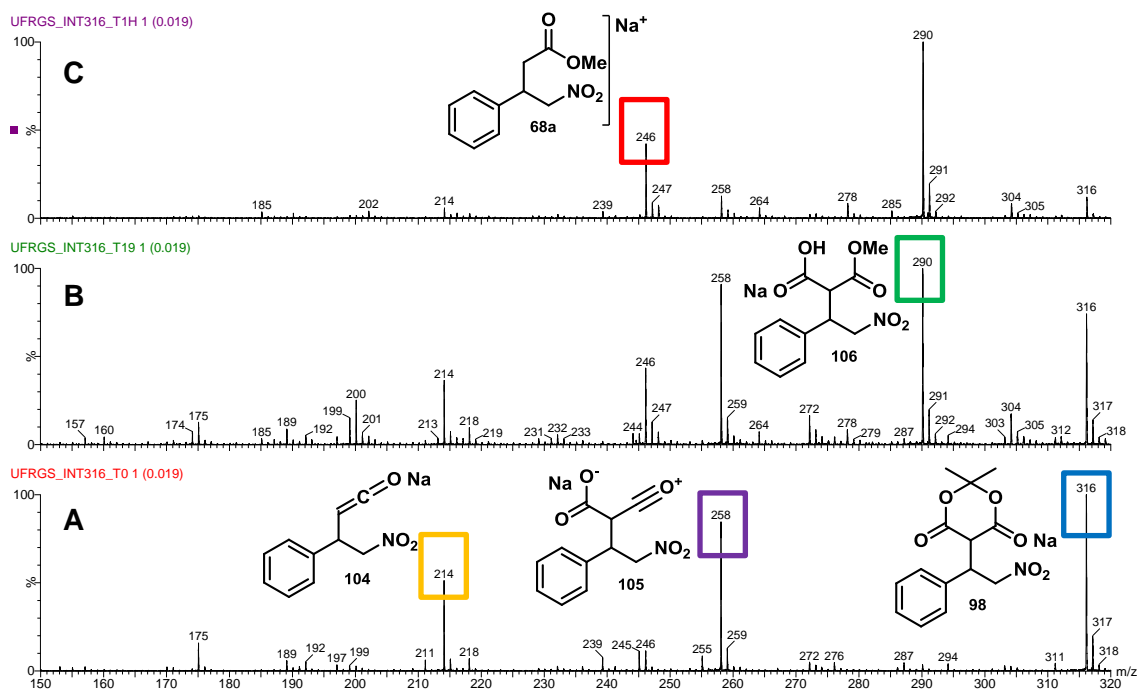
Os espectros gerados após 45 e 60 minutos reacionais permitiram identificar um sinal de  $m/z$  246 (M+Na), correspondente ao nitroéster **68a**, que estaria sendo formado a partir de **98** em um processo do tipo *domino* (Figura 14, C e D).



**Figura 14** – Espectros de massas obtidos em  $t = 5$  min. **(A)**,  $t = 45$  min. **(C)** e  $t = 60$  min. **(D)** de reação multicomponente para síntese de nitroésteres.

A abertura do aduto **98** para subsequente formação do nitroéster **68a** foi investigada em um experimento realizado de maneira paralela, na tentativa de identificar quais transformações estariam envolvidas no processo dominado catalisado por HT. Para tanto, o aduto de Michael **98**, sintetizado previamente, foi submetido à reação na presença de HT (10 mg/mmol) e MeOH (3 mL) sob condições de refluxo.

A partir das análises realizadas imediatamente após adição de todos os reagentes ( $t = 0$ ), foi possível identificar a presença de dois picos, cuja  $m/z$  214 ( $M+Na$ ) e  $m/z$  248 ( $M+Na$ ) foram atribuídas às espécies do tipo ceteno **104** e do íon acílio **105** (Figura 15, A).



**Figura 15** – Principais intermediários observados por ESI-MS no experimento de abertura do aduto **98** em  $t = 0$  min (**A**),  $t = 20$  min (**B**), e  $t = 60$  minutos (**C**)

Transcorridos 20 minutos de reação, observou-se a presença de um sinal de  $m/z$  290, identificado como intermediário **106** (Figura 15, B), em concordância com o proposto no Esquema 29, página 41. Este intermediário poderia ser formado tanto pelo ataque nucleofílico do MeOH ao aduto **98** quanto na reação com o íon acílio **105**. Após 1 hora de reação, foi possível observar sinais referentes ao nitroéster **68a** ( $m/z$  248) e à espécie **106** como sendo os picos majoritários no espectro de massas (Figura 15, C).

O acompanhamento da reação multicomponente para formação dos nitroésteres por Espectrometria de Massas com Ionização por *Electrospray* (ESI-MS) em tempo real permitiu um maior embasamento para as proposições mecanísticas envolvidas nestas reações. A partir dos resultados obtidos, foi possível identificar de maneira precisa a participação dos intermediários benzilideno **103** (Figura 14, A) e aduto de Michael **98** (Figura 15, A) durante o processo multicomponente, bem como acompanhar a conversão de **98** no produto de interesse.

Com base nestas informações, e em dados reportados por Ivanov em experimentos de infravermelho *in situ*,<sup>93</sup> um modelo de atuação do catalisador HT foi proposto, onde os sítios básicos dos íons óxido poderiam remover o

hidrogênio metilênico do ácido de Meldrum (**29**). Em contrapartida, os sítios metálicos constituintes do material poderiam atuar como ácidos de Lewis, complexando-se tanto com os oxigênios de **29** quanto aos oxigênios do aldeído (Figura 16, **A**), favorecendo a adição do enolato à carbonila (Figura 16, **B**) para a formação do benzilideno **103**.

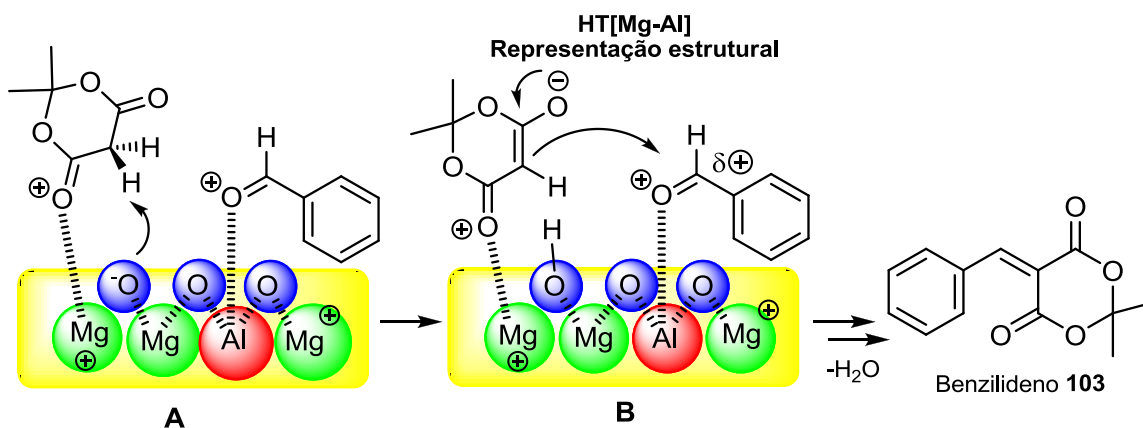


Figura 16 - Representação da atuação bifuncional da HT na síntese de **103**.

A etapa seguinte, de adição do nitrometano ao alquilideno **99** levando à síntese do aduto de Michael **94**, poderia ser igualmente proposta considerando o mesmo modelo de ativação. Neste caso, os sítios básicos dos íons óxido poderiam auxiliar a formação do nitronato, enquanto os sítios ácidos de Lewis poderiam complexar-se com os oxigênios do alquilideno (Figura 17, **A**). A espécie nitronato adiciona-se a **99** (Figura 17, **B**) para levar à formação de **94**, precursor sintético dos  $\gamma$ -nitroésteres.

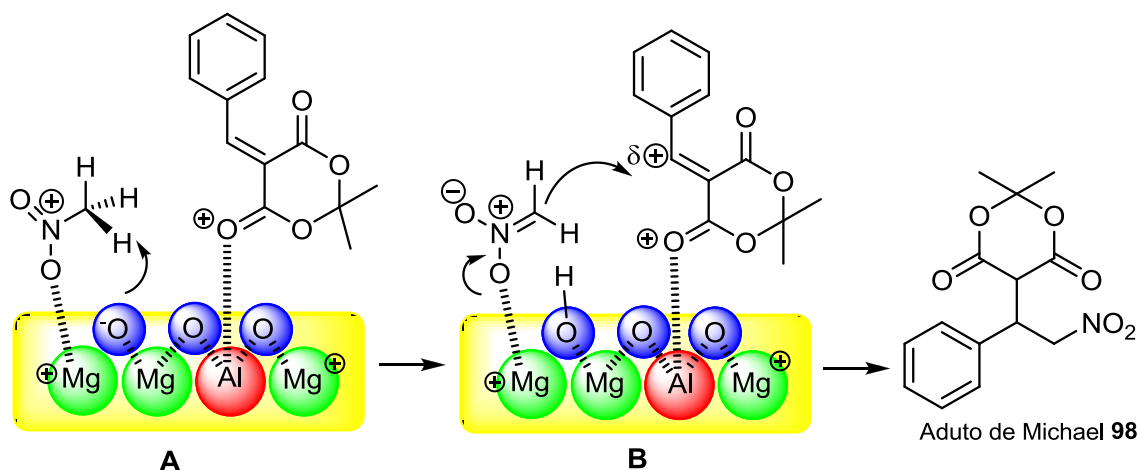


Figura 17- Representação da atuação bifuncional da HT na síntese de **98**.

Conforme relatado anteriormente, a habilidade da HT atuar como catalisador multifuncional já foi reportada em diversas investigações da literatura. Para a síntese multicomponente de nitroésteres, este provável comportamento ácido/base apresentado pela HT demonstrou ser de grande importância para a obtenção dos produtos em bons rendimentos e em uma única etapa.

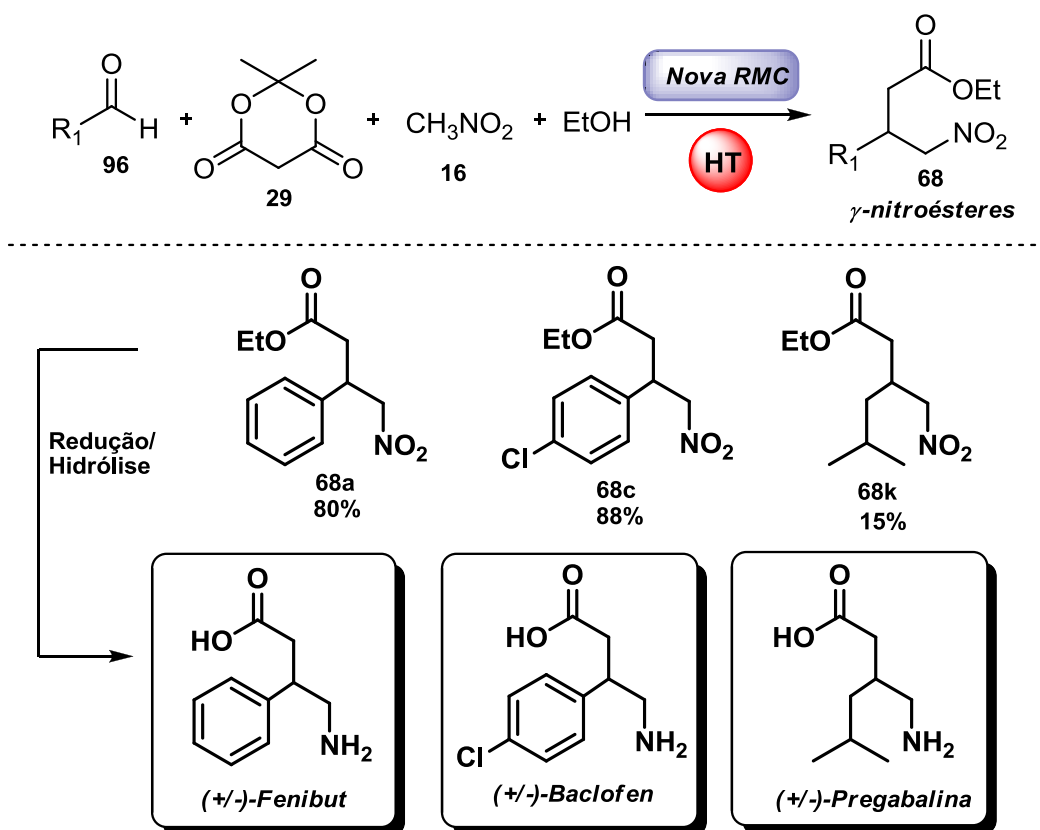
### **1.3.3 Síntese de (+/-)-Baclofen, (+/-)-Fenibut e (+/-)-Pregabalina a partir dos $\gamma$ -nitroésteres.**

Muitos trabalhos descritos na literatura abordam os  $\gamma$ -nitroésteres como importantes intermediários sintéticos, a partir dos quais é possível obter uma gama de compostos de interesse biológico. Neste contexto, o desenvolvimento de metodologias simples e eficientes para a obtenção destas espécies é altamente desejável. Os estudos realizados neste trabalho, direcionados ao desenvolvimento da reação multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres catalisada por HT permitiram o acesso a estes substratos em bons rendimentos, de maneira simples e direta.

A síntese dos fármacos Fenibut (**6**), Baclofen (**3**) e Pregabalina (**4**), extensivamente estudada na literatura em virtude de sua importância biológica e comercial, foi investigada a partir dos respectivos nitroésteres. Neste caso a metodologia multicomponente desenvolvida neste trabalho foi aplicada como etapa chave para a síntese dos nitroésteres, abordados como intermediários para a obtenção dos respectivos fármacos.

Diferentemente das propostas sintéticas encontradas na literatura até o momento, o uso do ácido de Meldrum como composto 1,3-dicarbonílico no processo multicomponente catalisado por HT permitiu a obtenção dos  $\gamma$ -nitroésteres de maneira direta, sem a necessidade de etapas adicionais de descarboxilação (Esquema 33).





**Esquema 33-** Aplicação da síntese multicomponente de nitroésteres como etapa chave para a síntese dos fármacos Fenibut, Baclofen e Pregabalina.

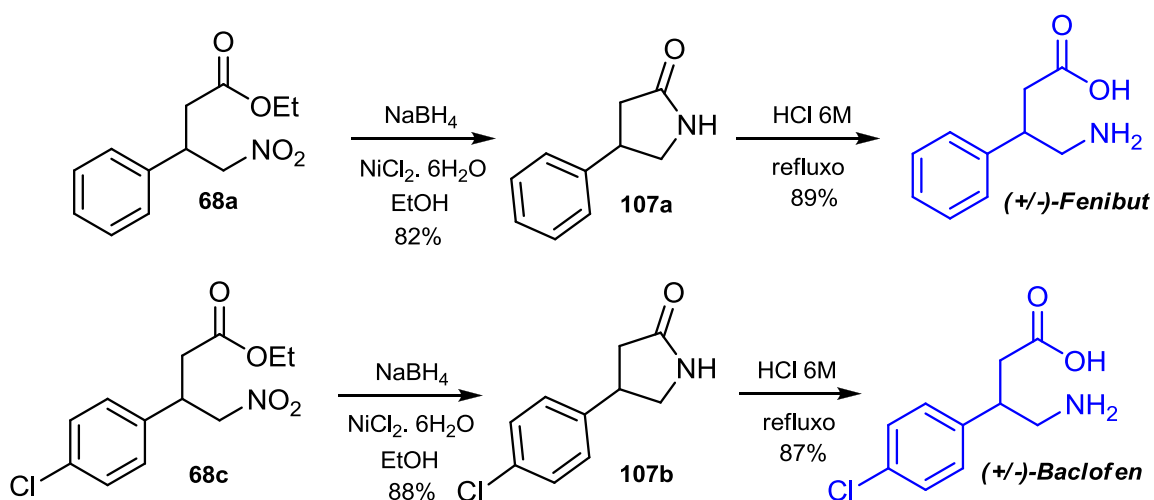
De acordo com a literatura várias estratégias sintéticas para a síntese de (+/-)-Fenibut (6), (+/-)-Baclofen (3) e (+/-)-Pregabalina (4) convergem à formação de  $\gamma$ -lactamas como intermediários após a redução do grupo nitro dos respectivos  $\gamma$ -nitroésteres.<sup>94</sup>

Muitas metodologias para a redução do grupo nitro são descritas na literatura. Entre elas, podemos citar o uso de hidrogênio molecular na presença de Niquel-Raney,<sup>95</sup> formiato de amônio como fonte de hidrogênio na presença de Pd/C,<sup>96</sup> redução direta com  $\text{NiBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ,<sup>97</sup> Zn em meio ácido<sup>98</sup> e  $\text{LiAlH}_4$  como agente redutor.<sup>99</sup>

O uso do sistema formiato de amônio/Pd/C já havia sido explorado em trabalho anterior no grupo de pesquisa para a síntese de aminoindolinas, que foram obtidas de maneira simples e em altos rendimentos.<sup>100</sup> Por esta razão, os  $\gamma$ -nitroésteres 68a e 68c, obtidos de maneira multicomponente em bons rendimentos (80-88%), foram inicialmente submetidos à redução utilizando

estas condições. Entretanto, o uso desta metodologia não foi eficiente para a redução dos compostos testados.

Alternativamente, o uso de  $\text{NiBH}_4/\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  como sistema redutor foi investigado, de acordo com procedimentos descritos na literatura.<sup>97</sup> O emprego desta metodologia forneceu as  $\gamma$ -butirolactamas **107a,b** em rendimentos de 82-87%, que foram submetidas à etapa posterior de hidrólise sem a necessidade de purificação (Esquema 34).

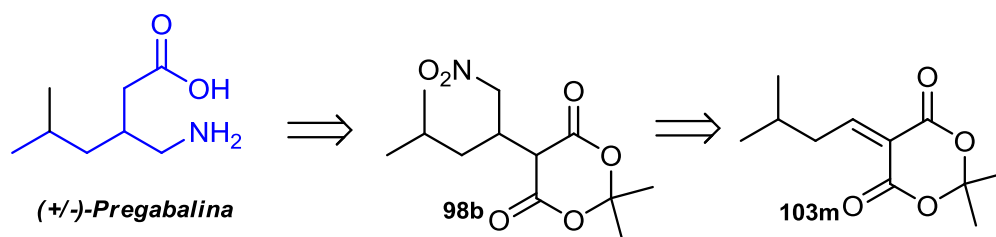


**Esquema 34-** Síntese de (+/-)-Fenibut (**6**) e (+/-)-Baclofen (**3**) a partir de **68a,c**.

A hidrólise ácida das lactamas **107a,b** seguindo procedimentos descritos<sup>101</sup> forneceu os  $\gamma$ -aminoácidos (+/-)-**6** e (+/-)-**3** em rendimentos de 89% e 88% respectivamente, ambos na forma de cloridratos.

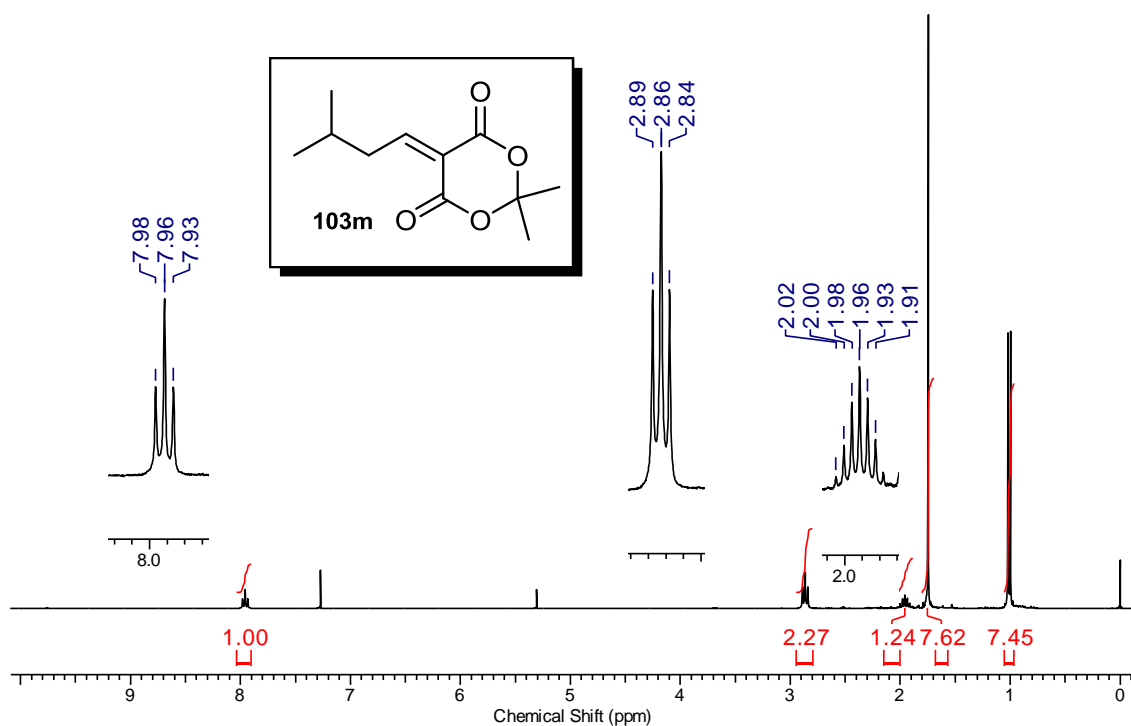
Diferentemente da síntese de (+/-)-Fenibut (**6**) e (+/-)-Baclofen (**3**), que foi alcançada a partir dos precursores  $\gamma$ -nitroésteres **68a,c** obtidos de maneira multicomponente, o  $\gamma$ -nitroéster **68k** derivado do aldeído alifático **97a** foi isolado em rendimento de apenas 15% por esta metodologia (Tabela 2, entrada 11, p. 34).

Neste caso, uma abordagem baseada na síntese bicomponente do  $\gamma$ -nitroéster **68k** foi planejada, a partir dos compostos **98** e **103** (Esquema 35), anteriormente identificados como principais intermediários durante os estudos de investigação mecanística.



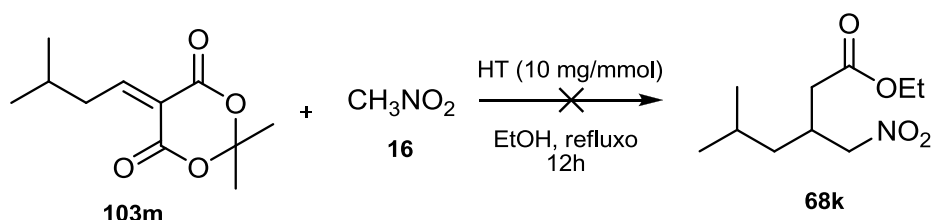
**Esquema 35** - Proposta de Retrossíntese para (+/-)-Pregabalina (4).

A síntese do alquilideno **103m** a partir da condensação entre o isovaleraldeído **97a** e o ácido de Meldrum catalisada por HT já havia sido testada durante as investigações da síntese de benzilidenos derivados de aldeídos aromáticos (Tabela 7). Entretanto, o comportamento dos aldeídos alifáticos em meio a HT se mostrou diferente dos análogos aromáticos, não sendo observada a formação do produto de interesse (Tabela 7, entradas 15 e 16). Seguindo o procedimento descrito pelo grupo de Sbardela,<sup>102</sup> a síntese do alquilideno **103m** foi testada utilizando acetato de piperidínio como catalisador, que foi preparado previamente pela reação entre o ácido acético e piperidina em tolueno seco. Após o término e tratamento da reação, o bruto isolado foi submetido à análise de RMN  $^1\text{H}$ , onde foi possível confirmar a formação do alquilideno, que foi isolado em 97% de rendimento (Figura 18).



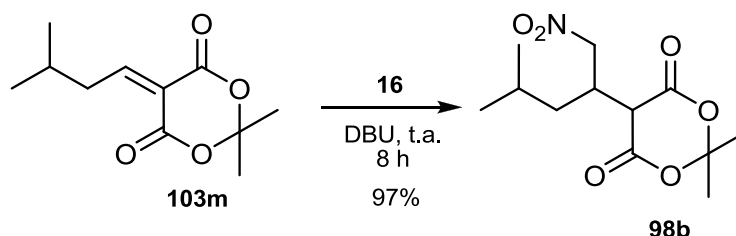
**Figura 18** – Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do alquilideno **103m**.

De posse do alquilideno **103m**, uma tentativa de transformação deste intermediário em **68k** foi realizada, através da adição de nitrometano (**16**), na presença de HT e EtOH (Esquema 36). Entretanto, a partir das análises realizadas do bruto reacional obtido, não foi possível detectar a formação do produto esperado, sendo recuperada uma mistura complexa de materiais.



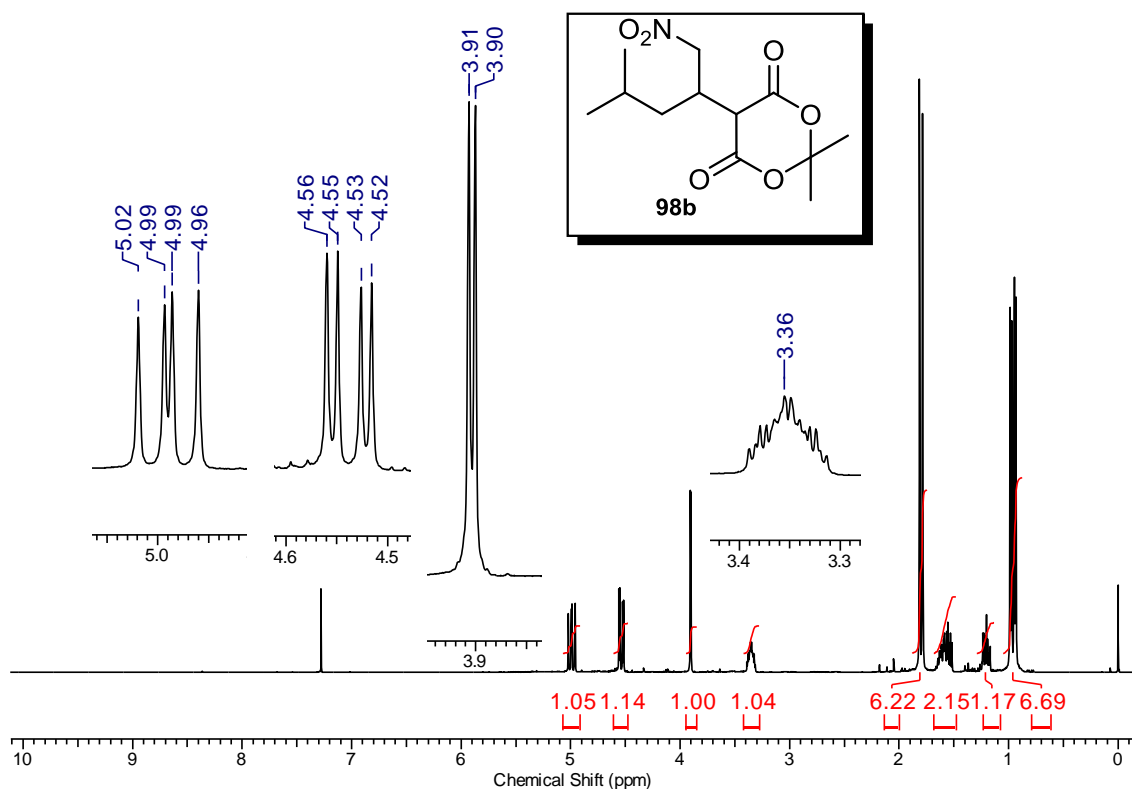
**Esquema 36** – Tentativa de síntese de **68k** a partir de **103m** sob catálise de HT.

Diante deste resultado, o alquilideno **103m** foi submetido à reação de adição de nitrometano (**16**), utilizando procedimento descrito na literatura, na tentativa de obter o  $\gamma$ -nitroéster **68k** a partir de seu precursor sintético **98b**, que foi isolado em 97% de rendimento e submetido às etapas reacionais subsequentes sem necessidade de purificação (Esquema 37).<sup>5</sup>



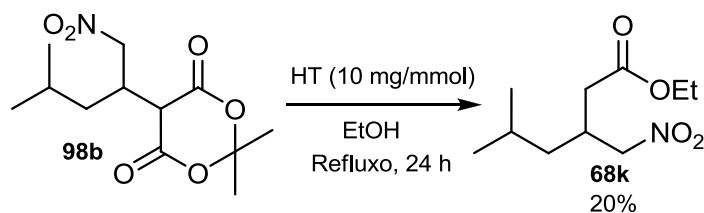
**Esquema 37** – Síntese do aduto alifático **98b**.

A conversão de **103m** no respectivo aduto de Michael alifático **98b** pôde ser verificada pela análise de RMN  $^1\text{H}$ , onde foi possível detectar a presença de duplos-dubletos na região de 4,5-5,0 ppm, característicos dos hidrogênios  $\alpha\text{-NO}_2$ , além do dubleto em 3,9 ppm atribuído ao hidrogênio  $\alpha$ -carbonilas, confirmando assim a formação de **98b** (Figura 19).



**Figura 19** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional de **98b**.

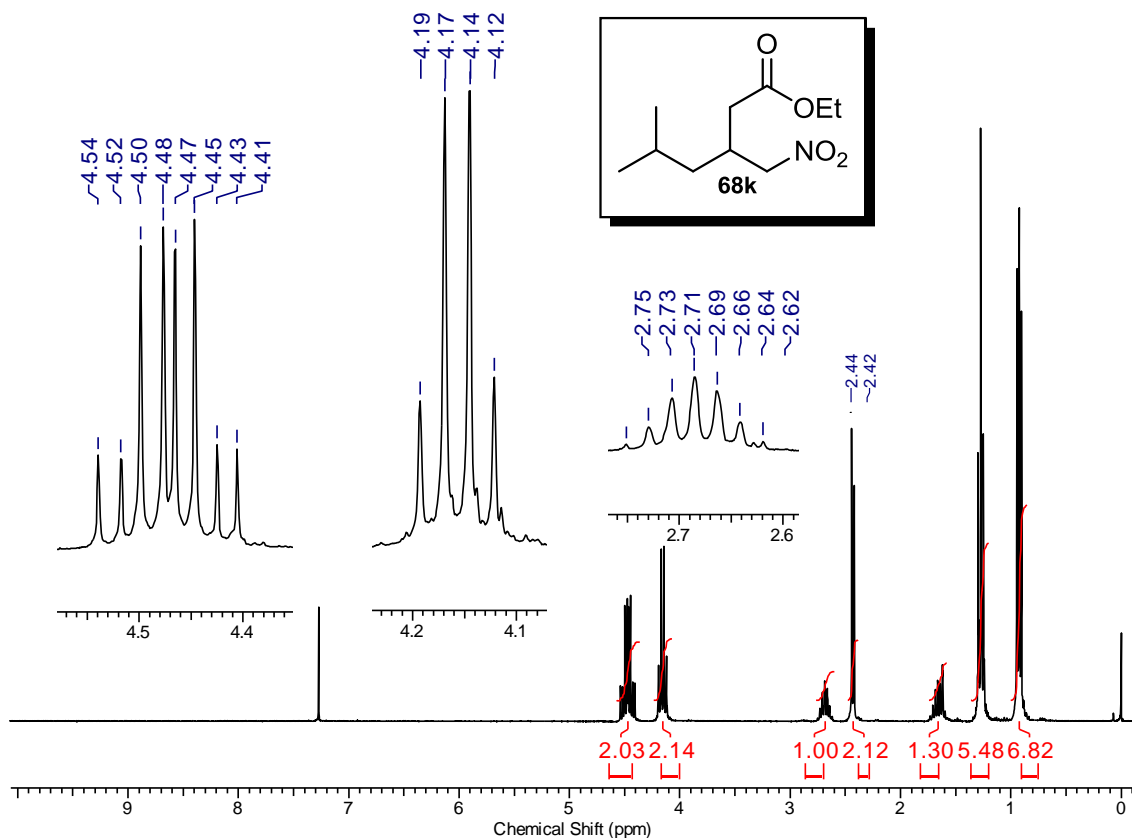
Finalmente, a etapa de conversão do aduto de Michael **98b** no respectivo  $\beta$ -alquil-nitroéster foi testada, nas mesmas condições que levaram à obtenção dos  $\beta$ -aril-nitroésteres a partir do aduto **98a** (Esquema 29, p. 40). O composto **98b** foi então submetido à reação de abertura na presença de HT e EtOH sob refluxo por 24 horas (Esquema 38).



**Esquema 39** – Síntese do nitroéster **68k** a partir do aduto **98b** sob catálise HT.

Embora a conversão do aduto no nitroéster tenha ocorrido, conforme pode ser observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$ , confirmado principalmente pelo desaparecimento do dublete em 3,9 ppm atribuído ao hidrogênio  $\alpha$ -carbonilas de **98** e o aparecimento de um dublete em 2,4 ppm referente aos hidrogênios

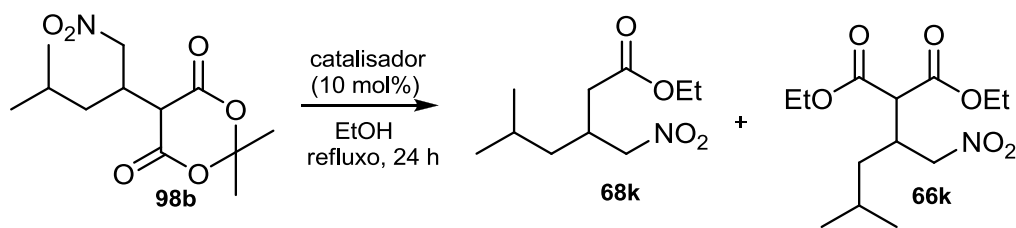
$\alpha$ -carbonila do nitroéster, o produto foi isolado em apenas 20% de rendimento (Figura 20).



**Figura 20**– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do nitroéster **68k**.

Este resultado insatisfatório motivou novos estudos para estabelecer uma condição experimental que pudesse realizar a transformação de **98b** em **68k** de maneira eficiente, uma vez que o uso de HT como catalisador para as transformações envolvendo o aldeído alifático **97a** não obtiveram êxito.

Novos sistemas catalíticos ácidos de Brønsted e Lewis foram avaliados, a partir da reação de abertura de **98b** em meio alcóolico, na tentativa de obter um sistema catalítico que levasse ao isolamento do nitroéster alifático em bons rendimentos (Tabela 8).

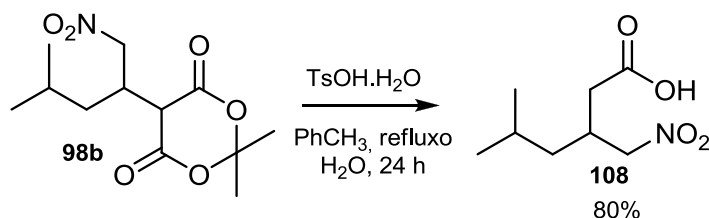

**Tabela 8** – Investigação de sistemas catalíticos para abertura de **98b**.

Entrada	Catalisador	pKa	t (h)	T (°C)	Rend. (%)	Produto isolado <sup>a</sup>
1	AcOH	4,75	24	90	30	<b>64k:63k (1:2)</b>
2	TsOH	-2,8	24	90	47	<b>64k:63k (1,5:1)</b>
3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	-3,9	24	90	70	<b>64k:63k (1:1,5)</b>
4	SnCl <sub>2</sub>	--	24	90	20	<b>64k:63k (1:2)</b>

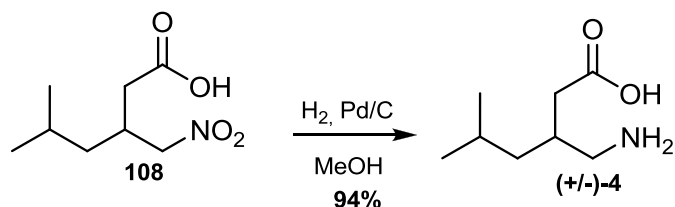
<sup>a</sup> Proporções determinadas por RMN <sup>1</sup>H.

A exemplo do estudo anteriormente realizado com o aduto aromático **98a** (Tabela 6), novos sistemas catalíticos ácidos de Bronsted e Lewis foram testados para a reação de abertura do aduto alifático **98b**. De acordo os resultados mostrados, em todos os experimentos apenas uma mistura dos compostos **68** e **66** foi obtida.

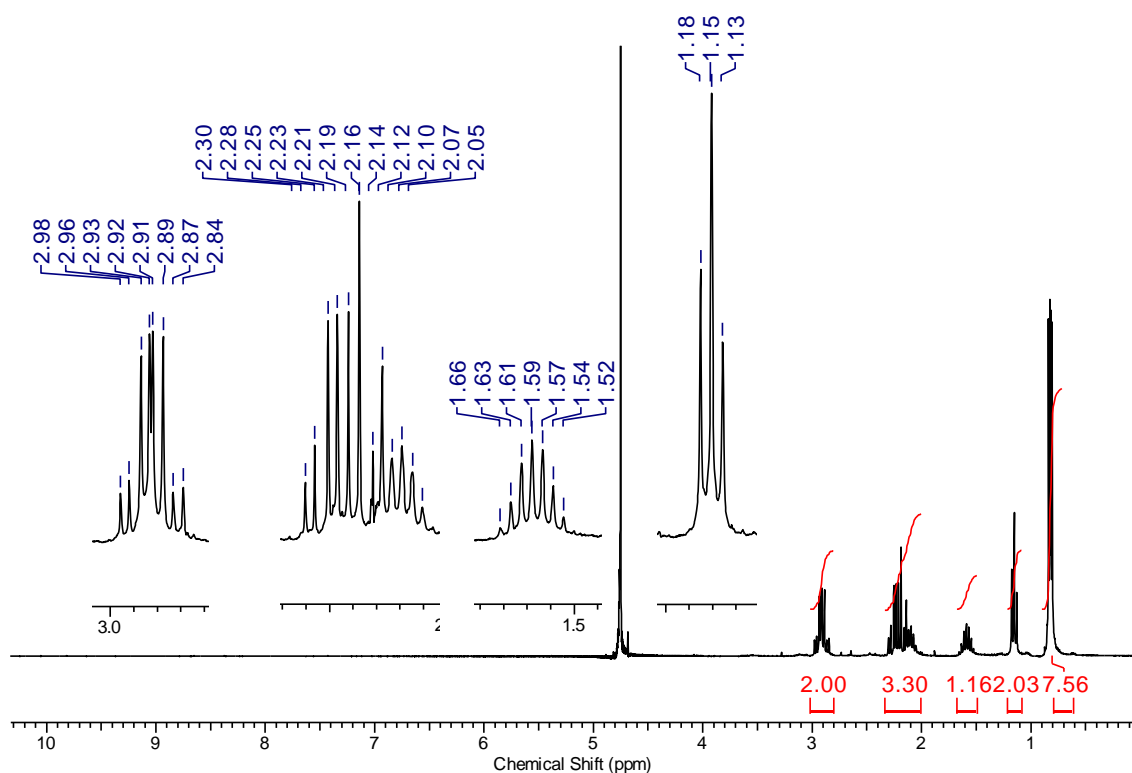
Diante destes resultados, uma alternativa recentemente empregada pelo grupo de Ellman,<sup>103</sup> baseada na abertura de **98** com TsOH.H<sub>2</sub>O em tolueno sob condições de refluxo foi investigada. Esta proposta, embora não leve ao isolamento do nitroéster **68k** proposto inicialmente resultou na obtenção do nitroácido **108**, que pode ser facilmente convertido na Pregabalina após a redução do grupamento –NO<sub>2</sub>. Seguindo este procedimento experimental, o nitroácido **108** foi isolado em rendimento de 80% (Esquema 39).


**Esquema 39** – Abertura de **98b** para síntese do nitroácido **108**.

A partir do nitroácido **108**, uma etapa de redução na presença de hidrogênio molecular e Pd/C deu acesso à (+/-) Pregabalina (**4**, Figura 21), confirmando a aplicabilidade do procedimento descrito por Ellman (Esquema 40).



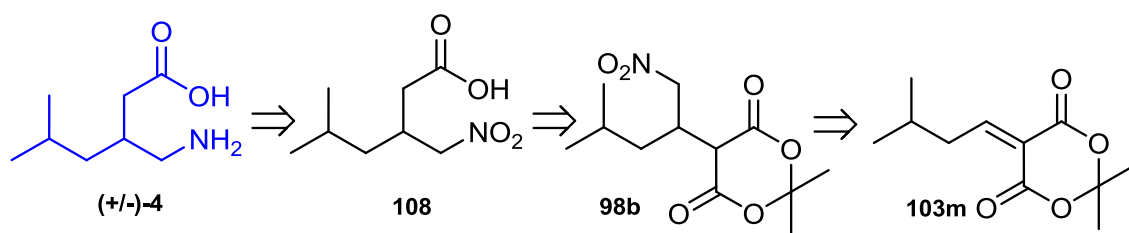
**Esquema 40** – Redução do grupo –NO<sub>2</sub> para síntese da Pregabalina (**4**).



**Figura 21**– Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) da (+/-)-Pregabalina (**4**).

Embora a metodologia multicomponente desenvolvida neste trabalho para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres não pode ser aplicada à síntese da (+/-)-Pregabalina (**4**), sua obtenção foi desenvolvida de maneira *one-pot* a partir da preparação dos intermediários alquilideno **103m** e aduto de Michael **98b** (Esquema 41).

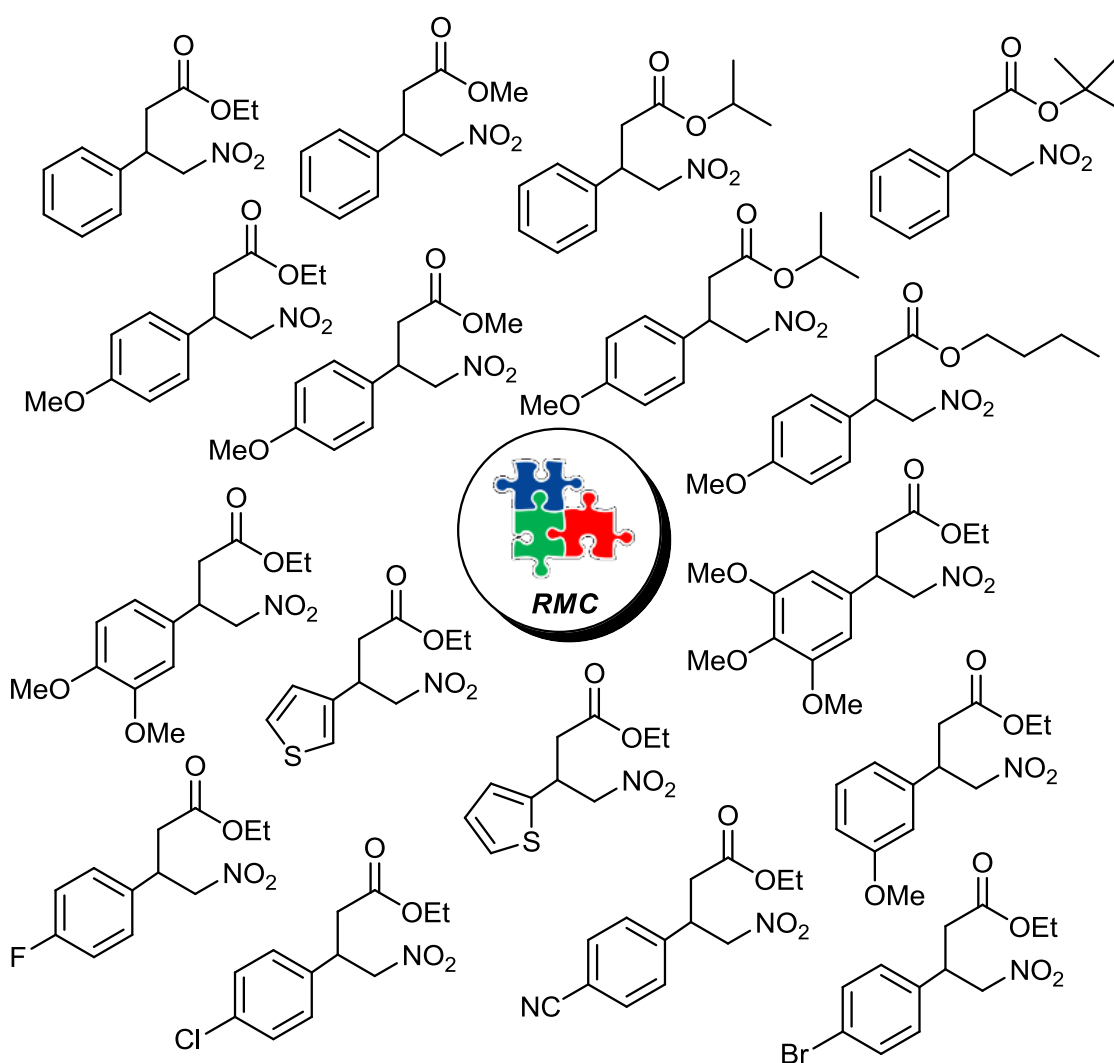




**Esquema 41** – Intermediários envolvidos na síntese *one-pot* de (+/-)-4.

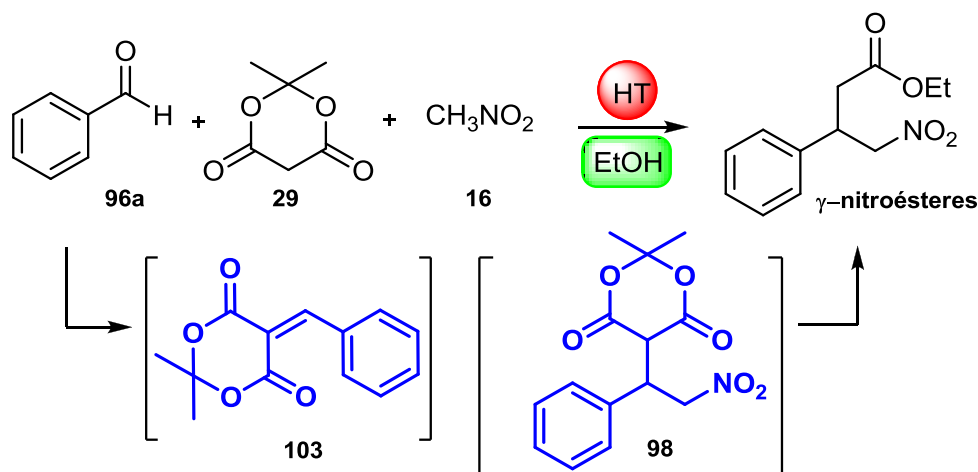
## 1.4 Considerações finais do capítulo

O estudo da reação multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres permitiu o desenvolvimento de uma nova estratégia para a obtenção destes compostos. A exploração da reatividade diferenciada do ácido de Meldrum, aliado às propriedades do catalisador heterogêneo hidrotalcita (HT) levou ao isolamento de  $\gamma$ -nitroésteres aromáticos **68a-j,m-s** de maneira multicomponente em bons rendimentos, através de um protocolo experimental simples e rápido e em uma única etapa.

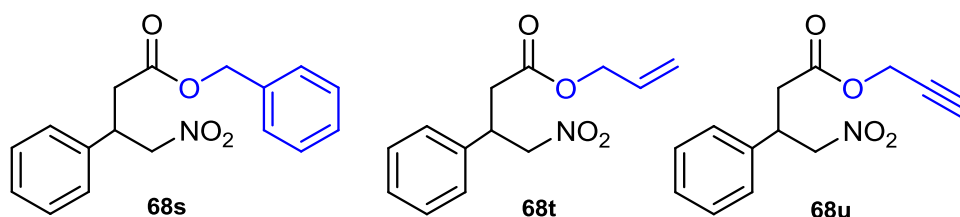


O acompanhamento do curso das reações multicomponentes por espectrometria de massas demonstrou ser uma ferramenta de grande importância para o melhor entendimento das transformações químicas

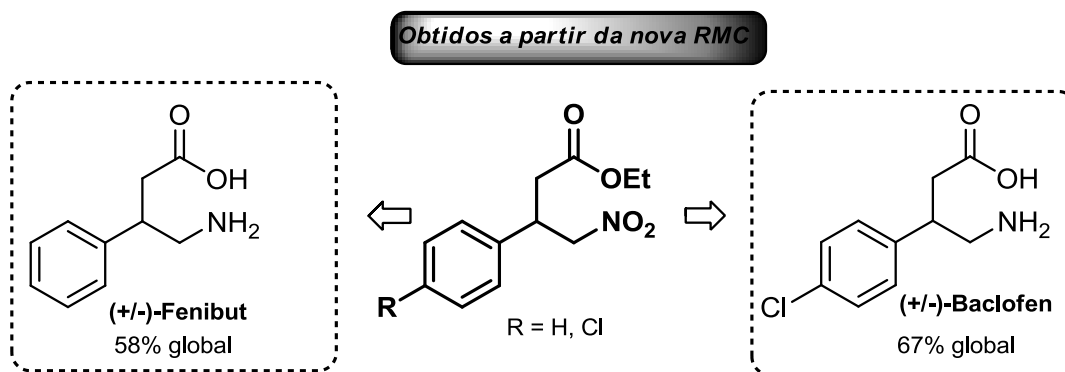
envolvidas na formação dos nitroésteres. Os resultados obtidos a partir destes estudos permitiram embasar nossas sugestões mecanísticas, identificando os principais intermediários que participam do processo multicomponente.



Neste mesmo contexto, a fim de exemplificar a versatilidade da metodologia desenvolvida, o aduto de Michael **98**, identificado como precursor sintético dos  $\gamma$ -nitroésteres no processo multicomponente, foi transformado de maneira *one-pot* nos nitroésteres benzílico (**68s**), alílico (**68t**) e propargílico (**68u**). Estes compostos são interessantes do ponto de vista sintético, uma vez que são suscetíveis a diversas transformações químicas abrindo caminho para a construção de novas arquiteturas moleculares.



O novo processo multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres desenvolvido neste trabalho foi aplicado na obtenção dos fármacos (+/-)-Fenibut (**6**) e (+/-)-Baclofen (**3**). A partir dos respectivos  $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroésteres **68a** e **68c**, obtidos em bons rendimentos a partir de um protocolo experimental simples e rápido, na presença de um sistema catalítico heterogêneo facilmente preparado a partir de materiais de baixo custo, os produtos de interesse **6** e **3** foram isolados em rendimentos globais de 58% e 67% respectivamente.



A síntese da (+/-)-Pregabalina (**4**) foi alcançada a partir da síntese *one-pot* dos intermediários alquilideno **103m** e aduto **98b**, identificados nos estudos mecanísticos, que resultou no isolamento do aminoácido em rendimento de 94%.

---

**Capítulo 2: Síntese de  $\gamma$ -nitroamidas**

---

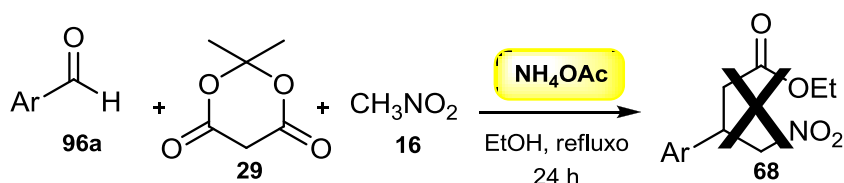
## 2.1 Introdução

Durante os estudos voltados ao desenvolvimento da síntese multicomponente de  $\gamma$ -nitroésteres na presença de HT, um possível comportamento bifuncional básico de Brønsted/ácido de Lewis deste catalisador demonstrou ser crucial para a obtenção dos compostos de interesse. Neste sentido, outros sistemas catalíticos que pudessem mimetizar o papel desempenhado pela HT levando à síntese de nitroderivados de maneira eficiente foram investigados.

Uma das metodologias encontradas na literatura para a síntese de nitroolefinas está baseada no uso de acetato de amônio ( $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) como catalisador.<sup>104</sup> Neste caso, tanto a ativação da espécie carbonílica quanto a formação de nitronato no meio reacional são facilitados pelo comportamento anfótero do par iônico.

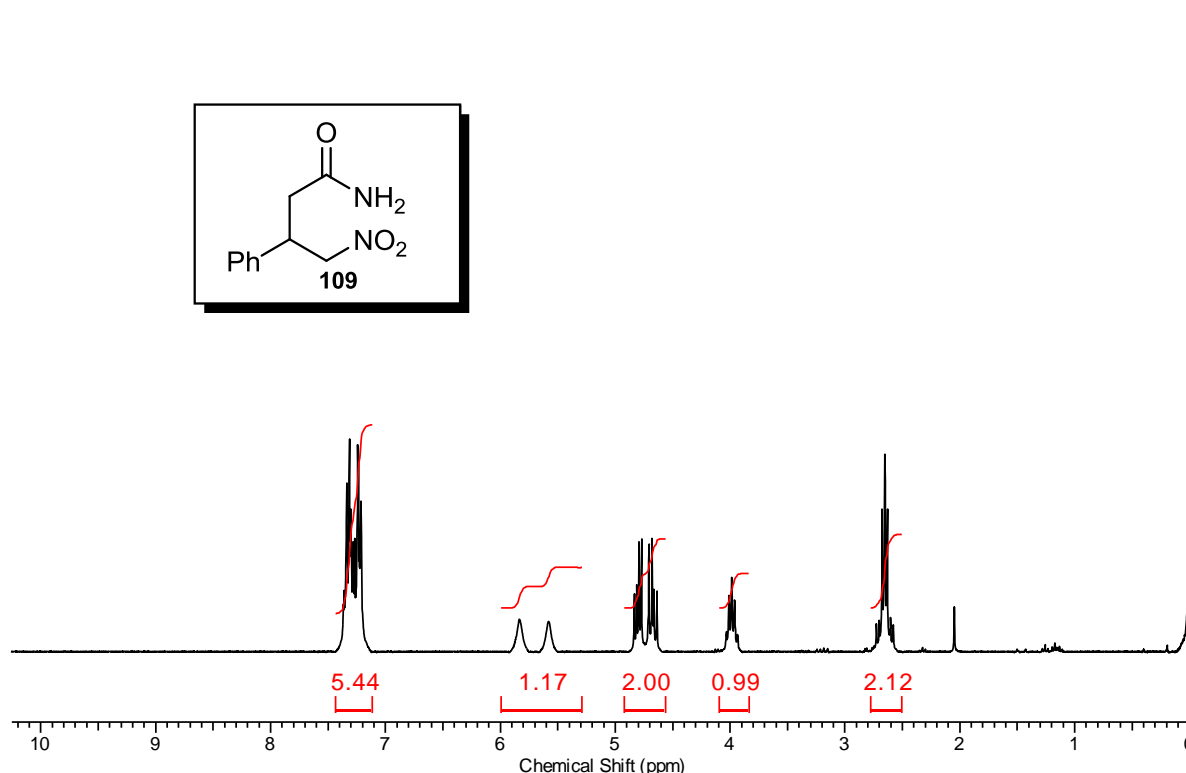
Com base em nossas informações prévias acerca da participação de nitroolefinas durante o processo multicomponente para a síntese dos nitroésteres, e que a síntese das olefinas empregando  $\text{NH}_4\text{OAc}$  é relatada na literatura, decidimos investigar o comportamento da reação multicomponente frente a este sistema catalítico.

Inicialmente, a nova reação multicomponente na presença de acetato de amônio ( $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) foi testada utilizando como modelo o benzaldeído (**96a**, 1 mmol), nitrometano (**16**, 5 mmol), ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol) e  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (4 mmol) em EtOH sob refluxo por 24 horas (Esquema 42).



**Esquema 42** – Teste multicomponente na presença de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ .

Entretanto, sob estas condições, a análise espectroscópica do produto isolado levou à identificação da formação de uma nitroamida **109** em 35% de rendimento, ao invés do  $\gamma$ -nitroéster **68** esperado inicialmente (Figura 22).



**Figura 22** – Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da nitroamida **109**.

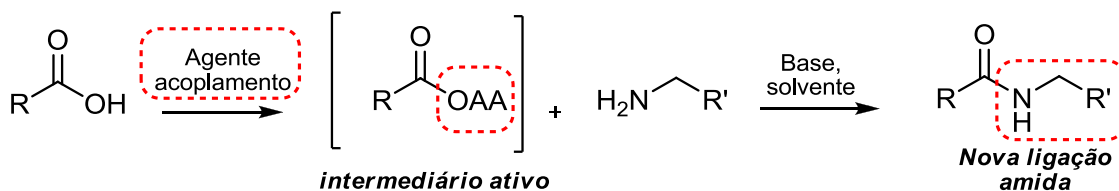
No espectro de RMN  $^1\text{H}$  podem ser observados um multipeto na região de 7,3 ppm referentes aos 5 hidrogênios do anel aromático, dois singletos largos entre 5,9 ppm e 5,5 ppm, atribuídos aos hidrogênios  $\text{N-H}_{trans}$  e  $\text{N-H}_{cis}$ , respectivamente. Os hidrogênios diastereotópicos  $\alpha\text{-NO}_2$  são observados na região de 4,8 ppm na forma de duplos-dubletos, seguidos do hidrogênio benzílico que aparece na forma de multipeto em 3,9 ppm e os hidrogênios  $\alpha$ -carbonila em 2,7 ppm aproximadamente.

Este resultado nos motivou a investigar o desenvolvimento das reações multicomponentes na presença de sais de amônio, uma vez que estas nitroamidas representam estruturas sintéticas versáteis, podendo explorar-se a natureza “camaleão” do grupo nitro para transformações interessantes, como por exemplo, nas reações de Nef,<sup>105</sup> além da possibilidade de formação de ligações amida em uma única etapa reacional.

Amidas são um dos grupos funcionais mais importantes na natureza, além de exibirem ampla faixa de aplicações industriais e farmacológicas.<sup>106</sup> A síntese de amidas é considerada a transformação química mais executada em

química orgânica,<sup>107</sup> alcançando o status de alta prioridade em pesquisas por novas metodologias de obtenção.<sup>108</sup>

Atualmente, a metodologia mais empregada para a síntese de amidas na indústria baseia-se na ativação de ácidos carboxílicos, utilizando reagentes de acoplamento como carbodiimidas por exemplo, e subsequente acoplamento da espécie ativada formada com uma amina (Esquema 43).<sup>109</sup>



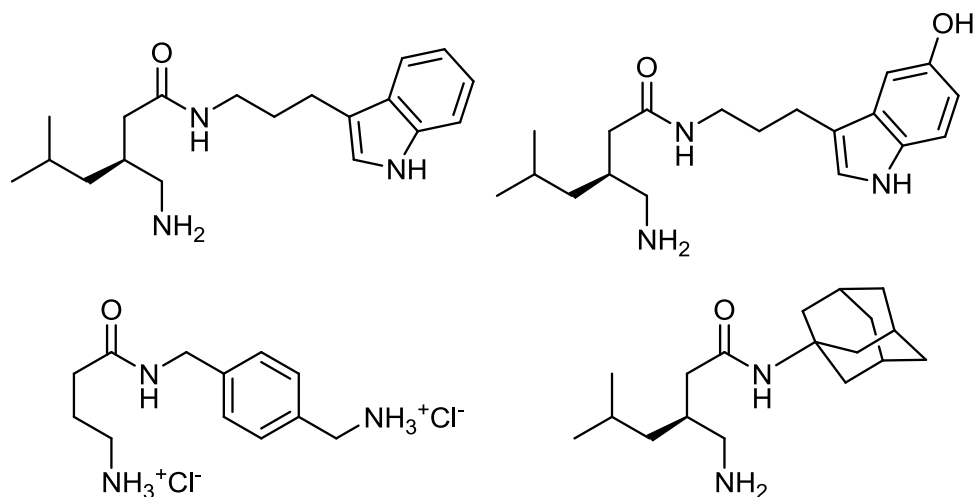
**Esquema 43** – Metodologia convencional para síntese de amidas.

Entretanto, esta metodologia apresenta desvantagens, principalmente no que se refere a sua aplicação em larga escala, como baixa tolerância a grupos funcionais sensíveis, condições reacionais complexas ou uso de materiais tóxicos, corrosivos e de alto custo. A demanda por novas alternativas à síntese convencional tem impulsionado a pesquisa neste campo e muitas propostas inovativas vêm sendo publicadas na literatura.<sup>110</sup>

Neste contexto, muitos pesquisadores vêm desenvolvendo metodologias e sistemas catalíticos para a obtenção de amidas empregando aldeídos como material de partida, uma estratégia muito interessante do ponto de vista sintético, em virtude da viabilidade e natureza geralmente não tóxica deste grupo funcional.<sup>111</sup>

As  $\gamma$ -nitroamidas são blocos estruturais interessantes, pois a partir destas pode-se ter acesso à  $\gamma$ -aminoamidas, que vem sendo citadas na literatura como novos análogos de GABA (Figura 23).<sup>21,22</sup>





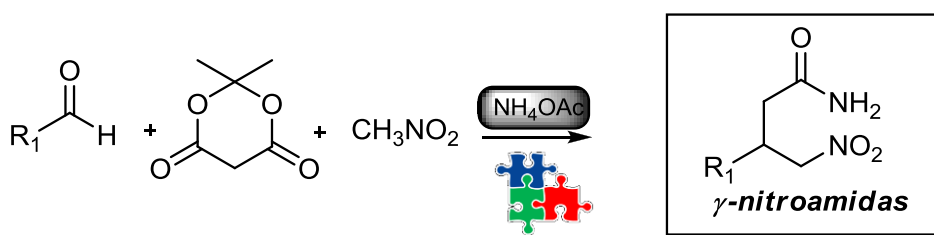
**Figura 23** – Amidas descritas como novos análogos de GABA.

Motivados pelos resultados iniciais observados com uso de sais de amônio como catalisadores para as reações multicomponentes, que resultou na formação de  $\gamma$ -nitroamidas e em vista da bem estabelecida importância da formação deste tipo de ligação, além da relevância que a síntese de  $\gamma$ -nitroamidas vem alcançando na literatura, decidimos investir esforços para o desenvolvimento desta nova reação multicomponente.

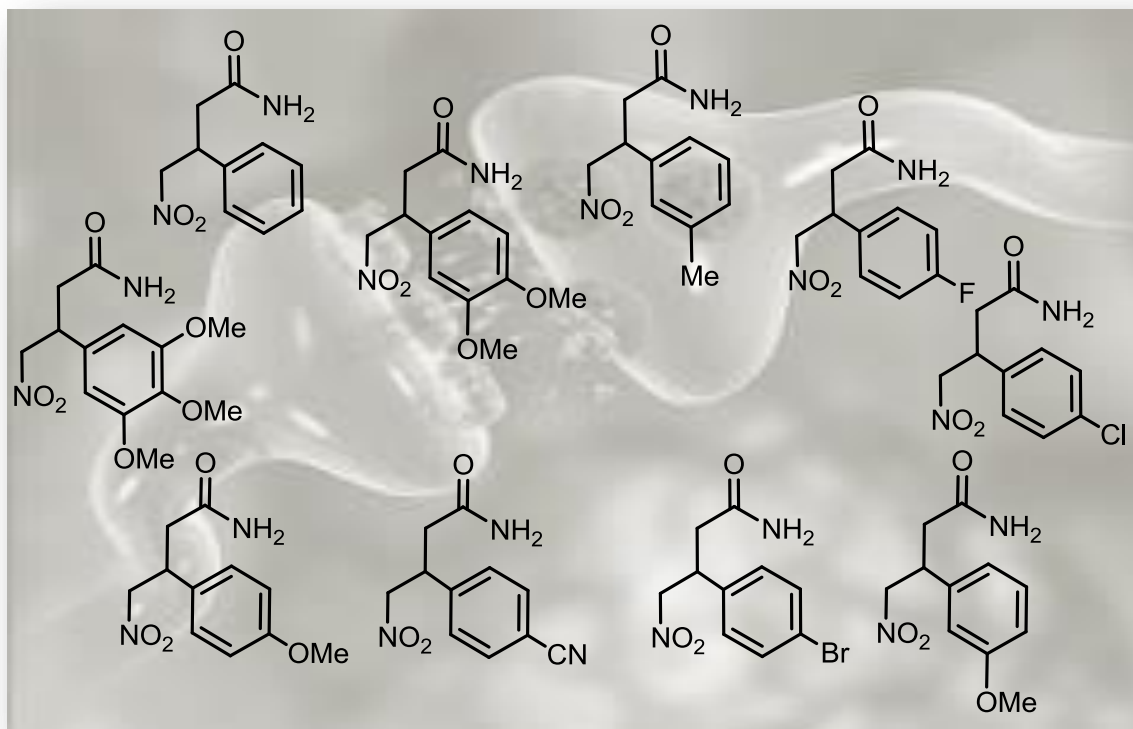
## 2.2 Objetivos

Em virtude dos resultados obtidos com o uso de acetato de amônio ( $\text{NH}_4\text{OAc}$ ) como promotor da reação multicomponente entre aldeídos, nitrometano e ácido de Meldrum, que resultou na obtenção de  $\gamma$ -nitroamidas, são objetivos deste trabalho:

- Realizar um estudo sistemático para o desenvolvimento da síntese multicomponente de diferentes  $\gamma$ -nitroamidas na presença de sais de amônio;



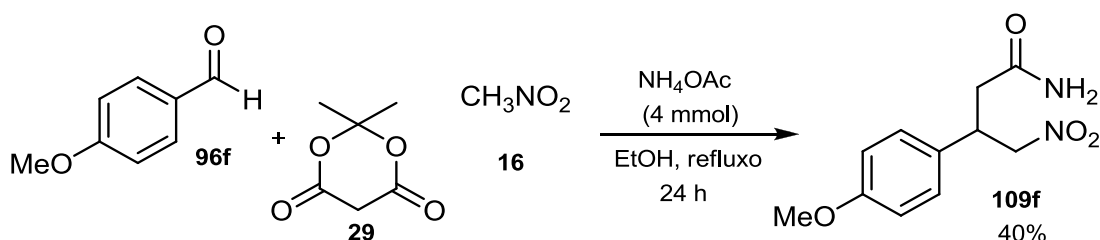
- Aplicar a metodologia desenvolvida para a síntese de novas  $\beta$ -aril- $\gamma$ -nitroamidas, a fim de construir uma biblioteca de compostos com potencial aplicação na área biológica, principalmente em estudos dirigidos a desordens do SNC.



### 2.3 Resultados e discussão

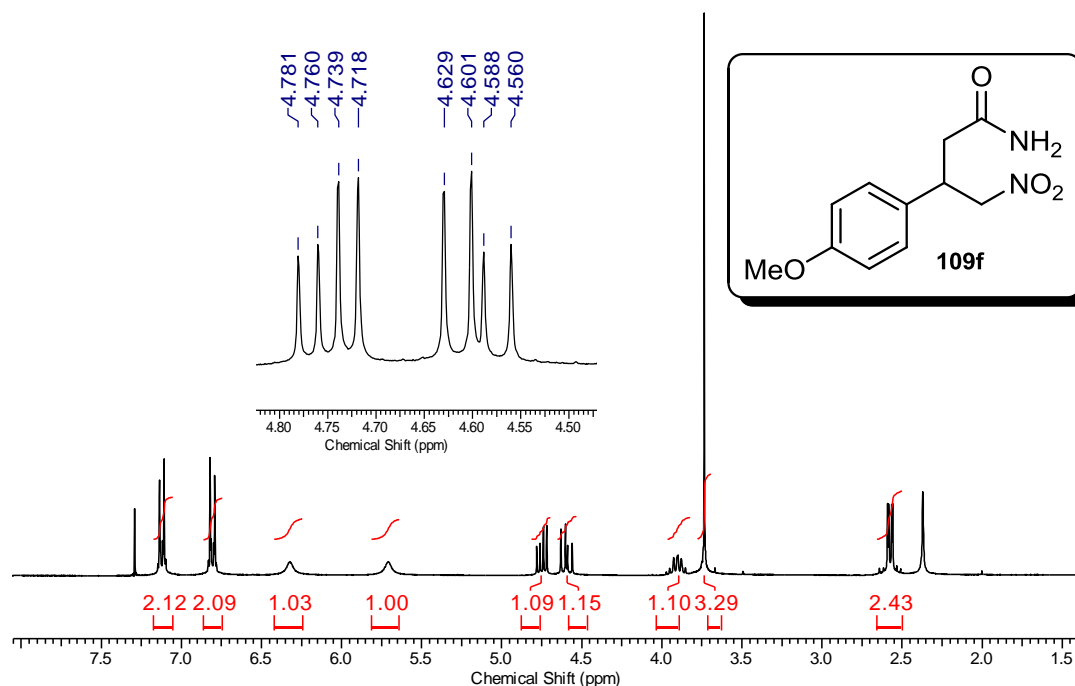
Experimentos iniciais utilizando  $\text{NH}_4\text{OAc}$  como um possível promotor das reações multicomponentes, inspirados nos resultados observados com o uso de HT, levaram ao isolamento e caracterização de uma nova classe de derivados dos  $\gamma$ -aminoácidos – as  $\gamma$ -nitroamidas. Este resultado instigou-nos a estudar de maneira detalhada este novo processo multicomponente para a síntese de amidas.

Novos testes reacionais foram conduzidos, inicialmente utilizando como modelo o 4-metoxibenzaldeído (**96f**, 1 mmol), ácido de Meldrum (**29**, 1 mmol), nitrometano (**16**, 5 mmol) e  $\text{NH}_4\text{OAc}$  (4 mmol) em etanol sob condições de refluxo por 24 horas (Esquema 44). Após este período, os voláteis foram removidos sob vácuo e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna utilizando gradientes de hexano e acetato de etila como eluentes. O produto isolado foi submetido à caracterização pelos métodos espectroscópicos adequados, a partir dos quais foi possível identificar a formação da nitroamida **109f**, isolada em 40% de rendimento, confirmando nossas observações anteriores (Figura 24).



**Esquema 44** – Síntese multicomponente de **109** na presença de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ .

Com o intuito de obter melhores resultados, uma nova reação foi realizada empregando MeCN como solvente, evitando assim uma possível competição entre etanólise/aminólise em função da presença de etanol no meio reacional. A adaptação do procedimento experimental levou ao isolamento do produto em 88% de rendimento após purificação em coluna.

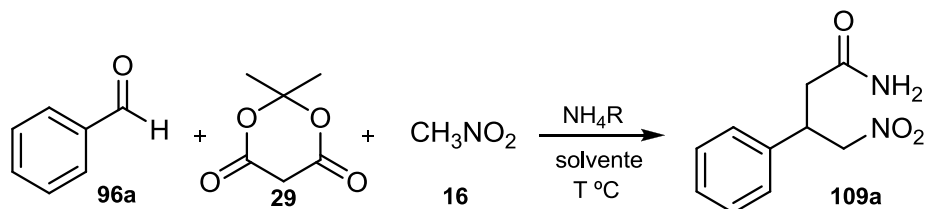


**Figura 24** - Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da 4-metóxnitroamida **109f**

Novos testes foram realizados para investigar a influência do solvente empregado no processo multicomponente, bem como temperatura, estequiometria de reagentes, tempo reacional e sal de amônio utilizado. Como reação modelo para estes estudos, utilizou-se o benzaldeído (**96a**, 1 mmol), ácido de Meldrum (**29**, 1 mmol) e nitrometano (**162**, 5 mmol). Os resultados são mostrados na Tabela 9.

Conforme já discutido anteriormente, o uso de solventes polares próticos como etanol, leva a obtenção das nitroamidas em baixos rendimentos, provavelmente em virtude de uma etanólise competitiva que pode ocorrer no processo multicomponente. Por esta razão, a utilização de MeCN como solvente polar aprótico foi testada e resultou no isolamento do produto em rendimentos superiores ao obtido com etanol (Tabela 9, entradas 1 e 2). O desempenho da reação também foi investigado empregando-se tetrahidrofurano (THF) como solvente, resultando na formação do produto em menores rendimentos (Tabela 9, entrada 3). Uma racionalização sobre estes resultados poderia estar baseada no fato de a Constante Dielétrica ( $\epsilon_r$ ) e

Momento Dipolar ( $\mu$ ) da acetonitrila ( $\epsilon_r= 37,5$ ;  $\mu=3,92$  D) serem superiores ao THF ( $\epsilon_r= 7,5$ ;  $\mu=1,75$  D), contribuindo de maneira favorável para a solvatação e estabilização dos intermediários formados durante o curso da reação multicomponente.



**Tabela 9** – Testes metodológicos envolvendo a RMC para síntese de amidas

Entrada	Solvente	t (h)	T (°C)	NH <sub>4</sub> R	Nº mmol	Rendimento (%)
1	EtOH	24	90	NH <sub>4</sub> OAc	4	40
2	MeCN	24	90	NH <sub>4</sub> OAc	4	88
3	THF	24	90	NH <sub>4</sub> OAc	4	76
4	MeCN	24	90	NH <sub>4</sub> OAc	2	40
5	MeCN	8	90	NH <sub>4</sub> OAc	4	80
6	MeCN	24	90	NH <sub>4</sub> OAc	6	90
7	MeCN	24	90	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	93
8	MeCN	24	90	NH <sub>4</sub> HCO <sub>2</sub>	4	43
9	MeCN	24	25	NH <sub>4</sub> OAc	4	Mistura complexa
10	MeCN	24	25	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	Mistura complexa
11	s/ solv.	24	90	NH <sub>4</sub> OAc	4	Mistura complexa
12	s/ solv.	24	90	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	Mistura complexa
13	MeCN	24	60	NH <sub>4</sub> OAc	4	Mistura complexa
14	MeCN	24	60	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	4	40

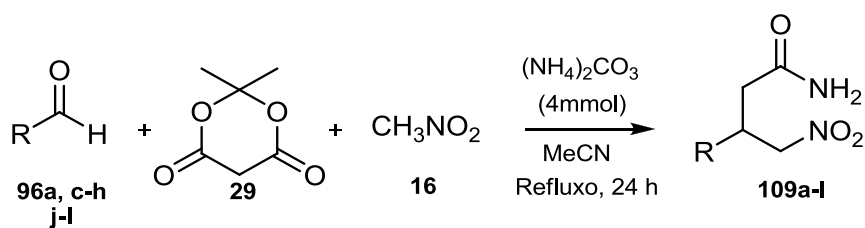
A proporção de sal de amônio empregada também demonstrou ser de grande importância para o sucesso da reação, uma vez que estes sais liberam NH<sub>3</sub> – altamente volátil - no meio reacional, atuando como fontes de nitrogênio. O uso de dois equivalentes deste reagente levou à formação do produto em resultados inferiores ao obtido com o emprego de 4 equivalentes de NH<sub>4</sub>OAc (Tabela 9, entradas 2 e 4), sendo que o uso de maiores excessos não resultou em um aumento significativo na formação do produto (Tabela 9, entrada 6).

Definidos o melhor solvente para a reação e o número de equivalentes adequados de sal de amônio, a variação dos sais empregados como fonte de nitrogênio foi avaliada. Foram testados acetato de amônio ( $\text{NH}_4\text{OAc}$ ), carbonato de amônio ( $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ ) e formiato de amônio ( $\text{NH}_4\text{HCO}_2$ ). Tanto o uso de carbonato quanto de acetato de amônio levou à formação da nitroamida em rendimentos semelhantes (Tabela 9, entradas 2 e 7). Entretanto, o emprego de carbonato de amônio gera como subproduto o ácido carbônico, levando à obtenção de um bruto reacional mais limpo quando comparado à utilização de  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , que libera ácido acético no meio reacional, sendo de difícil remoção. Os testes realizados com  $\text{NH}_4\text{HCO}_2$  levaram à formação do produto em rendimentos inferiores aos observados com carbonato ou acetato de amônio (Tabela 9, entradas 8, 7 e 2 respectivamente).

O desempenho da reação multicomponente também foi testado frente à variação da temperatura do meio reacional. Os testes foram conduzidos a temperatura ambiente, 60 °C e sob condições de refluxo, sendo esta última definida como temperatura padrão para o protocolo experimental, uma vez que os demais testes não levaram a resultados satisfatórios (Tabela 9, entradas 9, 10, 13 e 14).

De acordo com os resultados obtidos na investigação do protocolo experimental, melhores rendimentos para a reação multicomponente foram obtidos com o uso de  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  como sal de amônio, MeCN como solvente em condições de refluxo por 24 horas (Tabela 9, entrada 7). Esta condição experimental otimizada foi empregada para ampliar o escopo reacional, variando-se os aldeídos aromáticos **96a-l** e alifáticos **97a-b** utilizados para a síntese multicomponente das nitroamidas. Os resultados são mostrados na Tabela 10.

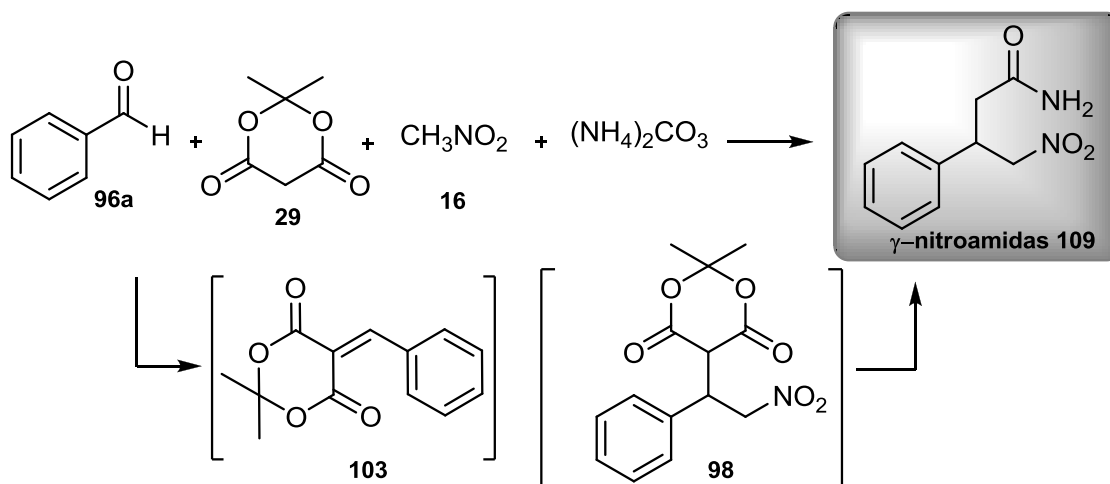
De acordo com os resultados mostrados, em todos os casos testados a reação multicomponente levou ao isolamento dos compostos de interesse. Para os derivados de aldeídos aromáticos, as  $\gamma$ -nitroamidas **109a-j** foram obtidas em rendimentos de 60-88% (Tabela 10, entradas 1-10). Entretanto, o emprego de aldeídos alifáticos no processo multicomponente resultou na obtenção dos produtos **109k-l** em rendimentos inferiores (35-45%, entradas 11-12). Esta diferença no desempenho das reações foi atribuída a prováveis reações de autocondenação que poderiam ocorrer paralelamente no meio.


 Tabela 10 – Síntese multicomponente de  $\gamma$ -nitroamidas **109a-l**

Entrada	96a-j, R	$\gamma$ -nitroamida	Rendimento (%)
1	<b>96a</b> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>109a</b>	88
2	<b>96c</b> , 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>109b</b>	74
3	<b>96d</b> , 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>109c</b>	79
4	<b>96e</b> , 4-CN-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>109d</b>	70
5	<b>96f</b> , 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>109e</b>	75
6	<b>96g</b> , 3,4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>109f</b>	77
7	<b>96h</b> , 3,4,5-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>109g</b>	80
8	<b>96j</b> , 3-tiofenil	<b>109h</b>	60
9	<b>96k</b> , 3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>109i</b>	55
10	<b>96l</b> , 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>109j</b>	57
11	<b>97a</b> , <i>i</i> pentil	<b>109k</b>	45
12	<b>97b</b> , pentil	<b>109l</b>	35

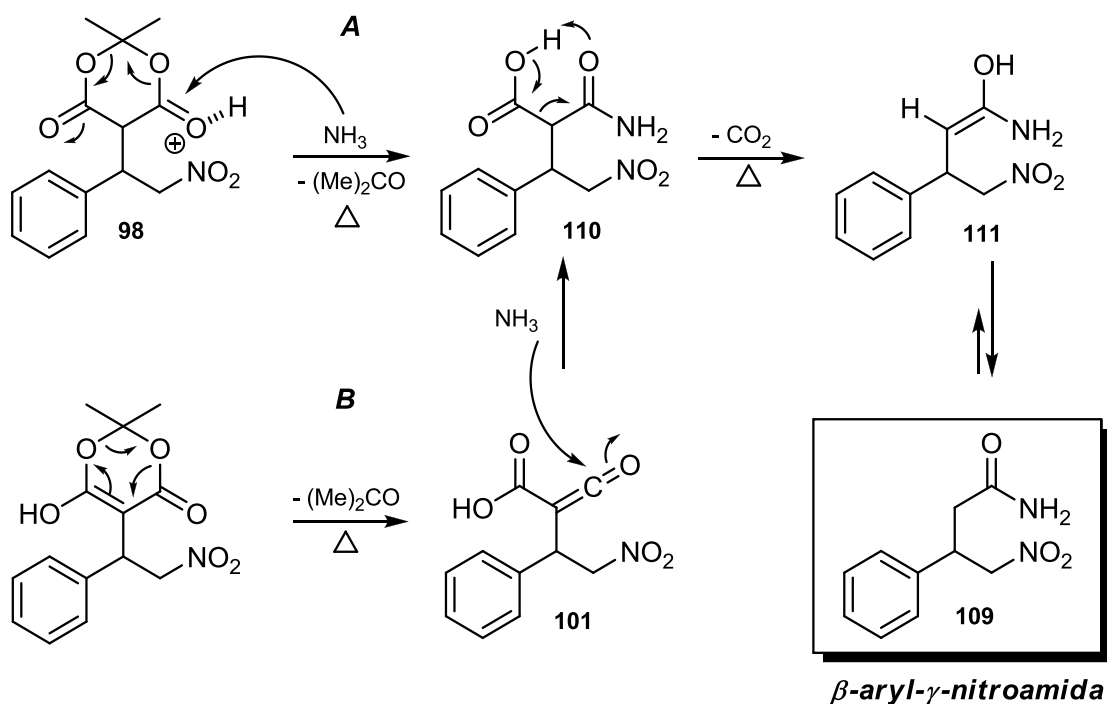
O processo multicomponente mostrou ser efetivo tanto para a utilização de aldeídos aromáticos substituídos com grupamentos retiradores (Tabela 10, entradas 2-4) quanto doadores de densidade eletrônica (Tabela 10, entradas 5-8). As variações nos grupos substituintes ligados ao anel aromático levaram a diferenças discretas de rendimentos, sendo impreciso aferir sobre a influência destes grupos na formação das nitroamidas.

As informações acerca do mecanismo envolvido na reação multicomponente para a síntese de nitroésteres serviram como base para o entendimento do processo envolvido na formação das amidas. Novos experimentos realizados paralelamente, a partir dos intermediários **98** e **103**, submetidos às condições reacionais – (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN como solvente e refluxo - levaram ao isolamento da  $\gamma$ -nitroamida em rendimentos quantitativos, indicando que estes compostos, a exemplo dos nitroésteres, também estão envolvidos diretamente no curso da reação multicomponente para síntese das amidas (Figura 25).



**Figura 25** – Intermediários **98** e **103** envolvidos na síntese multicomponente de **109**.

Baseados no modelo proposto anteriormente para a reação dos nitroésteres, uma especulação mecanística para compreensão da transformação do aduto **98** em **109** em meio ao acetato ou carbonato de amônio foi sugerida (Esquema 45).



**Esquema 45** – Sugestão mecanística para a síntese multicomponente das  $\gamma$ -nitroamidas **109**.

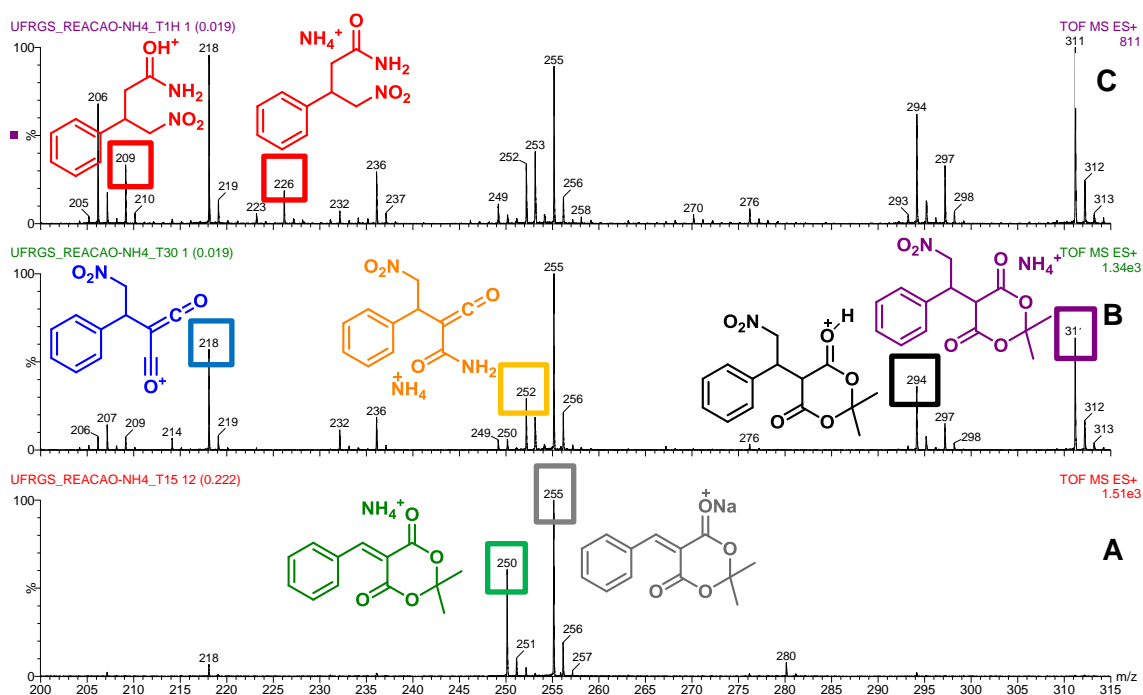
No caminho A, a abertura da estrutura cíclica poderia ocorrer a partir do ataque nucleofílico da amônia, auxiliada pelo ácido presente no meio reacional, levando à obtenção da espécie **110**, com eliminação de acetona. Após esta



aminólise parcial, o intermediário **110**, através de um processo *dominó*, sofre descarboxilação eliminando  $\text{CO}_2$  para formação do produto.

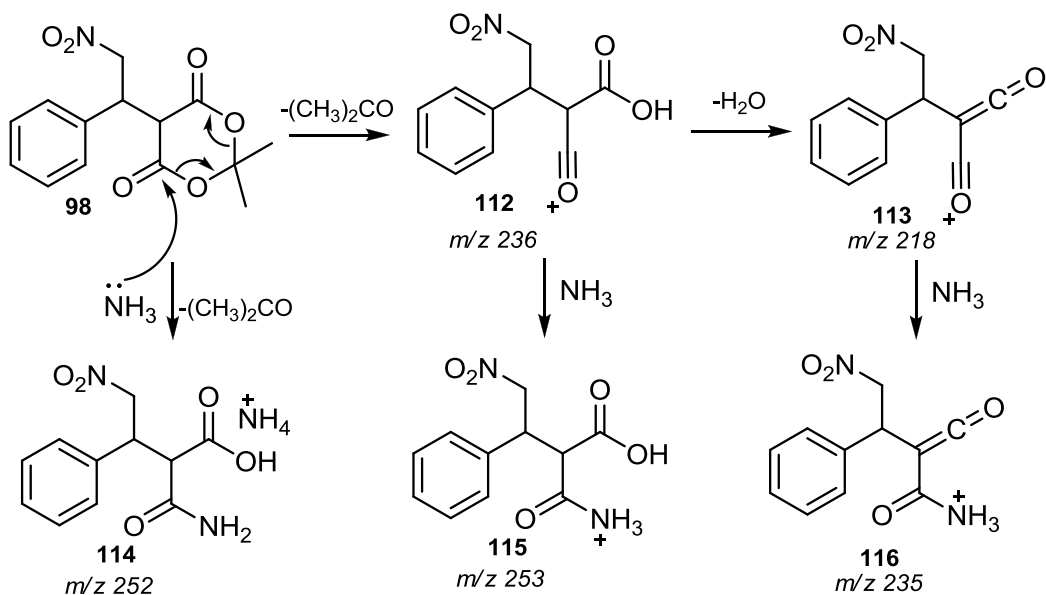
Uma segunda possibilidade para o acesso ao intermediário **110** ocorreria através da conhecida degradação térmica envolvendo a forma enólica de **98** para a formação da espécie transiente ceteno **101**.<sup>112</sup> Este ceteno, por sua vez, na presença de  $\text{NH}_3$  levaria a **110**, que após descarboxilação converge para a formação de **109**.

Assim como para os nitroésteres, o acompanhamento do curso reacional da síntese multicomponente das  $\gamma$ -nitroamidas por ESI-MS/MS foi realizado. Igualmente a formação do intermediário benzilideno **103** mostrou ser o caminho mecanístico preferencial, observado já nos primeiros 15 minutos reacionais (Figura 26, **A**). Transcorridos 30 minutos de reação, o espectro de massas apresentou dois picos de  $m/z$  294 ( $M+1$ ) e  $m/z$  311 ( $M+18$ ), identificados como sendo o aduto de Michael **98**, formado a partir da adição de nitrometano ao benzilideno **103**, detectado tanto em sua forma protonada quanto complexado com a amônia presente no meio respectivamente (Figura 26, **B**). Após 1 hora de reação, pode-se observar a presença de dois sinais no espectro de massas, cuja  $m/z$  209 e  $m/z$  226 foram identificados como o produto nitroamida **109**, nas formas protonada e do aduto com amônia, respectivamente (Figura 26, **C**).



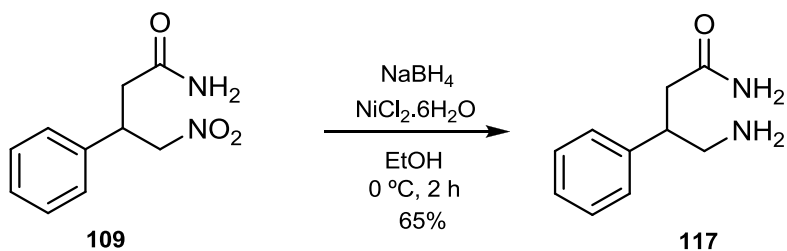
**Figura 26**– Espectros de massas obtidos em  $t = 15$  min. (**A**),  $t = 30$  min. (**B**) e  $t = 60$  min. (**C**) durante a reação multicomponente para síntese de nitroamidas.

Nos espectros gerados durante o acompanhamento da reação multicomponente, também foram observados sinais de  $m/z$  218,  $m/z$  236,  $m/z$  252,  $m/z$  253 e  $m/z$  235, que foram sugeridos como sendo espécies intermediárias formadas a partir da abertura de **98** (Esquema 46).



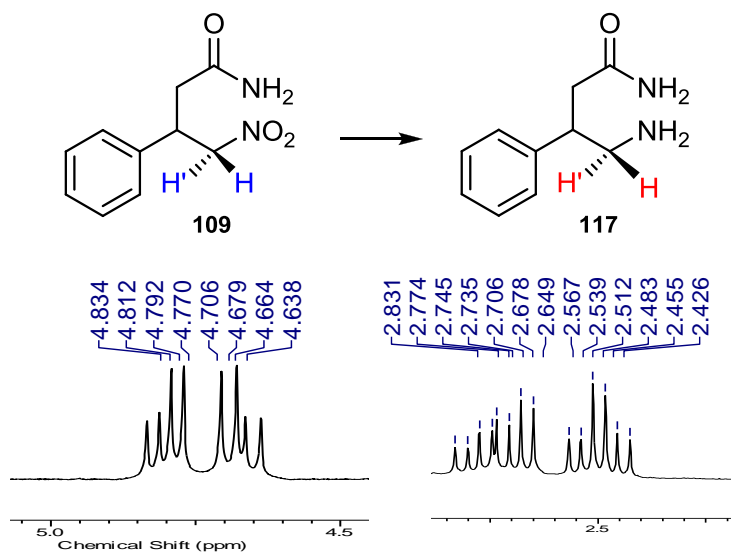
**Esquema 46** – Intermediários sugeridos a partir da abertura de **98** na síntese multicomponente da  $\gamma$ -nitroamida **109a**.

Após os estudos empregando ESI-MS/MS para o acompanhamento do curso reacional da síntese multicomponente de  $\gamma$ -nitroamidas, testes de redução destes compostos para obtenção de  $\gamma$ -aminoamidas foram realizados. A metodologia utilizada anteriormente para redução dos nitroésteres foi adotada preliminarmente, empregando  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{NaBH}_4$  como sistema redutor.<sup>97</sup> Sob estas condições, a  $\gamma$ -aminoamida **117** foi isolada em 65% de rendimento (Esquema 47). As nitroamidas representam estruturas sintéticas versáteis, podendo explorar-se as transformações do grupo nitro para obtenção de compostos interessantes do ponto de vista sintético e biológico.



**Esquema 47** – Síntese  $\gamma$ -aminoamida **117** a partir de **109**.

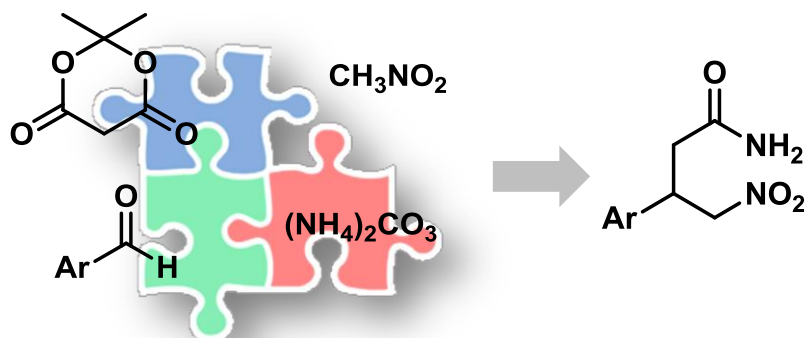
A partir da análise do bruto reacional por RMN  $^1\text{H}$  foi possível observar o desaparecimento dos sinais referentes aos hidrogênios  $\alpha\text{-NO}_2$ , tipicamente observados na região de  $\delta$  4,5-5,0 e o surgimento de sinais atribuídos aos hidrogênios  $\alpha\text{-NH}_2$  na região 2,5 ppm., indicando a conversão entre os grupos funcionais (Figura 27). Estes resultados, embora preliminares, indicam a possibilidade de acesso a  $\gamma$ -aminoamidas a partir das nitroamidas obtidas nas reações multicomponentes, ampliando a aplicabilidade da metodologia desenvolvida neste trabalho.



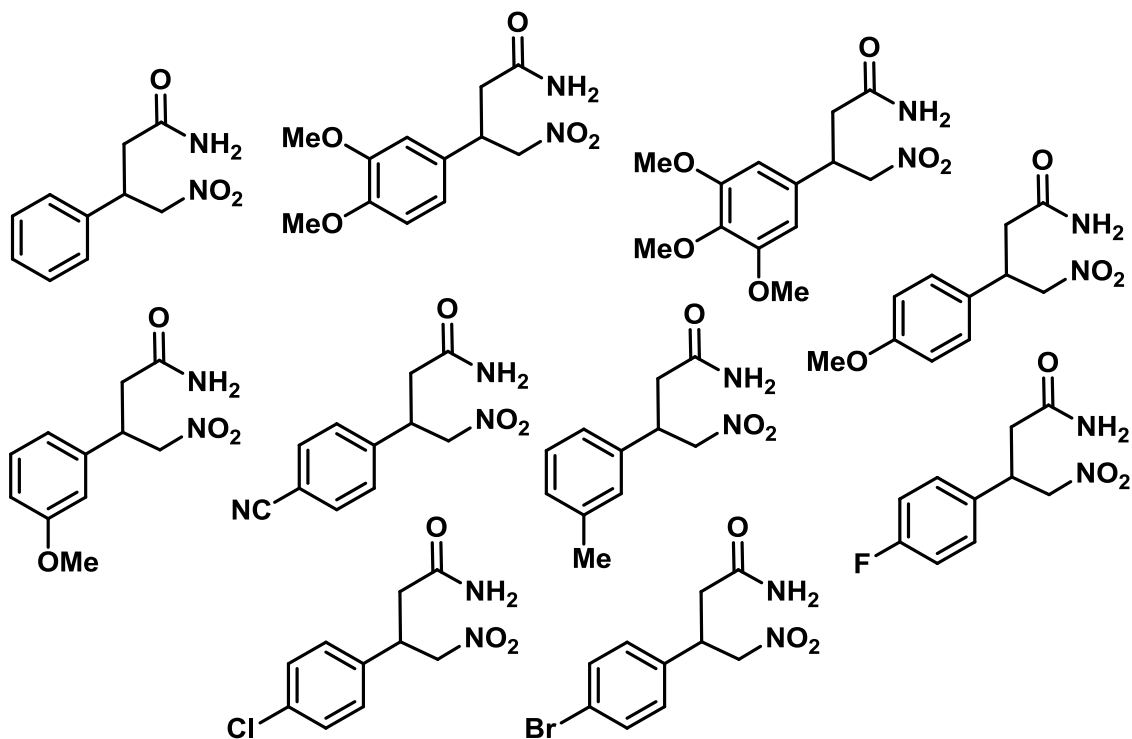
**Figura 27** – Sinais característicos observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para a transformação da nitroamida **109** na aminoamida **117**.

## 2.4 Considerações finais do capítulo

As investigações realizadas acerca de sistemas catalíticos que pudessem atuar de maneira bifuncional e promover as reações multicomponentes resultaram no desenvolvimento de uma nova reação multicomponente para a síntese de  $\gamma$ -nitroamidas primárias.



Este protocolo levou ao isolamento de diferentes  $\gamma$ -nitroamidas aromáticas **109a-h**, que representam blocos estruturais interessantes para a síntese de novos análogos de  $\gamma$ -aminoácidos, como  $\gamma$ -aminoamidas por exemplo.



---

***Capítulo 3: Síntese de novos derivados graxos de GABA***

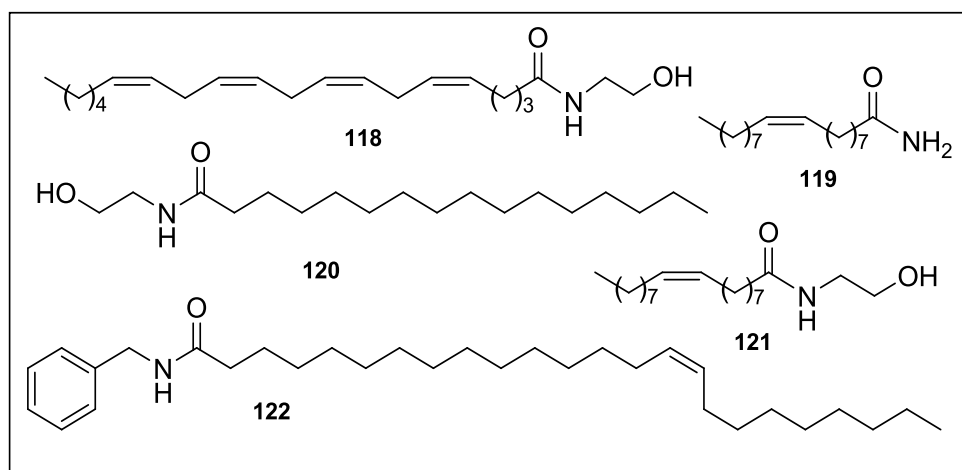
---

### 3.1 Introdução

Os compostos graxos de ocorrência natural incluem gorduras, colesterol, vitaminas lipo-solúveis, fosfolídeos, mono-, di- e triacilgliceróis, ácidos graxos e seus derivados. A função biológica destes compostos, além do armazenamento de energia ou composição estrutural de membranas celulares, está relacionada a importantes atividades fisiológicas e psicológicas.<sup>113</sup> Neste contexto, podemos citar, como exemplo, as amidas graxas que vêm sendo consideradas atualmente como uma nova família de lipídeos biologicamente ativos.<sup>114</sup>

A atividade biológica das amidas graxas está relacionada a diferentes sistemas do organismo, como o sistema imune,<sup>115</sup> cardiovascular,<sup>116</sup> digestivo<sup>117</sup> e reprodutivo.<sup>118</sup> Estes compostos também apresentam influência sobre a atividade antiproliferativa de linhagens celulares de câncer<sup>119,120</sup> e doenças neurodegenerativas, como Alzheimer,<sup>121</sup> esclerose múltipla,<sup>122</sup> doença de Huntington<sup>123</sup> e Parkinson.<sup>124</sup>

A identificação de amidas graxas biologicamente ativas, como a *N*-araquidonoiletanolamida (anandamida, **118**)<sup>125</sup> e *cis*-oleoamida (*c*-AO, **119**),<sup>126</sup> estimularam as pesquisas acerca da síntese, isolamento e caracterização de novas amidas graxas com importantes propriedades farmacológicas, como palmitoiletanolamida (**120**),<sup>127</sup> oleiletanolamida (**121**),<sup>128</sup> e macamidas **122**<sup>129</sup> (Figura 28).

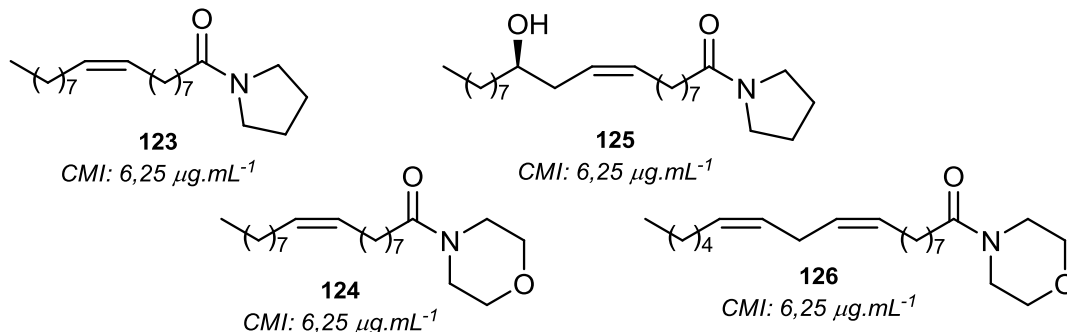


**Figura 28** - Amidas graxas biologicamente ativas, anandamida (**118**), *cis*-oleamida (**119**), *N*-palmitoiletanolamida (**120**), oleiletanolamida (**121**) e macamida (**122**).

As *N*-aciletanolamidas, entre as quais a anandamida é a mais estudada, estão presentes no sistema nervoso central (SNC) e são associadas a importantes atividades neuronais como neuroproteção, por exemplo.<sup>130</sup>

Segundo a literatura, compostos derivados de ácidos graxos oriundos de fontes renováveis tem demonstrado atividades biológicas de destaque, sugerindo sua potencial aplicação nesta área e dirigindo os estudos tanto no que se refere ao efeito da inserção de cadeias graxas em fármacos já estabelecidos no mercado quanto ao desenho de novas entidades químicas.

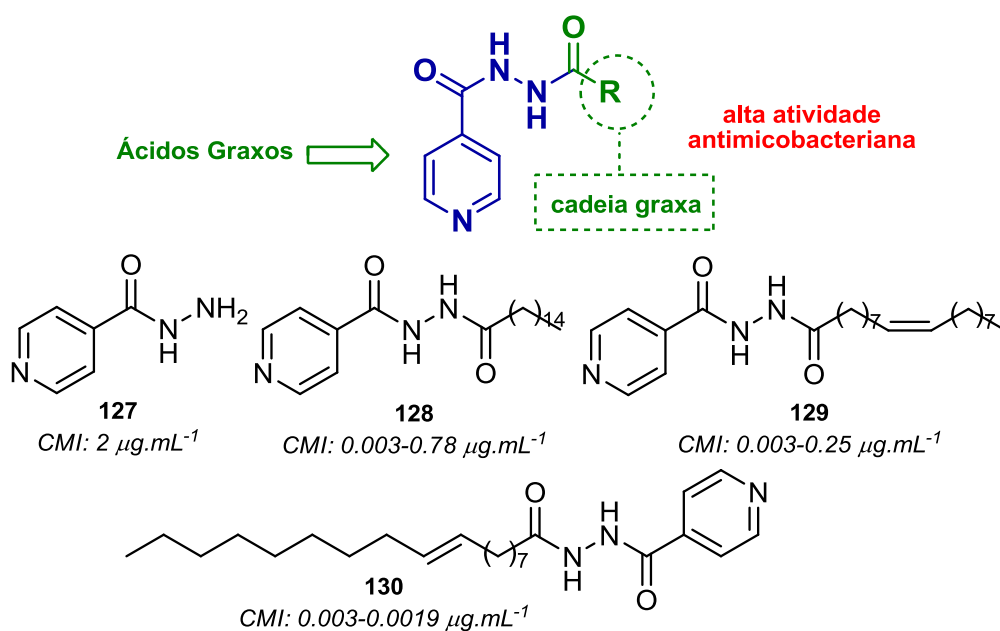
A busca por compostos capazes de atuar como agentes antimicobacterianos é um exemplo de intensas pesquisas, motivada em grande parte, pela relação existente entre a Tuberculose (TB) e portadores do vírus HIV e pela resistência apresentada aos fármacos utilizados no tratamento da doença, que datam da década de 60.<sup>131</sup> Em estudo recente, D'Oca e colaboradores estudaram a atividade antimicobacteriana de amidas graxas frente a linhagens de *Mycobacterium tuberculosis*, apresentando resultados comparáveis aos fármacos padrão (Figura 29).<sup>132</sup>



**Figura 29** - Amidas graxas **123-126** com atividade antimicobacteriana.

Estes resultados iniciais motivaram os estudos para o desenvolvimento de moléculas graxas capazes de apresentar um comportamento anti-TB. A Isoniazida (INH, **127**) é o fármaco de primeira linha utilizado no tratamento de tuberculose, porém associada a severos efeitos colaterais em virtude dos longos tempos de terapia necessários, entre eles a hepatotoxicidade e resistência adquirida.

A investigação do efeito da inserção de cadeias graxas na estrutura da INH através de *N*-acilação com diferentes ácidos graxos foi investigada pelo grupo de D'Oca.<sup>133</sup> Neste trabalho, os autores reportam a síntese de compostos híbridos INH-graxos **128-130**, que apresentaram concentrações mínimas inibitórias (CMI) muito superiores ao fármaco de referência INH (Figura 30).

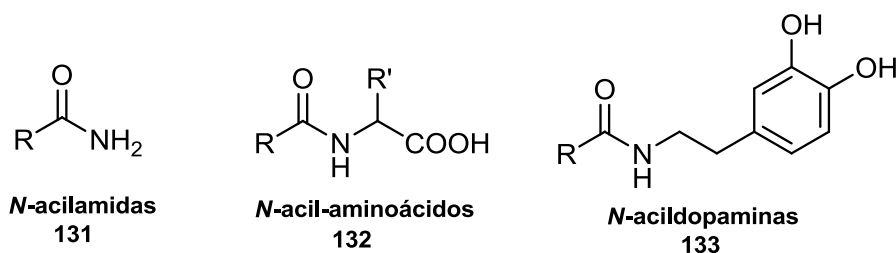


**Figura 30** – INH e INH-graxas com destacada atividade antitubercular.

Além da atividade antitubercular associada aos exemplos graxos mostrados, a capacidade de inibição de crescimento celular de linhagens tumorais também é constantemente estudada para compostos graxos, especialmente derivados graxos nitrogenados.<sup>134,135</sup>

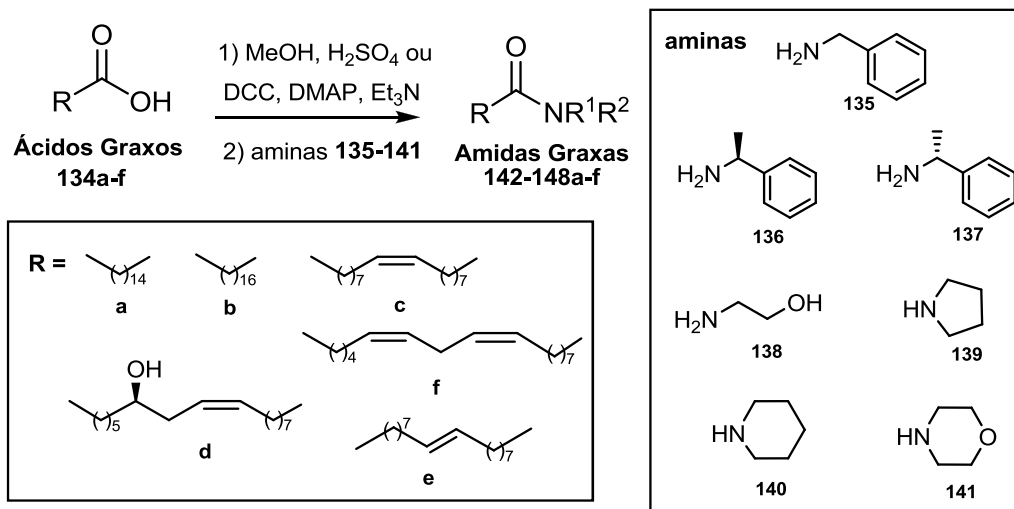
Em um estudo detalhado sobre a relação entre modificações estruturais e a atividade antiproliferativa, Burstein e colaboradores avaliaram 5 classes de amidas graxas, variando a constituição graxa das moléculas em função dos ácidos graxos precursores, palmítico (C16:0), esteárico (C18:0), oleico (C18:1), linoleico (C18:2) e araquidônico (C18:4) e também o substituinte ligado ao nitrogênio (Figura 31).<sup>136</sup>





**Figura 31** – Amidas graxas estudadas como agentes antiproliferativos.

Recentemente, novas amidas graxas derivadas de fontes renováveis foram submetidas à avaliação de atividade antiproliferativa *in vitro* frente a linhagens de câncer – glioma (U251), mama (MCF-7), ovário resistente a múltiplas drogas (NCI-ADR/Res), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3) e ovário (OVCAR-3) (Esquema 48).<sup>137</sup>



**Esquema 48** – Novas amidas graxas investigadas frente a linhagens de tumor.

Vários compostos testados exibiram potente atividade antiproliferativa com seletividade frente às linhagens testadas, demonstrando a relação entre as modificações estruturais na cadeia graxa e no substituinte nitrogenado e reafirmando a importância da investigação acerca da atividade biológica das moléculas graxas.

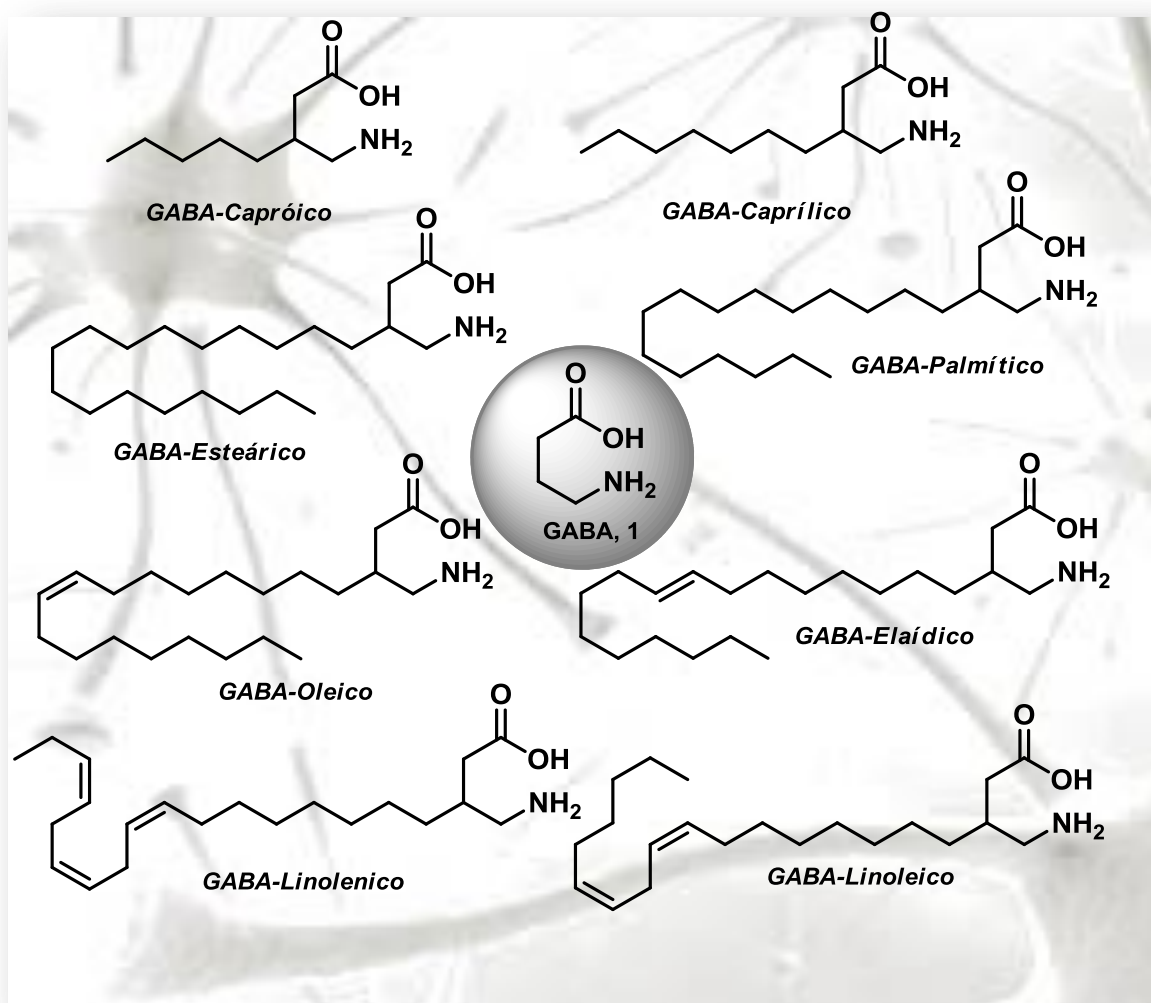
O interesse em moléculas biologicamente ativas que apresentem maior hidrofobicidade e menor polaridade é de especial relevância na área da neurociência, uma vez que a transposição da barreira hematoencefálica é de fundamental importância para o desenvolvimento de compostos cujo alvo de

estudo seja o SNC. Os compostos graxos, a exemplo das derivadas amidas graxas, representam promissores exemplos de pesquisa nesta área, sendo alvo de intensa pesquisa direcionada ao estudo de novos compostos com potenciais aplicações neurológicas.<sup>138</sup>

### 3.2 Objetivos

Em vista da bem estabelecida importância biológica de moléculas graxas e no interesse do grupo de pesquisa na busca por novos compostos graxos voltados a atividade biológica, são objetivos deste trabalho:

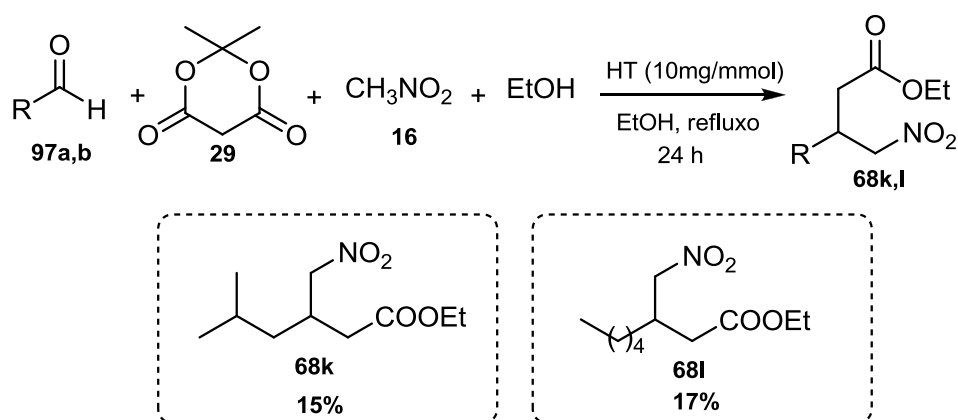
- Investigar a síntese de derivados lipofílicos de GABA,  $\beta$ -alquil-substituídos com cadeias graxas, variando-se o número de carbonos constituintes do grupo alquílico, bem como a presença e número de insaturações;



- Estudar a influência da inserção de cadeias graxas natividade biológica dos compostos propostos, comparados aos fármacos disponíveis comercialmente para o tratamento de distúrbios associados ao SNC.

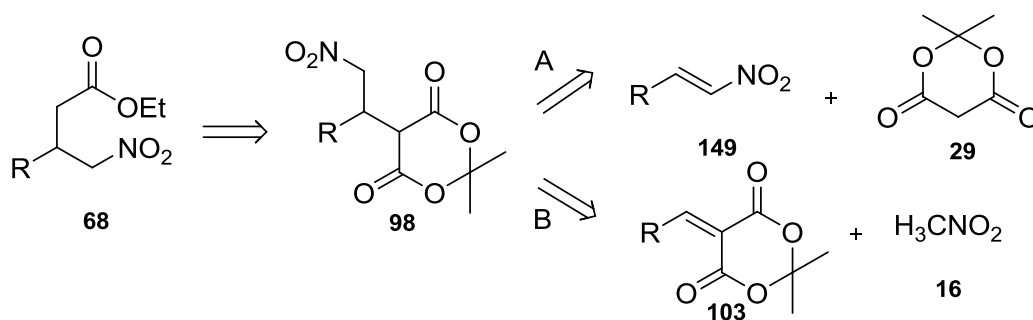
### 3.3 Resultados e discussão

A síntese dos derivados alifáticos de GABA foi inicialmente investigada retomando os experimentos realizados anteriormente para a obtenção dos nitroésteres **68k-l**, empregando a metodologia multicomponente desenvolvida para a síntese dos análogos derivados de aldeídos aromáticos (Tabela 2, entradas 11 e 12, p. 34). Conforme realizado anteriormente, utilizando os aldeídos alifáticos **97a** e **97b**, na presença de ácido de Meldrum (**29**), nitrometano (**16**) e etanol, empregando HT como catalisador, os produtos foram obtidos em baixos rendimentos (Esquema 49).



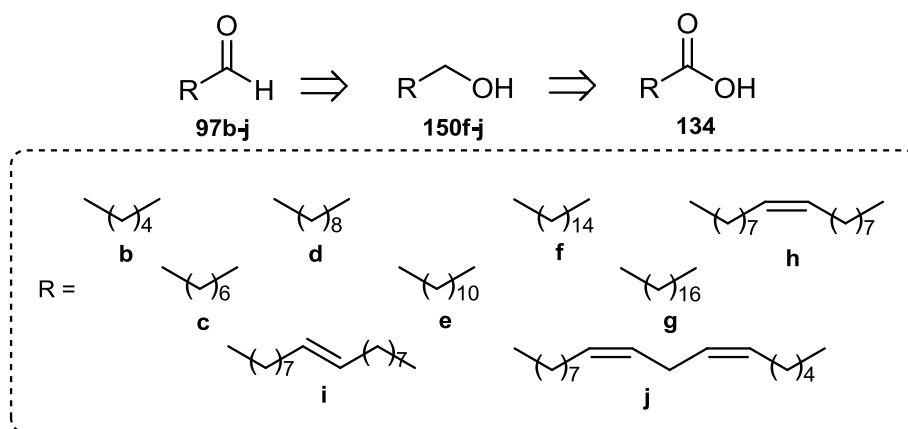
**Esquema 49** – Novos  $\beta$ -alquil-nitroésteres **68k,l** propostos.

Apesar de tentativas de otimização das condições experimentais, a síntese desta classe de compostos via processo multicomponente não se mostrou viável, uma vez que a recuperação dos produtos de interesse manteve rendimentos ainda insatisfatórios. Diante destes resultados, a síntese dos  $\beta$ -alquil-nitroésteres foi planejada baseada em uma abordagem bicomponente, que poderia ser alcançada por dois caminhos diferentes A ou B envolvendo tanto a síntese de nitroolefinas **149** quanto a obtenção dos alquilidenos **103**, respectivamente (Esquema 50).



**Esquema 50** – Proposta retrossintética para a síntese bicomponente dos nitroésteres.

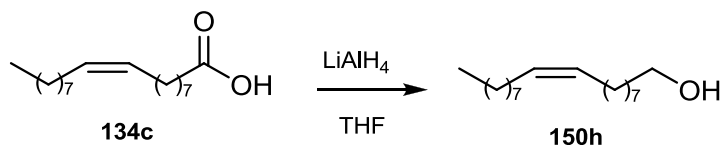
Ambas as metodologias propostas, via síntese de olefinas no caminho A ou obtenção de alquilidenos no caminho B utilizaram aldeídos alifáticos como materiais de partida para a obtenção de **103** ou **149**. Os aldeídos – hexanóico (**97b**), octanóico (**97c**), decanóico (**97d**) e dodecanóico (**97e**) são disponíveis comercialmente e foram utilizados sem previa purificação. Os aldeídos graxos palmítico (**97f**), esteárico (**97g**), oleico (**97h**), elaídico (**97i**), linoleico (**97j**) e linolênico (**97k**) tiveram que ser sintetizados pela oxidação dos respectivos álcoois **150f-k**, que por sua vez foram obtidos de fontes comerciais ou no caso dos derivados do elaídico (**150i**) e linoleico (**150j**), preparados a partir da redução dos respectivos ácidos graxos (Esquema 51).



**Esquema 51** – Obtenção dos aldeídos **97b-j** a partir dos precursores **150f-j** e **134**.

Com base em metodologia descrita na literatura para moléculas semelhantes,<sup>139</sup> um teste inicial foi realizado, empregando ácido oleico (**134c**) como modelo, 1,5 equivalentes de hidreto em um período reacional de 3 horas a temperatura ambiente. Sob estas condições, o produto foi isolado em 50% de rendimento, restando ainda material de partida. Novos testes modificando a

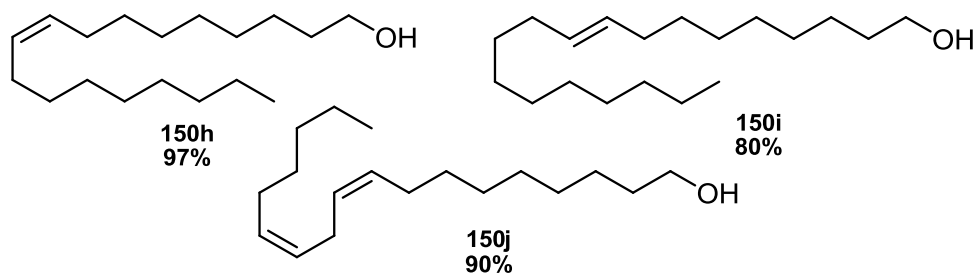
quantidade de hidreto, tempo e temperatura de reação foram investigados, a fim de definir o melhor protocolo experimental (Tabela 11).



**Tabela 11** – Otimização experimental para redução ácido oleico.

Entrada	LiAlH <sub>4</sub> (Equiv.)	T °C	t (h)	Rendimento (%)
1	1,5	25	3	50
2	3,0	25	3	50
3	3,0	75	3	50
4	6,0	75	24	97

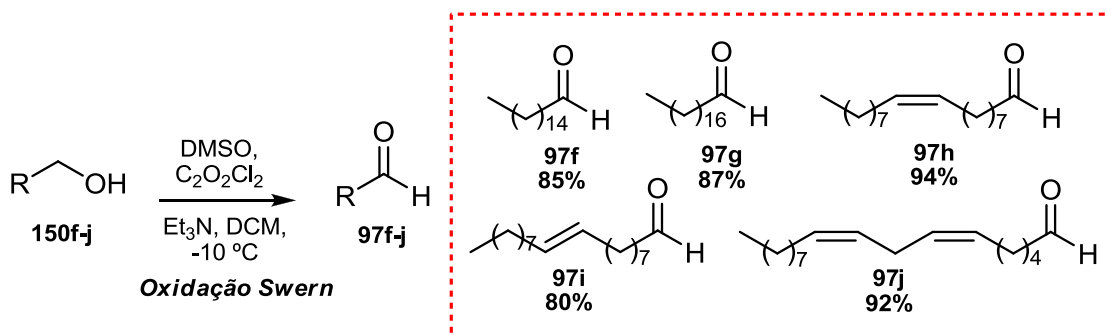
A partir dos resultados obtidos, definiu-se como melhor condição para redução o uso de 6,0 equivalentes de hidreto, sob refluxo por 24 horas (Tabela 11, entrada 4). Estas condições experimentais foram estendidas às reduções dos demais ácidos graxos elaídico (**134e**) e linoleico (**134f**). Após o tratamento do bruto reacional, os álcoois foram obtidos em rendimentos de 80-90% e submetidos à posterior oxidação sem necessidade de purificação por cromatografia (Figura 32).



**Figura 32** – Álcoois graxos oleico (**150h**), elaídico (**150i**) e linoleico (**150j**).

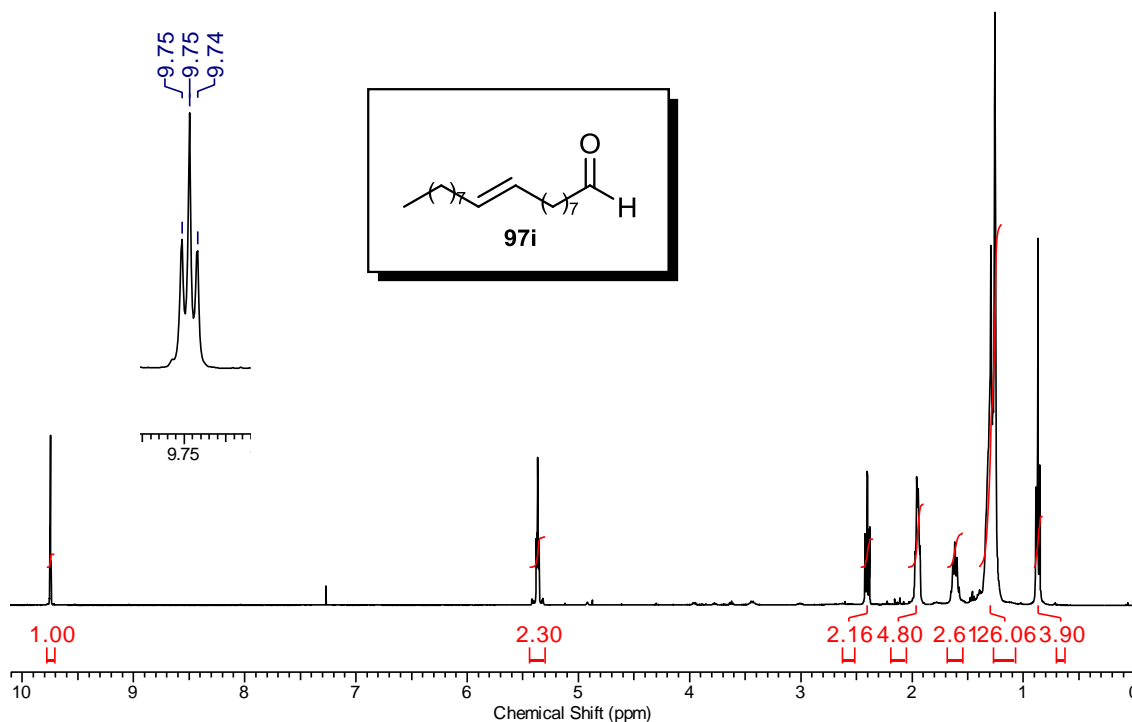
Os álcoois graxos elaídico, linoleico e linolênico obtidos por redução dos respectivos ácidos graxos e os demais álcoois oleico, palmítico e esteárico disponíveis comercialmente, foram submetidos à oxidação de Swern para obtenção dos aldeídos graxos (Esquema 52). Esta reação, conhecida pela excelência na oxidação de álcoois em aldeídos, além de gerar produtos de alta

pureza, teve sua condição experimental estudada para moléculas graxas, cuja principal adaptação envolveu a execução da reação em temperaturas mais altas que o usual, em virtude da baixa solubilidade dos álcoois graxos na temperatura de referência.<sup>140</sup>



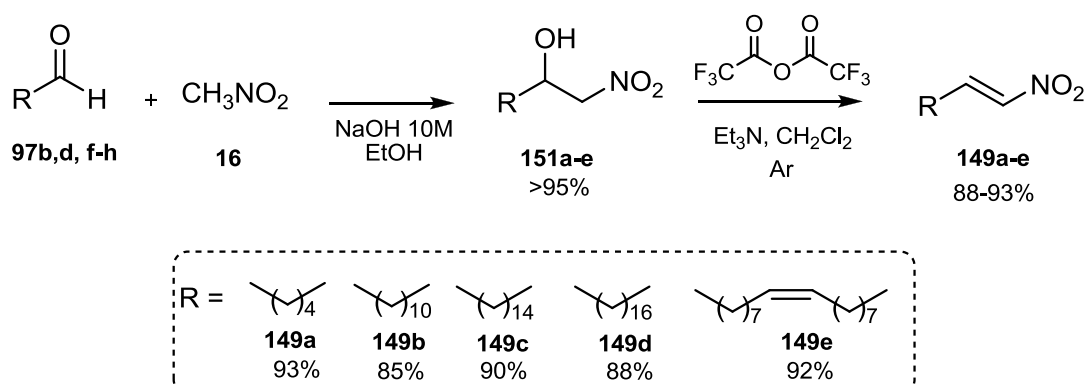
**Esquema 52** – Síntese dos aldeídos graxos **97f-j** via oxidação de Swern.

Todos os aldeídos foram obtidos em rendimentos superiores a 80% e conforme pode ser observado no espectro de RMN <sup>1</sup>H do bruto reacional mostrado na Figura 33, foram isolados em alta pureza, podendo ser submetidos às transformações químicas subsequentes sem necessidade de purificação.



**Figura 33** – Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) aldeído elaídico **97i**.

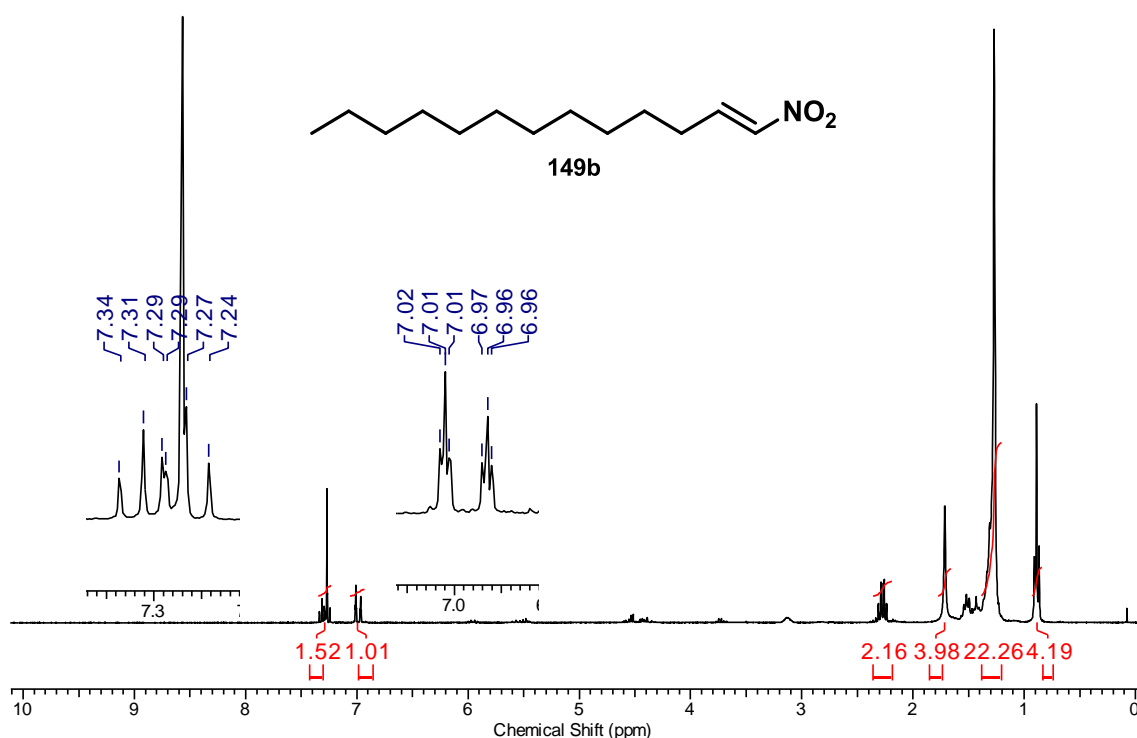
Com os aldeídos alifáticos de partida em mãos, os estudos para a síntese das nitroolefinas alifáticas **149a-e** foram inicialmente realizados, seguindo procedimento experimental descrito na literatura.<sup>9</sup> Em uma primeira etapa, a condensação entre o nitrometano (**16**) e os aldeídos alifáticos em meio básico levou à obtenção dos nitroaldóis **151a-e**, que foram submetidos à subsequente eliminação na presença de anidrido trifluoracético (Esquema 53).



**Esquema 53** – Síntese das nitroolefinas graxas **149a-e**.

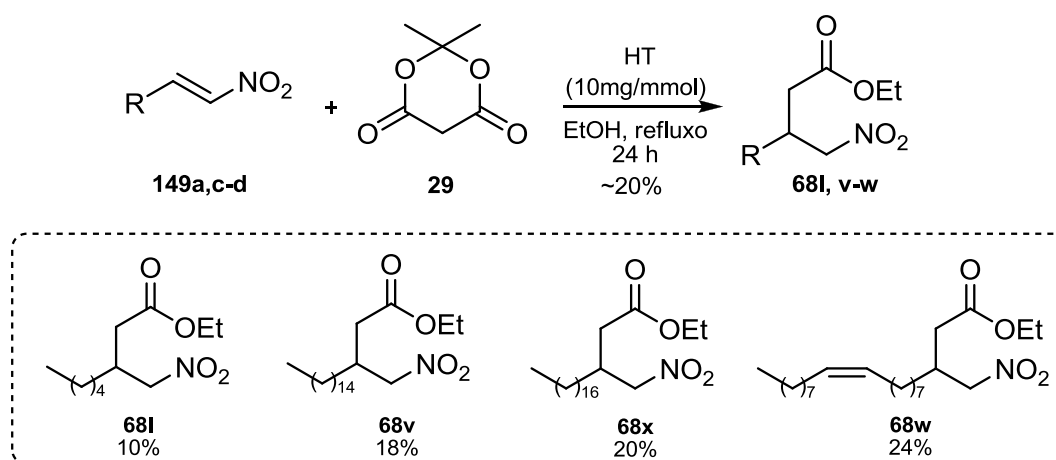
Em todos os exemplares testados os compostos de interesse foram obtidos em bons rendimentos (85%-93%). A conversão dos nitroaldóis **151** nas olefinas **149a-e** foi confirmada a partir da análise do espectro de RMN <sup>1</sup>H, onde foi possível observar os sinais característicos a esta classe, principalmente pelo surgimento de um sinal em 6,9-7,3 ppm, característico dos hidrogênio vinílicos, além do desaparecimento do multiplete em 4,5 ppm atribuído aos hidrogênios carbinólicos do precursor nitroaldol **151** (Figura 34).





**Figura 34** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) nitroolefina láurica **149b**.

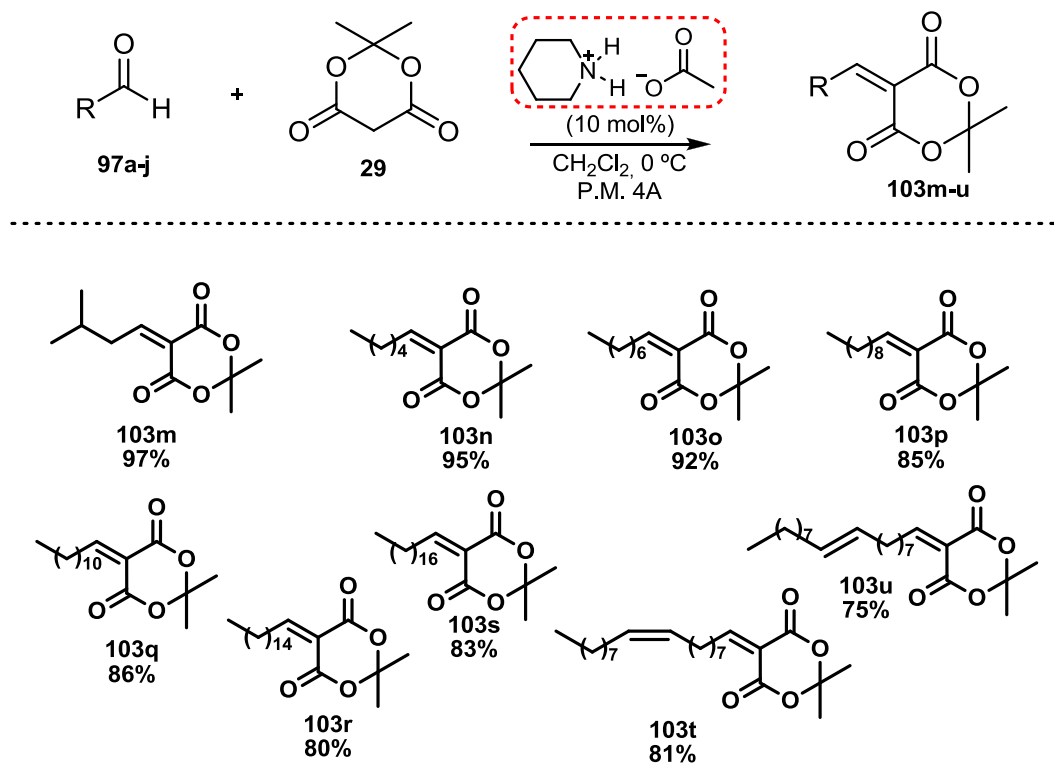
A etapa seguinte de adição do ácido de Meldrum (**29**) às olefinas ativadas **149a,c-d** foi realizada de acordo com a metodologia previamente desenvolvida para os análogos aromáticos, na presença de HT como catalisador e etanol sob refluxo por 24 horas (Esquema 54). Nestas condições, os produtos foram isolados em rendimentos próximos a 20%, resultado que foi atribuído a uma provável instabilidade das nitroolefinas alifáticas frente às altas temperaturas empregadas na reação.



**Esquema 54** – Adição de Michael do ácido de Meldrum (**29**) às olefinas graxas **149** na presença de HT

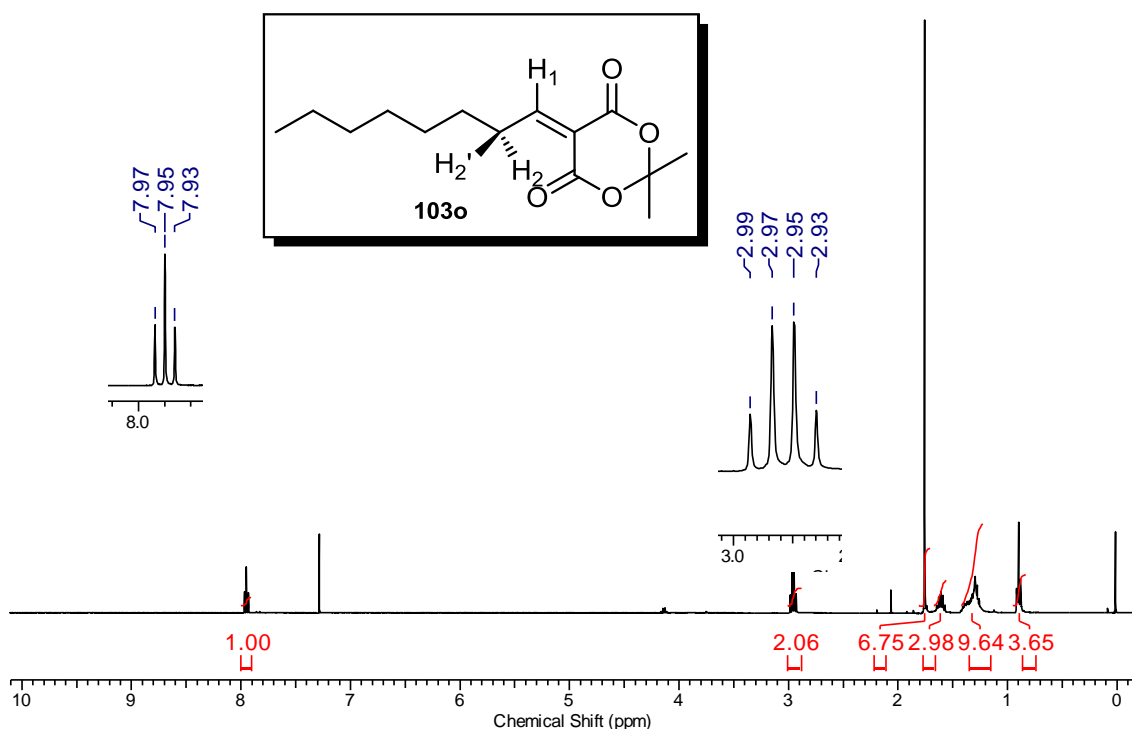
Em vista dos baixos rendimentos, investimos na proposta alternativa baseada na síntese dos alquilidenos **103**, formados pela condensação entre os aldeídos alifáticos **97** e o ácido de Meldrum (**29**) (Esquema 50, caminho **B**). Os experimentos foram baseados no procedimento descrito por Sbardella e colaboradores, que reportaram a síntese e estudo de atividade biológica de uma série de alquilidenos alifáticos, obtidos a partir da reação de condensação de Knoevenagel entre aldeídos graxos e 1,3-dicetona, malonato de dietila e ácido de Meldrum.<sup>102</sup> Embora o catalisador acetato de piperidínio tenha sido preparado *in situ* pelos autores, nós optamos pelo isolamento do sal, facilmente obtido a partir da adição de ácido acético a uma solução de piperidina em tolueno seco, conforme descrito anteriormente nos experimentos voltados à síntese da Pregabalina (Esquema 35, p. 57).

Assim como o observado para a síntese do alquilideno **103m**, o emprego deste sistema catalítico nas reações de condensação entre os aldeídos alifáticos **97b-j** e ácido de Meldrum (**29**) levou ao isolamento dos alquilidenos **103n-u** em rendimentos que variaram de 75 %-95% (Esquema 55).



Esquema 55 – Síntese dos alquilidenos alifáticos **103m-u**.

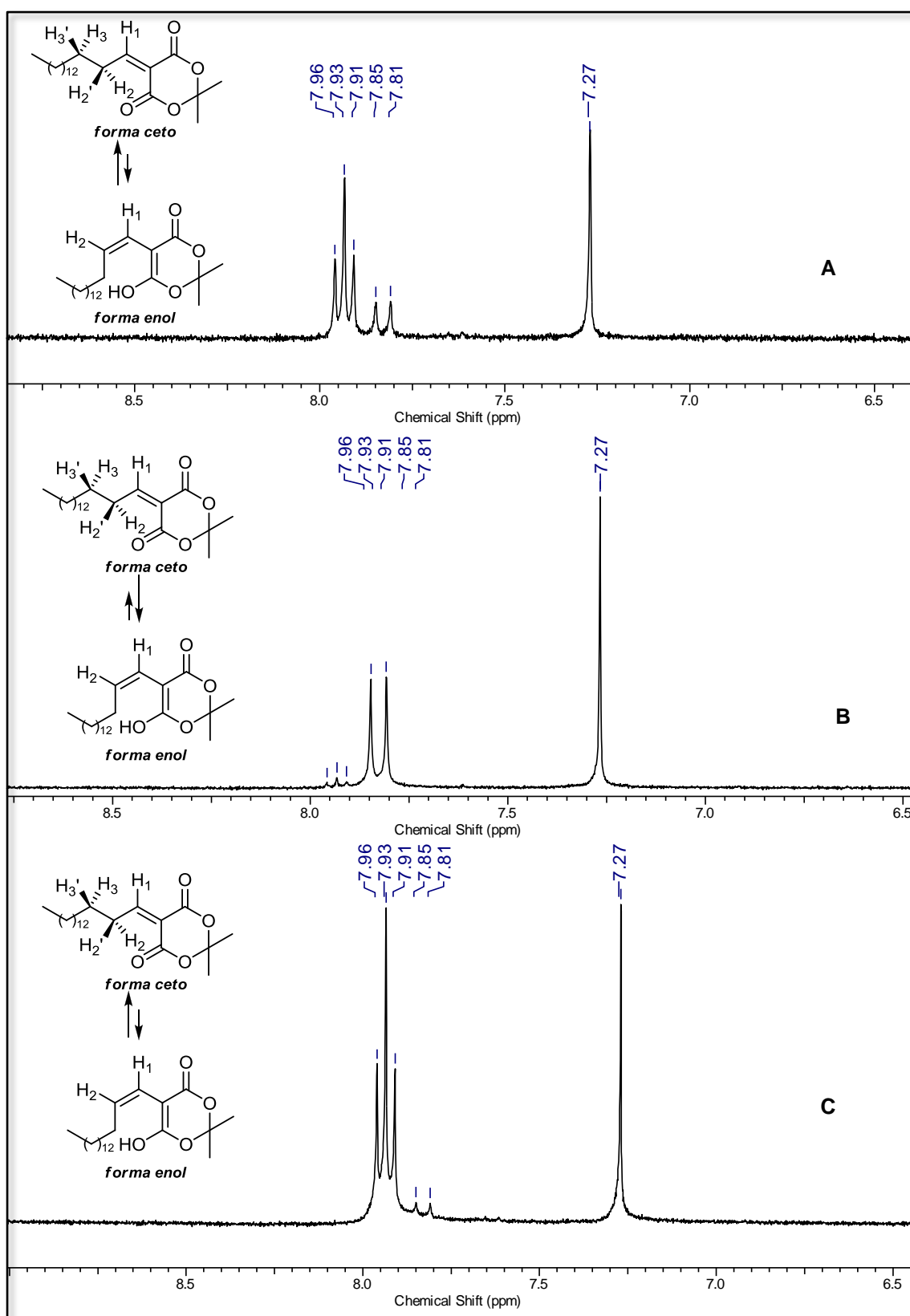
A obtenção dos alquilidenos foi confirmada pelo aparecimento dos sinais referentes ao hidrogênio olefínico na região de 7,9 ppm, como pode ser observado no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do alquilideno **103o**, mostrado na Figura 35.



**Figura 35** – Espectro RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional alquilideno **103o**.

Entretanto, em alguns casos, uma variação na multiplicidade do sinal atribuído ao hidrogênio olefínico foi observada. Este comportamento foi interpretado como sendo um possível efeito do equilíbrio ceto-enólico, comumente observado para os derivados do ácido de Meldrum.<sup>141</sup>

Com o intuito de investigar este comportamento, o alquilideno palmítico **103r**, um dos exemplares onde observou-se a diferença na multiplicidade dos sinais, foi utilizado como modelo para o estudo desta variação. Inicialmente, após a aquisição do espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  nas condições habituais, o composto **103r** foi lavado com *n*-hexano a frio e mantido por alguns minutos no freezer. Este composto apresenta-se como um sólido branco, que após esta lavagem foi separado por decantação, novamente seco em sistema de vácuo e um novo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  foi adquirido. As ampliações dos espectros obtidos nestes ensaios são comparadas na Figura 36.

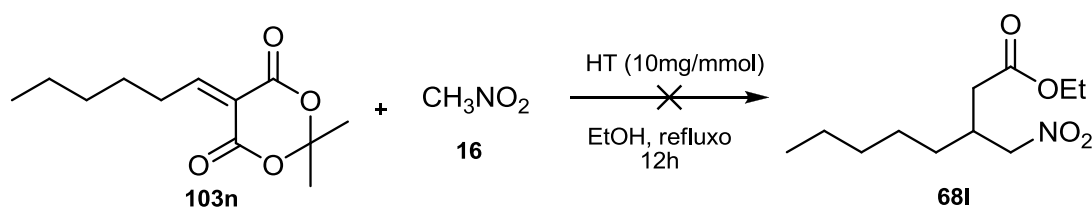


**Figura 36** – Comparação espectros de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do alquilideno palmítico **103r**, onde **A**: espectro adquirido após tratamento da reação; **B**: espectro adquirido após lavagem com *n*-Hexano a frio; **C**: espectro adquirido da amostra em B após 24 horas.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido após o tratamento usual da reação (Figura 36, A) apresentou dois sinais em deslocamento químico característico ao hidrogênio vinílico deste tipo de sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado: um tripleto em 7,9 ppm e um dubleto em 7,8 ppm. Estes sinais foram interpretados como resultado da presença das formas *ceto-enólicas* do alquilideno em solução. O hidrogênio  $\text{H}^1$  da forma *ceto* estaria sendo observado em 7,9 ppm na forma de um tripleto com  $^3J=7,5$  Hz; o dubleto observado em 7,8 ppm com  $^3J=12$  Hz, seria resultado do acoplamento entre  $\text{H}^1$ - $\text{H}^2$  da forma *enólica*, presente em menor proporção no meio.

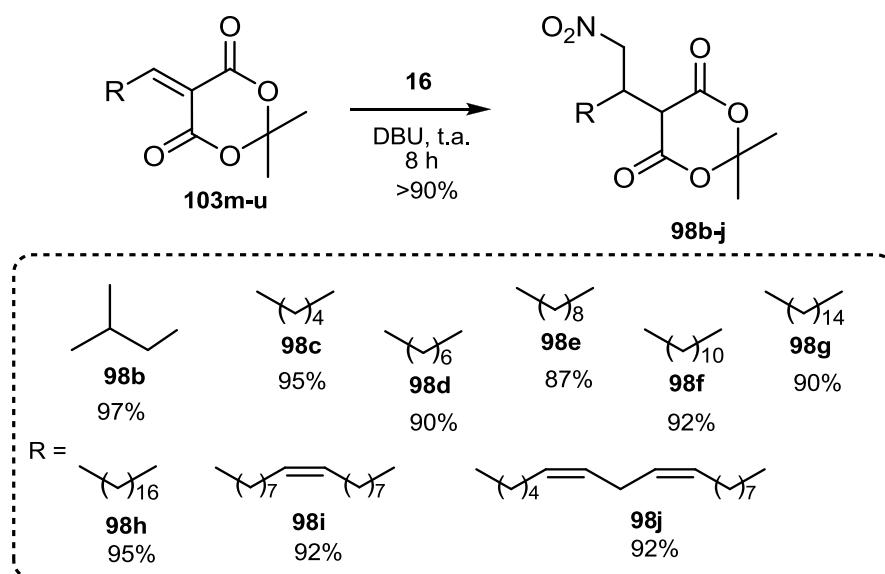
O espectro obtido imediatamente após a lavagem da amostra com *n*-hexano a frio (Figura 36, B), apresentou os mesmos sinais observados em A, porém em proporções completamente diferentes. Esta inversão poderia ser associada a um possível deslocamento do equilíbrio *ceto-enólico*, uma vez que a lavagem com solvente apolar poderia favorecer a presença da forma *enólica* no precipitado, aumentando sua proporção no meio. Esta mesma amostra foi mantida no solvente deuterado para aquisição de um novo espectro de RMN  $^1\text{H}$  após um período de 24 horas (Figura 36, C). Conforme pode ser observado, novamente o tripleto é o sinal majoritário desta região no espectro, indicando um possível reestabelecido em favor da forma *ceto* em solução. Além destes experimentos, espectros de RMN  $^1\text{H}$  do composto **103r** nos solventes  $\text{C}_6\text{D}_6$  e  $\text{CD}_3\text{CN}$  foram adquiridos a fim de comparar o comportamento da amostra em meios de diferentes polaridades. Entretanto, nestes novos experimentos realizados não foi possível observar um deslocamento pronunciado do equilíbrio *ceto-enólico*, mantendo-se as mesmas proporções entre os isômeros tanto em  $\text{CDCl}_3$  quanto em  $\text{C}_6\text{D}_6$  e  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

De posse dos alquilidenos **103m-v**, a transformação destes intermediários nos nitroésteres graxos propostos a partir da adição de nitrometano (**16**) aos aceptores **103** na presença de HT e EtOH foi realizada (Esquema 56). Entretanto, a partir das análises do bruto reacional obtido sob estas condições, não foi possível detectar a formação do produto esperado, sendo recuperada uma mistura complexa de materiais.



**Esquema 56** – Tentativa de síntese bicomponente de **68I** na presença de HT a partir do alquilideno **103n**.

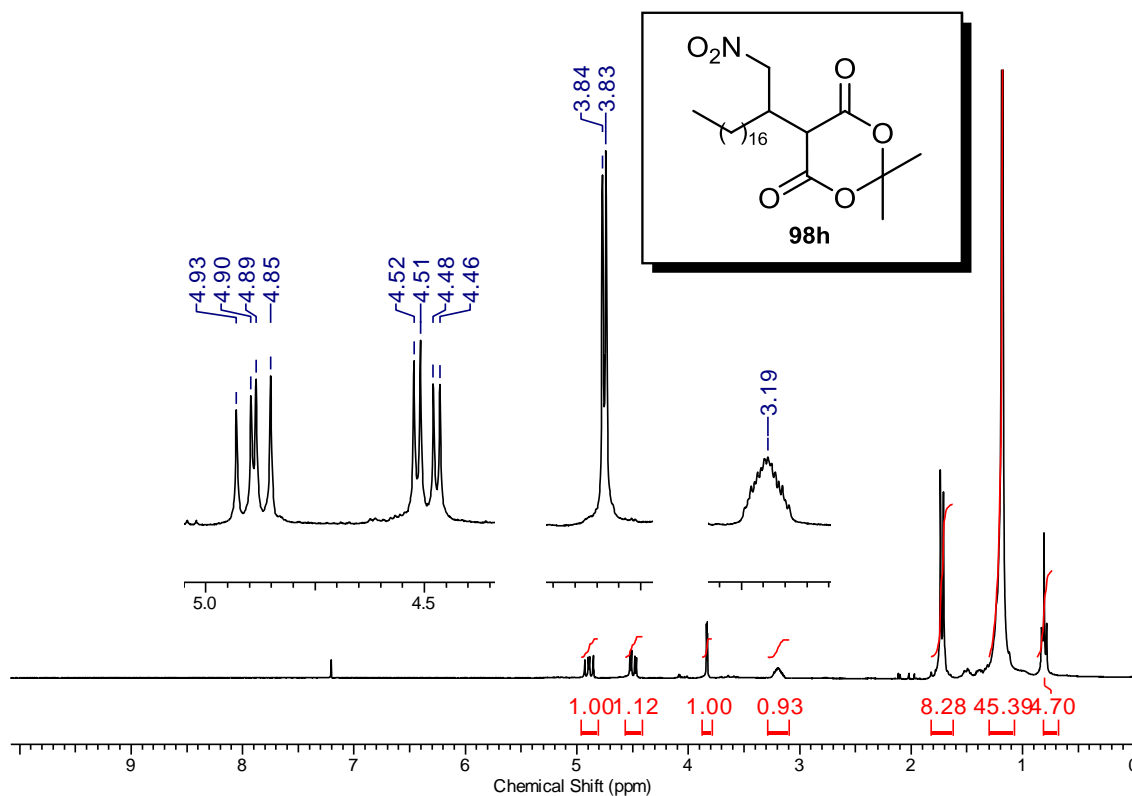
Este comportamento já havia sido observado nos estudos voltados à síntese da Pregabalina. Da mesma forma como o realizado anteriormente, os alquilidenos **103m-u** foram então submetidos à reação de adição conjugada de **16**, na presença de DBU, para o isolamento dos adutos de Michael alifáticos **98**, que foram isolados em rendimentos acima de 90% seguindo procedimento descrito na literatura (Esquema 57).<sup>5</sup>



**Esquema 57** – Síntese dos adutos de Michael alifáticos **98b-j**.

A conversão dos alquilidenos **103m-v** nos respectivos adutos de Michael **98a-j** foi confirmada pelas análises de RMN <sup>1</sup>H, onde se pode observar a presença de duplos-dubletos na região de 4,5-5,0 ppm, característicos dos hidrogênios α-NO<sub>2</sub>, além do dubleto em 3,9 ppm atribuído ao hidrogênio α-carbonilas, confirmando assim a incorporação do nitrometano à estrutura do acceptor alquilideno (Figura 37). Estes intermediários, entretanto, não puderam

ser purificados pelos métodos cromatográficos usualmente empregados em laboratório, uma vez que se mostraram instáveis frente a tentativas de purificação por cromatografia em coluna.

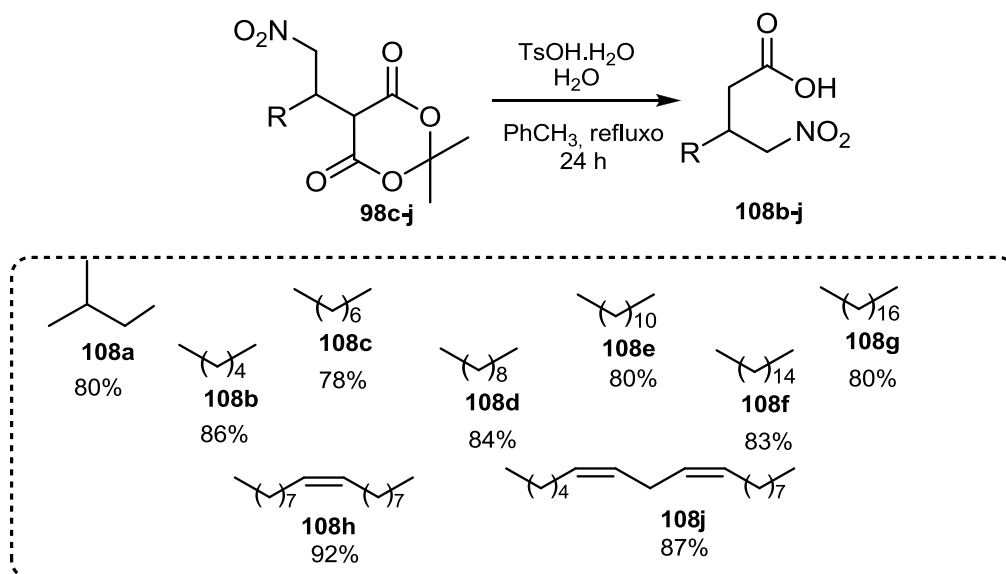


**Figura 37** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do bruto reacional aduto **98h**.

Embora tentativas para a conversão do aduto de Michael alifático no respectivo nitroéster tenham sido realizadas anteriormente, a combinação destes compostos com o catalisador HT não levou ao isolamento dos nitroésteres propostos em rendimentos desejáveis. Outros sistemas catalíticos investigados em substituição a HT forneceram uma mistura dos produtos monoéster **68k** e diéster **66k**, que se mostraram inseparáveis nas condições cromatográficas testadas (Tabela 8, p. 61). Em vista destes resultados, a obtenção do derivado nitroácido **108** mostrou ser uma alternativa eficiente para a síntese dos aminoácidos  $\beta$ -alquil-substituídos com cadeias graxas, assim como na síntese da (+/-)-Pregabalina (**4**) descrita no Capítulo 1 deste trabalho.

A transformação dos demais adutos alifáticos **98c-j** nos respectivos nitroácidos graxos **108b-j** a partir desta metodologia foi realizada com sucesso,

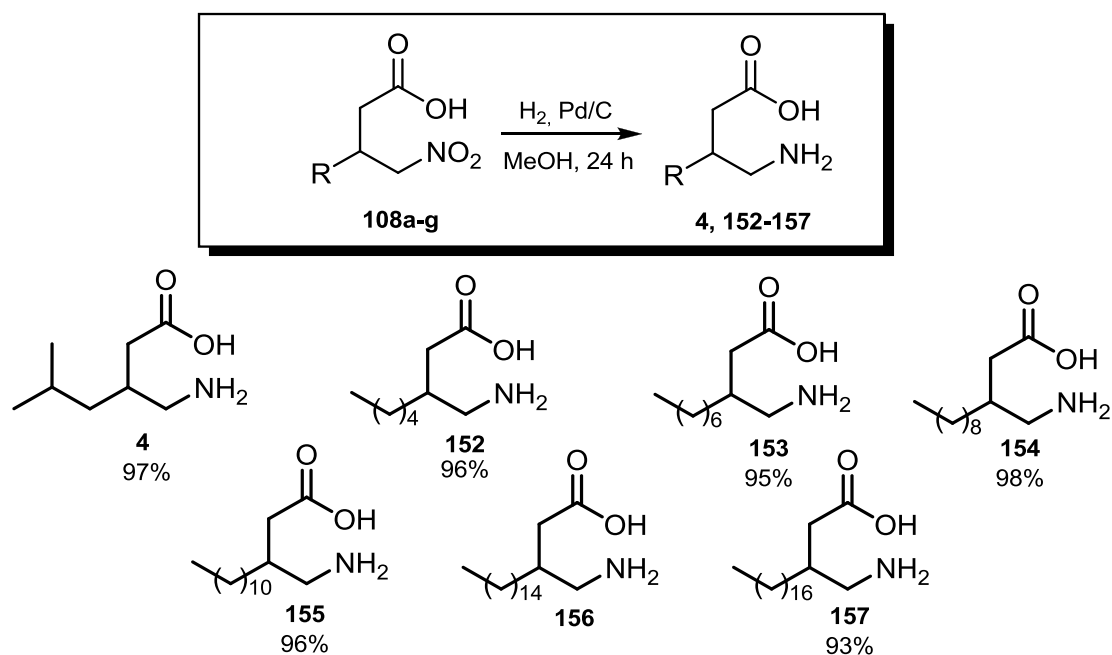
levando ao isolamento produtos de interesse em bons rendimentos (Esquema 58).



**Esquema 58** – Síntese dos nitroácidos graxos **108b-j**.

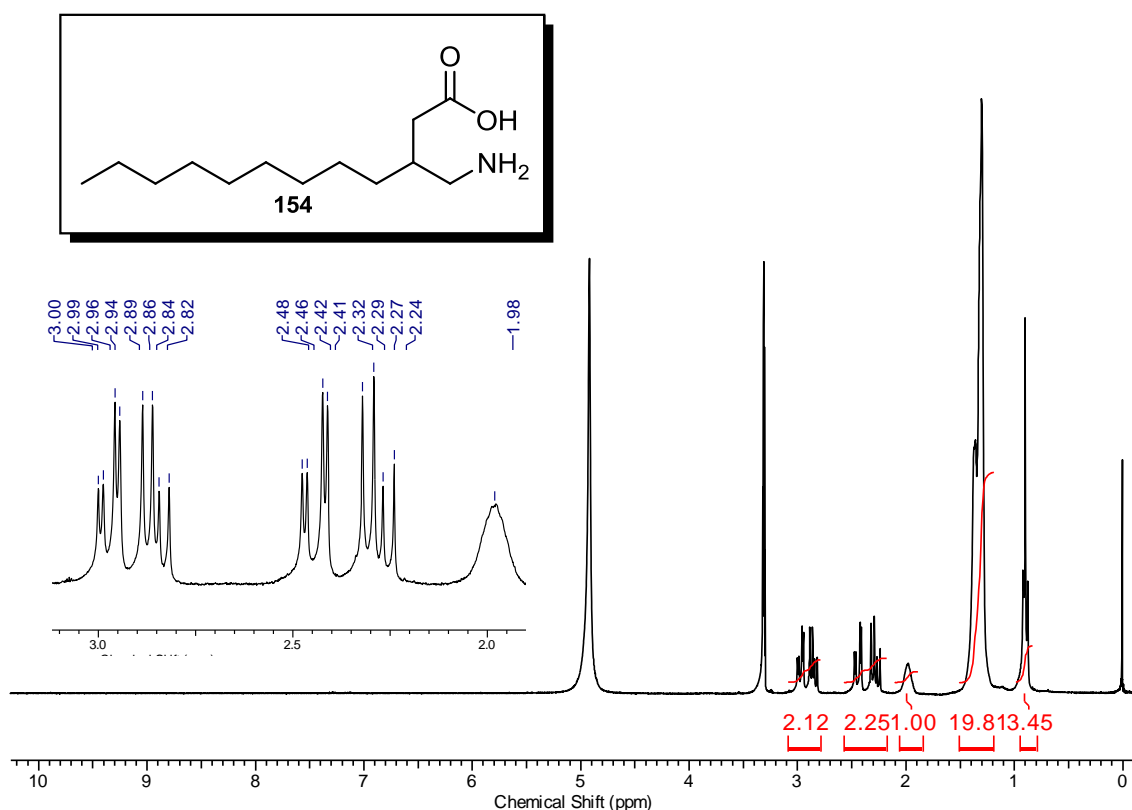
Os nitroácidos graxos derivados de cadeias alquílicas saturadas (**108b-g**) foram submetidos às mesmas condições de redução empregadas na obtenção da Pregabalina. As reações foram conduzidas em reator apropriado, sob 1 atmosfera de hidrogênio em MeOH por 24 horas. Após este período, a remoção do catalisador por filtração em Celite deu acesso aos novos aminoácidos graxos **152-157**, que foram isolados em rendimentos superiores a 90% (Esquema 59).





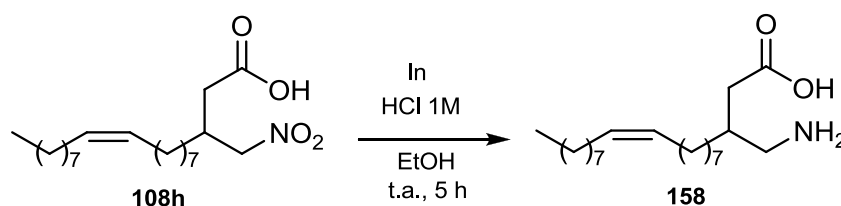
**Esquema 59** – Síntese dos aminoácidos **4**, **152-157**.

Um único derivado alifático apresentou comportamento diferenciado a seus homólogos. O aminoácido **156**, derivado do aldeído palmítico não solubilizou em MeOH, solvente utilizado para a filtração dos demais compostos. Outros solventes orgânicos foram testados, tais como EtOH, AcOEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, PhCH<sub>3</sub>, THF, *i*PropOH, *t*ButOH, hexano e pentano. Nenhum dos solventes investigados foi eficiente para remoção do aminoácido, que permaneceu majoritariamente preso à Celite. Os demais aminoácidos foram submetidos às técnicas de caracterização adequadas e tiveram sua identidade química confirmada, como pode ser observado no espectro representativo desta classe, para o aminoácido **154** mostrado na Figura 38.



**Figura 38** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do aminoácido **154**.

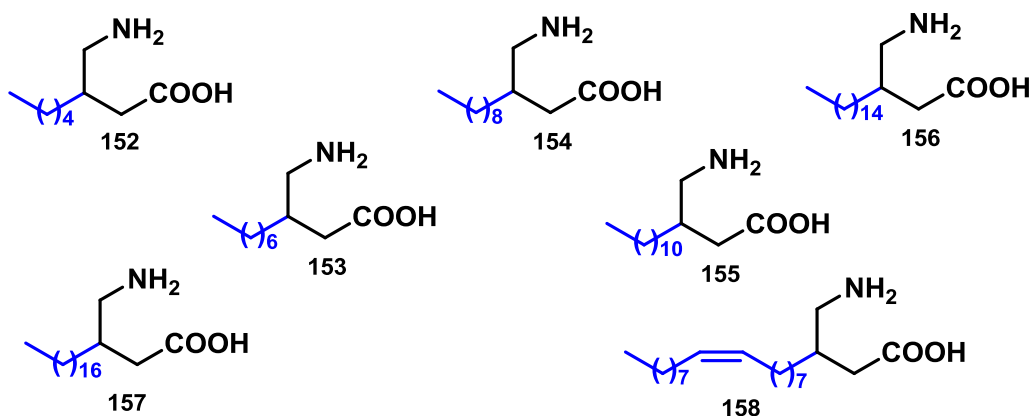
A redução dos nitroácidos graxos **108h-k**, derivados de aldeídos insaturados, foi investigada seguindo procedimento descrito na literatura, empregando Índio (0) como catalisador (Esquema 60).<sup>142</sup> A partir do acompanhamento do curso da reação por Cromatografia Camada Delgada (CCD) o consumo do material de partida pode ser visualizado após 5 horas de reação. Entretanto o aminoácido oleico **158** possivelmente formado não se mostrou solúvel nos solventes testados em laboratório. Por esta razão, a caracterização do composto isolado foi realizada inicialmente por IV. Além disso, as análises de CHN foram encaminhadas e até a obtenção deste resultado para confirmação da formação do produto, a redução dos demais nitroácidos insaturados foi suspensa.



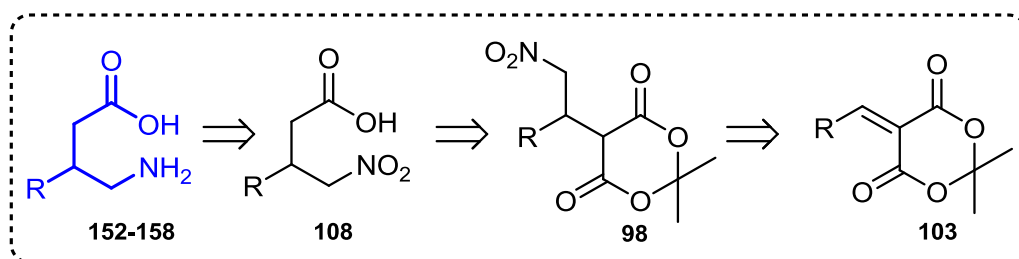
**Esquema 60** – Redução seletiva de  $-\text{NO}_2$  sob catálise de In.

### 3.4 Considerações finais do capítulo

Os estudos direcionados à síntese de novos derivados lipofílicos de GABA resultaram na síntese de novos  $\beta$ -alquil- $\gamma$ -aminoácidos **152-158** de maneira eficiente.



Embora o planejamento sintético inicial, envolvendo a preparação multicomponente de nitroésteres  $\beta$ -alquil-substituídos como intermediários para a obtenção dos aminoácidos não tenha se mostrado aplicável em virtude dos baixos rendimentos obtidos para derivados alifáticos, uma rota alternativa de síntese em etapas foi desenvolvida. A preparação dos  $\gamma$ -nitroácidos **108**, obtidos a partir dos precursores **98** e **103** deu acesso aos aminoácidos de maneira eficiente, em 4 etapas reacionais e em bons rendimentos.



Os estudos de atividade biológica dos novos  $\gamma$ -aminoácidos- $\beta$ -alquil-substituídos com cadeias alifáticas propostos neste trabalho como promissores candidatos a atuação junto a desordens do SNC encontram-se em andamento, em uma colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Diogo Losch de Oliveira, do Instituto de Ciências Básicas e da Saúde desta universidade.

---

***Capítulo 4: Síntese assimétrica de  $\gamma$ -nitroésteres***

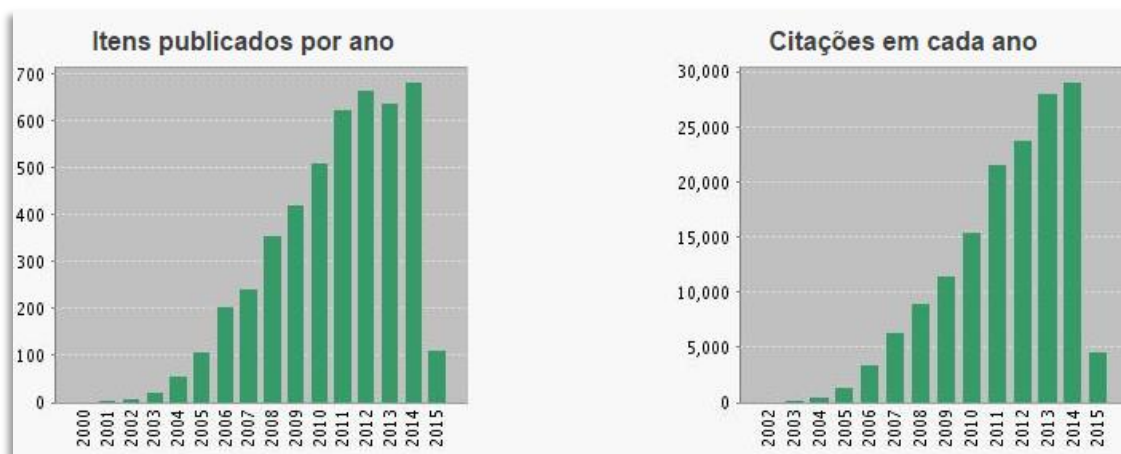
---

## 4.1 Introdução

A busca por metodologias capazes de realizar transformações químicas altamente estereosseletivas, para reproduzir o desempenho da natureza na construção assimétrica de ligações C-C, permanece ainda como um dos maiores desafios para os químicos sintéticos.<sup>143</sup>

Uma das ferramentas mais estudadas atualmente para esta finalidade envolve o uso de organocatalisadores, conceitualmente definidos como compostos constituídos apenas por moléculas orgânicas, sem a participação de metais, que em vista de sua eficiência na síntese de compostos opticamente ativos compõe um dos pilares da catálise assimétrica juntamente com a catálise metálica e a biocatálise.<sup>144</sup>

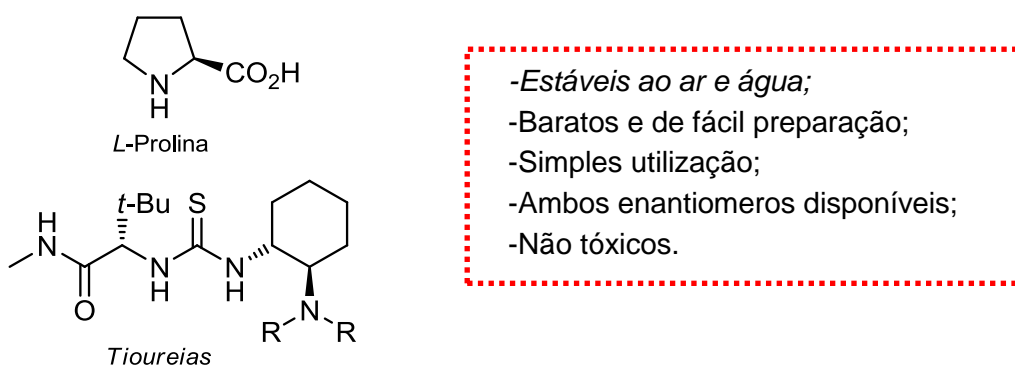
As pesquisas envolvendo a organocatálise tem se mostrado uma área extremamente dinâmica, com muitos estudos voltados ao design de novos catalisadores, bem como à compreensão dos mecanismos de ativação envolvidos na formação de moléculas enantiomericamente puras, o que provocou uma verdadeira revolução na química orgânica sintética nas últimas duas décadas, refletindo um exponencial aumento de publicações e citações envolvendo o tema (Figura 39).<sup>145,146</sup>



**Figura 39** – Número de publicações e citações em consulta a *Web of Science* com a palavra-chave “Organocatálise” (dados consultados em 25/03/2015).

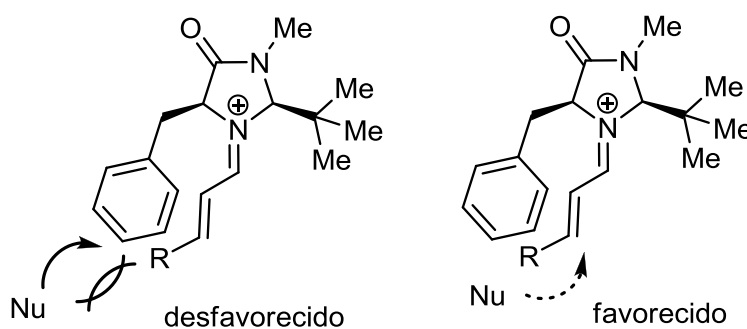
A introdução do termo “organocatálise” na literatura a partir dos trabalhos independentes de MacMillan<sup>147</sup> e de Barbas, Lerner e List,<sup>148</sup> que

foram publicados praticamente simultaneamente contribuiu de maneira pontual para a definição desta nova área de pesquisa, chamando a atenção da comunidade científica. Desde então, a possibilidade de aplicações dos organocatalisadores em diversas transformações orgânicas e as vantagens econômicas, ambientais e de facilidade operacional inerentes ao uso deste tipo de catálise assimétrica tem atraindo cada vez mais pesquisas na área (Figura 40).



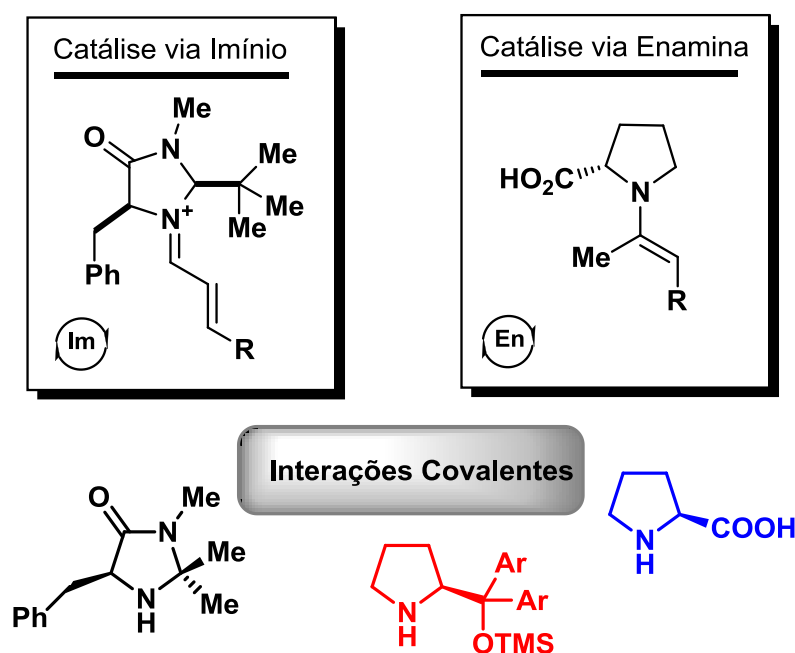
**Figura 40** – Exemplos de organocatalisadores e algumas vantagens descritas para o uso de organocatálise.

A maioria dos modelos de indução assimétrica propostos nos estudos que exploram o uso de organocatalisadores racionaliza a obtenção preferencial de um enantiômero em função da diferenciação energética provocada por interações estéricas entre os substituintes do catalisador e o substrato (Figura 41). Consequentemente, apenas os estados de transição que evitem este tipo de interação repulsiva desestabilizante são cineticamente viáveis, resultando na formação seletiva de um dos enantiômeros em detrimento ao outro.



**Figura 41** – Modelo de indução assimétrica em transformações enantiosseletivas.

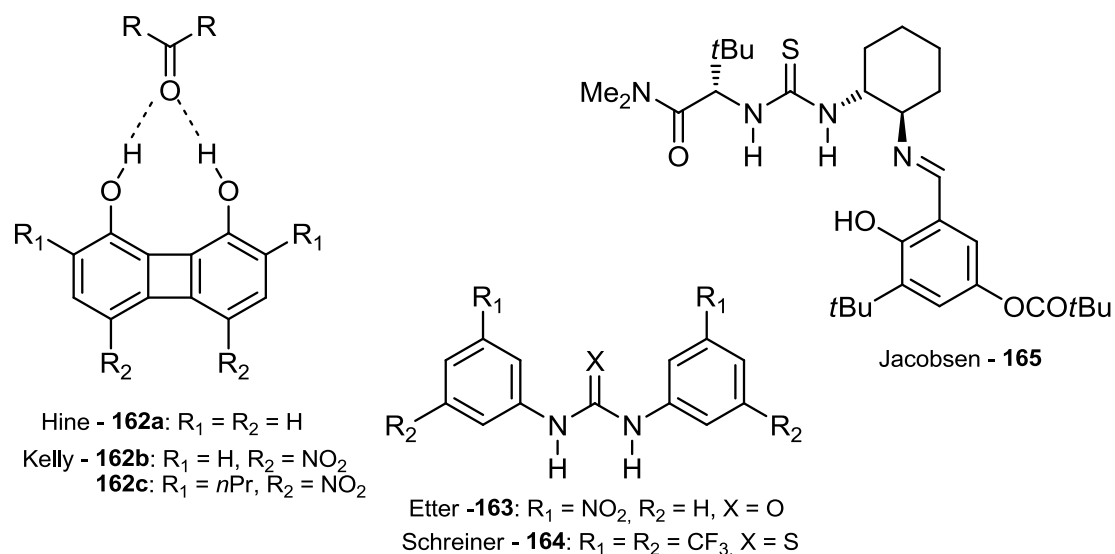
A indução assimétrica controlada por interações estéricas é altamente dependente da distância entre os substratos, uma vez que pequenas reorganizações estruturais podem aliviar esta repulsão, diminuindo assim o nível de estereodiferenciação.<sup>149</sup> Por esta razão, este elemento de stereocontrole é altamente eficiente em sistemas catalíticos que envolvam a formação de ligações covalentes entre o catalisador e o substrato. O exemplo clássico deste modo de ativação é a catálise via imínio ou enamina, promovida principalmente pela *L*-Prolina e derivados (Figura 42).<sup>150</sup>



**Figura 42** – Exemplos de organocatalisadores que atuam via formação de ligações covalentes.

Por outro lado, interações do tipo não covalentes são geralmente mais fracas, menos dependentes da distância e por consequência menos direcionais. Em complexos formados entre catalisador e substrato por apenas uma interação não covalente, as orientações geométricas do substrato em relação ao catalisador podem ser energeticamente semelhantes, resultando, portanto, em uma perda de seletividade. O planejamento de catalisadores capazes de atuar através de múltiplas interações não covalentes atuando de maneira cooperativa pode, a princípio, implementar esta falta de rigidez estrutural, necessária para atingir altos níveis de indução assimétrica (Figura

43).<sup>151152</sup> Neste tipo de catálise, a ativação por múltiplas ligações de hidrogênio está entre as mais estudadas, especialmente envolvendo o uso de uréias e tioureias quirais.<sup>153</sup>



**Figura 43** – Exemplos de organocatalisadores que atuam via formação de interações não covalentes.

Estudos pioneiros realizados pelo grupo de Hine e colaboradores nos anos 80 relataram o uso do bisfenilenodiol **162a** como catalisador na ativação de epóxidos frente à adição de nucleófilos, com atividades catalíticas superiores ao uso de fenóis. Este aumento de atividade catalítica foi atribuído à capacidade de múltipla doação de hidrogênio de **162**.<sup>154</sup> Em meados de 1990, Kelly e colaboradores exploraram e ampliaram este conceito, desenvolvendo uma série de novos bisfenilenodíolos (**162b,c**), que foram exitosamente aplicados em reações de Diels-Alder (Figura 43).<sup>155</sup>

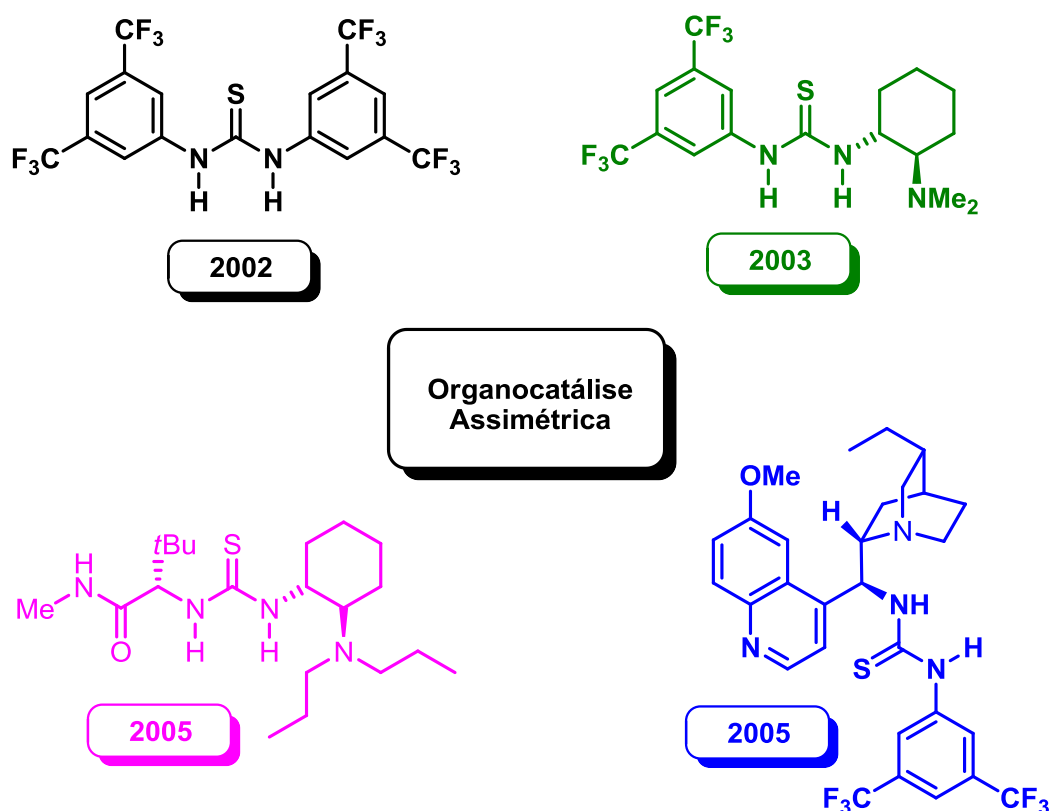
Em uma série de estudos relacionados à formação de co-cristais por ligações de hidrogênio, Etter e colaboradores descobriram a habilidade de diaril uréias como **163**, substituídas com grupos retiradores de elétrons em formar co-cristais com uma variedade de bases de Lewis como compostos nitroaromáticos, éteres, cetonas e sulfóxidos, inspirando as investigações acerca do uso de ureias como organocatalisadores.<sup>156</sup>

Adicionalmente, em estudos voltados aos compostos carbonílicos, Schreiner e colaboradores desenvolveram uma ampla variedade de catalisadores tioureias, como **164**, por exemplo, que demonstrou alta atividade



catalítica em reações de Diels-Alder.<sup>157</sup> Entretanto, foi a partir dos trabalhos desenvolvidos por Jacobsen e colaboradores, publicados a partir dos anos 2000 na aplicação de tioureias **165**, que a química dos organocatalisadores ureias e tioureias teve grande prospecção.<sup>158</sup> O grupo de Jacobsen desenvolveu uma série de organocatalisadores ureia e tioureia contendo uma base de Schiff em sua estrutura, aplicadas em reações de Strecker e Mannich assimétricas.<sup>159</sup>

A inserção de funcionalidades capazes de ativar tanto centros eletrofílicos quanto nucleofílicos, mimetizando a bifuncionalidade exercida naturalmente pelas enzimas, promoveu o uso de ureias e tioureias como organocatalisadores bifuncionais,<sup>160</sup> dando acesso a novos sistemas catalíticos quirais, capazes de executar transformações químicas de maneira eficiente e altamente estereosseletivas (Figura 44).<sup>161</sup>

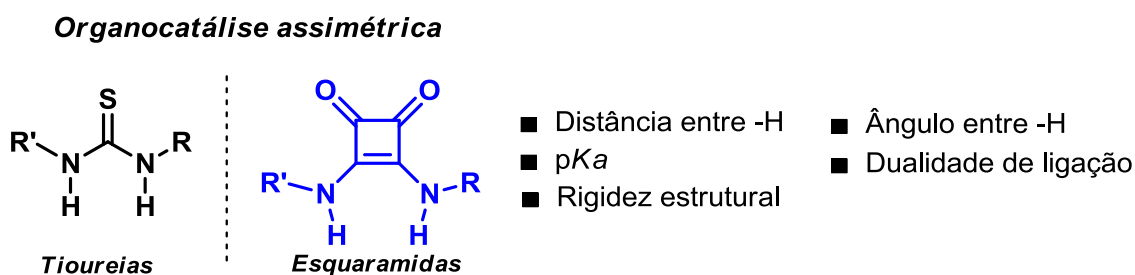


**Figura 44** – Exemplos da diversidade estrutural de organocatalisadores tioureias aplicados em síntese assimétrica.

A grande maioria dos organocatalisadores apresenta uma estrutura híbrida entre os catalisadores desenvolvidos inicialmente por Curran, Etter e

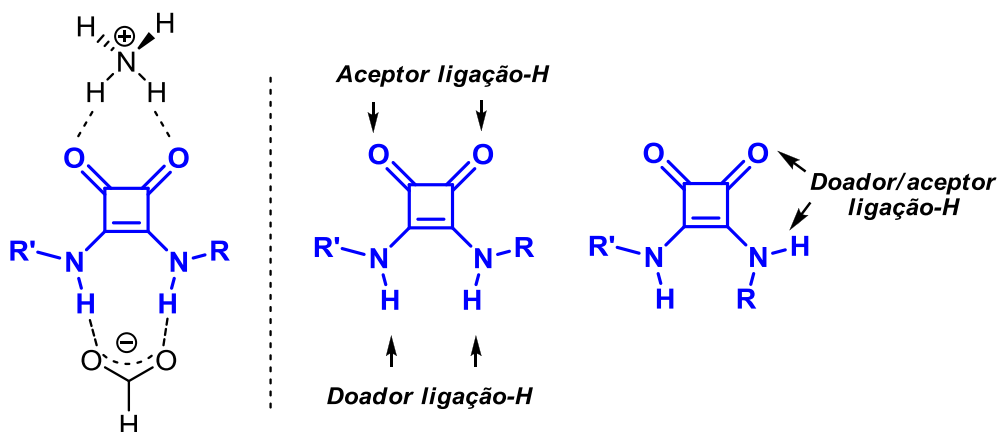
Schreiner. As principais modificações são a inserção de substituintes aromáticos em um dos nitrogênios da ureia/tioureia, relacionadas a um aumento de rigidez estrutural e capacidade de doação de hidrogênio; além da inserção de um substituinte quiral ligado ao outro nitrogênio, com propriedades básicas de Lewis. O número expressivo de trabalhos encontrados na literatura investigando o uso destes catalisadores nas mais variadas transformações orgânicas reflete a importância e aplicabilidade da organocatálise por tioureias em síntese assimétrica.

Recentemente, o trabalho conduzido por Rawal e colaboradores no desenvolvimento de bis-amidas derivadas do ácido esquárico, as esquaramidas, incluiu uma nova classe de organocatalisadores capazes de induzir assimetria por dupla ligação de hidrogênio (Figura 45).<sup>162</sup>



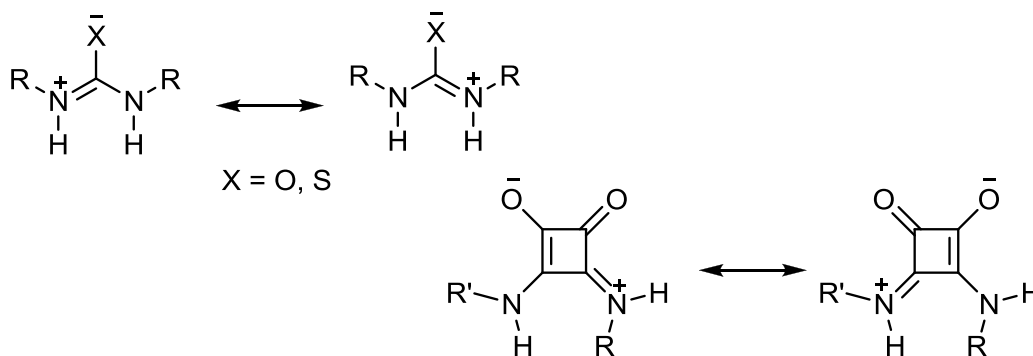
**Figura 45** – Principais diferenças entre tioureias e esquaramidas.

A primeira grande diferença entre as esquaramidas e suas análogas tioureias é a dualidade na interação com ânions e cátions. Enquanto as tioureias apresentam grande afinidade por sítios aniônicos, sua habilidade em reconhecer cátions é limitada. Por outro lado, as esquaramidas apresentam a capacidade de interagir tanto com ânions através dos N-H's quanto com sítios catiônicos pelos pares de elétrons dos oxigênios presentes neste grupo funcional (Figura 46).<sup>163</sup> A capacidade de reconhecimento catiônico é teoricamente explicado pelo “aumento do caráter aromático” do anel de quatro membros quando complexado. Além disso, as esquaramidas apresentam dois sítios que podem atuar como doadores de ligação de hidrogênio (N-H) e dois aceptores de ligação de hidrogênio, sendo também citadas na literatura como bifuncionais neste parâmetro. Conforme ilustrado na Figura 46, há três possíveis modos de interação entre as esquaramidas e os substratos.



**Figura 46** – Dualidade de ligação das esquaramidas.

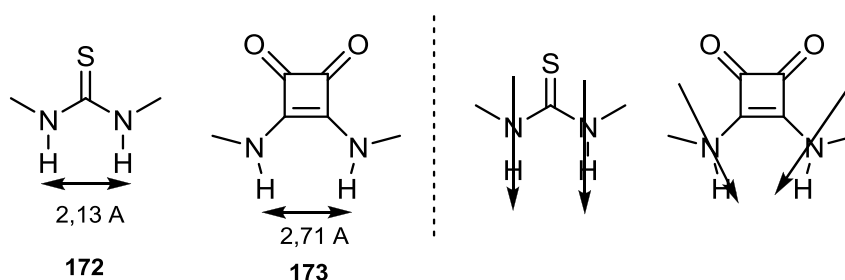
As esquaramidas, assim como suas análogas tioureias são estruturalmente rígidas. São derivados nitrogenados do ácido esquárico, consideradas como amidas vinílogas, enquanto que tioureias são consideradas como tioamidas normais. Ambas apresentam a possibilidade de deslocalização dos pares de elétrons do átomo de nitrogênio, restringindo a rotação em torno da ligação C-N (Figura 47).



**Figura 47** – Estruturas de ressonância de Ureia/Tioureia e Esquaramidas.

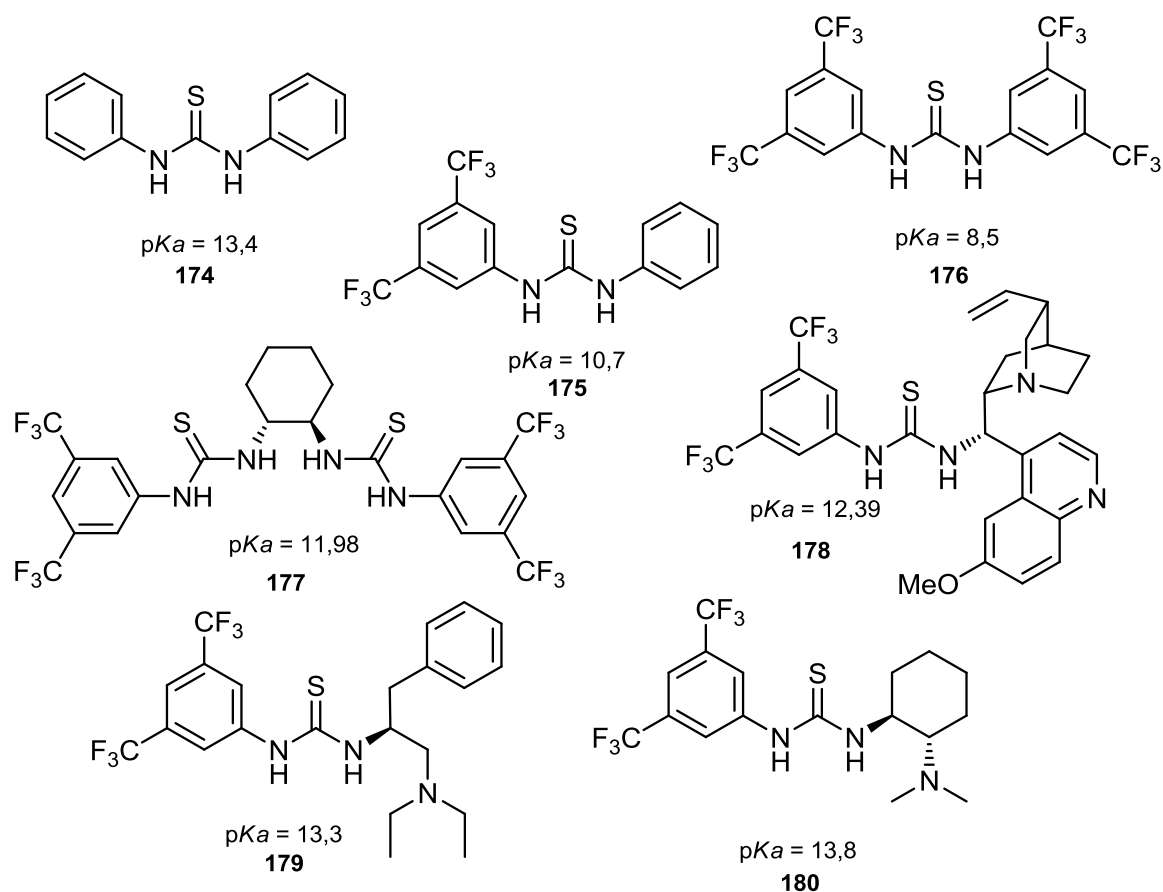
Entretanto, apenas nas esquaramidas a deslocalização eletrônica pode ocorrer conjugada ao sistema ciclobuteno, que é considerado parcialmente aromático por estudos computacionais.<sup>164</sup> Conseqüentemente, uma maior restrição conformacional pode ser observada na estrutura das esquaramidas, alinhando os grupos carbonila e amino em um esqueleto coplanar.

Outra diferença marcante entre esquaramidas e tioureias é a relevante distância entre os grupamentos N-H. Em trabalhos recentes, Takemoto<sup>165</sup> e Rawal investigaram as distâncias inter grupos N-H na dimetilureia (**172**) e na *N,N*-dimetilesquaramida (**173**, Figura 48). Os resultados reportados pelos autores indicaram uma distância cerca de 30% maior para a esquaramida. Nos estudos realizados por Rawal, a estrutura cristalina da esquaramida mostra uma distância de 2,85 Å entre os hidrogênios ácidos da estrutura, muito próximo ao valor estimado nos cálculos. Além disso, a geometria cíclica de quatro membros da estrutura das esquaramidas induz uma variação convergente de cerca de 6° no ângulo das ligações N-H.



**Figura 48** – Diferenças estruturais observadas entre Tioureias e Esquaramidas.

Estas propriedades únicas observadas na estrutura das esquaramidas podem dar origem a uma maior linearidade nas ligações de hidrogênio, levando a diferentes propriedades de ligação no estado de transição e conseqüentemente, resultando em maiores induções assimétricas nas transformações enantiosseletivas organocatalisados por esquaramidas.<sup>166</sup> Recentemente, um estudo comparativo dos  $pK_a$ 's de tioureias e esquaramidas em DMSO foi realizado pelo grupo de Li e Cheng.<sup>167</sup> As tioureias estudadas apresentaram variações de  $pK_a$ 's entre 8,5-13,8 que se mostraram diretamente relacionadas com as modificações estruturais dos catalisadores (Figura 49).



**Figura 49** – Diferentes  $pK_a$ 's tioureas **174-180** em DMSO.

As esquaramidas **181-197** (Figura 50) investigadas pelos autores apresentaram de maneira geral, maior habilidade em atuar como doadores de H, uma vez que os valores de  $pK_a$ 's observados experimentalmente para todas as análogas esquaramidas foram cerca de 1 a 2 unidades de  $pK_a$  mais baixos (Tabela 12).

**Tabela 12** – Comparação  $pK_a$ 's Tioureas e Esquaramidas em DMSO

Entrada	Tiourea	$pK_a$	Esquaramida	$pK_a$
1	<b>174</b>	13,4	<b>181</b>	12,4
2	<b>175</b>	10,7	<b>182</b>	10,5
3	<b>176</b>	8,5	<b>183</b>	8,3
4	<b>177</b>	11,9	<b>197</b>	10,7
5	<b>178</b>	12,3	<b>192</b>	10,5
6	<b>179</b>	13,3	<b>187</b>	11,5
7	<b>180</b>	13,8	<b>189</b>	11,8

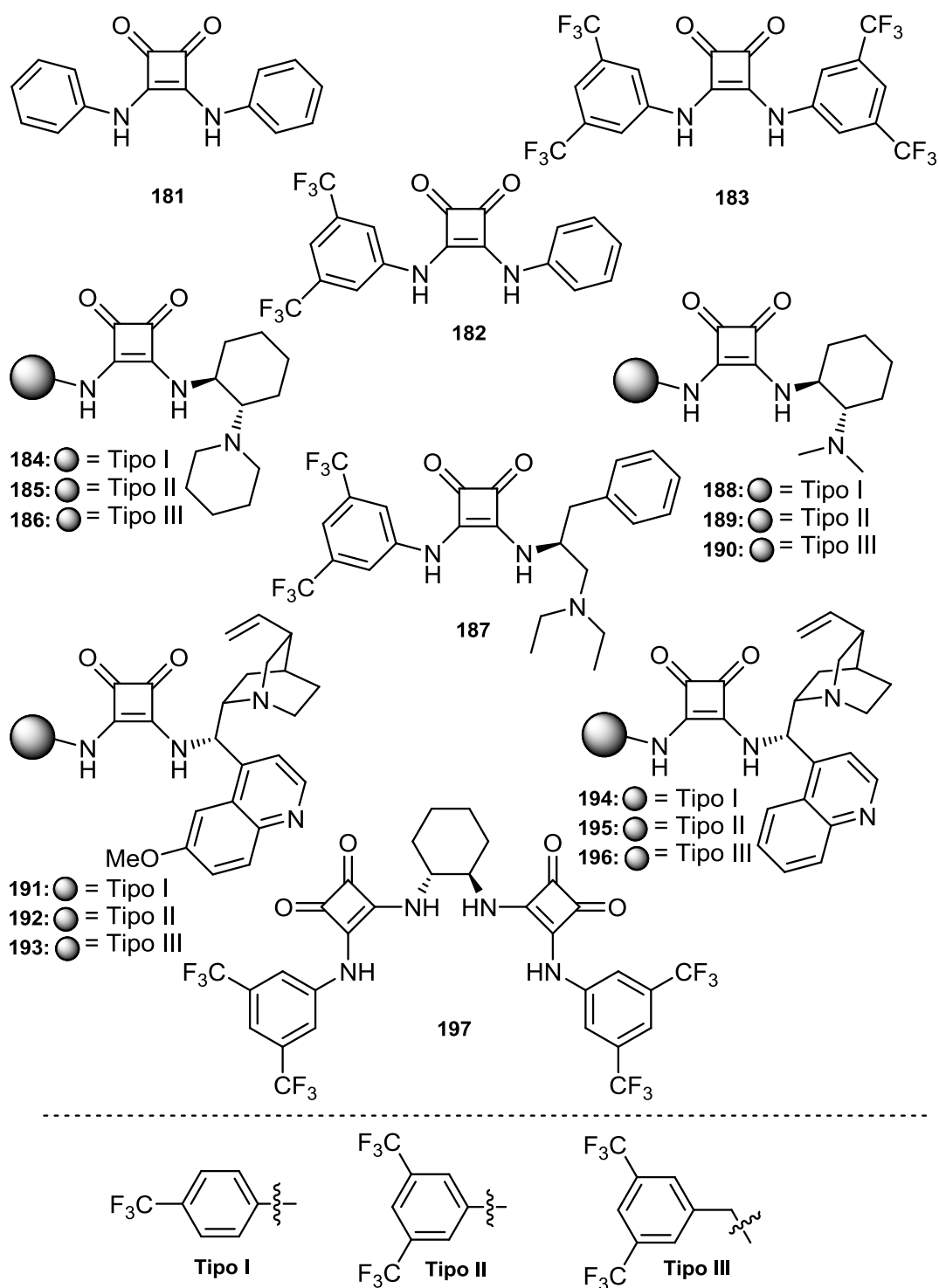
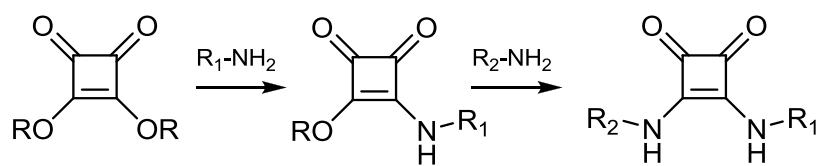


Figura 50 – Esquaramidas 181-197 estudadas.

Outra vantagem adicional das esquaramidas é a facilidade de obtenção destes compostos. A primeira etapa envolve sucessivas reações de substituição entre o dimetil ou dietil esquarato com as aminas apropriadas. Na

maioria dos casos, o produto precipita no meio reacional, dispensando procedimentos de purificação por cromatografia (Esquema 61).



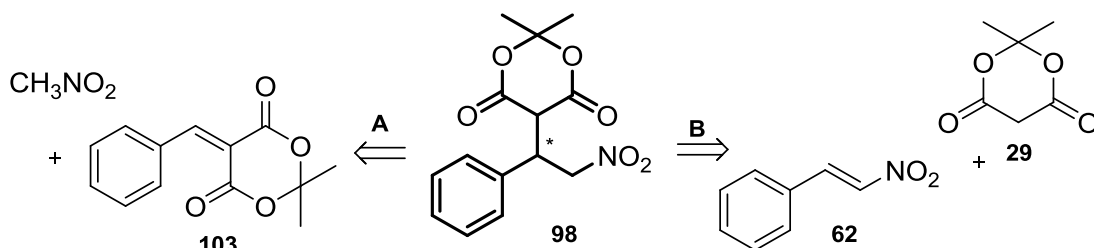
R = Me ou Et

**Esquema 61** - Representação geral da obtenção de esquamidas.

Conforme discutido anteriormente, muitos estudos voltados à síntese de  $\gamma$ -aminoácidos, como Baclofen, Fenibut e Pregabalina de maneira assimétrica utilizam as reações de adição de compostos 1,3-dicarbônicos à olefinas ativadas como modelo de investigação, especialmente empregando organocatalisadores quirais para o controle da formação dos centros assimétricos.

Os estudos realizados durante a execução deste trabalho demonstraram que o emprego de ácido de Meldrum (**29**) como componente 1,3-dicarbônico apresenta vantagens em relação a malonatos, cetoésteres ou 1,3-dicetonas. Estas vantagens incluem principalmente, a obtenção direta de  $\gamma$ -nitroésteres através de um processo do tipo *dominó*, sem a necessidade de etapas adicionais para hidrólise e descarboxilação.

Entretanto, poucos trabalhos reportam estudos envolvendo ácido de Meldrum (**29**) como nucleófilo ou ilideno derivados **103** como aceptores na obtenção de adutos **98** como precursores sintéticos para obtenção dos  $\gamma$ -nitroésteres de maneira assimétrica (Esquema 62).

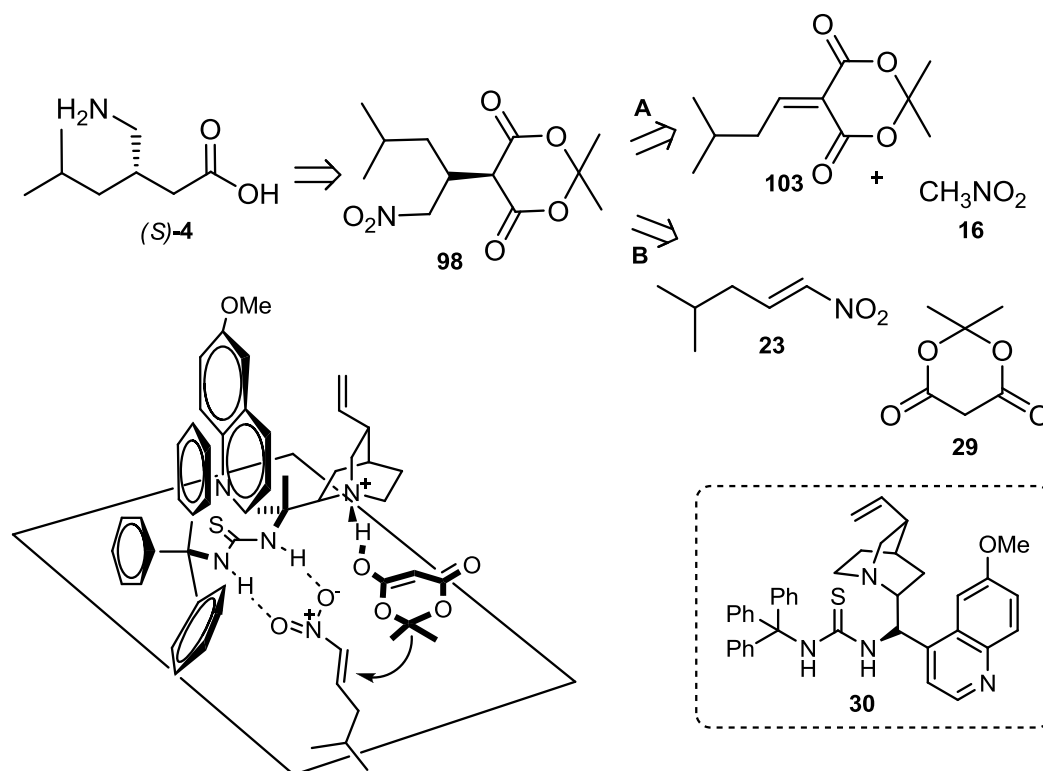


**Esquema 62** – Aduto quiral **98** e seus precursores.

Independentemente da rota utilizada para a síntese de **98**, tanto em A quanto em B, a adição conjugada leva à formação de um centro assimétrico, sendo, portanto as etapas onde se podem investir esforços para o desenvolvimento de metodologias que levem à formação preferencial de um dos enantiômeros.

De acordo com as buscas realizadas na literatura, até o momento, apenas os trabalhos de Koskinen, Baran e Ellman reportaram investigações empregando o ácido de Meldrum (**29**) como nucleófilo em adições conjugadas organocatalisadas para a síntese assimétrica da Pregabalina (**4**).

Conforme discutido anteriormente, Koskinen explorou o uso do organocatalisador **30**, tanto para a adição de  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  ao alquilideno **103** quanto para a adição de **29** à olefina **23** (Esquema 63).<sup>8</sup>



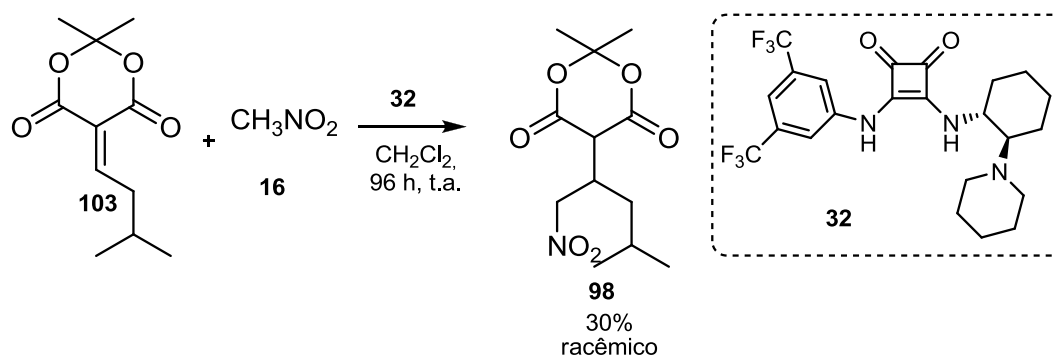
**Esquema 63** – Investigação da síntese assimétrica da Pregabalina (**4**) empregando **29** e organocatálise por tioureias.

Entretanto, os resultados obtidos pelos autores a partir de A, onde o alquilideno **103** é empregado como aceptor para a adição de **16** levou a obtenção do aduto **98** em excessos enantioméricos que variaram de 3,5%-21,4%, enquanto que a estereoindução na adição de **29** à olefina, em B,



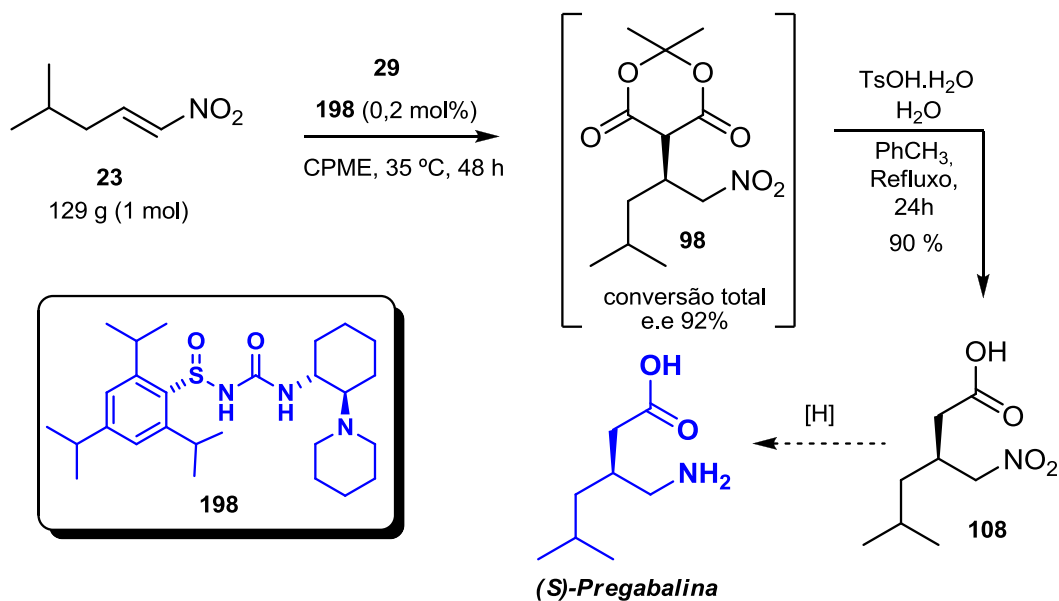
apresentou melhores resultados, 33-74% de excessos enantioméricos. Os autores propuseram um modelo de estado de transição, onde os hidrogênios ácidos do catalisador tioureia coordenam-se com o grupo nitro da olefina, por dupla ligação de hidrogênio e o sítio básico do biciclo coordena-se com o Meldrum, dirigindo o ataque nucleofílico de **29** na face *Re*, da *s-cis* olefina.

Os estudos conduzidos por Baran investigaram esta transformação sob organocatálise da esquaramida **32**, avaliando da mesma forma a obtenção de **4** via alquilideno e olefina.<sup>35</sup> Embora a esquaramida tenha apresentado atividade catalítica superior à tioureia estudada pelo grupo de Koskinen, levando tanto a rendimentos quanto a excessos enantioméricos superiores (Esquema 9, p. 17), o controle na adição de nitrometano (**16**) ao acceptor **103** não apresentou seletividade com o uso da esquaramida **32**, levando ao isolamento do composto na forma de racemato (Esquema 64).



Esquema 64 – Investigação da síntese assimétrica de **98** sob catálise de **32**

Ellman e colaboradores investigaram a síntese assimétrica de **98** na presença de uma sulfinilureia quiral **198**.<sup>103</sup> Neste trabalho, os autores reportam excelentes rendimentos e excessos enantioméricos para a adição assimétrica do ácido de Meldrum à olefina **23**, organocatalisada por **198** (Esquema 65). A adição reversa de nitrometano ao acceptor **103** também foi estudada, mas a exemplo dos resultados obtidos pelos grupos de Baran a Koskinen, os excessos enantioméricos não foram expressivos.



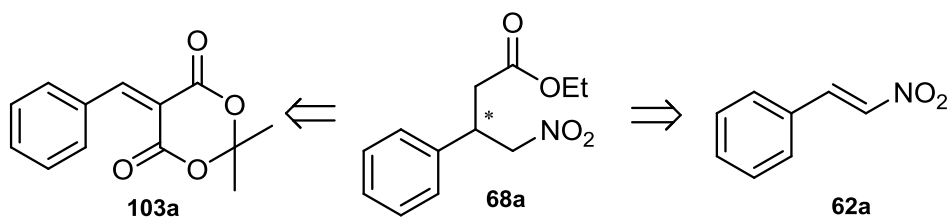
**Esquema 65** – Síntese assimétrica de **98** organocatalisada por sulfonilureia quiral **198**.

De acordo com os exemplos mostrados, poucos trabalhos são encontrados na literatura investigando reações de adição conjugada assimétricas envolvendo ácido de Meldrum na presença de organocatalisadores quirais. Em vista disso, decidimos investigar as reações assimétricas para a síntese do intermediário **98**, na presença de organocatalisadores tiourea e esquaramidas quirais.

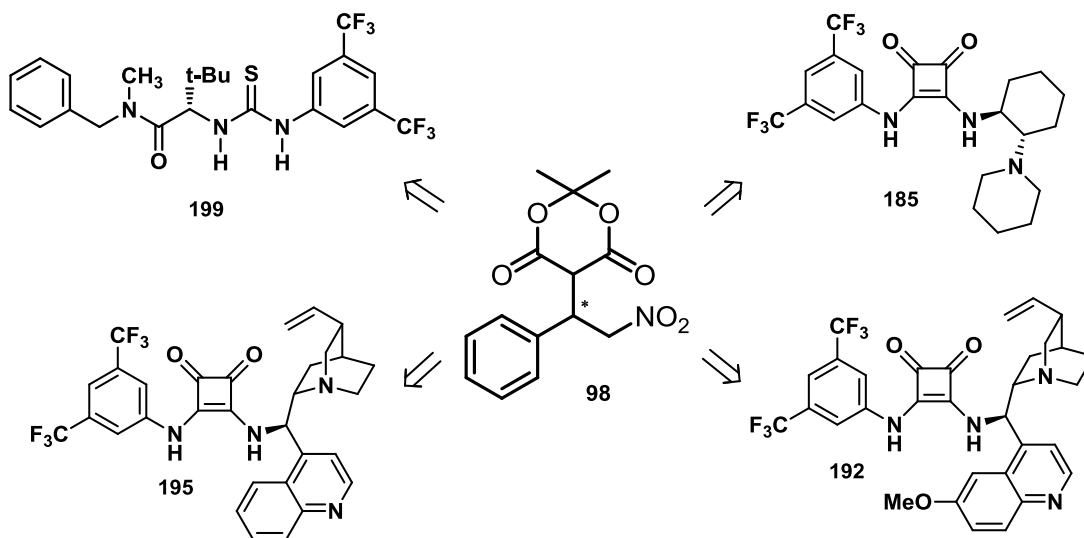
## 4.2 Objetivos

Em vista dos inúmeros trabalhos encontrados na literatura que exploram o uso de  $\gamma$ -nitroésteres quirais como precursores para a síntese assimétrica de  $\gamma$ -aminoácidos, e dos poucos relatos envolvendo ácido de Meldrum nestas transformações, são objetivos deste trabalho:

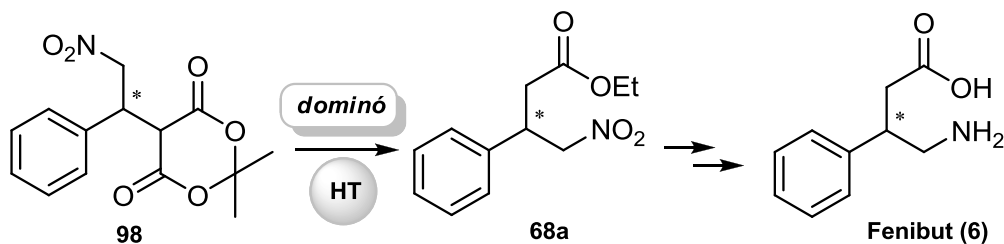
- Investigar a síntese assimétrica do  $\gamma$ -nitroéster **68a** a partir dos precursores alquilideno **103a** e olefina **62a**;



- Estudar o desempenho dos organocatalisadores tiourea e esquamidas quirais **189**, **192**, **195** e **198** para a síntese assimétrica de **94**;

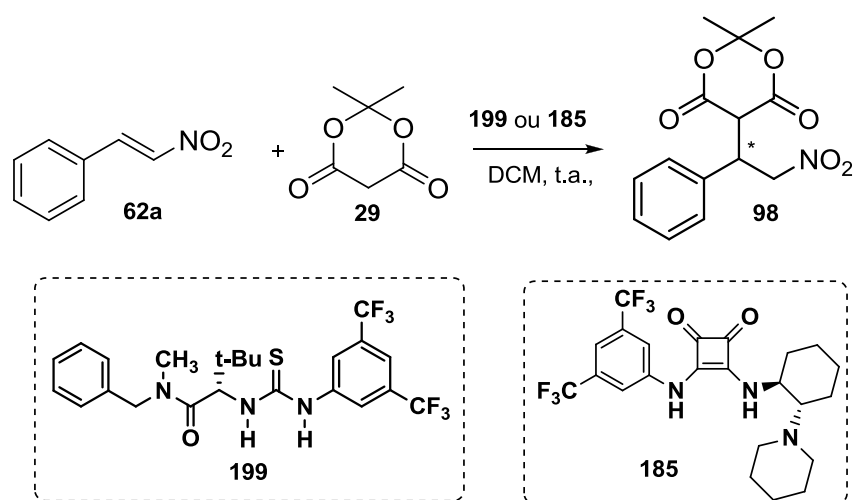


- Aplicar a metodologia na síntese assimétrica do (S)-Fenibut (**6**), explorando o processo *dominó* catalisado pela HT, que dá acesso ao  $\gamma$ -nitroéster **68** a partir de **94** de maneira direta.



### 4.3 Resultados e discussão

Em um primeiro momento, a adição do ácido de Meldrum (**29**) à nitroolefina **62a** foi investigada, na presença dos catalisadores disponíveis comercialmente tiourea **199** e esquaramida **185** (Esquema 66). Alguns parâmetros reacionais foram estudados a fim de definirmos o melhor protocolo experimental para a síntese assimétrica de **98**, como carga catalítica, solvente e uso de aditivos. Inicialmente, a variação de carga catalítica foi avaliada, sendo realizados experimentos com 5 mol% e 10 mol% de organocatalisador **199** e **185**, em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente a temperatura ambiente.



Esquema 66 - Adição conjugada assimétrica de **29** à olefina **62a**.

A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), detectando-se o consumo dos materiais de partida após 5 dias do início da reação. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13 – Otimização de carga catalítica para adição assimétrica de **29** a **62**

Entrada	Catalisador	Carga (mol %)	Conversão (%) <sup>a</sup>	e.e <sup>b</sup>
1	<b>199</b>	5	50	n.d.
2	<b>199</b>	10	86	62%
3	<b>185</b>	5	85	77%
4	<b>185</b>	10	85	83%

Condições reacionais: **62a** (1mmol), **29** (1 mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3 mL, t.a., 5 dias; <sup>a</sup>: determinado por RMN  $^1\text{H}$ ; <sup>b</sup>: determinado por HPLC quiral (Coluna Chiralcell OD-H, eluentes H:IPA 9:1, 1ml/min) após derivatização para nitroéster; n.d. = não determinado.

Em todos os casos, a determinação do excesso enantiomérico foi realizada após a transformação do aduto **98** no respectivo  $\gamma$ -nitroéster **68**, sob catálise de HT (10 mg/mmol), na presença de metanol (3-5 mL) em condições de refluxo por 24 horas. Esta transformação se fez necessária em virtude da ausência de dados descritos na literatura para comparação com nossos resultados e também pelo fato de não termos conseguido estabelecer uma condição cromatográfica segura para a eluição de **98** nas colunas quirais testadas.

Os excessos enantioméricos dos  $\gamma$ -nitroésteres obtidos foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência por comparação com um padrão racêmico. As condições de separação empregadas foram as seguintes: coluna com fase estacionária quiral Chiralcel OD-H; como eluente foi usado uma mistura de hexano/*i*-PrOH 90:10, com fluxo de 1,0 mL/min; detector de UV com  $\lambda = 254$  nm. Na Figura 51 observa-se o cromatograma do padrão racêmico, enquanto que na Figura 52 é mostrado o cromatograma do produto **68**, obtido de acordo com as condições descritas na Tabela 13, entrada 4.

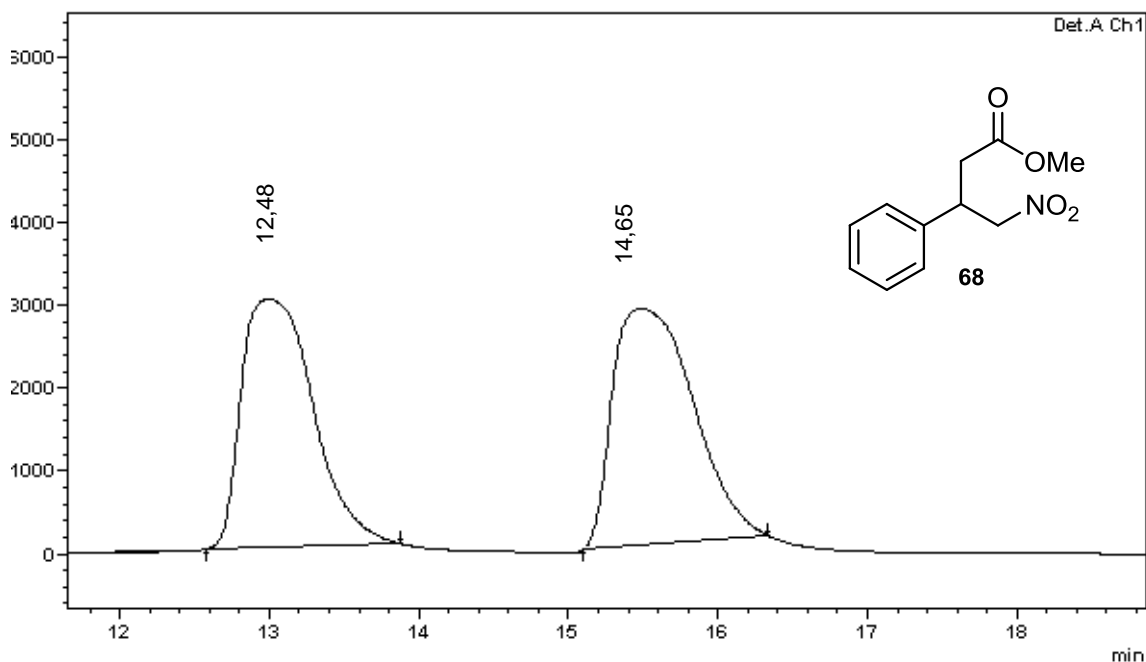
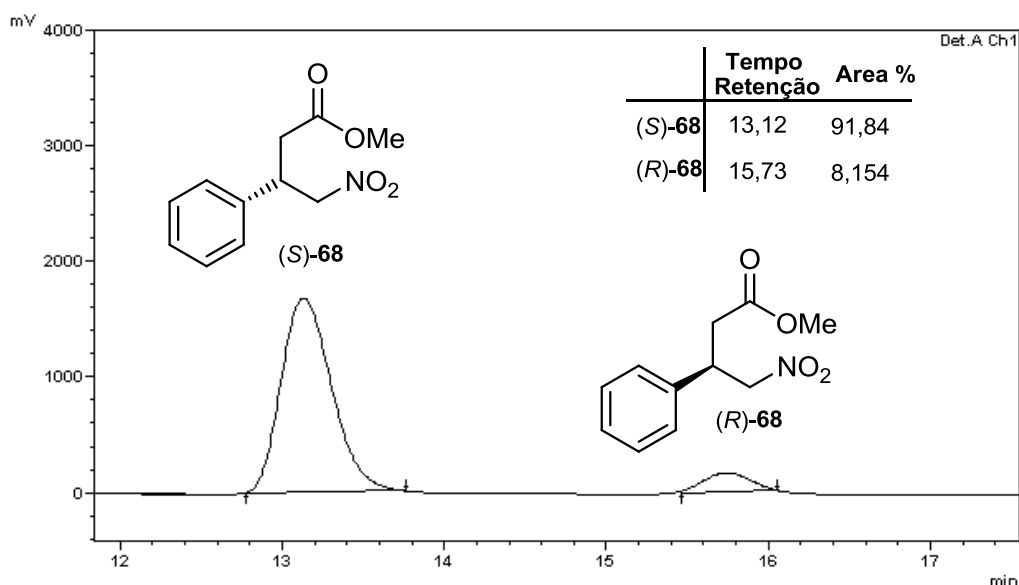


Figura 51 – Cromatograma do  $\gamma$ -nitroéster **68** racêmico.



**Figura 52** – Cromatograma do  $\gamma$ -nitroéster **68** enantiomericamente enriquecido.

De acordo com os dados encontrados na literatura para o mesmo composto,<sup>44,168</sup> os tempos de retenção observados para os enantiômeros nas análises de cromatografia líquida com fase estacionária quiral, juntamente com os valores medidos para o desvio da luz polarizada,  $[\alpha]_D$ , levaram à determinação da configuração absoluta do centro assimétrico majoritário como sendo S (Figura 52).

Conforme pode ser observado nos dados mostrados na Tabela 13, tanto a tioureia **199** quanto a esquaramida **185** forneceram rendimentos similares de produto quando empregada uma carga catalítica de 10 mol % (Tabela 13, entradas 2 e 4). Entretanto, o catalisador esquaramida **185** mostrou-se mais eficiente no controle da indução assimétrica. A variação da carga catalítica demonstrou influenciar diretamente a estereosseletividade da reação, sendo os maiores excessos obtidos com uso de 10 mol % do catalisador (Tabela 13, entrada 4).

Definidos o organocatalisador esquaramida **185** e o uso de 10 mol% de carga catalítica como melhores condições para a indução assimétrica, um segundo parâmetro investigado foi o efeito do solvente utilizado nas reações de adição. Neste caso, foram avaliados os solventes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{PhCH}_3$  e MeCN, além do efeito da adição de ácido benzóico como aditivo na reação realizada em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Tabela 14).

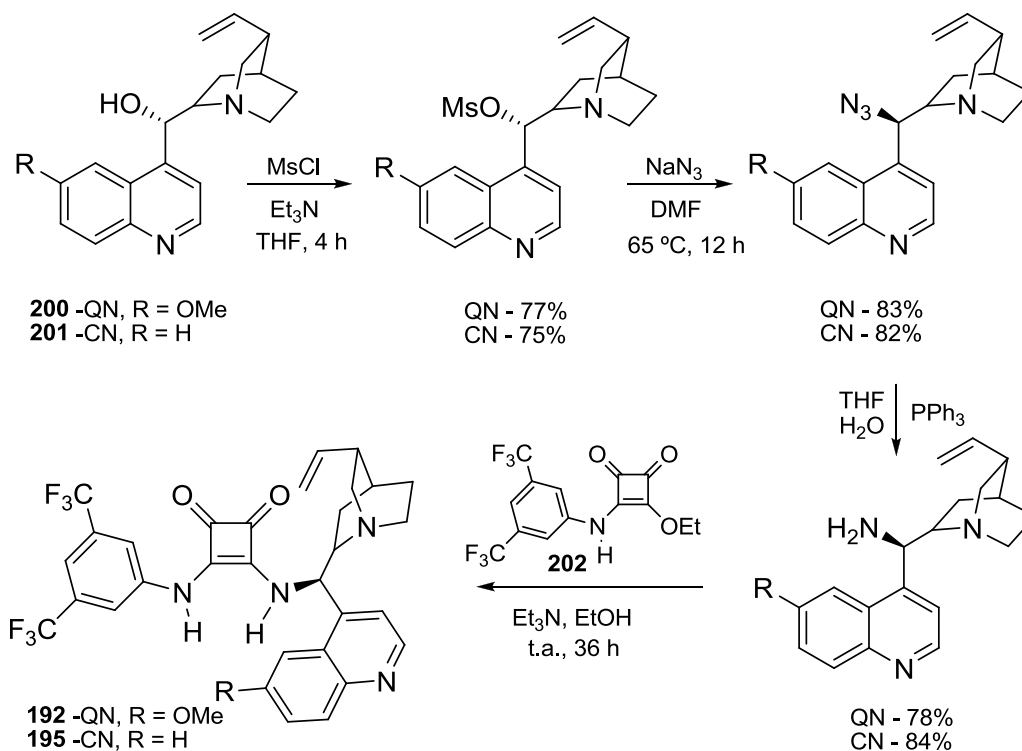
**Tabela 14** – Efeito solvente na adição assimétrica de **29** a **62** sob catálise de **185**.

Entrada	Solvente	$\epsilon$	Conversão (%) <sup>a</sup>	e.e <sup>b</sup>
1	PhCH <sub>3</sub>	2,38	72	22%
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	9,1	85	85%
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>c</sup>	9,1	---	---
4	MeCN	37,5	75	28%

Condições reacionais: **62a** (1mmol), **29** (1 mmol), esquaramida **185** (10 mol%), solvente 3 mL, t.a., 5 dias; <sup>a</sup> determinado por RMN <sup>1</sup>H; <sup>b</sup> determinado por HPLC quiral (Coluna Chiralcell OD-H, eluentes H:IPA 9:1, 1ml/min) após derivatização para nitroéster; <sup>c</sup> adição de 5 mol% de ácido benzóico.

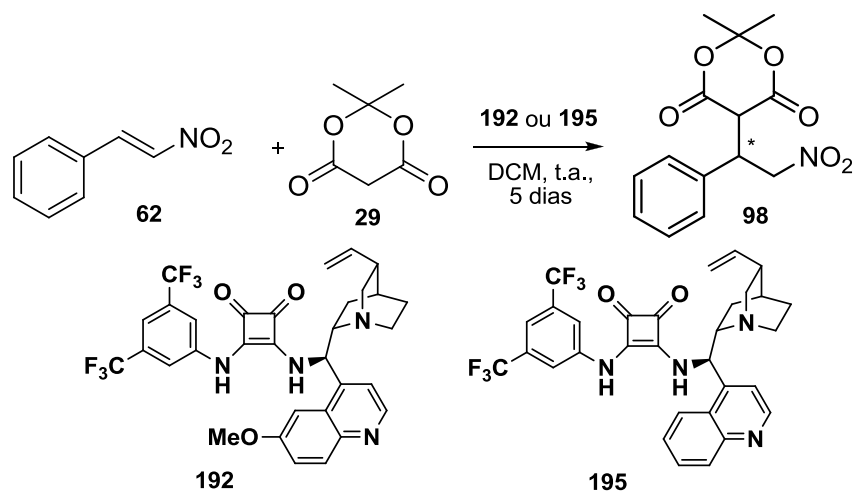
Conforme pode ser observado nos dados mostrados na Tabela 14, melhores rendimentos e excessos enantioméricos foram obtidos com o emprego de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente no meio reacional (Tabela 14, entrada 2). Uma racionalização para estas observações poderia ser associada às constantes dielétricas ( $\epsilon$ ) distintas dos solventes testados. Tanto o tolueno ( $\epsilon=2,38$ , Tabela 14, entrada 1) quanto a acetonitrila ( $\epsilon=37,5$ , Tabela 14, entrada 4) representam extremos de polaridade, que poderia desfavorecer a estabilização das espécies presentes no meio, envolvidas na formação do produto.

A partir das condições reacionais estabelecidas – CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente e utilizando-se 10 mol% de **185** como catalisador, o protocolo experimental foi estendido para os testes com as esquaramidas **192** e **195**, que foram sintetizadas no laboratório a partir dos alcaloides quinidina (**200**) e cinchonina (**201**), respectivamente, adquiridos de fontes comerciais. As etapas para a transformação de **200** e **201** nas esquaramidas **192** e **195** envolveram as etapas de mesilação, azidação e redução do grupo azido via reação de Stautinger, através de procedimentos descritos na literatura (Esquema 67).<sup>169</sup>



**Esquema 67** - Síntese dos organocatalisadores Esquaramida-Quinidina **192** e Esquaramida-Cinchonina **195**.

Estes catalisadores foram avaliados na reação de adição do ácido de Meldrum (**29**) ao nitroestireno **62**, utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente (Esquema 68). Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 15.



**Esquema 68** – Síntese assimétrica de **98** organocatalisada por **192** ou **195**.



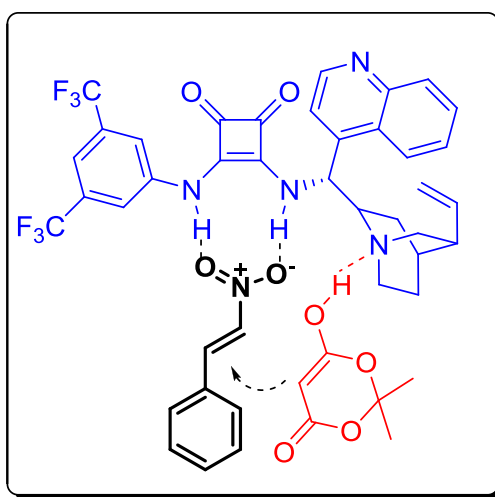
**Tabela 15** – Reação de adição de **29** a **62** empregando as esquaramidas **192** e **195**

Entrada	Catalisador	Mol %	Conversão (%) <sup>a</sup>	e.e. <sup>b</sup>
1	<b>192</b>	10	90	61%
2	<b>195</b>	10	83	87%
3	<b>195</b>	15	87	77%

Condições reacionais: **62a** (1mmol), **29** (1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 mL, t.a., 5 dias; <sup>a</sup> determinado por RMN <sup>1</sup>H; <sup>b</sup> determinado por HPLC quiral (Coluna Chiralcell OD-H, eluentes H:IPA 9:1, 1ml/min) após derivatização para nitroéster.

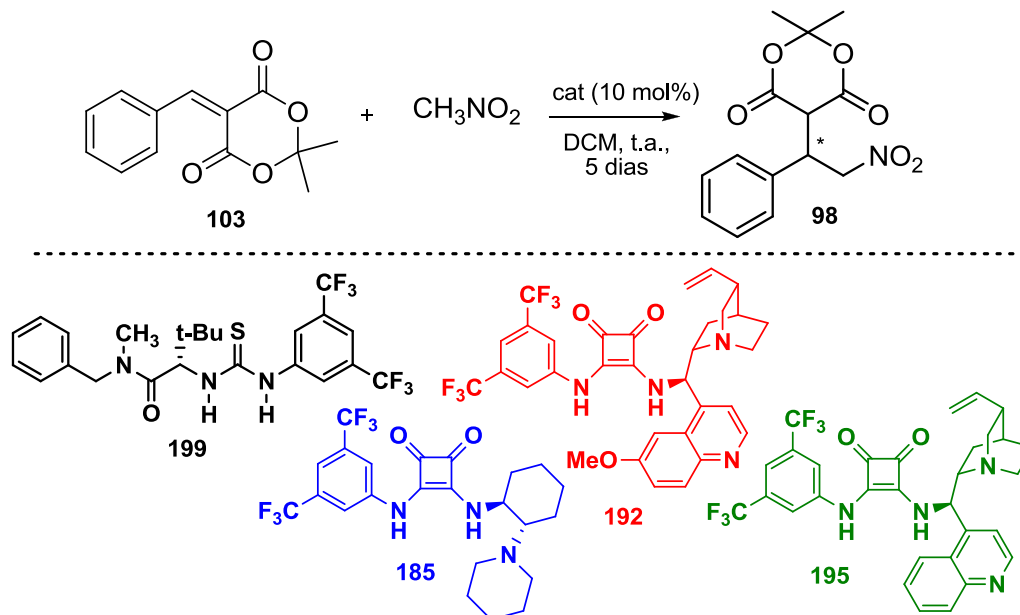
De acordo com os dados mostrados na Tabela 15, ambas esquaramidas apresentaram habilidade em catalisar a formação de **98** em bons rendimentos. O uso da esquaramida derivada da cinchonina, **195**, demonstrou maior controle na formação do centro estereogênico, levando ao isolamento do  $\gamma$ -nitroéster em 87% excesso enantiomérico (Tabela 15, entrada 2).

Um modelo de indução para a formação majoritária do enantiômero de configuração *S* foi racionalizado, como base nas proposições encontradas na literatura. Os hidrogênios N-H da esquaramida atuariam coordenando-se ao nitroestireno **62**, fixando a face deste acceptor para a adição conjugada do ácido de Meldrum (**29**). O nitrogênio quinuclidínico do catalisador atuaria auxiliando a formação do enolato e dirigindo o ataque nucleofílico à face *Si* da olefina.



**Figura 53** – Modelo de indução proposto para a síntese assimétrica de **98** sob catálise de **195**

Dando continuidade aos estudos de síntese assimétrica de **98**, a adição de nitrometano (**16**) ao benzilideno **103** também foi investigada, utilizando os organocatalisadores tioureia (**199**) e esquaramidas **185**, **192** e **195** (Esquema 69).



**Esquema 69** – Adição estereosseletiva de nitrometano (**16**) ao benzilideno **103**.

De acordo com os resultados obtidos, todos os catalisadores testados levaram ao isolamento do produto em bons rendimentos (Tabela 16). Entretanto, o controle na adição do nitrometano ao acceptor benzilideno **103** na presença dos organocatalisadores **185**, **192**, **195** ou **199** estudados neste trabalho, não ocorreu de maneira eficiente uma vez que em todos os casos estudados, o produto foi obtido em baixos excessos enantioméricos.

**Tabela 16** – Síntese enantiosseletiva de **98** via benzilideno **103**.

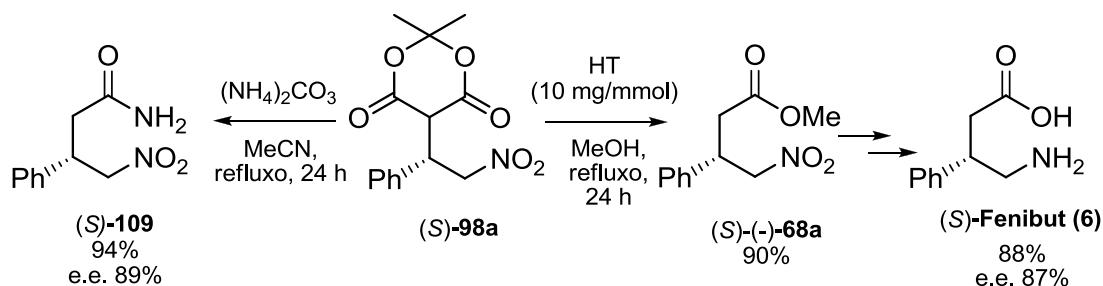
Entrada	Catalisador	Mol %	Conversão <sup>a</sup>	e.e. (%) <sup>b</sup>
1	<b>198</b>	10	60	0
2	<b>189</b>	10	95	27
2	<b>192</b>	10	94	9
3	<b>195</b>	10	91	19

Condições reacionais: **103a** (1mmol), **16** (1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3 mL, t.a., 5 dias; <sup>a</sup> determinado por RMN <sup>1</sup>H; <sup>b</sup> determinado por HPLC quiral (Coluna Chiralcell OD-H, eluentes H:IPA 9:1, 1ml/min) após derivatização para nitroéster.

A exemplo dos relatos encontrados na literatura, a reação assimétrica através desta abordagem apresenta dificuldades no controle estereoquímico, aparentemente por não haver uma combinação estrutural favorável entre os sistemas catalíticos e os substratos que garanta a rigidez estrutural necessária para alcançar maiores níveis de enantiosseletividade.

Finalmente, o aduto quiral **98a**, obtido a partir da adição de ácido de Meldrum (**29**) ao nitroestireno mediada pelo organocatalisador esquaramida-cinchonina **195**, foi transformado nos respectivos  $\gamma$ -nitroéster quiral (S)-**68a** e  $\gamma$ -nitroamida quiral (S)-**109a**, a partir da adição *one-pot* de HT e MeOH ou  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  ao meio reacional, levando ao isolamento dos compostos em bons rendimentos (90-94%). A partir desta metodologia foram acessados os compostos  $\gamma$ -aminoácido quiral (S)-(-)-Fenibut (**6**) e  $\gamma$ -nitroamida quiral (S)-(-)**109**, obtidos em excessos enantioméricos de 87% e 89% respectivamente (Esquema 70).

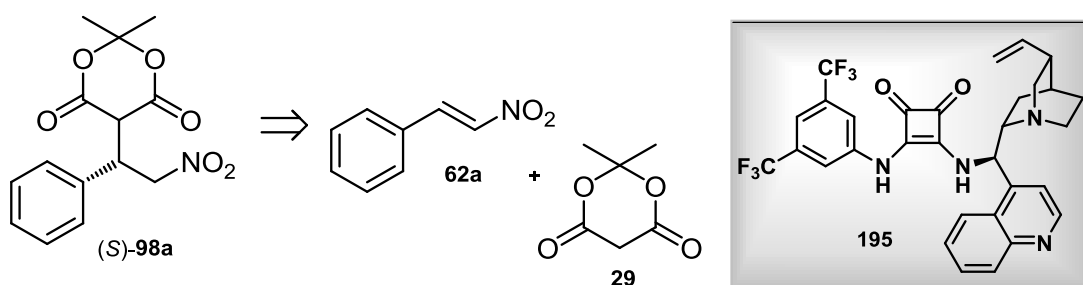
A modulação das condições reacionais para a transformação de (S)-**98** demonstrou novamente a versatilidade deste tipo de composto, obtido agora estereosseletivamente, inserindo a metodologia desenvolvida neste trabalho no campo das transformações assimétricas.



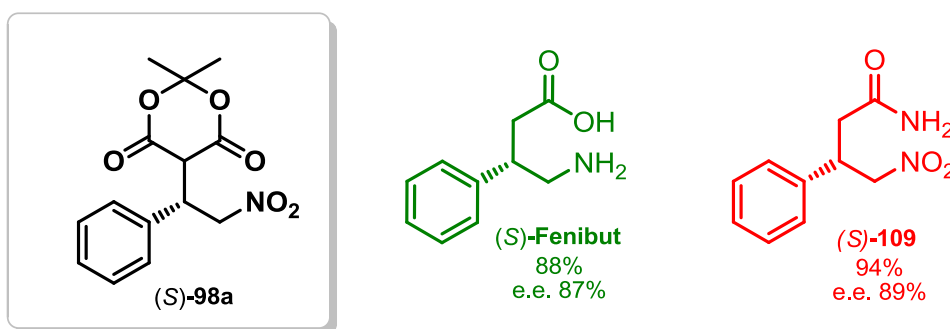
**Esquema 70** – Transformação do aduto quiral (S)-**98** nos compostos  $\gamma$ -aminoácido quiral (S)-(-)-**6** e  $\gamma$ -nitroamida quiral (S)-(-)-**109**.

#### 4.4 Considerações finais do capítulo

A partir do uso de organocatalisadores tioureia e esquamidas quirais, a síntese assimétrica do aduto **98** pode ser acessada. Entre os catalisadores testados, a esquamida **195**, derivada do alcaloide Cinchonina, apresentou os melhores resultados em rendimento e enantiosseletividade, levando ao isolamento de (S)-**99** em 90% de rendimento e 87% de excesso enantiomérico. Entre as abordagens sintéticas investigadas, a adição conjugada do ácido de Meldrum (**29**) ao nitroestireno **62** apresentou maiores níveis de controle assimétrico em combinação com os organocatalisadores investigados neste trabalho.



A metodologia desenvolvida foi aplicada na síntese assimétrica do (S)-Fenibut (**6**) e da  $\gamma$ -nitroamida quiral (S)-**109**, a partir da transformação de (S)-**98a**, via um processo *dominó*, levando ao isolamento dos produtos em bons rendimentos e excessos enantioméricos.



---

### **3. CONCLUSÕES**

---

## Conclusões

- De acordo com os objetivos propostos inicialmente neste trabalho, uma nova reação multicomponente explorando a reatividade diferenciada do ácido de Meldrum e do catalisador heterogêneo hidrotalcita (HT) para a síntese de  $\gamma$ -nitroésteres foi desenvolvida. Estes compostos, abordados como intermediários avançados para a obtenção de  $\gamma$ -aminoácidos foram convertidos nos fármacos (+/-)-Baclofen e (+/-)-Fenibut, a partir de uma metodologia simples, direta e em bons rendimentos.
- O emprego do catalisador do tipo hidrotalcita (HT) promoveu a síntese multicomponente de  $\gamma$ -nitroésteres derivados de aldeídos aromáticos eficientemente, levando ao isolamento dos produtos em bons rendimentos. A atuação da HT de maneira bifuncional durante o ciclo catalítico da reação multicomponente foi sugerida, e demonstrou ser fundamental para o sucesso das reações multicomponentes.
- As investigações acerca do emprego de sais de amônio em substituição à HT para a promoção das reações multicomponentes levaram ao desenvolvimento de um novo processo para a síntese de  $\gamma$ -nitroamidas primárias de maneira multicomponente. Esta nova reação representa uma ferramenta interessante para o acesso a novos análogos estruturais aos  $\gamma$ -aminoácidos, a partir de um procedimento experimental simples, em bons rendimentos e em uma única etapa.
- Os estudos voltados à síntese de novos derivados lipofílicos do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA graxos) não se mostrou viável a partir da metodologia multicomponente estabelecida para os derivados aromáticos. O uso de HT como catalisador para as transformações envolvendo derivados alifáticos levou ao isolamento dos compostos em baixos rendimentos. Alternativamente, uma síntese em etapas foi desenvolvida com base na preparação de alquilidenos alifáticos a partir da condensação entre o ácido de Meldrum e os respectivos aldeídos, e no emprego destes alquilidenos como aceptores para a obtenção de adutos de Michael alifáticos. A partir destes intermediários, a síntese de  $\gamma$ -nitroácidos foi alcançada em bons rendimentos, que foram abordados como os

precursores sintéticos dos novos  $\gamma$ -aminoácidos, em substituição aos nitroésteres  $\beta$ -alquil-substituídos;

- O estudo de controle assimétrico na formação dos  $\gamma$ -nitroésteres através do emprego de organocatalisadores tioureia e esquaramidas quirais foi realizado. Os resultados obtidos demonstraram a atividade catalítica superior dos catalisadores esquaramidas, que resultou no isolamento dos compostos em bons rendimentos, e em excesso enantiomérico de 87%. Este resultado, embora seja considerado satisfatório em virtude dos poucos trabalhos descritos explorando ácido de Meldrum como componente 1,3-dicarbonílico em adição à olefinas ativadas.
- Entretanto, são necessários mais estudos acerca das investigações assimétricas que se iniciaram neste trabalho, a fim de encontrar condições que favoreçam um controle estereoquímico ainda melhor para as reações envolvendo o ácido de Meldrum.
- As metodologias desenvolvidas tanto na obtenção de  $\gamma$ -nitroésteres racêmicos, a partir das reações multicomponentes, quanto os obtidos de maneira enantiosseletiva com o uso da organocatálise, foram aplicadas na obtenção dos fármacos Baclofen, Fenibut e Pregabalina.
- Os estudos de atividade biológica dos novos  $\gamma$ -aminoácidos- $\beta$ -alquil-substituídos com cadeias alifáticas propostos neste trabalho como promissores candidatos a atuação junto a desordens do SNC encontram-se em andamento, em uma colaboração com o grupo de pesquisa do Prof. Dr. Diogo Losch de Oliveira, do Instituto de Ciências Básicas e da Saúde desta universidade.

---

## ***4. PARTE EXPERIMENTAL***

---



## Reagentes e solventes

Os reagentes e solventes utilizados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente e foram purificados por destilação ou métodos específicos quando mencionado. Trietilamina, dimetilsulfóxido, diclorometano, dimetilformamida e foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso. Tetraidrofurano foi tratado com sódio metálico e benzofenona, sendo destilado imediatamente antes do uso. Cloreto de oxalila, anidrido trifluoracético, e aldeídos (especificamente benzaldeído e hexanaldeído) foram destilados sob atmosfera inerte imediatamente antes do uso. A trifenilfosfina foi recristalizada em hexano e seca sob vácuo (2 mmHg) a 60 °C por 72 horas. Peneira molecular foi ativada a 120 °C, sob vácuo (0,8 mmHg) por 8 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

## Métodos cromatográficos

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna (cromatografia “flash”) utilizando-se sílica-gel Aldrich (230 - 400 mesh). Os eluentes empregados são indicados na descrição de cada composto. O acompanhamento reacional foi realizado por cromatografia em camada delgada (CCD), com sílica gel 60 F254 com revelador para UV (Merck) suportadas em placas de vidro e visualizadas em lâmpada de UV e em câmara de iodo.

As análises por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas foram realizadas em aparelho Shimadzu GC-2010-QP 2010 Plus, equipado com autoinjeter AOC-20i, coluna capilar RTX-5MS (5% fenil e 95% metilpolisiloxano, 30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m) nas seguintes condições de análise: T(injetor) = 250 °C; T(detector) = 270 °C; T (inicial) = 150 °C; Tempo (inicial) = 0,33 min.; taxa = 10 °C/min.; T(final) = 200 °C; Tempo (final) = 1 min.; taxa A = 15 °C/min.; T(final) = 300 °C; Tempo (final) = 4,00 min.; gás de arraste: He; com vasação de 1mL/min, injeção modo *splitless* e volume de 1  $\mu$ L de amostra.

As análises por cromatografia em fase líquida (HPLC) foram realizadas em aparelho Shimadzu, empregando colunas com fase estacionária quiral

(Chiralcel OD-H). A fase móvel utilizada foi uma mistura de hexano:*i*PrOH (90:10) em um fluxo de 1 mL/min com detector de UV  $\lambda$  254 nm.

### Métodos espectroscópicos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos aparelhos Inova 300 MHz, Bruker 400 e 500 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal do tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  foi indicada segundo a convenção: s (singleto), sl (sinal largo), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), dd (duplo dubleto) e m (multiplete).

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Shimadzu IR-Prestige-21, utilizando pastilhas de KBr ou discos de NaCl. As frequências de absorção foram expressas em  $\text{cm}^{-1}$  na faixa de 4000 a  $400 \text{ cm}^{-1}$ . Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Fisatom 430D e não foram corrigidos. Os ângulos de desvio do plano da luz polarizada  $[\alpha]$  foram observados no aparelho JASCO P-2000, equipado com lâmpada de sódio (589 nm), sendo reportados como segue:  $[\alpha]_D^T$  (c (g/100 mL), solvente).

### Catalisadores sintetizados em laboratório

#### Procedimento para a síntese de hidrotalcitas (HT).

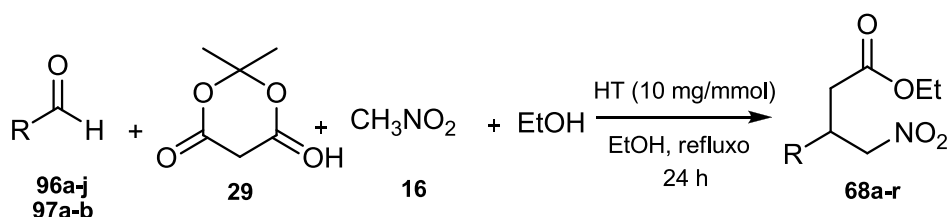
O catalisador hidrotalcita (HT, Mg/Al 3:1) foi sintetizado de acordo com procedimento descrito na literatura,<sup>170</sup> pelo método de co-precipitação em pH variável: uma solução aquosa contendo os cátions  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,09 mol) e  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (0,03 mol) foi adicionado lentamente, por um tempo de 2 horas, a uma segunda solução contendo  $\text{NaHCO}_3$  (0,25 mol) sob vigorosa agitação a 80 °C. Após o término da adição, a solução foi mantida em agitação a 80 °C por 2 horas adicionais. O precipitado formado foi lavado com água deionizada até pH 7 e o sólido seco na mufla a 600 °C por 6 horas. O material obtido foi caracterizado por Raio-X, que apresentou parâmetros correspondentes aos descritos na literatura.<sup>171</sup>

### **Procedimento para a síntese de acetato de piperidínio.**

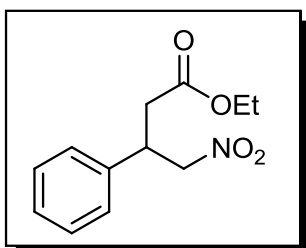
O catalisador acetato de piperidínio foi sintetizado a partir da adaptação de procedimento descrito na literatura.<sup>102</sup> Em um balão de 25 mL contendo 10 mL de tolueno seco adicionou-se a piperidina previamente seca e destilada (5 mmol) seguida da adição gota-a-gota de ácido acético (4,6 mmol) sob vigorosa agitação a temperatura ambiente. A mistura foi mantida em agitação por 1 hora. O sólido formado foi separado por decantação, lavado com tolueno e seco em bomba de alto vácuo.

## Capítulo 1 - Síntese de $\gamma$ -nitroésteres

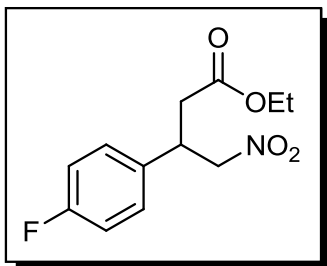
### Procedimento para síntese multicomponente dos nitroésteres 68a-r



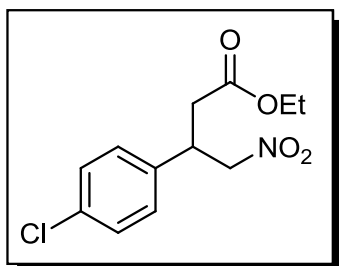
Em um balão de 25 mL foram adicionados sequencialmente o aldeído (**96a-j**, **97a-b**, 1 mmol), o ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol), nitrometano (**16**, 5 mmol), e hidrotalcita (10 mg), seguido da adição do solvente alcoólico (5 mL). A mistura foi submetida à agitação sob condições de refluxo por 24 horas. Após o término da reação, o bruto reacional foi resfriado a temperatura ambiente e filtrado sob Celite utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano:AcOEt como fase móvel.



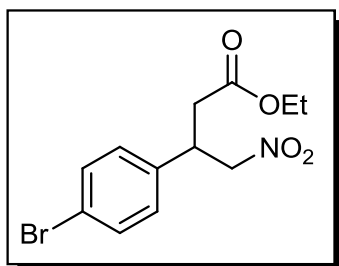
**4-nitro-3-fenilbutanoato de etila (68a)**.<sup>172</sup> Rendimento 80% (hexano/AcOEt 70:30); óleo marron; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 2,75 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz); 3,93-4,11 (m, 3H); 4,63 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,6 Hz); 4,73 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,0 Hz); 7,21-7,36 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9; 37,7; 40,1; 60,8; 79,4; 127,3 (2C); 127,9; 128,9 (2C); 138,2; 170,5; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3031, 2985, 1723, 1547, 1453, 1430, 1376, 1224, 1168, 852, 767, 734, 698.

**3-(4-fluorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (68b).**

Rendimento 78% (hexano/AcOEt 70:30); óleo marrom; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,17 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 2,70 (dd, 1H,  $J = 14,1$  e 7,5 Hz); 2,77 (dd, 1H,  $J = 14,0$  e 7,2 Hz); 3,93-4,03 (m, 1H); 4,08 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 4,61 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 8,2 Hz); 4,72 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,0 Hz); 6,99-7,05 (m, 2H); 7,19-7,24 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 37,7; 39,5; 60,9; 79,3; 115,9 (2C, d,  $J = 22$  Hz); 129,0 (2C, d,  $J = 7,7$  Hz); 133,9 (d,  $J = 4,4$  Hz); 162,2 (d,  $J = 246,6$  Hz); 170,4; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2985, 2931, 1725, 1599, 1552, 1508, 1429, 1370, 1228, 1161, 1098, 1019, 830, 781, 768, 720, 702; EMAR calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_4\text{-HNO}_2]$ : 208,0900; encontrado: 208,0921.

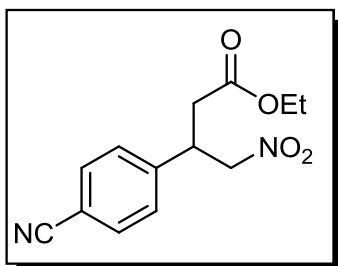
**3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanoato de etila (68c).<sup>166</sup>**

Rendimento 88% (hexano/AcOEt 70:30); óleo marrom; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,17 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 2,70 (dd, 1H,  $J = 16,4$  e 7,6 Hz); 2,76 (dd, 1H,  $J = 16,4$  e 7,0 Hz); 3,91-4,01 (m, 1H); 4,07 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 4,60 (dd, 1H,  $J = 12,9$  e 8,2 Hz); 4,72 (dd, 1H,  $J = 12,9$  e 7,0 Hz); 7,18 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); 7,30 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9; 37,4; 39,5; 60,9; 79,0; 128,7 (2C); 129,0 (2C); 133,6; 136,7; 170,3; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2915, 1724, 1538, 1484, 1368, 1182, 1097, 1012, 826, 734, 717.

**3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanoato de etila (68d).**

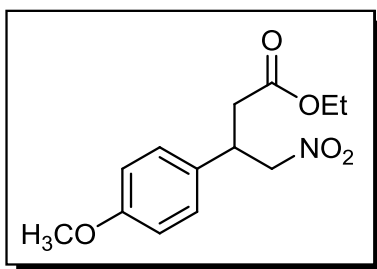
Rendimento 75% (hexano/AcOEt 70:30); óleo marrom; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,18 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 2,70 (dd, 1H,  $J = 15,8$  e 7,6 Hz); 2,76 (dd, 1H,  $J = 15,8$  e 7,0 Hz); 3,91-4,00 (m, 1H); 4,08 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 4,61 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 8,2 Hz); 4,72 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 6,5 Hz); 7,12 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); 7,46 (d, 2H,  $J = 8,2$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 37,4; 39,6; 61,0; 79,0; 121,9; 129,0 (2C); 132,0 (2C); 137,2; 170,3; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2984, 1726, 1545, 1485, 1357, 1161, 1070, 1010, 829,

726, 715; EMAR calculado para  $[C_{12}H_{14}BrNO_4-HNO_2]$ : 268,0099; encontrado: 268,0105.



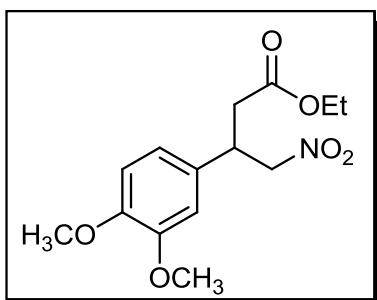
**3-(4-cianofenil)-4-nitrobutanoato de etila (68e).**

Rendimento 80% (hexano/AcOEt 70:30); Óleo amarelo-palha; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,20 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); 2,77 (m, 2H); 4,04-4,14 (m, 3H); 4,66 (dd, 1H,  $J = 12,7$  e 8,7 Hz); 4,78 (dd, 1H,  $J = 12,9$  e 6,6 Hz); 7,38 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz), 7,66 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14,0; 37,2; 40,0; 61,2; 78,6; 112,1; 118,2; 128,3 (2C); 132,8 (2C); 143,6; 169,9; IV ( $v_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 2982, 2934, 2230, 1729, 1610, 1548, 1378, 1226, 1158, 1090, 1018, 842, 784, 763, 718, 694; EMAR calculado para  $[C_{13}H_{14}N_2O_4+Na]$ : 285,0851; encontrado: 285,0847.



**3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (68f).**

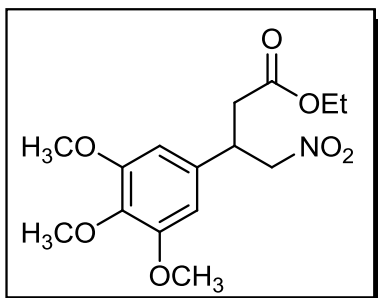
Rendimento 74% (hexano/AcOEt 70:30); óleo marrom; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,20 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); 2,74 (dd, 2H,  $J = 7,5$  e 2,1 Hz); 3,80 (s, 3H); 3,90-4,00 (m, 1H); 4,11 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz); 4,61 (dd, 1H,  $J = 12,4$  e 8,1 Hz); 4,72 (dd, 1H,  $J = 12,4$  e 6,9 Hz); 6,87 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 7,16 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14,0; 37,8; 39,5; 55,1; 60,8; 79,6; 114,3 (2C); 128,3 (2C); 130,0; 159,1; 170,6; IV ( $v_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 2969, 2833, 1718, 1597, 1545, 1500, 1470, 1432, 1364, 1251, 1176, 1018, 829, 694; EMAR calculado para  $[C_{13}H_{17}NO_5+Na]$ : 290,1004; encontrado: 290,0999.



**3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrobutanoato de etila (68g).**

Rendimento 77% (hexano/AcOEt 70:30); óleo marrom; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,19 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); 2,74 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,09 (q, 2H,  $J = 6,9$  Hz); 4,61 (dd, 1H,  $J = 12,4$  e 7,5 Hz); 4,70 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,2 Hz); 6,72-6,83 (m, 3H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  14,0; 37,8;

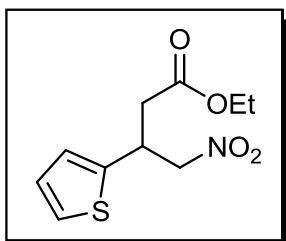
39,9; 55,8; 55,9; 60,9; 79,6; 110,6; 111,3; 119,1; 130,6; 148,6; 149,1; 170,6; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2969, 2833, 1718, 1597, 1545, 1500, 1470, 1432, 1364, 1251, 1176, 1018, 829, 694; EMAR calculado para  $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_6+\text{Na}]$ : 320,1110; encontrado: 320,1115.



**4-nitro-3-(3,4,5-trimetoxifenil)butanoato de etila**

**(68h)**. Rendimento 90% (hexano/AcOEt 70:30); sólido amarelo; ponto fusão 91-93 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz); 2,75 (d, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 3,82 (s, 3H); 3,85 (s, 6H); 3,90 (m, 1H); 4,11 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 4,60-4,78 (m,

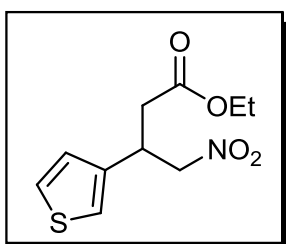
2H); 6,42 (s, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 37,8; 40,4; 56,1 (2C); 60,8; 61,0; 79,4; 104,2; 104,3; 133,9; 137,5; 153,5 (2C); 170,6; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2946, 2830, 1724, 1591, 1545, 1462, 1421, 1396, 1353, 1319, 1270, 1251, 1217, 1176, 1129, 995, 905, 841, 773, 731; EMAR calculado para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_7+\text{Na}]$ : 350,1216; encontrado: 350,1224.



**4-nitro-3-(tiofen-2-il)butanoato de etila (68i)**.

Rendimento 83% (hexano/AcOEt 80:20); óleo marrom; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,21 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz); 2,81 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 4,12 (q, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 4,25-4,35 (m, 1H); 4,65 (dd, 1H,  $J = 12,9$  e 7,6 Hz); 4,76 (dd,

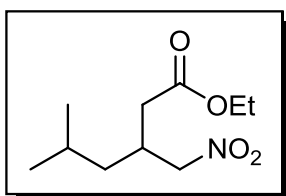
1H,  $J = 12,9$  e 6,5 Hz); 6,93-6,95 (m, 2H); 7,20-7,22 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9; 35,5; 38,4; 61,0; 79,5; 124,7; 125,4; 127,0; 140,8; 170,2; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3108, 2985, 1708, 1545, 1432, 1382, 1203, 1176, 1024, 853, 701; CHN calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ : C 49,37; H 5,39; N 5,76; encontrado: C 49,39; H 5,43; N 5,64.



**4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanoato de etila (68j)**.

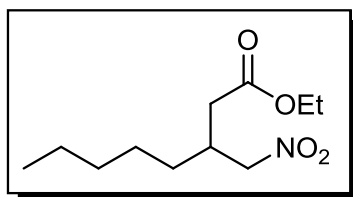
Rendimento 82% (hexano/AcOEt 80:20); óleo rosado; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 2,75 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 4,11 (q, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 4,11-4,14 (m, 1H); 4,62 (dd, 1H,  $J = 10,5$  e 6,0 Hz); 4,72 (dd,

1H,  $J = 9,0$  e  $6,0$  Hz); 6,98 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 7,13 (s, 1H); 7,32 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9; 35,6; 37,5; 60,8; 79,0; 122,1 (2C); 126,0 (2C); 126,6; 138,8; 170,5; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3100, 2982, 2925, 1724, 1553, 1368, 1171, 1024, 791; CHN calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_7$ : C 49,37; H 5,39; N 5,76; encontrado: C 49,77; H 5,08; N 5,78.



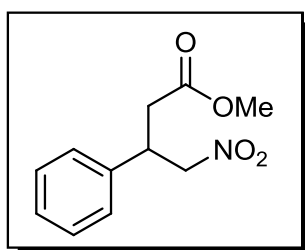
**5-metil-3-(nitrometil)hexanoato de etila (68k).**

Rendimento 15% (hexano/AcOEt 80:20); óleo amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 0,93 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,27 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,27 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 1,66 (m, 1H); 2,43 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 2,69 (sept, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,15 (q, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 4,44 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e  $6,0$  Hz); 4,51 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e  $6,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,2; 22,5; 25,0; 32,0; 36,0; 40,5; 60,7; 78,7; 171,5; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 1726, 1550, 1381, 1173, 1028; EMAR calculado para  $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5+\text{Na}]$ : 240,1212; encontrado: 240,1198.



**3-nitrometil-octanoato de etila (68l).**

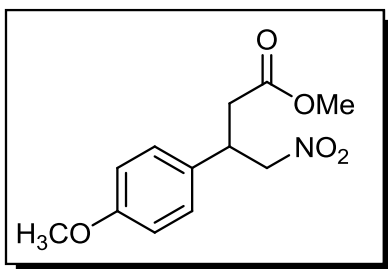
Rendimento 17% (hexano/AcOEt 90:10); óleo amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,26 (m, 8H); 2,43 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 2,62 (sept, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,15 (q, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 4,43 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e  $6,0$  Hz); 4,50 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e  $6,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9; 14,2; 22,4; 26,0; 31,4; 31,5; 34,2; 35,9; 61,2; 78,5; 171,7;



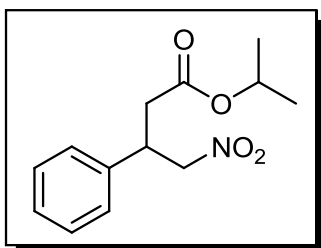
**4-nitro-3-fenilbutanoato de metila (68m).<sup>44</sup>**

Rendimento 84% (hexano/AcOEt 75:25); óleo amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,44 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 3,56 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e  $7,6$  Hz); 4,67 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e  $7,0$  Hz); 7,14-7,30 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,5; 40,2; 51,8; 79,3; 127,3 (2C); 128,0; 129,0 (2C); 138,2; 171,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2846, 1731, 1545, 1430, 1375, 1260, 1159, 1089, 1004, 870, 764, 702.

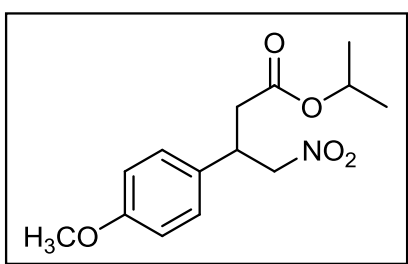




**3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de metila (68n).**<sup>171</sup> Rendimento 72% (hexano/AcOEt 80:20); sólido amarelo; ponto fusão 84-86 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,74 (dd, 2H,  $J = 7,3$  e 1,8 Hz); 3,62 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,93 (q, 1H,  $J = 12,0$  Hz); 4,59 (dd, 1H,  $J = 12,4$  e 8,1 Hz); 4,70 (dd, 1H,  $J = 12,4$  e 7,2 Hz); 6,85 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); 7,14 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  37,6; 39,4; 51,8; 55,3; 79,6; 114,3 (2C); 128,3 (2C); 130,0; 159,1; 171,1; IV ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2957, 2834, 1733, 1614, 1548, 1514, 1439, 1270, 1268, 1179, 1092, 890, 750.

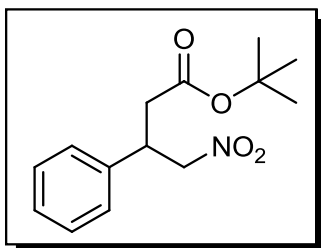


**4-nitro-3-fenilbutanoato de isopropila (68o).** Rendimento 75% (hexano/AcOEt 75:25); óleo amarelo; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,12 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz); 1,14 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz); 2,73 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz); 3,92-4,02 (m, 1H); 4,63 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,6 Hz); 4,72 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,0 Hz); 4,87-4,97 (m, 1H); 7,21-7,36 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21,6 (2C); 38,0; 40,3; 68,3; 79,5; 127,3 (2C); 127,9; 128,9 (2C); 138,2; 170,0; IV ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3031, 2985, 2923, 1731, 1545, 1461, 1432, 1378, 1270, 1197, 1104, 963, 898, 825, 760, 699; EMAR calculado para [C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>-HNO<sub>2</sub>]: 204,1151; encontrado: 204,1197.



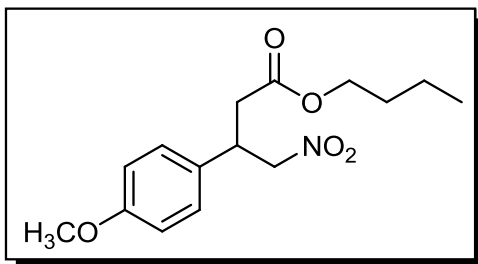
**3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de isopropila (68p).** Rendimento 64% (hexano/AcOEt 70:30); óleo amarelo; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,14 (m, 6H); 2,69 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,92 (m, 1H); 4,58 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 8,1 Hz); 4,68 (dd, 1H,  $J = 12,4$  e 6,9 Hz); 4,93 (hept, 1H,  $J = 6,3$  Hz); 6,85 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 7,14 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21,6 (2C); 38,1; 39,6; 55,2; 68,3; 79,7; 114,3 (2C); 128,4 (2C); 130,0; 159,1; 170,1; IV ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2982, 2934, 1729, 1615, 1553, 1515, 1378, 1256, 1347, 1178,

985, 785; EMAR calculado para  $[C_{14}H_{19}NO_5+Na]$ : 304,1161; encontrado: 304,1163.



**4-nitro-3-fenilbutanoato de terc-butila (68q).**

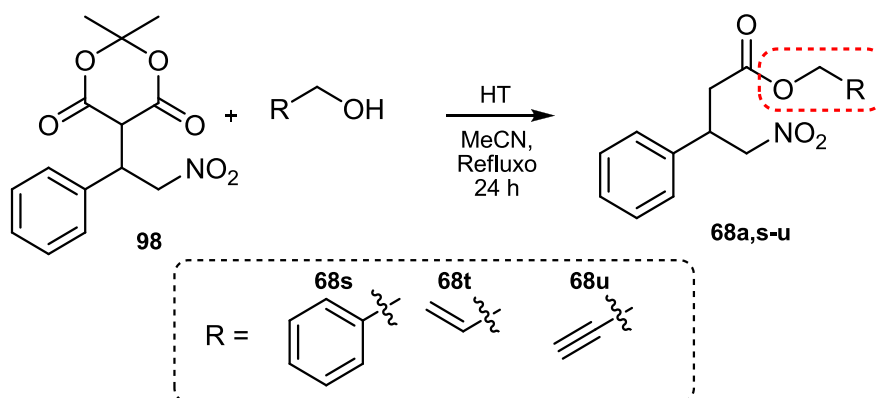
Rendimento 58% (hexano/AcOEt 85:25); óleo amarelo; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,33 (s, 9H); 2,67 (dd, 2H,  $J = 7,6$  e 2,9 Hz); 1,14 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz); 2,73 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz); 3,92-4,02 (m, 1H); 4,63 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,6 Hz); 4,72 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,0 Hz); 4,87-4,97 (m, 1H); 7,21-7,36 (m, 5H); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  27,8 (3C); 38,8; 40,5; 79,6; 81,3; 127,4 (2C); 127,9 (2C); 128,9; 138,3; 169,7; IV ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 3066, 2923, 1714, 1537, 1455, 1435, 1364, 1271, 1242, 1149, 842, 767, 724, 692; EMAR calculado para  $[C_{14}H_{19}NO_4-OC(CH_3)_3]$ : 192,0655; encontrado 192,0645.



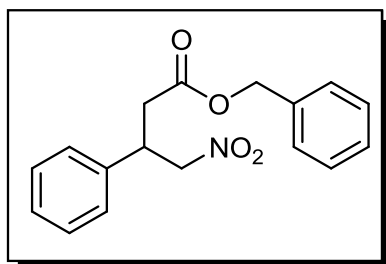
**3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanoato de n-butila (68r).**

Rendimento 55% (hexano/AcOEt 90:10); óleo amarelo; RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,27 (m, 2H); 1,51 (m, 2H); 2,73 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz); 3,78 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,02 (t, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 4,59 (dd, 1H,  $J = 12,4$  e 8,1 Hz); 4,69 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,2 Hz); 6,86 (d, 2H,  $J = 6,6$  Hz); 7,14 (d, 2H,  $J = 6,6$  Hz); RMN  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  13,6; 19,0; 30,5; 37,9; 39,5; 55,2; 64,7; 79,7; 114,3 (2C); 128,3 (2C); 130,0; 159,2; 170,7; IV ( $\nu_{max}$ ,  $cm^{-1}$ ): 2958, 2934, 1729, 1553, 1615, 1553, 1510, 1382, 1251, 1175, 984, 680; EMAR calculado para  $[C_{15}H_{21}NO_5+Na]$ : 318,1317; encontrado: 318,1325.

### Procedimento para síntese nitroésteres 68s-u

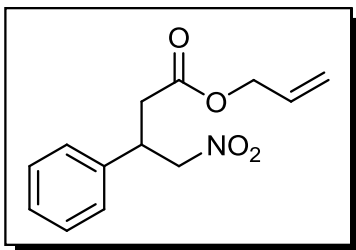


Em um balão de 25 mL foram adicionados o aduto de Michael **98a** (1 mmol), o álcool benzílico, alílico ou propargílico (1 mmol), na presença de MeCN como solvente (5 mL) e HT (10 mg). A mistura foi submetida à agitação sob condições de refluxo por 24 horas. Após o término da reação, o bruto reacional foi resfriado a temperatura ambiente e filtrado sob Celite utilizando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluente. O filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano:AcOEt como fase móvel.

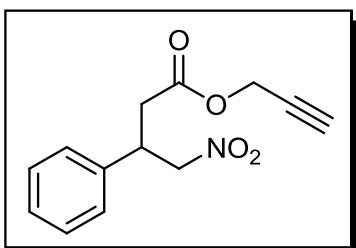


#### **4-nitro-3-fenilbutanoato de benzila (68s).**

Rendimento 60% (hexano/AcOEt 70:30); óleo marrom claro; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,85 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 4,03 (quint, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,65 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 4,73 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 5,09 (s, 2H); 7,22-7,37 (m, 10H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,6; 40,1; 66,7; 79,3; 127,3 (2C); 128,0; 128,2 (2C); 128,3; 128,5 (2C); 129,0 (2C); 135,3; 138,0; 170,4; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3025, 2920, 1738, 1544, 1381, 1211, 1179, 1009, 726, 702, 548, 459; CHN calculado para  $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4]$ : C 68,21; H 5,72; N 4,68; encontrado: C 67,55; H 5,72; N 4,41.

**4-nitro-3-fenilbutanoato de alila (68t).**

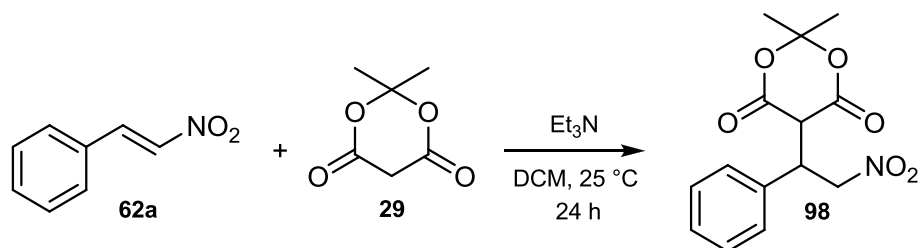
Rendimento 75% (hexano/AcOEt 70:30); óleo amarelo escuro; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,73 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 3,92 (quint, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,45 (m, 2H); 4,56 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e  $9,0$  Hz); 4,65 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e  $9,0$  Hz); 5,11-5,19 (m, 2H); 5,73 (m, 1H); 7,14-7,29 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,5; 40,0; 65,5; 79,3; 118,5; 127,3; 127,9 (2C); 129,0 (2C); 131,5; 138,1; 170,2; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3025, 2928, 1730, 1551, 1374, 1163, 985, 936, 768, 693; CHN calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_4]$ : C 62,64; H 6,07; N 5,62; encontrado: C 62,34; H 6,10; N 5,23.

**4-nitro-3-fenilbutanoato de prop-2-inila (68u).**

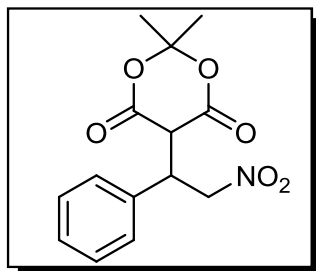
Rendimento 65% (hexano/AcOEt 80:20); óleo amarelo claro; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,39 (t, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 2,76 (d, 2H  $J = 6,0$  Hz); 3,93 (quint, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 4,62 (m, 4H); 7,14-7,30 (m, 5H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,3; 40,0; 52,3; 75,2; 77,0; 79,2; 127,3 (2C); 128,1; 129,0 (2C); 137,9; 169,8; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3292, 3033, 2928, 2126, 1738, 1551, 1374, 1155, 985, 766, 693, 637, 532; CHN calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4]$ : C 63,15; H 5,30; N 5,67; encontrado: C 63,11; H 5,25; N 5,43.

### Procedimento para síntese bicomponente aduto de Michael **98a**

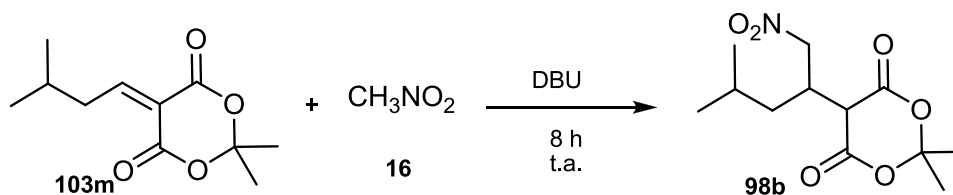


Em um balão de 25 mL foram adicionados o nitroestireno **62a** (1 mmol), e o ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol), solubilizados em 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Após,  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 mmol) foi adicionada a reação, submetida a agitação em temperatura ambiente por 24 horas. Após o término da reação, o bruto reacional foi diluído com 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavado com HCl 5% (3 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas sob vácuo para o isolamento do aduto **98** em rendimento de 95%.

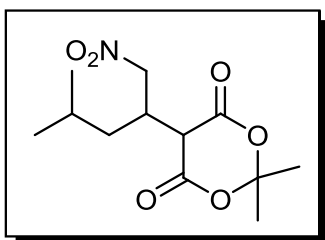


**2,2-dimetil-5-(2-nitro-1-feniletil)-1,3-dioxano-4,6-diona (98).**<sup>173</sup> Rendimento 95%; sólido pastoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39 (s, 3H); 1,72 (s, 3H); 4,05 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz); 4,65 (m, 1H); 5,03 (dd, 1H,  $J = 14,1$  e 6,6 Hz); 5,40 (dd, 1H,  $J = 13,9$  e 8,7 Hz); 7,33 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,6; 28,1; 41,9; 48,5; 75,9; 105,9; 128,7; 128,8; 128,9; 129,0; 129,2; 135,1; 163,9; 164,4; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2999, 2867, 1781, 1735, 1553, 1329, 1310, 1206, 1110, 758.

### Procedimento para síntese do aduto **98b**

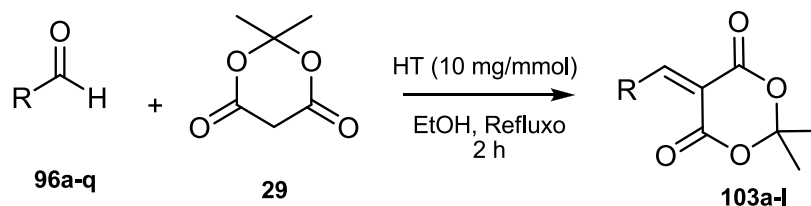


Em um balão de 15 mL contendo o alquilideno **103m** (1 mmol) adicionou-se o nitrometano (**16**, 10 mmol) seguido da adição de DBU (1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 8 horas. Após, o excesso de nitrometano foi removido por evaporação e o bruto redissolvido em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , lavado com HCl 1M (3 x 10 mL) e  $\text{H}_2\text{O}$ . As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas para o isolamento do aduto **98b**.

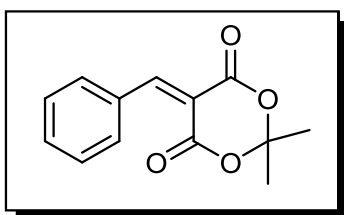


**2,2-dimetil-5-(4-metil-1-nitropentan-2-il)-1,3-dioxano-4,6-diona (98b).**<sup>8</sup> Rendimento 97%; sólido amarelo palha; ponto fusão 73-75 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,94 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 0,98 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,20 (m, 1H); 1,55 (m, 2H); 1,79 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 3,36 (m, 1H); 3,89 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 4,53 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 4,98 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 9,0 Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21,4; 23,1; 25,6; 26,8; 28,2; 34,3; 38,1; 47,1; 75,7; 105,4; 163,9; 164,1; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 2873, 1782, 1754, 1549, 1549, 1307, 1195, 980, 631.

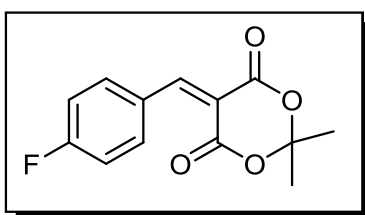
### Procedimento para síntese dos benzilidenos 103a-l



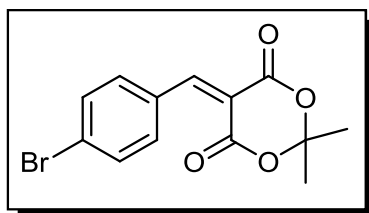
Em um balão de 25 mL foram adicionados o aldeído (**96a-q**, 1 mmol) e o ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol), seguido da adição de 5 mL de EtOH e HT (10 mg). A mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 2 horas. Após, o etanol foi removido sob vácuo e o bruto reacional dissolvido em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e filtrado sob Celite. O filtrado foi concentrado e quando necessário, purificado por recristalização em EtOH ou por cromatografia em coluna.



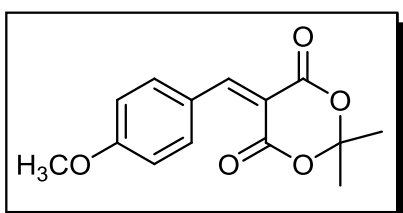
**5-benzilideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103a)**.<sup>174</sup> Rendimento 90%; sólido amarelo palha; ponto fusão 84-85 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,89 (s, 6H); 7,45-7,56 (m, 3H); 8,06 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 8,42 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,1 (2C); 104,1; 114,5; 128,2 (2C); 131,3; 133,1 (2C); 133,2; 157,4; 159,2; 162,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2996, 1768, 1729, 1618, 1361, 1289, 1189, 764.



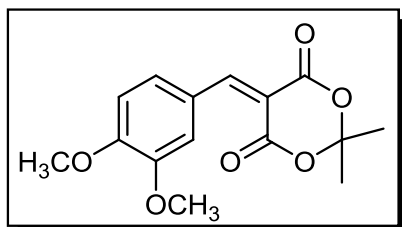
**5-(4-fluorobenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103b)**.<sup>175</sup> Rendimento 79%; sólido amarelo palha; ponto fusão 130-132 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,81 (s, 6H); 7,19 (m, 2H); 8,16 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 8,19 (d, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 8,39 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  27,5 (2C); 104,5; 113,9; 116,1 (2C, d,  $J = 21,0$  Hz); 128,0; 136,8 (2C, d,  $J = 10,5$  Hz); 156,6; 161,5 (d,  $J = 257,0$  Hz); 164,0; 167,4; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3114, 2993, 1714, 1584, 1511, 1381, 1276, 1163, 936, 839, 790, 515.



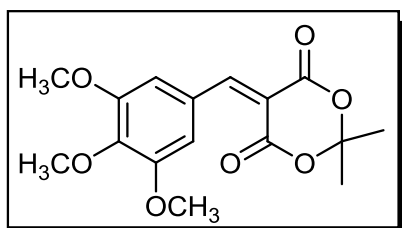
**5-(4-bromobenzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103c).**<sup>176</sup> Rendimento 53%; sólido amarelo; ponto fusão 159-161 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,75 (s, 6H); 7,56 (d, 2H,  $J$  = 9,0 Hz); 7,87 (d, 2H,  $J$  = 9,0 Hz); 8,29 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  27,6 (2C); 104,7; 115,1; 128,9; 130,4; 131,2; 132,1; 132,5; 134,9; 156,6; 159,6; 163,0; IV ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3009, 2977, 1738, 1616, 1374, 1284, 1195, 1074, 815, 499.



**5-(4-metoxi-benzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103d).**<sup>177</sup> Rendimento 93%; sólido amarelo; ponto fusão 124-126 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,81 (s, 6H); 3,93 (s, 3H); 7,00 (d, 2H,  $J$  = 6,0 Hz); 8,25 (d, 2H,  $J$  = 6,0 Hz); 8,40 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  27,4 (2C); 55,6; 104,1; 110,7; 114,3 (2C); 124,6; 137,5 (2C); 157,8; 160,4; 163,9; 164,5; IV ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2997, 2940, 1749, 1709, 1572, 1387, 1282, 1170, 1017, 832, 799, 518, 430.



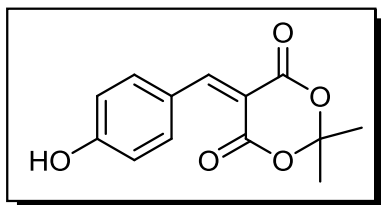
**5-(3,4-dimetoxi-benzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103e).**<sup>174</sup> Rendimento 95%; sólido amarelo; ponto fusão 171-172 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,12 (s, 6H); 3,28 (s, 3H); 3,32 (s, 3H); 6,28 (d, 1H,  $J$  = 6,0 Hz); 6,97 (d, 1H,  $J$  = 9,0 Hz); 7,64 (s, 1H). (7,69 (s, 1H)); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  28,1 (2C); 56,6; 56,8; 104,8; 111,2; 116,2; 125,7; 133,5; 149,3; 155,3; 158,9; 161,3; 164,8; 165,6; IV ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3001, 2936, 1705, 1560, 1550, 1511, 1268, 1155, 1017, 799.



**5-(3,4,5-trimetoxi-benzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103f).**<sup>178</sup> Rendimento 93%; sólido amarelo; ponto fusão 150-153 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,79 (s, 6H); 3,91 (s, 6H); 3,98 (s, 3H); 7,61 (s, 2H); 8,32 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  27,4

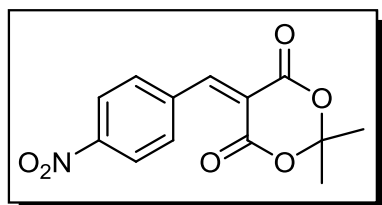


(2C); 56,2 (2C); 61,0; 104,2; 112,4; 112,5 (2C); 126,5 (2C); 143,7; 152,5; 157,9; 160,1; 163,7; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3009, 2944, 2839, 1714, 1568, 1422, 1284, 1123, 985, 944, 799, 693, 620.



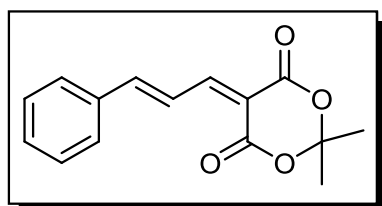
**5-(4-hydroxybenzylidene)-2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione (103g).**<sup>175</sup>

Rendimento 75%; sólido amarelo; ponto fusão 190-192 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,73 (s, 6H); 6,86 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 8,12 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 8,31 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO):  $\delta$  26,8 (2C); 103,9; 109,9; 115,8 (2C); 123,0; 137,9 (2C); 157,0; 160,2; 163,4; 163,6; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3114, 2984, 1754, 1722, 1624, 1522, 1293, 1195, 1041, 928, 790, 685, 402.



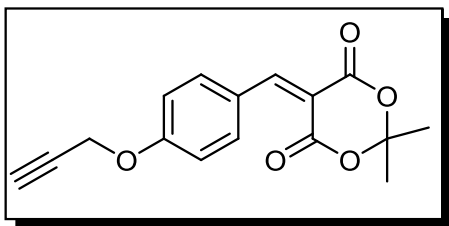
**2,2-dimetil-5-(4-nitrobenzylideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (103h).**<sup>174</sup>

Rendimento 73%; sólido amarelo; ponto fusão 216-218 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,86 (s, 6H); 8,08 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 8,32 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 8,48 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  27,8 (2C); 105,2; 118,4; 123,5 (2C); 133,0 (2C); 137,4; 154,4; 158,9; 162,0; 164,9; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3114, 2984, 1754, 1722, 1624, 1522, 1293, 1195, 1041, 928, 790, 685, 402.



**(E)-2,2-dimetil-5-(3-fenilalilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (103i).**<sup>174</sup>

Rendimento 64%; sólido amarelo palha; ponto fusão 108-110 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,74 (s, 6H); 7,42 (m, 4H); 7,65 (m, 2H); 8,13-8,33 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  27,6 (2C); 104,6; 111,4; 124,4; 129,0; 129,1 (2C); 131,6 (2C); 134,8; 154,2; 157,8; 160,6; 162,7; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3077, 2980, 1717, 1572, 1317, 1290, 1170, 920, 751.



**2,2-dimetil-5-(4-(prop-2-iniloxi)benzilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (103j).**

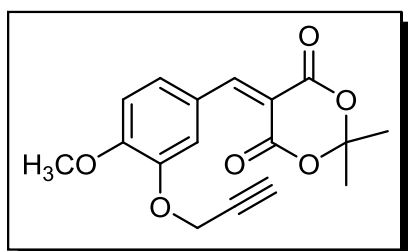
Rendimento 80%; sólido amarelo; ponto fusão 117-120 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,79 (s, 6H); 2,58 (t, 1H, *J* = 3,0 Hz); 4,80 (d, 2H, *J* = 3,0

Hz); 7,05 (dt, 2H, *J* = 6,0 e 3,0 Hz); 8,23 (dt, 2H, *J* = 6,0 e 3,0 Hz); 8,38 (s, 1H);

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27,4 (2C); 55,9; 76,5; 77,3; 104,2; 111,5; 115,0

(2C); 125,3; 137,2 (2C); 157,5; 160,2; 162,2; 163,8; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3276, 1722,

1551, 1260, 1163, 1001, 839.



**5-(4-metoxi-3-(prop-2-iniloxi)benzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103k).**

Rendimento 85%; sólido amarelo; ponto fusão 176-180 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,81 (s, 6H); 2,57 (t, 1H, *J* = 3,0 Hz); 4,00 (s, 3H);

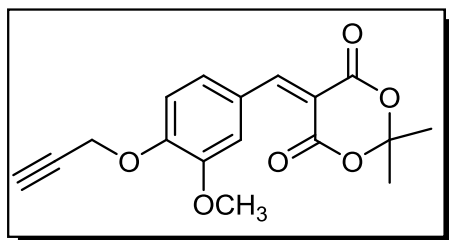
4,85 (d, 2H, *J* = 3,0 Hz); 6,99 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz); 7,80 (dd, 1H, *J* = 9,0 e 3,0

Hz); 8,29 (d, 1H, *J* = 3,0 Hz); 8,38 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27,4

(2C); 56,2; 56,7; 76,3; 77,7; 104,2; 110,9; 111,0; 118,3; 124,8; 132,8; 146,4;

155,0; 158,0; 160,5; 164,0; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3260, 3001, 2118, 1705, 1551, 1268,

1147, 1017, 790.



**5-(3-metoxi-4-(prop-2-iniloxi)benzilideno)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103l).**

Rendimento 93%; sólido amarelo; ponto fusão 164-167 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 1,80 (s, 6H); 2,58 (t, 1H, *J* = 3,0 Hz); 3,95 (s, 3H); 4,88 (d, 2H, *J* = 3,0

Hz); 7,11 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz); 7,65 (dd, 1H, *J* = 6,0 e 3,0 Hz); 8,29 (d, 1H,

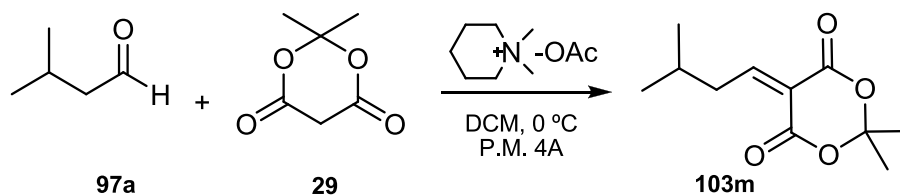
*J* = 3,0 Hz); 8,36 (s, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 27,4 (2C); 56,0; 56,5;

76,8; 77,2; 104,2; 111,3; 112,4; 116,0; 125,8; 131,7; 149,0; 152,2; 157,9; 160,4;

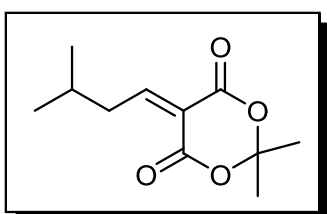
163,9; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3260, 3057, 2936, 2126, 1714, 1544, 1268, 1147, 1017,

790, 693.

### Procedimento para síntese do alquilidenos **103m**



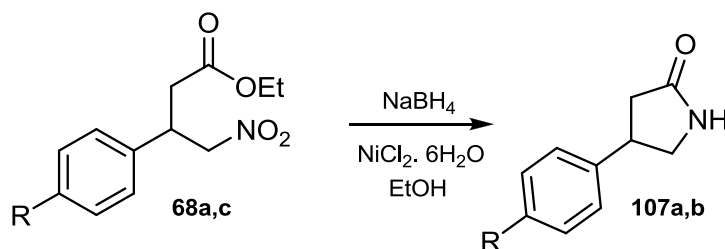
Em um balão de 15 mL contendo o ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol) dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) adicionou-se, sob agitação, o acetato de piperidínio (10 mol%). A mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos e então resfriada a 0 °C para adição lenta do isovaleraldeído **97a** (1 mmol). Após 45 minutos de agitação em banho de gelo, peneira molecular 4 Å ativada previamente foi adicionada ao sistema, aquecendo a mistura a temperatura ambiente e mantendo-se a agitação por 15 minutos adicionais. O bruto reacional foi diluído em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavado com  $\text{H}_2\text{O}$  até pH neutro. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL) e solução saturada de  $\text{NaCl}$ , secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para o isolamento do alquilideno **103m**.



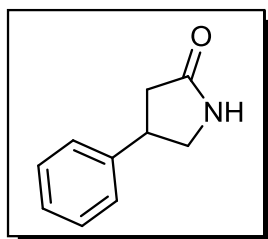
**2,2-dimetill-5-(3-metilbutilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (103m).**<sup>8</sup> Rendimento 97%; líquido viscoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,01 (d, 6H,  $J = 6,0$  Hz); 1,75 (s, 6H); 1,96 (sept., 1H,  $J = 7,5$  Hz);

2,86 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 7,96 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22,5 (2C); 27,6 (2C); 28,6; 39,7; 104,8; 118,6; 159,8; 161,8; 167,9; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3479, 3004, 2956, 2860, 1789, 1733, 1637, 1476, 1286, 1202, 1001, 912, 799.

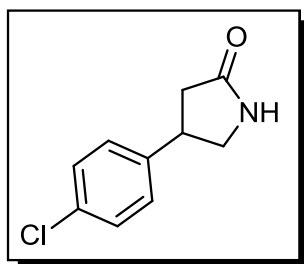
### Procedimento para síntese lactamas 107a-b<sup>97a</sup>



Em um balão de 25 mL adicionou-se o  $\gamma$ -nitroéster **68a,c** (1 mmol),  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (10 mmol) e EtOH (5 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C para a adição de  $\text{NaBH}_4$  (10 mmol), mantendo o sistema sob agitação constante em banho de gelo por 2 horas. Após, uma solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL) foi adicionada ao meio reacional e a fase orgânica extraída com  $\text{CHCl}_3$  (3 x 20 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtrada sob Celite e evaporada para o isolamento das lactamas **107a,b**.

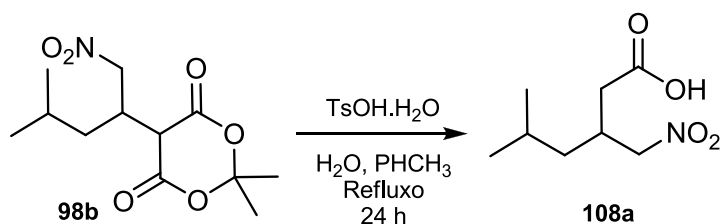


**4-fenilpirrolidin-2-ona (107a)**.<sup>5</sup> Rendimento 82%; óleo marrom; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,51 (dd, 1H,  $J = 16,9$  e  $8,8$  Hz); 2,74 (dd, 1H,  $J = 16,9$  e  $8,8$  Hz); 3,43 (dd, 1H,  $J = 9,4$  e  $7,0$  Hz); 3,64-3,82 (m, 2H); 6,90 (s, 1H); 7,25-7,35 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  37,9; 40,2; 49,5; 126,7 (2C); 127,0; 128,8 (2C); 142,0; 177,8; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3240, 2923, 2861, 1669, 1496, 1442, 1356, 1255, 1051, 742, 688, 627.

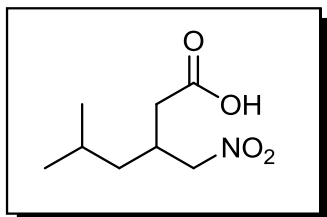


**4-(4-clorofenil)pirrolidin-2-ona (107b)**.<sup>97a</sup> Rendimento 87%; óleo marrom; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,45 (dd, 1H,  $J = 16,9$  e  $8,8$  Hz); 2,74 (dd, 1H,  $J = 16,9$  e  $8,8$  Hz); 3,39 (t, 1H,  $J = 7,6$  Hz); 3,62-3,82 (m, 2H); 6,52 (s, 1H); 7,19 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz); 7,32 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,1; 39,5; 49,4; 128,0 (2C); 128,8 (2C); 132,7; 140,8; 177,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3194, 2923, 2840, 1673, 1485, 1259, 1089, 1006, 824, 718, 666.

### Procedimento para síntese do nitroácido **108a**.<sup>103</sup>



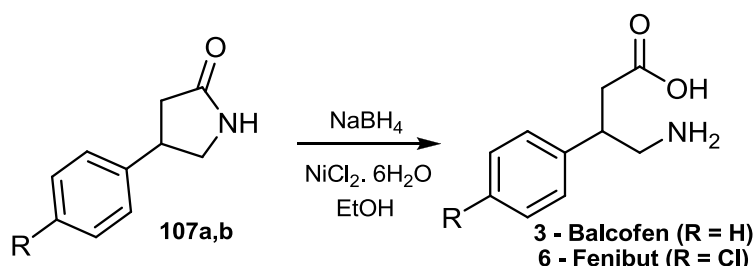
Em um balão de 15 mL contendo o aduto **98b** (1 mmol) dissolvido em 3 mL de tolueno adicionou-se o PTSA (0,5 mmol) e a água (2,5 mmol). A mistura foi submetida à agitação e refluxo por 24 horas. Após, o bruto reacional foi resfriado, o solvente removido sob evaporação a pressão reduzida e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna.



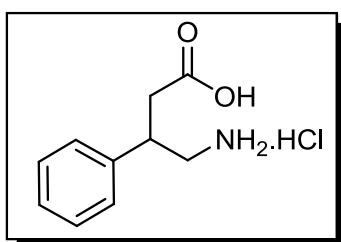
#### Ácido 5-metil-3-(nitrometil)hexanóico (**108a**).<sup>103</sup>

Rendimento 80% (hexano:AcOEt, 90:10); líquido viscoso amarelo; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,93 (t, 6H,  $J = 6,0$  Hz); 1,29 (m, 2H); 1,67 (non, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 2,51 (d, 2H,  $J = 3,0$  Hz); 2,69 (hept, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,44 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e 3,0 Hz); 4,48 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e 3,0 Hz); 10,4 (sl, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  22,1; 22,3; 24,9; 31,7; 35,6; 40,3; 78,4; 177,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3179, 2952, 2863, 1714, 1551, 1381, 1211, 944.

### Procedimento para síntese de (+/-)-Fenibut e (+/-)-Baclofen.<sup>101</sup>

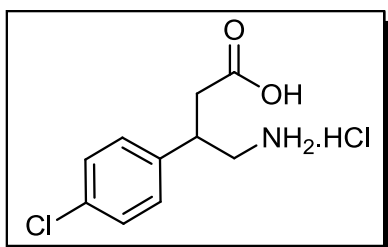


Em um balão de 25 mL contendo as lactamas **107a,b** (1 mmol) foram adicionados 10 mL de solução HCl (6M). A mistura foi submetida a agitação magnética sob refluxo por 12 horas. Após, a evaporação do bruto reacional sob vácuo levou ao isolamento dos  $\gamma$ -aminoácidos **3** e **6** na forma de cloridrato.



#### Ácido 4-amino-3-fenilbutanoico (*Fenibut*, **6**).<sup>97a</sup>

Rendimento 88%; sólido alaranjado; ponto fusão 188-190 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2,65 (dd, 1H,  $J = 15,8$  e 8,8 Hz); 2,75 (dd, 1H,  $J = 15,8$  e 5,3 Hz); 3,10-3,30 (m, 3H); 7,26-7,36 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  40,7; 42,4; 46,3; 130,3 (2C); 130,8; 131,8 (2C); 140,8; 177,9; IV ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3317-2567, 1711, 1590, 1515, 1485, 1402, 1259, 1199, 1146, 972, 860, 761, 701.

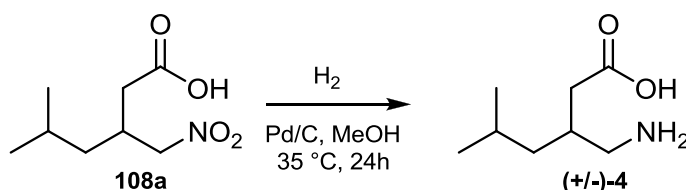


#### Ácido 4-amino-3-(4-clorofenil)butanoico

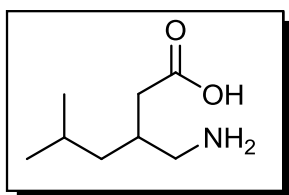
#### (*Baclofen*, **3**).<sup>5</sup>

Rendimento 89%; sólido alaranjado; ponto fusão 198-200 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  2,73 (dd, 1H,  $J = 16,4$  e 8,8 Hz); 2,86 (dd, 1H,  $J = 16,4$  e 5,9 Hz); 3,20-3,48 (m, 3H); 7,33 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); 7,43 (d, 2H,  $J = 8,8$  Hz); RMN <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  38,4; 39,6; 43,8; 129,4 (2C); 129,6 (2C); 133,5; 137,1; 175,5; IV ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3279-2505, 1711, 1590, 1560, 1493, 1410, 1395, 1245, 1194, 1139, 970, 813, 760, 706.

Procedimento para síntese (+/-)-Pregabalina.<sup>23a</sup>



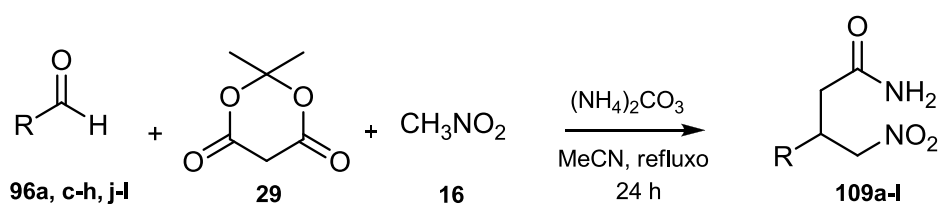
Um reator contendo o nitroácido **108a** (1 mmol) dissolvido em 15 mL de MeOH, na presença de 20 mg de Pd/C (10%, ) foi submetido a atmosfera de H<sub>2</sub> (1 atm) sob agitação a 35 °C por 24 horas. Após, o sistema foi evacuado e o bruto reacional filtrado sob Celite empregando MeOH como eluente. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida levando ao isolamento do aminoácido como um sólido branco.



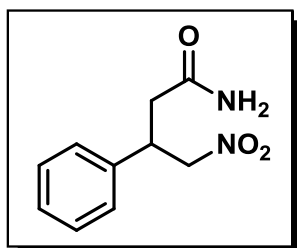
**Ácido 3-aminometil-5-metilhexanoico (Pregabalina, 4).**<sup>179</sup> Rendimento 97%; sólido branco; ponto fusão 169-171 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 0,73 (d, 3H, *J* = 3,0 Hz); 0,75 (d, 3H, *J* = 3,0 Hz); 1,08 (t, 2H, *J* = 7,5 Hz); 1,51 (hept, 1H, *J* = 7,5 Hz); 2,02 (m, 1H); 2,15 (m, 2H); 2,81 (dd, 1H, *J* = 12,0 e 6,0 Hz); 2,88 (dd, 1H, *J* = 12,0 e 6,0 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, D<sub>2</sub>O, capilar CDCl<sub>3</sub>): δ 21,6; 22,0; 24,4; 31,7; 40,6; 40,7; 43,7; 181,0; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3389, 2952, 2602, 1641, 1551, 1398, 1333, 1276.

## Capítulo 2 - Síntese multicomponente de $\gamma$ -nitroamidas

### Procedimento para síntese multicomponente das $\gamma$ -nitroamidas 109a-l

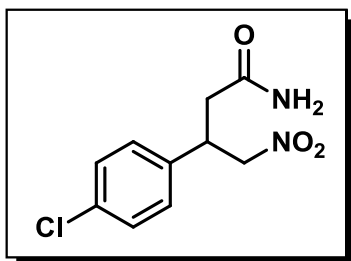


Em um balão de 25 mL foram adicionados sequencialmente o aldeído (**96a, c-h, j-i**, 1 mmol), o ácido de Meldrum (**29**, 1,1 mmol), nitrometano (**16**, 5 mmol), e  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (4 mmol), seguido da adição de MeCN (5 mL). A mistura foi submetida à agitação sob condições de refluxo por 24 horas. Após o término da reação, o bruto reacional foi resfriado a temperatura ambiente, os voláteis removidos sob vácuo e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano:AcOEt como fase móvel.

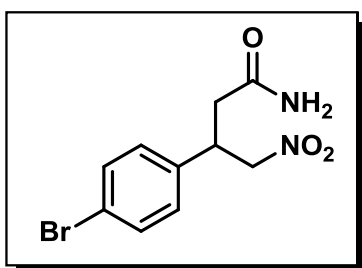


**4-nitro-3-fenilbutanamida (109a)**. Rendimento 88% (AcOEt); sólido branco; ponto fusão 94-96 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,60 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 6,0 Hz); 2,70 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0 Hz); 3,98 (quint, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 4,66 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 4,81 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 5,57 (s, 1H); 5,83 (s, 1H); 7,21-7,36 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,8; 40,3; 79,3; 127,3 (2C); 128,0; 129,1 (2C); 138,4; 172,1; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3415, 3197, 1656, 1660, 1214, 1216; EMAR calculado para  $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]$ : 231,0746; encontrado: 231,0750.

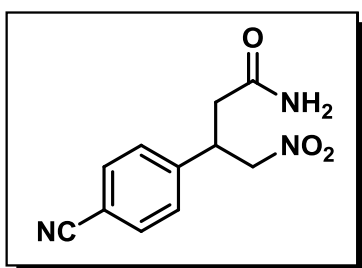


**3-(4-clorofenil)-4-nitrobutanamida (109b).**

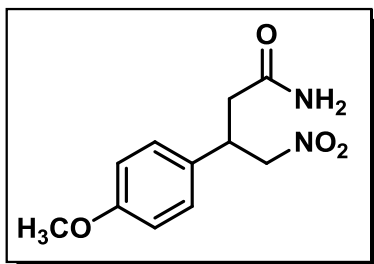
Rendimento 74% (AcOEt); óleo amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,62 (dd, 1H,  $J = 15,3$  e 6,9 Hz); 2,70 (dd, 1H,  $J = 15,3$  e 7,5 Hz); 4,01 (q, 1H,  $J = 7,2$  Hz); 4,68 (dd, 1H,  $J = 12,7$  e 8,4 Hz); 4,83 (dd, 1H,  $J = 12,6$  e 6,3 Hz); 5,53 (s, 1H); 5,71 (s, 1H); 7,20 (d, 2H,  $J = 8,4$  Hz); 7,34 (d, 2H,  $J = 8,7$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,6; 39,7; 79,1; 128,7 (2C); 129,3 (2C); 133,9; 137,0; 171,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3456, 3343, 3198, 1667, 1550, 1492; EMAR calculado para  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3+\text{H}]$ : 243,0536; encontrado: 243,0526.

**3-(4-bromofenil)-4-nitrobutanamida (109c).**

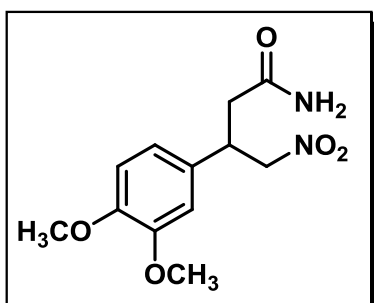
Rendimento 79% (AcOEt); sólido amarelo-palha; ponto fusão 90-94 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,56 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 6,0 Hz); 2,67 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0 Hz); 3,96 (quint, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,63 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 9,0 Hz); 4,80 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 5,56 (s, 1H); 5,75 (s, 1H); 7,11 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 7,45 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,5; 39,7; 79,0; 121,9; 129,0 (2C); 132,1 (2C); 137,5; 171,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3410, 3201, 1657, 1558, 1487, 1381; EMAR calculado para  $[\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_3+\text{Na}]$ : 308,9851; encontrado: 308,9860.

**3-(4-cianofenil)-4-nitrobutanamida (109d).**

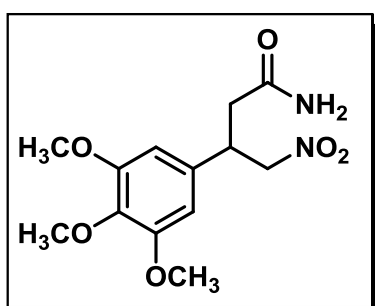
Rendimento 70% (hexano:AcOEt, 50:50); RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  2,54 (m, 2H); 3,97 (quint, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 4,99 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0 Hz); 5,06 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 6,92 (s, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,59 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 7,85 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 37,8; 78,8; 110,1; 118,7; 128,9 (2C); 132,4 (2C); 145,9; 171,1; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3457, 2987, 2234, 1724, 1553, 1381; EMAR calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3+\text{Na}]$ : 256,0698; encontrado: 256,0690.


**3-(4-metoxifenil)-4-nitrobutanamida (109e).**

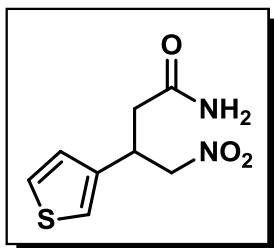
Rendimento 75% (AcOEt); sólido branco; ponto fusão 102-104 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,57 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e  $9,0$  Hz); 2,66 (dd, 1H,  $J = 18,0$  e  $9,0$  Hz); 3,95 (s, 3H); 3,95 (quint, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 4,62 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e  $9,0$  Hz); 4,80 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e  $9,0$  Hz); 5,75 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 6,85 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 7,16 (d, 2H,  $J = 9,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,7; 39,6; 55,0; 79,6; 114,1(2C); 128,2(2C); 130,5; 158,8; 172,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3457, 3318, 3214, 1692, 1650, 1545, 1250; EMAR calculado para  $[\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4+\text{Na}]$ : 261,0851; encontrado: 261,0860.


**3-(3,4-dimetoxifenil)-4-nitrobutanamida (109f).**

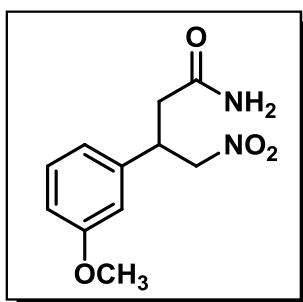
Rendimento 77% (AcOEt); sólido branco; ponto fusão 100-104 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,65 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,93 (m, 1H); 4,65 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e  $6,0$  Hz); 4,79 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e  $6,0$  Hz); 5,53 (s, 1H); 5,74 (s, 1H); 6,75-6,84 (m, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,9; 40,1; 55,9; 56,0; 79,5; 110,8; 111,6; 119,2; 130,7; 148,7; 149,2; 172,8; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3413, 3206, 2833, 1642, 1552, 1545, 1364, 1251, 1018. EMAR calculado para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]$ : 291,0957; encontrado: 291,0953.


**4-nitro-3-(3,4,5-trimetoxifenil)butanamida (109g).**

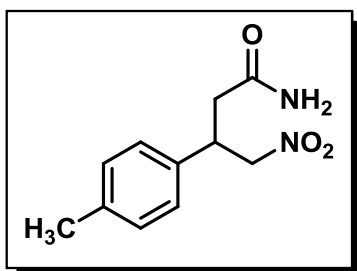
Rendimento 80% (AcOEt); sólido branco; ponto fusão 105-109 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,60 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e  $9,0$  Hz); 2,69 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e  $9,0$  Hz); 3,82 (s, 3H); 3,84 (s, 6H); 3,93 (quint, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,67 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e  $12,0$  Hz); 4,82 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e  $6,0$  Hz); 5,39 (sl, 2H); 6,44 (s, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,8; 40,7; 56,1 (2C); 60,7; 79,4; 104,4 (2C); 134,4; 137,4; 153,4 (2C); 172,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3453, 3342, 3268, 2830, 1682, 1549, 1460, 1127. EMAR calculado para  $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6+\text{Na}]$ : 321,1063; encontrado: 321,1060.



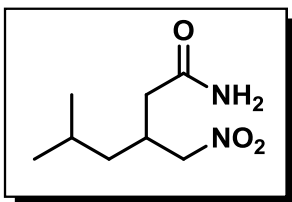
**4-nitro-3-(tiofen-3-il)butanamida (109h).** Rendimento 60% (AcOEt); sólido amarelo-palha; ponto fusão 95-97 °C; RMN <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,65 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 4,14 (quint, 1H, *J* = 7,5 Hz); 4,65 (dd, 1H, *J* = 15,0 e 9,0 Hz); 4,83 (dd, 1H, *J* = 12,0 e 6,0 Hz); 5,83 (sl, 1H); 6,54 (sl, 1H); 7,01 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz); 7,15 (m, 1H); 7,31 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 35,8; 38,6; 79,1; 122,2(2C); 126,0; 126,9(2C); 138,9; 172,4; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3405, 3192, 2846, 1653, 1553, 1428, 1381, 1260, 1159, 776. EMAR calculado para [C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S+Na]: 237,0310; encontrado: 237,0307.



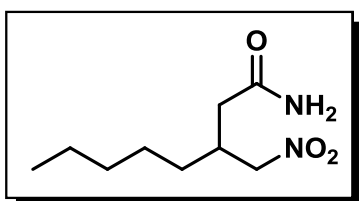
**3-(3-metoxifenil)-4-nitrobutanamida (109i).** Rendimento 55% (hexano:AcOEt, 50:50); sólido pastoso marrom; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,60 (dd, 1H, *J* = 18,0 e 9,0 Hz); 2,67 (dd, 1H, *J* = 15,0 e 6,0 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,95 (quint, 1H, *J* = 7,5 Hz); 4,67 (dd, 1H, *J* = 12,0 e 9,0 Hz); 4,77 (dd, 1H, *J* = 12,0 e 6,0 Hz); 5,62 (s, 1H); 5,72 (s, 1H); 6,79 (m, 3H); 7,25 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 38,7; 40,3; 55,2; 79,2; 113,0; 113,5; 119,3; 130,1; 139,9; 159,9; 172,3; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3414, 3209, 1642, 1548, 1390, 1269, 1045, 784, 700, 607; EMAR calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>+]: 239,1032; encontrado: 239,1040



**4-nitro-3-(4-metilfenil)butanamida (109j).** Rendimento 57% (AcOEt); sólido marrom; ponto fusão 90-93 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,25 (s, 3H); 2,58 (m, 2H); 3,88 (quint, 1H, *J* = 6,0 Hz); 4,57 (dd, 1H, *J* = 15,0 e 9,0 Hz); 4,72 (dd, 1H, *J* = 15,0 e 9,0 Hz); 5,39 (s, 1H); 5,48 (s, 1H); 7,06 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21,0; 38,9; 40,0; 79,5; 127,1; 127,2; 129,7; 129,9; 135,3; 137,7; 172,4; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3438, 3179, 1657, 1560, 1430, 1374, 815, 515; CHN calculado para [C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]: C 59,45%; H 6,35%; N 12,60%; encontrado: C 59,52%; H 6,34%; N 12,06%.



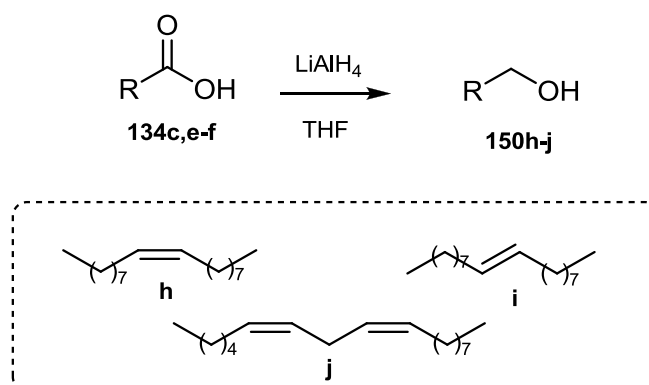
**5-metil-3-(nitrometil)hexanamida (109k).** Rendimento 45% (hexano:AcOEt, 70:30); óleo amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,84 (m, 6H); 1,20 (m, 2H); 1,61 (hept, 1H  $J = 6,0$  Hz); 2,22 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 6,0 Hz); 2,30 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e 6,0 Hz); 2,61 (m, 1H); 4,38 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 4,48 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 6,12 (s, 1H); 6,36 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22,2(2C); 24,8; 32,2; 37,1; 40,3; 78,6; 173,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3414, 3195, 2960, 2871, 1657, 1551, 1381, 6445. EMAR calculado para  $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]$ : 211,1059; encontrado 211,1059.



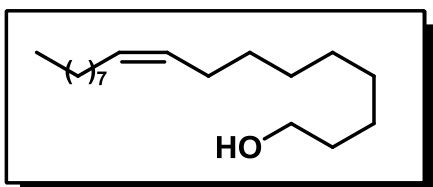
**3-(nitrometi)octanamida (109l).** Rendimento 35% (hexano:AcOEt, 50:50); óleo amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.92 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,28-1,48 (m, 8H); 2,39 (m, 2H); 2,64 (quint, 1H,  $J = 6\text{Hz}$ ); 4.50 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 4.60 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 5,78 (s, 1H); 5,98 (s, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9; 22,4; 26,2; 31,2; 31,5; 34,5; 37,1; 78,3; 172,9; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3388, 3194, 2929, 2853, 1652, 1548, 1411, 1382, 1270, 1197, 1104. EMAR calculado para  $[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3+\text{Na}]$ : 225,1215; encontrado: 225,1210.

## Capítulo 3 - Síntese de novos derivados graxos de GABA

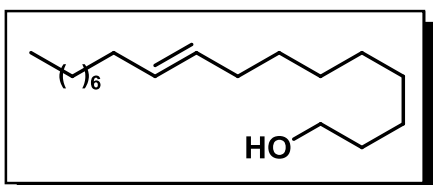
### Procedimento para obtenção álcoois graxos 150h-j.



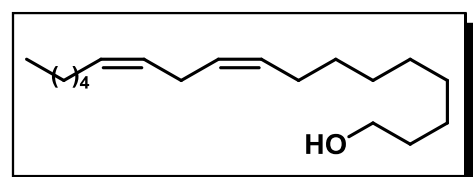
Em um balão de duas bocas, equipado com condensador e barra de agitação magnética sob atmosfera de  $N_2$  adicionou-se  $LiAlH_4$  (6 mmol), seguido da adição de THF seco (3,5 mL). A mistura foi resfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  em banho de gelo para a adição lenta do ácido graxo (**134c,e-f**, 1 mmol) dissolvido em 5 mL de THF. Após o término da adição o banho de gelo foi removido e o sistema submetido a refluxo por 24 horas. Após o término, o bruto reacional foi resfriado a temperatura ambiente e diluído com 10 mL de THF, mantendo-se a agitação por 5 minutos. A mistura foi então transferida para um erlenmeyer e resfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  para adição sequencial, sob agitação constante, de  $n$  mL de  $H_2O$ ,  $n$  mL de solução NaOH 10% e  $3n$  mL de  $H_2O$ , onde  $n$  corresponde a massa em gramas de hidreto empregados na reação. O precipitado formado foi separado por filtração e as fases separadas em funil de separação. A fase aquosa foi reextraída com THF (3 x 15 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com  $MgSO_4$ , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer os álcoois graxos **150 h-j**.



**(Z)-octadec-9-en-1-ol (150h).** Rendimento 97%; líquido amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,30 (m, 21H); 1,60 (m, 4H); 2,03 (m, 4H); 3,66 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 5,37 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,6; 25,7; 27,1(2C); 29,1(2C); 29,2; 29,3; 29,4(2C); 29,7(2C); 31,8; 32,7; 62,8; 129,7; 129,8; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3341, 3001, 2920, 2855, 1462, 1050, 718.

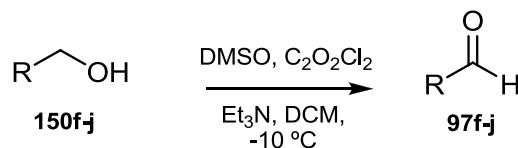


**(E)-octadec-9-en-1-ol (150i).** Rendimento 80%; sólido pastoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,26 (m, 21H); 1,56 (m, 4H); 1,97 (m, 4H); 3,64 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 5,38 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,6; 25,7; 29,0; 29,1; 29,3; 29,4; 29,5(2C); 29,6(3C); 31,8; 32,5; 32,7; 63,0; 130,2; 130,4; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 3268, 2920, 2839, 1462, 1066, 930, 710.

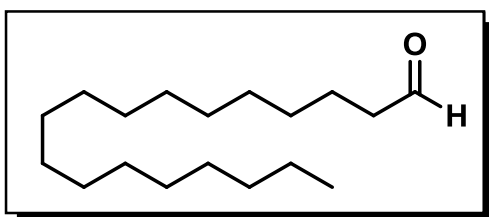


**(9Z, 12Z)-pentadeca-9,12-dien-1-ol (150j).** Rendimento 90%; líquido amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,32 (m, 15H); 1,59 (m, 4H); 2,07 (q, 4H,  $J = 6,0$  Hz); 2,80 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 3,66 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 5,37 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9; 22,4; 25,5; 25,6; 27,0; 27,1(2C); 29,1; 29,2; 29,4; 29,5; 31,4; 32,6; 62,6; 127,8(2C); 129,9; 130,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3333, 3017, 2928, 2847, 1462, 1050, 726.

### Procedimento para obtenção aldeídos graxos 97f-j.

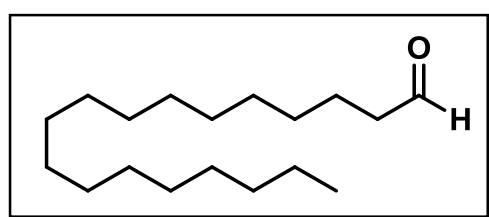


Em um balão de duas bocas, equipado com funil de adição e barra de agitação magnética sob atmosfera de N<sub>2</sub> adicionou-se o CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (5 mL), resfriando o sistema a -10 °C para a adição do cloreto de oxalila (C<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 11 mmol) com auxílio de seringa. Após, com o auxílio do funil de adição adicionou-se o DMSO (24 mmol), diluído em 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mantendo-se a agitação por 2 minutos a baixa temperatura. Em seguida, 5 mmol do álcool graxo, diluído em 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram adicionados lentamente, mantendo-se vigorosa agitação por 5 minutos a -10 °C. Após, Et<sub>3</sub>N (25 mmol) foram adicionados ao sistema, mantendo-se a agitação a baixas temperaturas por 15 minutos. A reação foi aquecida a temperatura ambiente para a adição de 10 mL de H<sub>2</sub>O. A fase orgânica foi extraída com DCM e sequencialmente lavada com NaCl sat. (25 mL), HCl 1% (25 mL), H<sub>2</sub>O (25 mL) e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5%. As fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para fornecer os aldeídos graxos **97f-j**.



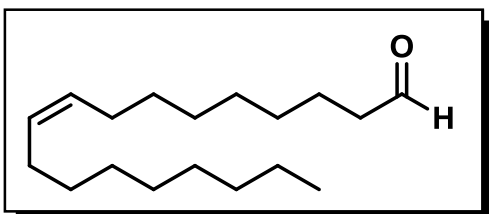
**Hexadecanaldeído (97f).** Rendimento 85%; sólido branco; ponto fusão 33-35 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,88 (t, 3H, J = 6,0 Hz); 1,26 (m, 22H); 1,63 (m, 4H); 2,40 (dt, 2H, J = 9,0 e 3,0 Hz); 9,77 (t, 1H,

J = 3,0 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,0; 22,0; 22,6; 29,1; 29,3; 29,4(2C); 29,5; 29,6(3C); 29,7(2C); 31,9; 43,9; 202,9; IV (ν<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 2919, 2848, 2746, 1711, 1474.



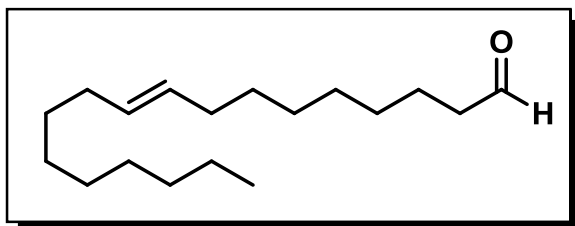
**Octadecanaldeído (97g).** Rendimento 87%; sólido branco; ponto fusão 42-43 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,88 (t, 3H,

$J = 6,0$  Hz); 1,25 (m, 26H); 1,63 (m, 4H); 2,42 (dt, 2H,  $J = 9,0$  e  $3,0$  Hz); 9,77 (t, 1H,  $J = 3,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,1; 22,7; 29,1(2C); 29,3(3C); 29,4(2C); 29,6(2C); 29,7(3C); 31,9; 43,9; 203,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922, 2852, 2744, 1710, 1470.



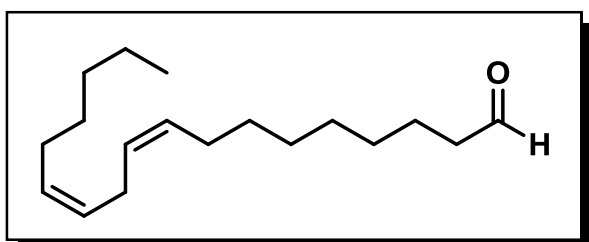
**(Z)-Octadec-9-enaldeído (97h).**

Rendimento 94%; líquido amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,29-1,33 (m, 20H); 1,65 (m, 2H); 2,03 (m, 4H); 2,44 (dt, 2H,  $J = 6,0$  e  $3,0$  Hz); 5,37 (m, 2H); 9,78 (t, 1H,  $J = 3,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,4; 21,4; 22,0; 26,5; 26,6(2C); 28,4; 28,5; 28,6; 28,7; 28,9; 29,0; 29,1; 31,3; 43,2; 129,0; 129,3; 201,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3009, 2928, 2855, 2717, 1722, 1462, 1123, 710.



**(E)-Octadec-9-enaldeído (97i).**

Rendimento 80%; líquido amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,27-1,30 (m, 20H); 1,63 (m, 2H); 1,96 (m, 4H); 2,42 (dt, 2H,  $J = 6,0$  e  $3,0$  Hz); 5,38 (m, 2H); 9,76 (t, 1H,  $J = 3,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,0; 22,6; 28,8; 29,0; 29,1(2C); 29,2; 29,4; 29,6; 31,8; 32,4; 32,5(2C); 43,8; 130,4; 130,0; 202,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3009, 2928, 2855, 2717, 1722, 1462, 1123, 710.

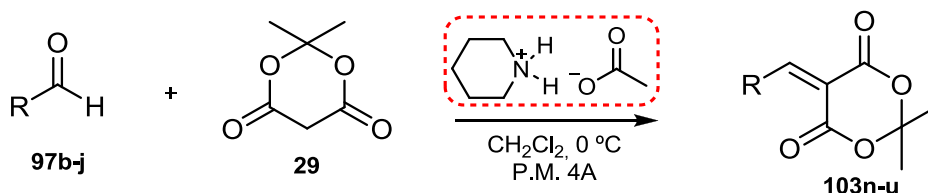


**(9Z,12Z)-Octadeca-9,12-dienaldeído (97j).**

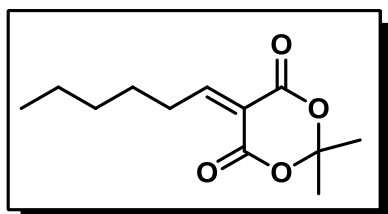
Rendimento 92%; líquido amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,84 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,31 (m, 14H); 1,63 (m, 2H); 2,05 (q, 4H,  $J = 6,0$  Hz); 2,41 (dt, 2H,  $J = 6,0$  e  $3,0$  Hz); 2,77 (t, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 5,35 (m, 4H); 9,76 (t, 1H,  $J = 3,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,9; 21,9; 22,4; 25,5; 27,0; 27,1; 28,9; 29,0; 29,1; 29,2; 29,4; 31,4; 43,7; 127,7; 127,9; 129,8; 130,0; 202,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3009, 2920, 2855, 2717, 1722, 1462, 718.



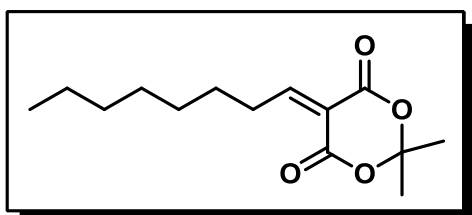
### Procedimento para síntese dos alquilidenos 103n-u



Em um balão de 15 mL contendo o ácido de Meldrum (**25**, 1,1 mmol) dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) adicionou-se, sob agitação, o acetato de piperidina (10 mol%). A mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos e então resfriada a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  para adição lenta dos aldeídos alifáticos **97b-j** (1 mmol). Após 45 minutos de agitação em banho de gelo, peneira molecular 4 Å ativada previamente foi adicionada ao sistema, aquecendo a mistura à temperatura ambiente e mantendo-se a agitação por 15 minutos adicionais. O bruto reacional foi diluído em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  e lavado com  $\text{H}_2\text{O}$  até pH neutro. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 10 mL) e solução saturada de NaCl, secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas sob pressão reduzida para o isolamento dos alquilidenos **103n-u**.

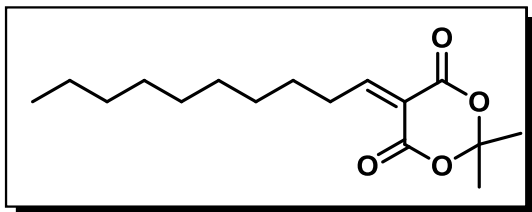


**5-hexilideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103n)**. Rendimento 95%; líquido viscoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,92 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,38 (m, 4H); 1,62 (m, 2H); 1,76 (s, 6H); 2,96 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz); 7,95 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,7; 23,2; 28,3; 29,5; 31,7; 32,3; 105,4; 118,6; 160,4; 162,5; 165,6; 169,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3446, 3009, 2936, 2855, 1795, 1746, 1624, 1560, 1357, 1301, 1195, 1017, 928, 799.



**2,2-dimetil-5-octilideno-1,3-dioxano-4,6-diona (103o)**. Rendimento 92%; líquido viscoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,30 (m, 10H); 1,61 (quint, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 1,76 (s, 6H); 2,96 (q, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 7,95 (t,

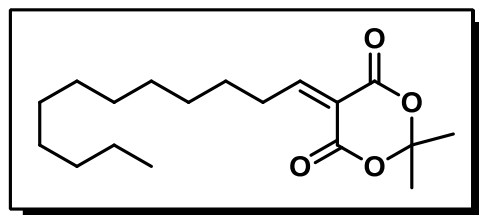
$^1\text{H}$ ,  $J = 6,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,7; 23,2; 28,3; 28,8; 29,6; 30,0; 31,8; 32,3; 105,4; 118,7; 160,5; 162,5; 165,6; 169,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3446, 3009, 2936, 2855, 1795, 1746, 1624, 1560, 1357, 1301, 1195, 1017, 928, 799.



**5-decylideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103p).**

Rendimento 85%; sólido pastoso amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,

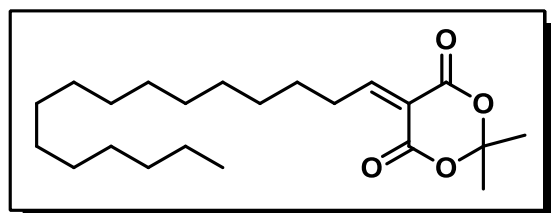
$J = 6,0$  Hz); 1,26 (m, 10H); 1,59 (m, 2H); 1,74 (s, 6H); 2,94 (q, 2H,  $J = 9,0$  Hz); 7,93 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,7; 23,3; 28,3 (2C); 28,8; 28,9; 29,9; 30,0; 30,1; 31,8; 32,5; 105,5; 118,7; 160,5; 162,6; 169,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3009, 2928, 2847, 1792, 1752, 1738, 1639, 1467, 1381, 1296, 1201, 1002, 925, 799.



**5-dodecylideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103q).**

Rendimento 86%; sólido amarelo palha; ponto fusão 67-69 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91 (t, 3H,  $J = 7,5$

Hz); 1,28 (m, 16H); 1,62 (m, 2H); 1,76 (s, 6H); 2,96 (q, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 7,96 (dt, 1H,  $J = 9,0$  e 6,0 Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,7; 23,3; 28,3; 28,8; 29,9(2C); 30,1(2C); 30,2(2C); 31,6; 31,8; 32,5; 105,4; 118,7; 160,5; 162,6; 169,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3398, 3009, 2920, 2847, 1802, 1748, 1738, 1641, 1568, 1462, 1381, 1309, 1203, 1009, 912, 807, 718.

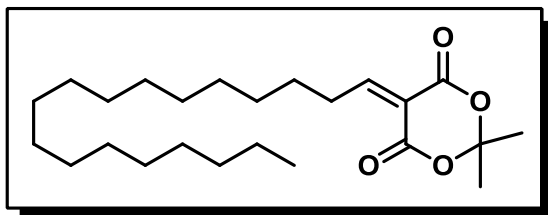


**5-hexadecylideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103r).**

Rendimento 80%; sólido branco; ponto fusão 81-83 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,28 (m, 24H); 1,60 (m, 2H); 1,74 (s, 6H); 2,94 (q, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 7,93 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 27,6(2C); 28,1; 29,2; 29,3(2C); 29,4(2C); 29,5(2C); 29,6(4C);

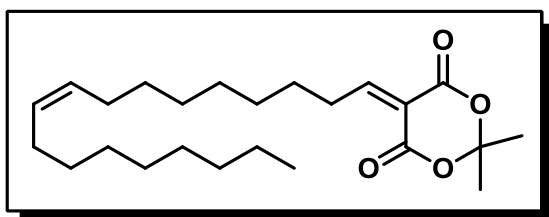
31,1; 31,9; 104,7; 118,0; 159,8; 161,9; 169,0; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3001, 2920, 2855, 1795, 1746, 1730, 1641, 1462, 1381, 1301, 1195, 1001, 799, 718.



**5-hexadecilideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (103s).**

Rendimento 83%; sólido branco; ponto fusão 78-79 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300

MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,27 (m, 28H); 1,61 (m, 2H); 1,76 (s, 6H); 2,95 (q, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 7,95 (t, 1H,  $J = 7,5$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  13,6; 22,4; 27,2(2C); 27,7; 28,8(2C); 28,9(2C); 29,0(2C); 29,1(2C); 29,2(4C); 30,7; 31,4; 104,3; 117,5; 159,3; 161,4; 168,5; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3001, 2920, 2847, 1786, 1738, 1624, 1471, 1390, 1293, 1195, 1009, 799, 718.

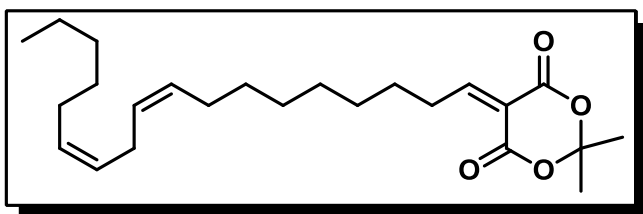


**(Z)-2,2-dimetil-5-(octadec-9-enilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (103t).**

Rendimento 81%; líquido amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,89 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,28 (m, 20H); 1,60 (m, 2H);

1,74 (s, 6H); 2,01 (m, 4H); 2,95 (m, 2H); 5,36 (m, 2H); 7,94 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,6; 27,1(2C); 27,5; 27,6; 28,0; 28,1; 29,1(2C); 29,3; 29,4(2C); 29,6(2C); 29,7; 31,8; 104,8; 105,7; 129,7; 130,0; 159,8; 165,4; 169,0; IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3004, 2924, 2844, 1741, 1620, 1467, 1274, 1202, 1017, 792, 719.

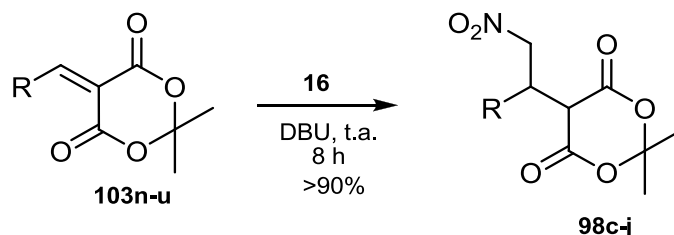
**2,2-dimetil-5-((9Z,12Z)octadeca-9,12-dienilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona**



**(103u).** Rendimento 76%; líquido amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,32 (m, 14H); 1,76 (s, 6H); 2,06 (m, 4H); 2,79 (m, 2H);

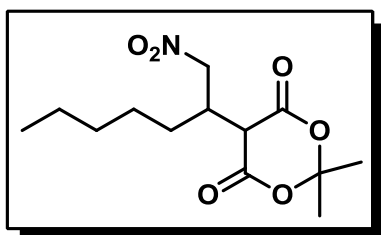
2,95 (m, 2H); 5,36 (m, 4H); 7,94 (t, 1H,  $J = 6,0$  Hz); IV ( $\nu_{\max}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3478, 3017, 2936, 2839, 1730, 1629, 1454, 1381, 1284, 1195, 1025, 912, 710.

### Procedimento para síntese dos adutos de Michael **98c-j**



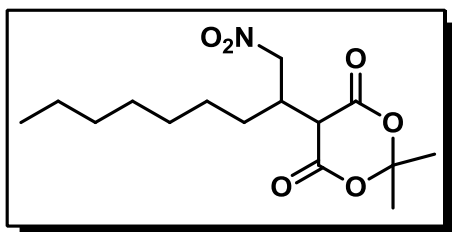
Em um frasco reacional adicionou-se o alquilideno (**103n-u**, 1 mmol), seguido da adição de  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  (**16**, 5 mmol) e por fim, adicionou-se o DBU (1 mmol). A mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 8 horas. Após, o nitrometano excedente foi removido no rota evaporador e o bruto dissolvido em DCM, lavado com HCl 1% (3 x 10 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas para o isolamento dos respectivos adutos **98c-j**.

#### 2,2-dimetil-5-(1-nitroheptan-2-il)-1,3-dioxano-4,6-diona (**98c**). Rendimento

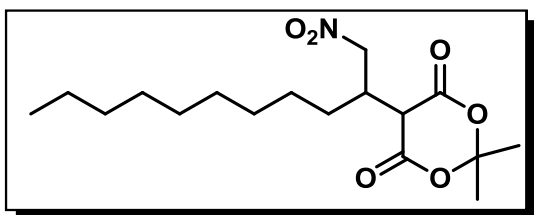


95%; líquido viscoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,87 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,28-1,58 (m, 8H); 1,77 (s, 3H); 1,79 (s, 3H); 3,25 (m, 1H); 3,89 (d, 1H,  $J = 3$  Hz); 4,55 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 4,93 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0 Hz); IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2906, 2863, 1778, 1730, 1560, 1397, 1317, 1203, 1047, 841, 685.

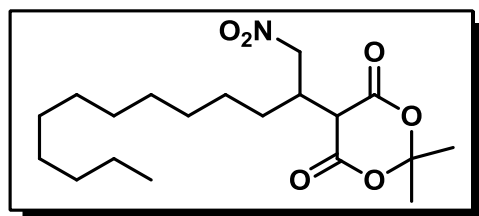
#### 2,2-dimetil-5-(1-nitrononan-2-il)-1,3-dioxano-4,6-diona (**98d**). Rendimento



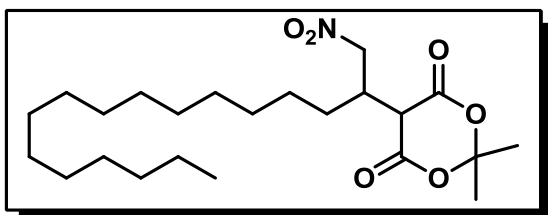
90%; líquido viscoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,28 (m, 12H); 1,81 (s, 3H); 1,83 (s, 3H); 3,30 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,58 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 6,0 Hz); 5,00 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 9,0 Hz); IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2964, 2932, 2851, 1781, 1749, 1550, 1306, 1210, 1073.

**2,2-dimetil-5-(1-nitroundecan-2-il)-1,3-dioxano-4,6-diona (98e).** Rendimento

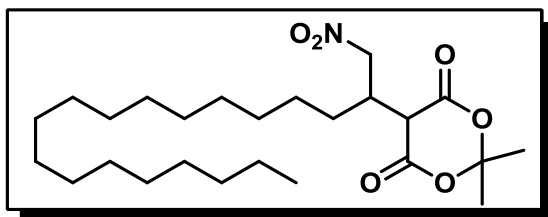
87%; líquido viscoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,25 (m, 16H); 1,79 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 3,26 (m, 1H); 3,90 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 4,57 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e 3,0 Hz); 4,97 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,6; 26,8; 27,4; 28,2; 29,2(2C); 29,3(2C); 29,4(2C); 31,8; 36,4; 46,9; 77,0; 105,4; 164,1; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2930, 2850, 1775, 1735, 1550, 1470, 1390, 1190, 1069, 1013, 973, 884, 845.

**2,2-dimetil-5-(1-nitrotridecan-2-il)-1,3-dioxano-4,6-diona (98f).** Rendimento

92%; líquido viscoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,25 (m, 20H); 1,79 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 3,27 (m, 1H); 3,89 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 4,56 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 4,96 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 9,0 Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,6; 26,8; 27,3; 28,2; 29,2(2C); 29,3(2C); 29,4(2C); 29,5(2C); 31,8; 36,4; 46,9; 75,8; 105,4; 164,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2906, 2858, 1783, 1735, 1550, 1390, 1310, 1205, 981, 877, 716.

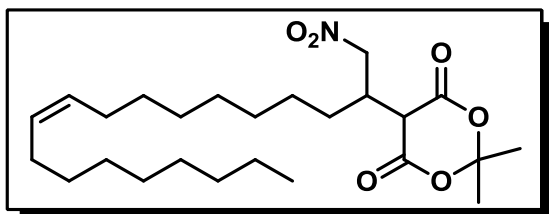
**2,2-dimetil-5-(1-nitroheptadecan-2-il)-1,3-dioxano-4,6-diona (98g).**

Rendimento 90%; sólido pastoso amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,88 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,25 (m, 28H); 1,79 (s, 3H); 1,81 (s, 3H); 3,26 (m, 1H); 3,90 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 4,56 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 3,0 Hz); 4,95 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,6; 26,8; 27,3; 28,2(2C); 29,2; 29,3(2C); 29,4(2C); 29,5; 29,6(4C); 30,9 (2C); 31,9; 46,9; 75,8; 105,4; 164,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2911, 2855, 1786, 1738, 1551, 1462, 1374, 1309, 1203, 880, 710.

**5-hexadecilideno-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (98h).** Rendimento 95%;

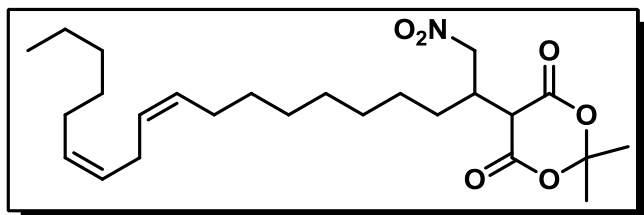
sólido pastoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,81 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,18 (m, 32H); 1,71 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 3,19 (m, 1H); 3,84 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 4,48 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e

6,0 Hz); 4,7 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0 Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,8; 23,3; 27,5; 28,0; 28,9(2C); 29,9(2C); 30,0(2C); 30,1(2C); 30,2(3C); 30,3(4C); 32,5; 37,1; 47,6; 76,5; 106,1; 164,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3492, 2920, 2850, 1791, 1735, 1542, 1470, 1310, 1213, 1061, 877.

**(Z)-2,2-dimetil-5-(1-nitrononadec-10-en-2-il)-1,3-dioxano-4,6-diona (98i).**

Rendimento 92%; líquido amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,89 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,28 (m, 24H); 1,79 (s, 3H); 1,82 (s, 3H); 2,01 (m, 4H); 3,28 (m, 1H); 3,90 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 4,57 (dd, 1H,

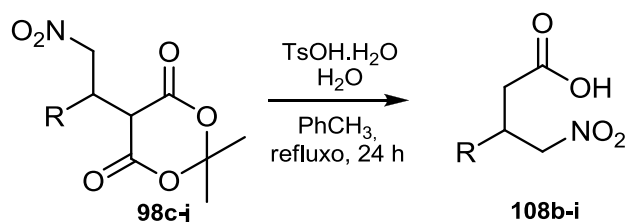
$J = 9,0$  e 3,0 Hz); 4,96 (m, 1H); 5,36 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,6 (2C); 26,7; 27,0; 27,1; 27,3; 28,1; 29,0; 29,1(2C); 29,2; 29,4(2C); 29,6; 29,7; 30,8; 31,8; 36,3; 46,9; 75,8; 105,4; 129,6; 129,9; 164,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3004, 2924, 2844, 1741, 1620, 1467, 1274, 1202, 1017, 792, 719.

**2,2-dimetil-5-((10Z,13Z)-1-nitrononadeca-10,13-dien-2-il)-1,3-dioxano-4,6-**

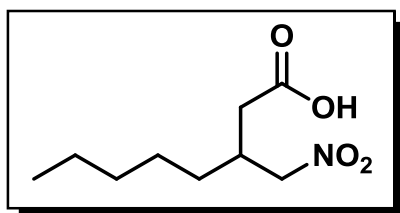
**diona (98j).** Rendimento 92%; líquido viscoso amarelo; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,31 (m, 20H); 1,80 (s, 3H); 1,83 (s, 3H); 2,06

(m, 4H); 2,79 (m, 2H); 3,29 (m, 1H); 3,91 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz); 4,58 (m, 1H); 4,97 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0 Hz); 5,37 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,5 (2C); 25,5; 26,8; 27,1(2C); 27,3; 28,2; 29,0(2C); 29,1; 29,3(2C); 29,5; 31,4; 36,4; 46,9; 75,8; 105,4; 127,8; 128,0; 129,9; 130,2; 164,0; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3009, 2920, 2847, 1778, 1722, 1560, 1454, 1211.

### Procedimento para síntese dos nitroácidos 108b-j

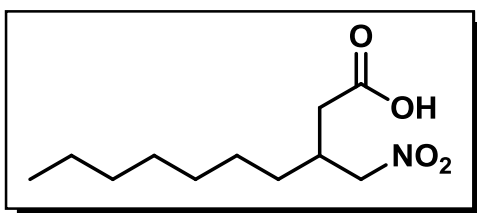


Em um balão de 25 mL adicionou-se o aduto (**98c-j**, 1 mmol), dissolvido em 5 mL de tolueno. Após a dissolução do material de partida, ácido *p*-toluenosulfônico (PTSA, 0,5 mmol) foi adicionado à solução, seguido por 2,5 mmol de H<sub>2</sub>O. O sistema foi submetido à agitação e refluxo por 24 horas. Após, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o bruto reacional submetido a purificação por cromatografia em coluna.



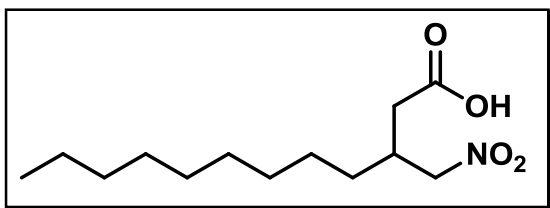
#### Ácido 3-(nitrometil)octanoico (**108b**).

Rendimento 86%; líquido amarelo; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); 1,31-1,44 (m, 8H); 2,53 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz); 2,64 (hept, 1H, *J* = 6,0 Hz); 4,50 (m, 2H); 9,62 (sl, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 13,8; 22,3; 25,9; 31,1; 31,4; 33,8; 35,5; 78,2; 177,9; ; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3163, 2928, 2855, 1705, 1551, 1381, 1220, 928.



#### Ácido 3-(nitrometil)decanoico (**108c**).

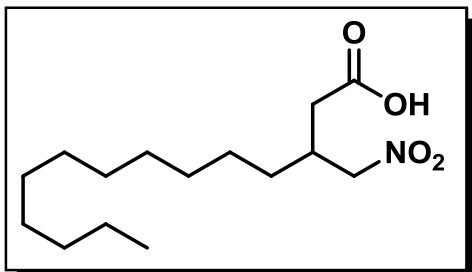
Rendimento 78%; líquido amarelo; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,90 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz); 1,29 (m, 10H); 1,45 (m, 2H); 2,54 (d, 2H, *J* = 6,0 Hz); 2,64 (hept, 1H, *J* = 6,0 Hz); 4,51 (m, 2H); 8,52 (sl, 1H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 14,4; 22,9; 26,7; 29,4; 29,6; 31,6; 32,0; 34,2; 35,9; 78,6; 178,2; IV (*v*<sub>max</sub>, cm<sup>-1</sup>): 3155, 2928, 2855, 1714, 1551, 1374, 1288, 936, 718.



#### Ácido 3-(nitrometil)dodecanoico (**108d**).

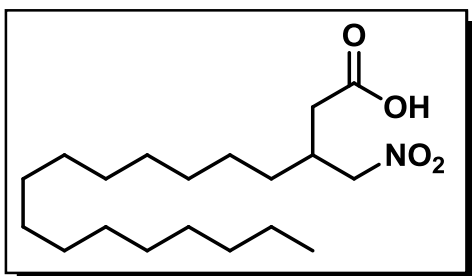
Rendimento 84%; líquido amarelo; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,88 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz); 1,26 (m,

14H); 1,43 (m, 2H); 2,52 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 2,63 (hept, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 4,49 (m, 2H); 8,66 (sl, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,5 (2C); 26,3; 29,2; 29,3; 29,4; 31,2; 31,7; 33,8; 35,5; 78,2; 177,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3203, 2920, 2847, 1714, 1551, 1381, 1211, 936, 718.



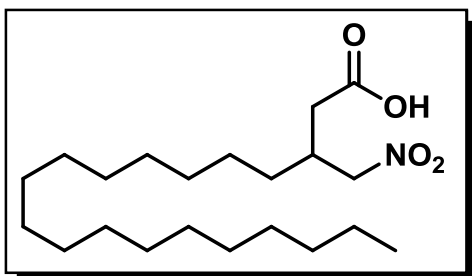
**Ácido 3-(nitrometil)tetradecanoico (108e).**

Rendimento 80%; sólido pastoso amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,81 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,19 (m, 16H); 1,36 (m, 2H); 2,44 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 2,55 (hept, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,42 (m, 2H); 8,46 (sl, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,6; 26,3; 29,3(2C); 29,4(2C); 29,5(2C); 31,2; 31,8; 33,9; 35,4; 78,2; 177,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3195, 2920, 2847, 1705, 1551, 1228.



**Ácido 3-(nitrometil)octadecanoico (108f).**

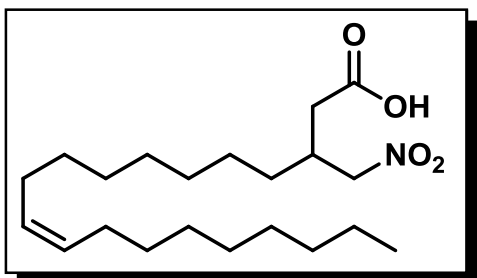
Rendimento 83%; sólido pastoso amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,92 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,29 (m, 26H); 1,47 (m, 2H); 2,56 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 2,66 (hept, 1H,  $J = 6,0$  Hz); 4,53 (m, 2H); 8,58 (sl, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,6; 26,4; 29,3(3C); 29,5(2C); 29,6(4C); 31,3(2C); 31,9; 33,9; 35,5; 78,3; 177,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2920, 2845, 1726, 1548, 1465, 1251, 924, 728.



**Ácido 3-(nitrometil)icosanoico (108g).**

Rendimento 80%; sólido amarelo palha; ponto fusão 58-60 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,28 (m, 30H); 1,45 (m, 2H); 2,54 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 2,65 (hept, 1H,  $J = 7,5$  Hz); 4,52 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,1; 22,7; 26,4; 29,3(2C); 29,4(3C); 29,5; 29,6(3C); 29,7(2C); 31,3(2C); 31,9; 33,9; 35,5; 78,3; 177,4; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3452, 2922, 2850, 1783, 1711, 1550, 1470, 1222, 1077, 716.

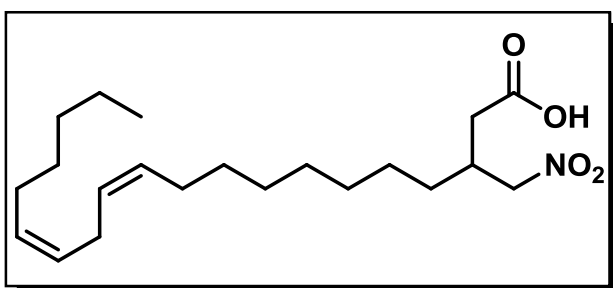




**Ácido (Z)-3-(nitrometil)icos-11-enoico (108h).** Rendimento 92%; líquido amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,81 (t, 3H,  $J = 7,5$  Hz); 1,19 (m, 22H); 1,56 (m, 2H); 1,89 (m, 4H); 2,37 (d, 2H,  $J = 6,0$  Hz); 2,55 (m, 1H); 4,41 (m, 2H); 5,32 (m, 2H);

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,6; 25,8; 26,4; 27,1; 28,5; 29,1(2C); 29,3; 29,4; 29,5(2C); 29,7; 31,3; 31,8; 34,2; 35,8; 78,5; 130,0; 130,4; 171,6; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3452, 2922, 2850, 1783, 1711, 1550, 1470, 1222, 1077, 716.

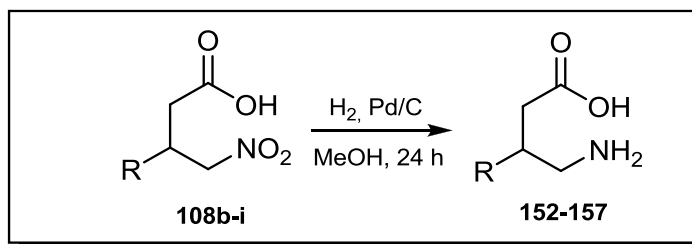
**Ácido-(11Z,14Z)-3-(nitrometil)icosa-11,14-dienoico (108i).** Rendimento 87%;



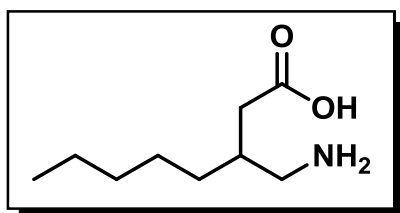
líquido amarelo palha; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,91 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,32 (m, 16H); 2,03 (q, 4H,  $J = 6,0$  Hz); 2,80 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 4,52 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e 3,0 Hz); 4,61 (dd, 1H,  $J = 9,0$  e

6,0 Hz); 5,38 (m, 4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  14,0; 22,5; 25,6; 26,2; 27,1; 28,9; 29,1; 29,2; 29,3; 29,6; 31,5; 33,6; 35,9; 38,5; 41,4; 75,9; 127,8; 128,1; 129,9; 130,2; 181,4.

### Procedimento para síntese dos $\gamma$ -aminoácidos 152-157

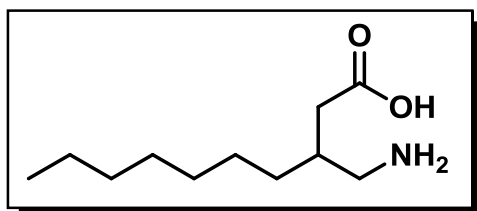


Um reator contendo o nitroácido **108b-i** (0,5 mmol) dissolvido em 10 mL de MeOH, na presença de 20 mg de Pd/C (10%) foi submetido à atmosfera de H<sub>2</sub> (1 atm) sob agitação a 35 °C por 24 horas. Após, o sistema foi evacuado e o bruto reacional filtrado sob Celite empregando MeOH como eluente. O filtrado foi evaporado sob pressão reduzida levando ao isolamento dos aminoácidos **152-157**.



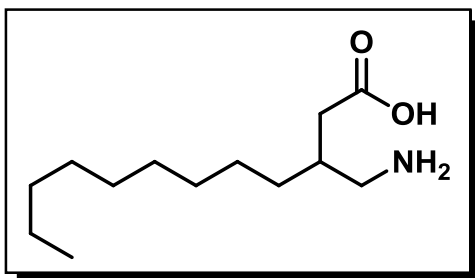
#### Ácido 3-(aminometil)octanoico (152).

Rendimento 96%; sólido branco; ponto fusão 153-155 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  0,92 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); 1,33 (m, 8H); 2,00 (m, 1H); 2,27 (dd, 1H, *J* = 15,0 e 9,0 Hz); 2,43 (dd, 1H, *J* = 15,0 e 3,0 Hz); 2,85 (dd, 1H, *J* = 12,0 e 6,0 Hz); 2,97 (dd, 1H, *J* = 12,0 e 3,0 Hz); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  14,5; 23,7; 27,6; 33,2; 33,9; 35,7; 42,8; 45,5; 180,5; IV ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 2972, 2915, 2851, 2152, 1572, 1403, 993, 703.

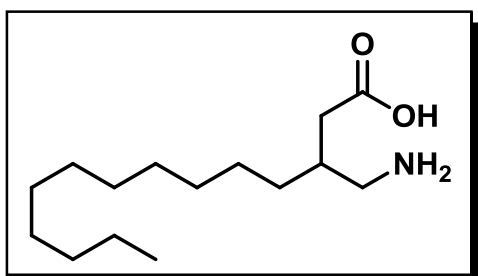


#### Ácido 3-(aminometil)decanoico (153).

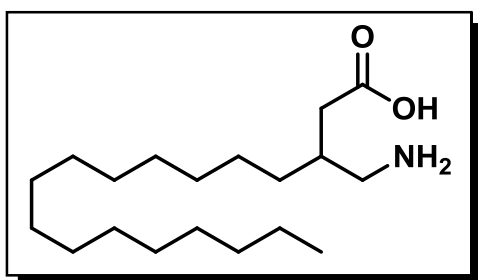
Rendimento 95%; sólido branco; ponto fusão 140-144 °C; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  0,92 (t, 3H, *J* = 6,0 Hz); 1,33 (m, 12H); 2,04 (m, 1H); 2,29-2,49 (m, 2H); 2,87-3,03 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  14,6; 23,8; 27,9; 30,5; 30,9; 33,1; 33,8; 35,5; 41,9; 45,3; 179,9; IV ( $\nu_{\text{max}}$ , cm<sup>-1</sup>): 3292, 2928, 2847, 2596, 2175, 1705, 1544, 1398, 645.

**Ácido 3-(aminometil)dodecanoico (154).**

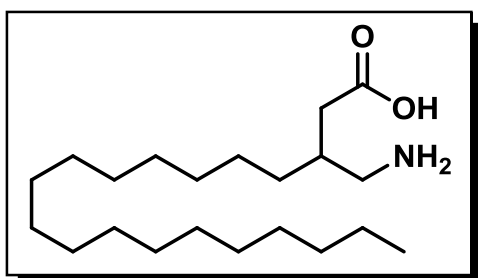
Rendimento 98%; sólido branco; ponto fusão 167-170 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,30 (m, 16H); 1,98 (m, 1H); 2,26 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0 Hz); 2,43 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 6,0 Hz); 2,84 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 2,96 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  14,6; 23,9; 28,0; 30,6; 30,8; 30,9; 33,2 (2C); 34,0; 35,7; 43,2; 45,6; 180,7; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3302, 2915, 2851, 2610, 2173, 1668, 1540, 1403, 647.

**Ácido 3-(aminometil)tetradecanoico (155).**

Rendimento 96%; sólido branco; ponto fusão 145-149 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  0,90 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,29 (m, 20H); 2,00 (m, 1H); 2,26-2,48 (m, 2H); 2,81-3,00 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  13,0; 22,3; 26,4; 29,1; 29,2; 29,3(3C); 29,4(2C); 31,7; 32,3; 34,0; 43,9; 178,5; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 2920, 2855, 2173, 1632, 1527, 1454, 1381, 701.

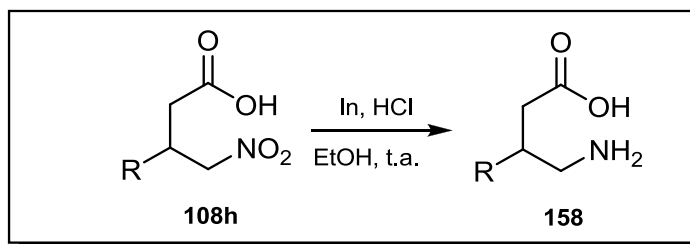
**Ácido 3-(aminometil)octadecanoico (156).**

Sólido branco pastoso; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3438, 2911, 2847, 1641, 1527, 1454, 1390, 855.

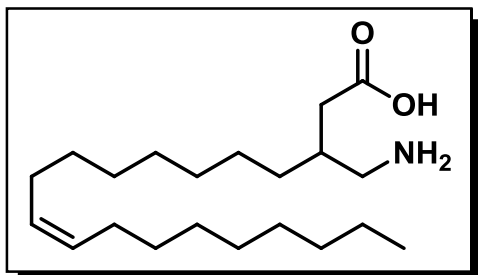
**Ácido 3-(aminometil)icosanoico (157).**

Rendimento 93%; sólido amarelo palha; ponto fusão 59-62 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,85 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz); 1,23 (m, 32H); 1,68 (m, 1H); 2,23-2,38 (m, 2H); 2,73-2,74 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  13,9; 22,1; 25,8; 28,7(3C); 28,8(2C); 28,9(3C); 29,0(3C); 30,3; 30,7(2C); 31,34(2C); 36,4; 175,3; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3446, 2911, 2847, 1714, 1471, 1220, 726.

### Procedimento para síntese do $\gamma$ -aminoácido 158



Em um balão de 10 mL adicionou-se o nitroácido oleico (**108h**, 0,5 mmol), dissolvido em 10 mL de EtOH. Após a dissolução do material de partida, o Índio metálico (5,5 mmol) foi adicionado ao sistema reacional, seguido da adição de 5,5 mL de solução HCl 1M. A reação foi monitorada por Cromatografia de Camada Delgada (CCD) e após 5 horas o consumo do nitroácido foi observado, considerando-se a reação como finalizada. Os voláteis foram removidos por evaporação a pressão reduzida, e o bruto reacional dissolvido em AcOEt, lavado com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5% e água. As fases aquosas combinadas foram decantadas para filtração do sólido formado em funil de Buchner, que foi posteriormente seco em auto vácuo.

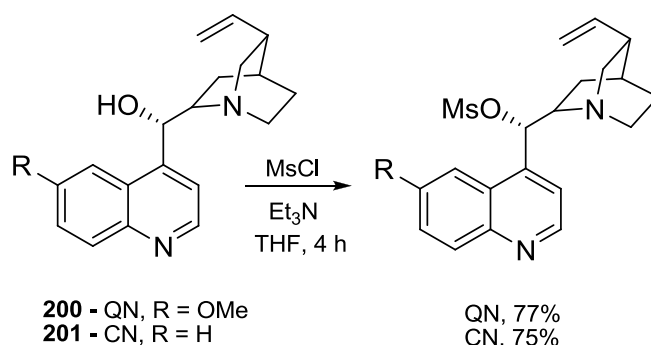


**Ácido (Z)-3-(aminometil)icos-11-enoico (158).** Rendimento 50%; sólido branco; ponto fusão 184-190 °C IV ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 3407, 3238, 1633, 1472, 1411, 1159, 494.

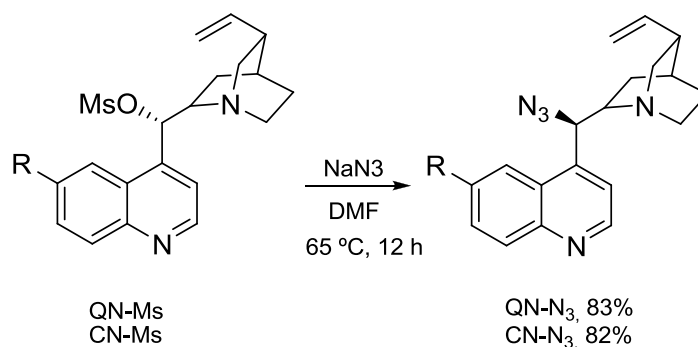
### Capítulo 3 - Síntese assimétrica de $\gamma$ -nitroésteres

#### Procedimentos para síntese dos catalisadores 192 e 195.

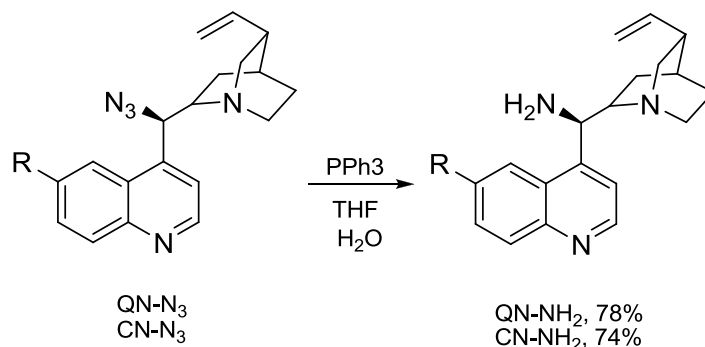
##### 1ª Etapa: Mesilação da Quinidina (200) e Cinchonina (201).<sup>180</sup>



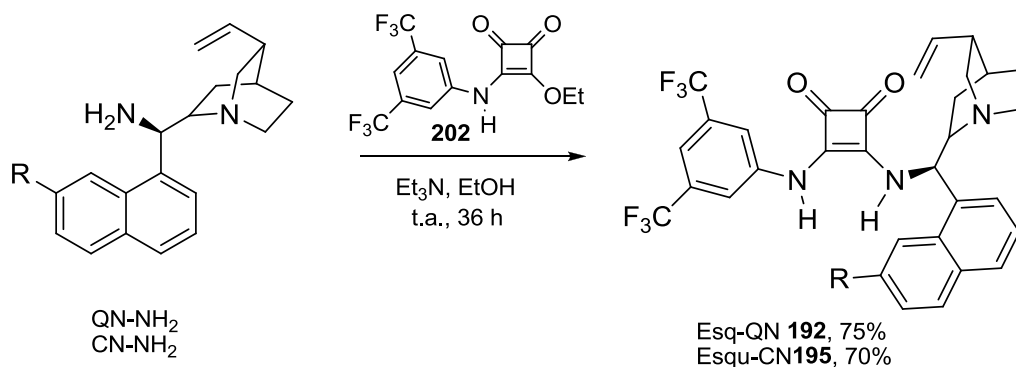
Em um balão de 100 mL de duas bocas previamente seco e sob atmosfera inerte, equipado com funil de adição, adicionou-se o álcool **200** ou **201** (5 mmol), seguido da adição de 8 mL de THF seco, sob agitação constante por 5 minutos. A seguir, com auxílio de seringa, adicionou-se Et<sub>3</sub>N (20 mmol) mantendo-se a agitação e resfriando o sistema a -10 °C para a adição lenta de cloreto de mesila (MsCl, 10 mmol), diluído em 3,5 mL de THF, através do funil de adição. Após o término da adição, o banho de gelo foi removido mantendo-se a agitação a temperatura ambiente por 4 horas. Após, a reação foi resfriada a 0 °C para adição lenta de solução NaHCO<sub>3</sub> (3,5%, 12 mL) através do funil de adição; as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (2 x 20 ml), os voláteis removidos por evaporação a pressão reduzida e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna utilizando a mistura AcOEt:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (100:5:1) como fase móvel. Os compostos mesilados foram isolados em rendimentos de 75-77%, e apresentaram dados espectroscópicos compatíveis com o descrito na literatura.

**2ª Etapa: Azidação Quinidina-Ms e Cinchonina-Ms.**<sup>181</sup>

Em um frasco reacional adicionou-se NaN<sub>3</sub> (0,65 mmol) e DMF seco (1 mL), sob agitação em atmosfera inerte, seguida da adição, com auxílio de seringa, dos compostos mesilados (0,5 mmol) previamente dissolvidos em DMF seco (2 mL). O sistema foi submetido a aquecimento de 65-70 °C por 12 horas. Após, o sistema foi resfriado a temperatura ambiente e então a 0 °C para adição de NaOH 1M (15 mL), sob agitação constante. A fase orgânica foi extraída com AcOEt (3 x 20 mL) e as fases combinadas foram lavadas novamente com NaOH 1M (20 mL), secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas para posterior purificação em coluna cromatográfica utilizando AcOEt como fase móvel. Os compostos foram isolados em rendimentos de 82-83% e tiveram seus dados de caracterização condizentes com o descrito na literatura.<sup>182</sup>

**3ª Etapa: Síntese dos compostos Quinidina-NH<sub>2</sub> e Cinchonina-NH<sub>2</sub>.**<sup>183</sup>

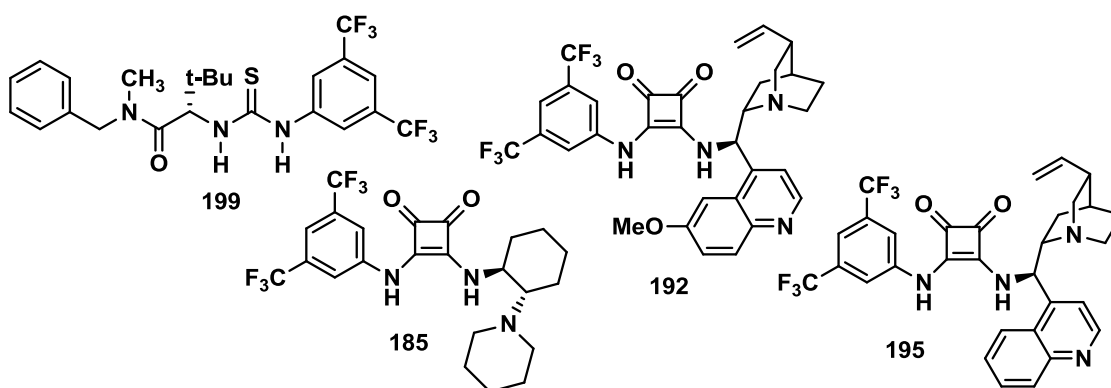
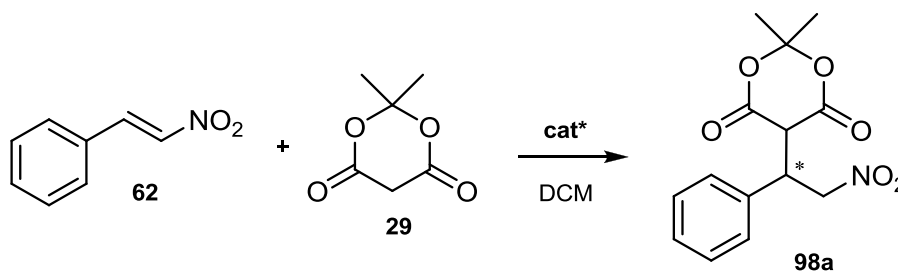
Em um frasco reacional equipado com condensador adicionou-se a azida (QN-N<sub>3</sub> ou CN-N<sub>3</sub>, 0,6 mmol em THF seco, seguido da adição de PPh<sub>3</sub> (1 mmol) dissolvida em 1 mL de THF. A mistura foi submetida a agitação e aquecimento (50 °C) por 4 horas. Após, a reação foi resfriada a temperatura ambiente para adição de H<sub>2</sub>O (1 mL), mantendo a agitação a temperatura ambiente por 8 horas adicionais. Após, os voláteis foram removidos por evaporação e submetidos a purificação por coluna cromatográfica utilizando AcOEt e uma mistura de AcOEt:MeOH:Et<sub>3</sub>N (100:2:3) como eluentes. Os compostos foram isolados em rendimentos de 74-78% e apresentaram dados espectroscópicos e valores de  $[\alpha]_D$  em concordância com o descrito na literatura.

**4ª Etapa: Síntese das Esquaramidas.**<sup>184</sup>

Em um balão de 15 mL foram adicionados o esquarato **202** (1mmol), a QN-NH<sub>2</sub> ou CN-NH<sub>2</sub> (1,2 mmol) e 15 mL de EtOH. Após a solubilização dos reagentes, Et<sub>3</sub>N (1 mmol) foi adicionada ao meio reacional que foi mantido sob agitação a temperatura ambiente por 36 horas. Após, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o bruto reacional submetido à purificação por cromatografia em coluna, utilizando AcOEt como eluente, para o isolamento das esquaramidas **192** e **195** em rendimentos de 75% e 70% respectivamente.



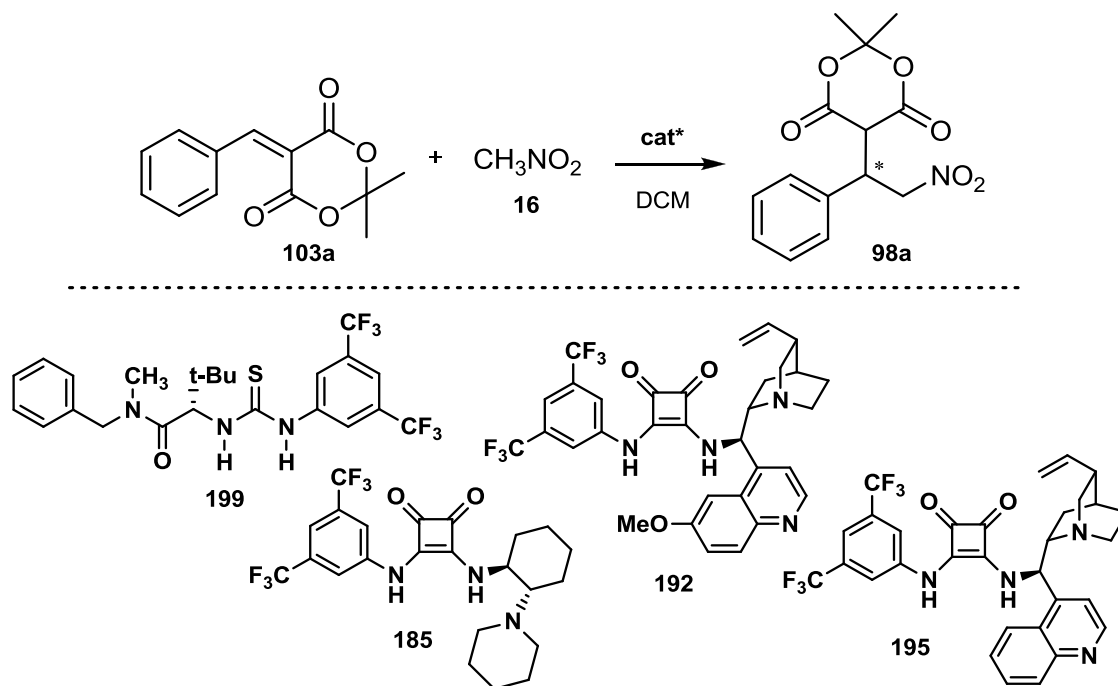
**Procedimento geral para testes de catalisador na síntese de **98** via nitroestireno **62**.**



Em um balão de 5 mL foram adicionados o nitroestireno (**62a**, 1 mmol), o ácido de Meldrum (**29**, 1 mmol), dissolvidos em DCM (3 mL) e o catalisador quiral a ser testado (**185**, **192**, **195** e **199**) nas proporções de 5 mol%, 10 mol% ou 15 mol%. As reações foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e após 5 dias o consumo do material de partida foi observado. Após, foram adicionados 3 mL de HCl 1% à mistura reacional e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO<sub>4</sub>, filtradas e evaporadas para fornecer o aduto **98a** enantiomericamente enriquecido.

Para a determinação do excesso enantiomérico, o aduto **98** foi derivatizado a partir da reação de abertura na presença de MeOH e HT (10 mg/mmol), sob refluxo por 24 horas. O  $\gamma$ -nitroéster **68m** isolado foi analisado por HPLC equipado com coluna de fase estacionária quiral, Chiralcell OD-H, nas seguintes condições de eluição: hexano:IPA (90:10), fluxo 1,0 mL/min. A estereoquímica do composto formado foi atribuída por comparação com os dados de retenção e  $[\alpha]_D$  descritos na literatura.

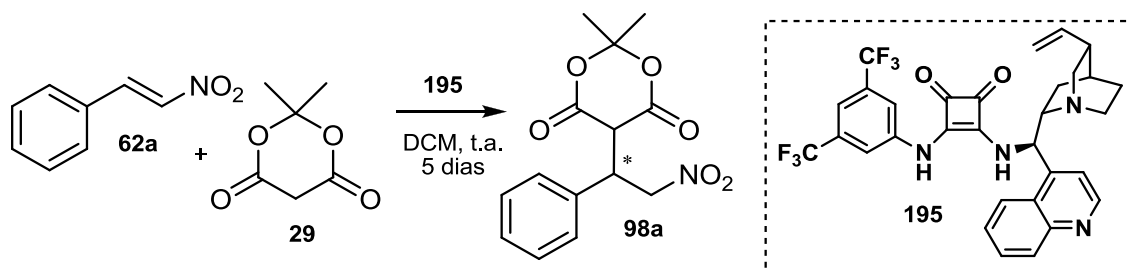
**Procedimento geral para testes de catalisador na síntese de **98** via alquilideno **103a**.**



Em um balão de 5 mL foram adicionados o benzilideno (**103a**, 1 mmol), o nitrometano (**16**, 1 mmol), dissolvidos em DCM (3 mL) e 10 mol% do catalisador quiral a ser testado (**185**, **192**, **195** e **199**). As reações foram acompanhadas por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e após 5 dias o consumo do material de partida foi observado. Após, foram adicionados 3 mL de HCl 1% à mistura reacional e as fases orgânicas separadas foram secas com  $\text{MgSO}_4$ , filtradas e evaporadas para fornecer o aduto **98a** enantiomericamente enriquecido.

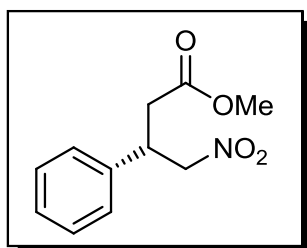
Para a determinação do excesso enantiomérico, o aduto **98** foi derivatizado a partir da reação de abertura na presença de MeOH e HT (10 mg/mmol), sob refluxo por 24 horas. O  $\gamma$ -nitroéster **68m** isolado foi analisado por HPLC equipado com coluna de fase estacionária quiral, Chiralcell OD-H, nas seguintes condições de eluição: hexano:IPA (90:10), fluxo 1,0 mL/min. A estereoquímica do composto formado foi atribuída por comparação com os dados de retenção e  $[\alpha]_D$  descritos na literatura.

### Procedimento geral para síntese assimétrica do aduto **94a**



Em um balão de 5 mL foram adicionados o nitroestireno (**62a**, 1 mmol), o ácido de Meldrum (**29**, 1 mmol), dissolvidos em DCM (3 mL) e o catalisador quiral **195** (10 mol%). A mistura foi submetida à agitação em temperatura ambiente por 5 dias. Após, foram adicionados 3 mL de HCl 1% e a fase orgânica separada foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e evaporada para fornecer o aduto **98a** enantiomericamente enriquecido.

Para a determinação do excesso enantiomérico, o aduto **98** foi derivatizado a partir da reação de abertura na presença de MeOH e HT (10 mg/mmol), sob refluxo por 24 horas. O  $\gamma$ -nitroéster **68m** isolado foi analisado por HPLC equipado com coluna de fase estacionária quiral, Chiralcell OD-H, nas seguintes condições de eluição: hexano:IPA (90:10), fluxo 1,0 mL/min. A estereoquímica do composto formado foi atribuída por comparação com os dados de retenção e  $[\alpha]_D$  descritos na literatura.

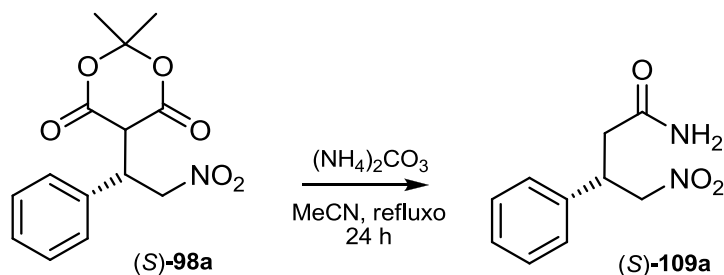


#### **(S)-(-)-4-nitro-3-fenilbutanoato de metila (68m).**<sup>44</sup>

Rendimento 85% (hexano/AcOEt 75:25); óleo amarelo palha; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,44 (d, 2H,  $J = 7,0$ Hz); 3,56 (s, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,56 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,6 Hz); 4,67 (dd, 1H,  $J = 12,3$  e 7,0 Hz);

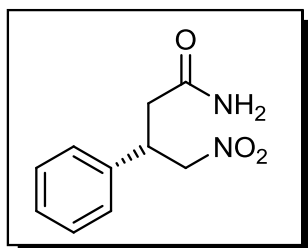
7,14-7,30 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  37,5; 40,2; 51,8; 79,3; 127,3; 128,0; 129,0; 138,2; 171,0; IV ( $\nu_{\max}$ , cm<sup>-1</sup>): 2923, 2846, 1731, 1545, 1430, 1375, 1260, 1159, 1089, 1004, 870, 764, 702;  $t_{\text{majoritário}} = 14,3$  min;  $t_{\text{minoritário}} = 16,1$  min; 87% e.e.;  $[\alpha]_D^{20} = -12,8$  ( $c = 0,5$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

### Procedimento geral para síntese assimétrica da $\gamma$ -nitroamida **109a**



Em um balão de 5 mL contendo o aduto quiral (S)-**98a** (1 mmol) adicionou-se 5 mL de MeCN seguido de 4 mmol de  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ . A mistura foi submetida à agitação e refluxo por 24 horas. Após, os voláteis foram removidos sob vácuo e o bruto reacional purificado por cromatografia em coluna, que levou ao isolamento do produto em 90% de rendimento.

Para a verificação da integridade enantiomérica, a nitroamida **109** foi analisada por HPLC equipado com coluna de fase estacionária quiral, Chiralcell OD-H, nas seguintes condições de eluição: hexano:IPA (90:10), fluxo 0,5 mL/min. A estereoquímica do composto formado foi atribuída por comparação aos dados do nitroéster **68m**, uma vez que ambos compostos foram obtidos a partir da derivatização do precursor quiral comum **98a**.

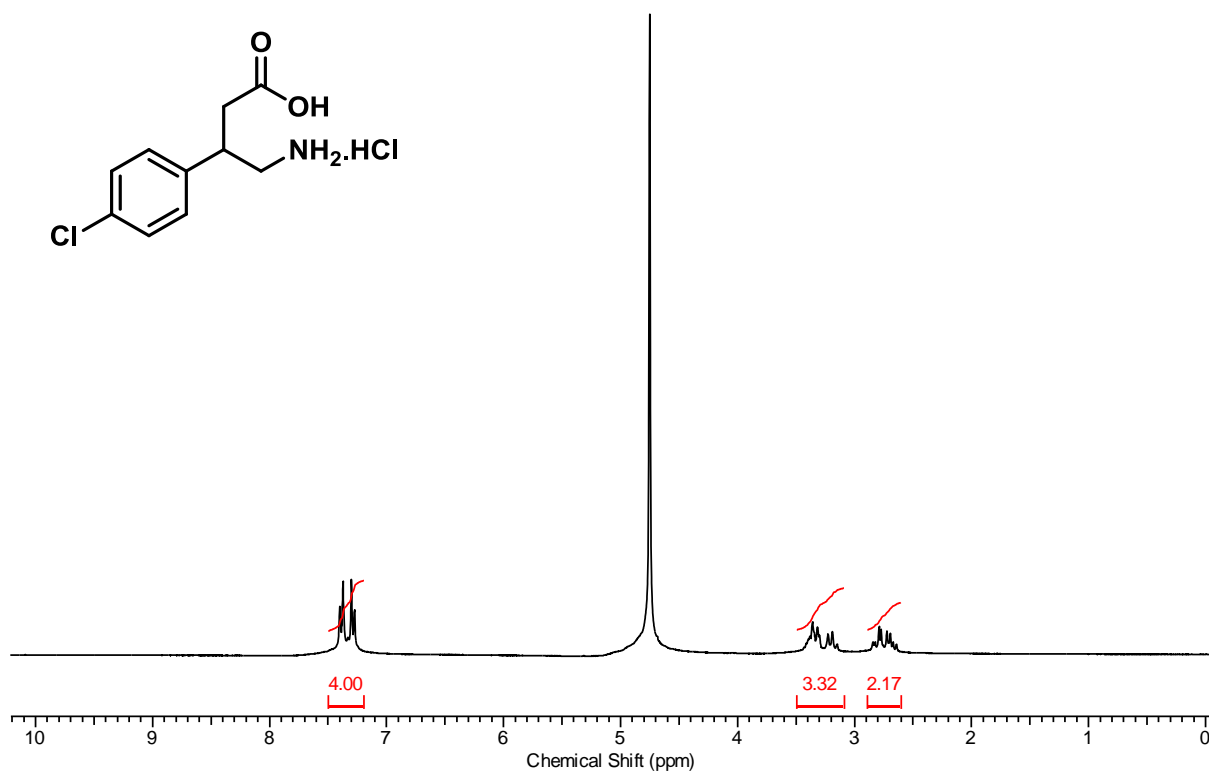
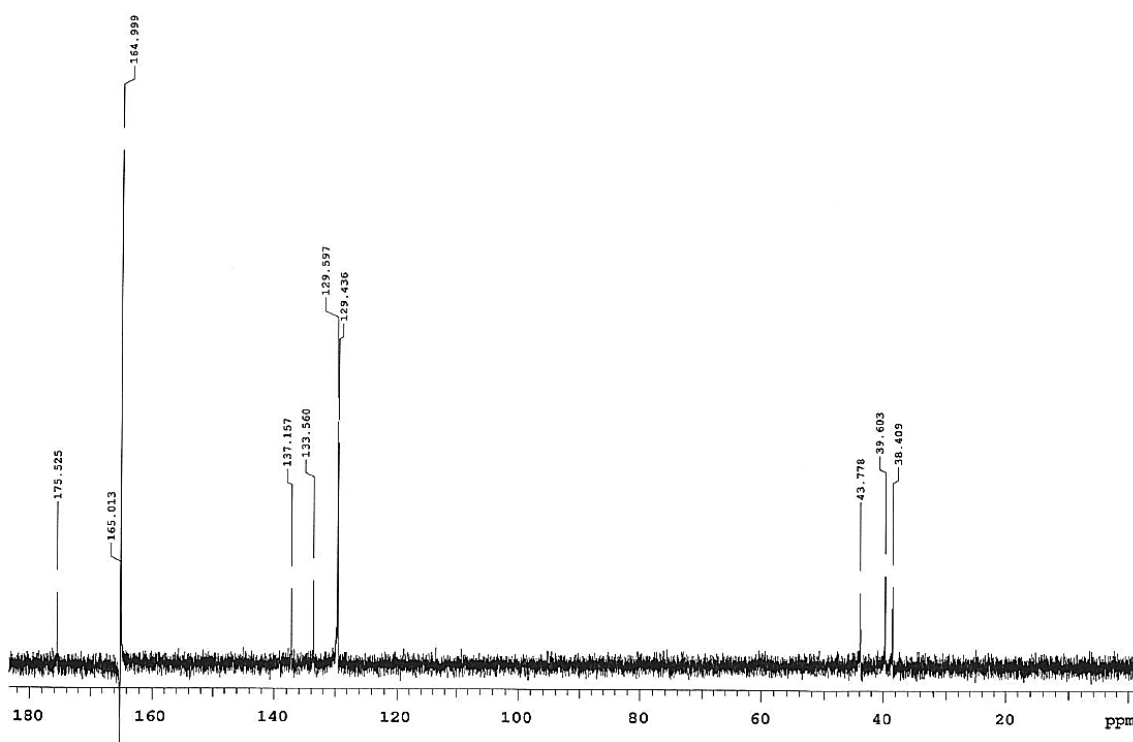


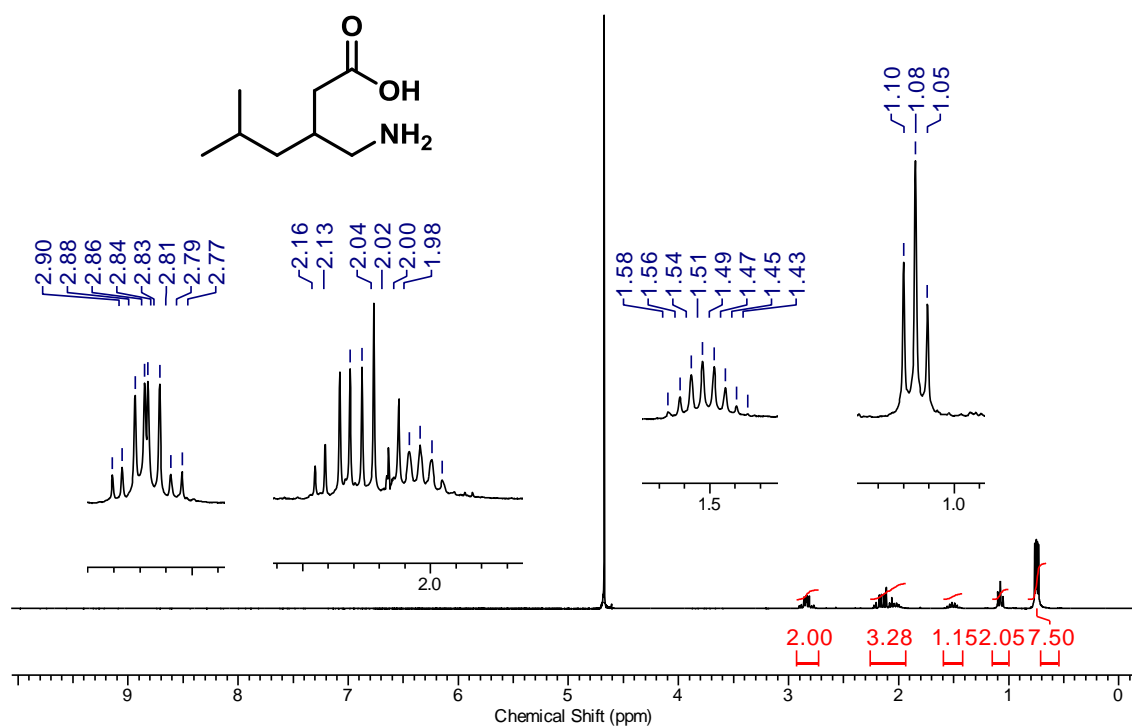
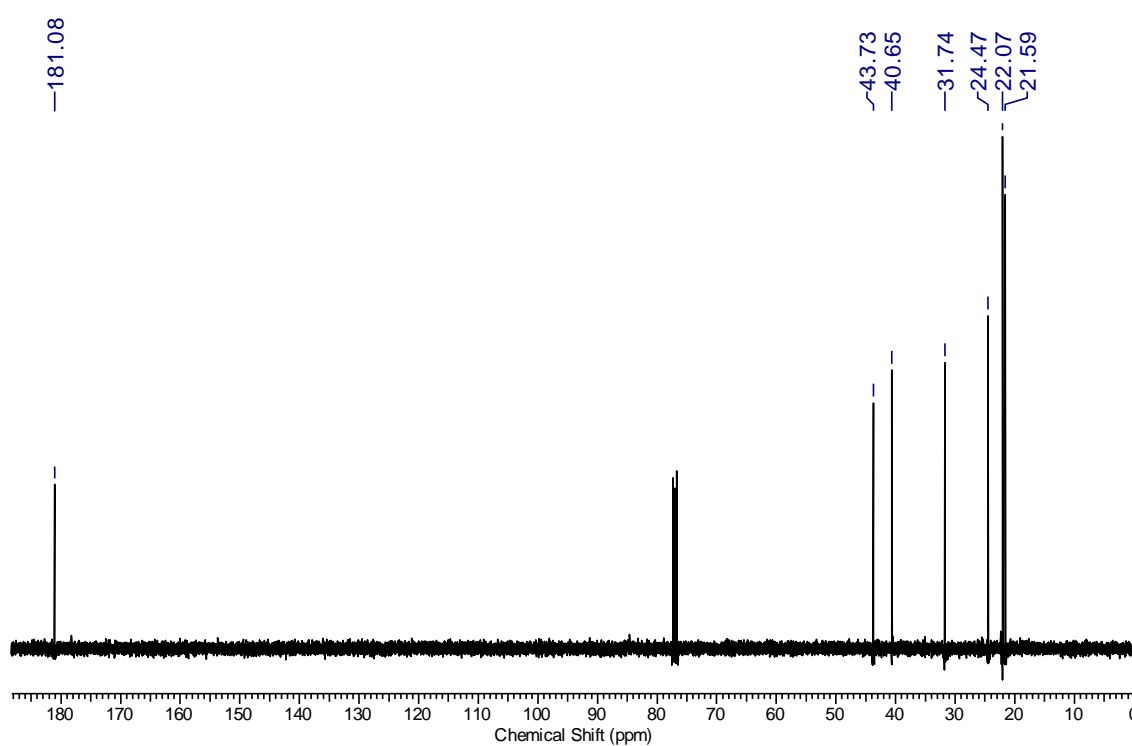
**(S)-(-)-4-nitro-3-fenilbutanamida (109a)**. Rendimento 90% (AcOEt); sólido branco; p.f. 90-92 °C; RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,62 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 6,0Hz); 2,71 (dd, 1H,  $J = 15,0$  e 9,0 Hz); 3,96 (quint, 1H,  $J = 7,0$  Hz); 4,64 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 4,83 (dd, 1H,  $J = 12,0$  e 6,0 Hz); 5,60 (sl, 1H); 5,81 (sl, 1H); 7,20-7,34 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  38,8; 40,3; 79,3; 127,2 (2C); 128,0; 129,1 (2C); 138,4; 172,1; IV ( $\nu_{\text{max}}$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2923, 2846, 1731, 1545, 1430, 1375, 1260, 1159, 1089, 1004, 870, 764, 702;  $t_{\text{majoritário}} = 28,8$  min;  $t_{\text{minoritário}} = 32,4$  min; 89% e.e.;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22,4$  ( $c = 0,5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );

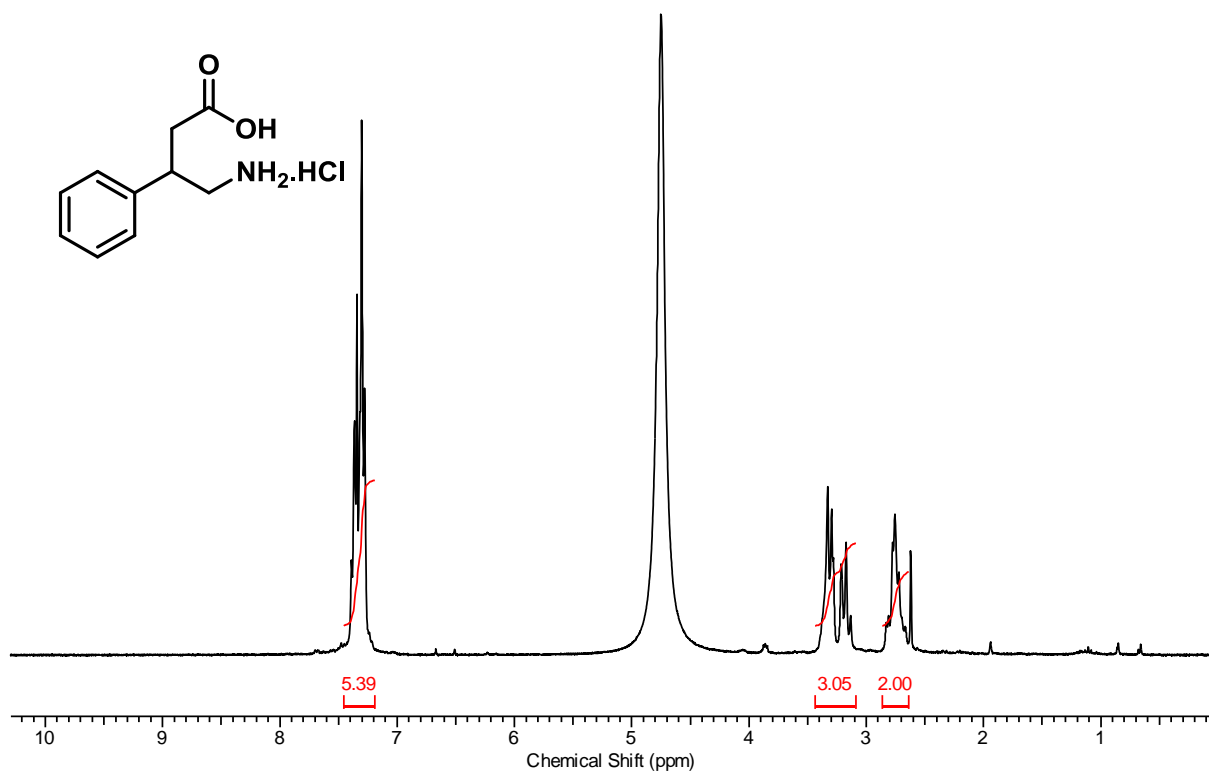
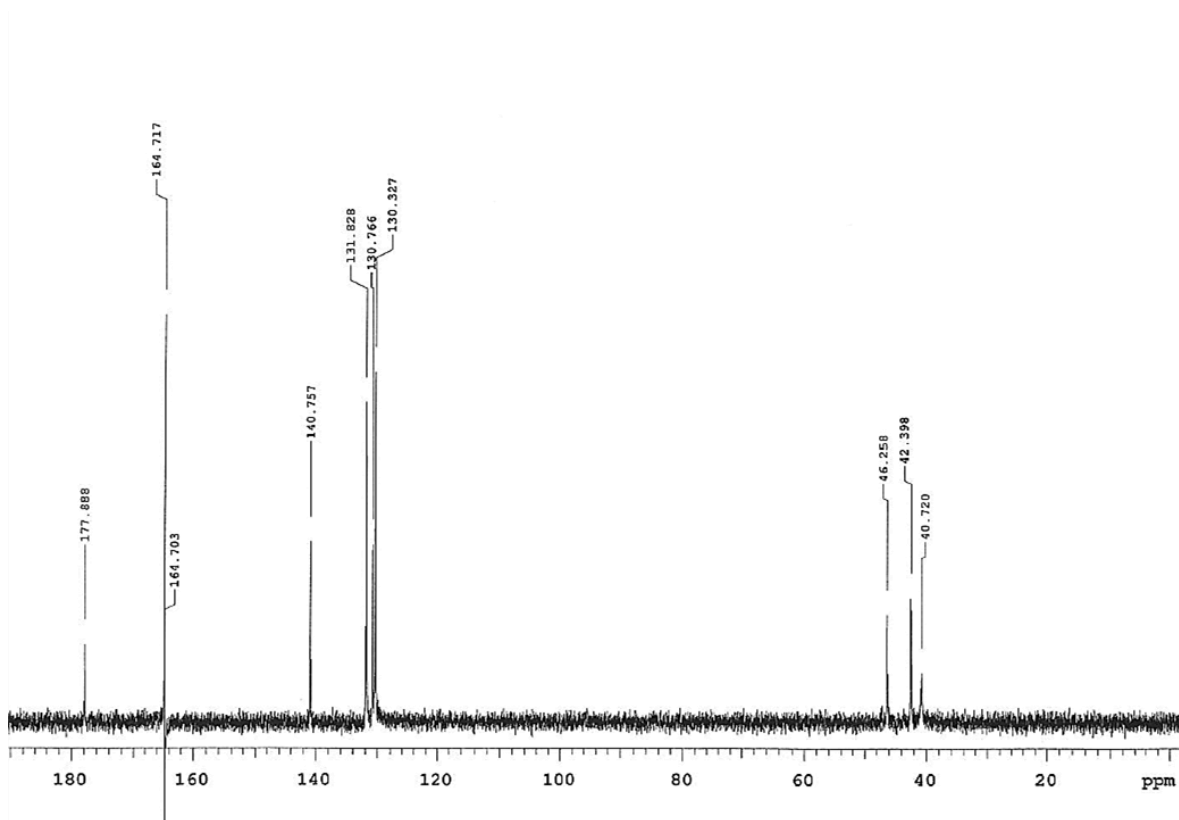
---

## ***4.1 Espectros***

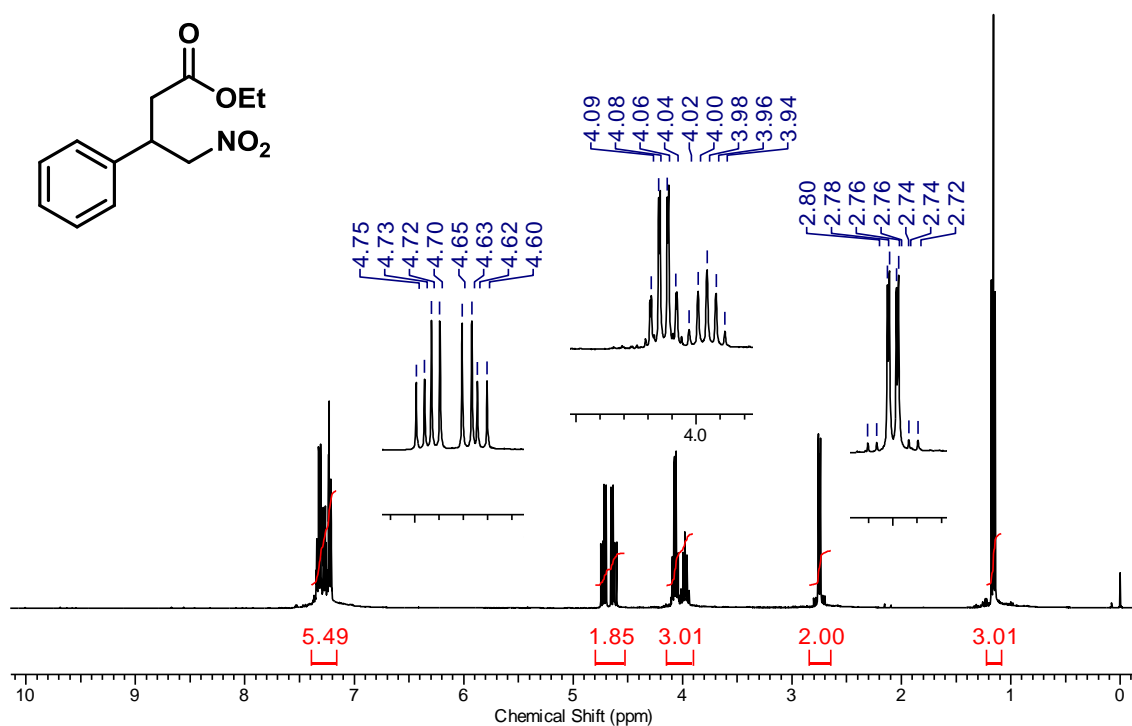
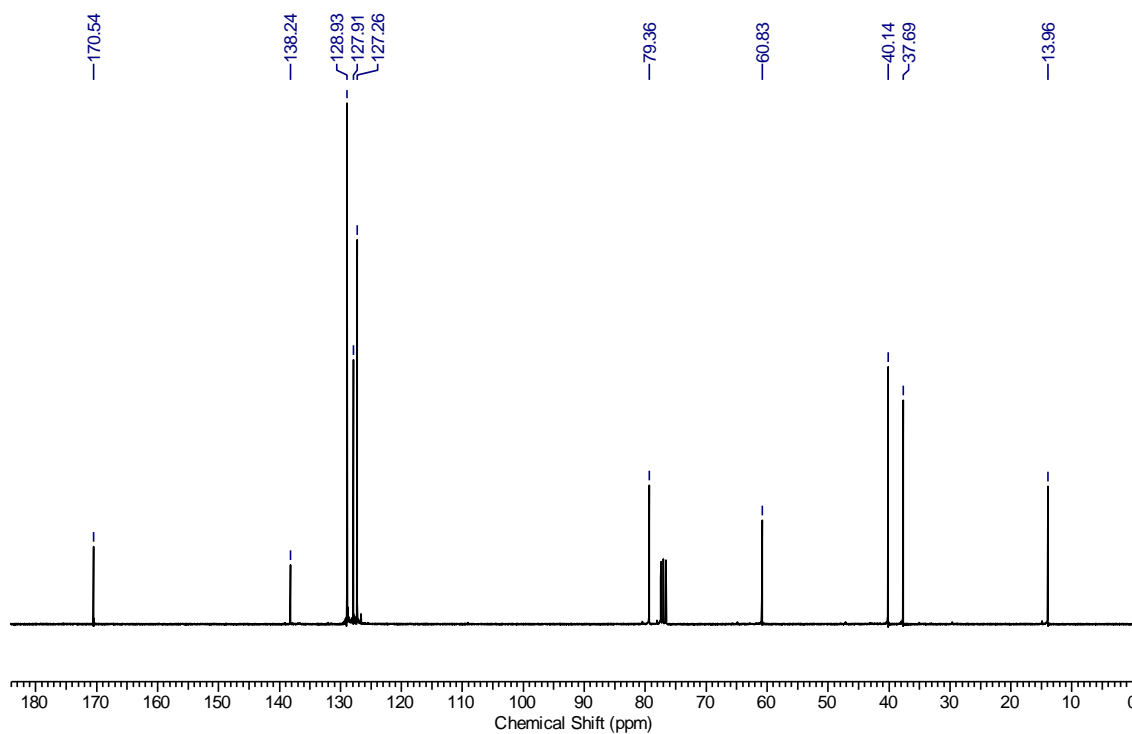
---

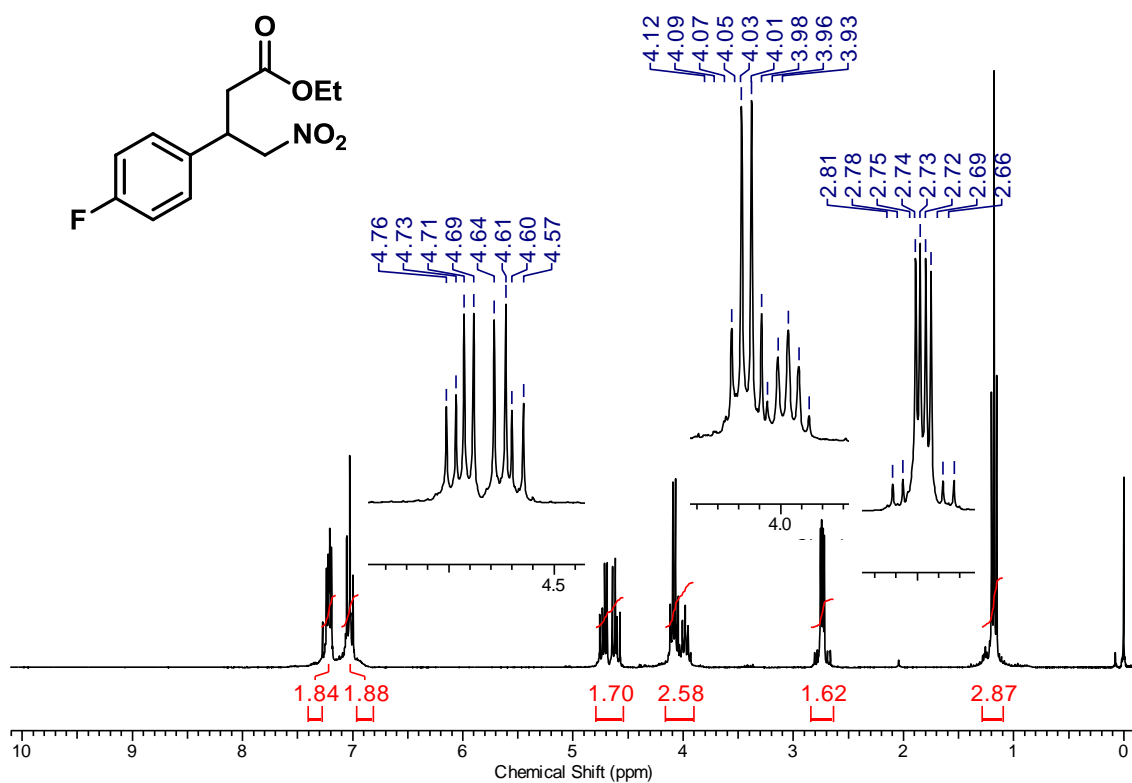
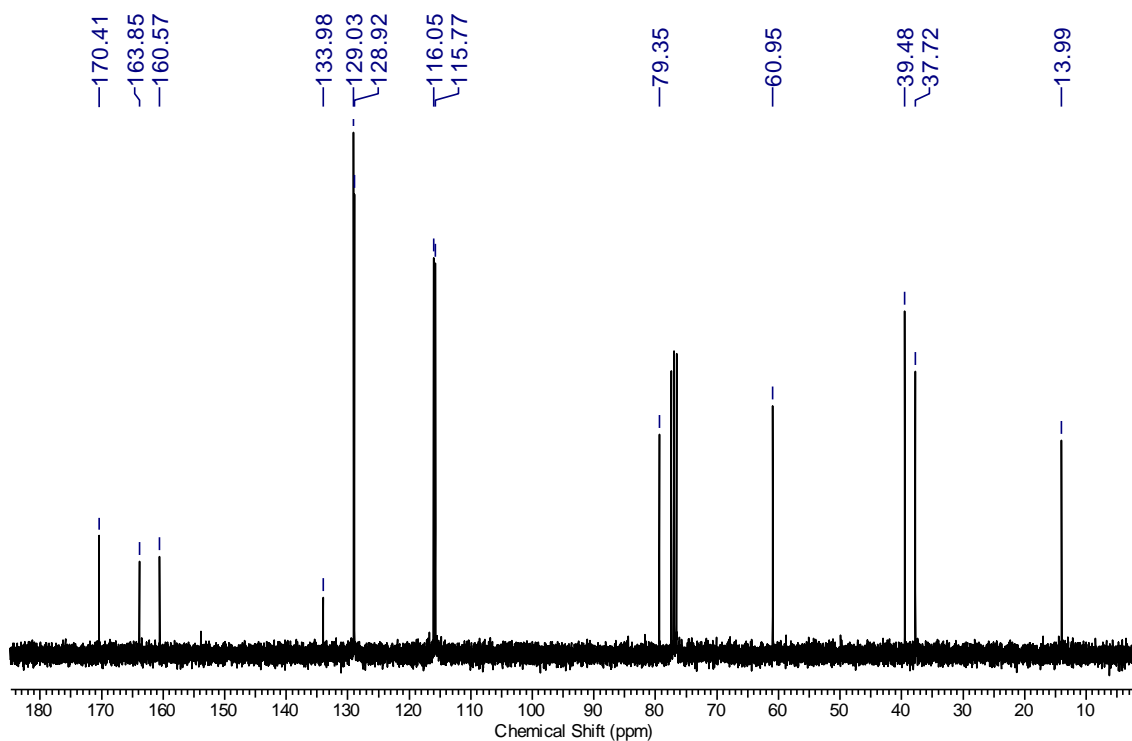
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) do Baclofen (3).RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , capilar  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do Baclofen (3).

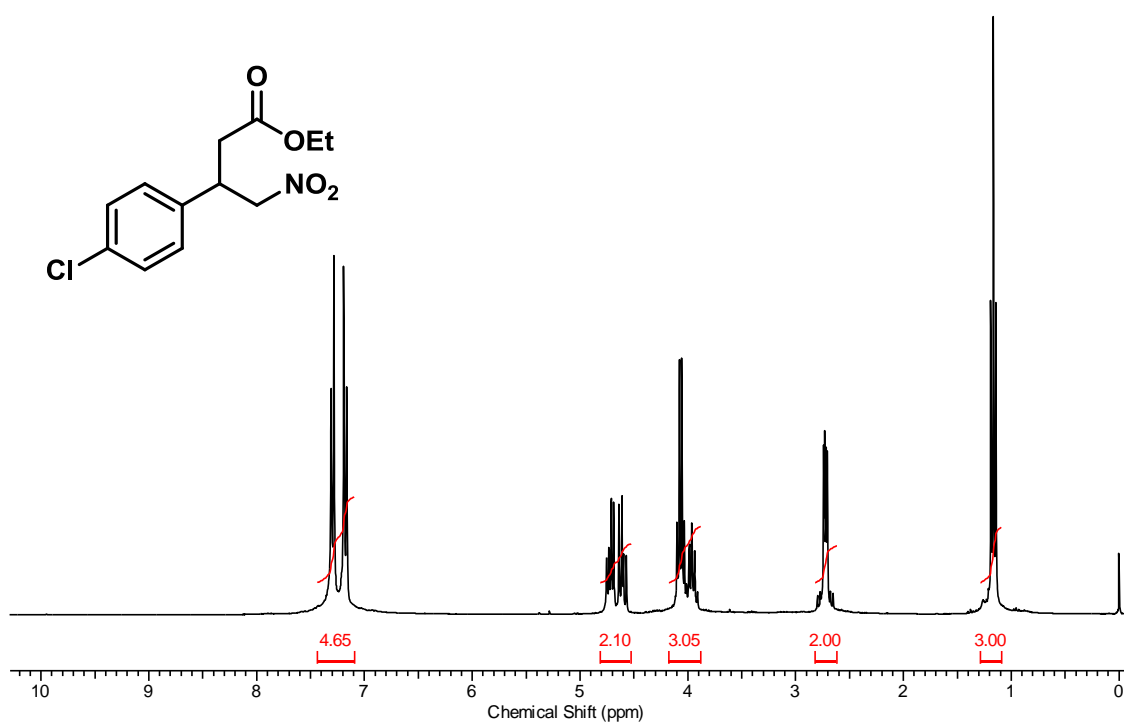
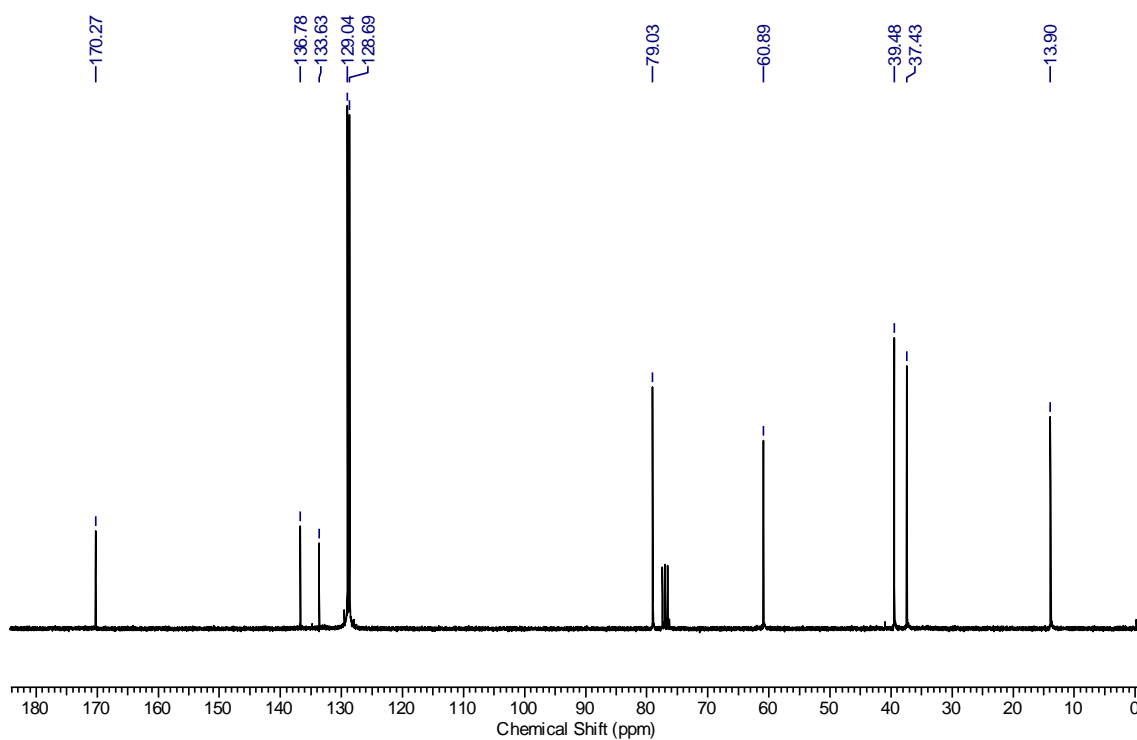
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) da Pregabalina (4).RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , capilar  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) da Pregabalina (4).

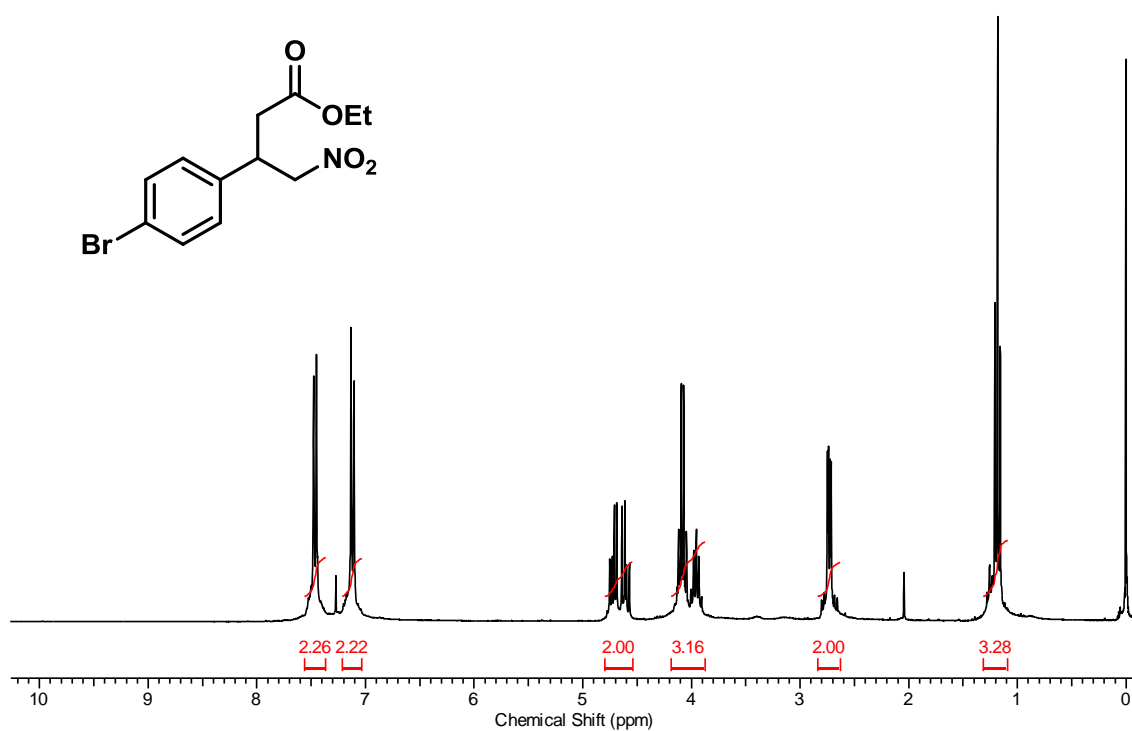
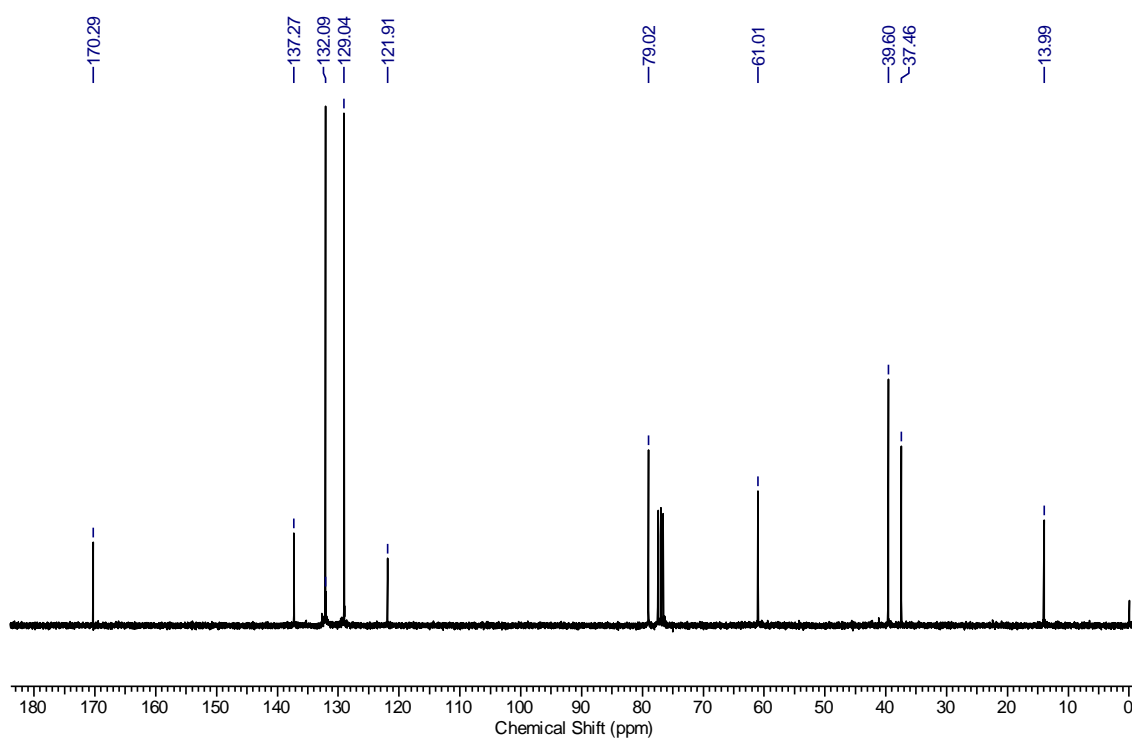
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 300 MHz) do Fenibut (6).RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , capilar  $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do Fenibut (6).

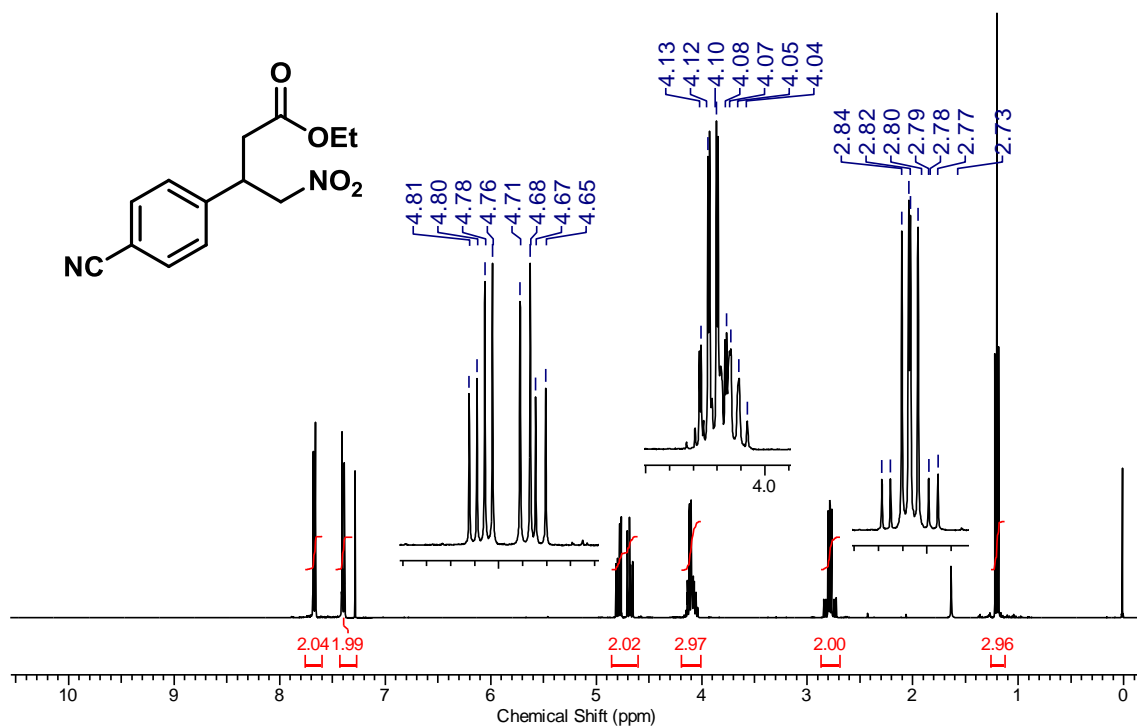
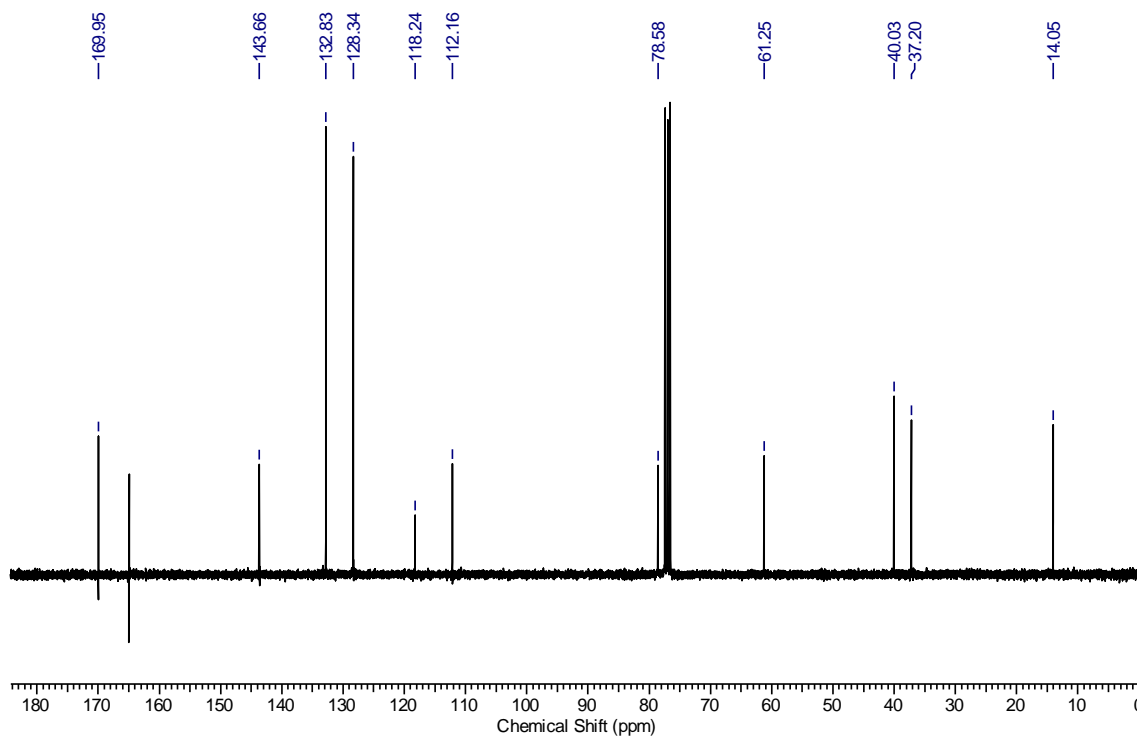


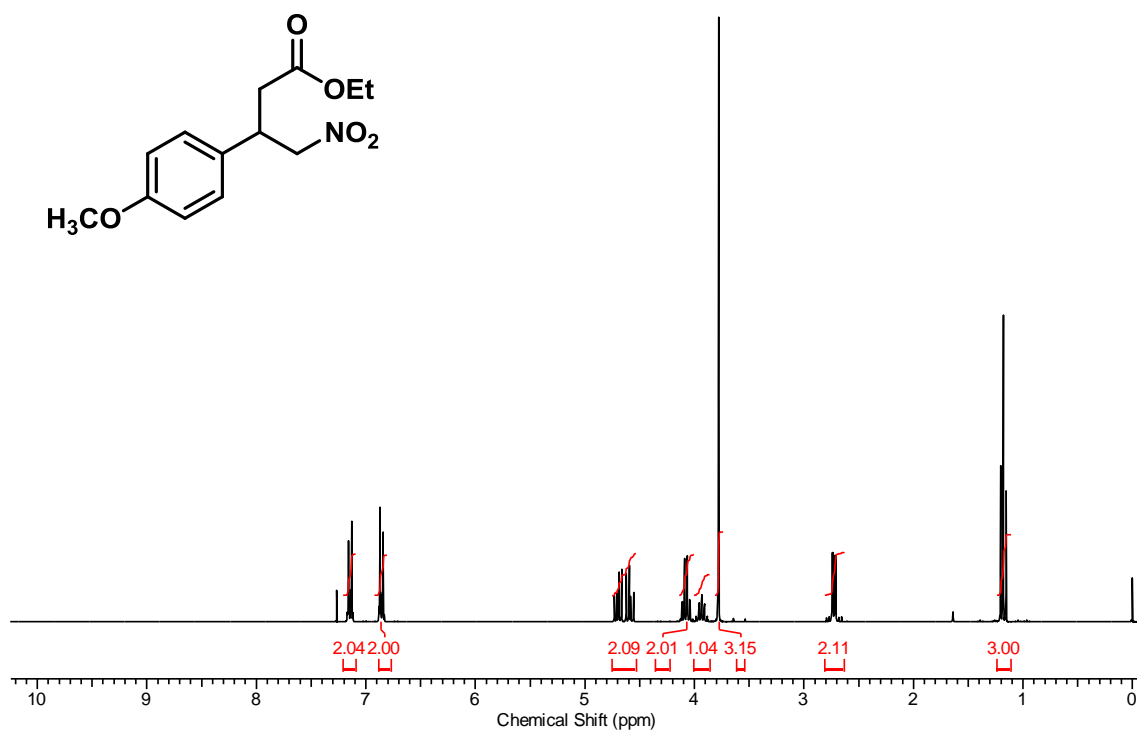
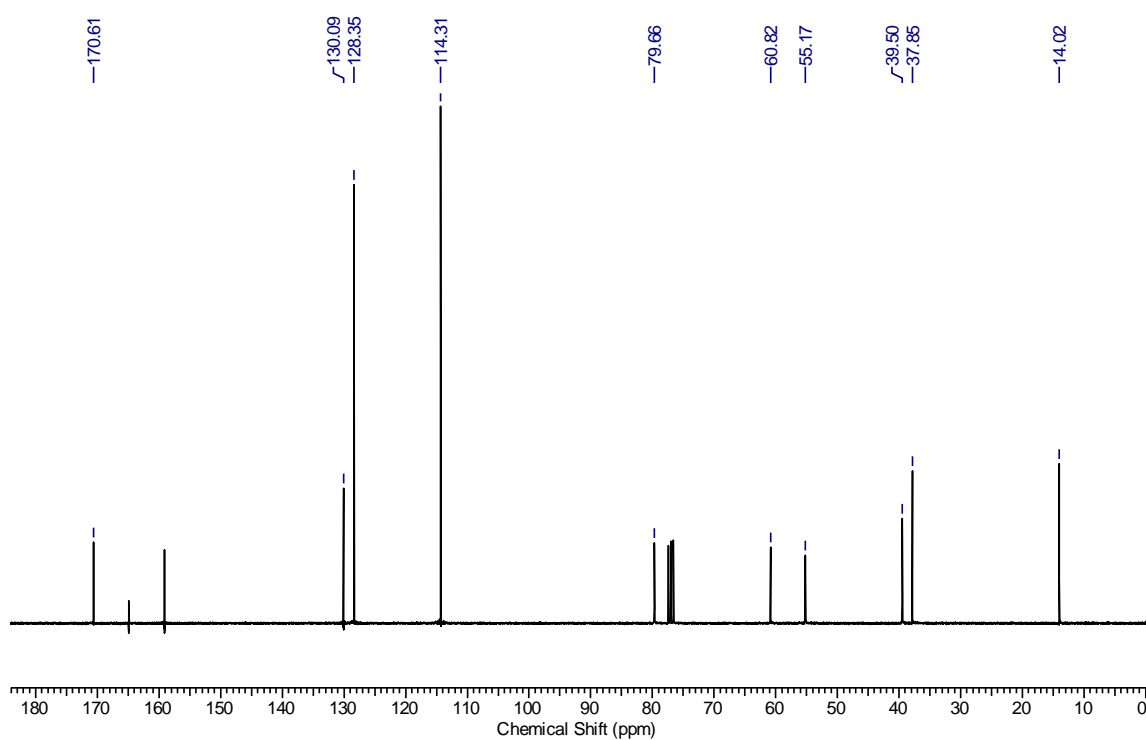
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68a**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68a**.

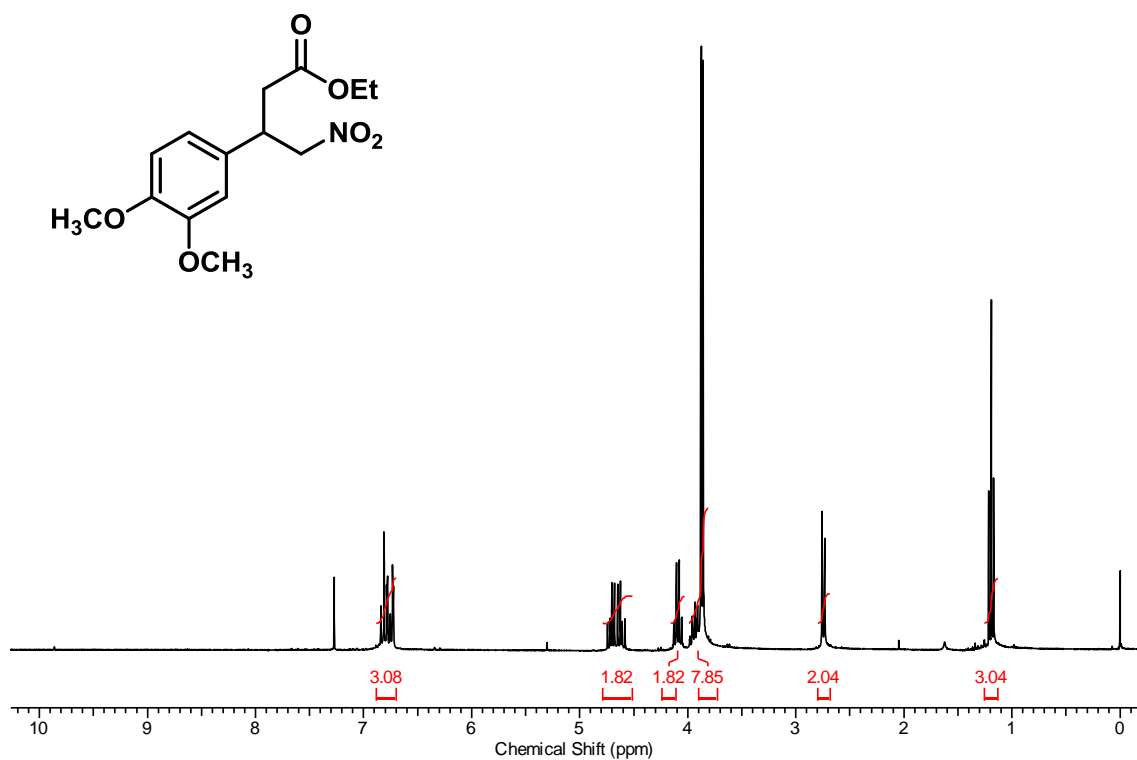
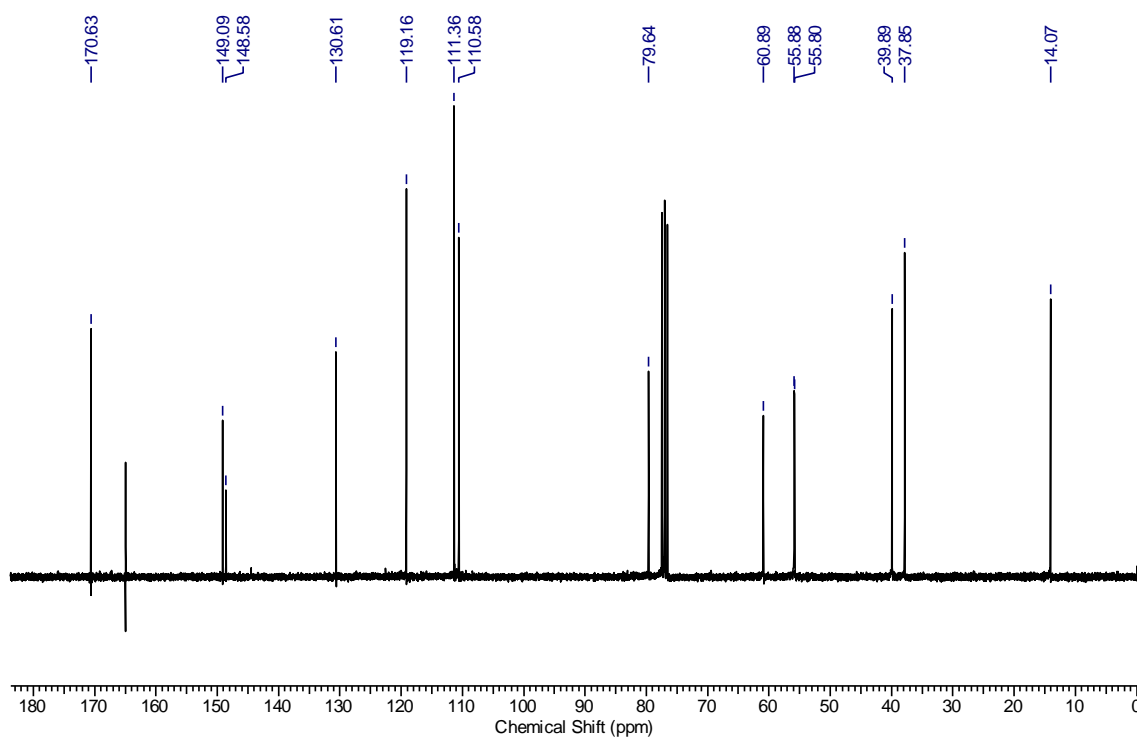
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68b**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68b**.

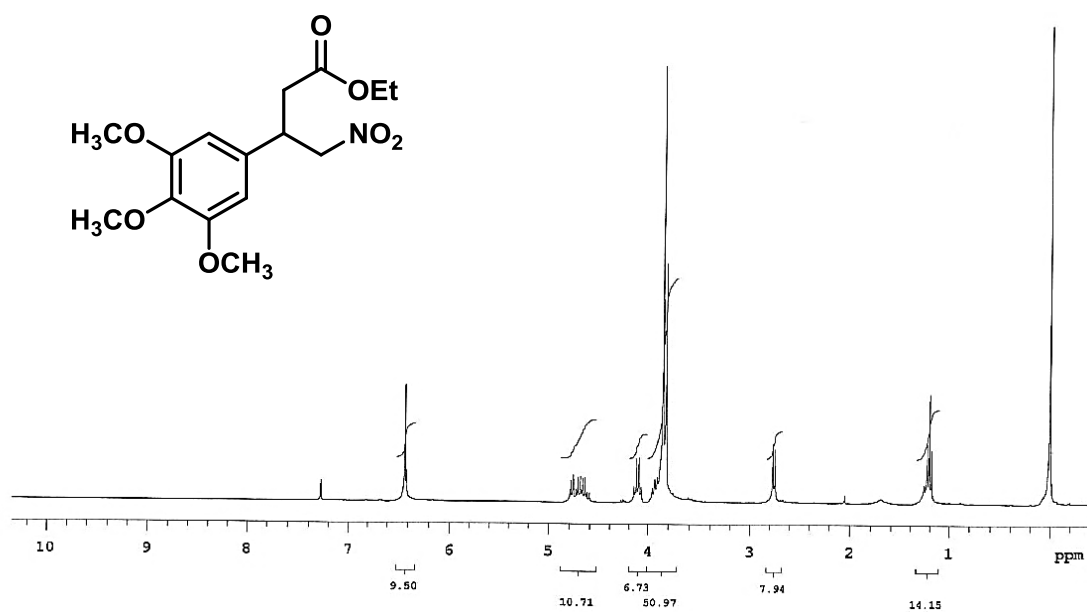
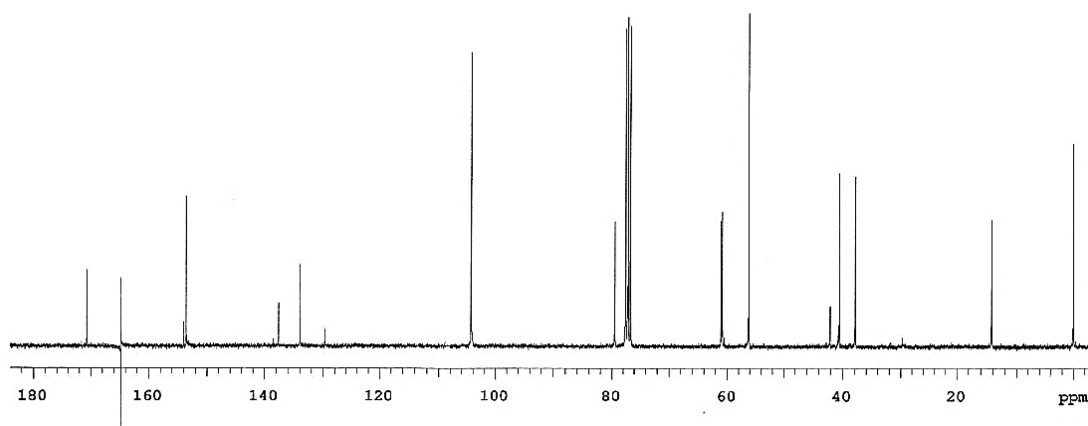
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68c**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68c**.

RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68d**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68d**.

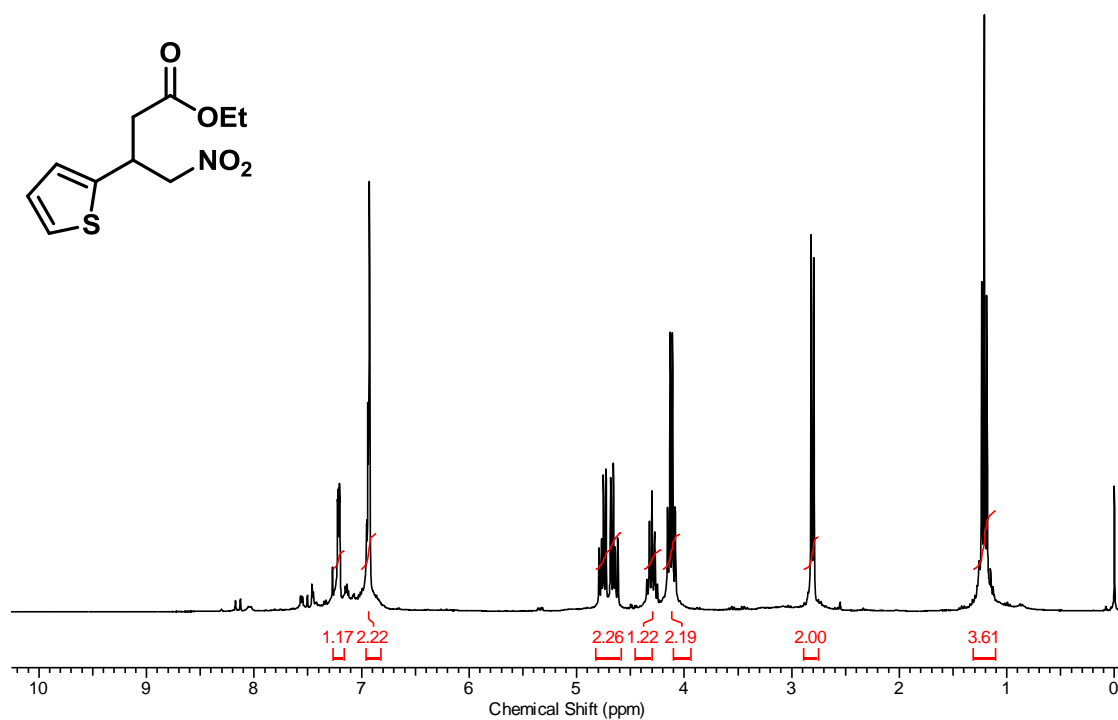
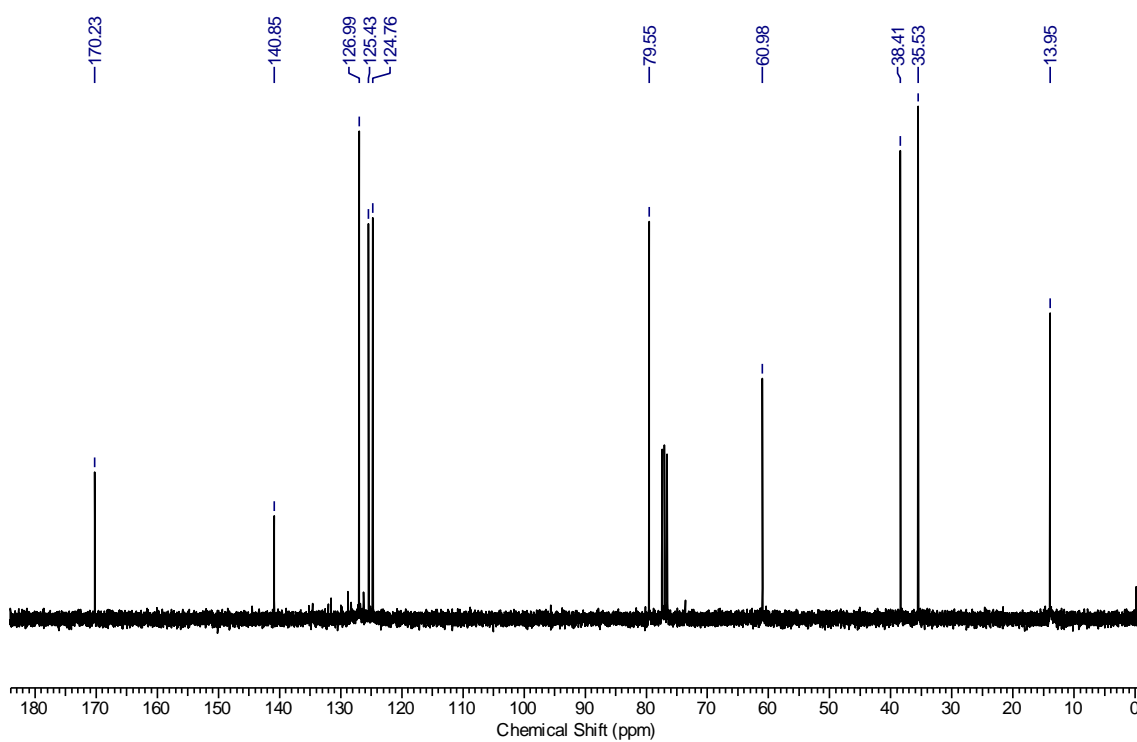
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68e**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68e**.

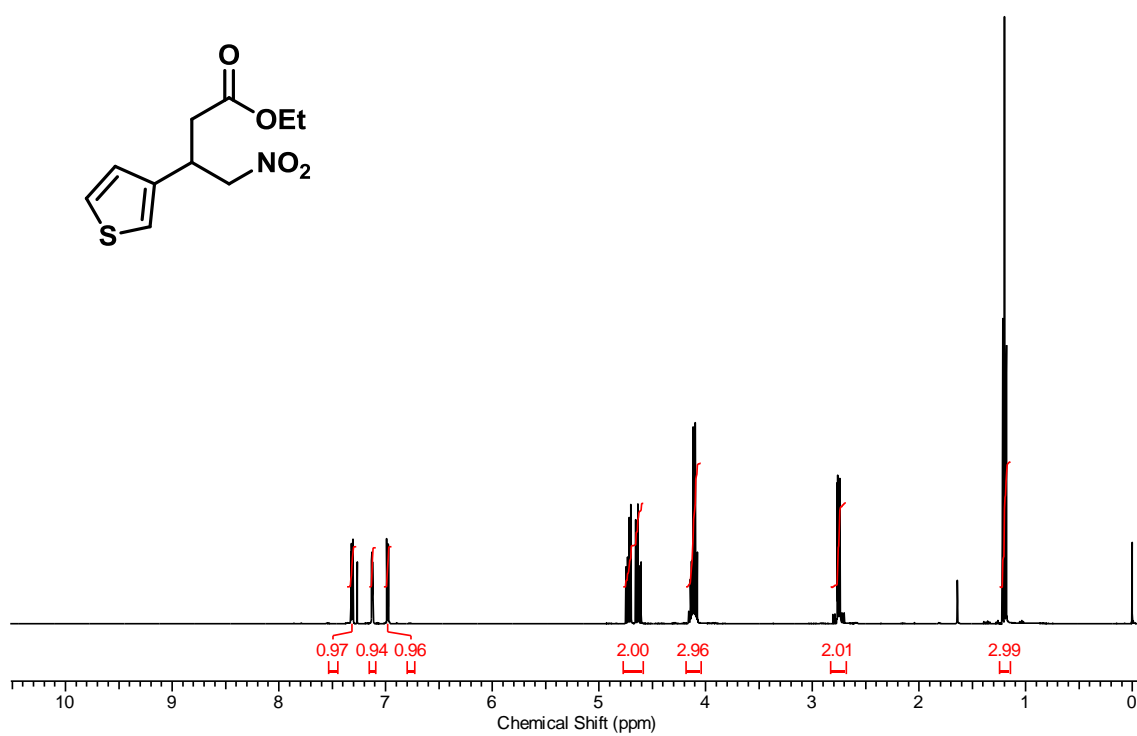
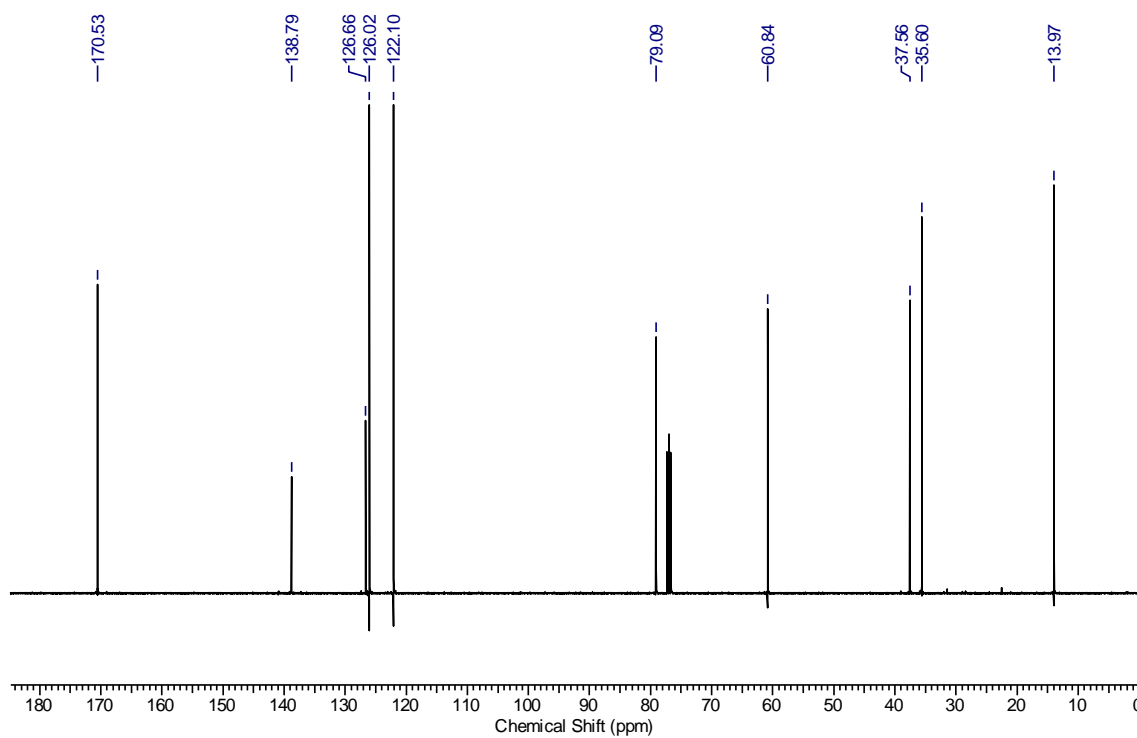
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68f**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68f**.

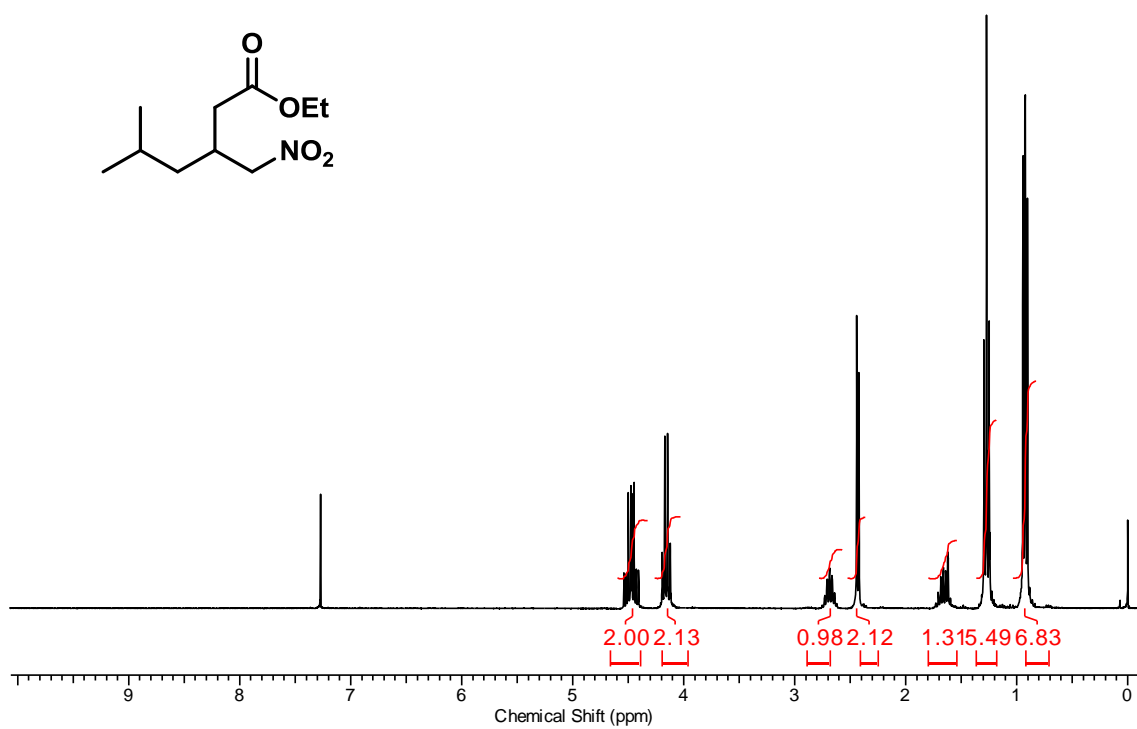
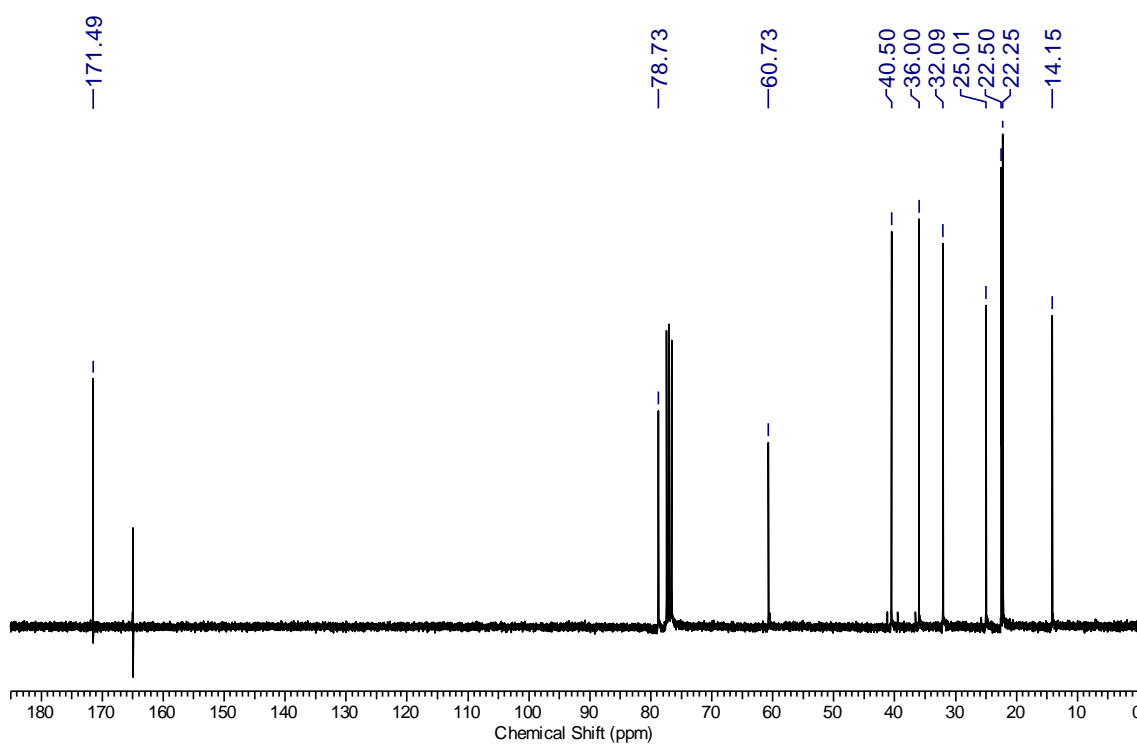
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68g**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68g**.

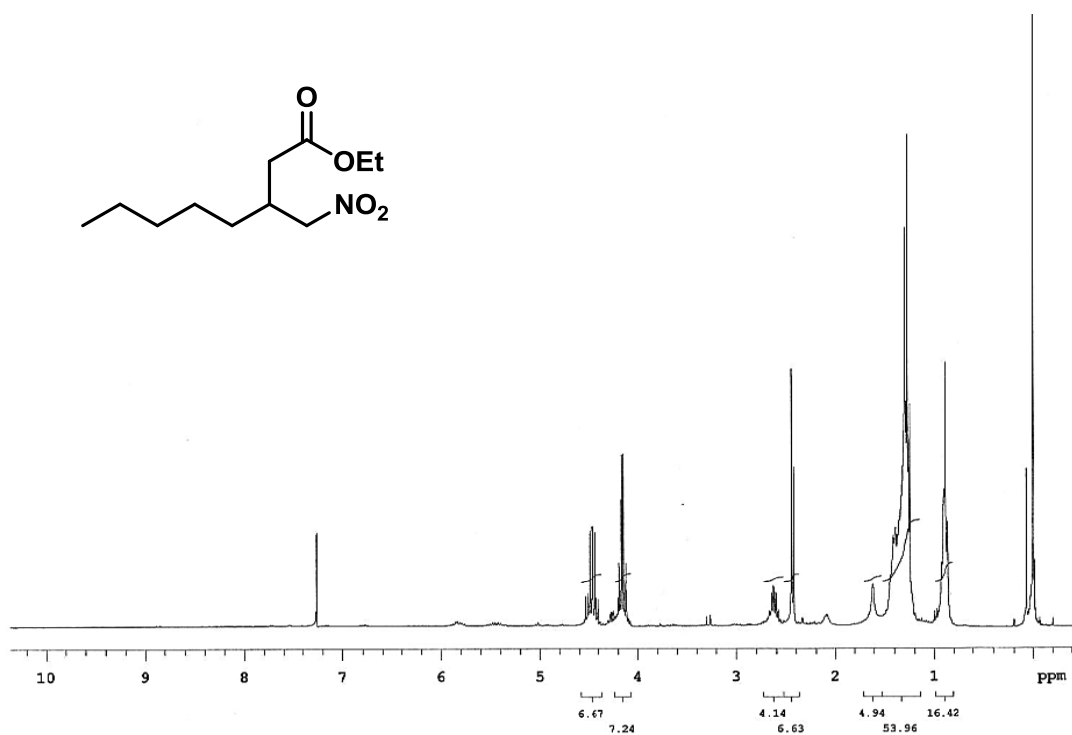
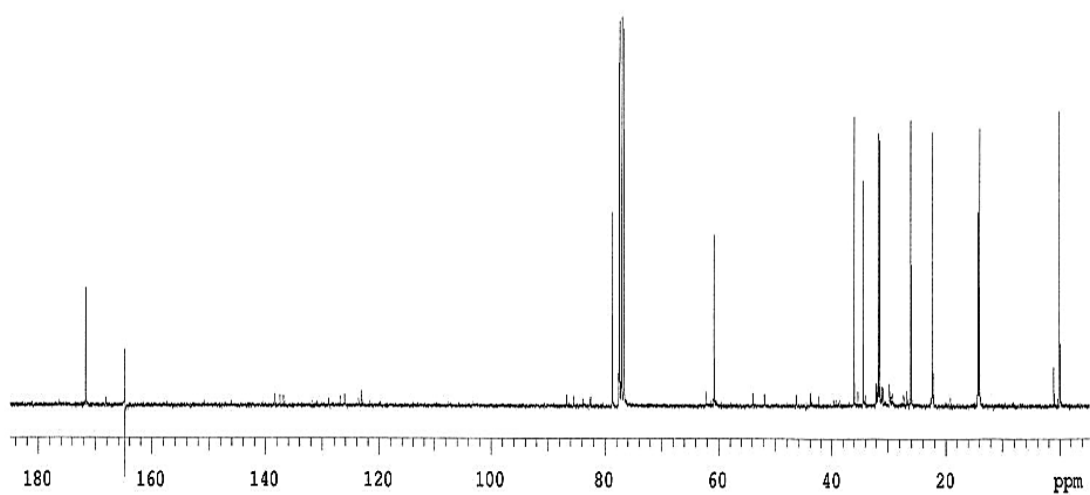
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **68h**.RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **68h**.

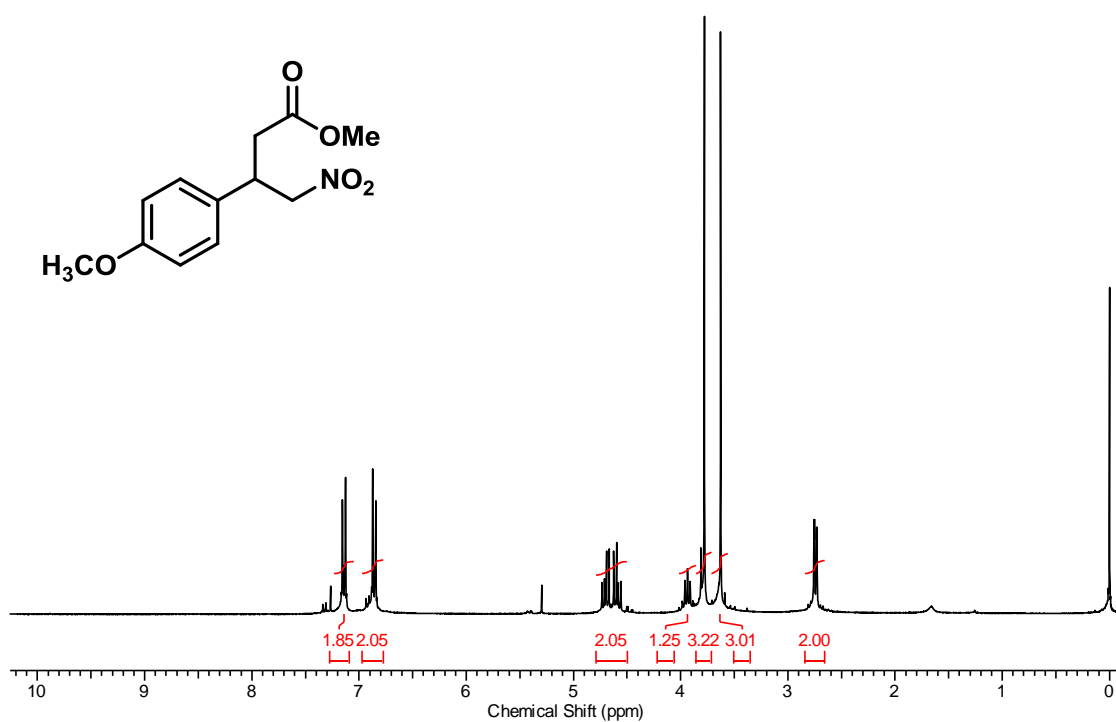
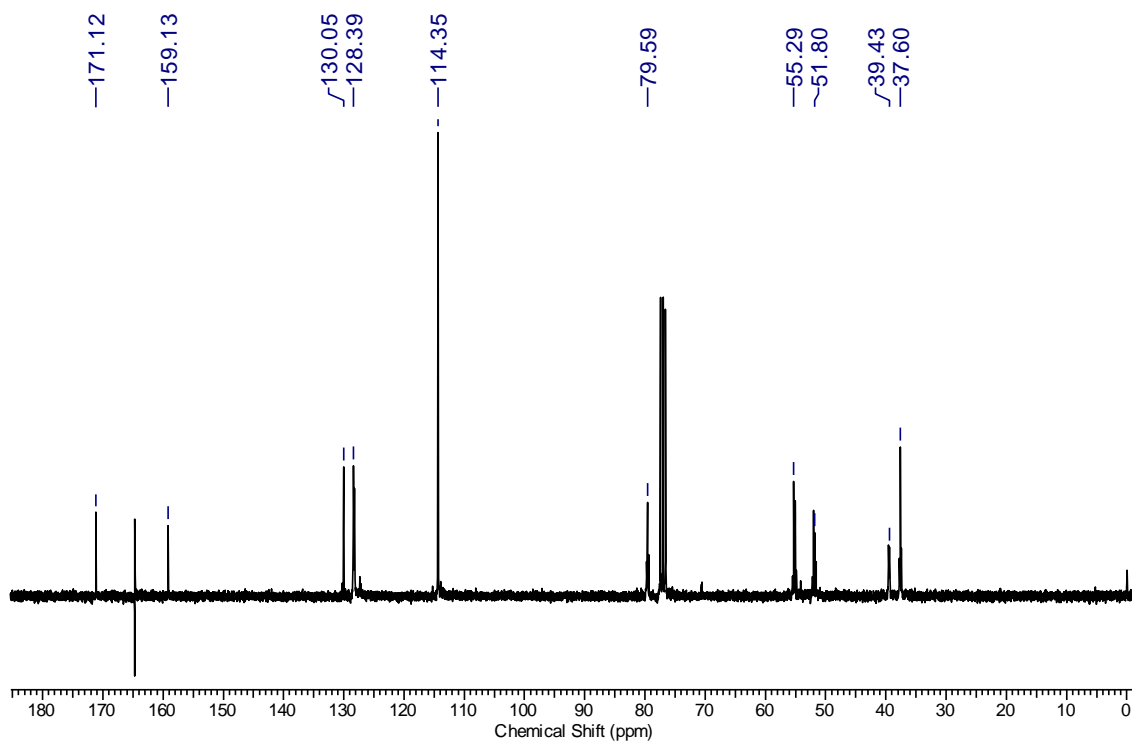


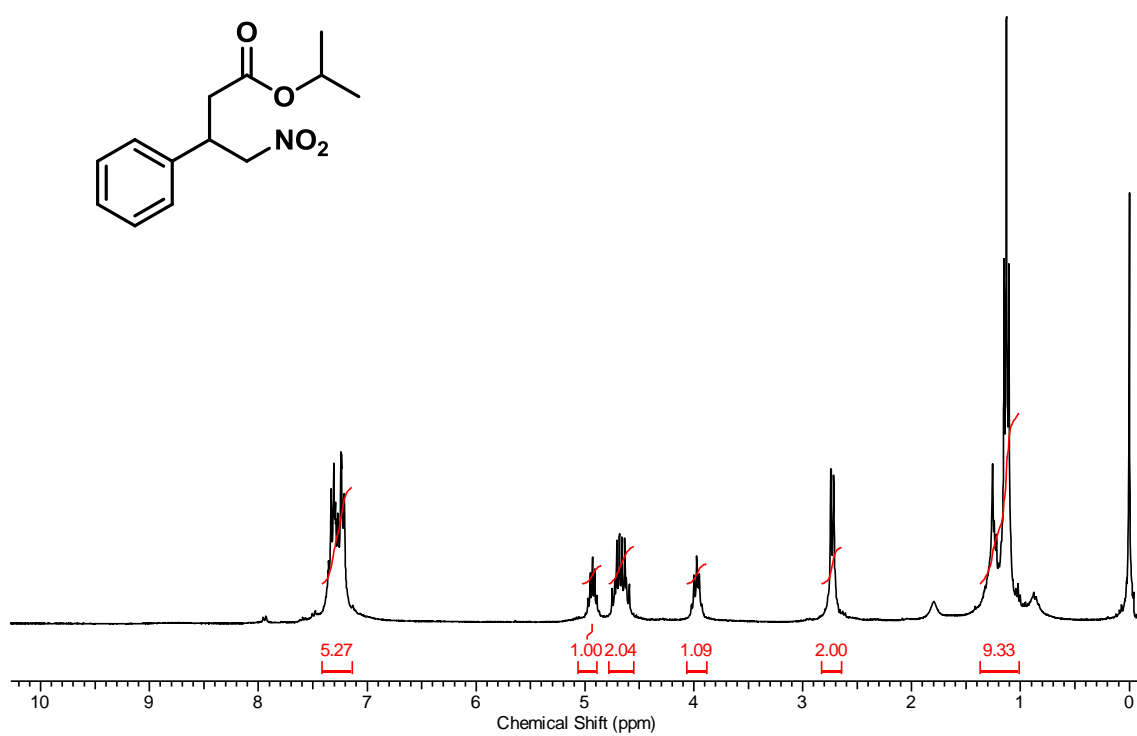
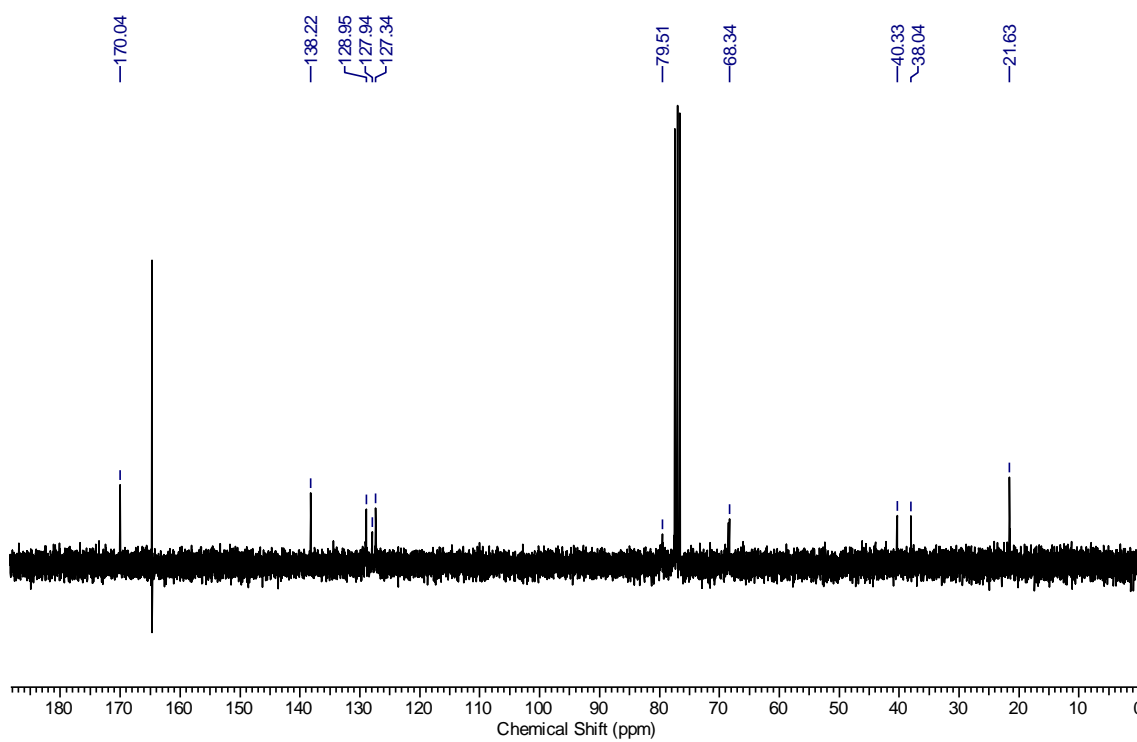
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68i**.RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68i**.

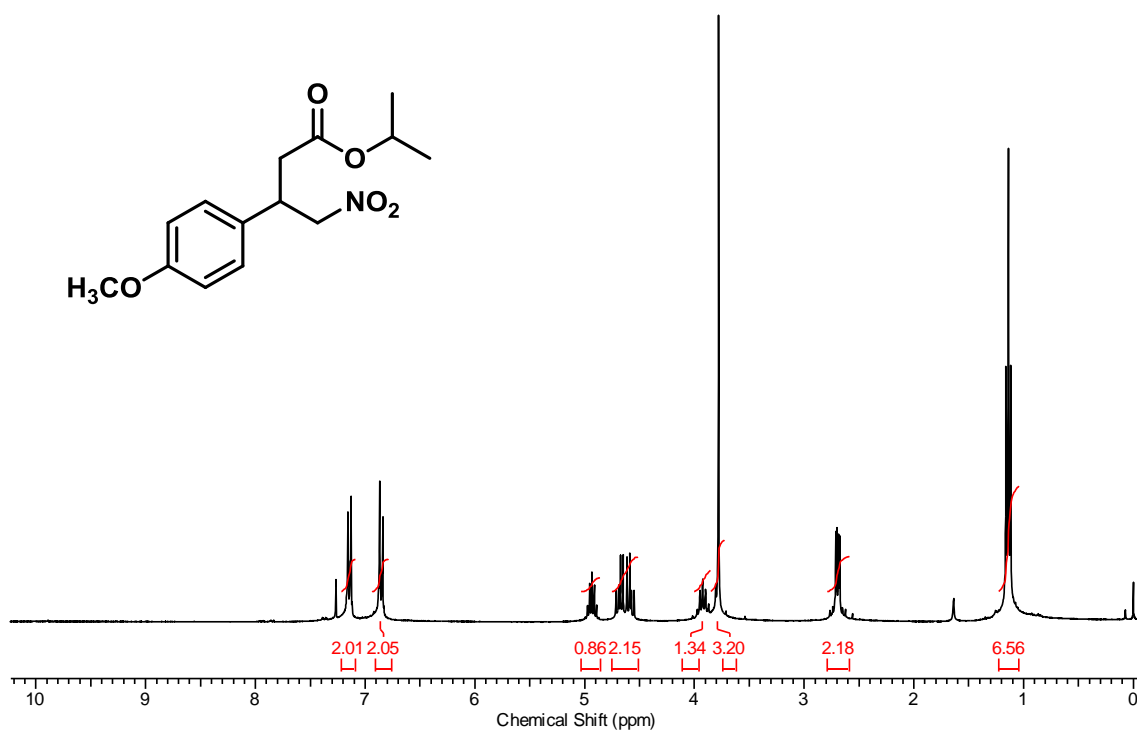
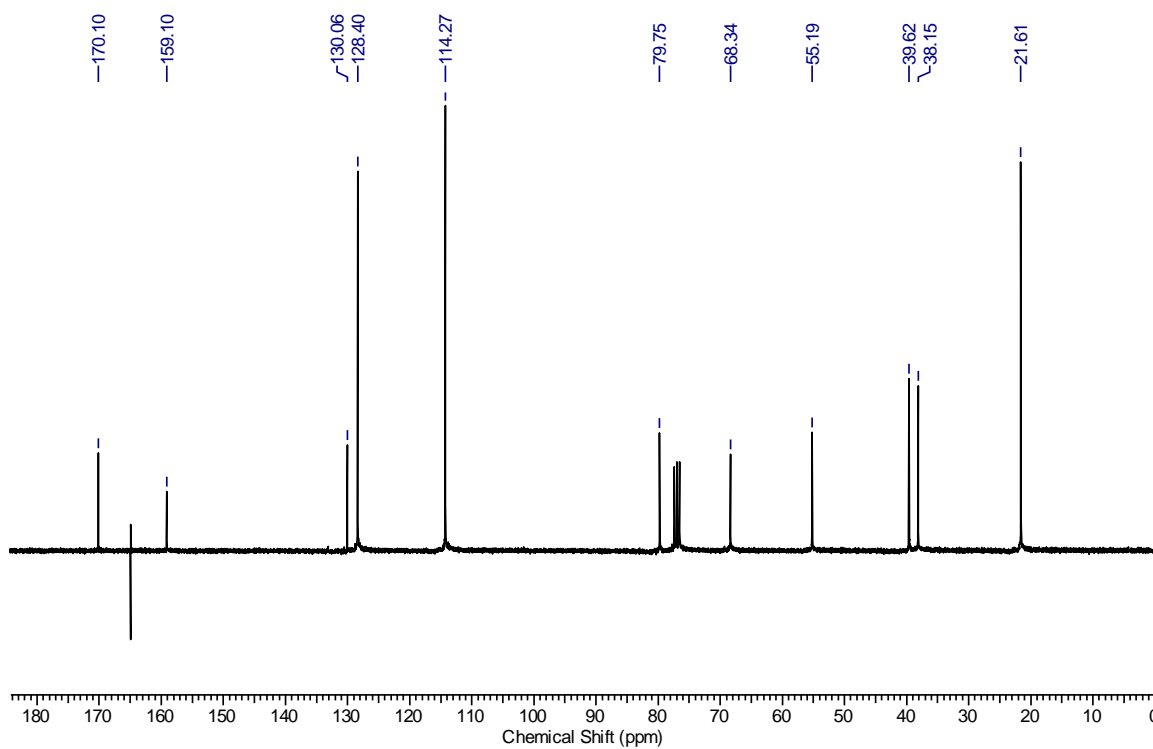
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68j**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68j**.

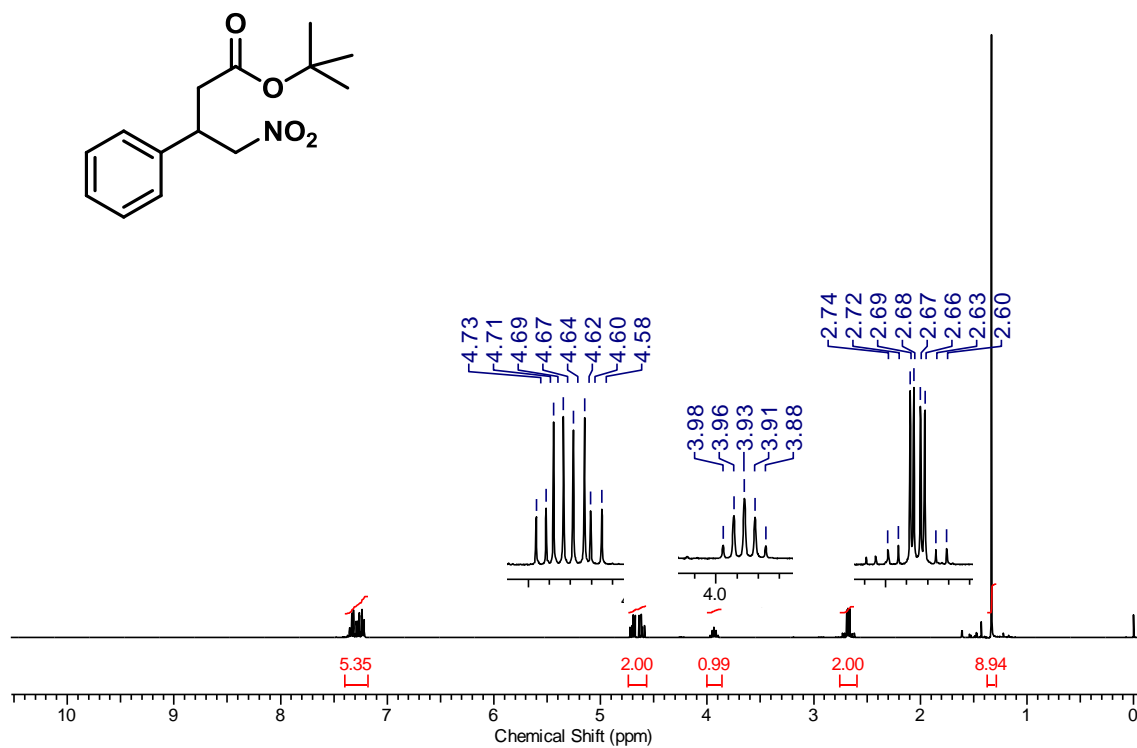
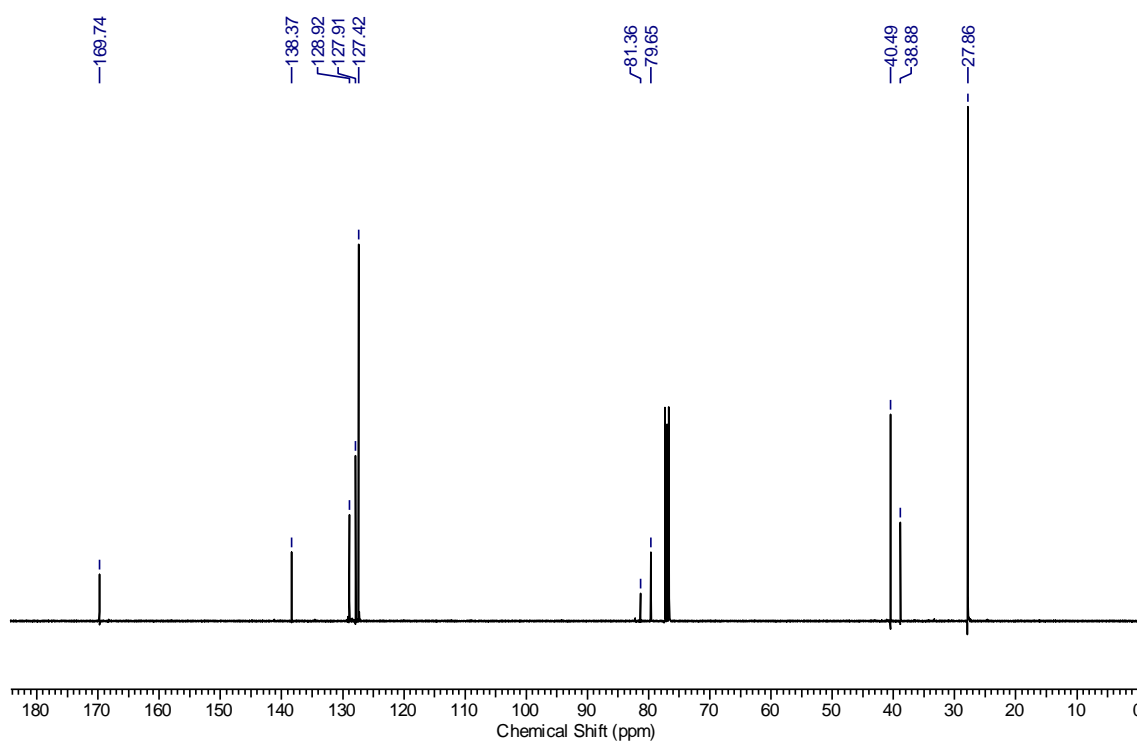
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68k**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68k**.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68I**.RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68I**.

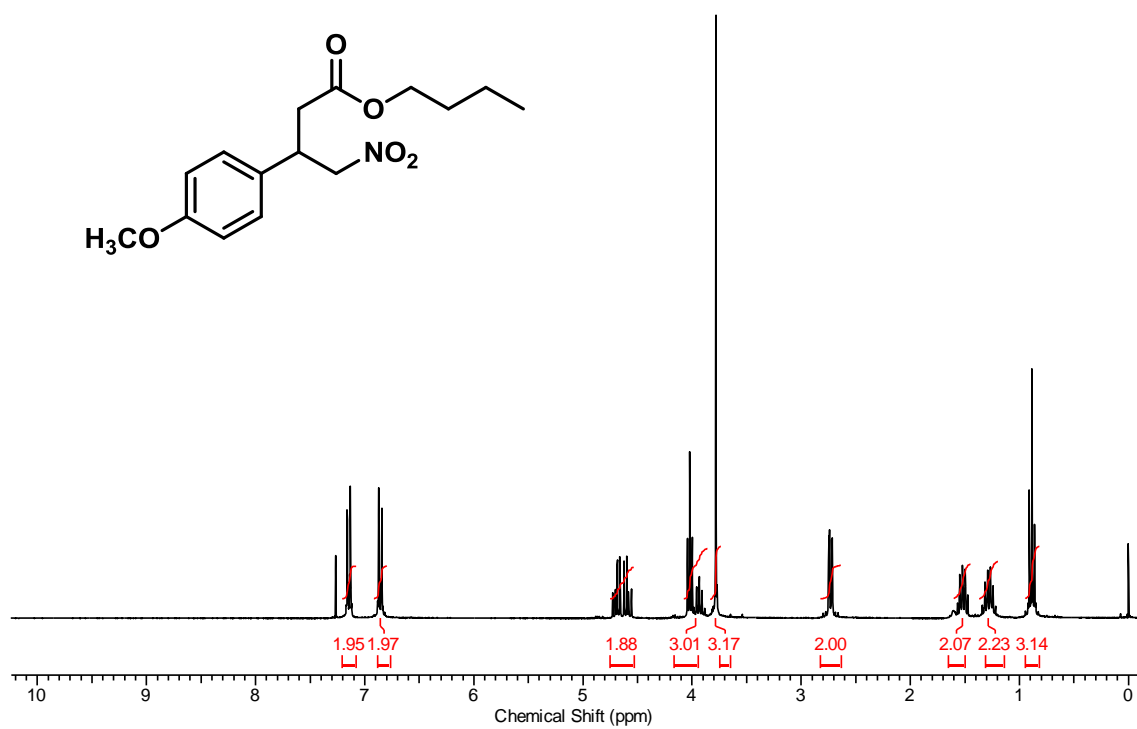
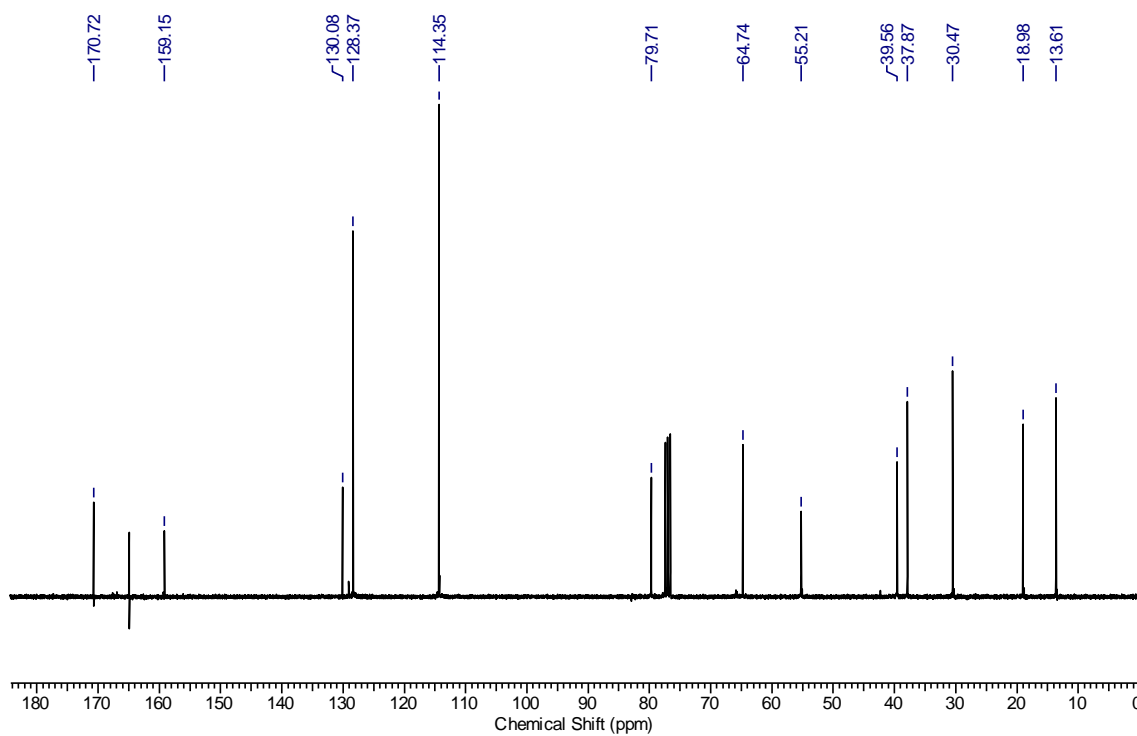
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68n**.RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68n**.

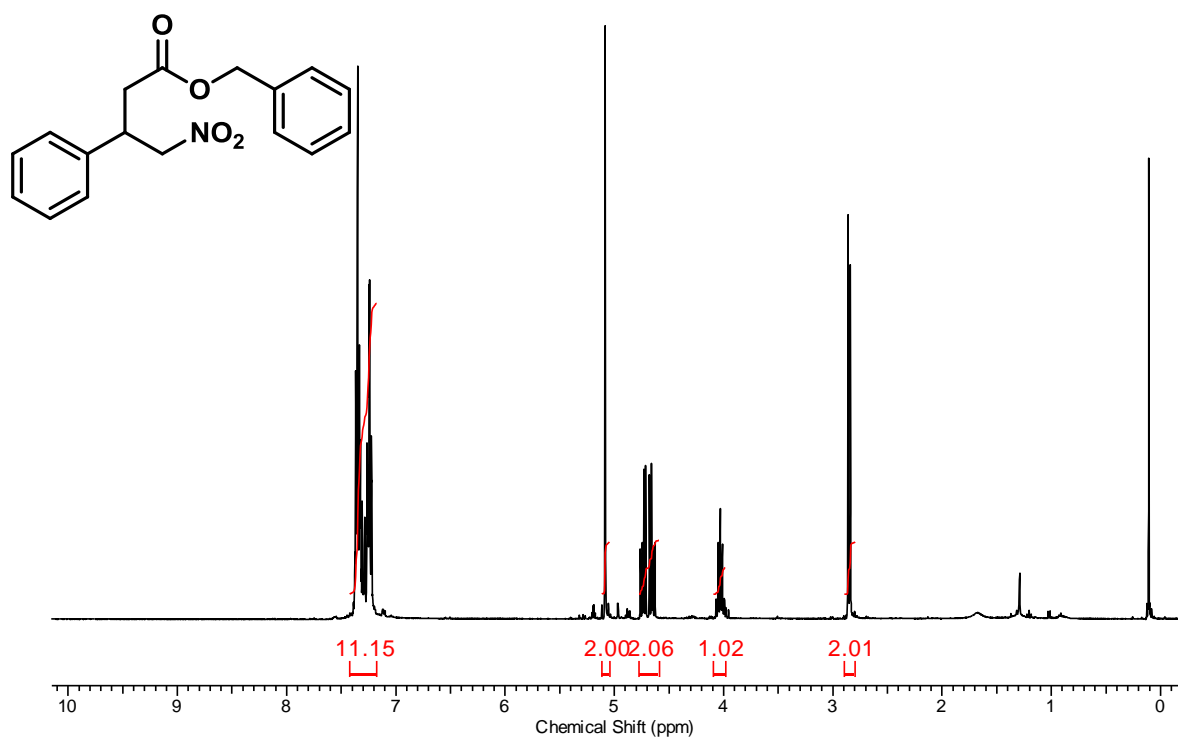
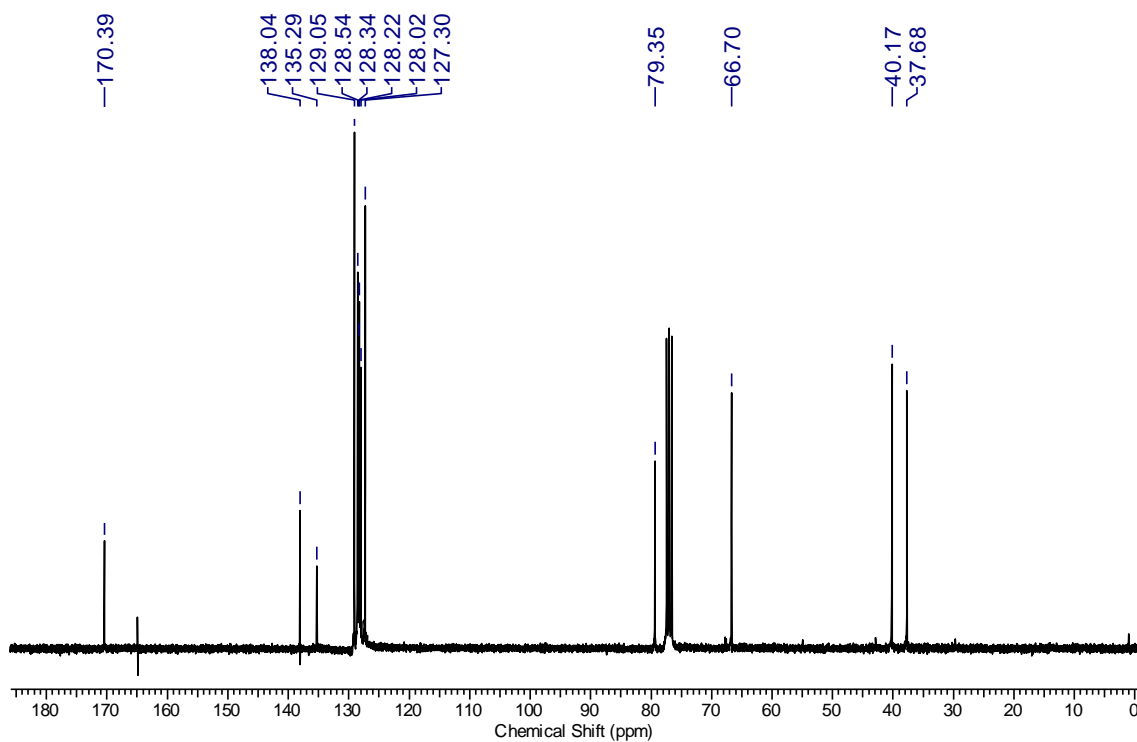
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68o**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68o**.

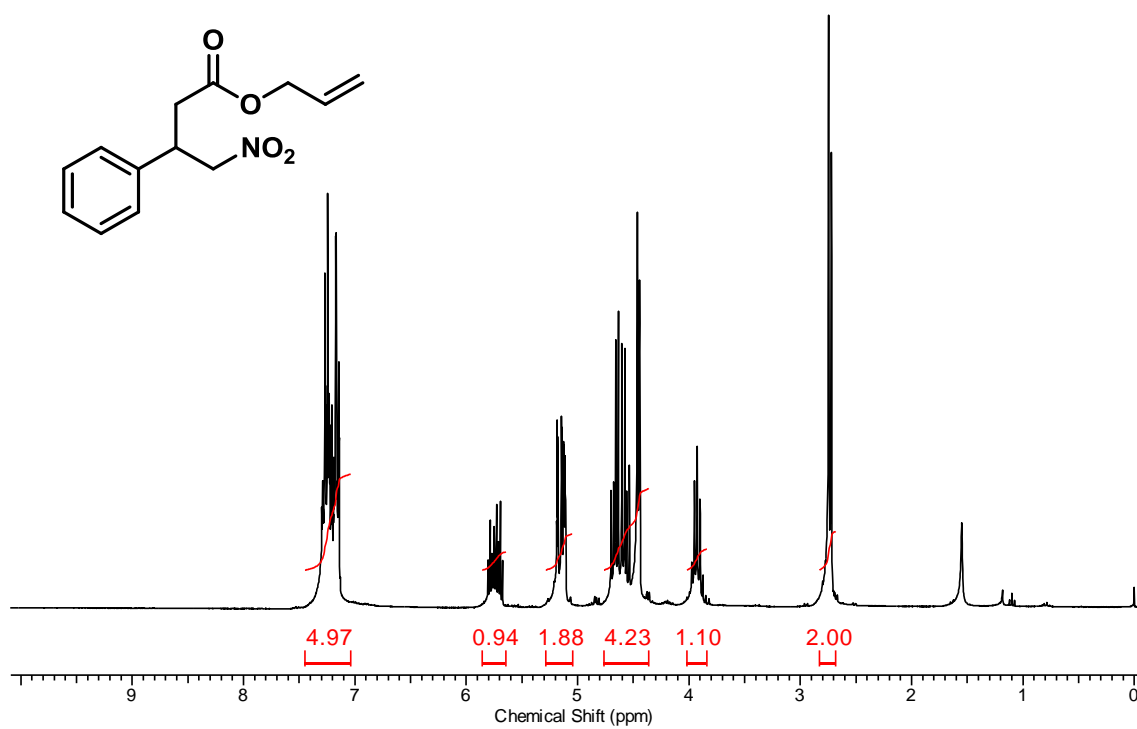
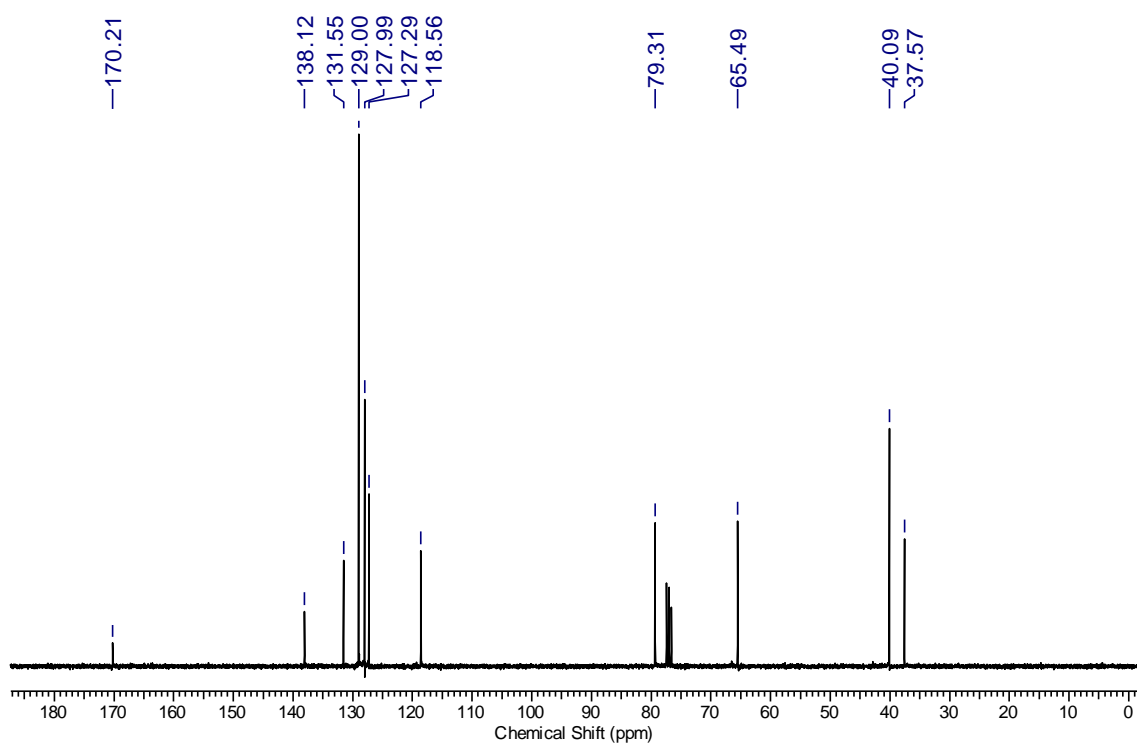
RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) do composto **68p**.RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz) do composto **68p**.

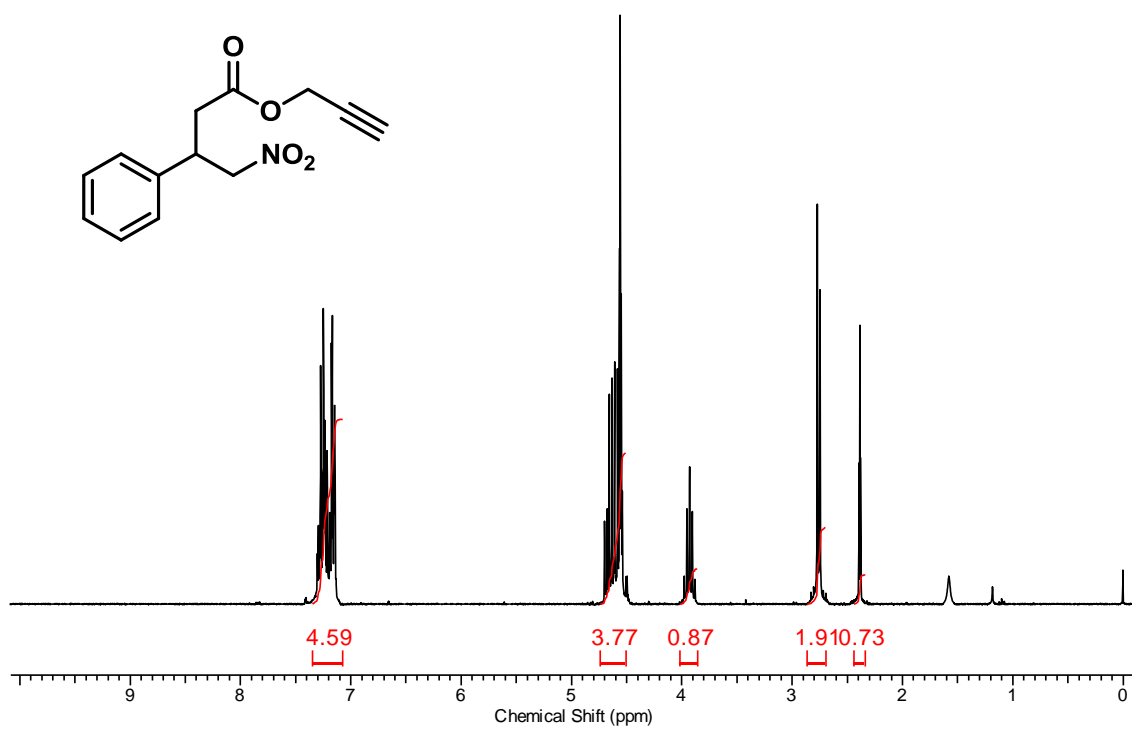
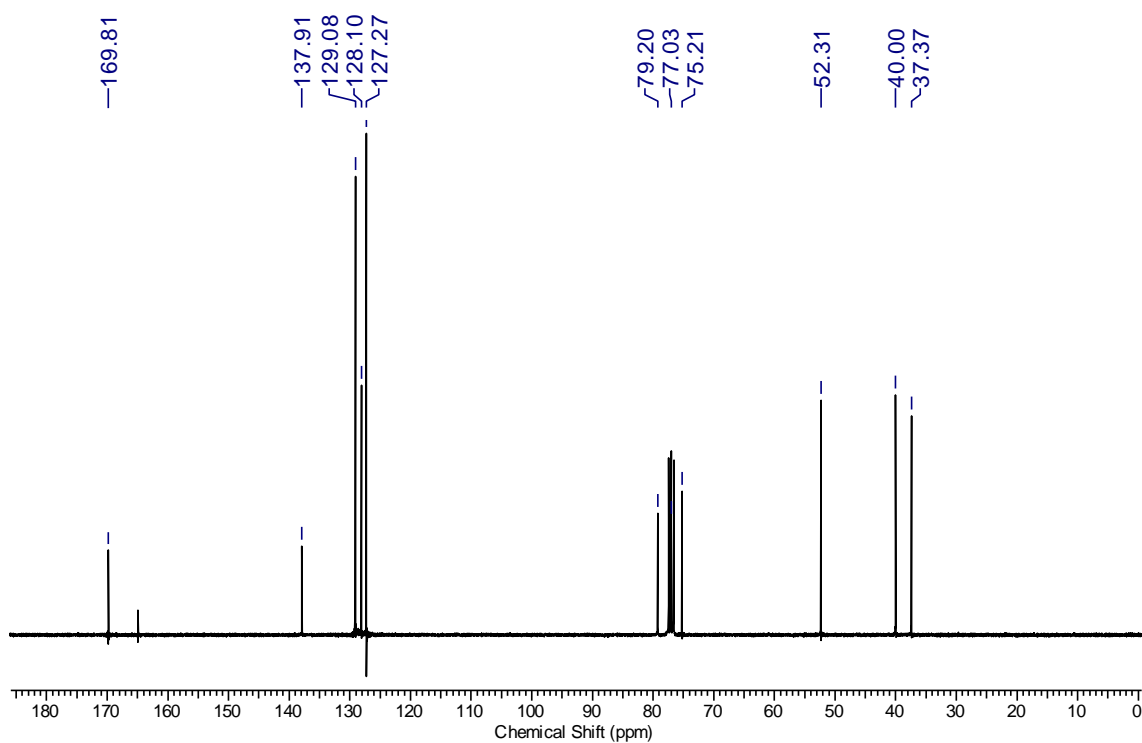
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68q**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68q**.

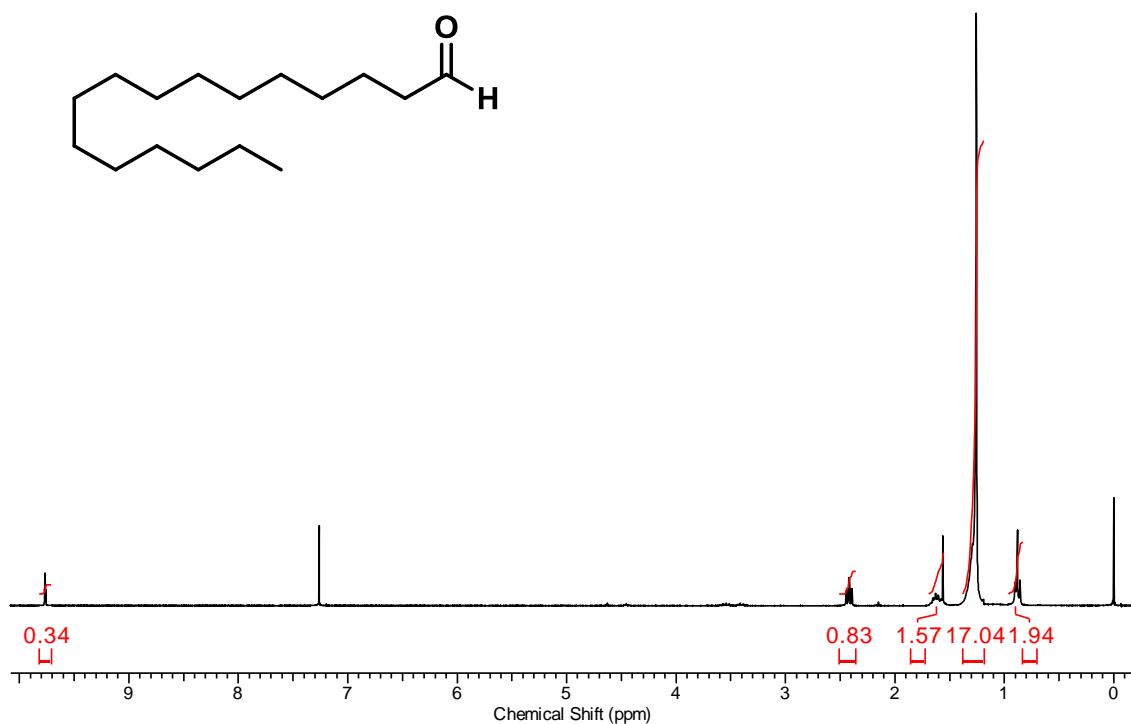
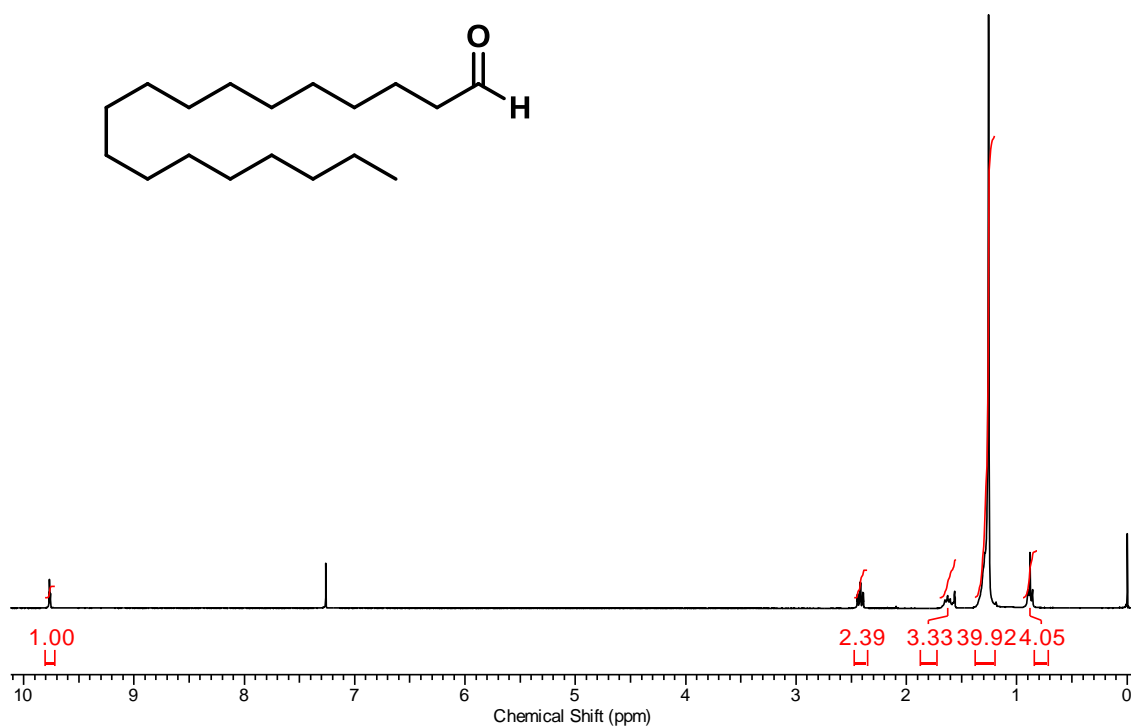


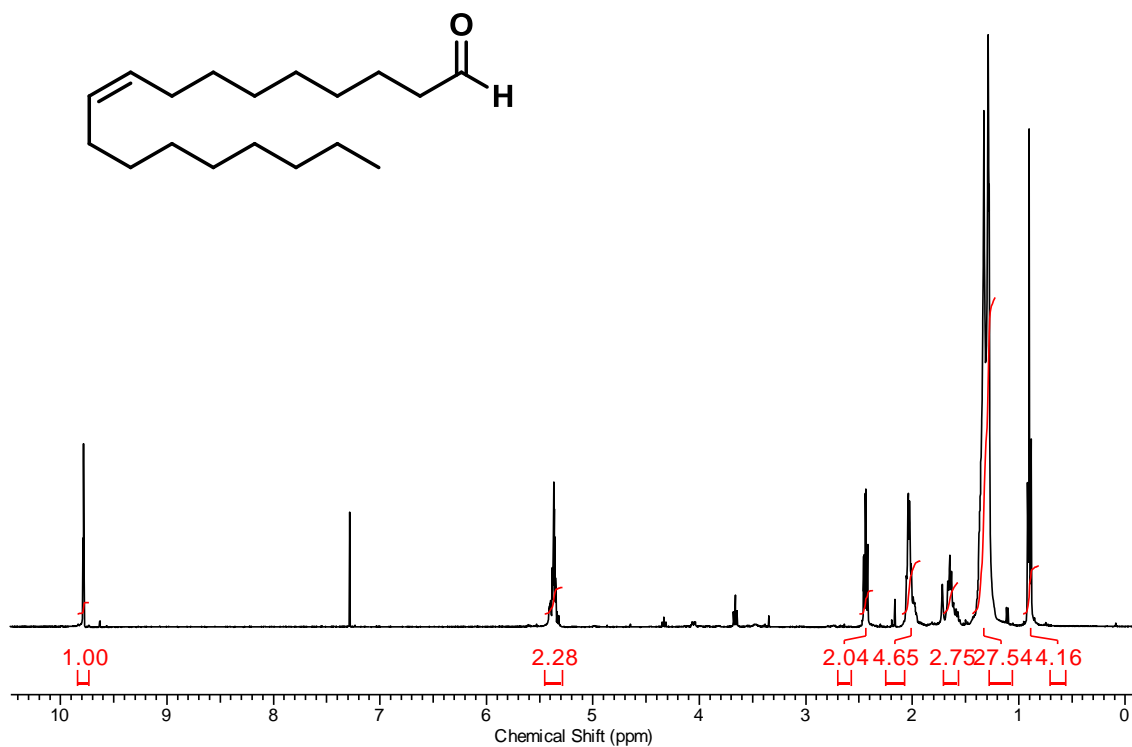
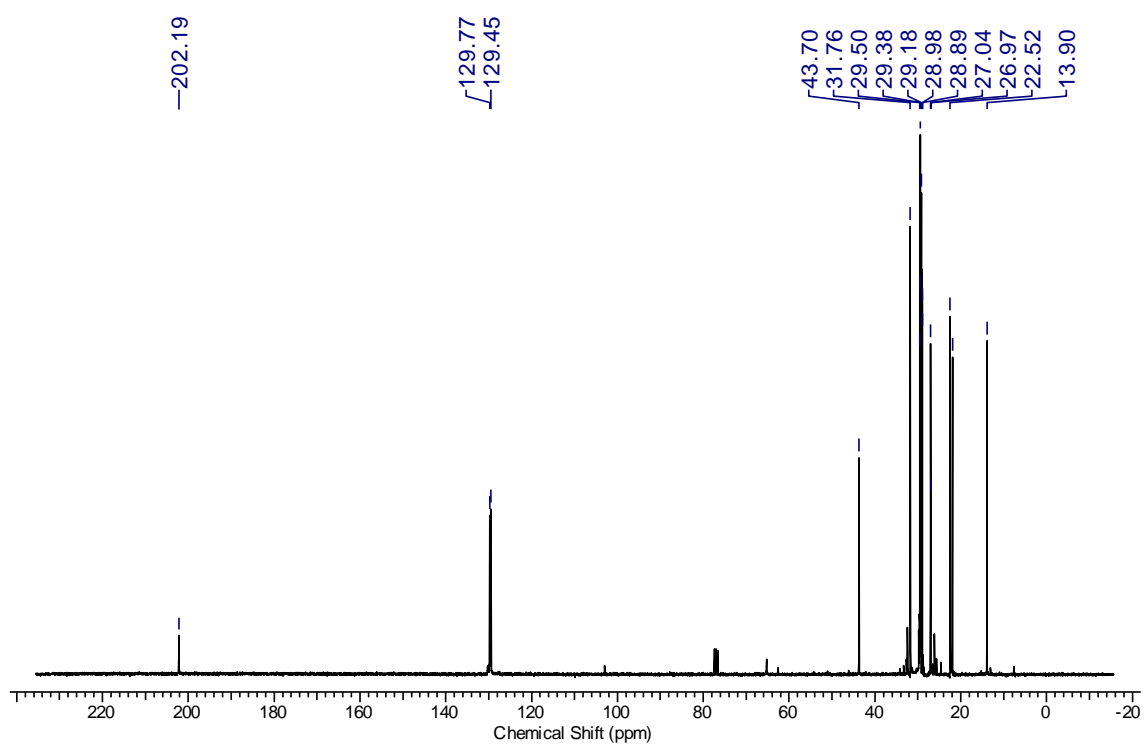
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68r**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68r**.

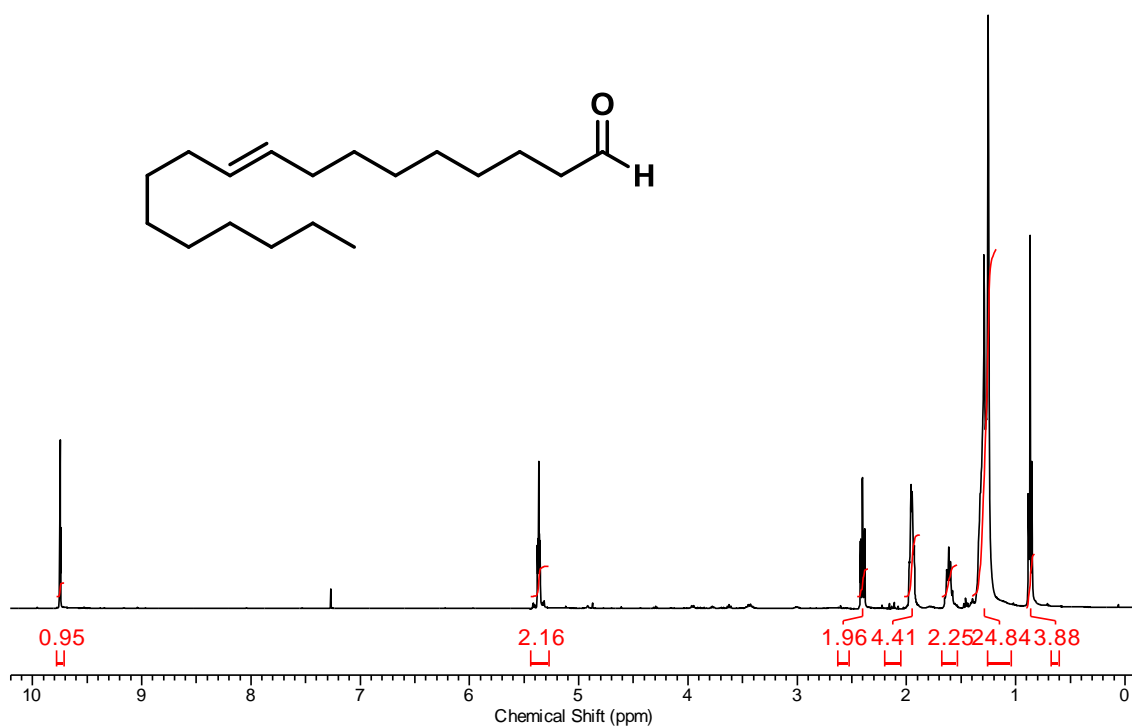
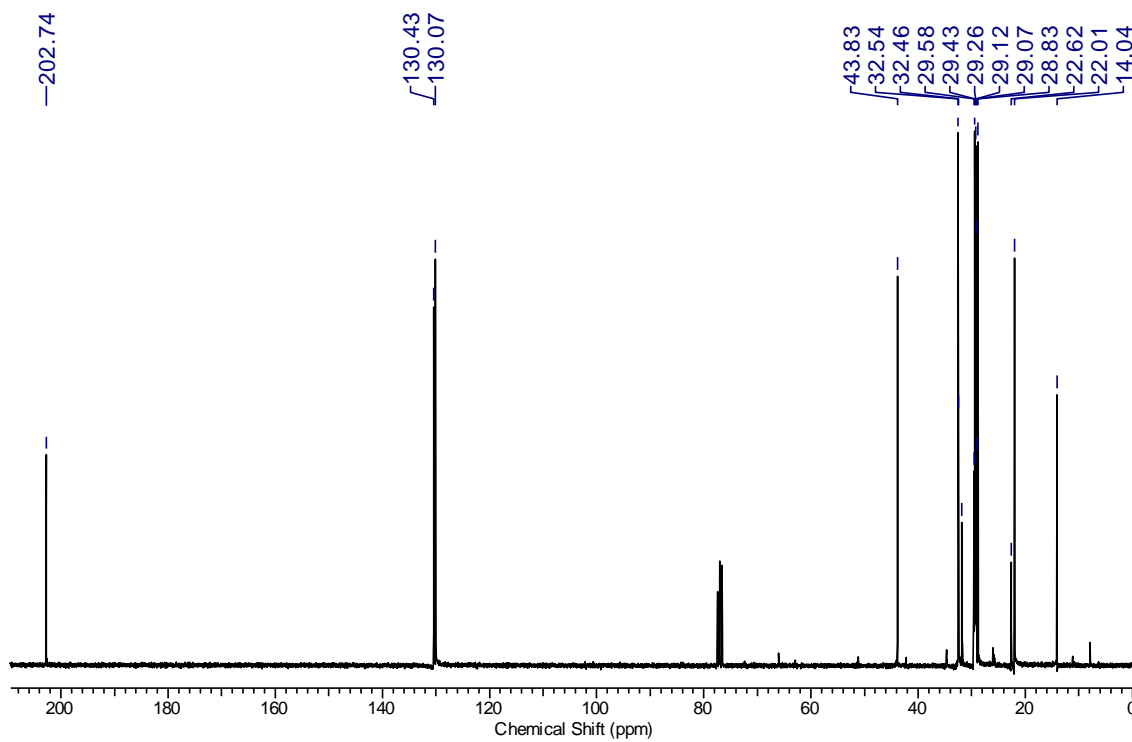
RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68s**.RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68s**.

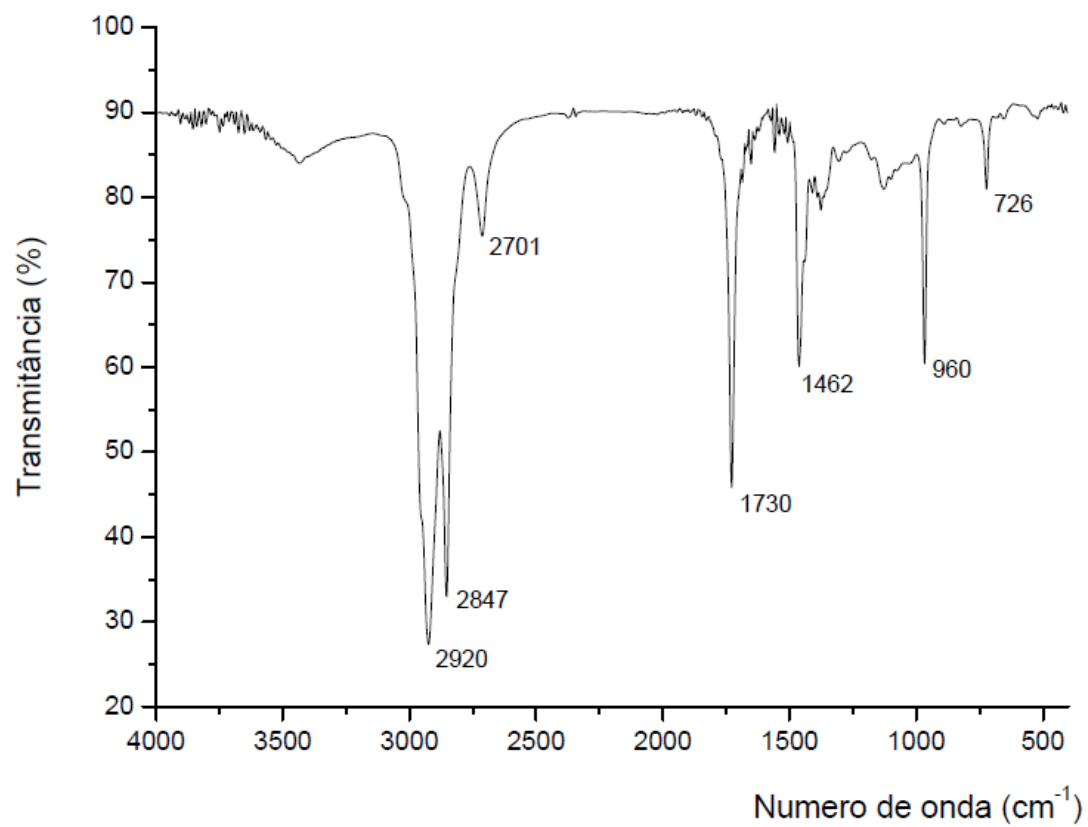
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68t**.RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68t**.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) do composto **68u**.RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) do composto **68u**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **97f**.RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **97g**.

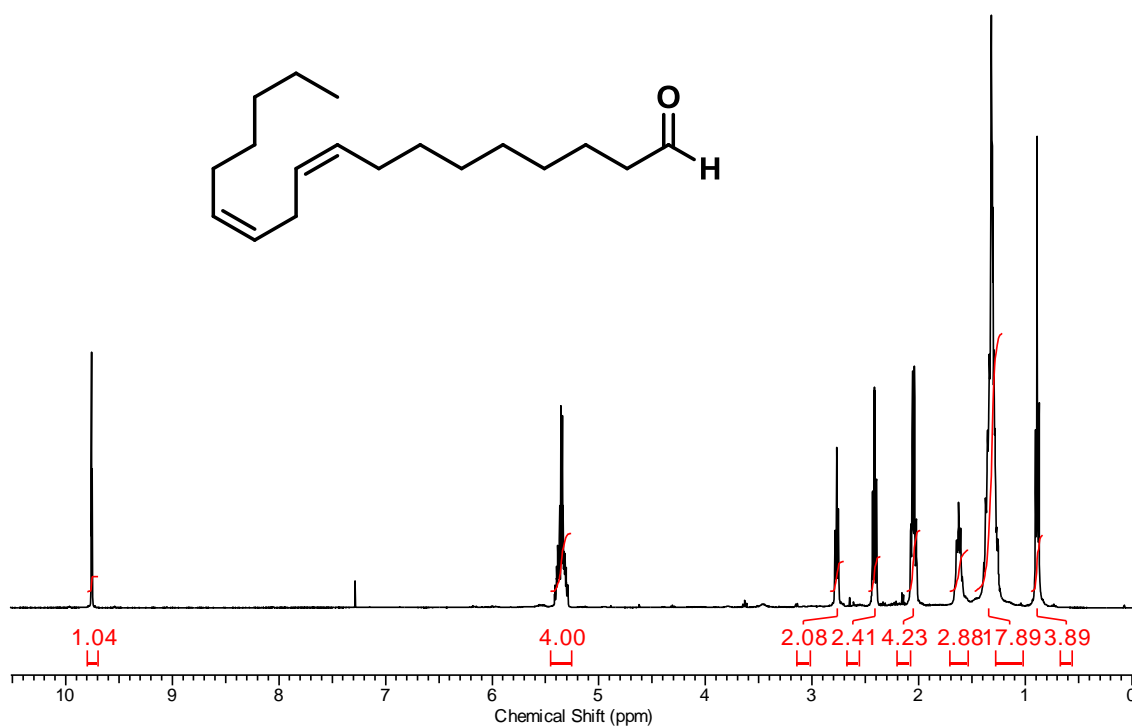
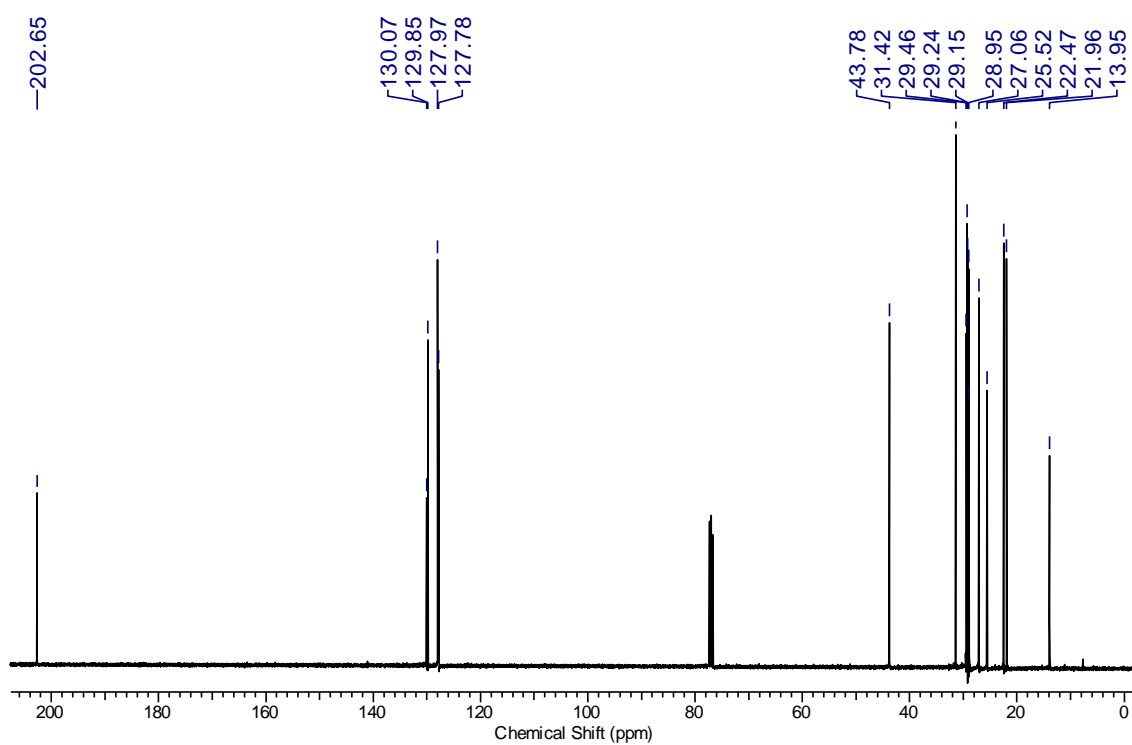
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **97h**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **97h**

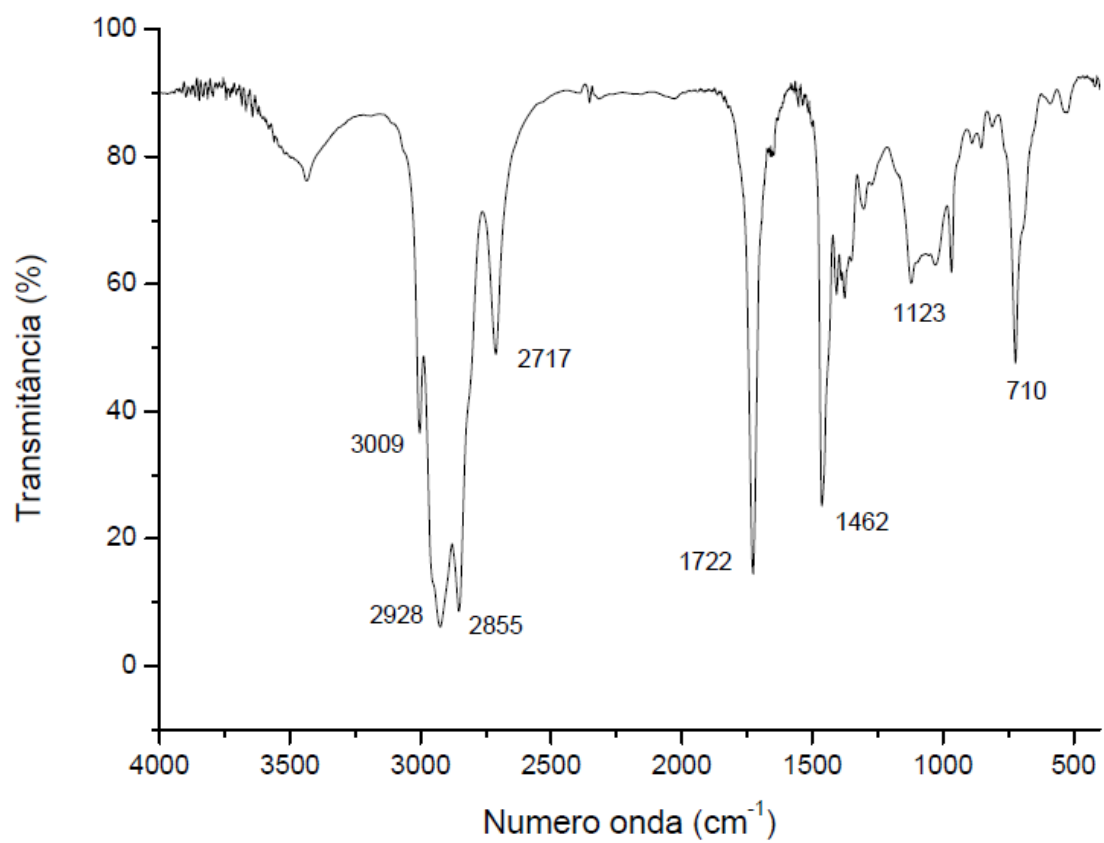
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **97i**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **97i**

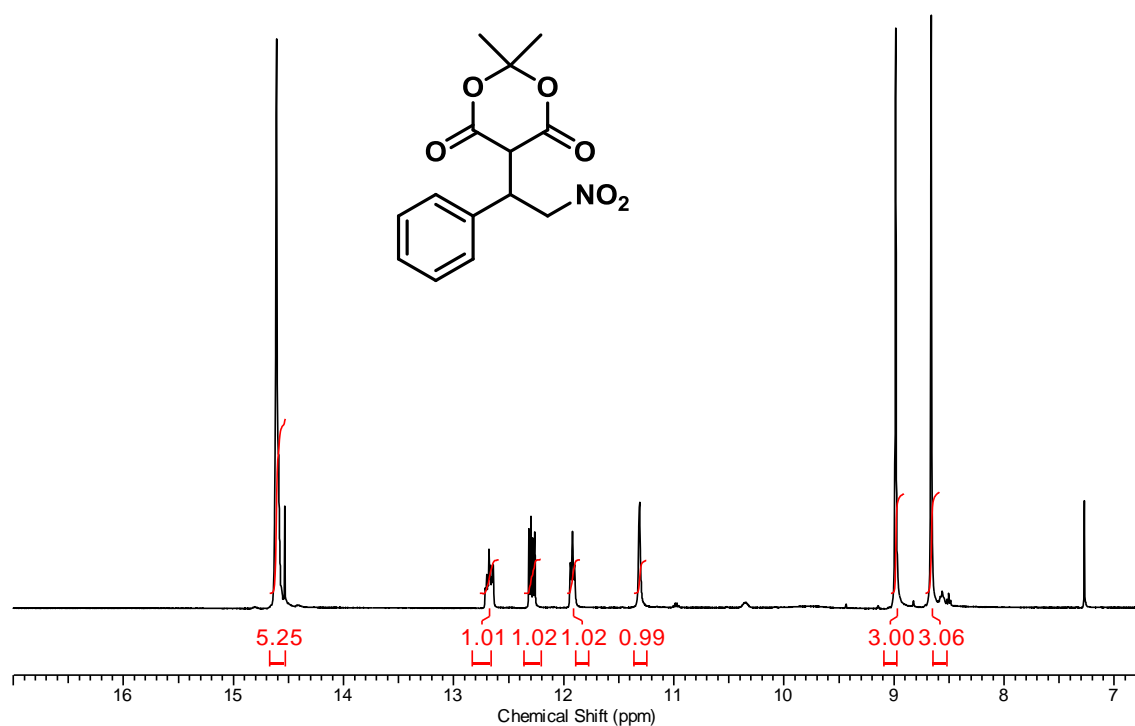
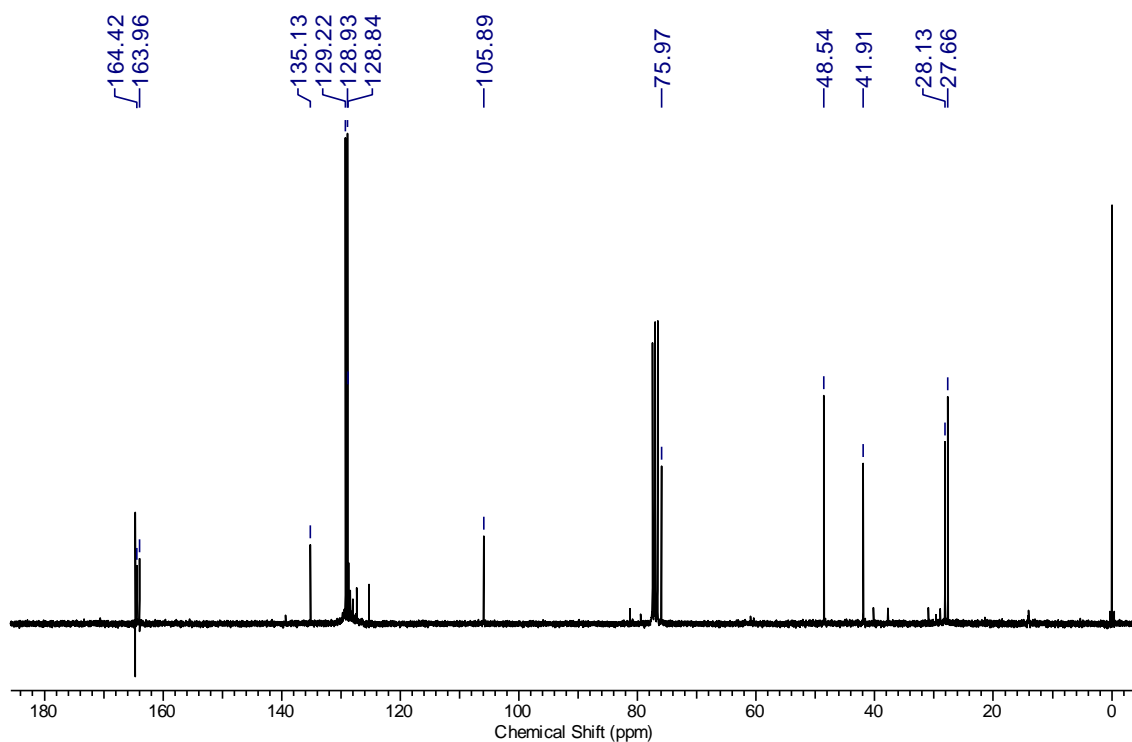


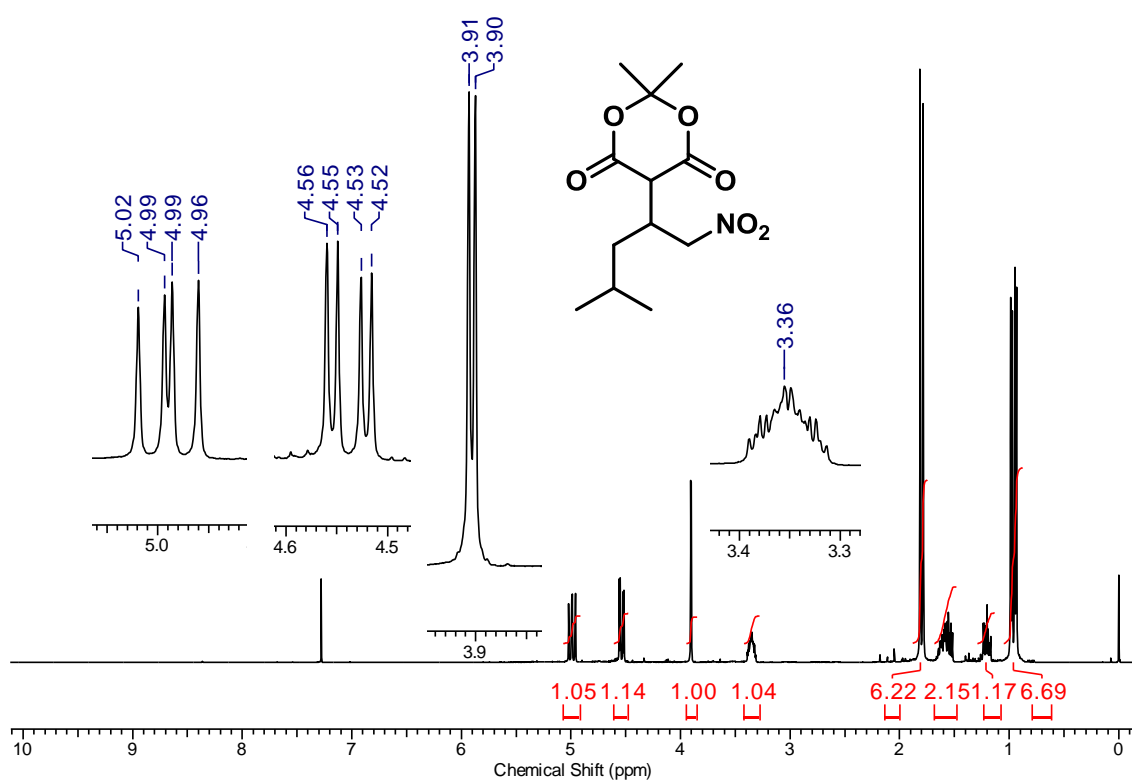
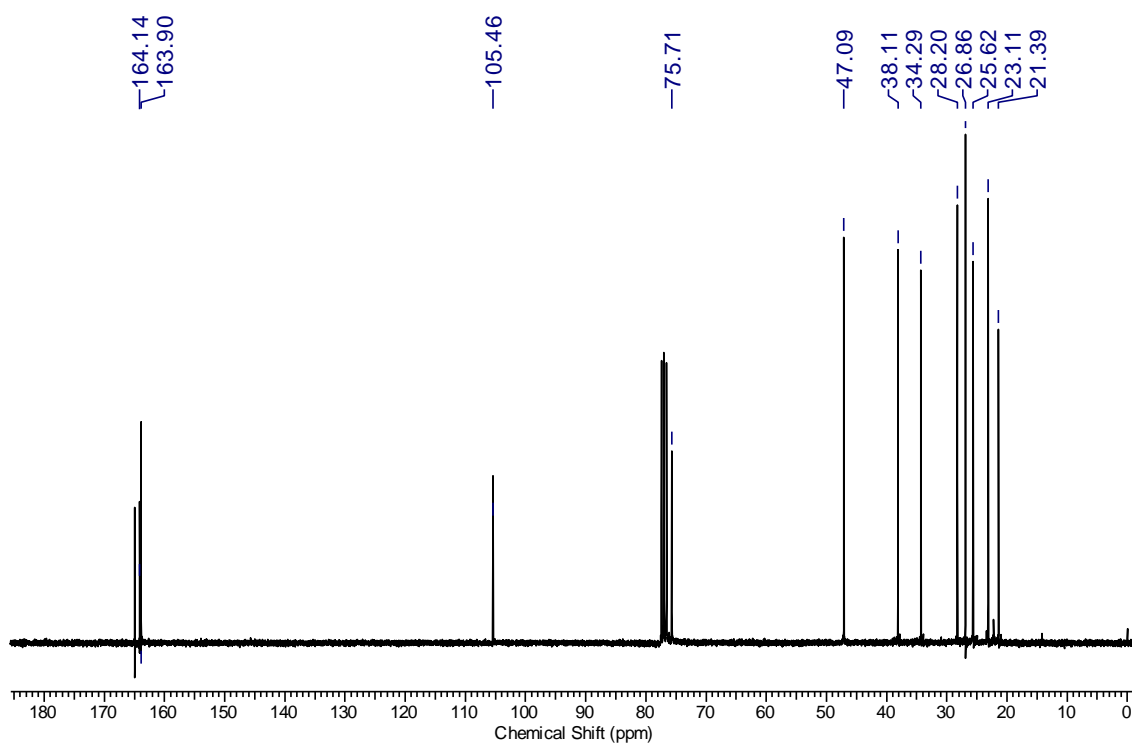
IV (NaCl) do composto **97i**

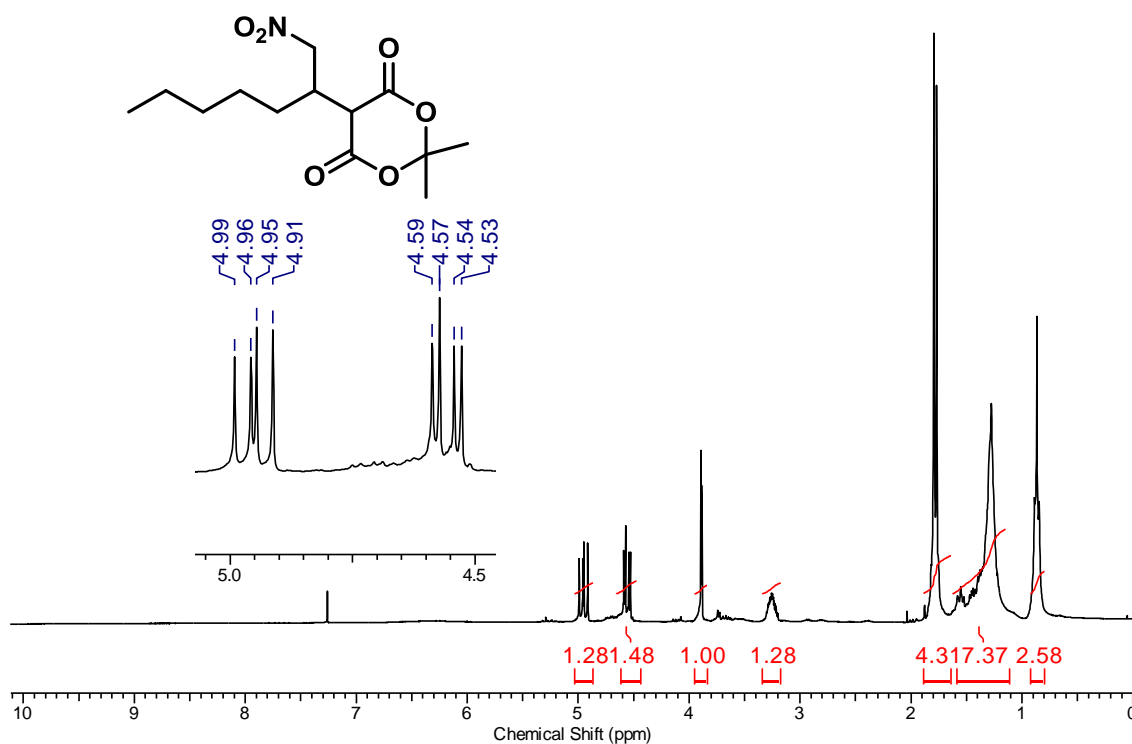
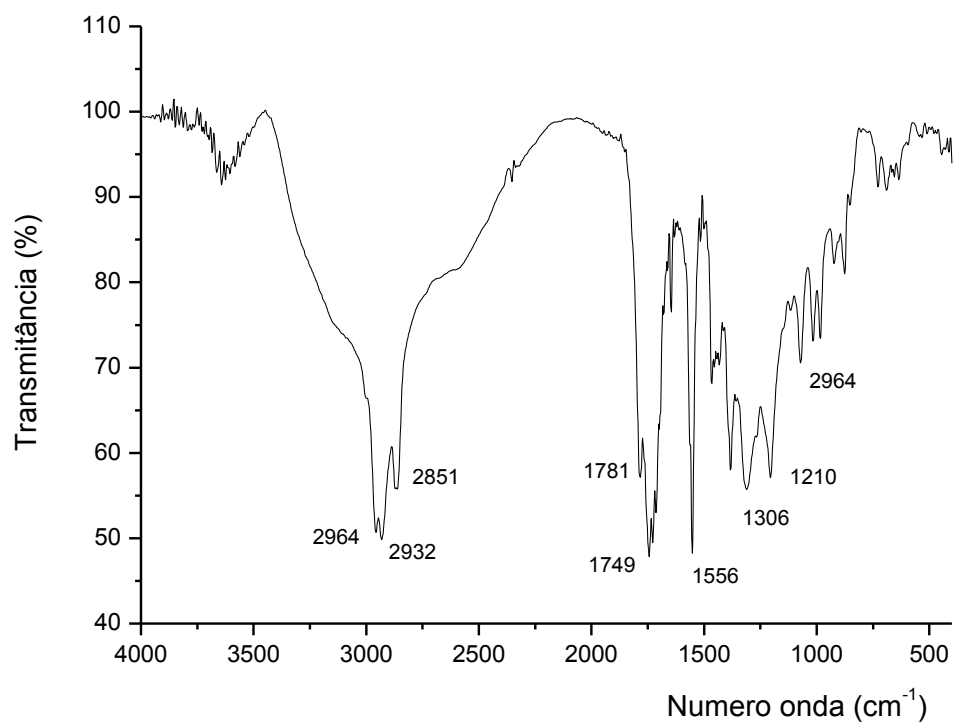


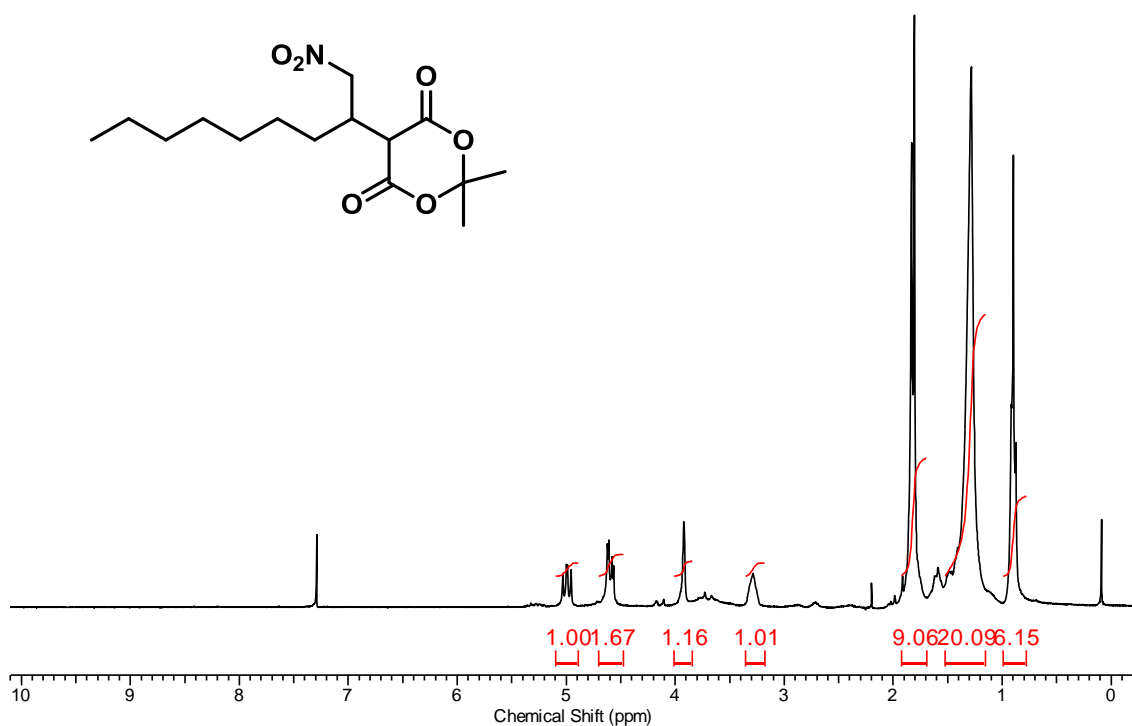
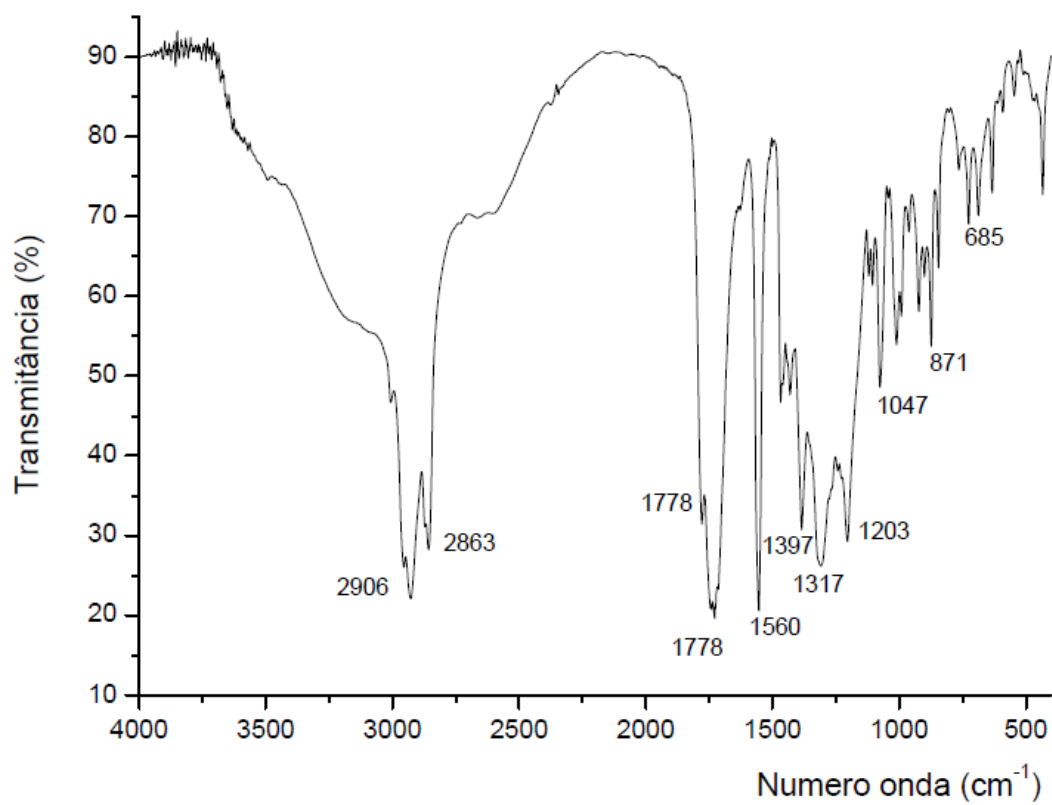
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **97j**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **97j**

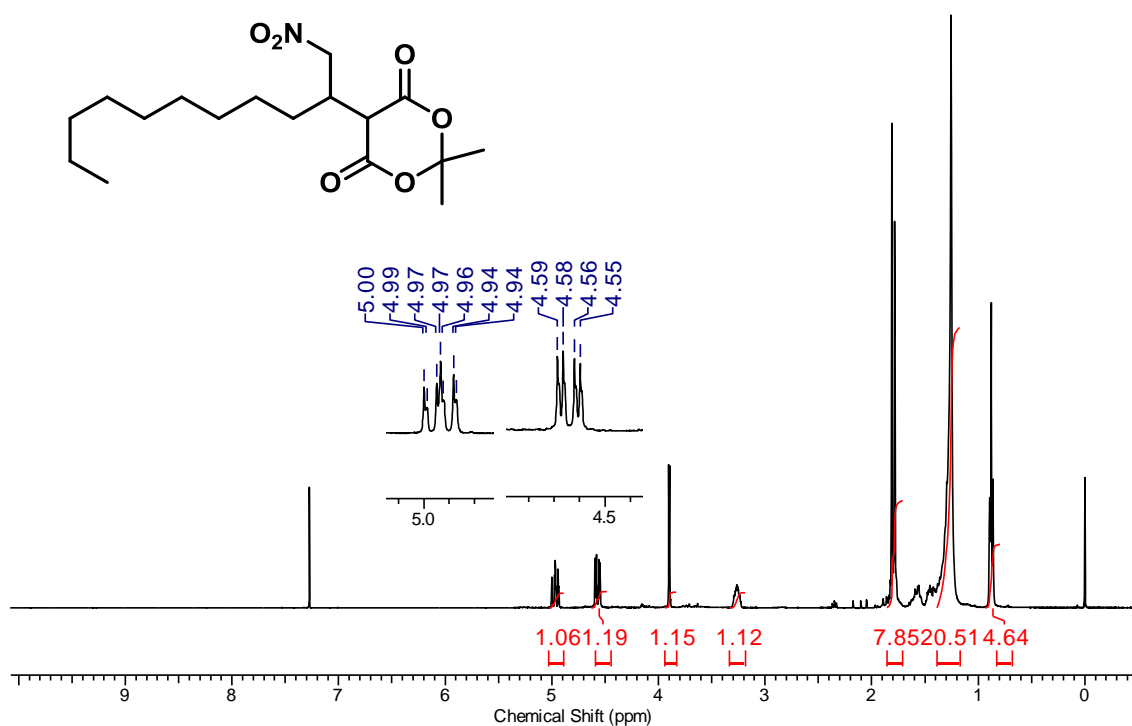
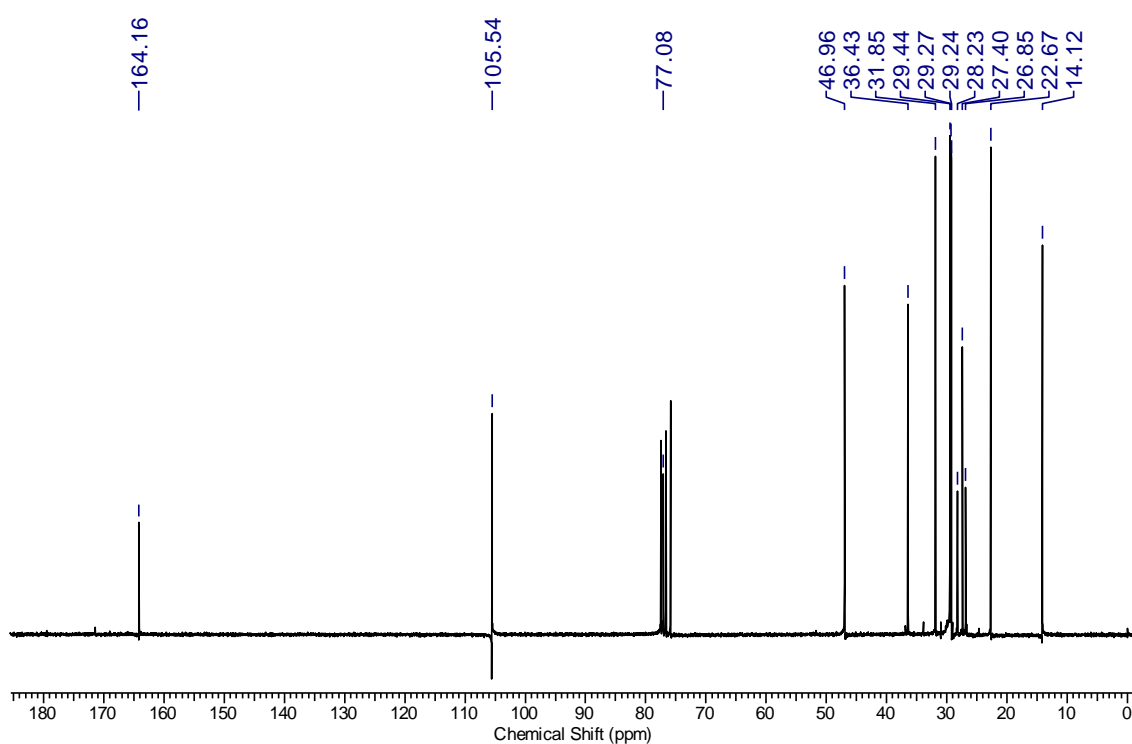
IV (NaCl) do composto **97j**

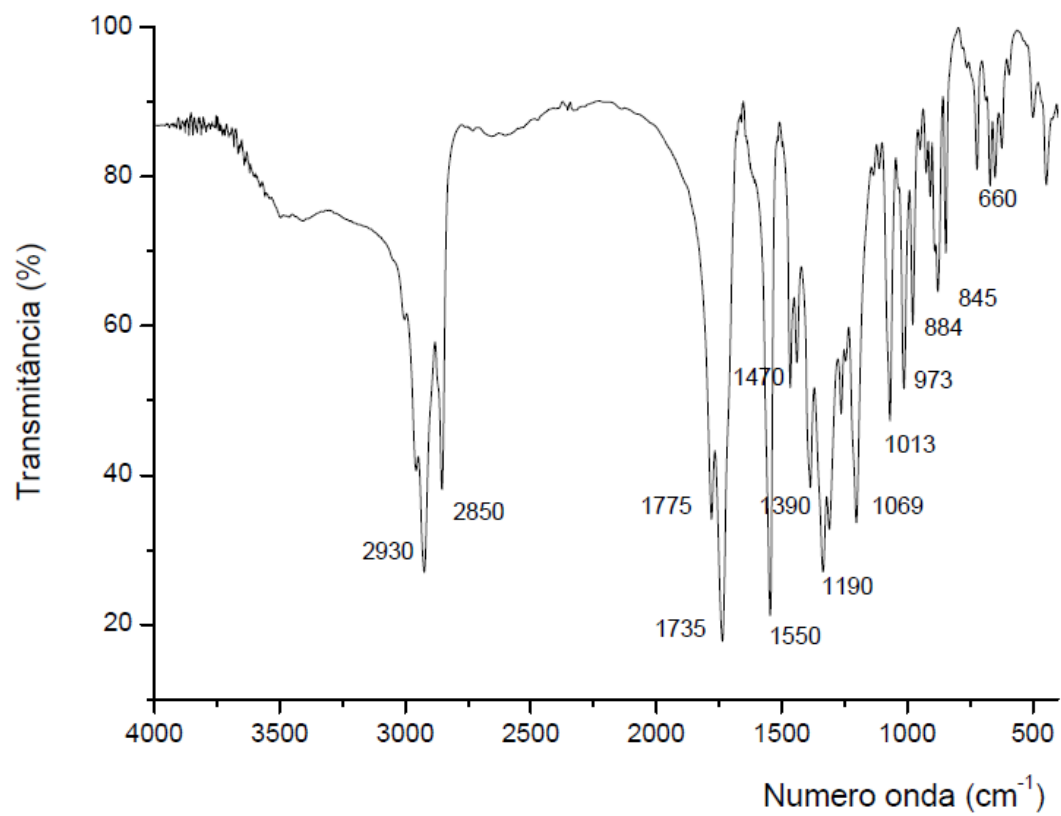
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **98a**.RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **98a**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98b**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98b**.

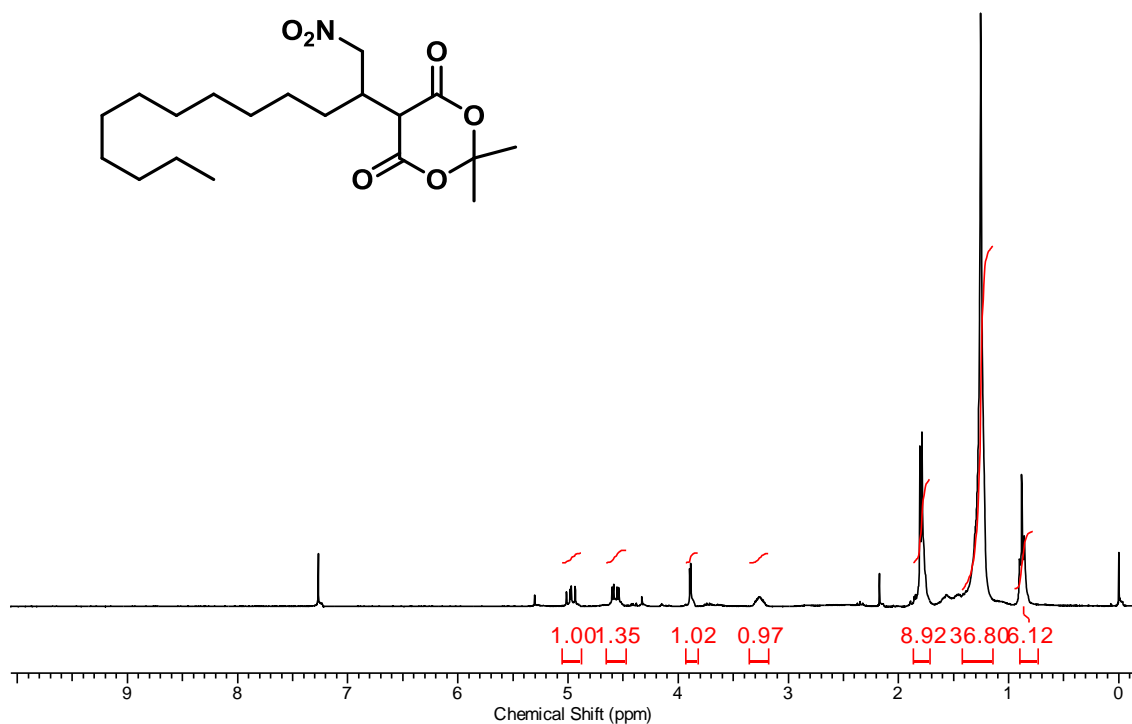
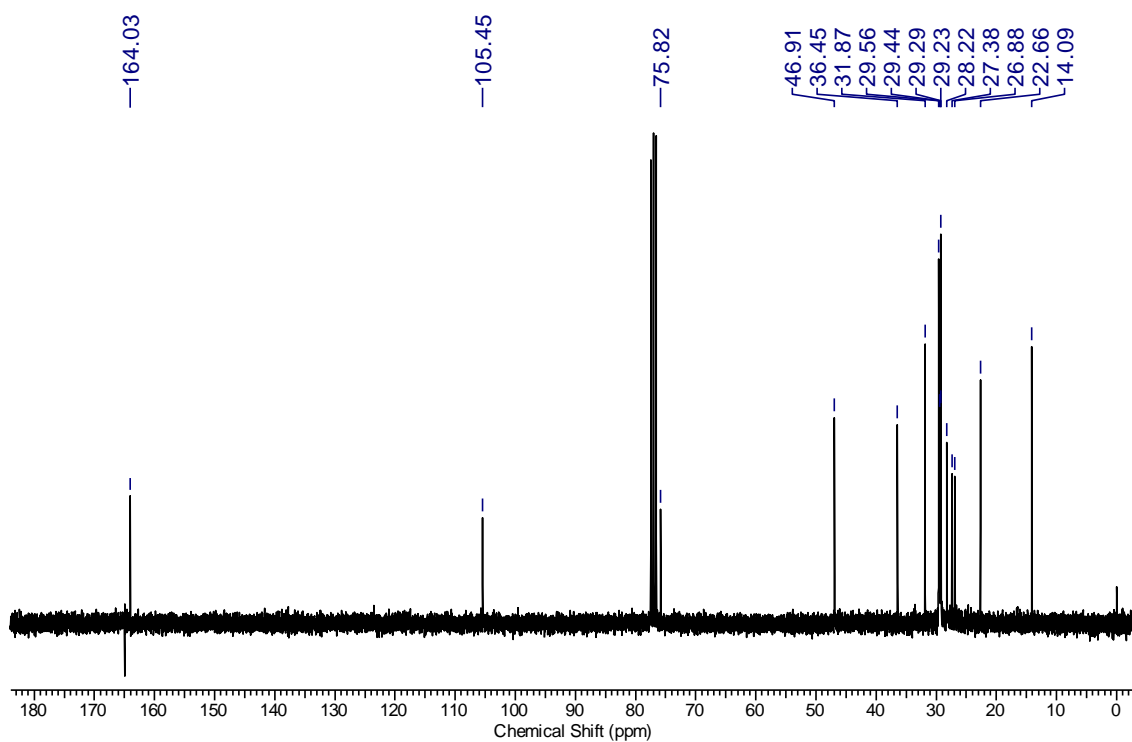
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98c**.Espectro IV (NaCl) do composto **98c**.

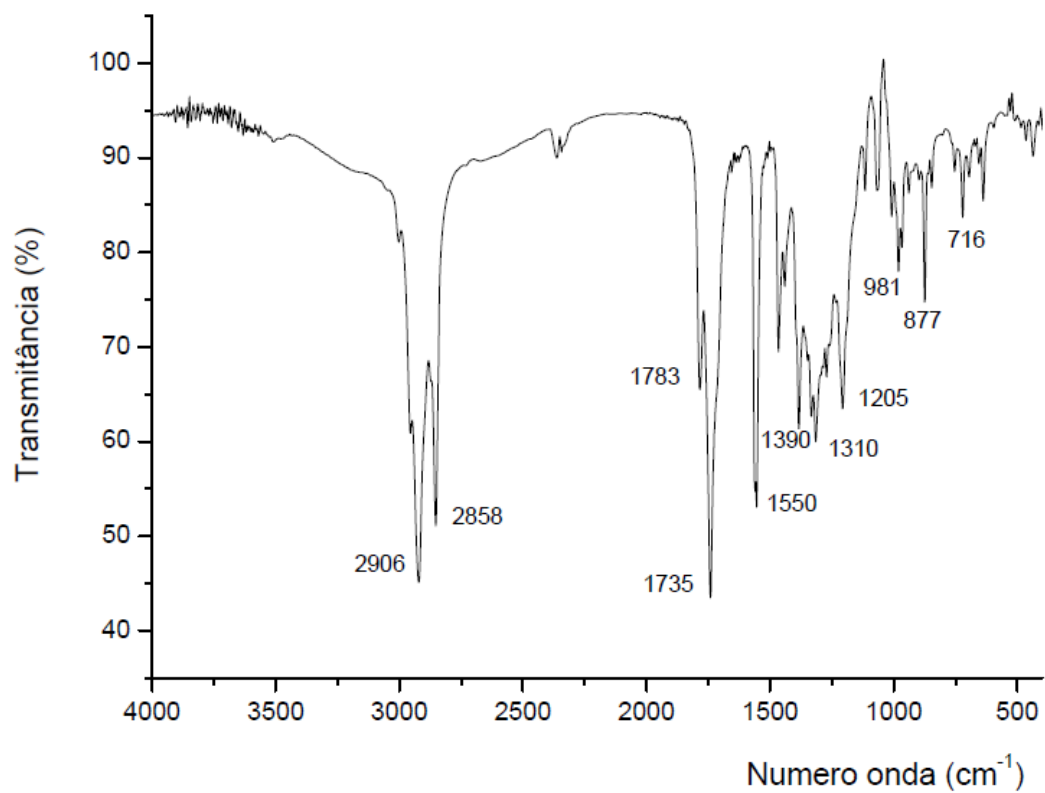
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98d**.Espectro IV (NaCl) do composto **98d**.

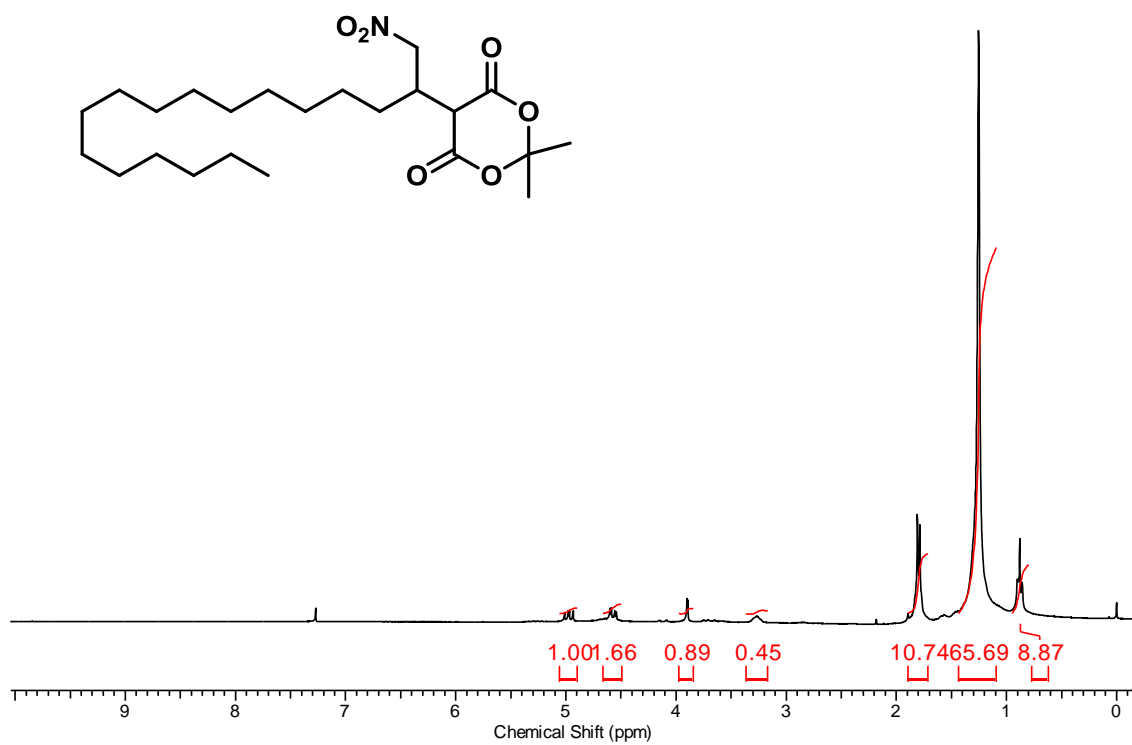
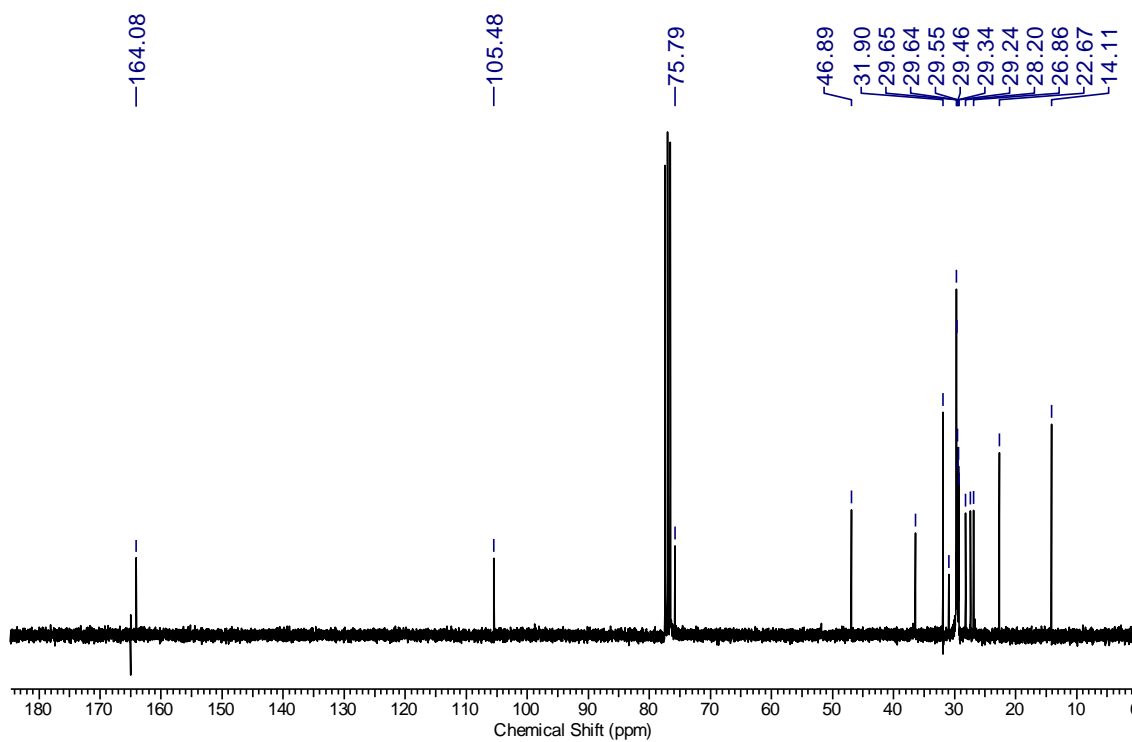
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98e**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98e**.

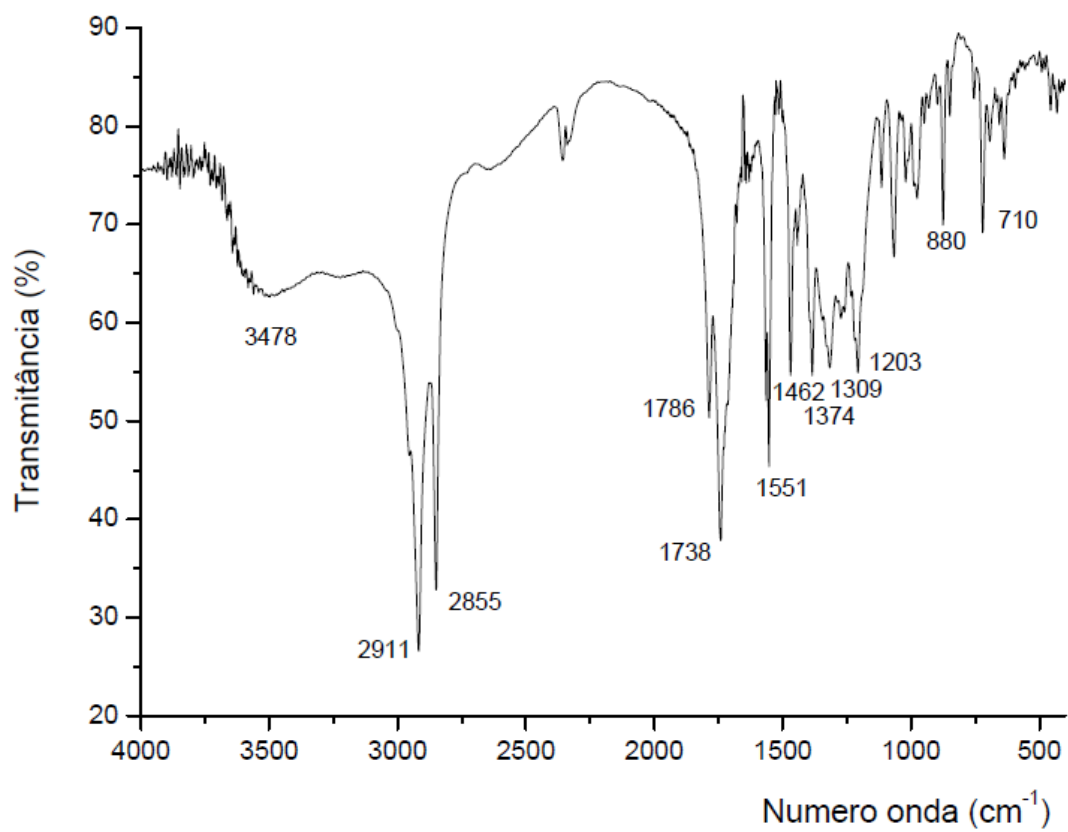
Espectro IV (NaCl) do composto **98e**.

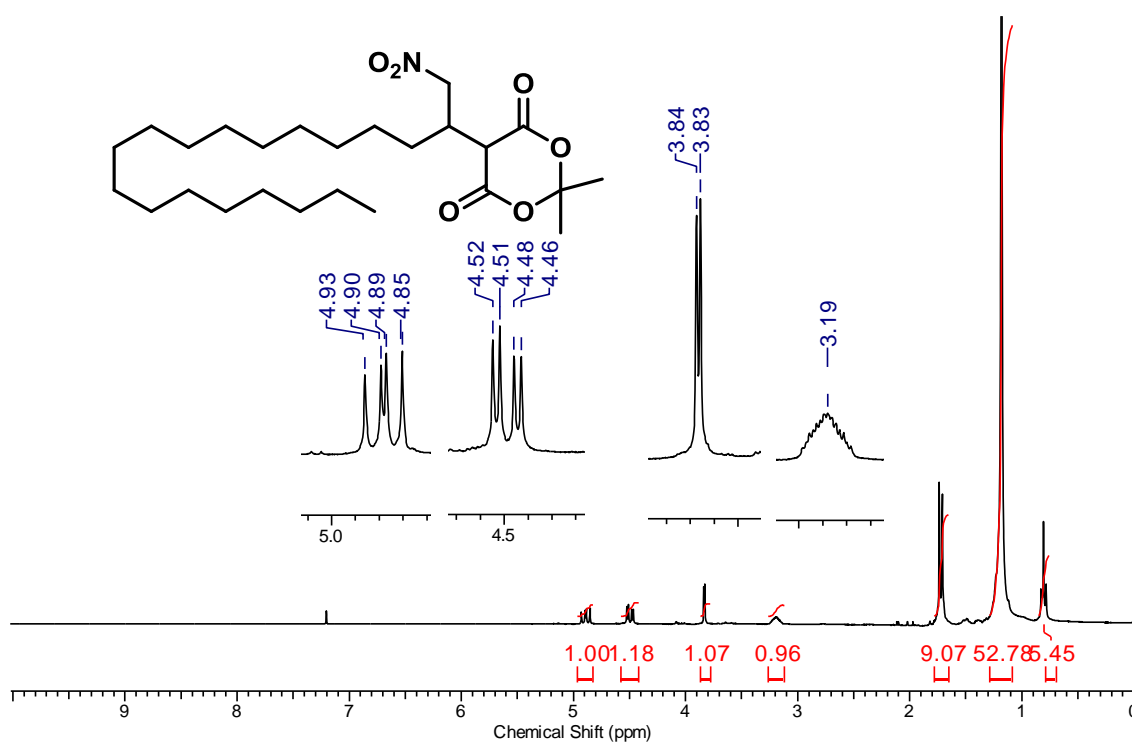
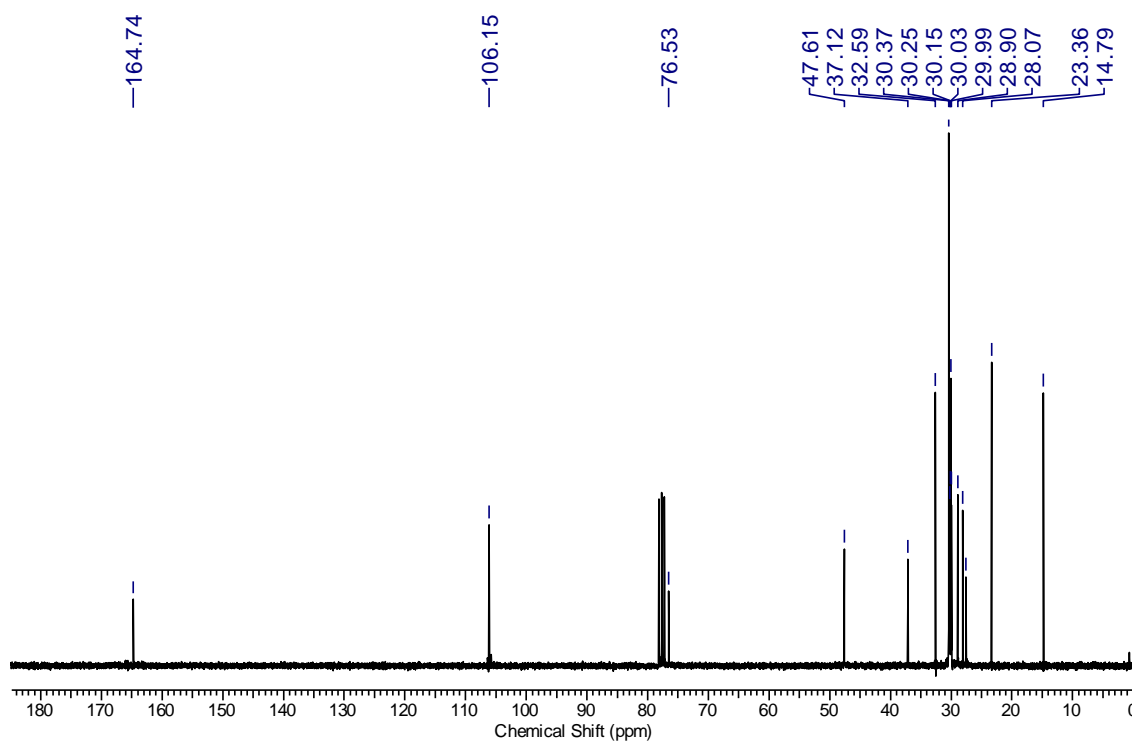


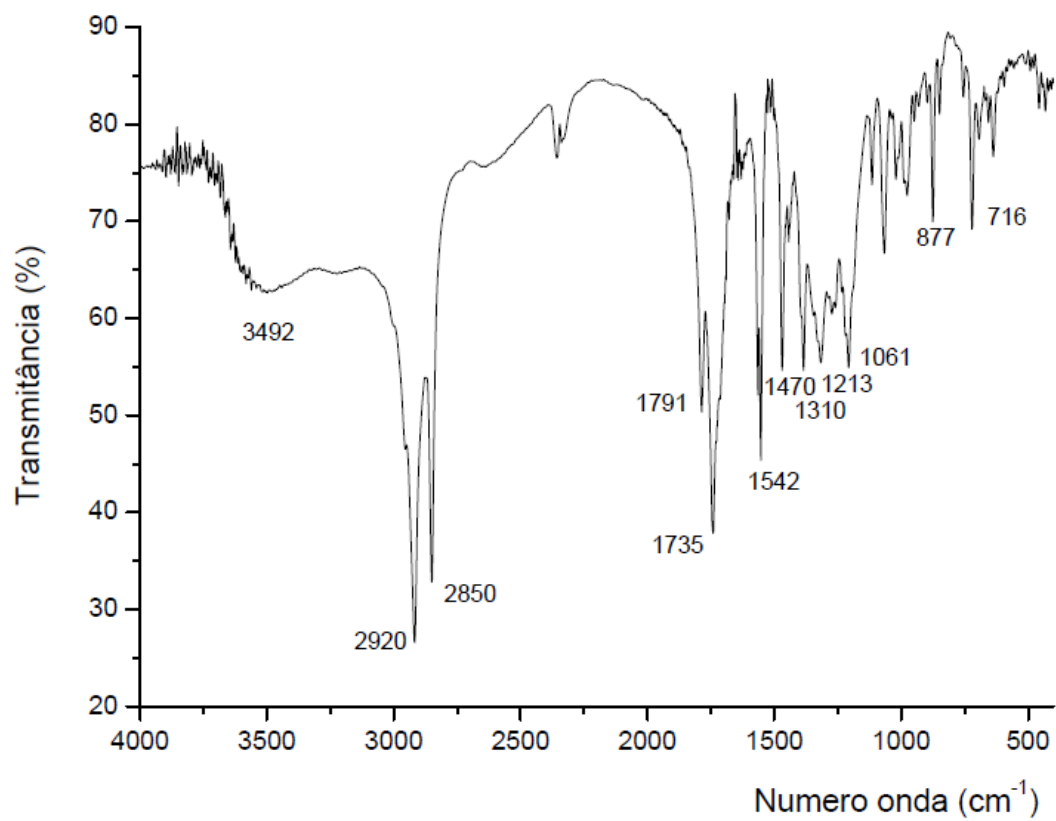
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98f**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98f**.

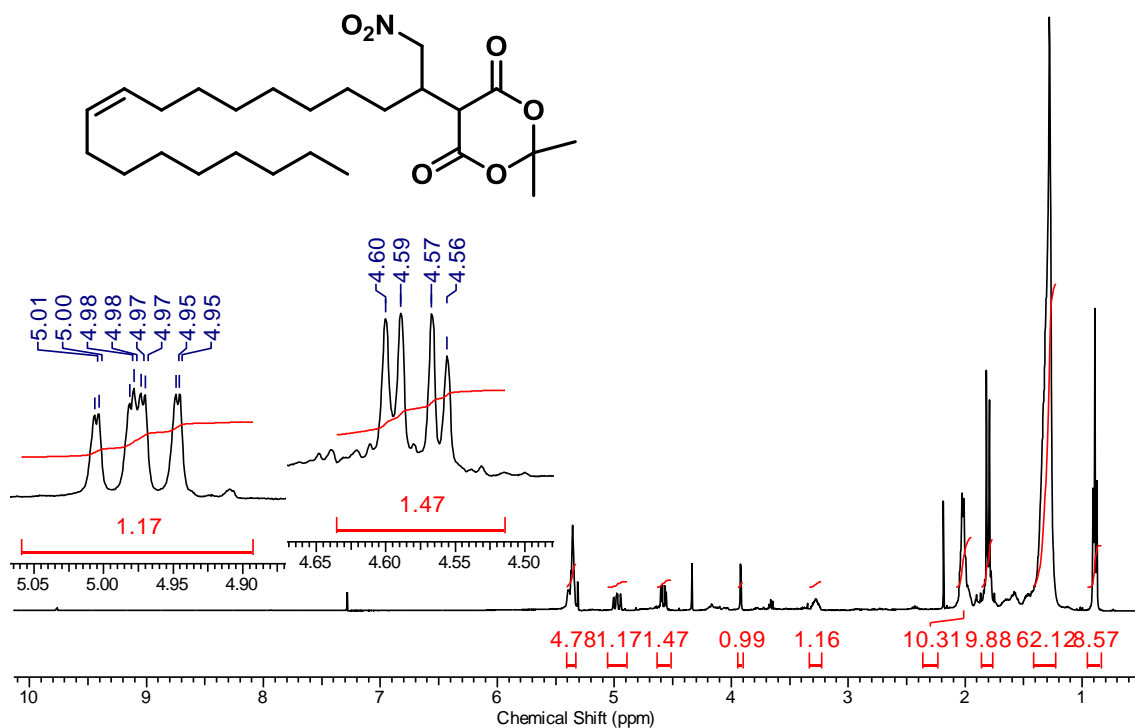
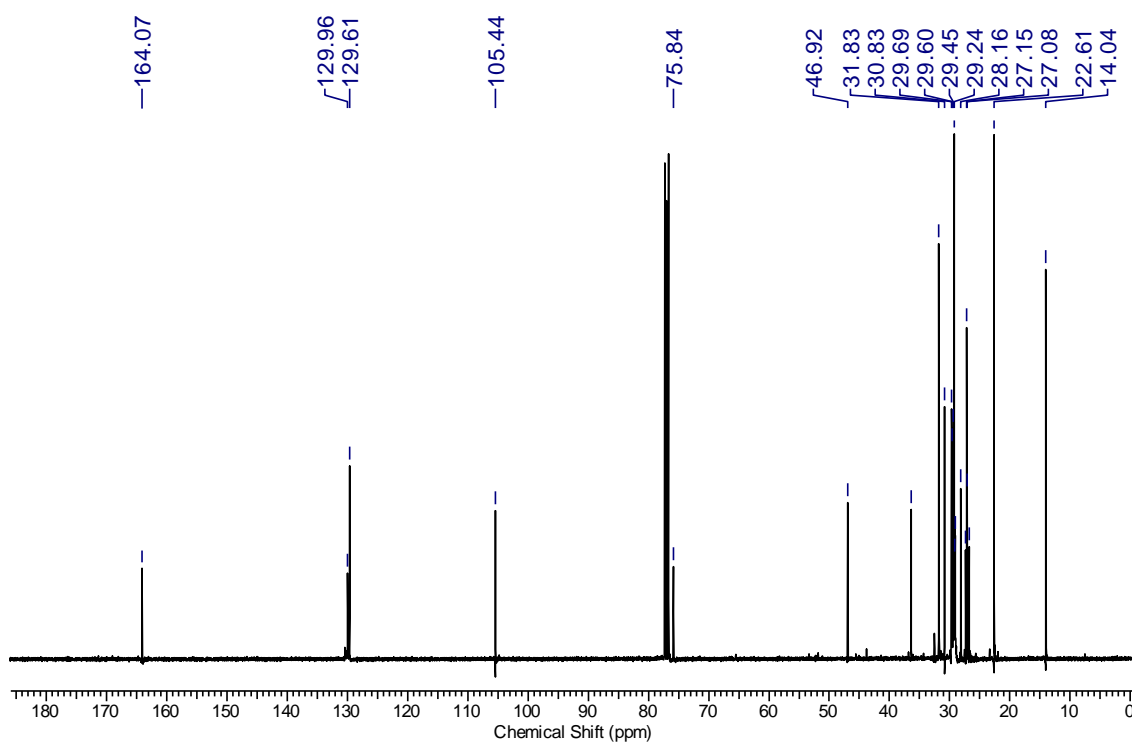
Espectro IV (NaCl) do composto **98f**.

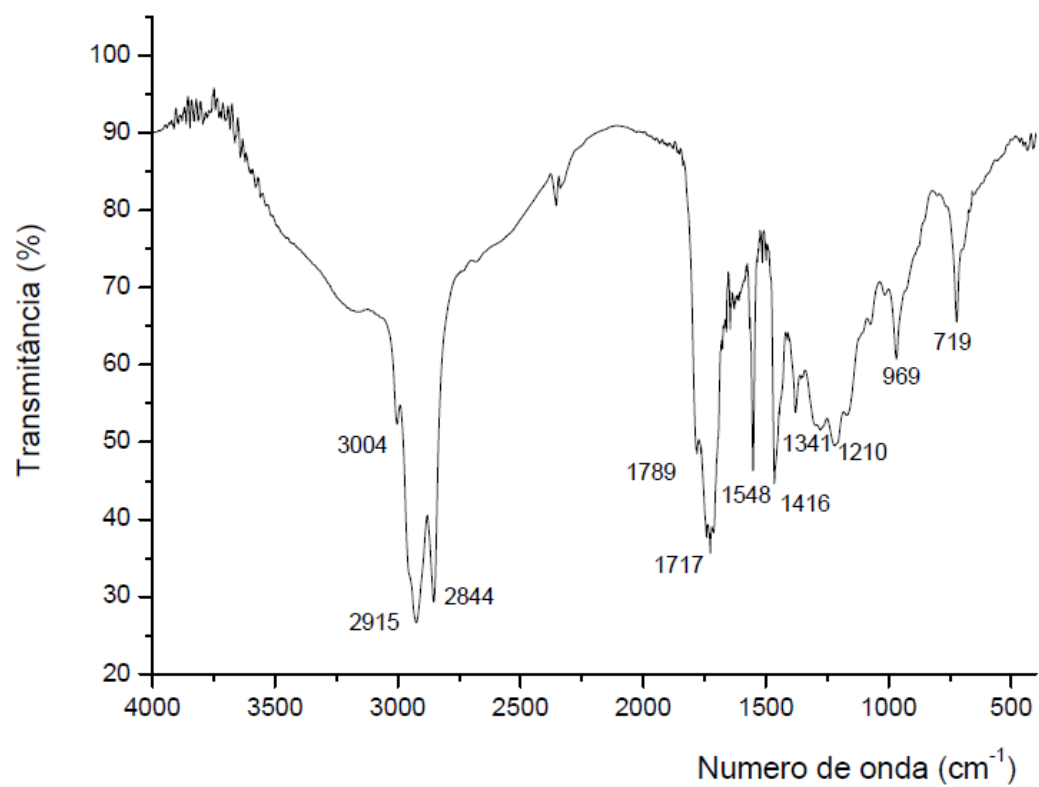
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **98g**.RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **98g**.

Espectro IV (NaCl) do composto **98g**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98h**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98h**.

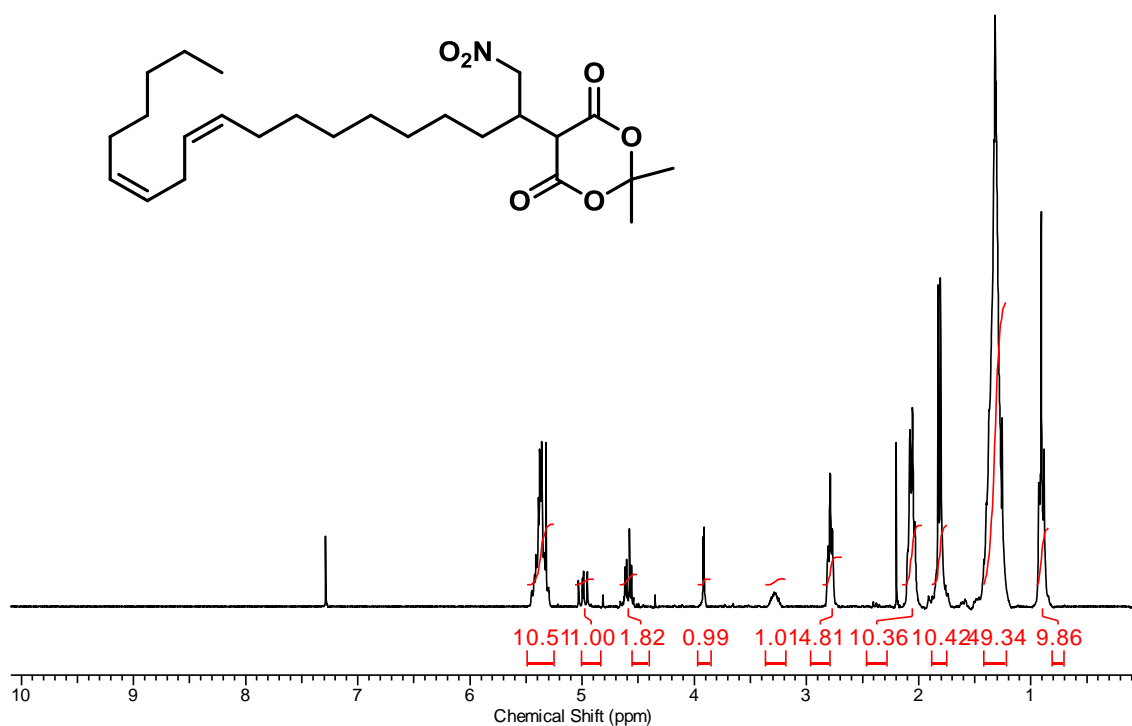
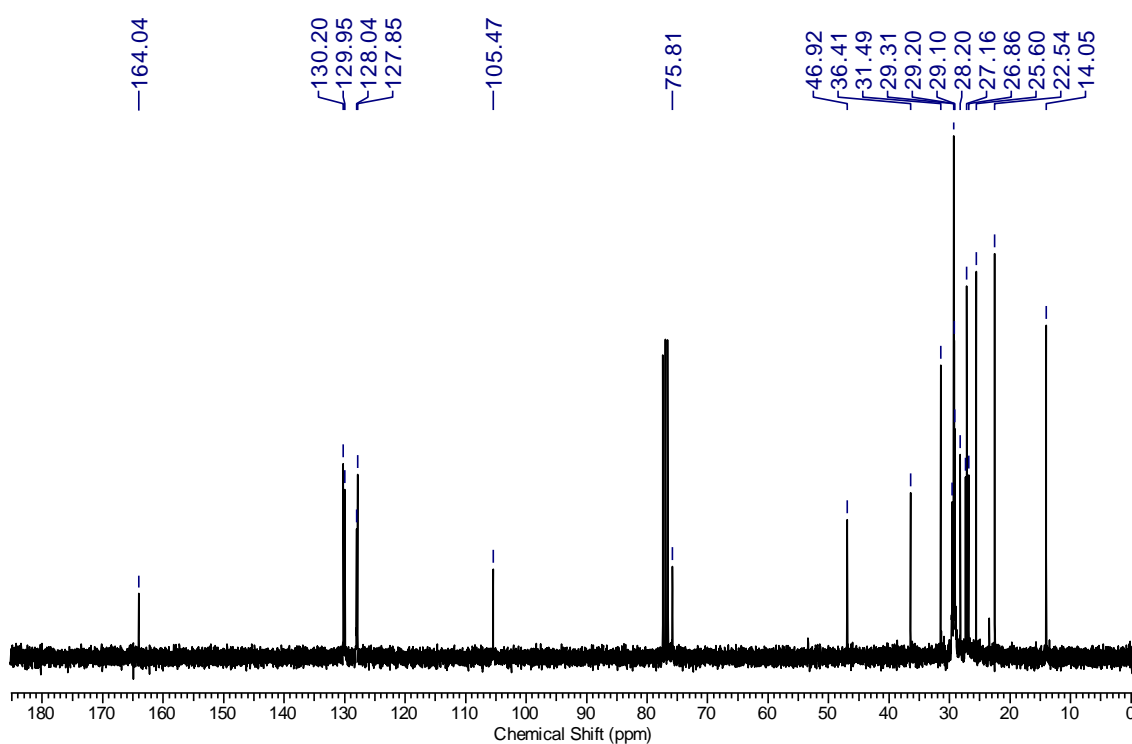
Espectro IV (NaCl) do composto **98h**.

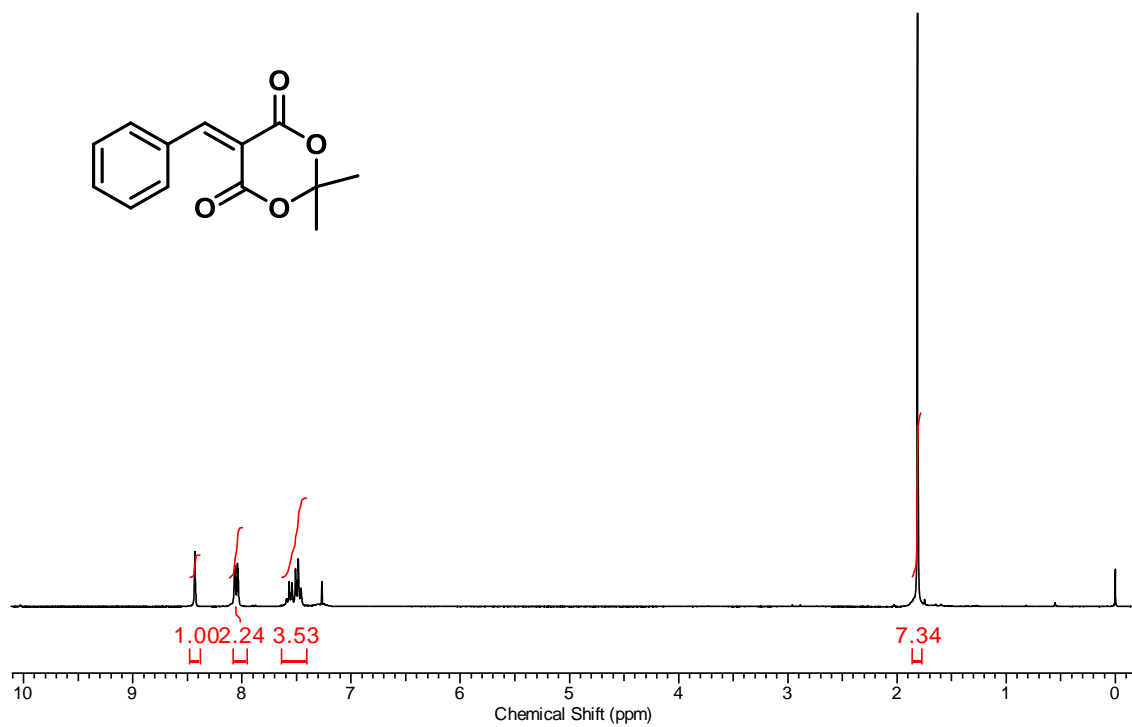
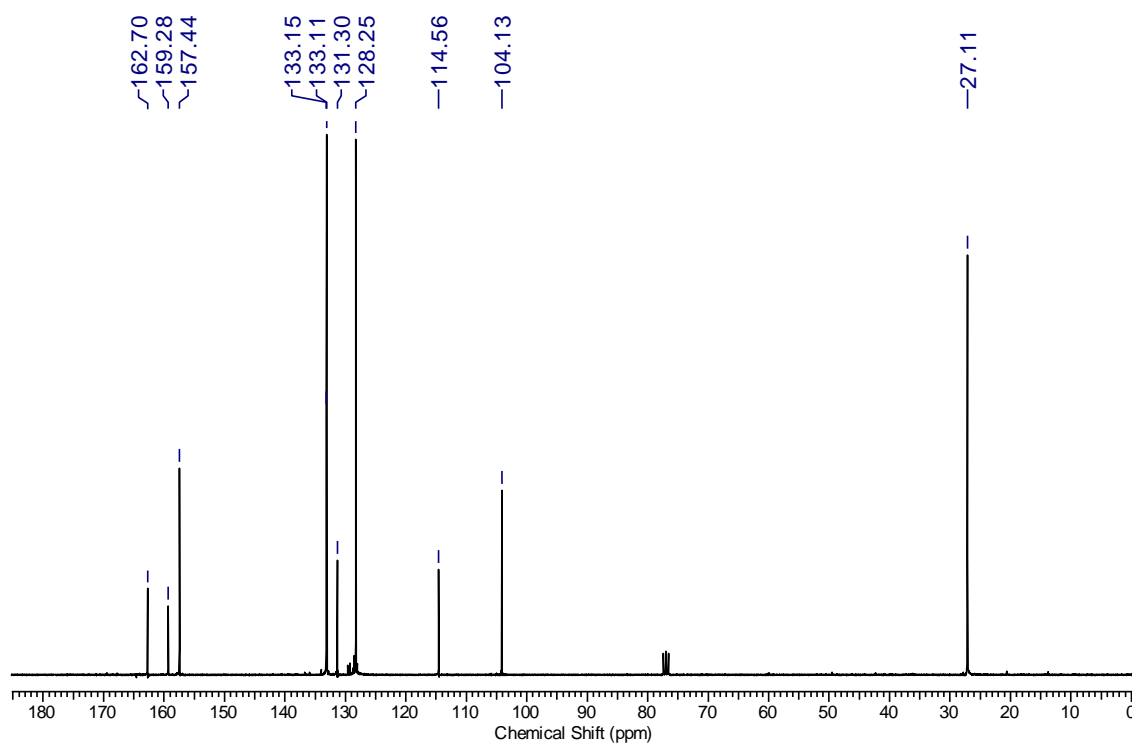
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98i**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98i**.

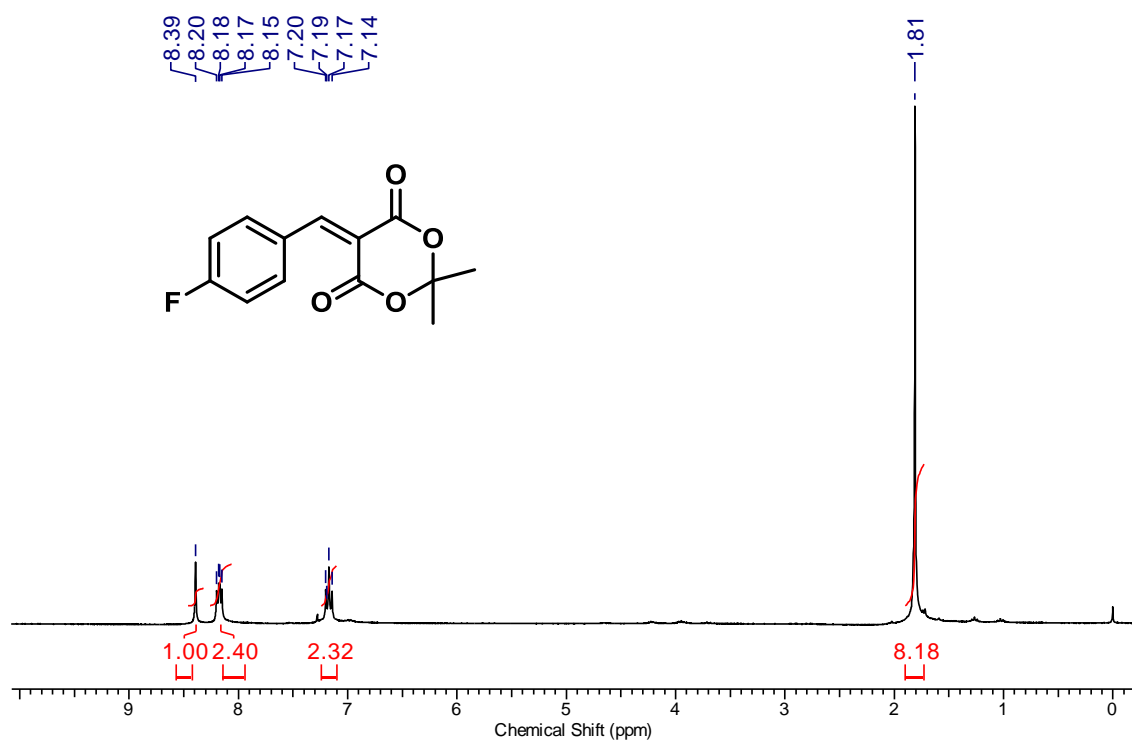
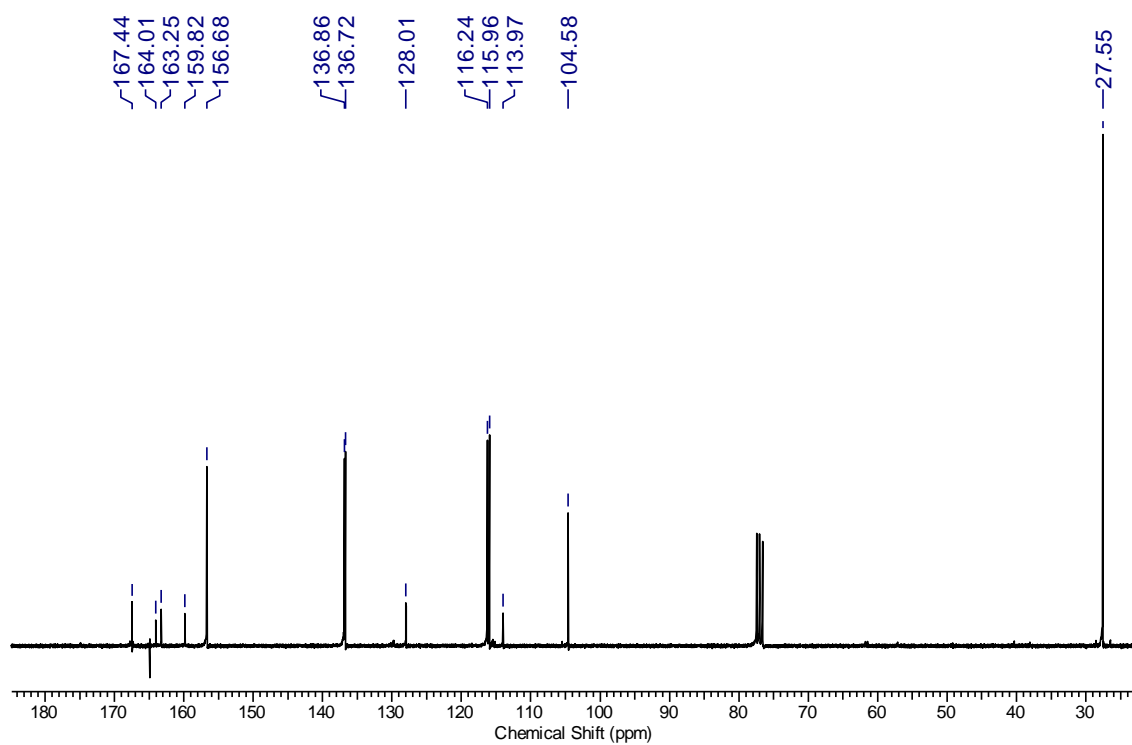


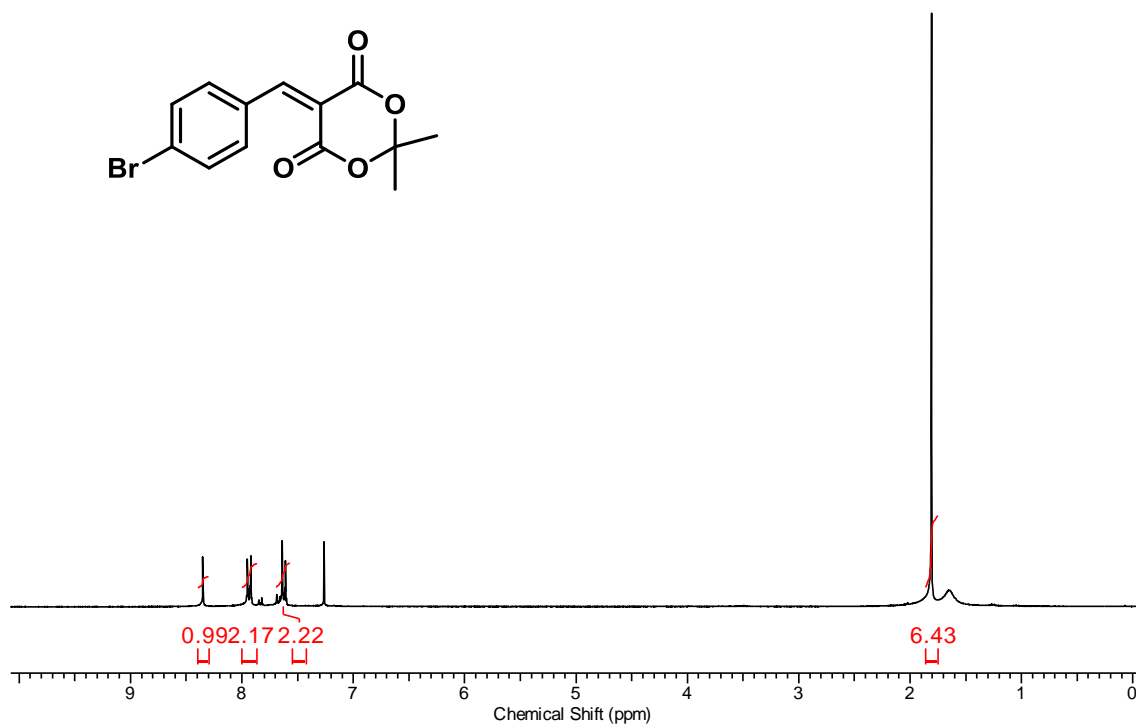
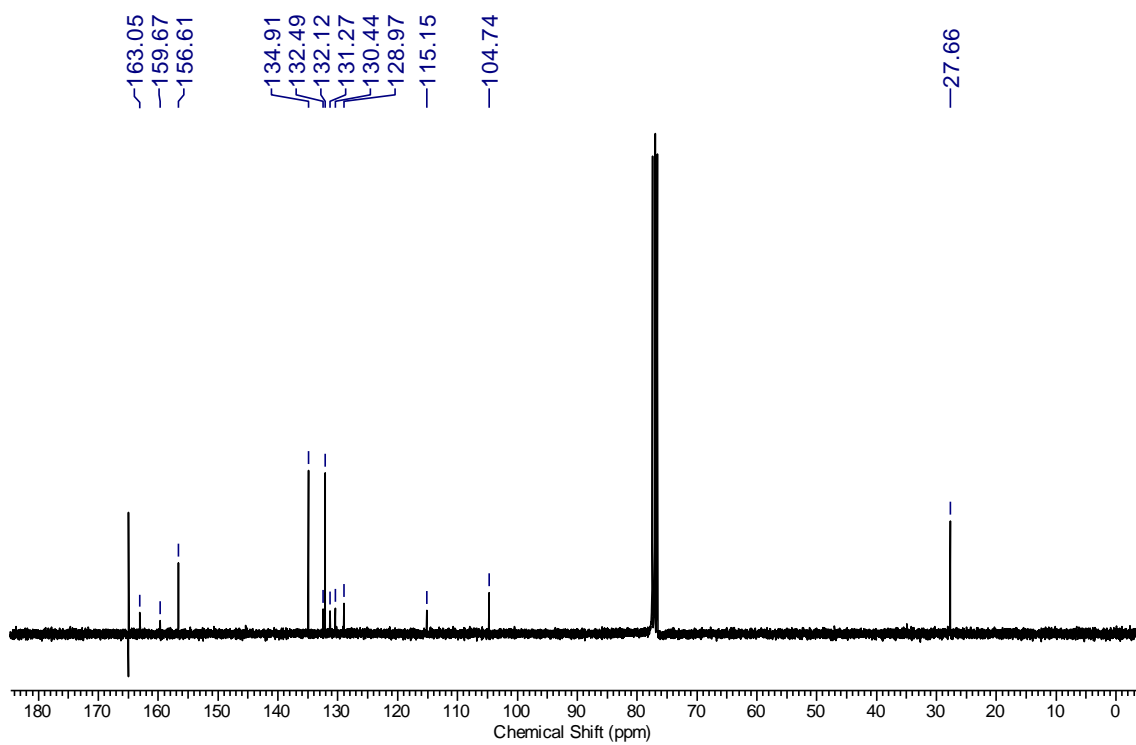
IV (NaCl) do composto **98i**.

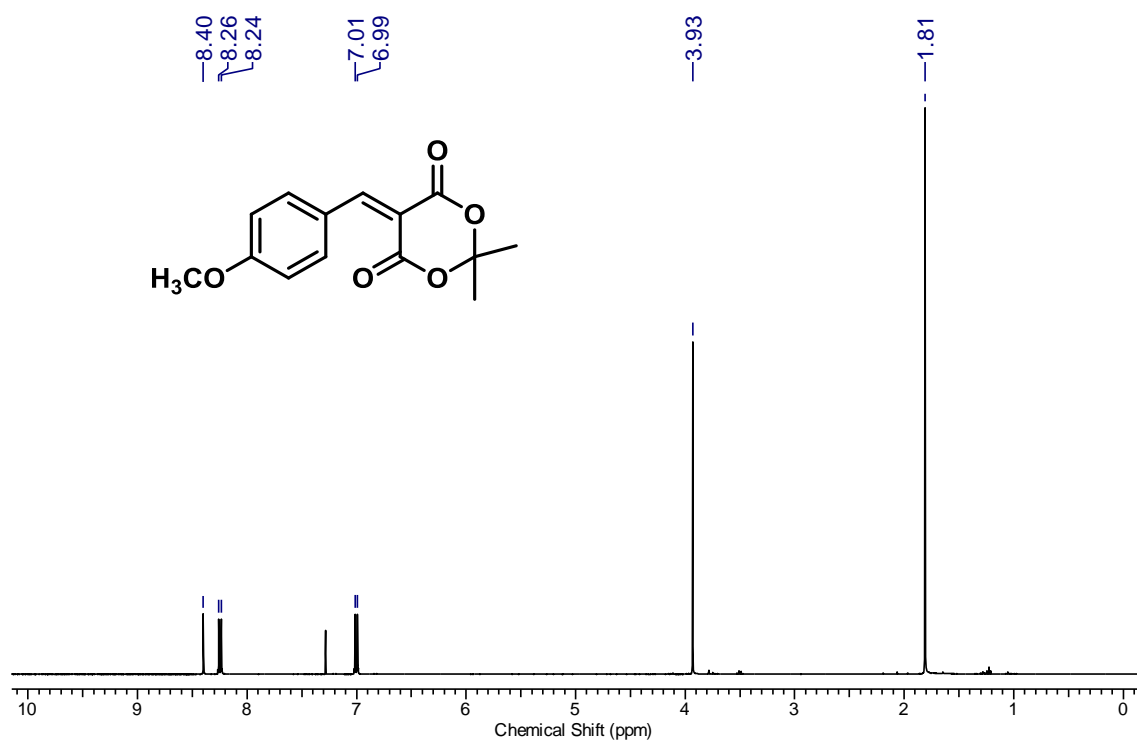
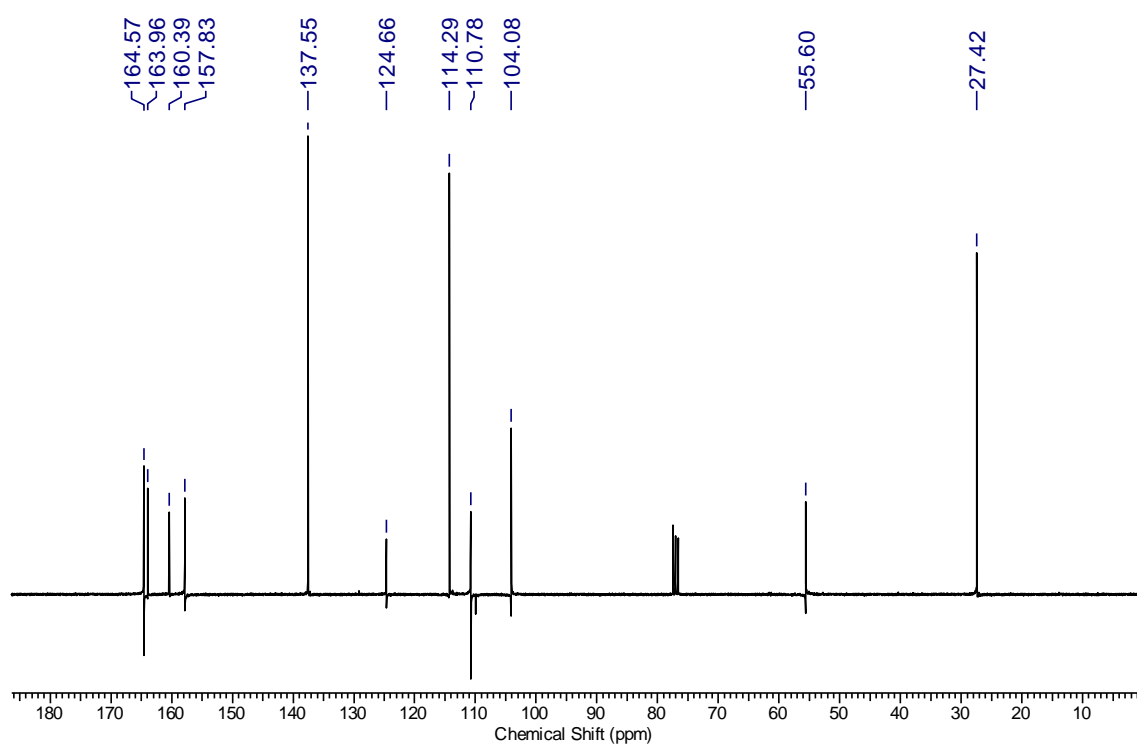


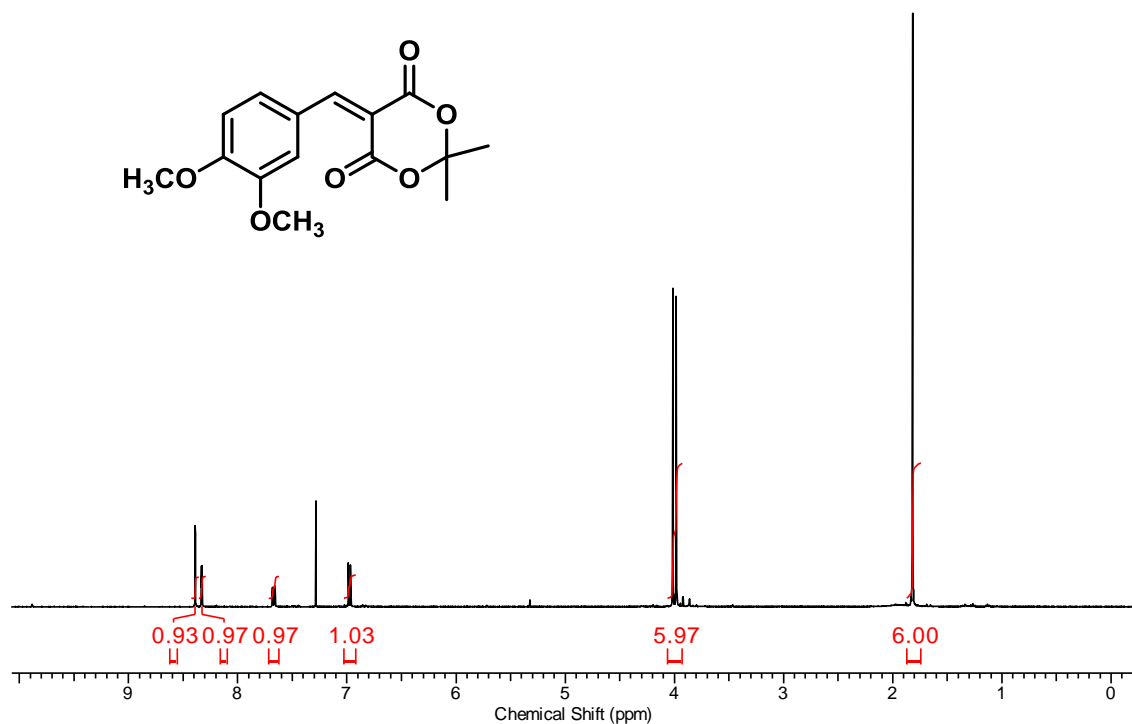
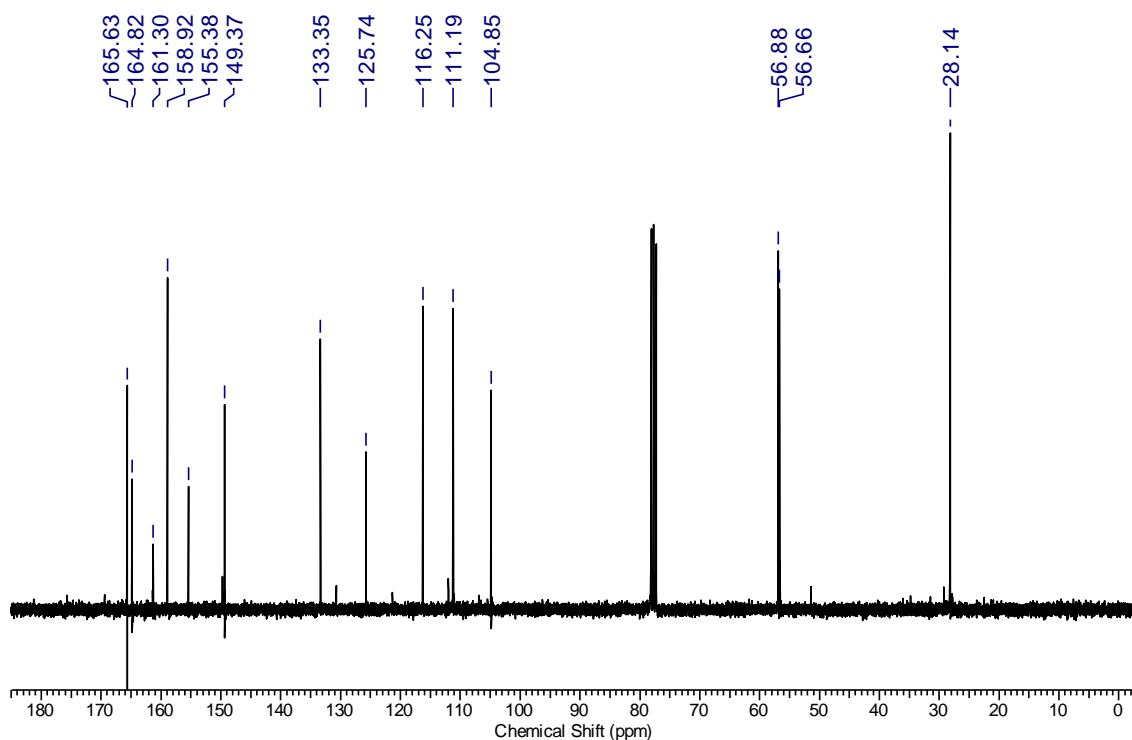
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98j**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **98j**.

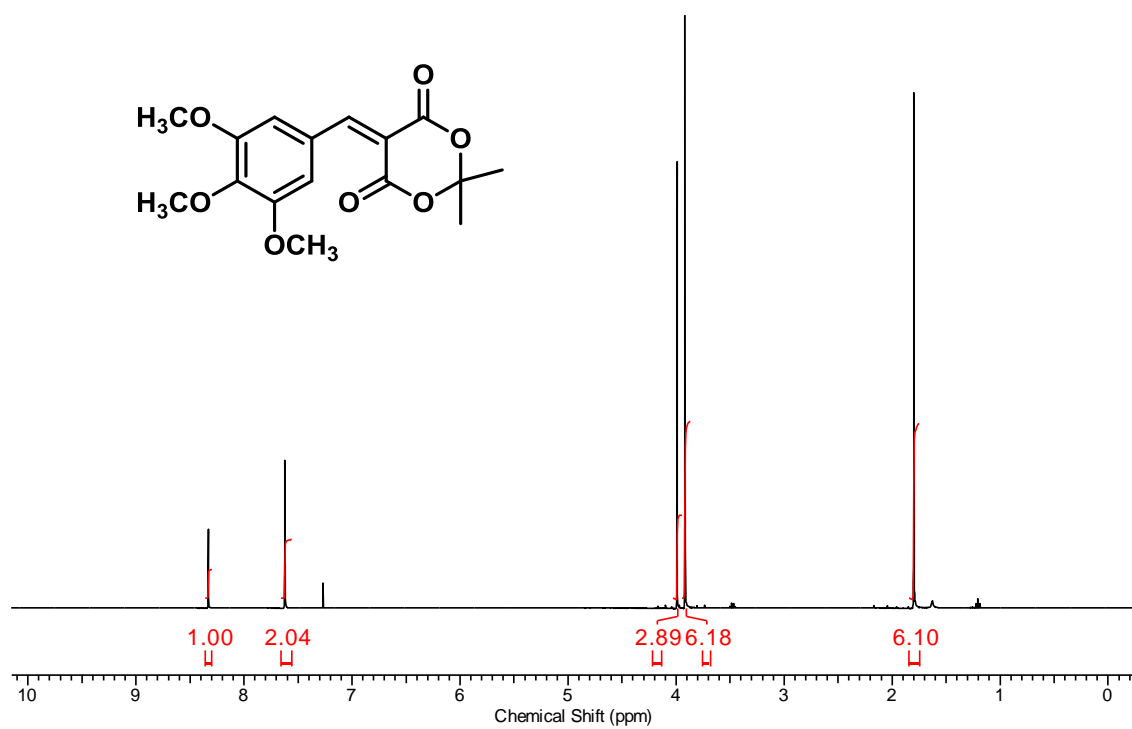
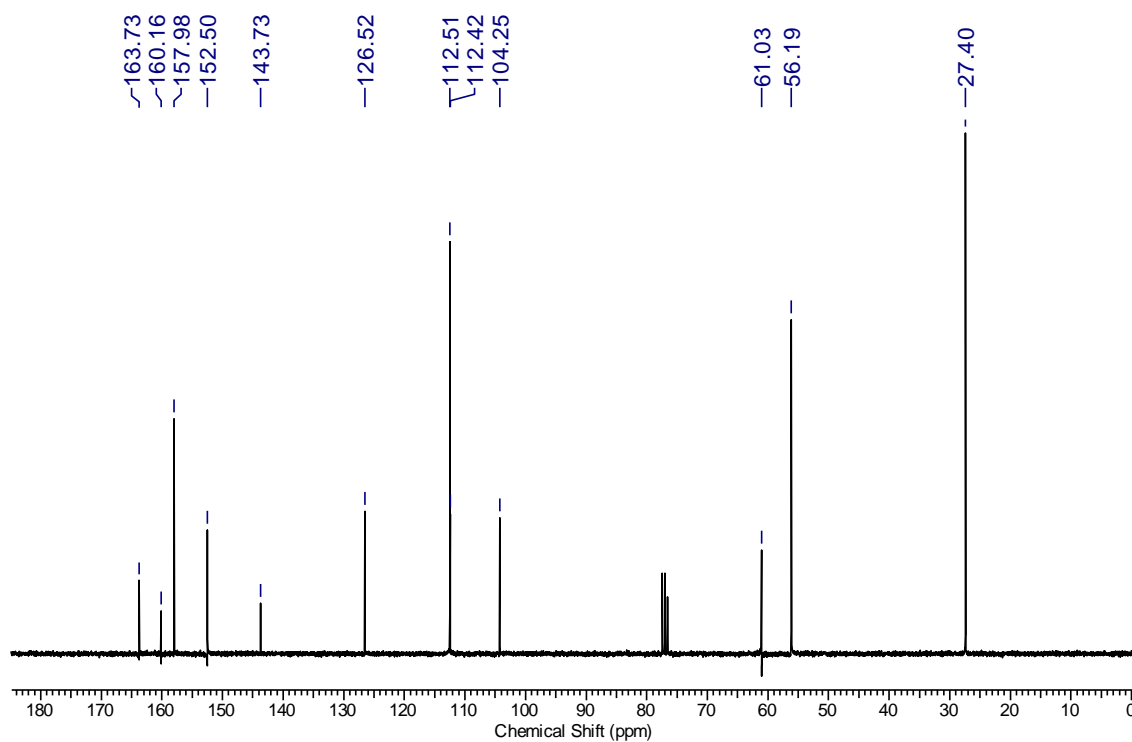
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103a**.RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103a**.

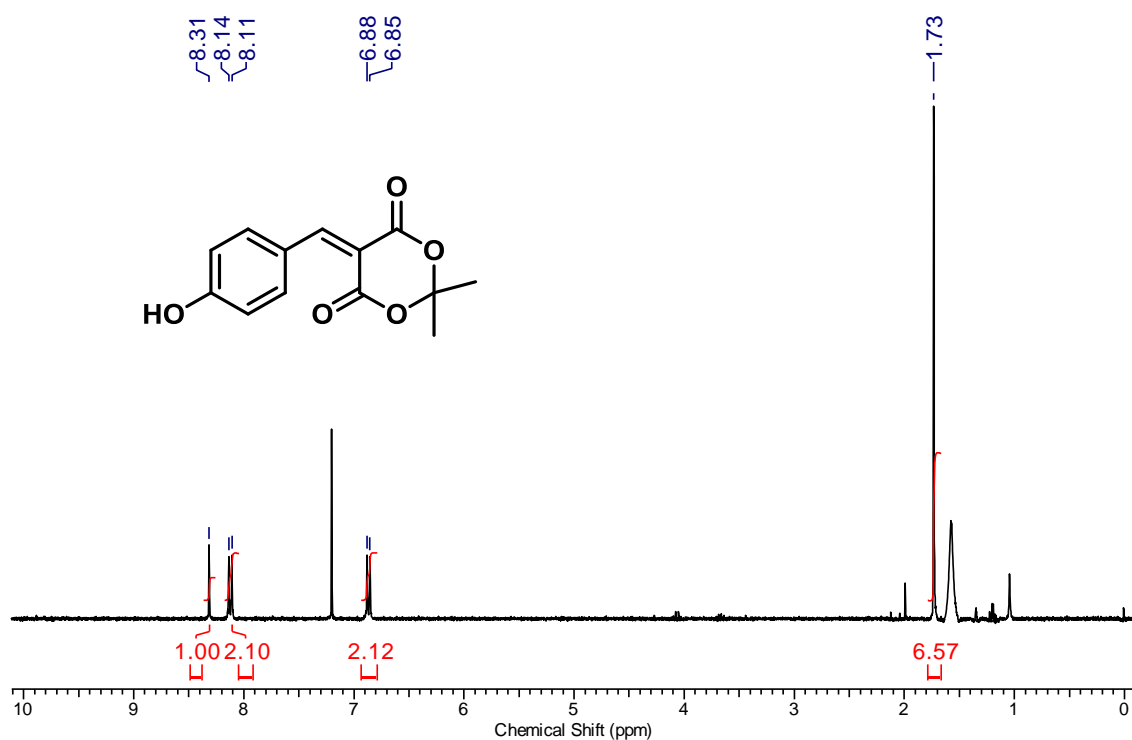
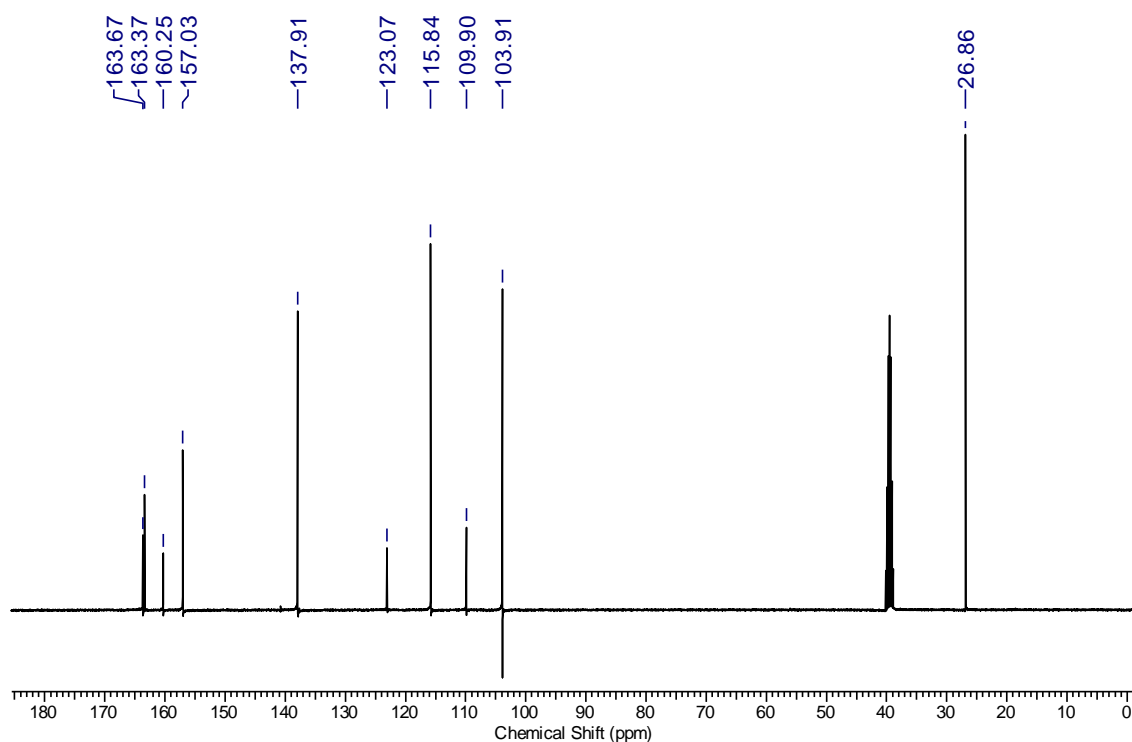
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103b**.RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103b**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103c**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103c**.

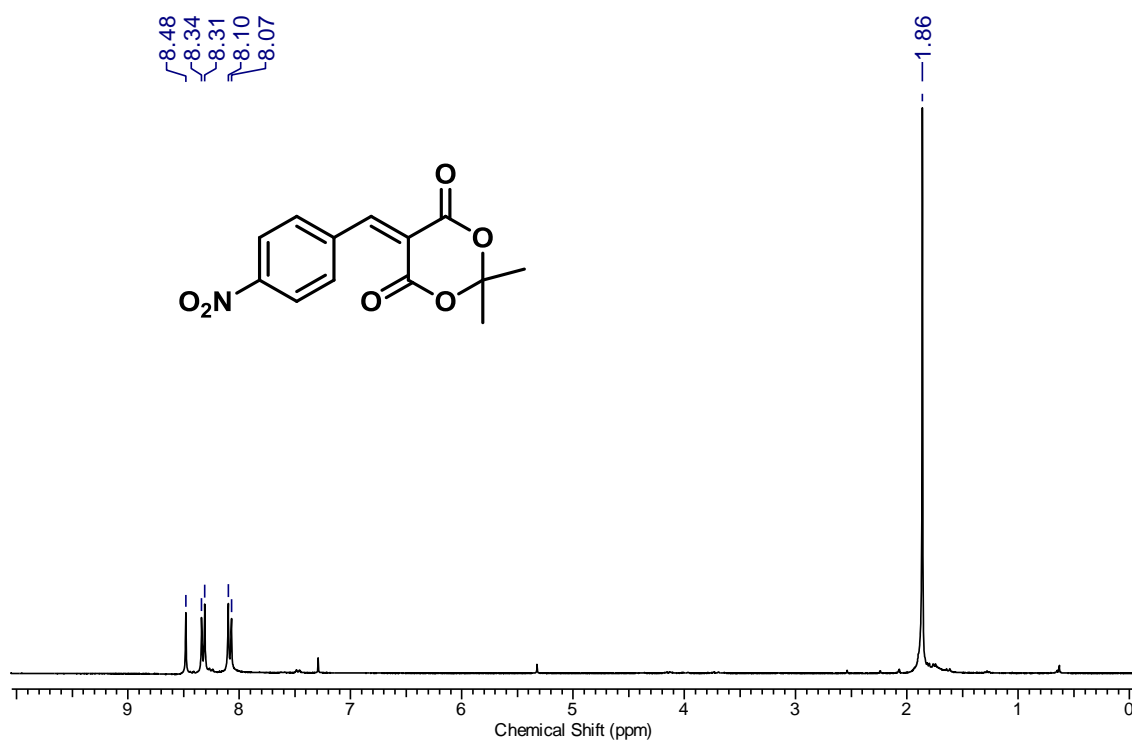
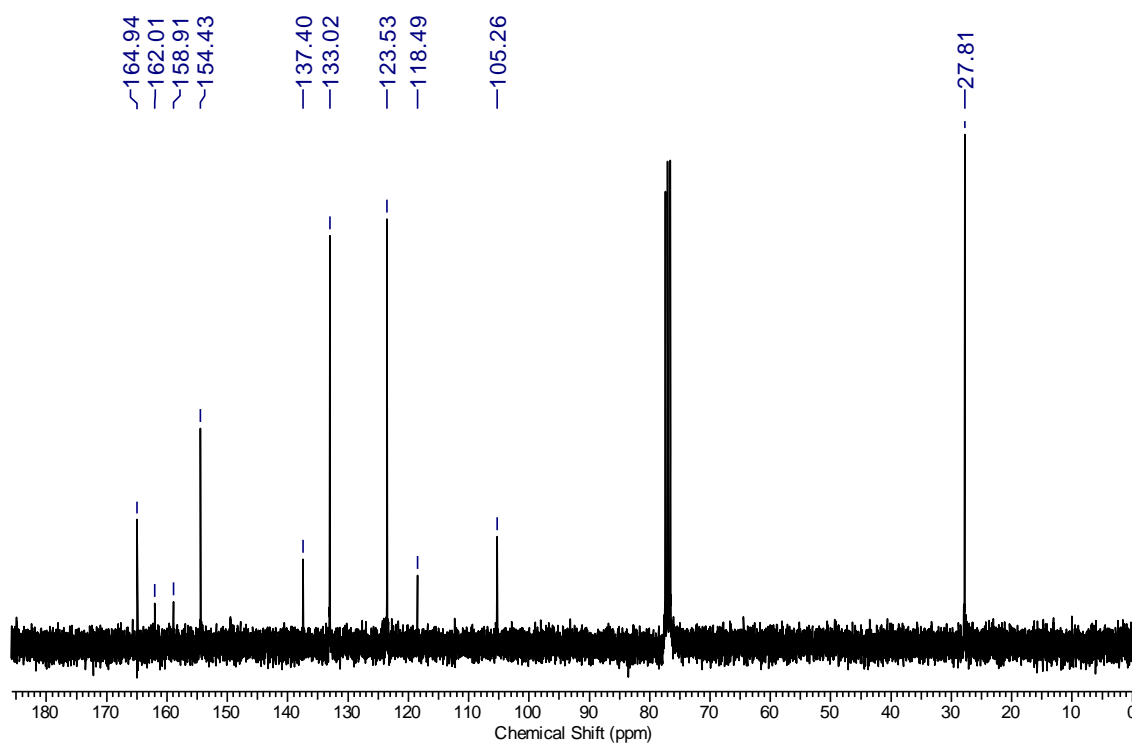
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103d**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103d**.

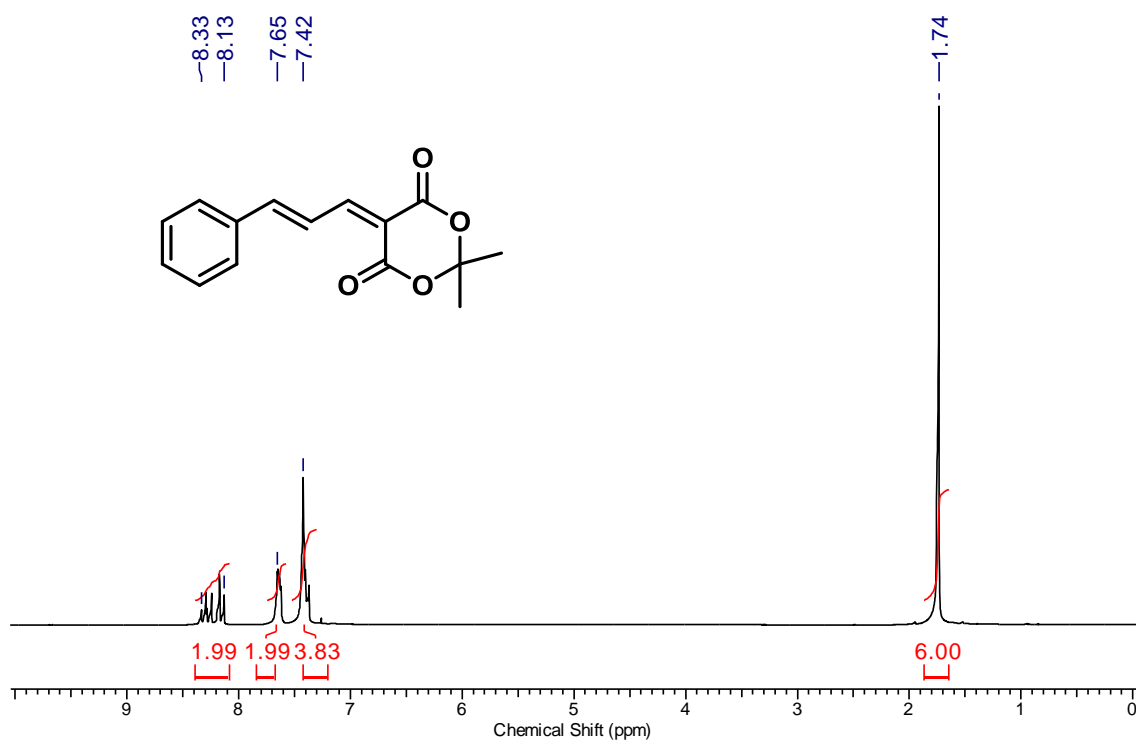
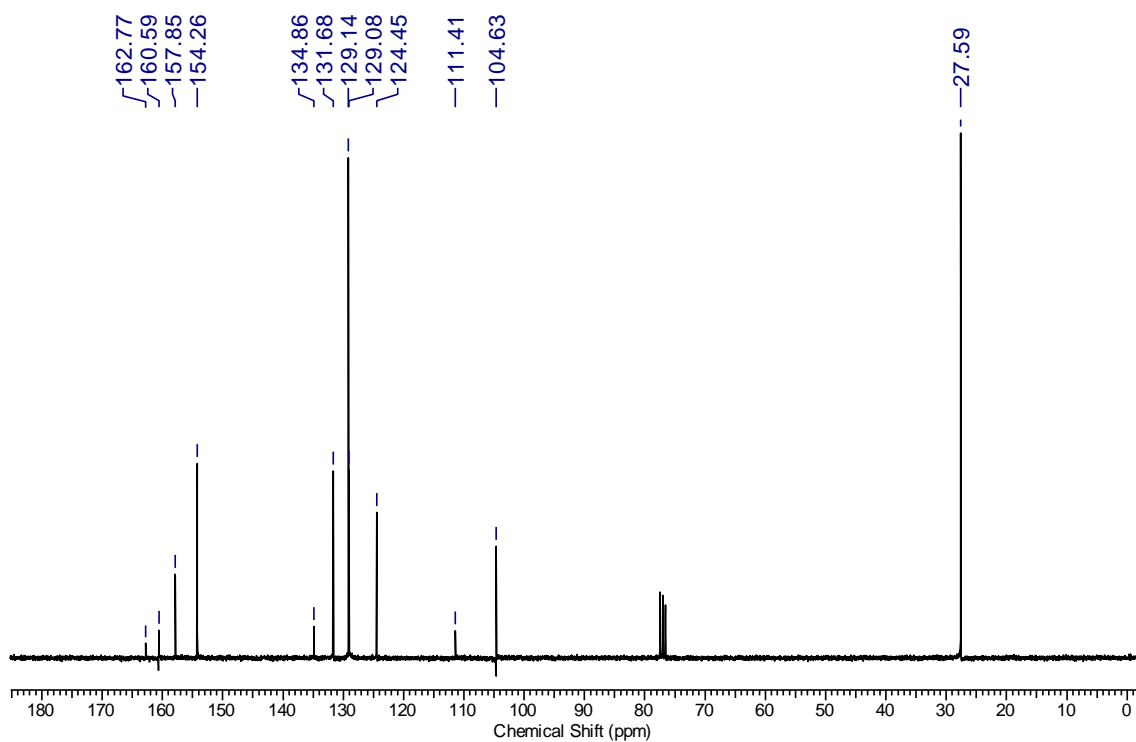
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103e**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103e**.

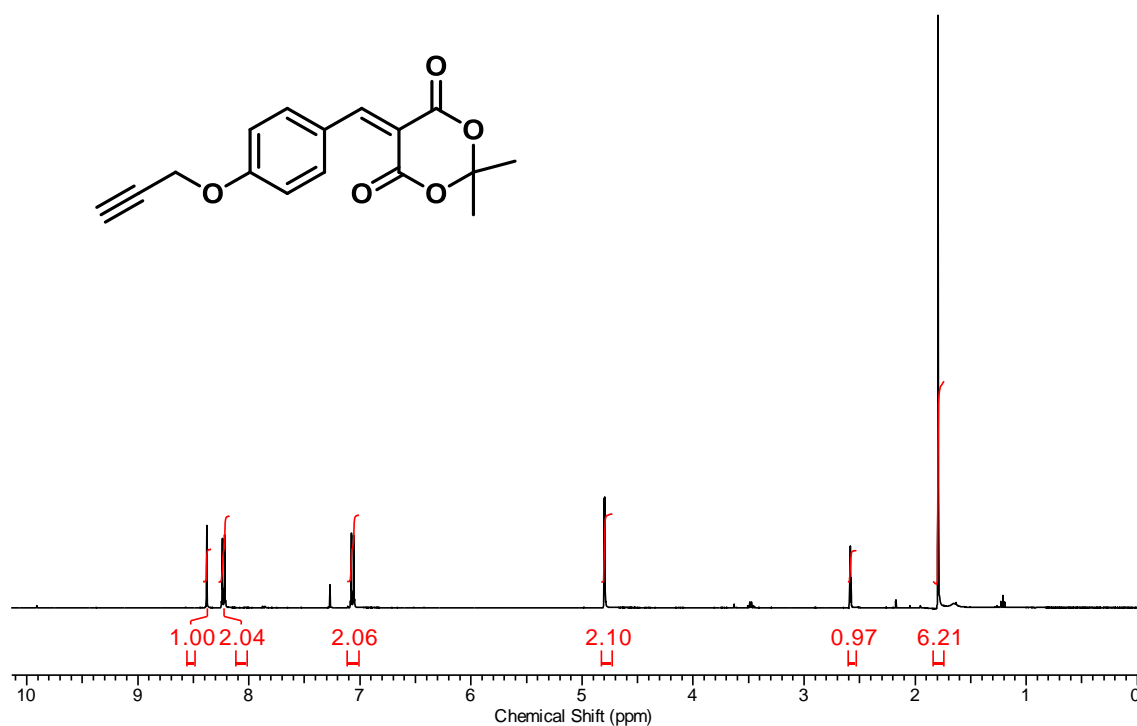
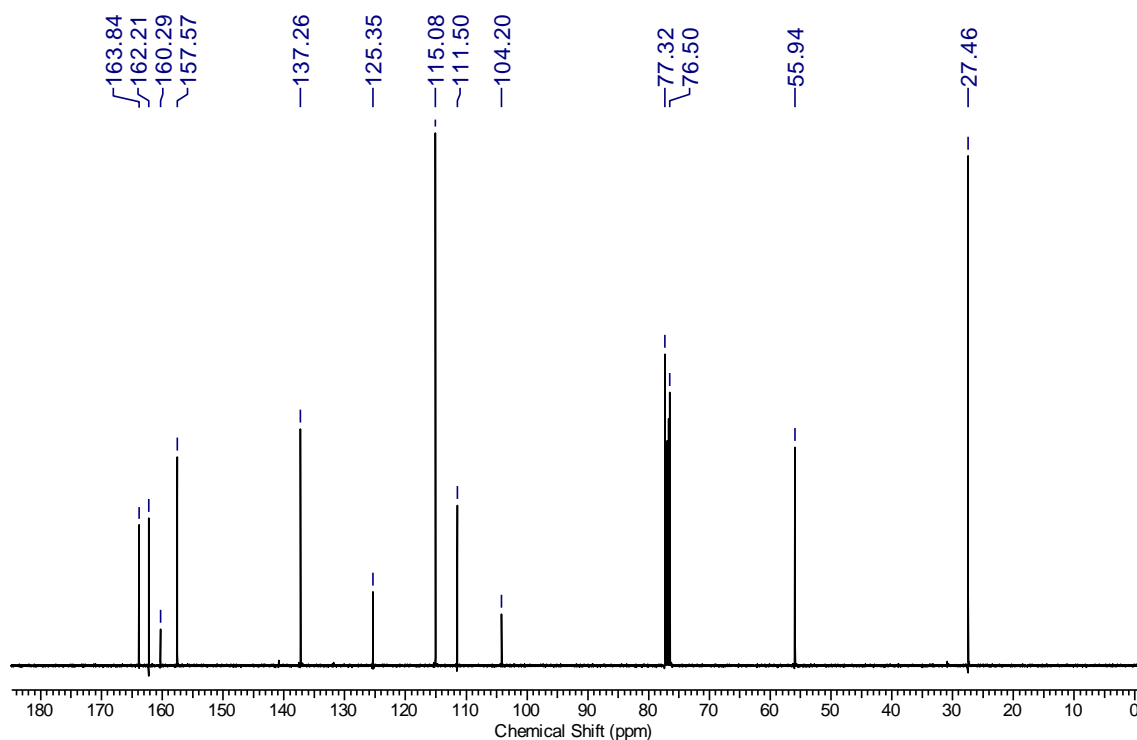
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103f**.RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103f**.

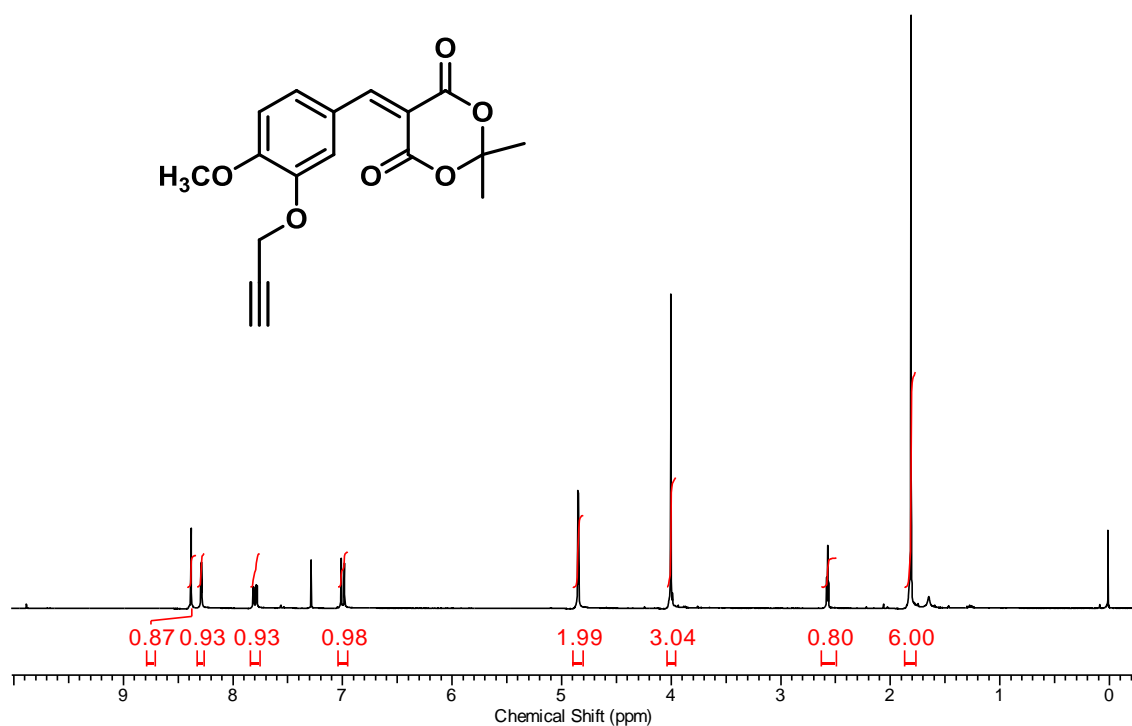
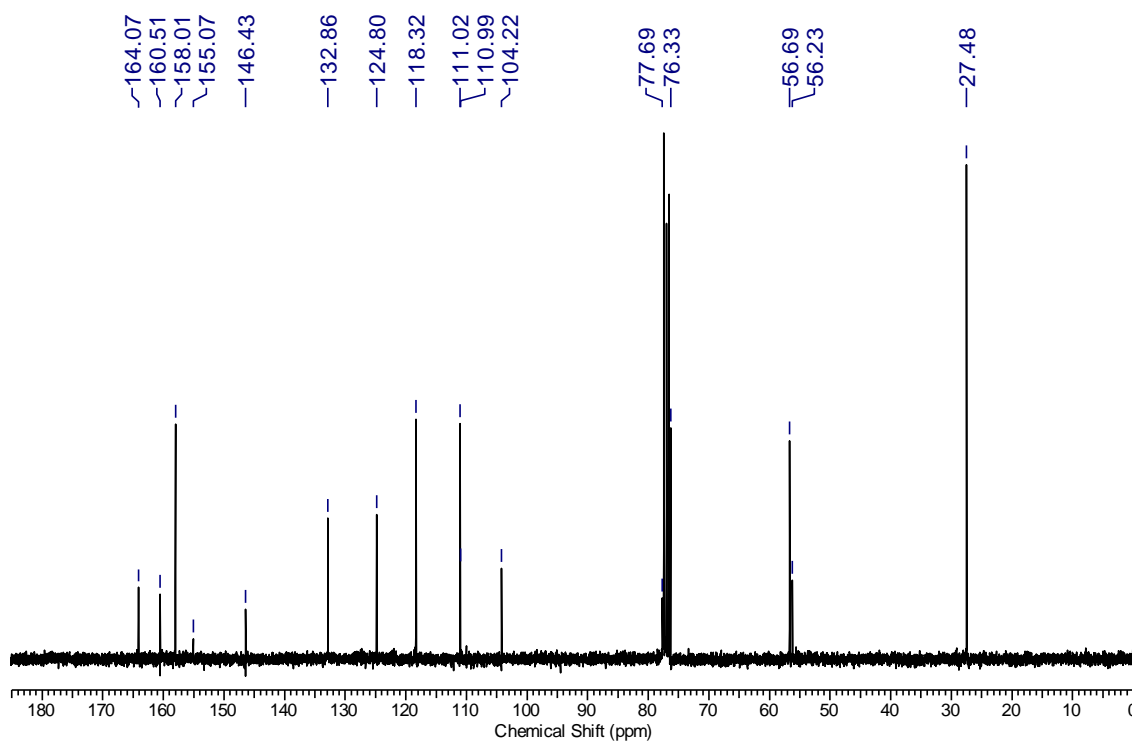
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103g**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **103g**.

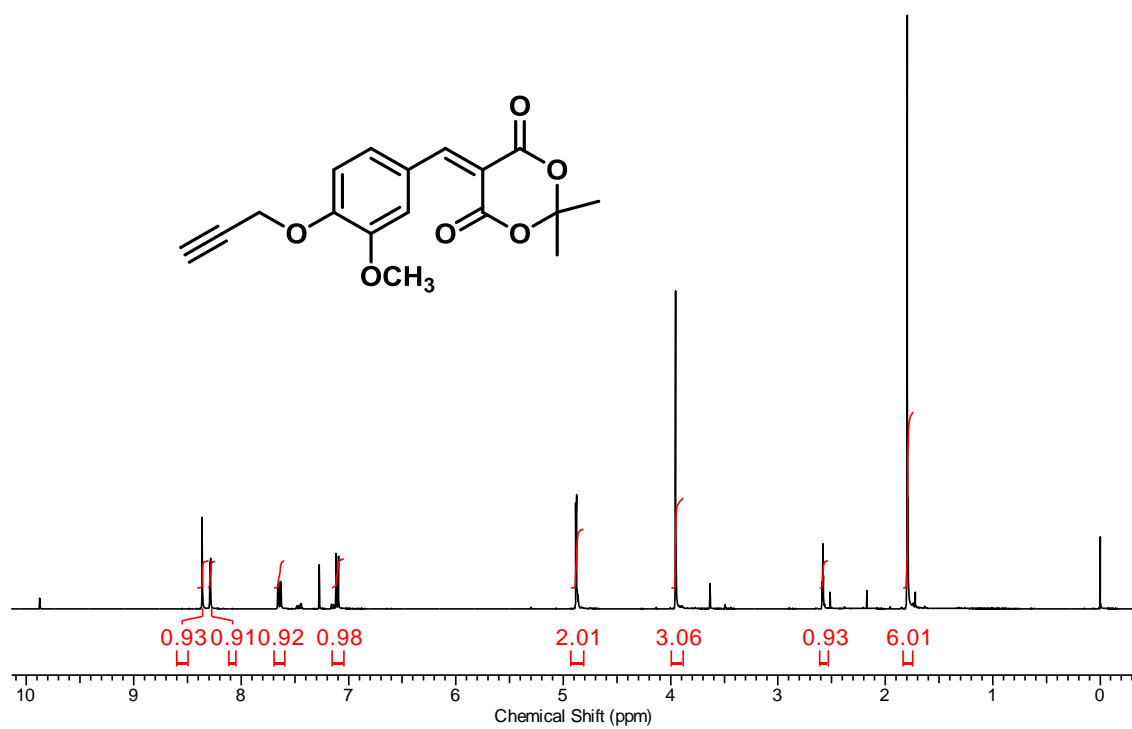
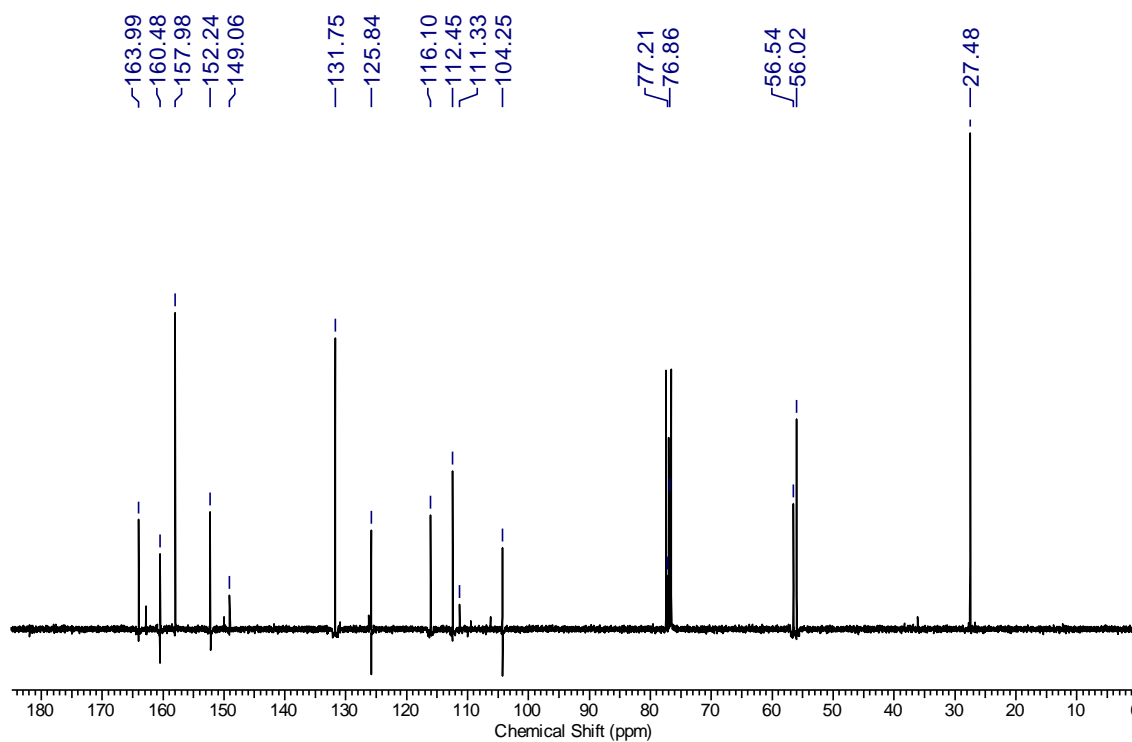


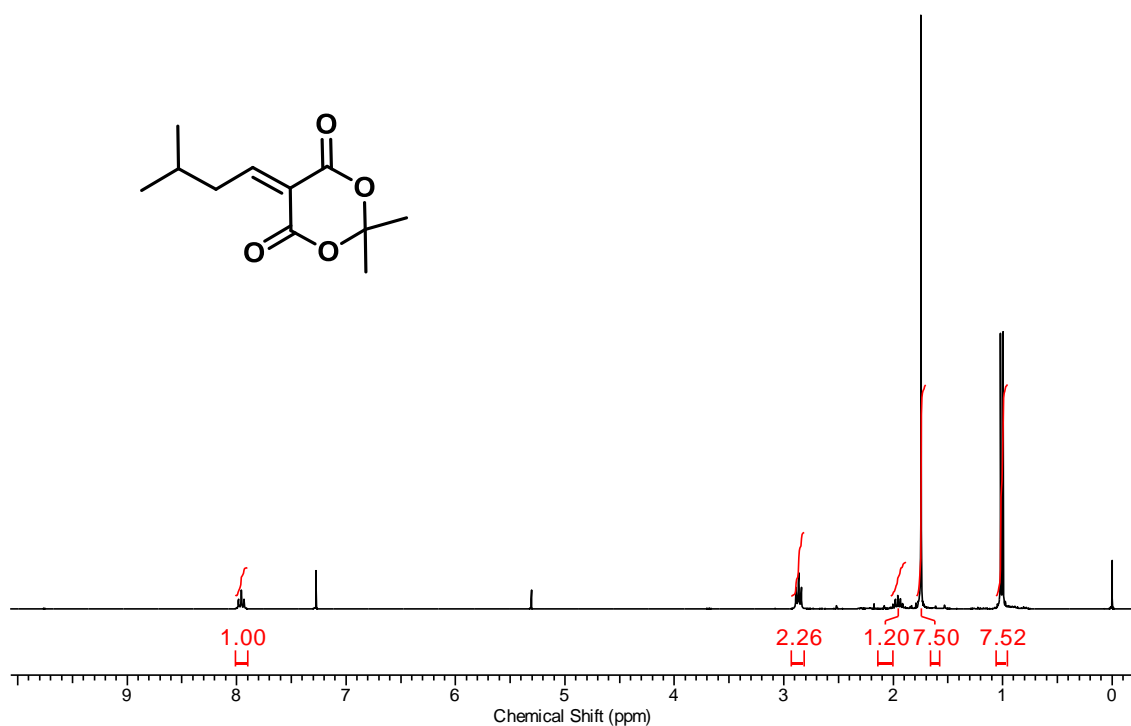
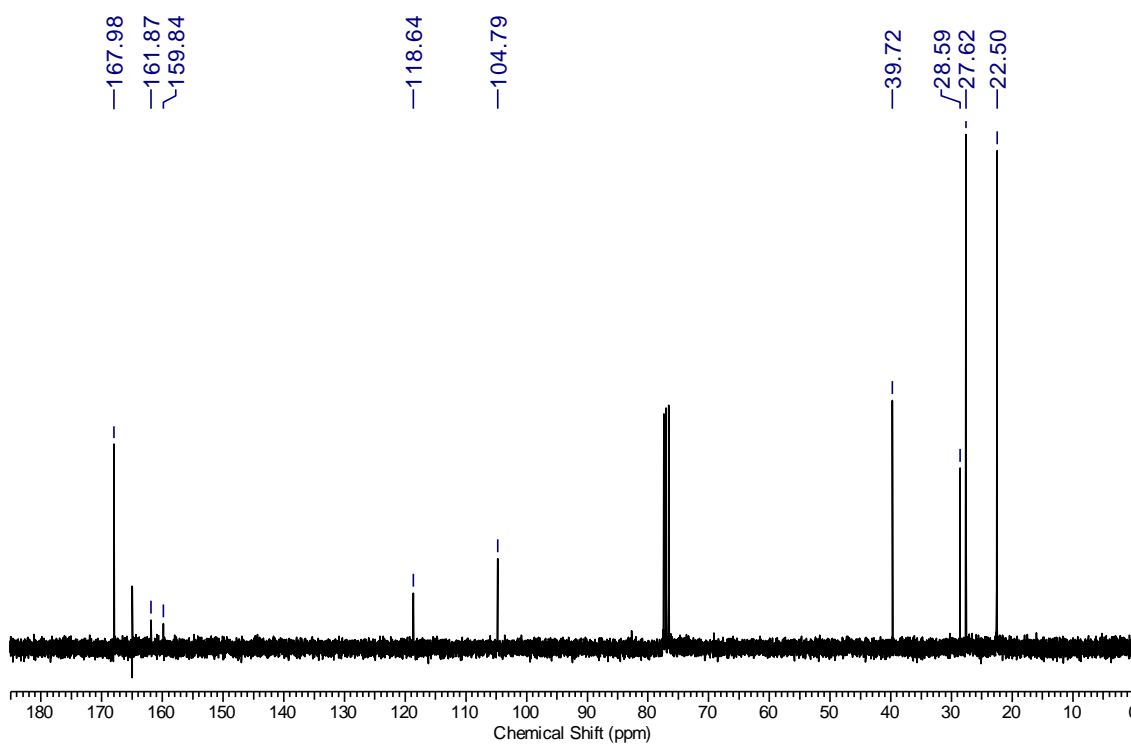
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103h**.RMN <sup>13</sup>C (75MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103h**.

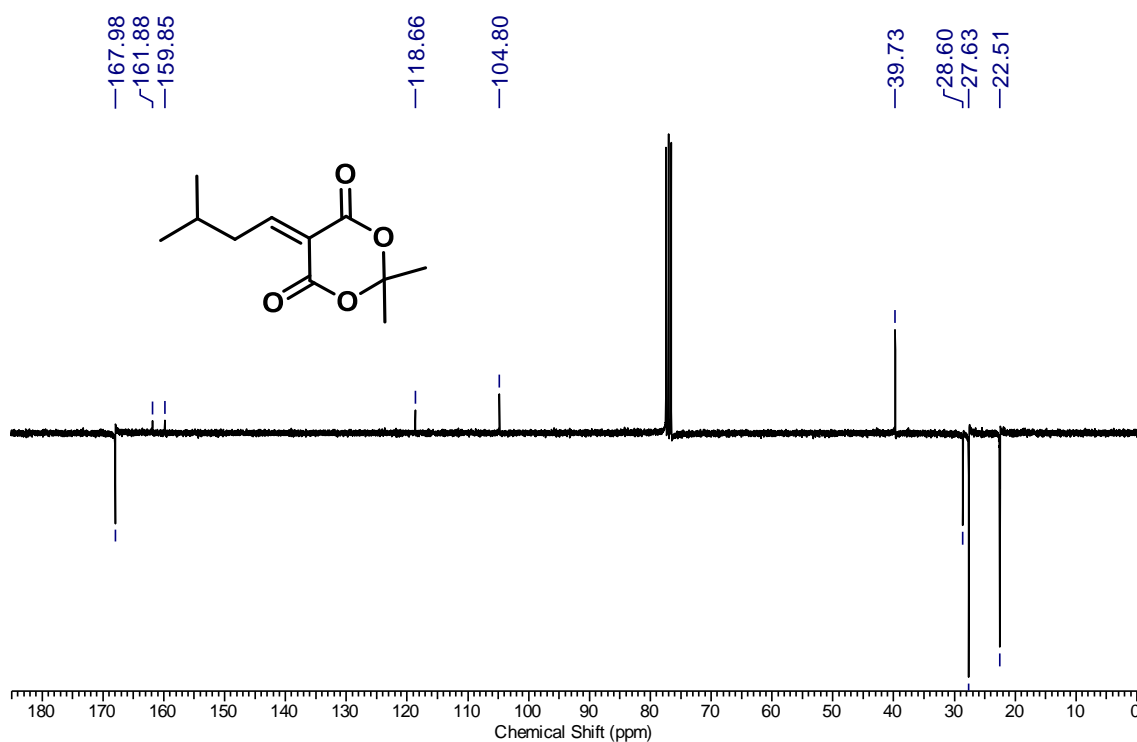
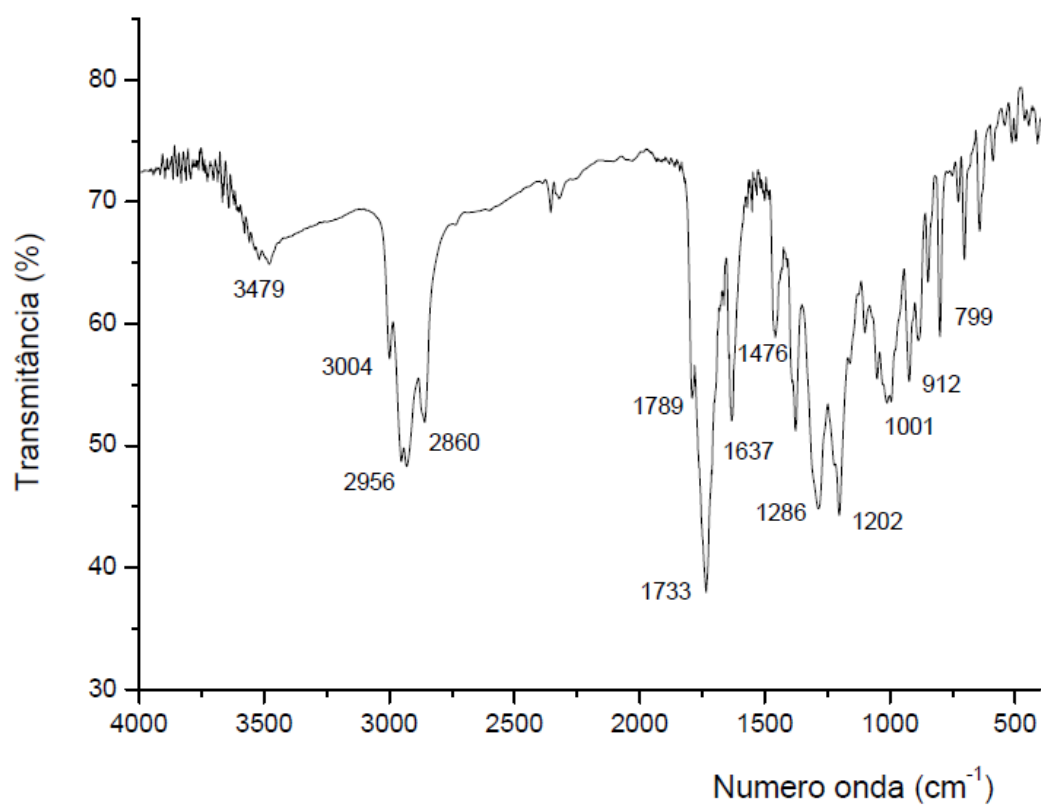
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103i**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103i**.

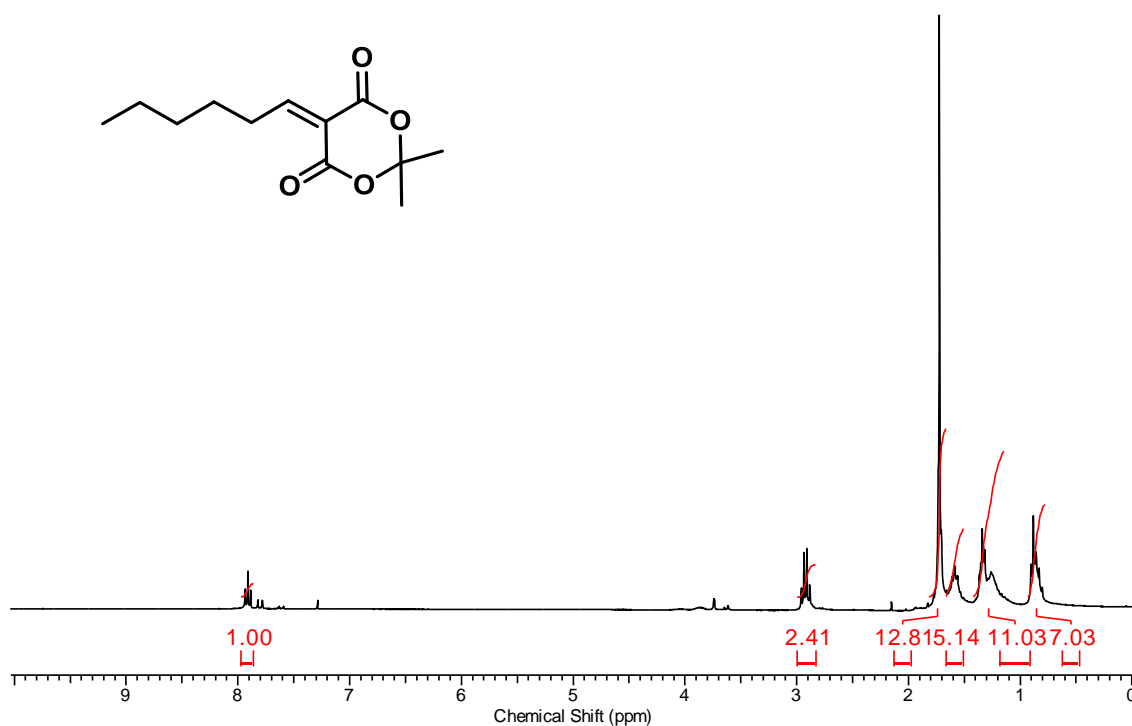
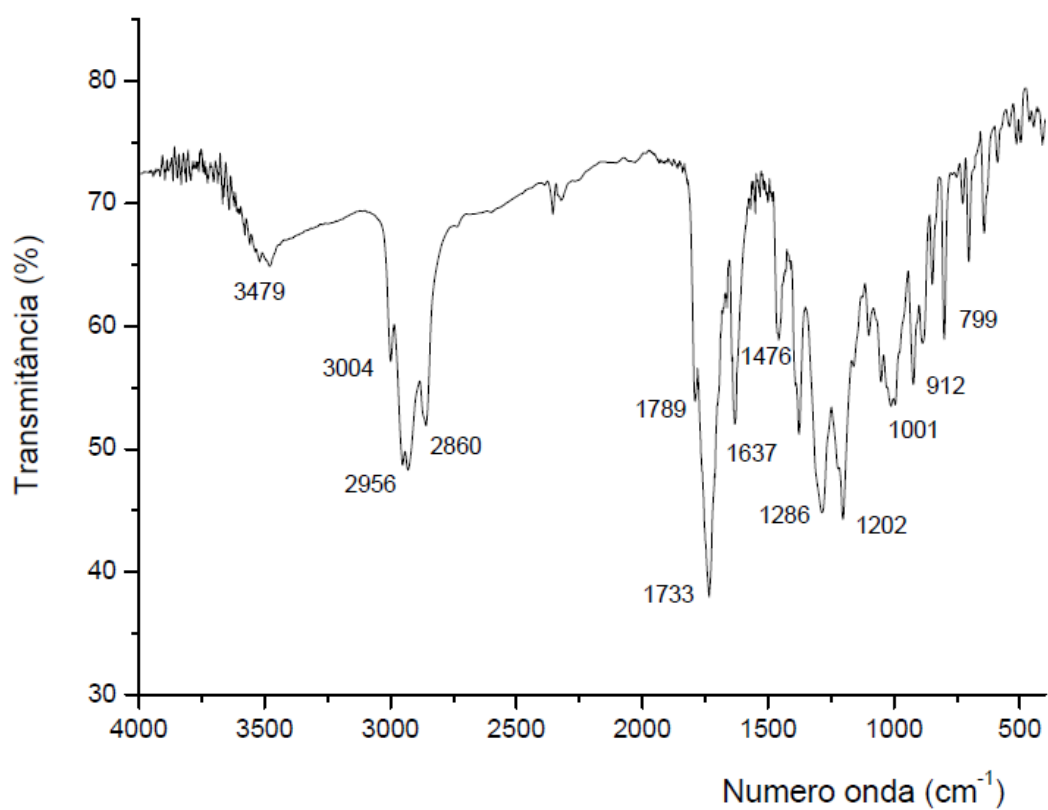
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103j**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103j**.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103k**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103k**.

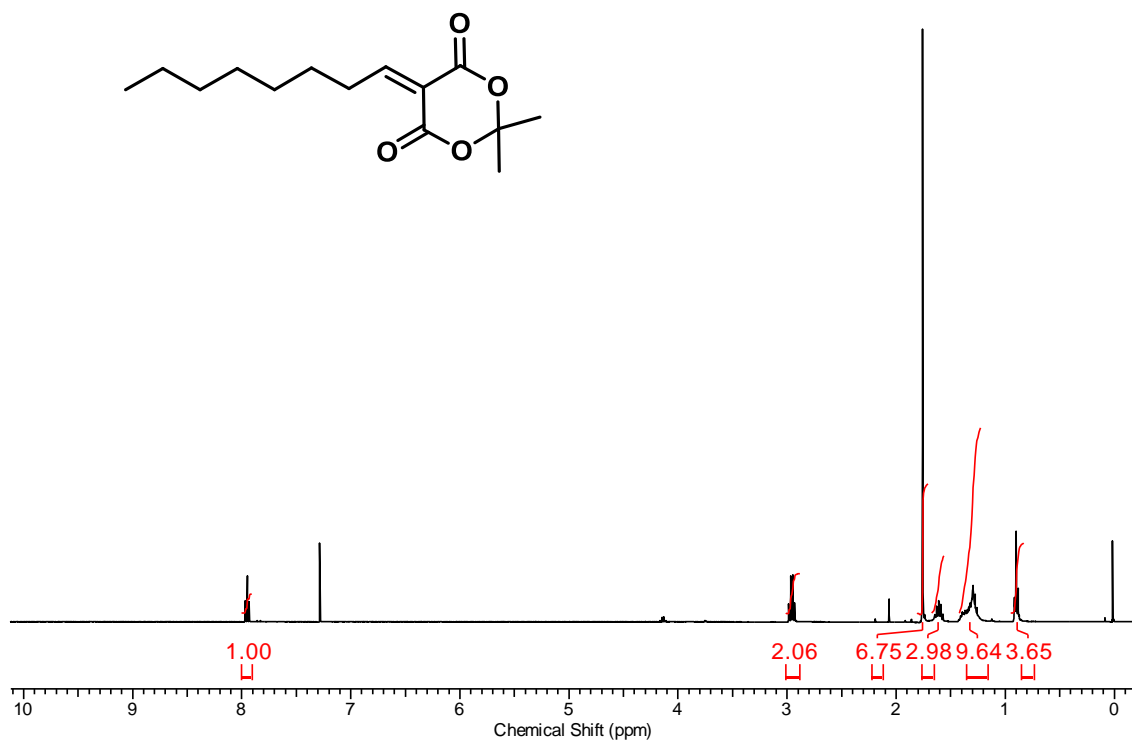
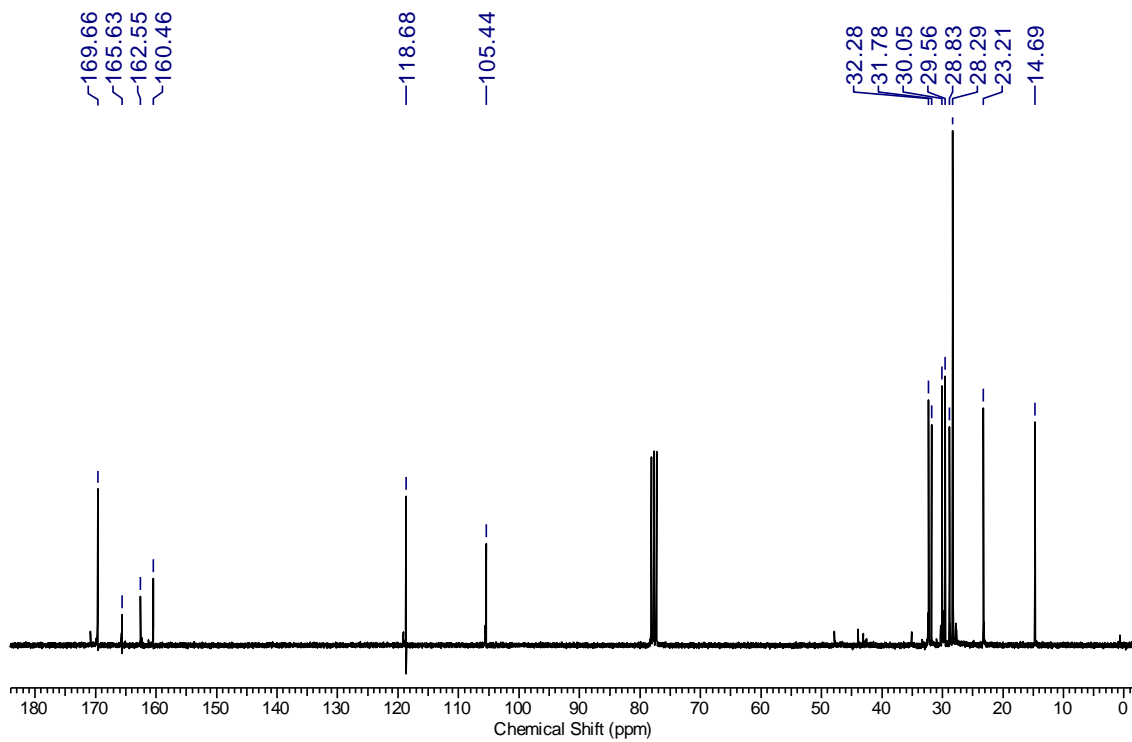
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103I**.RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103I**.

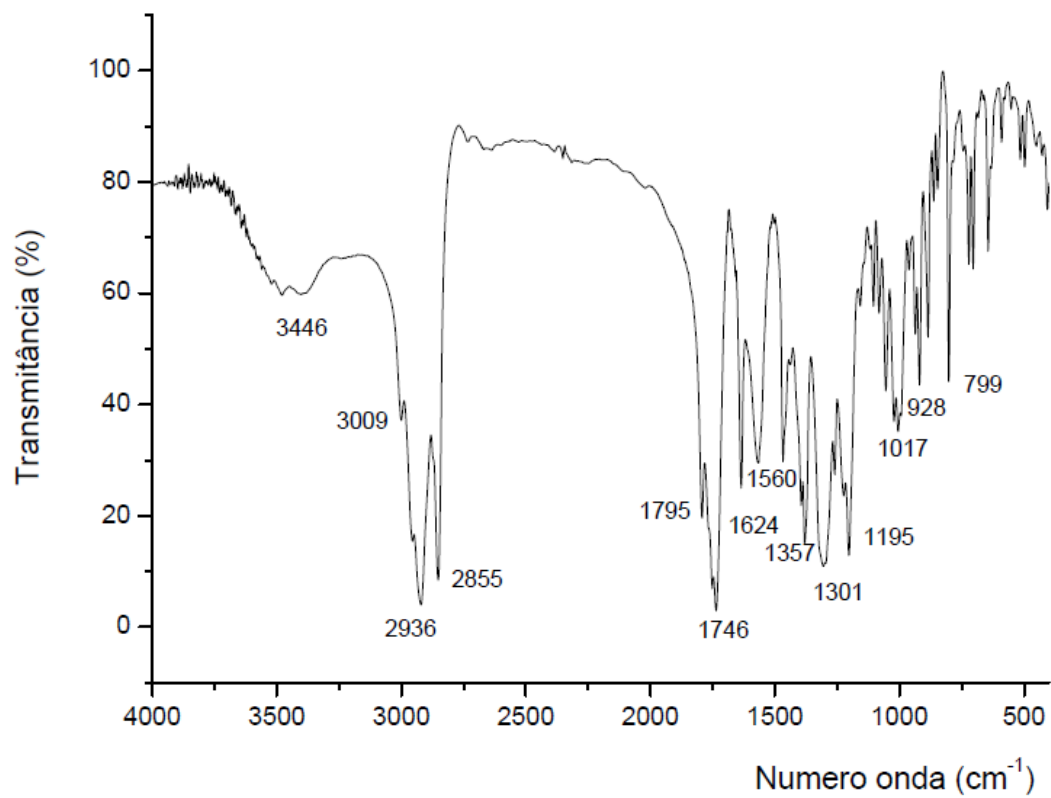
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103m**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103m**.

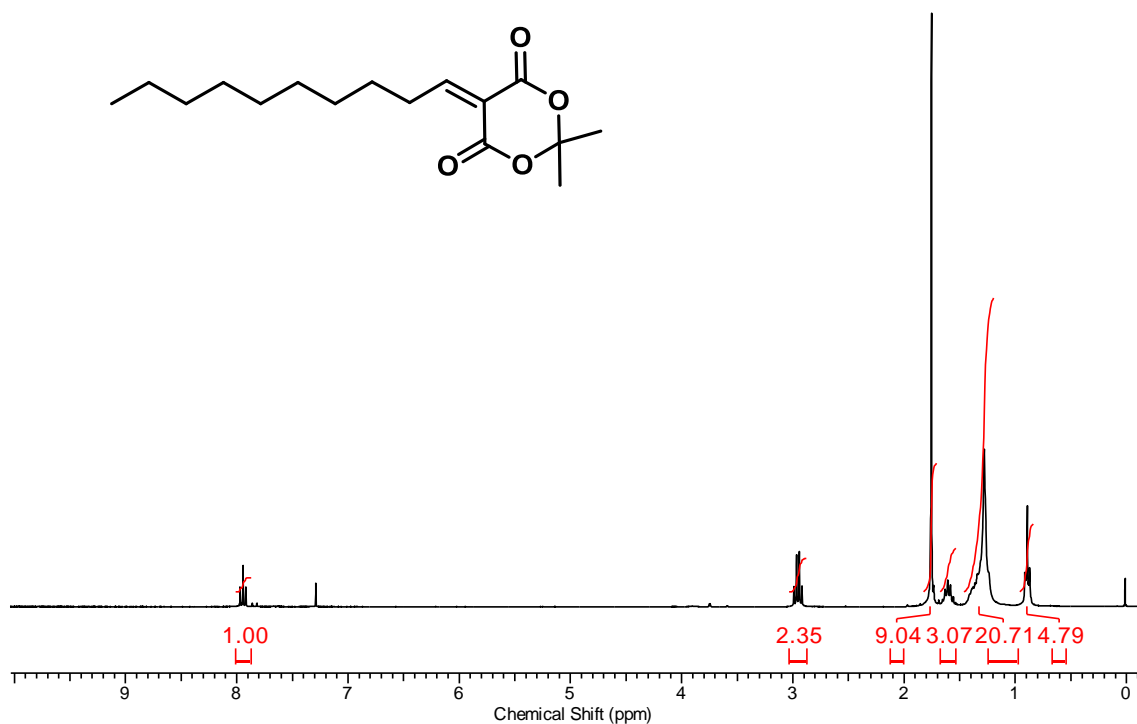
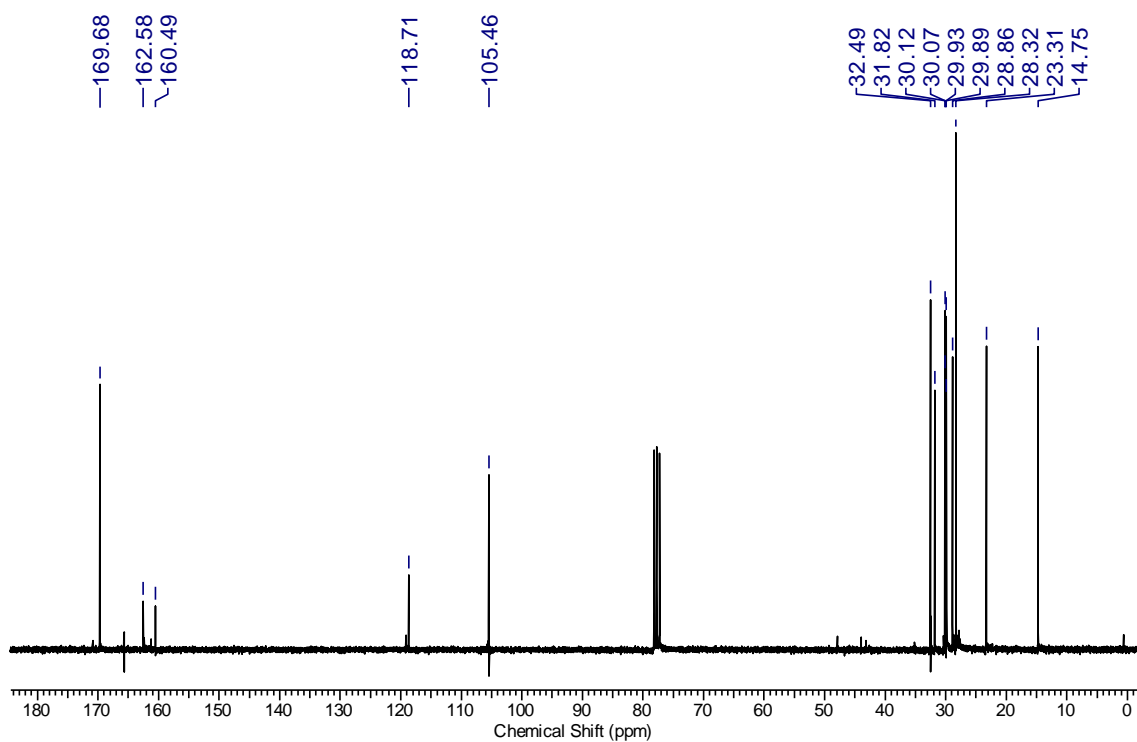
RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103m**.Espectro IV (NaCl) do composto **103m**.

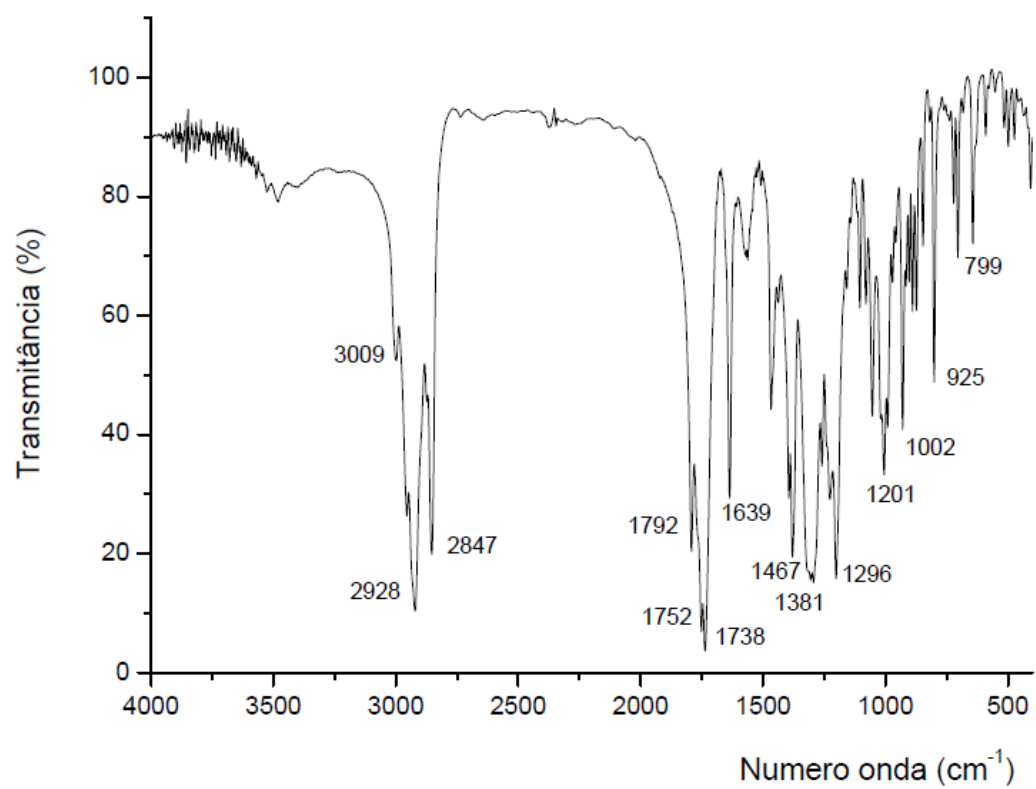
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103n**.IV (NaCl) do composto **103n**

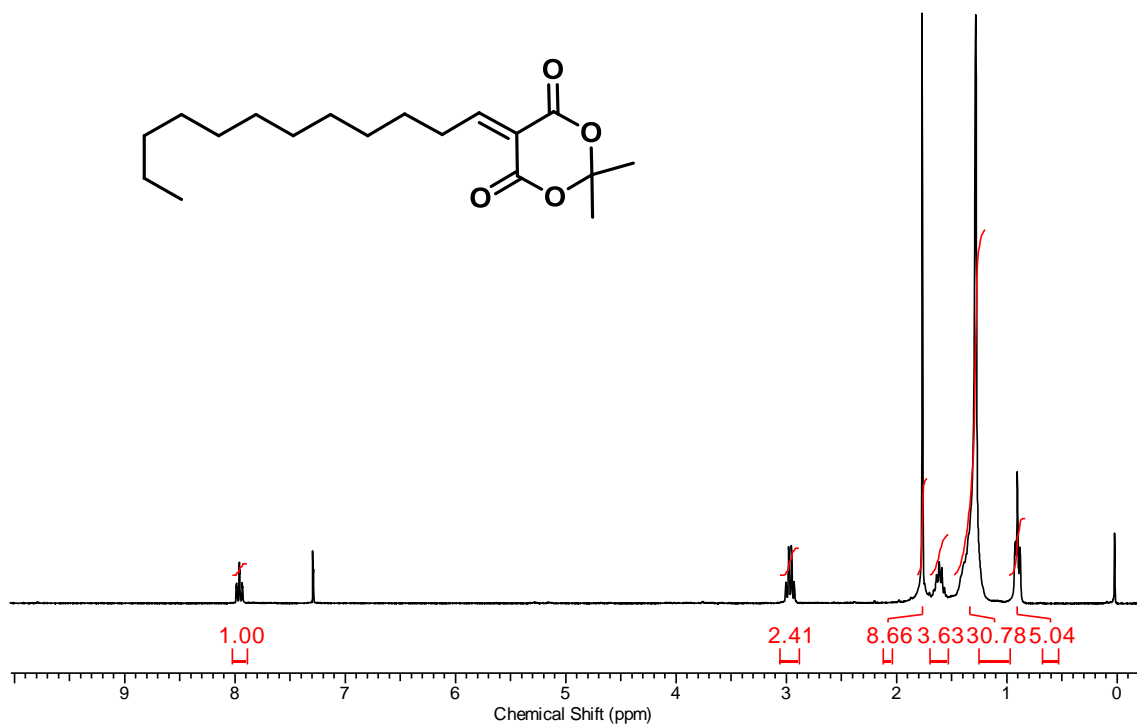
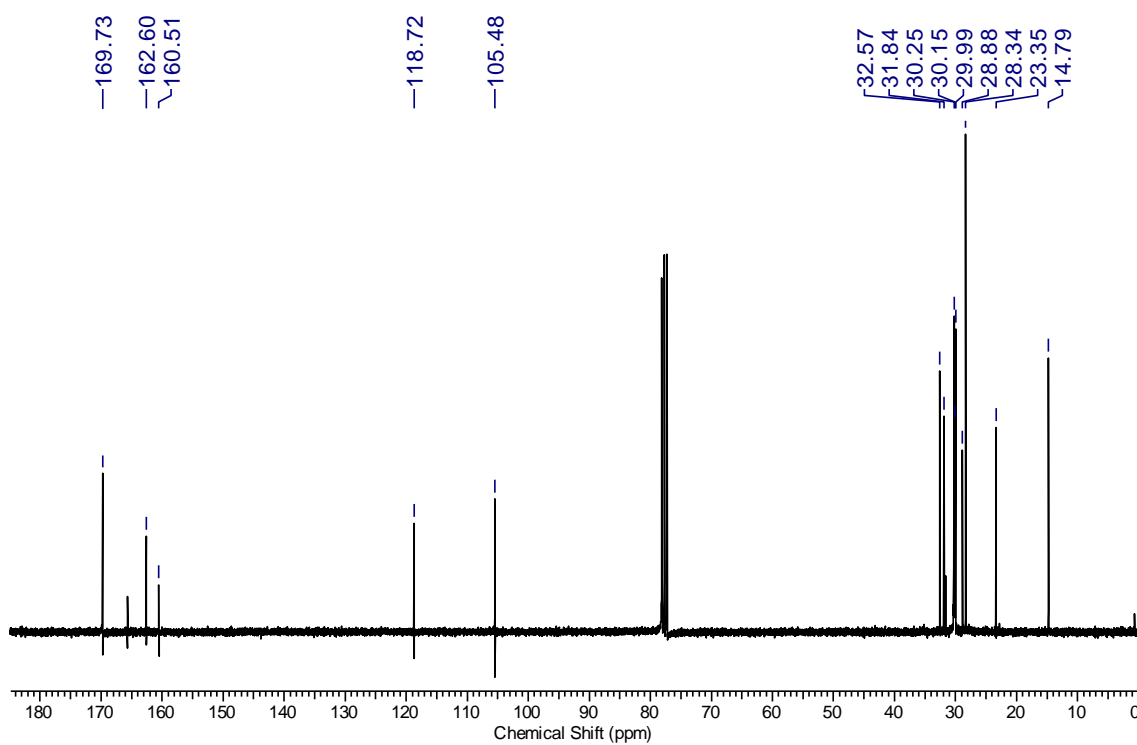


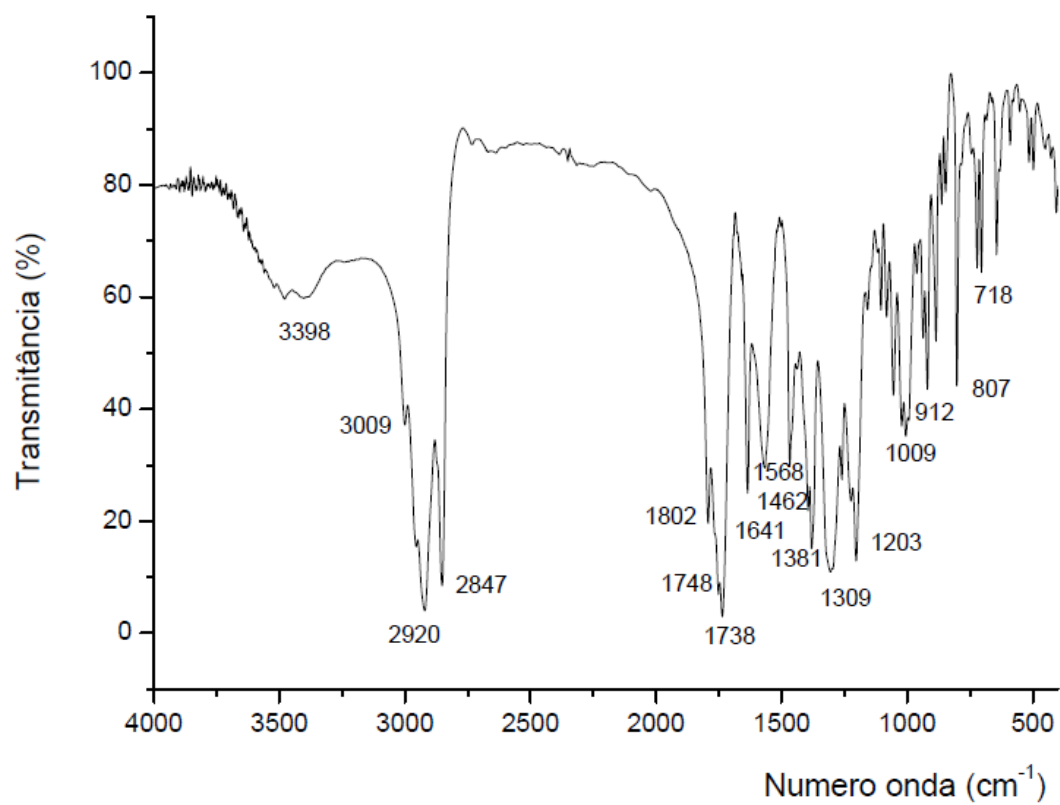
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103o**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103o**.

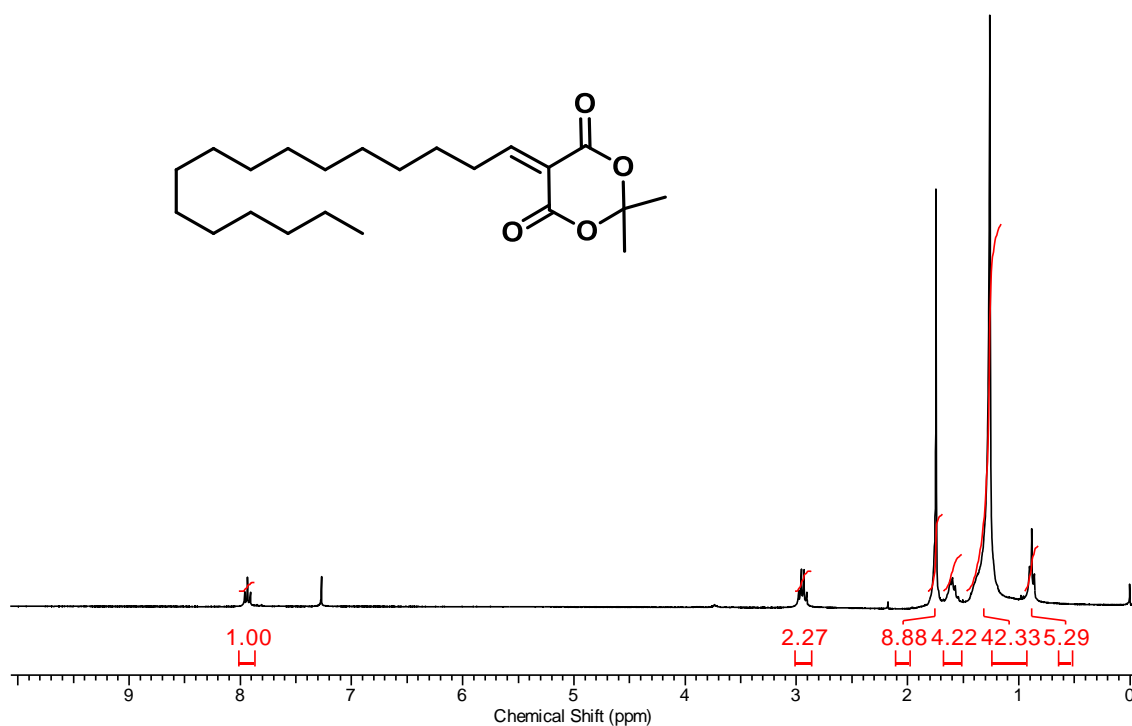
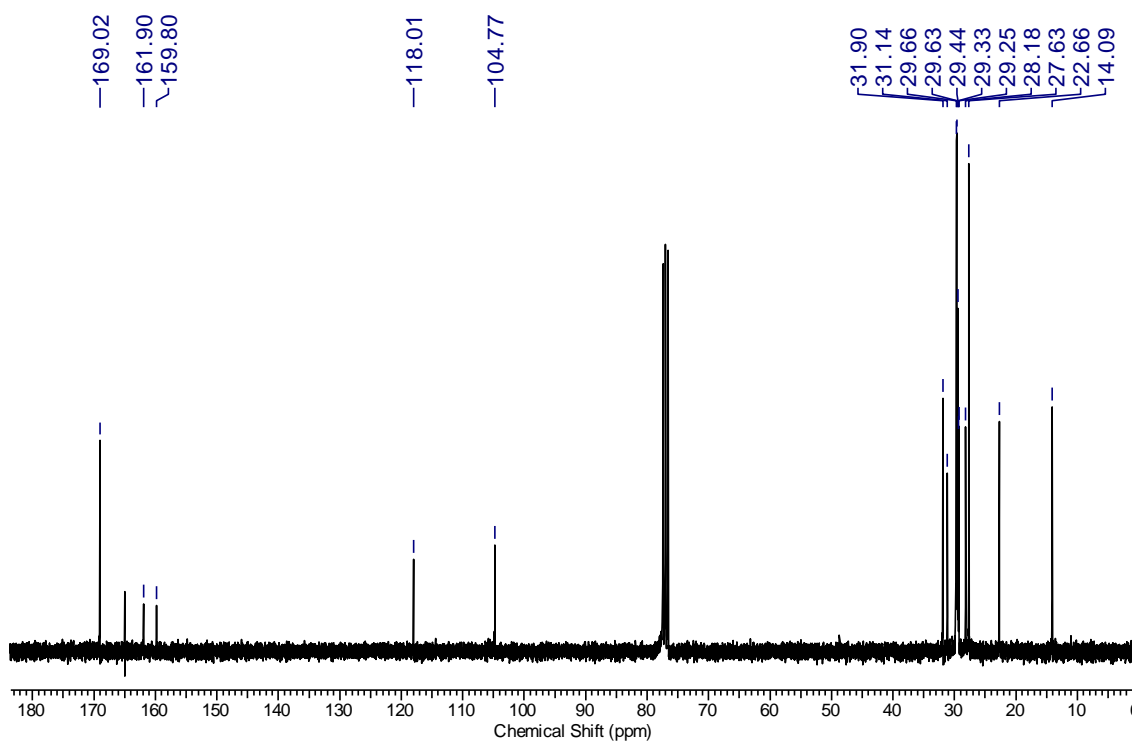
IV (NaCl) do composto **103o**

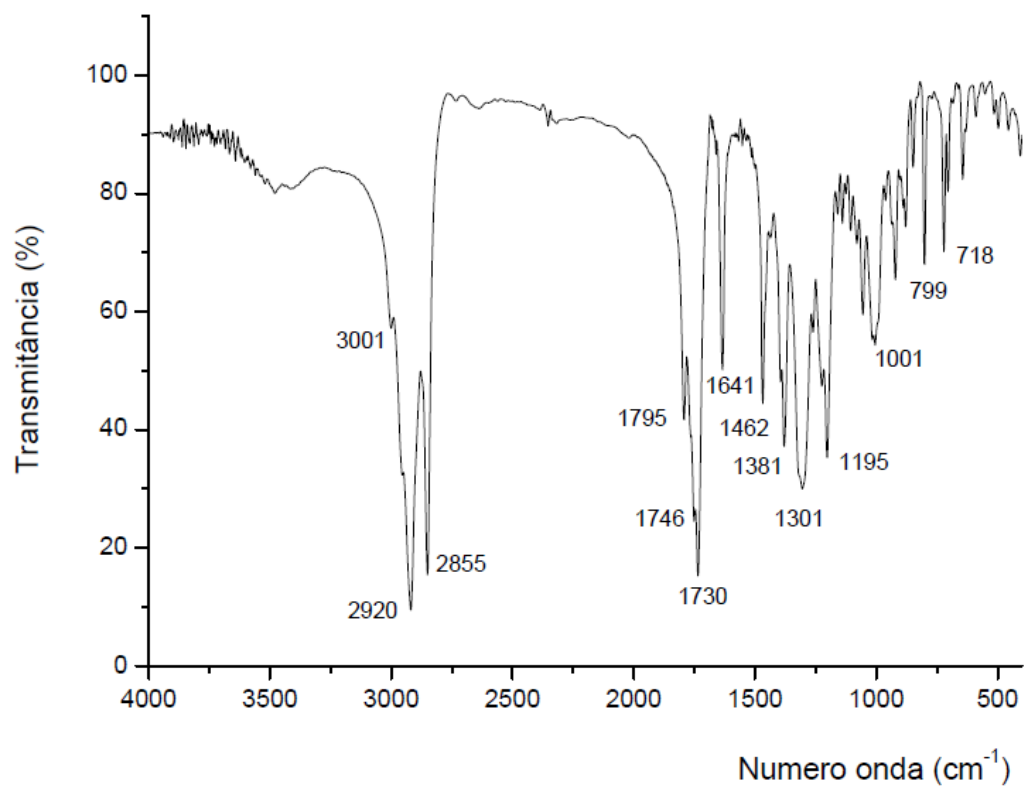
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103p**.RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **103p**.

IV (NaCl) do composto **103p**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103q**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103q**.

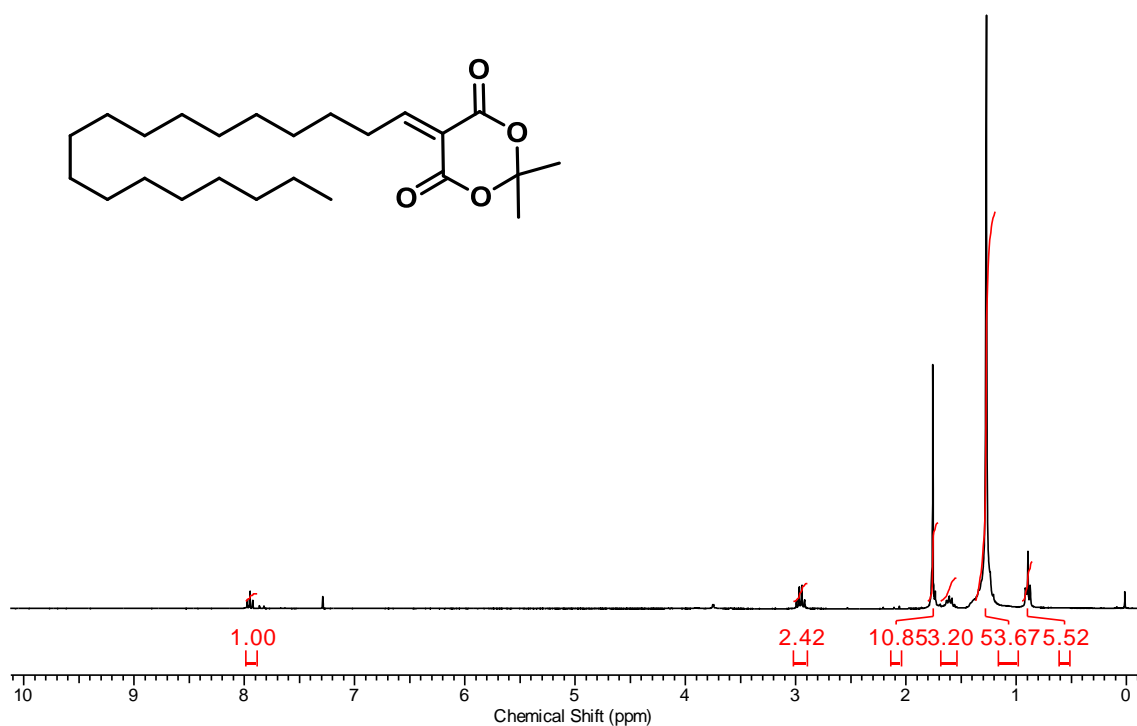
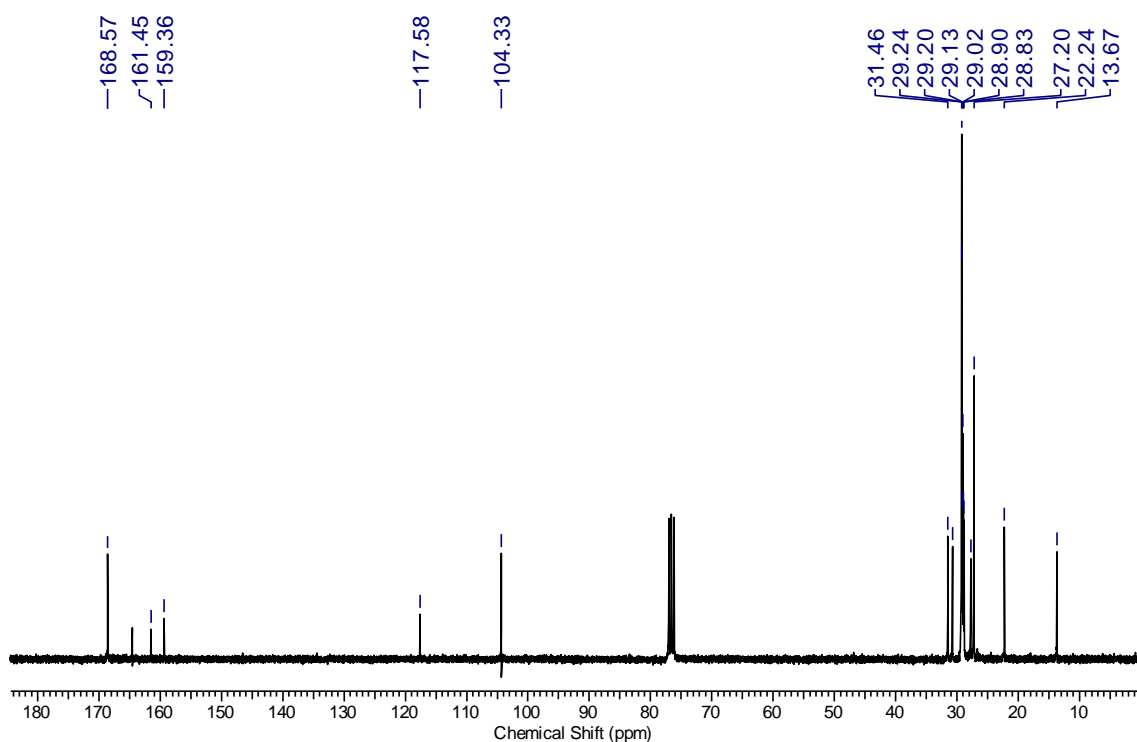
IV (NaCl) do composto **103q**

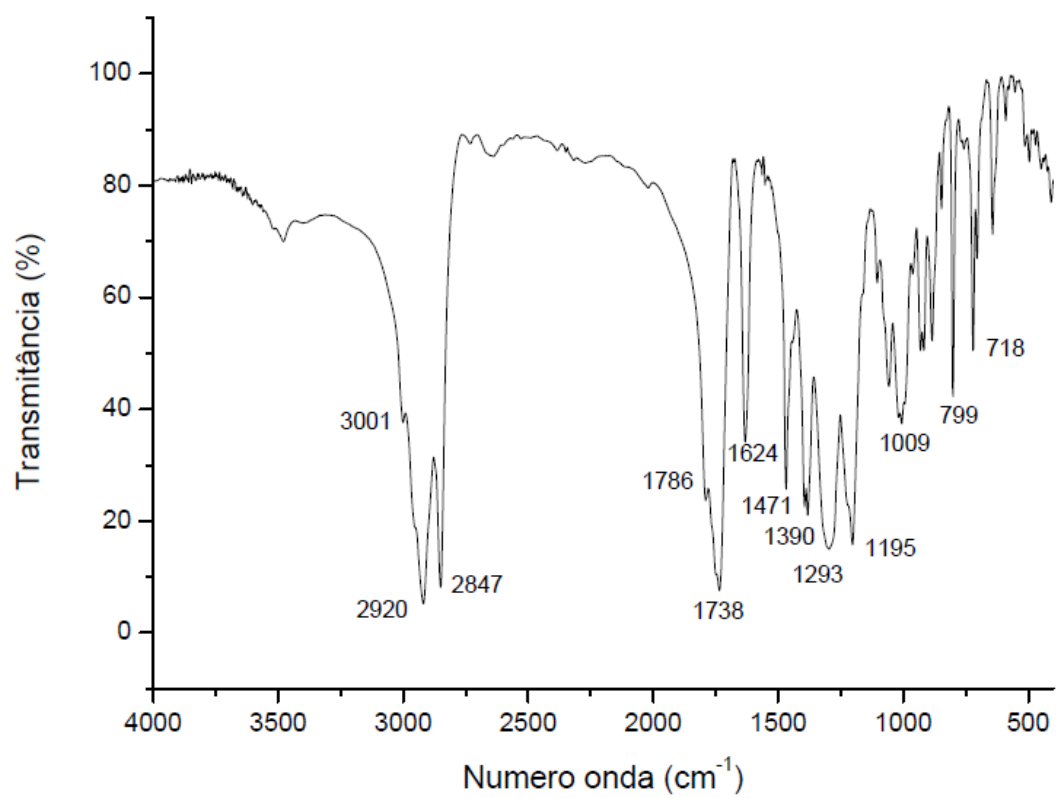
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103r**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103r**.

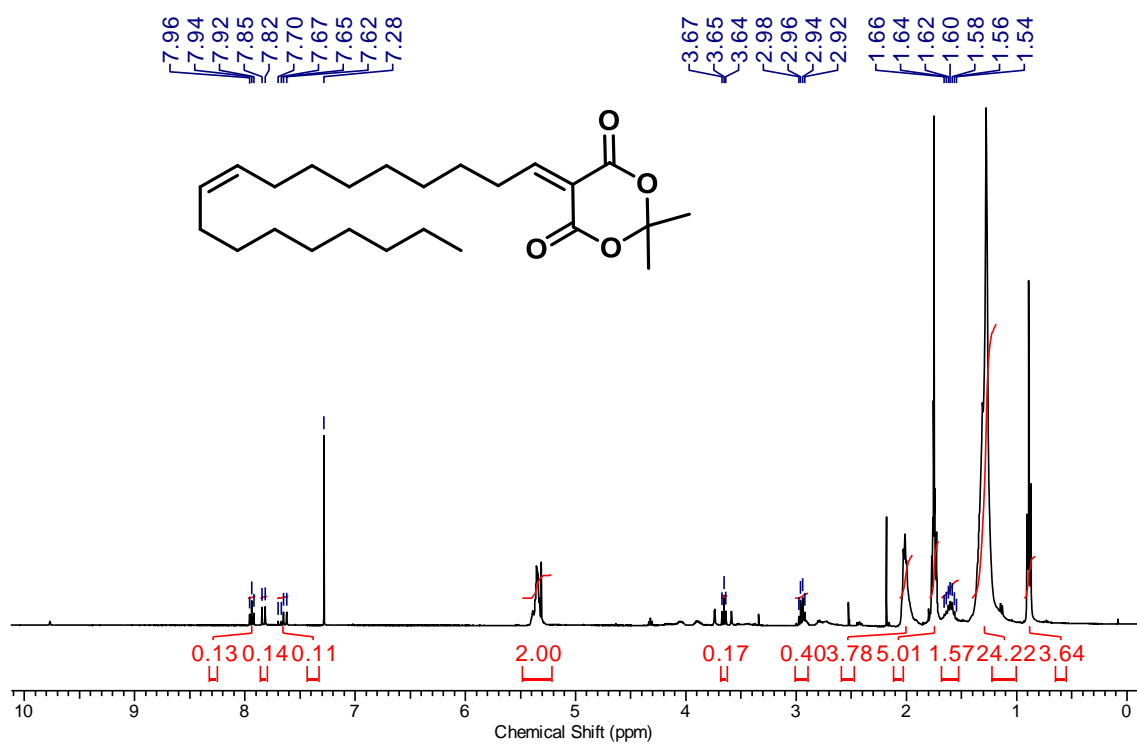
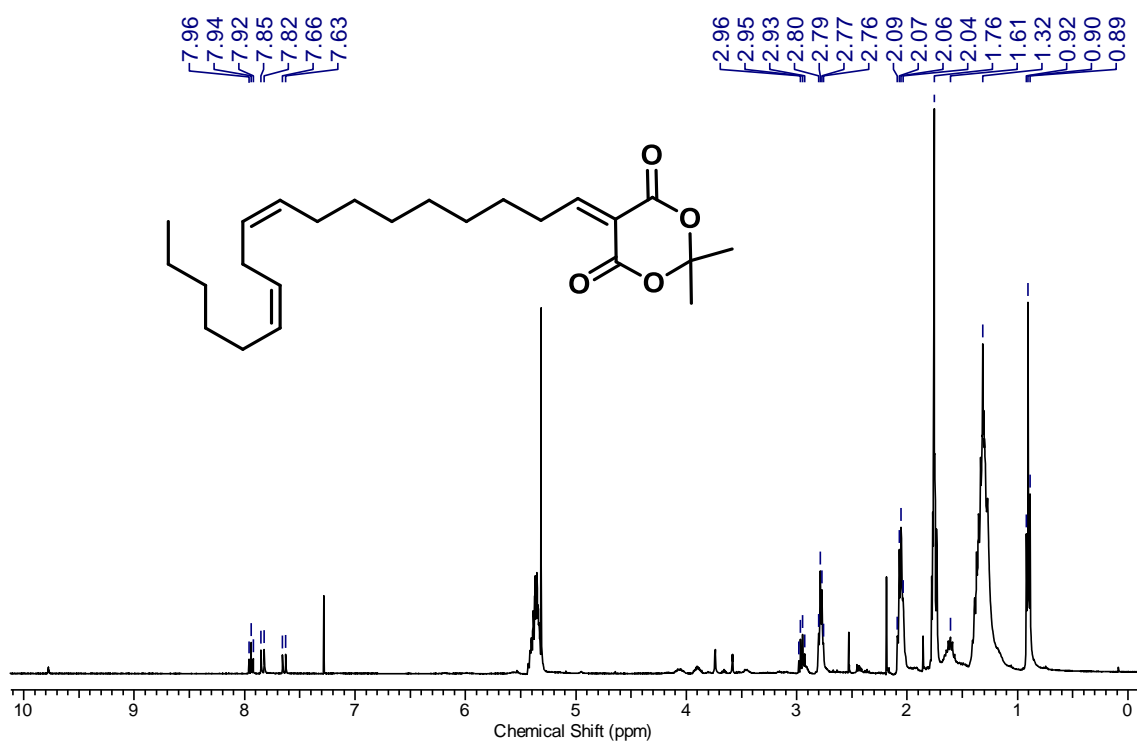


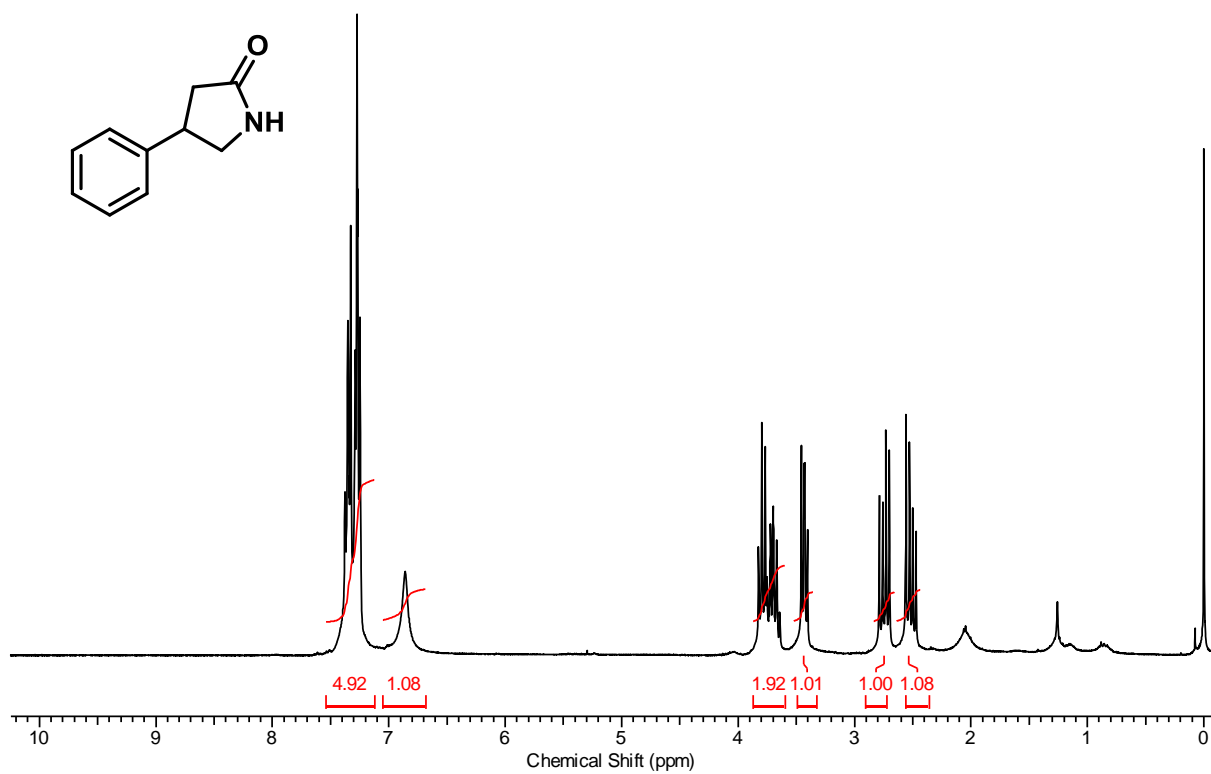
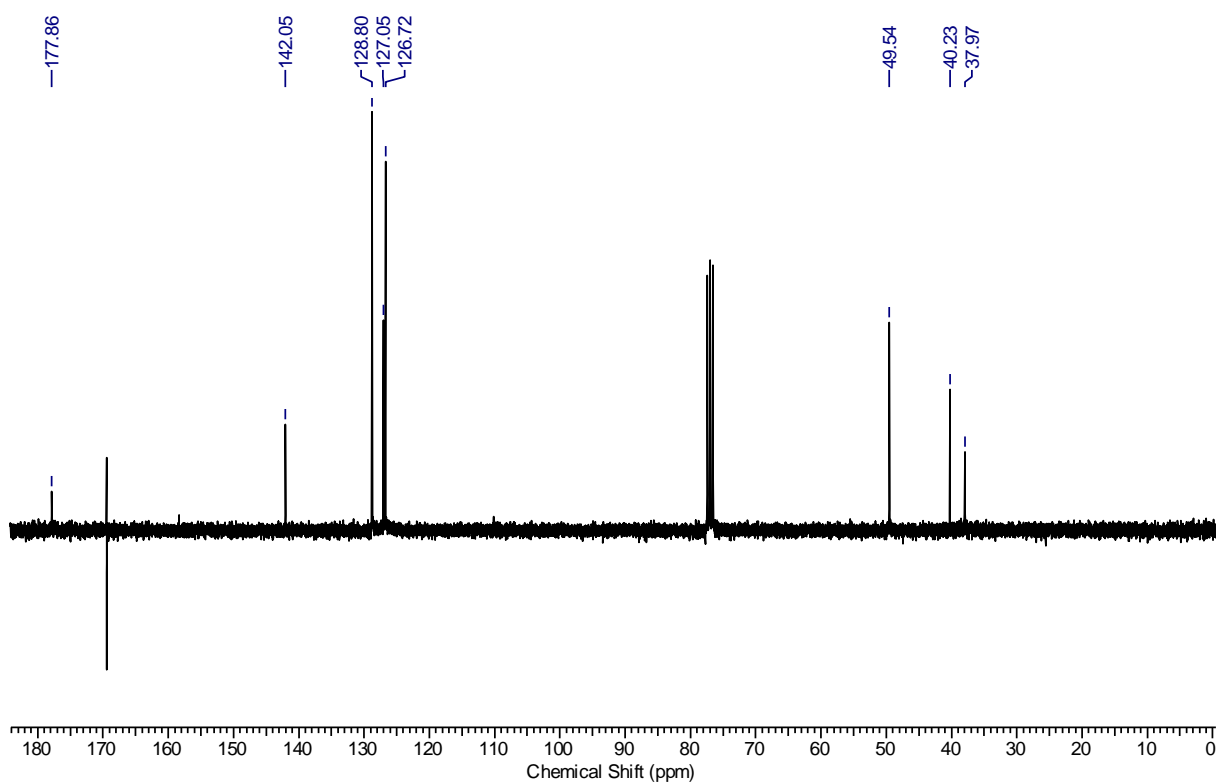
IV (NaCl) do composto **103r**

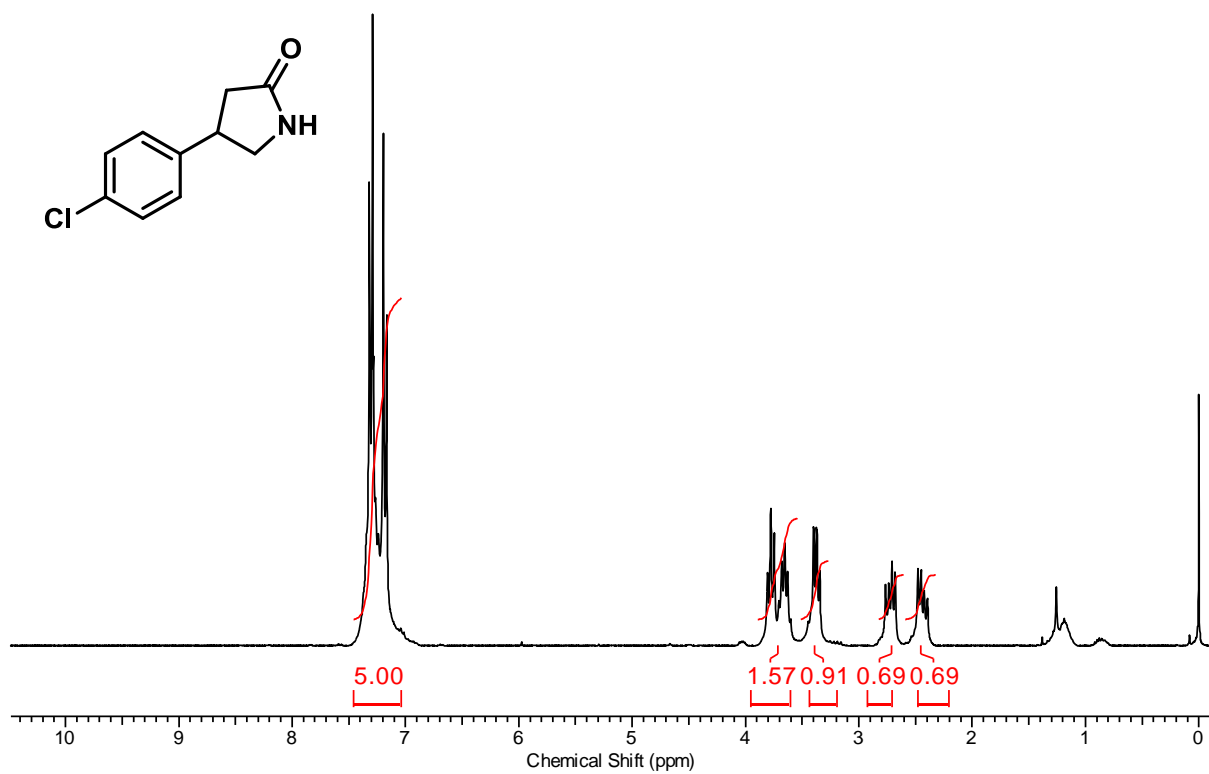
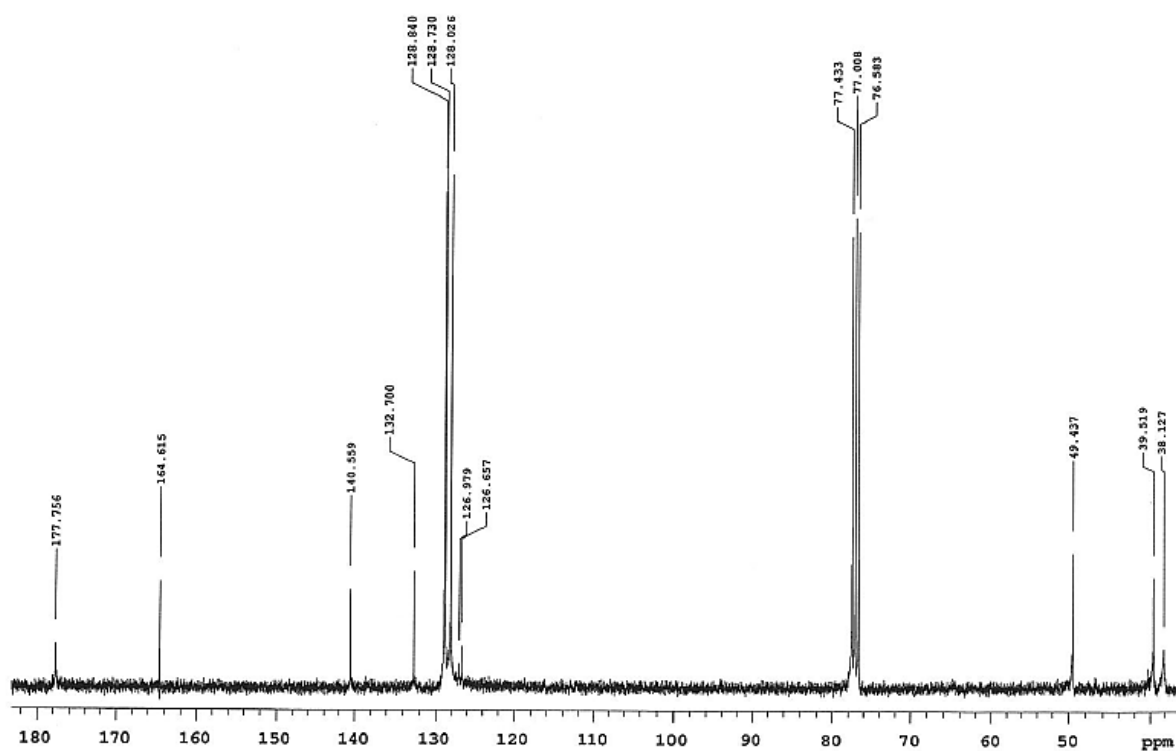


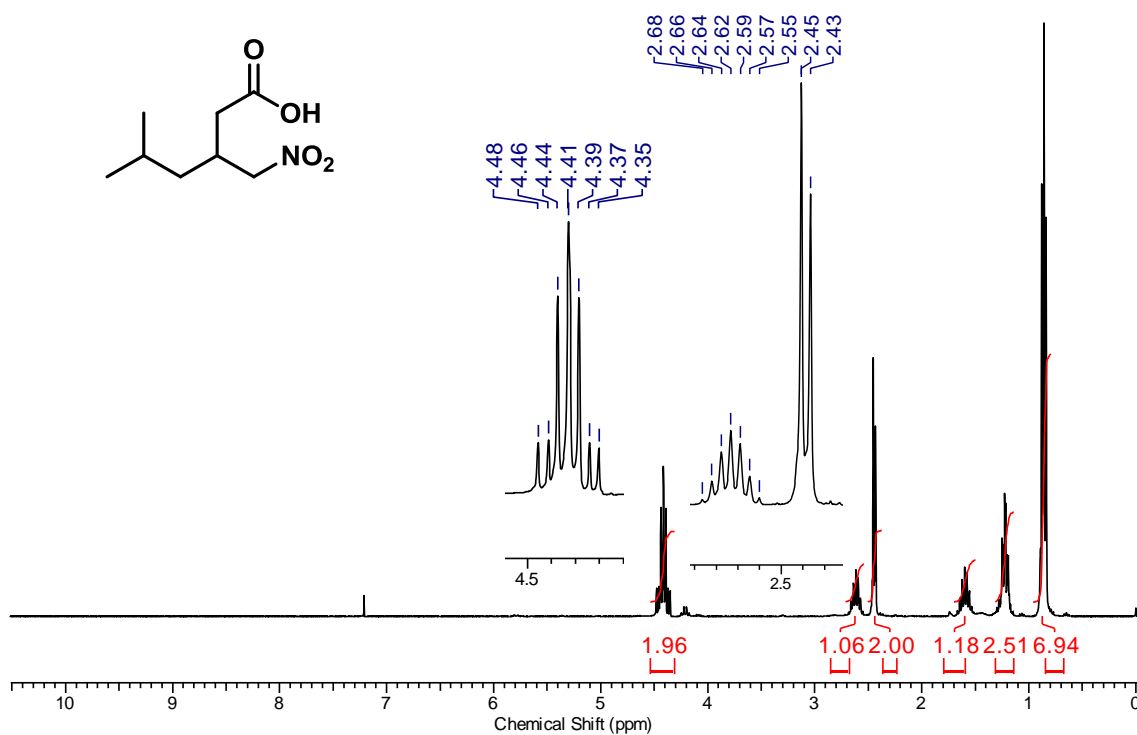
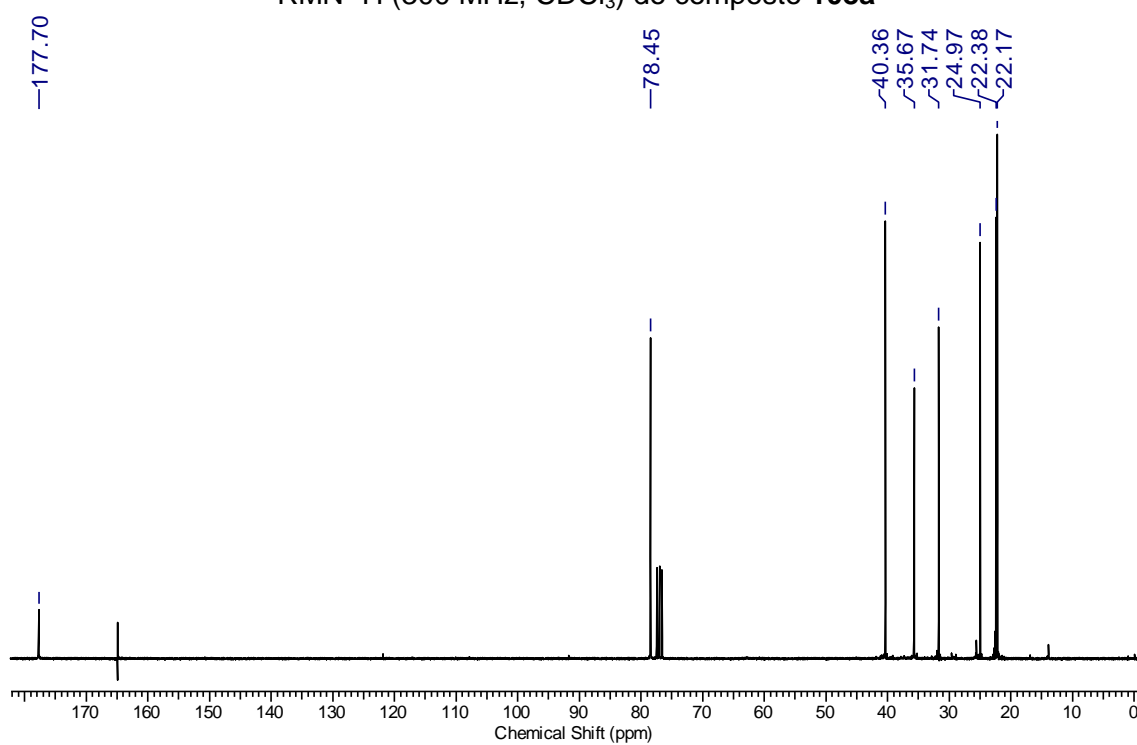
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103s**.RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103s**.

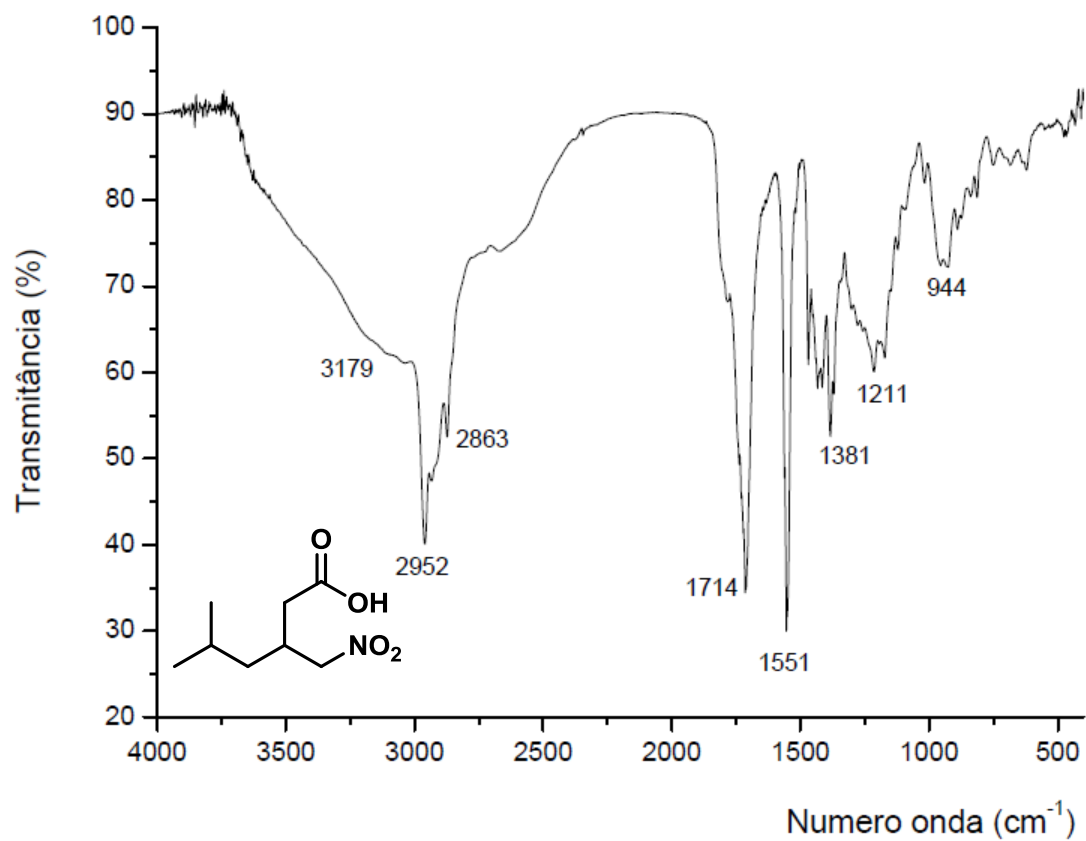
IV (NaCl) do composto **103s**.

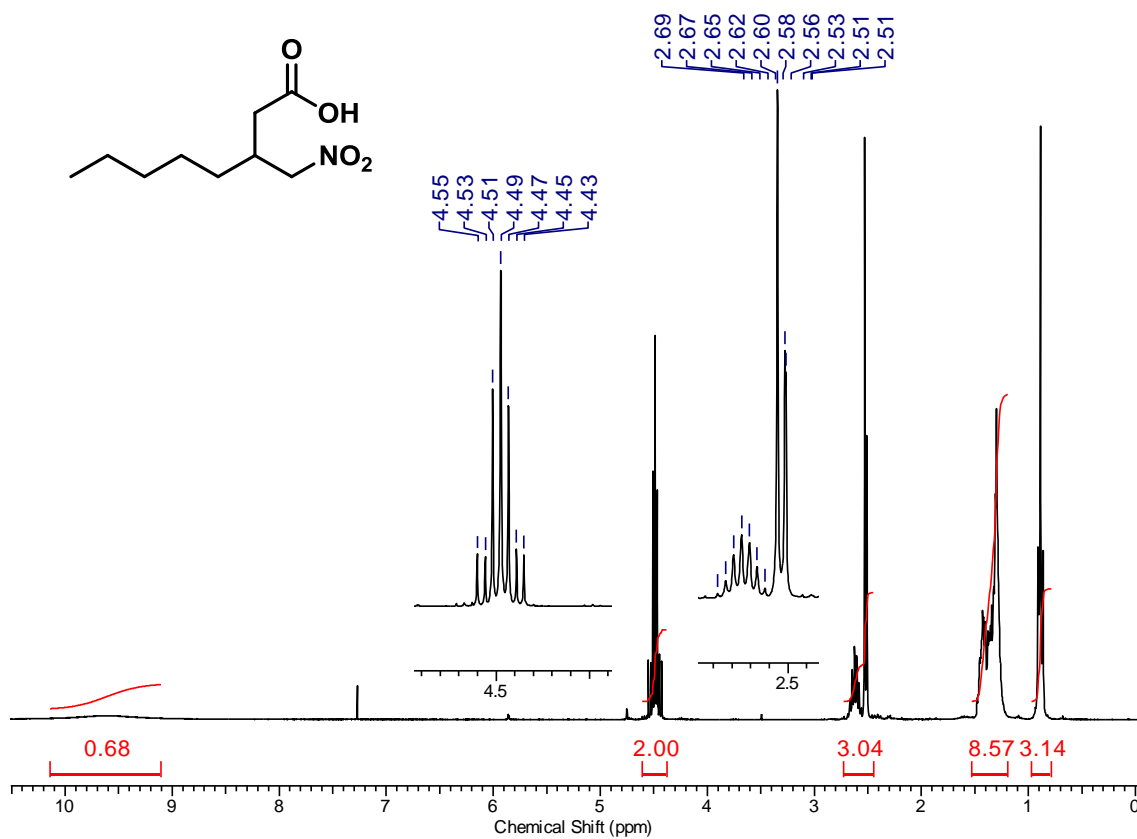
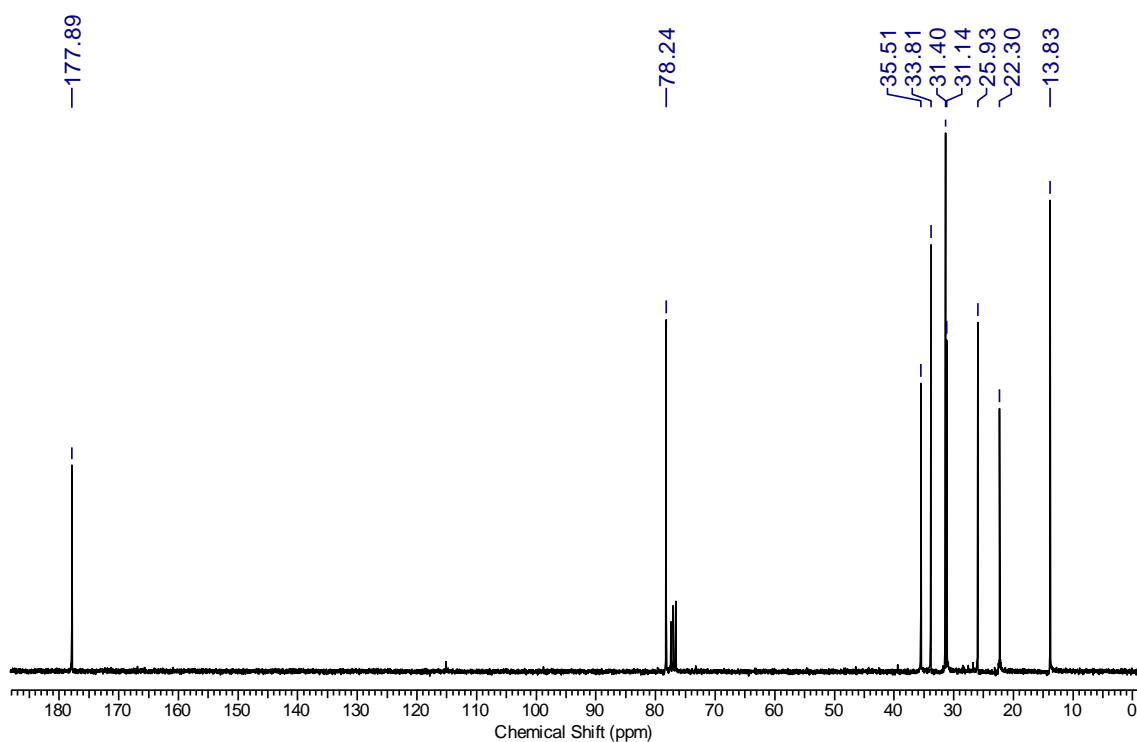
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103t**.RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **103u**.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **107a**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **107a**

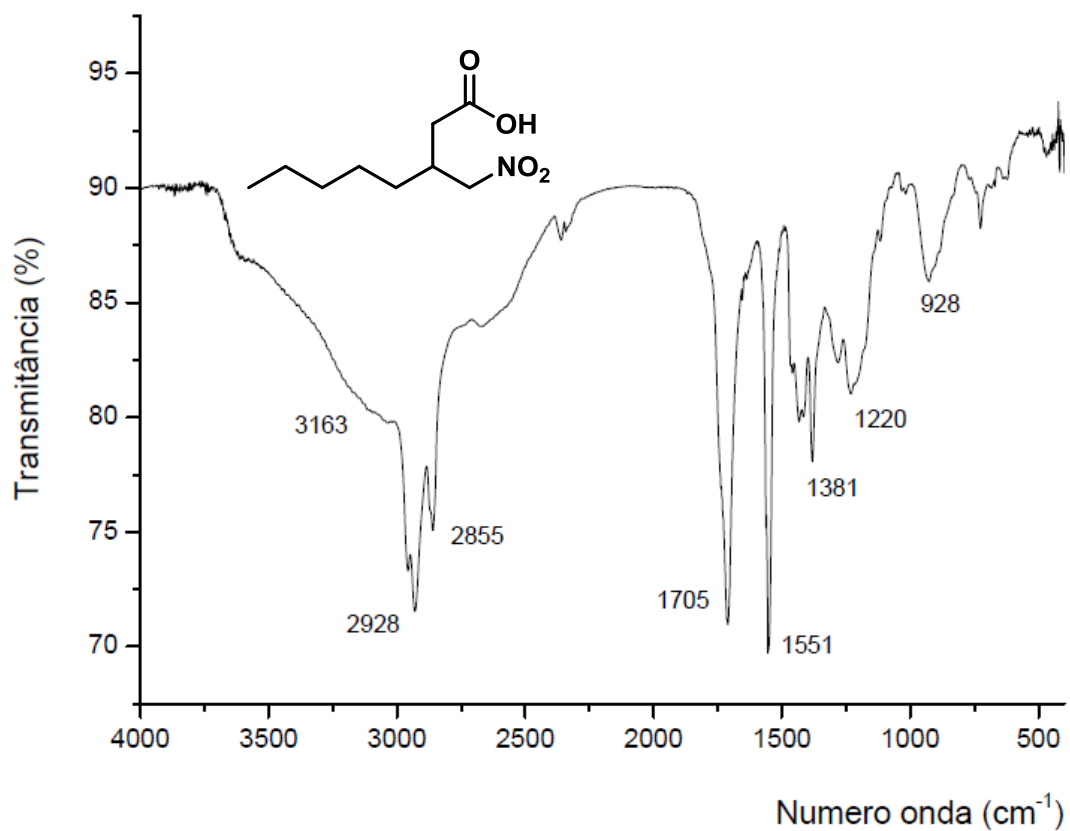
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **107b**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **107b**

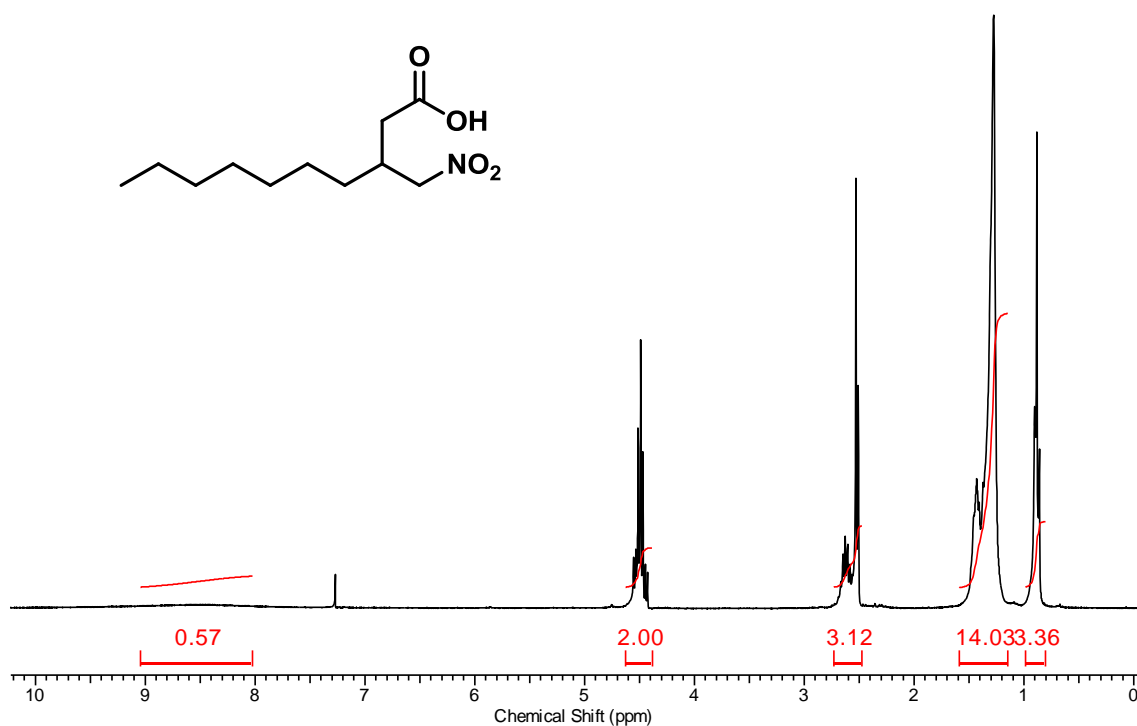
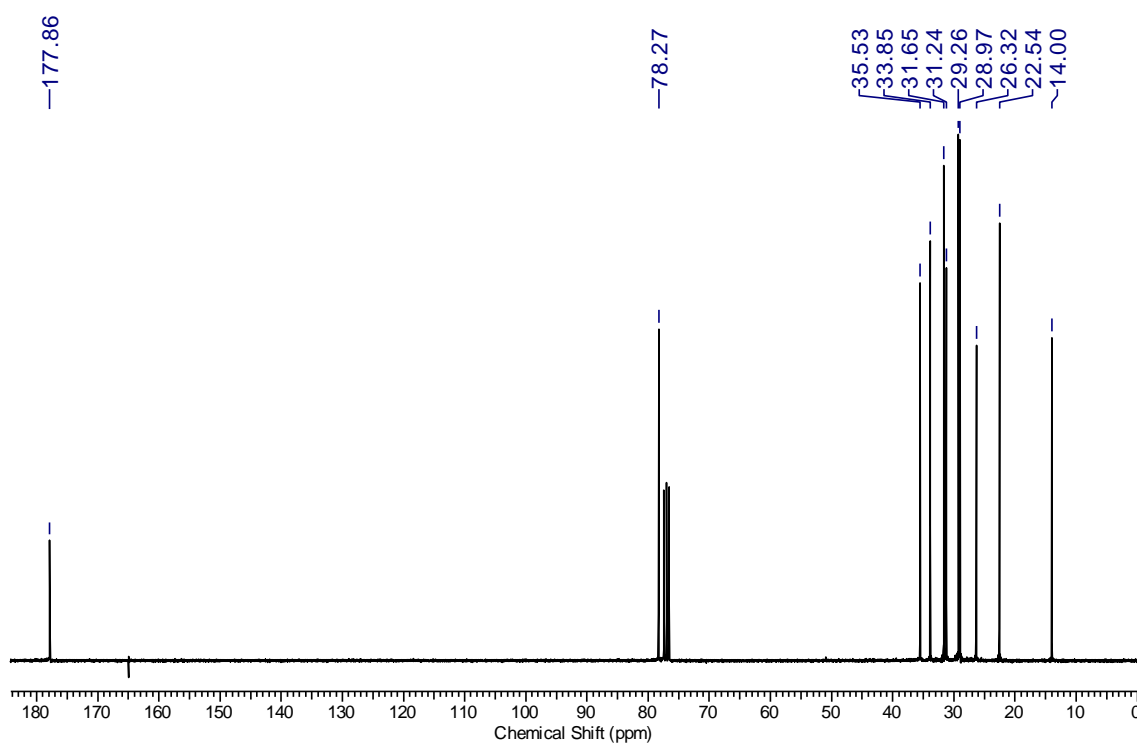
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108a**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108a**

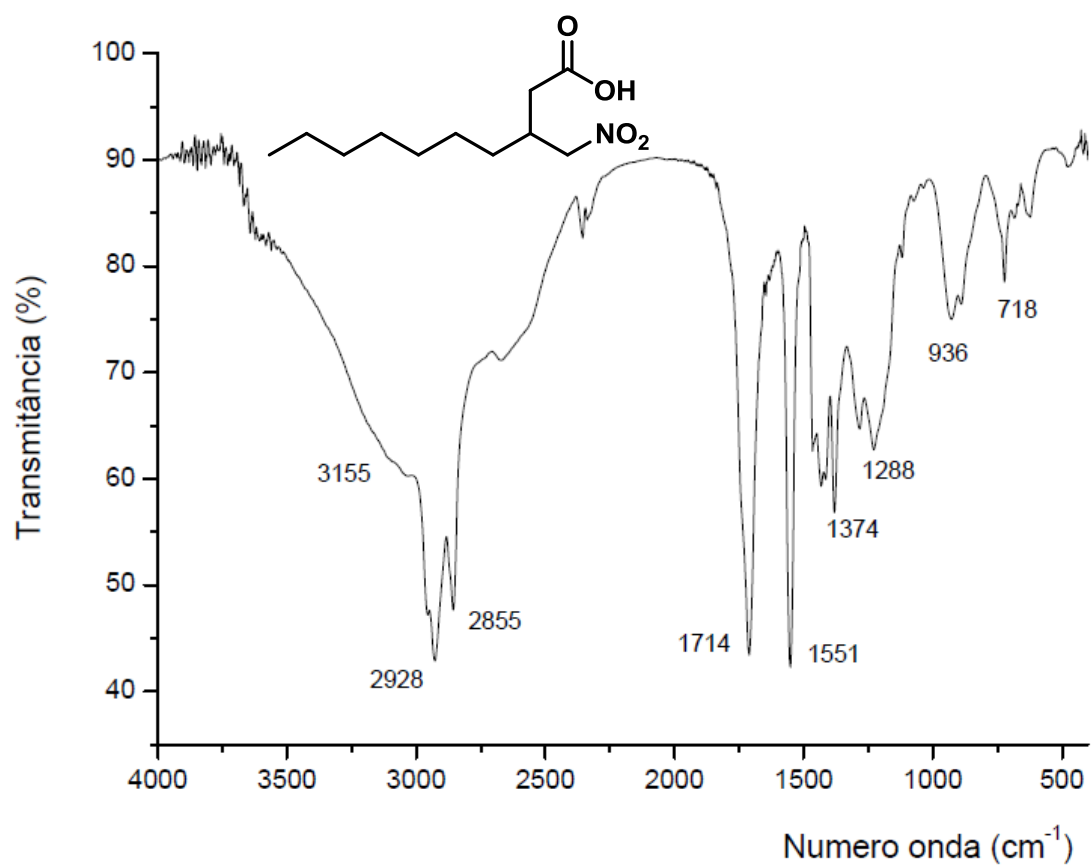
Espectro IV (NaCl) do composto **108a**

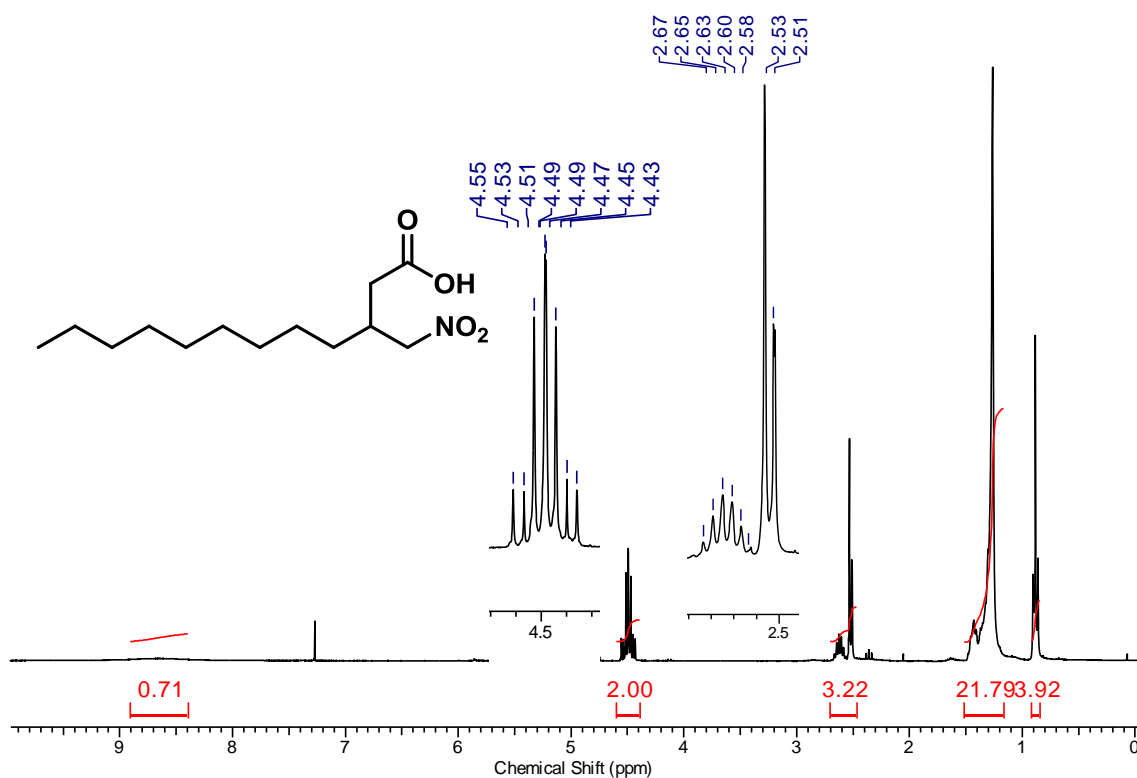
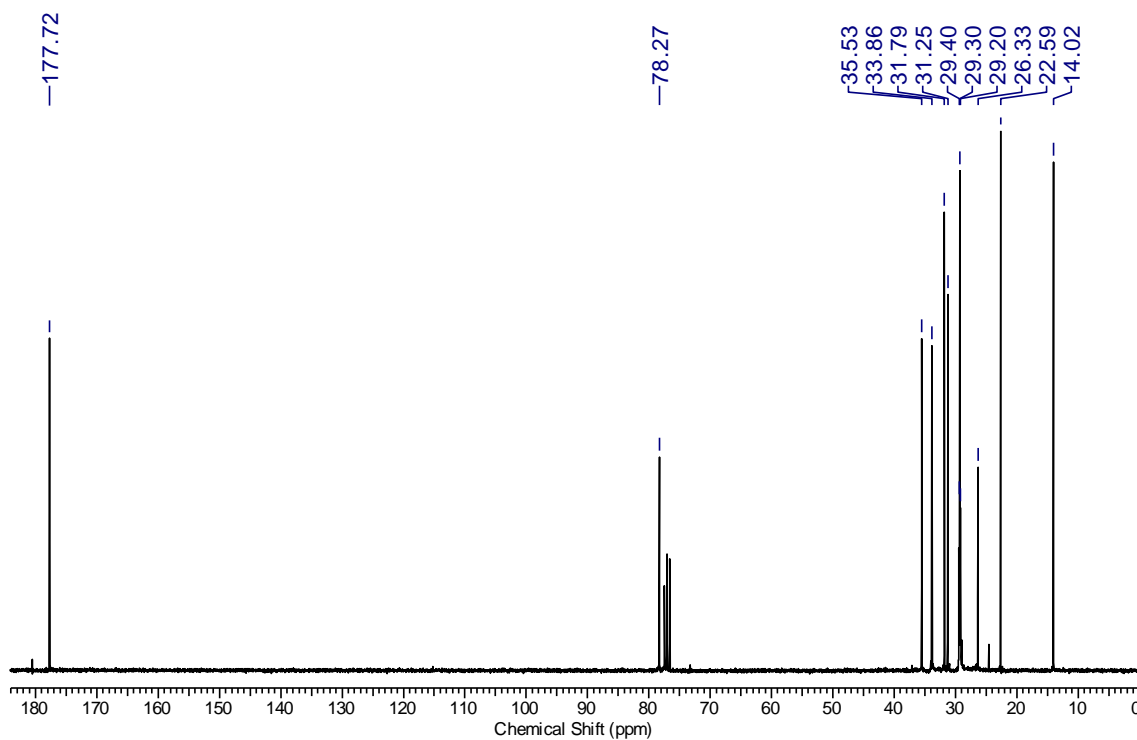
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **108b**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **108b**

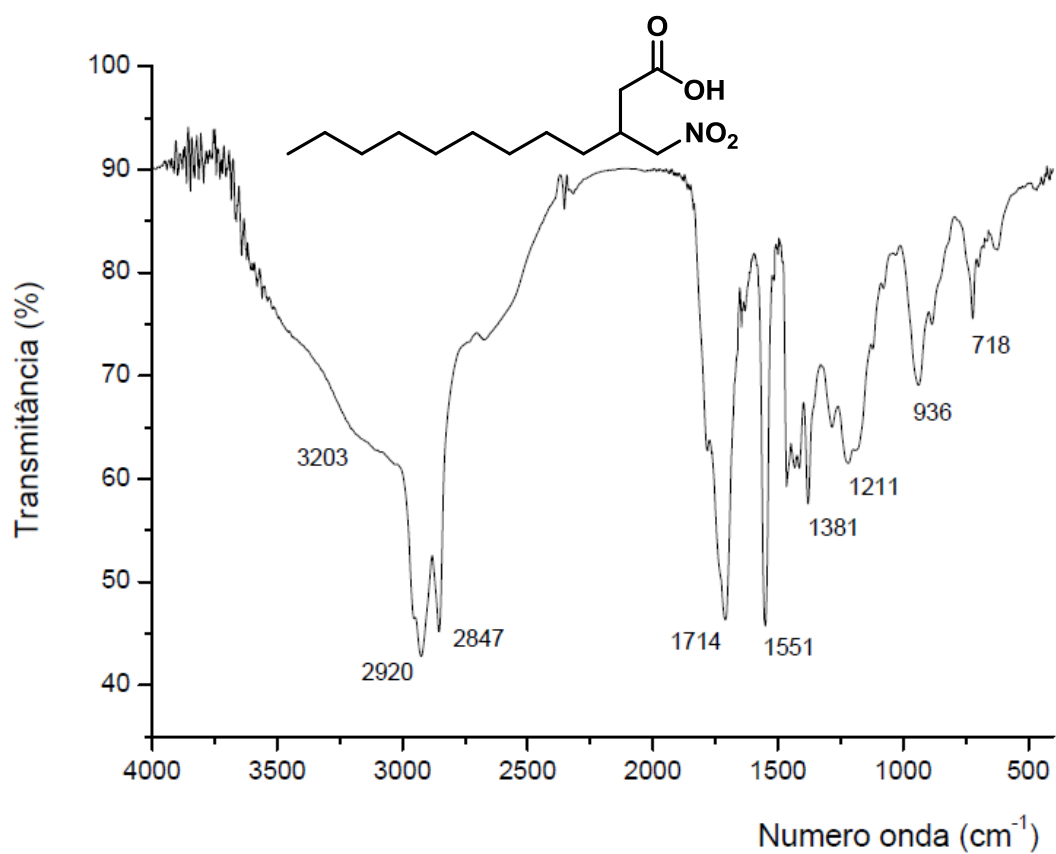


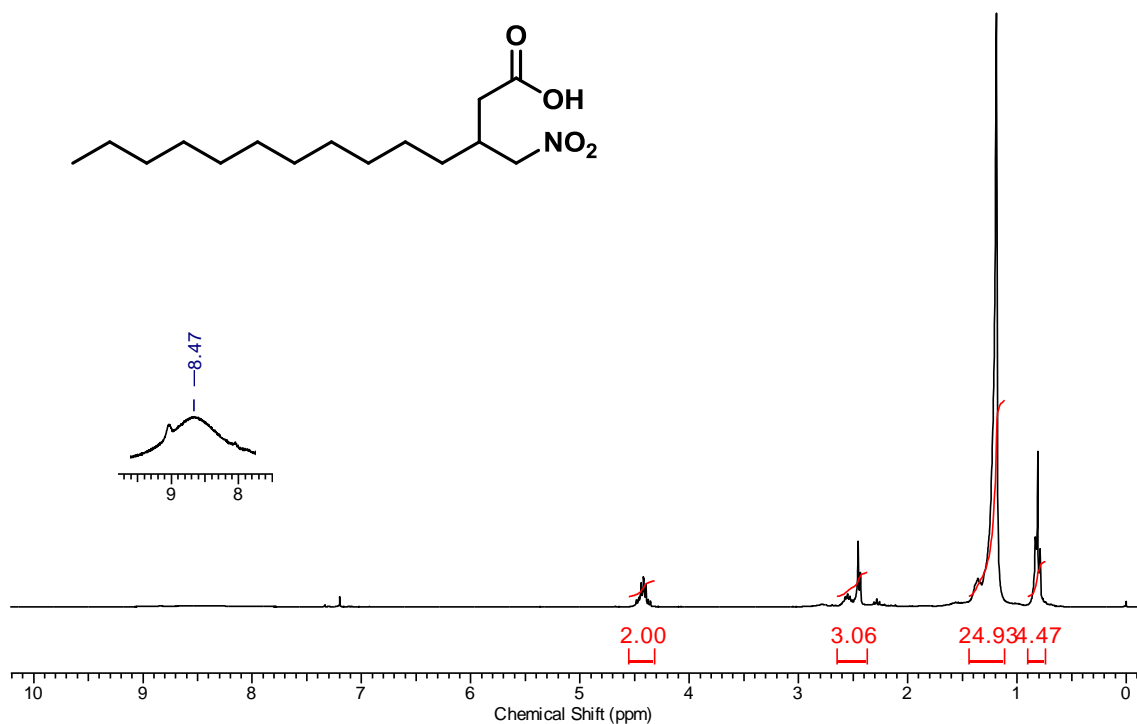
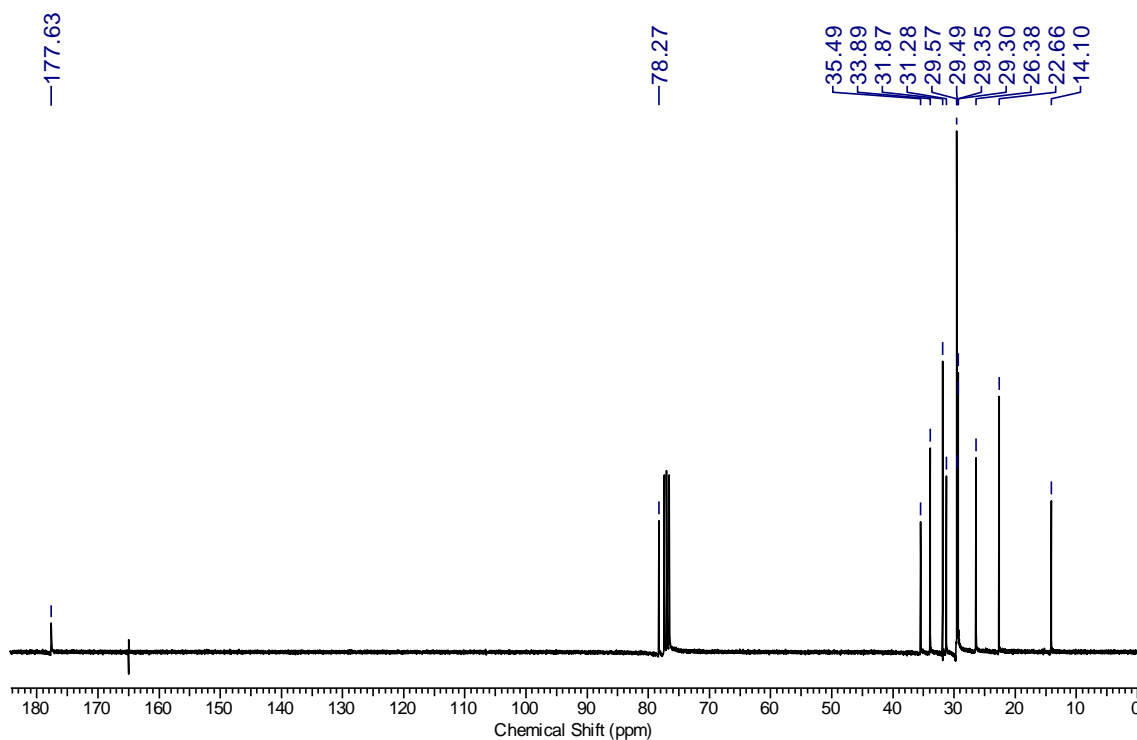
Espectro IV (NaCl) do composto **108b**

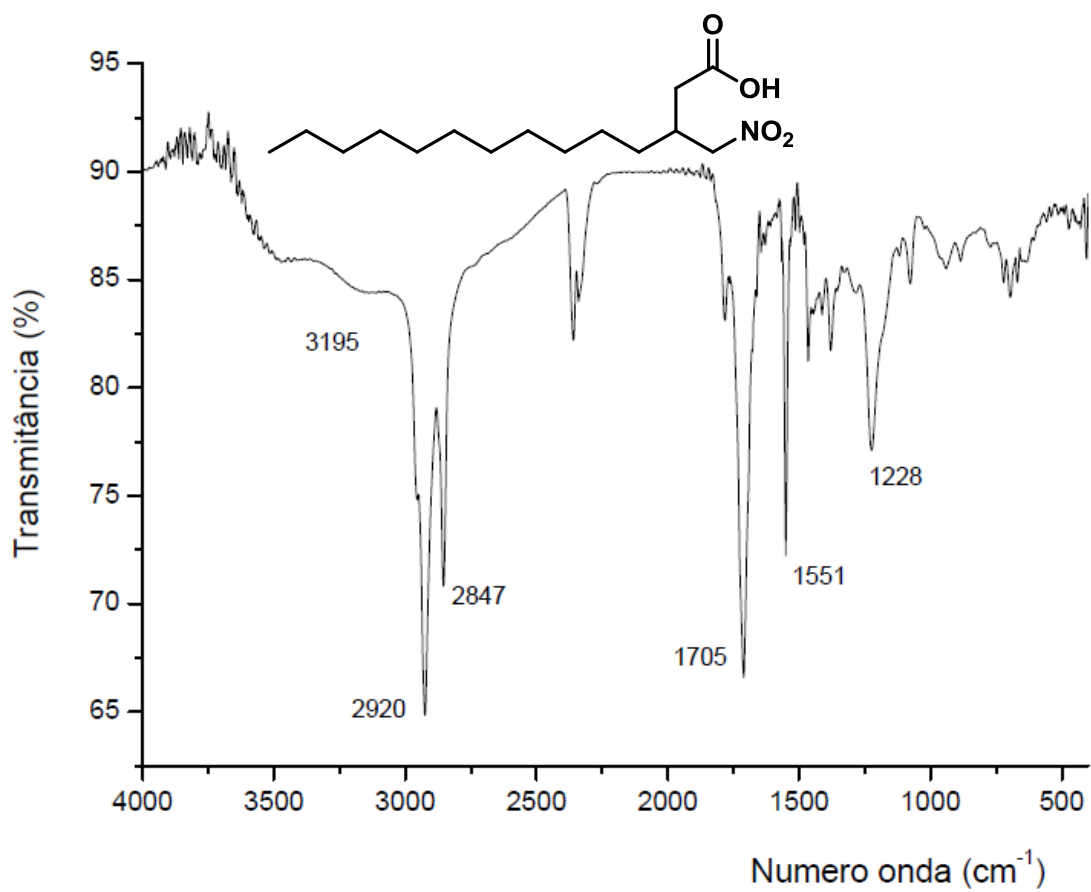
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108c**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108c**

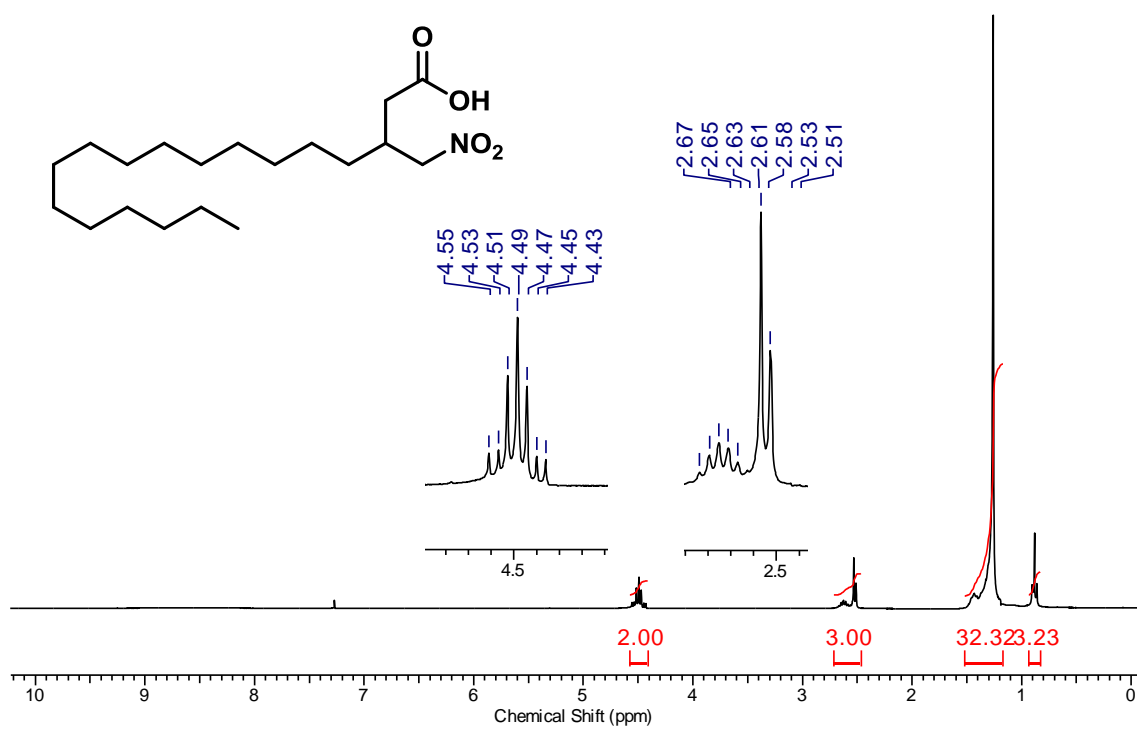
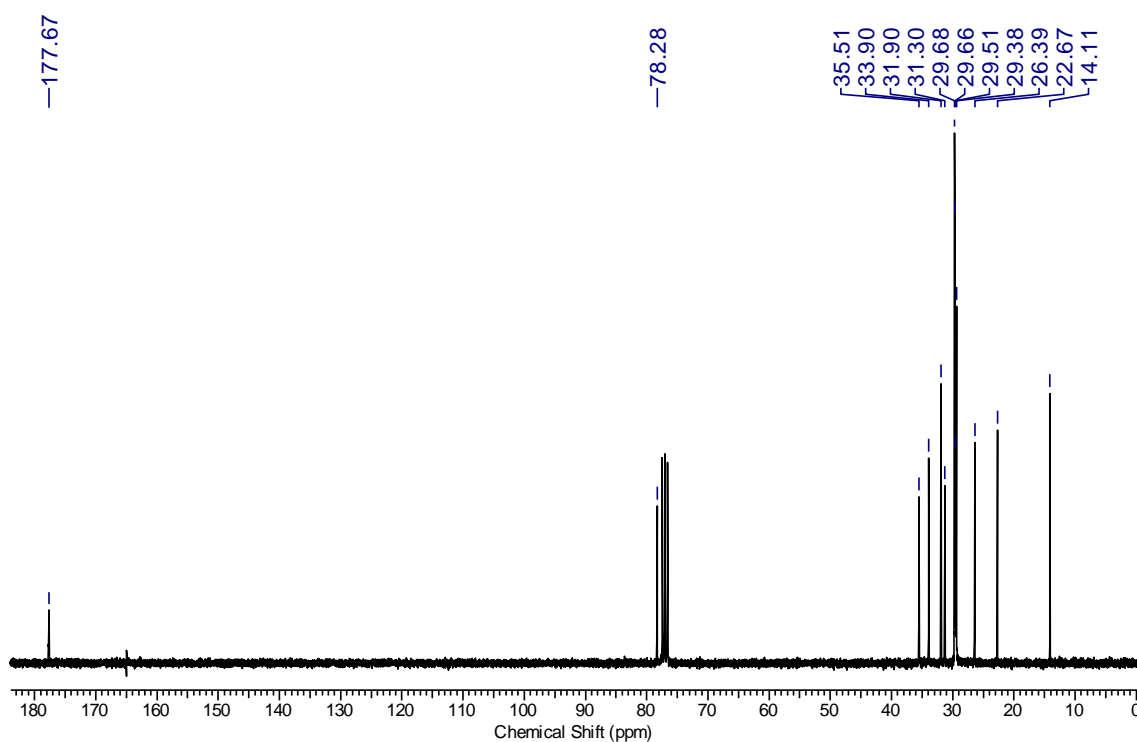
Espectro IV (NaCl) do composto **108c**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108d**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108d**

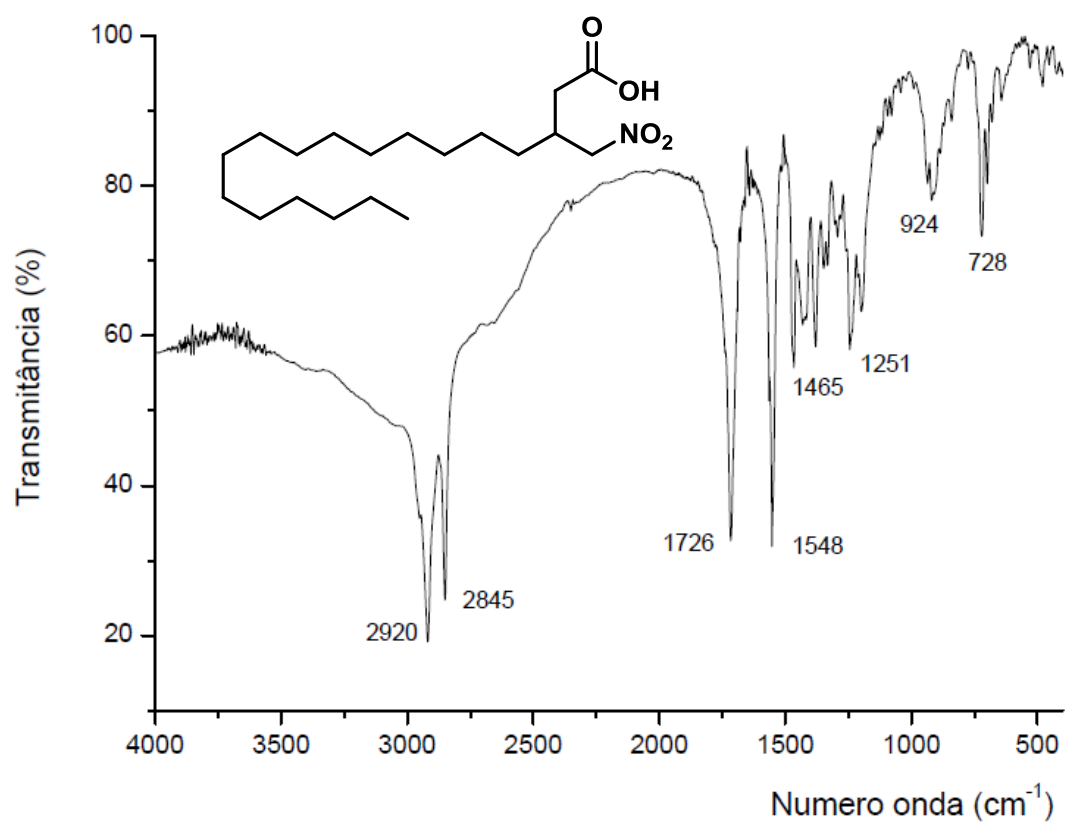
Espectro IV (NaCl) do composto **108d**

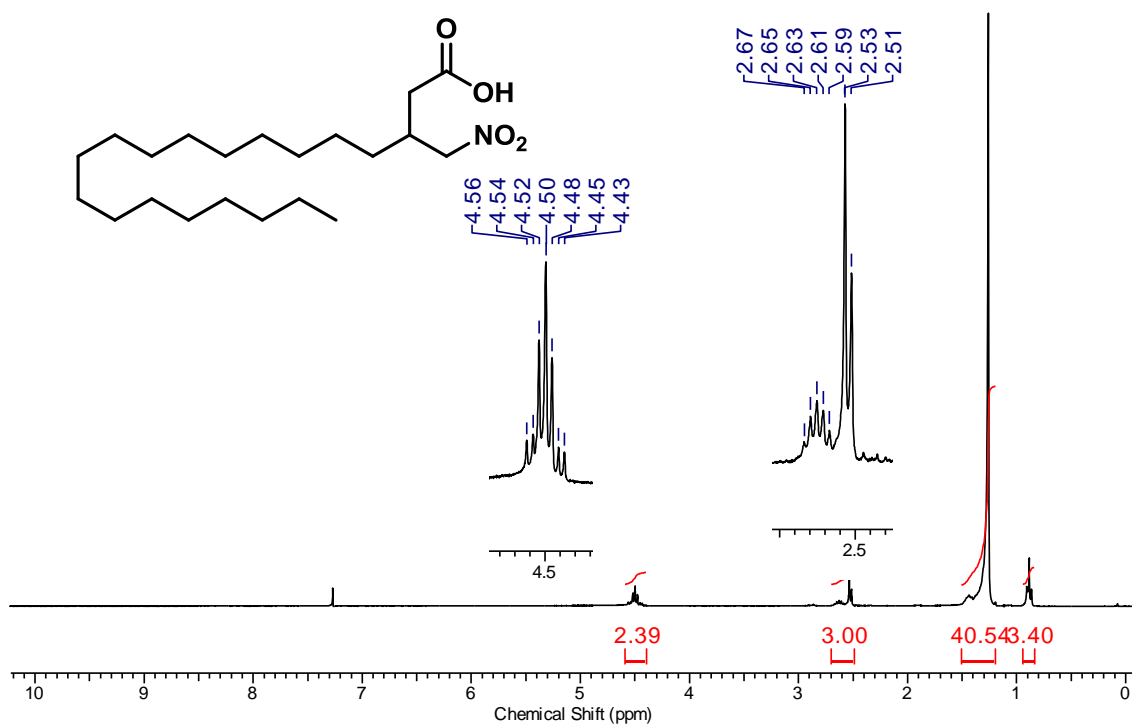
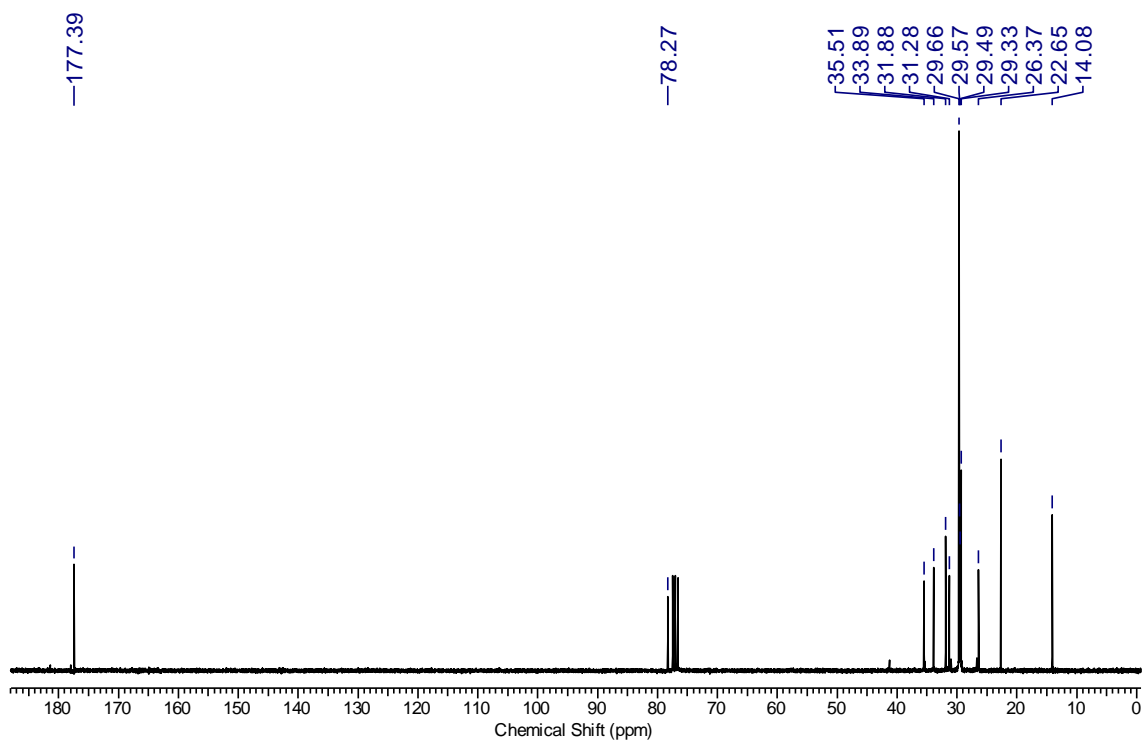
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108e**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108e**

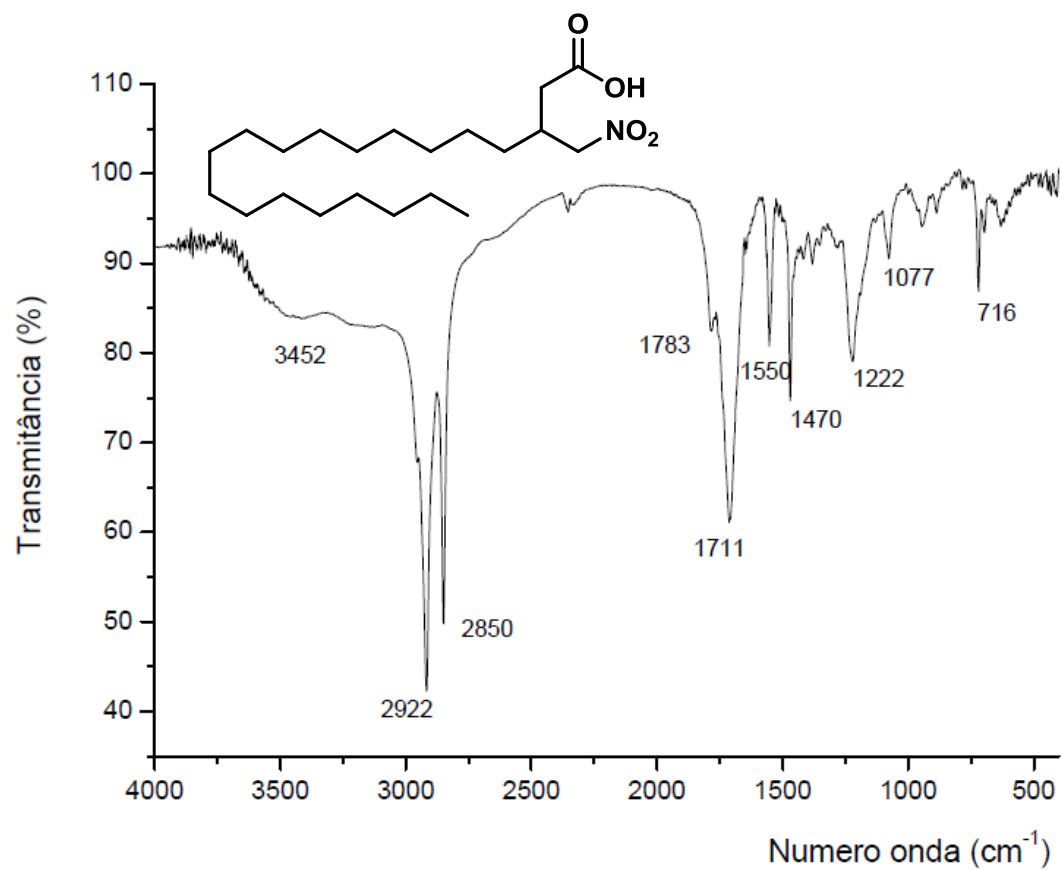
Espectro IV (NaCl) do composto **108e**

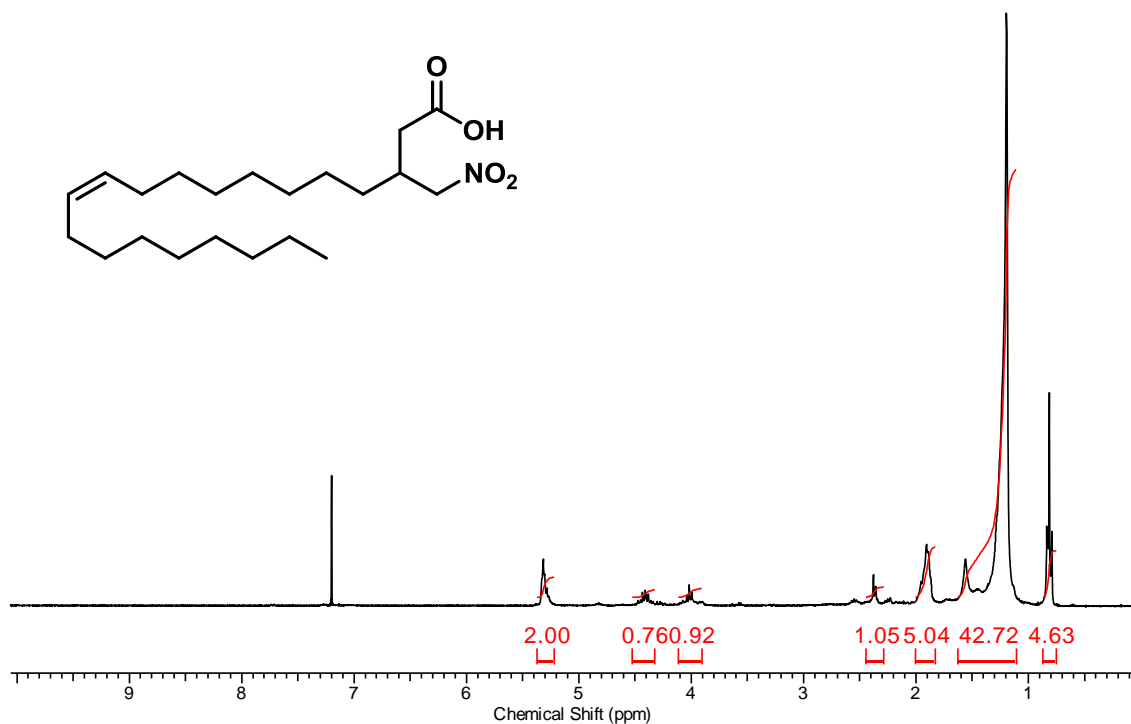
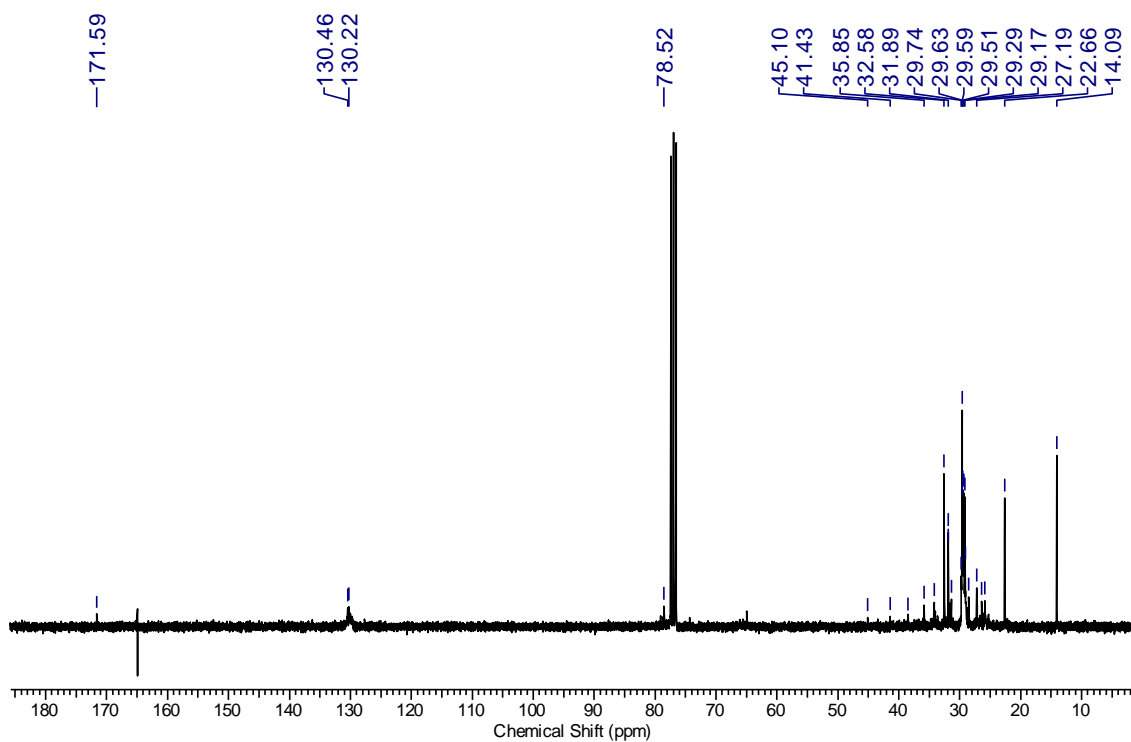
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108f**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108f**

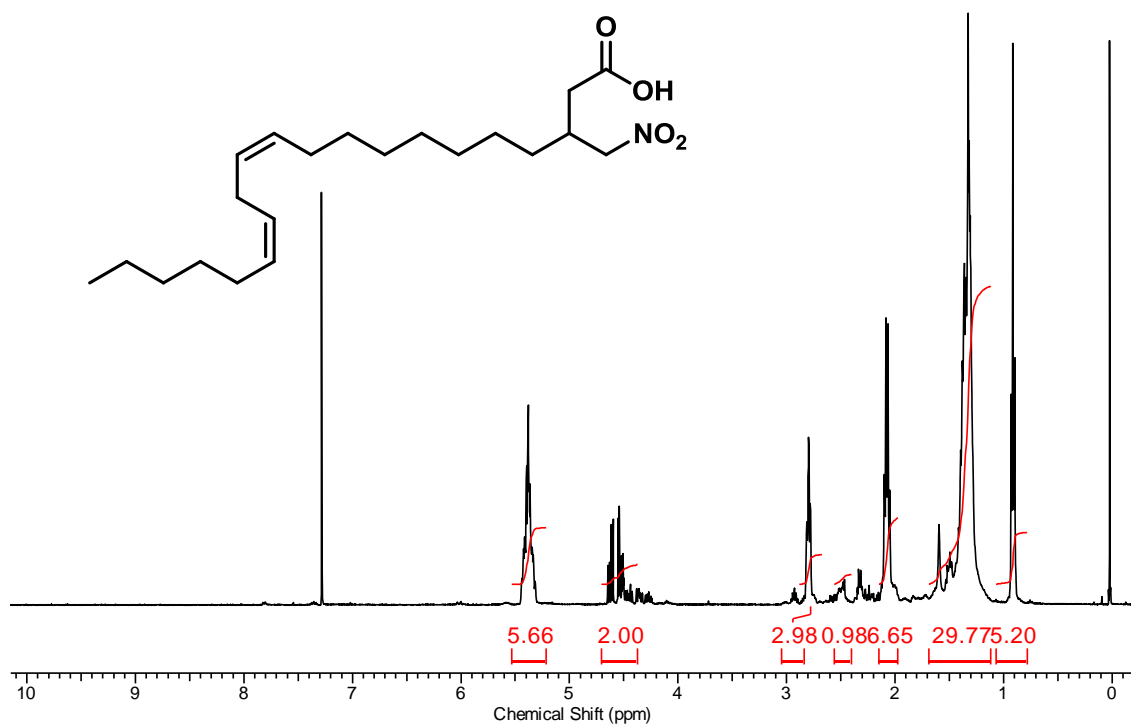
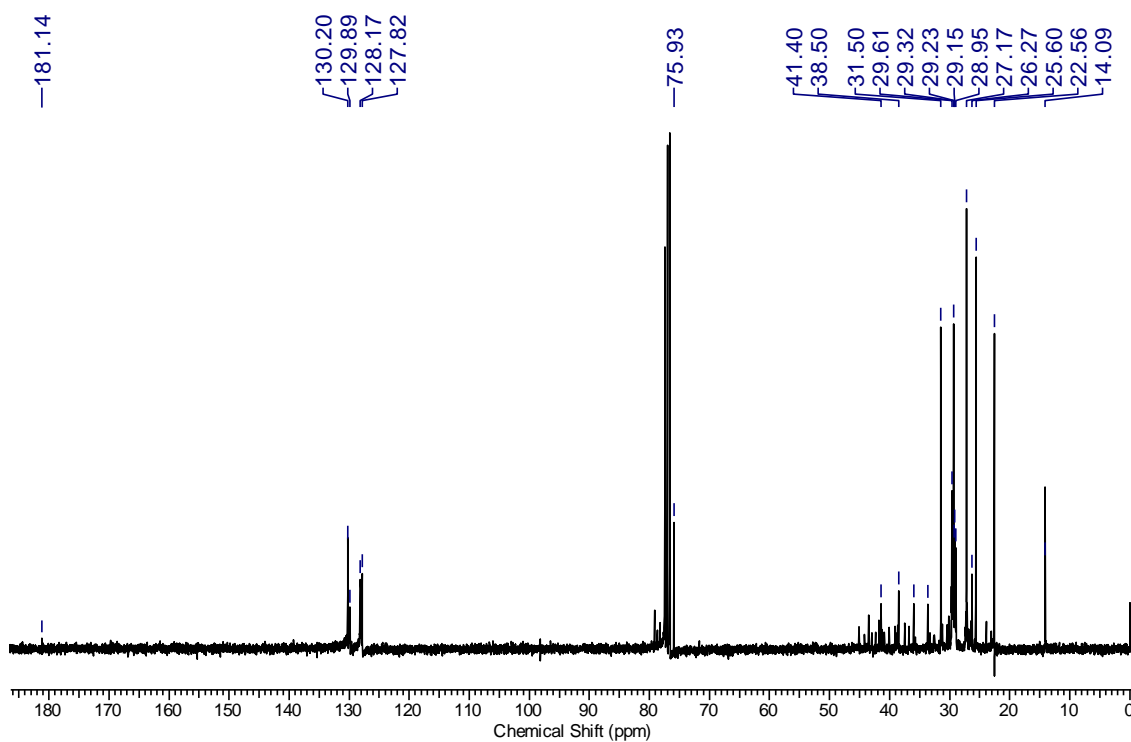


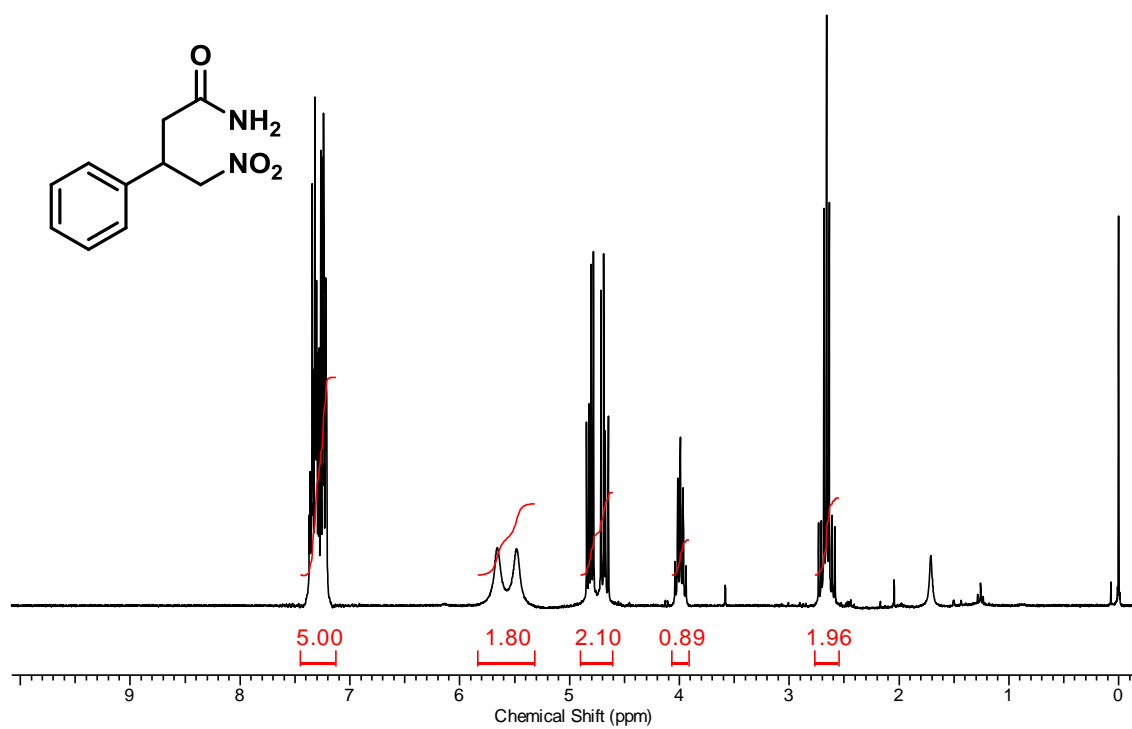
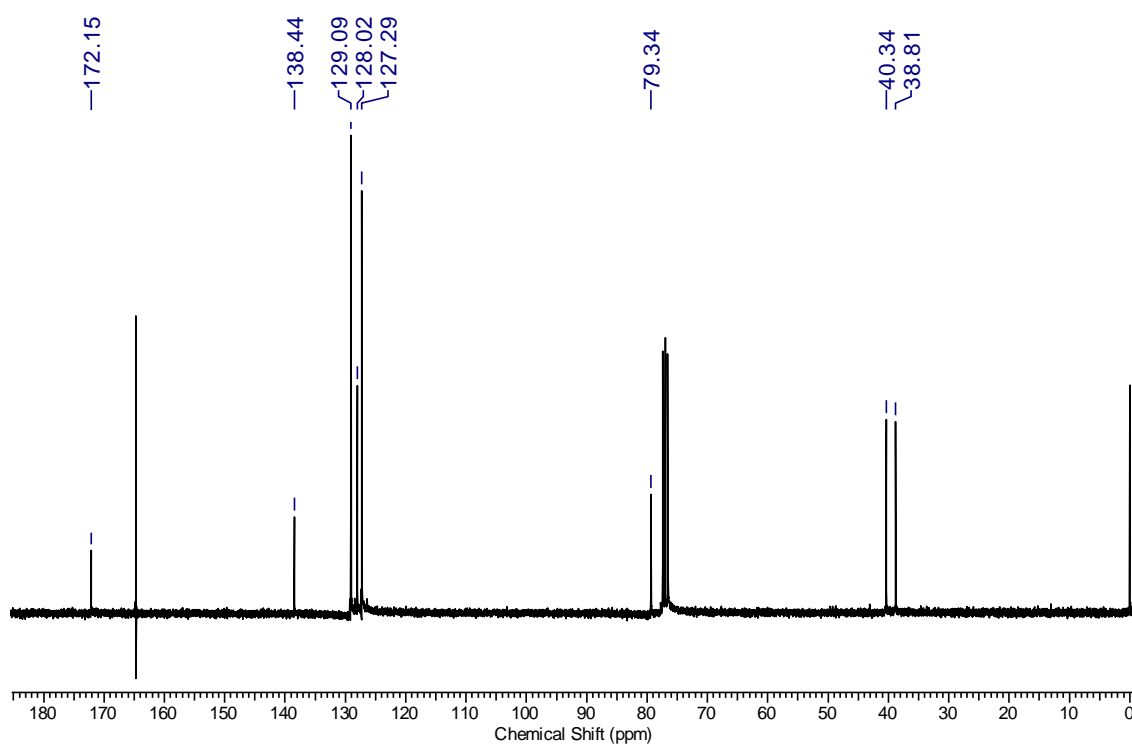
Espectro IV (NaCl) do composto **108f**

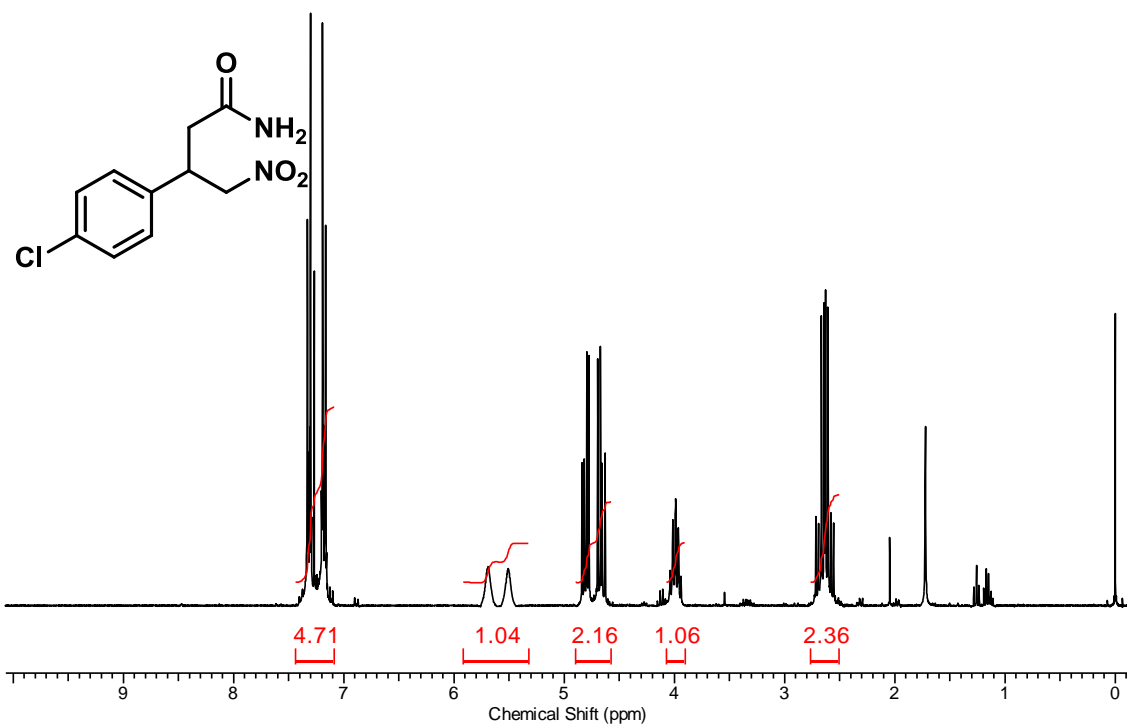
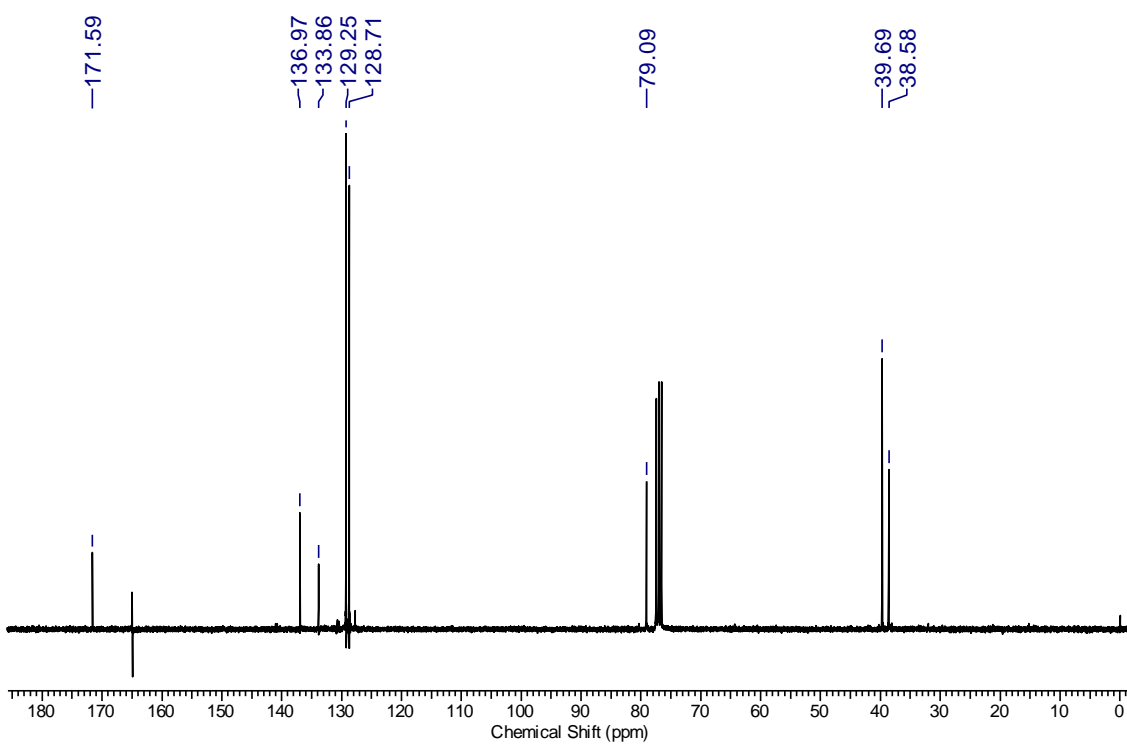
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **108g**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **108g**

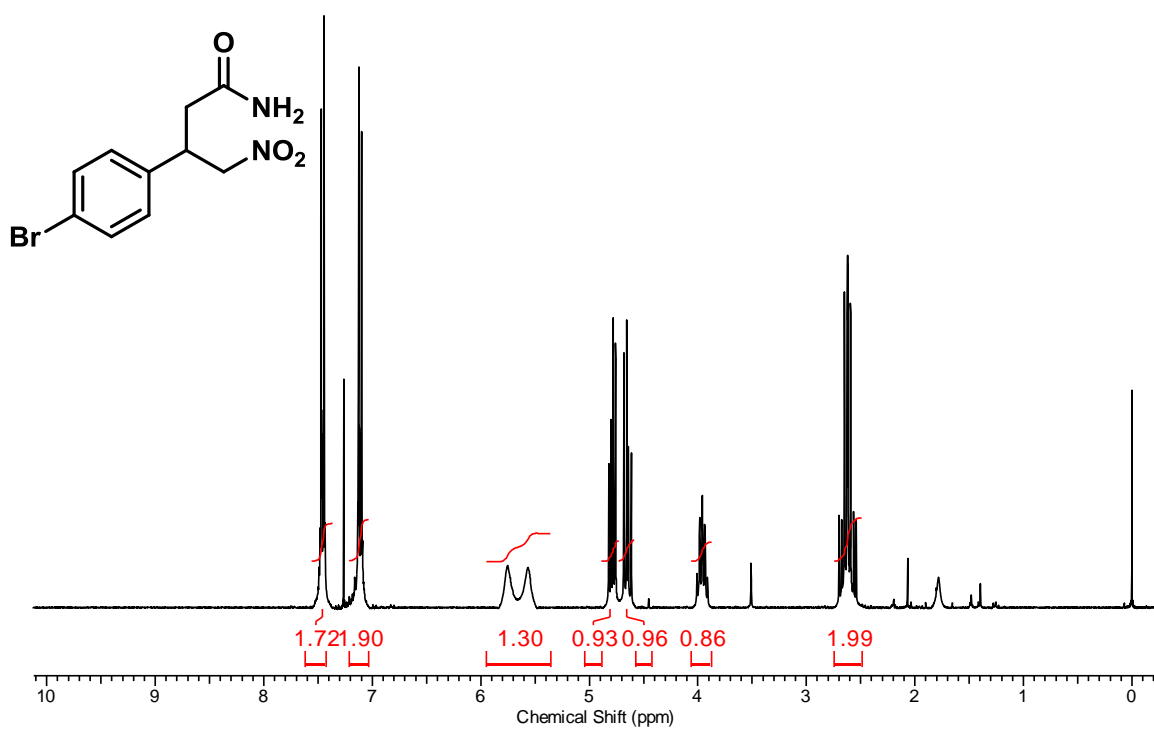
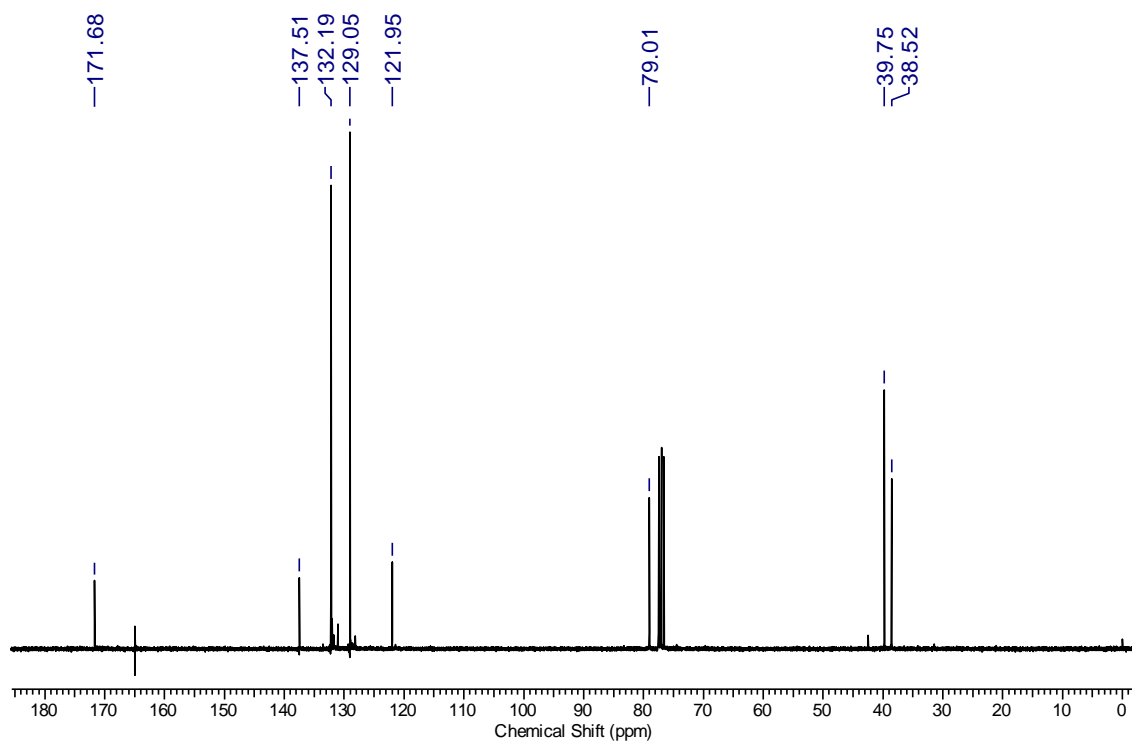
Espectro IV (NaCl) do composto **108g**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **108h**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **108h**

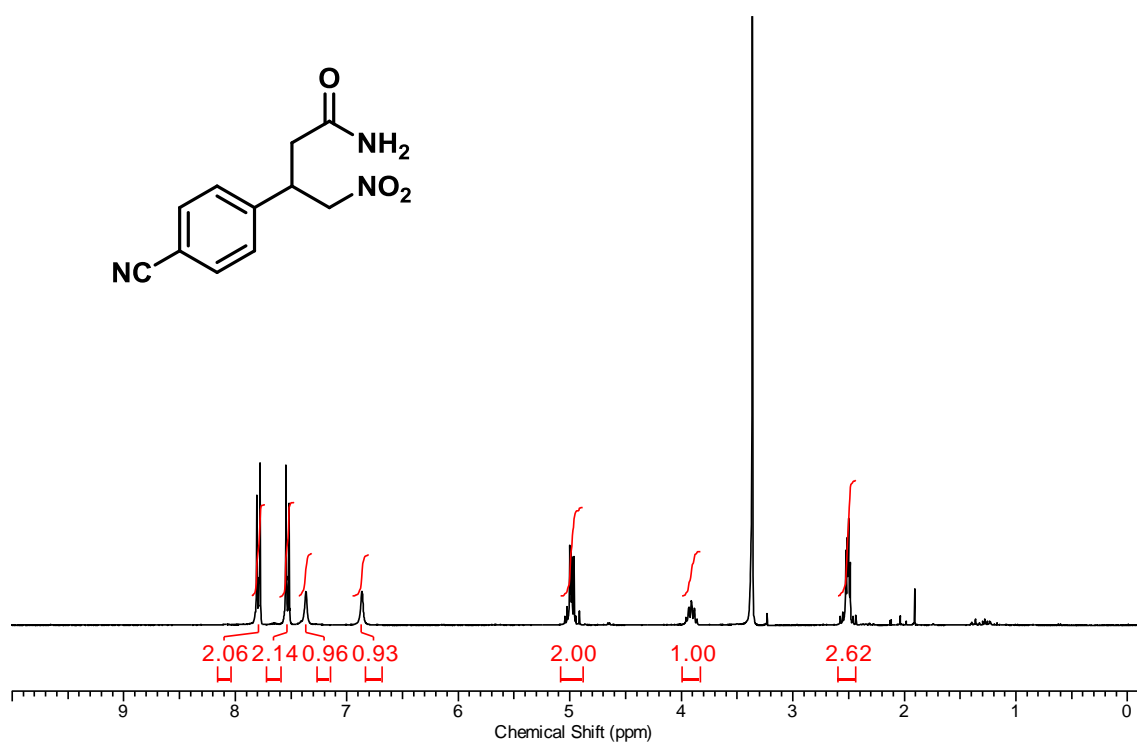
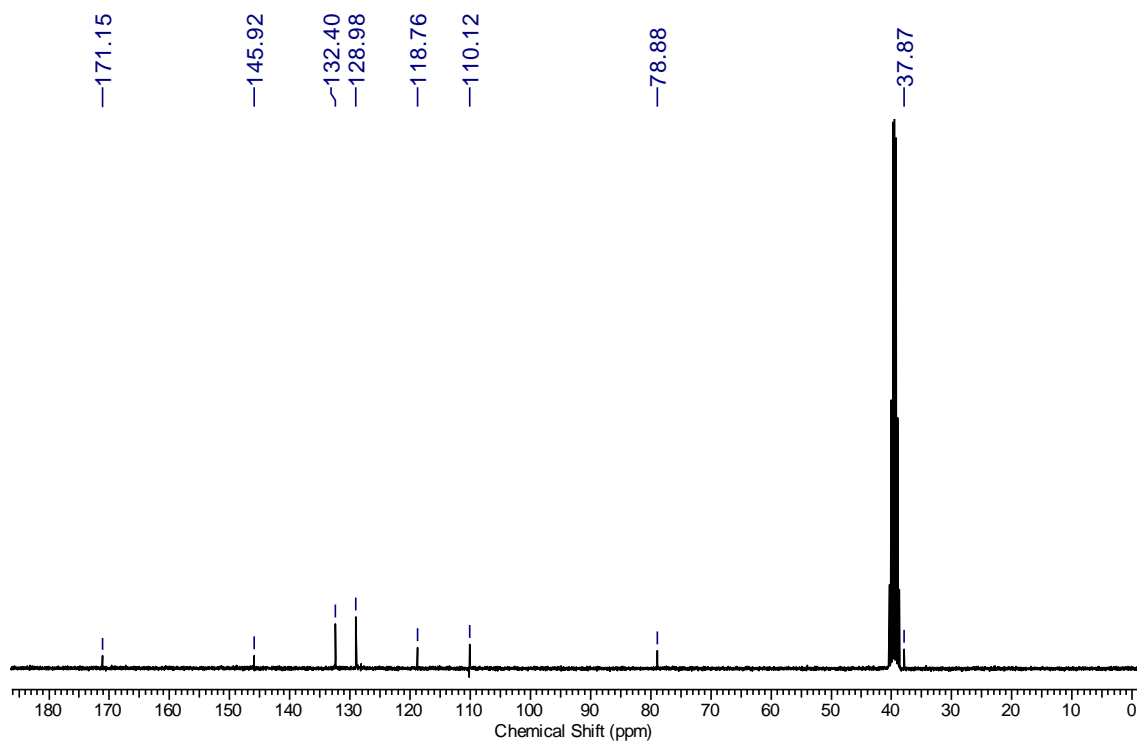
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108i**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **108i**

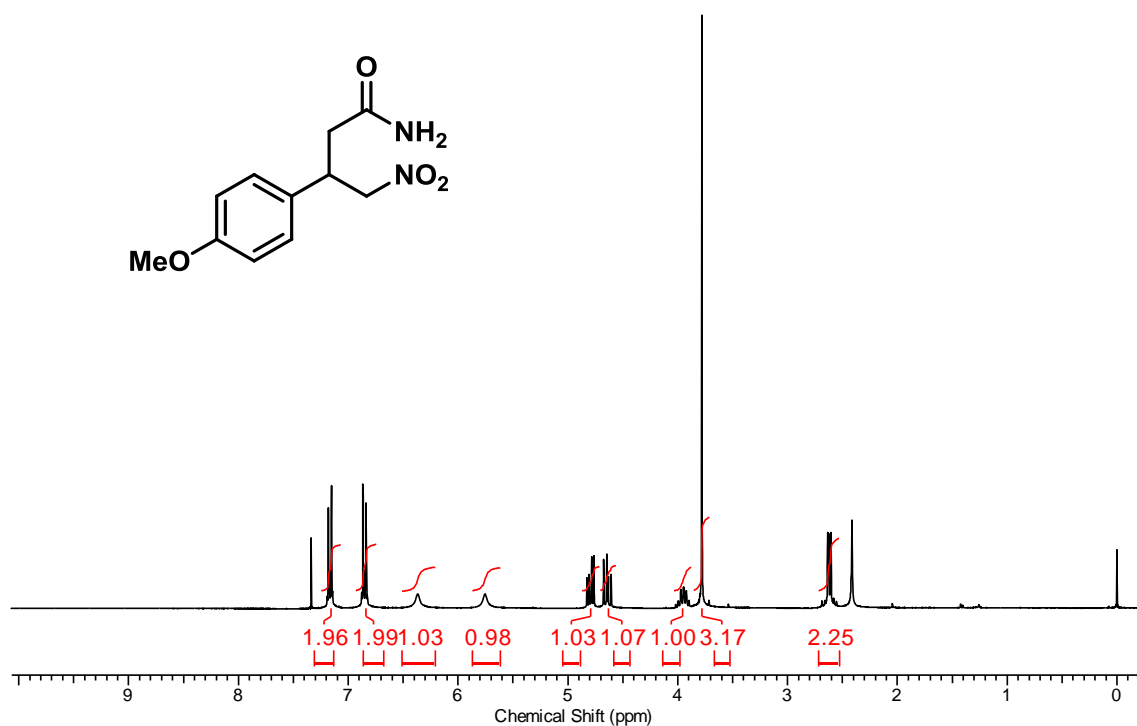
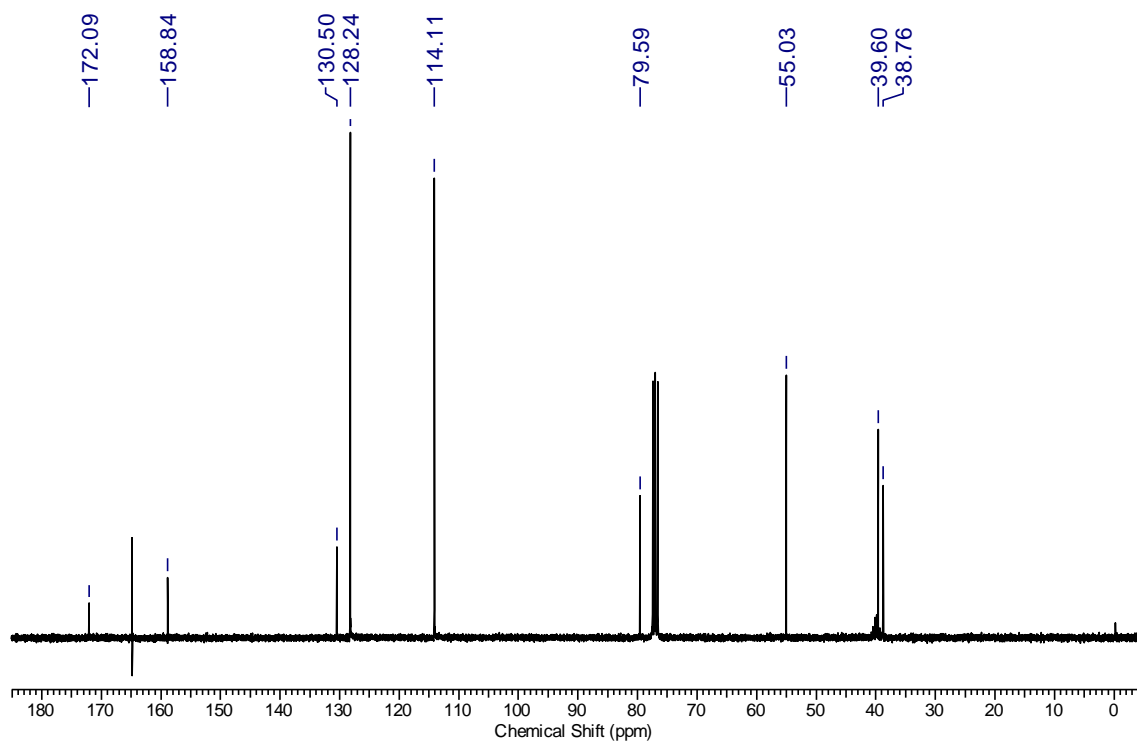
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109a**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109a**

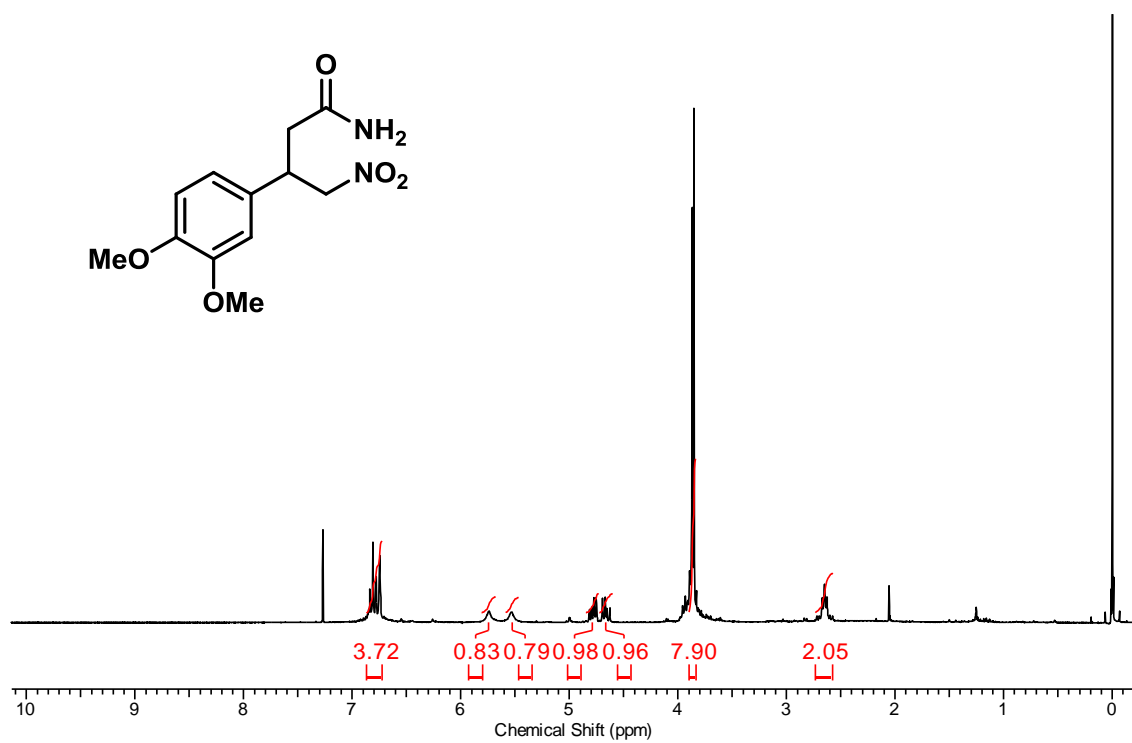
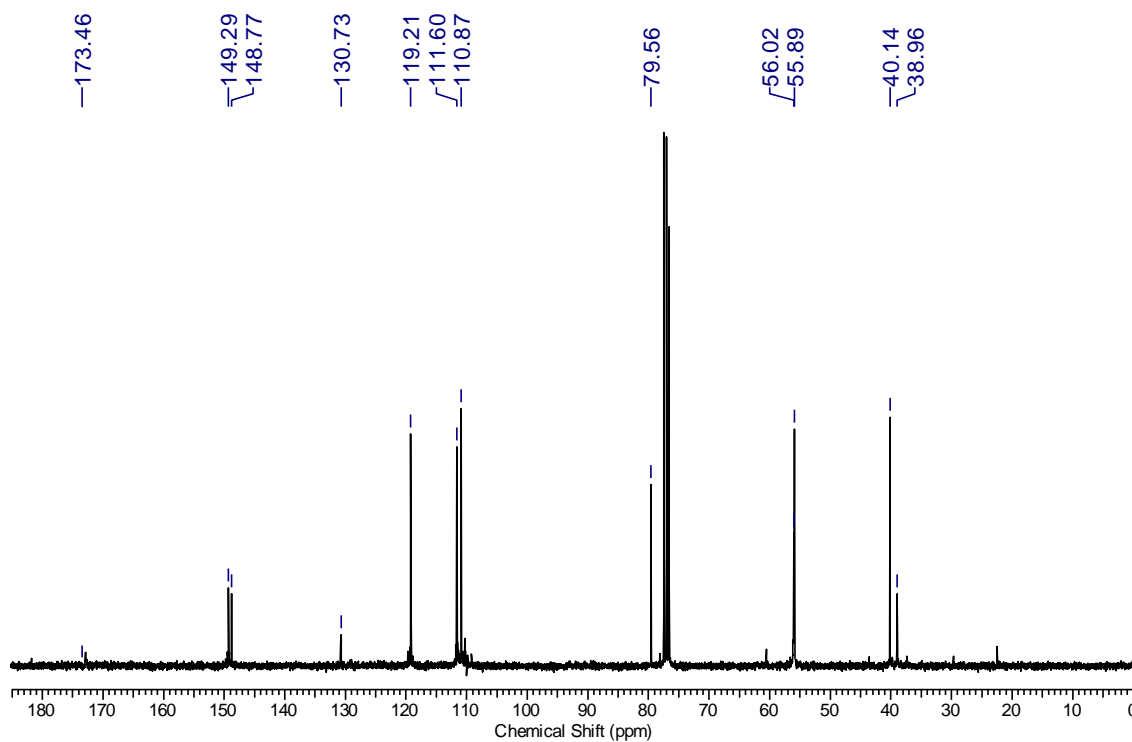
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109b**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109b**

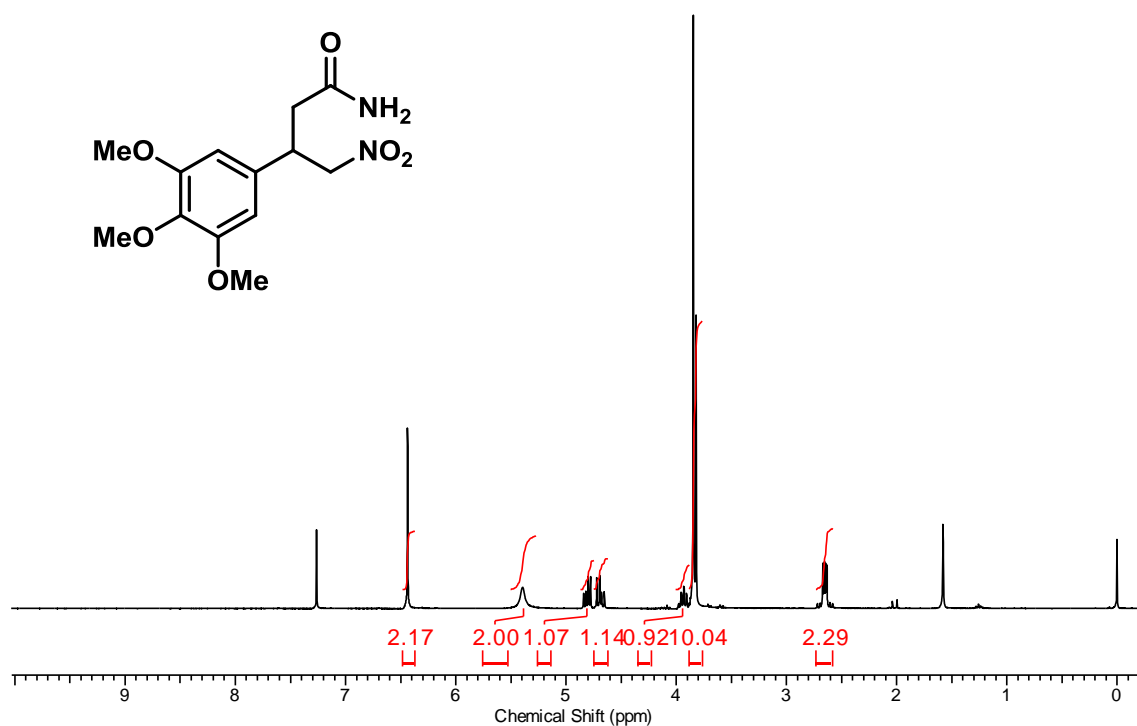
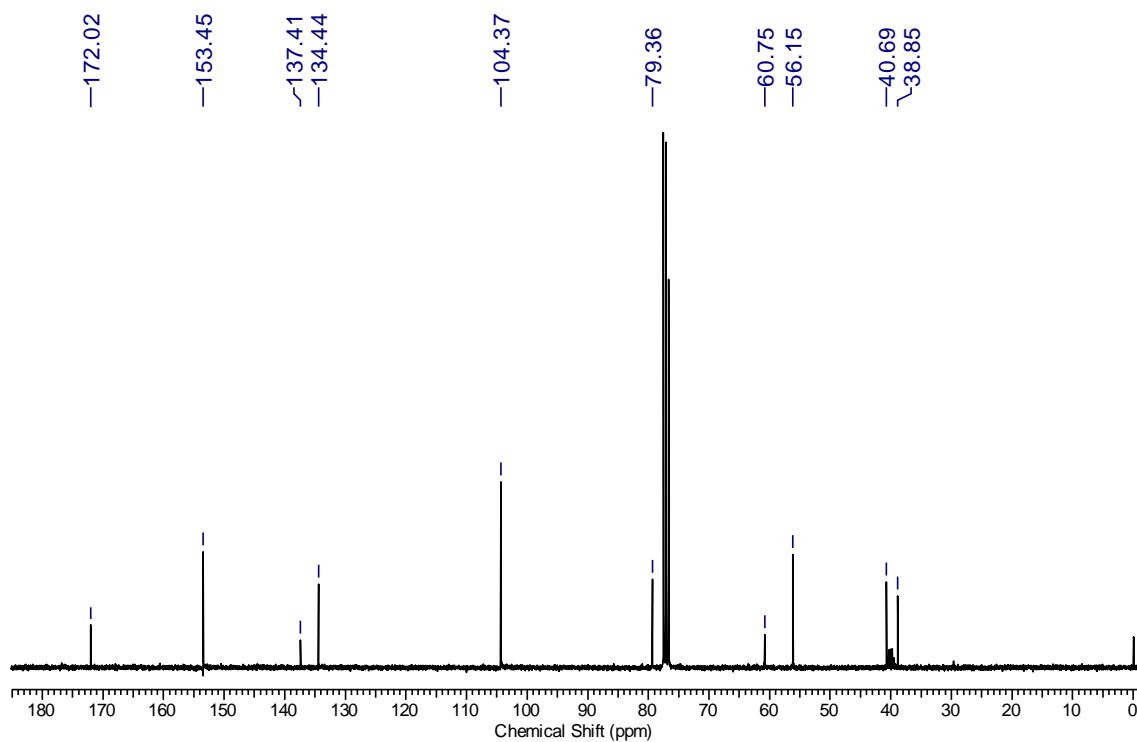
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109c**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109c**

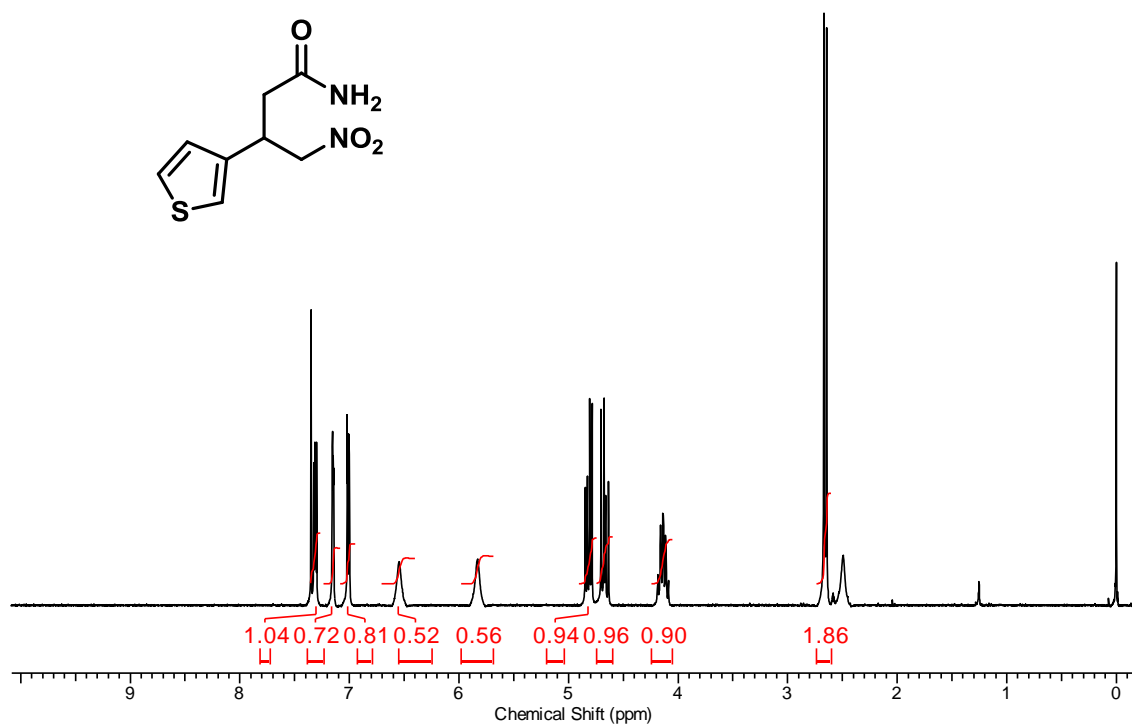
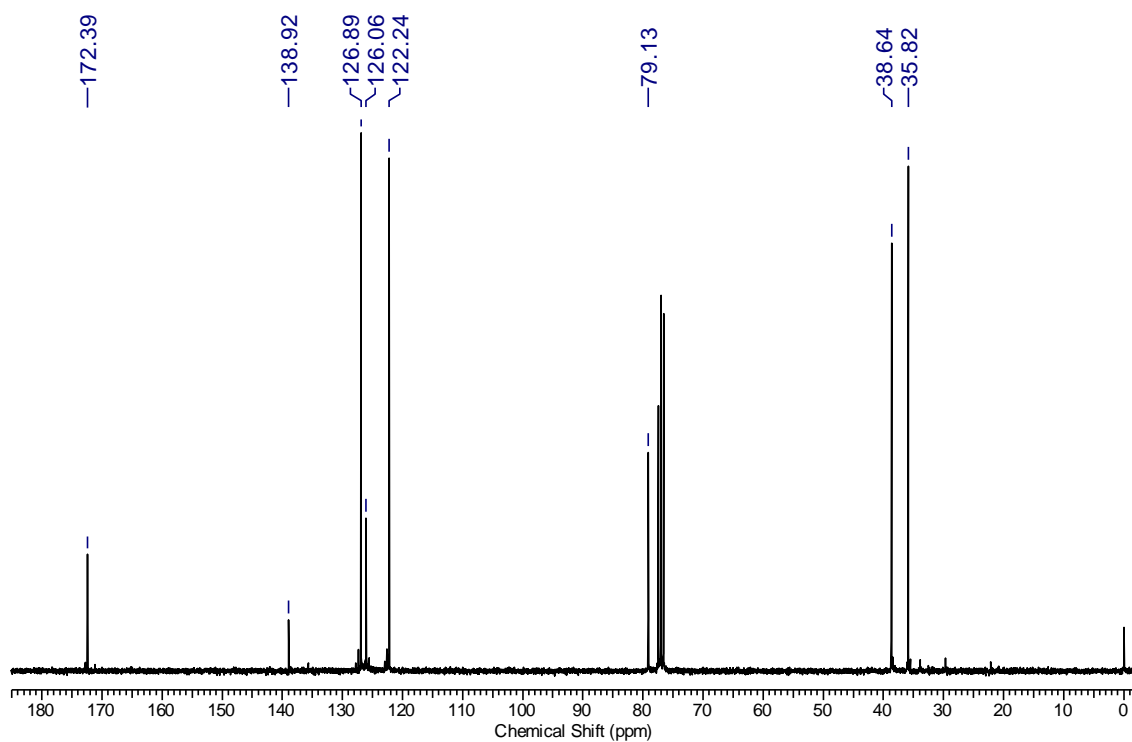


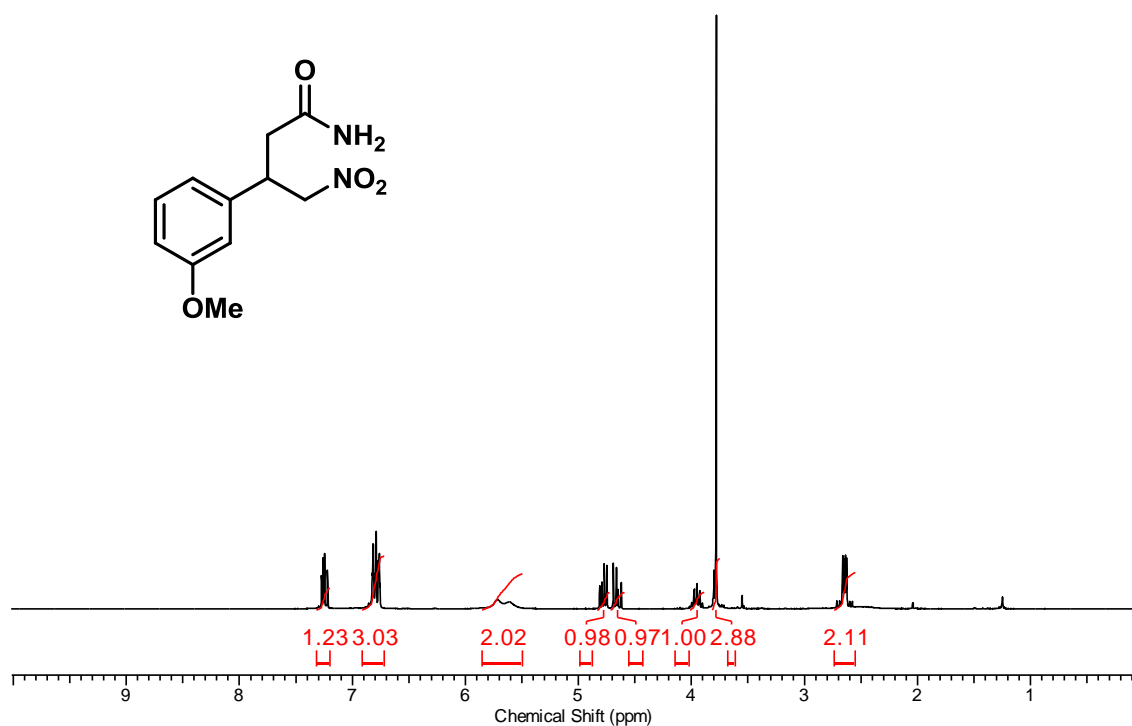
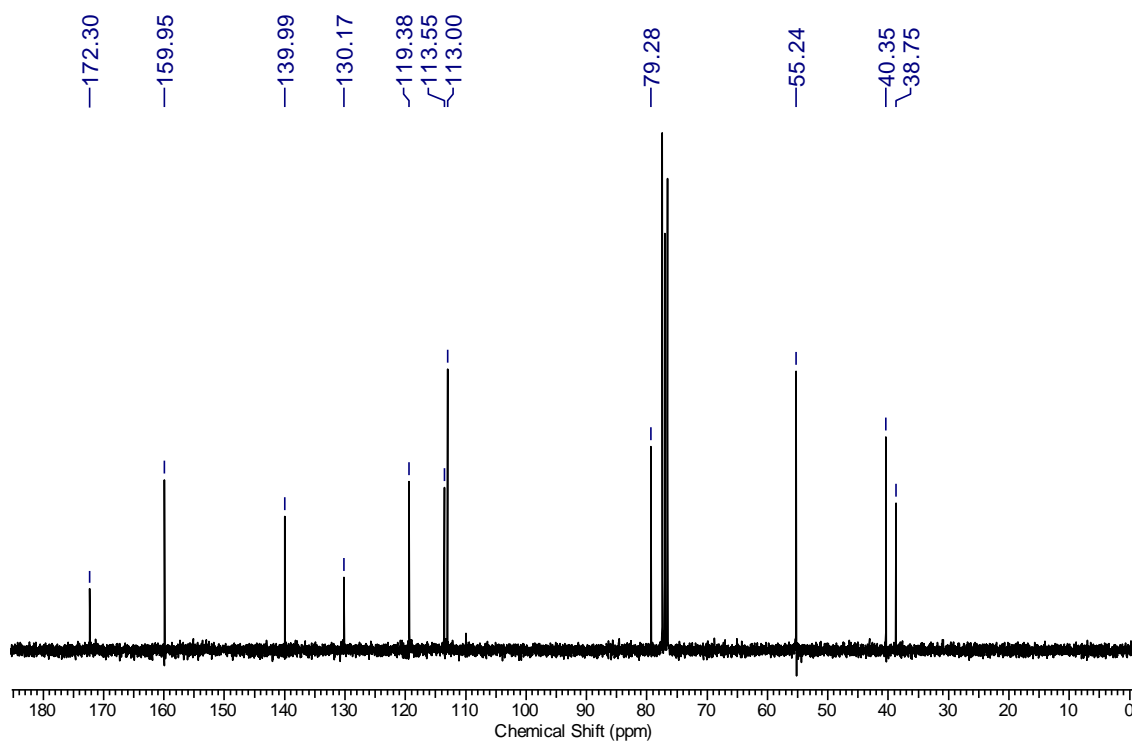
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **109d**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **109d**

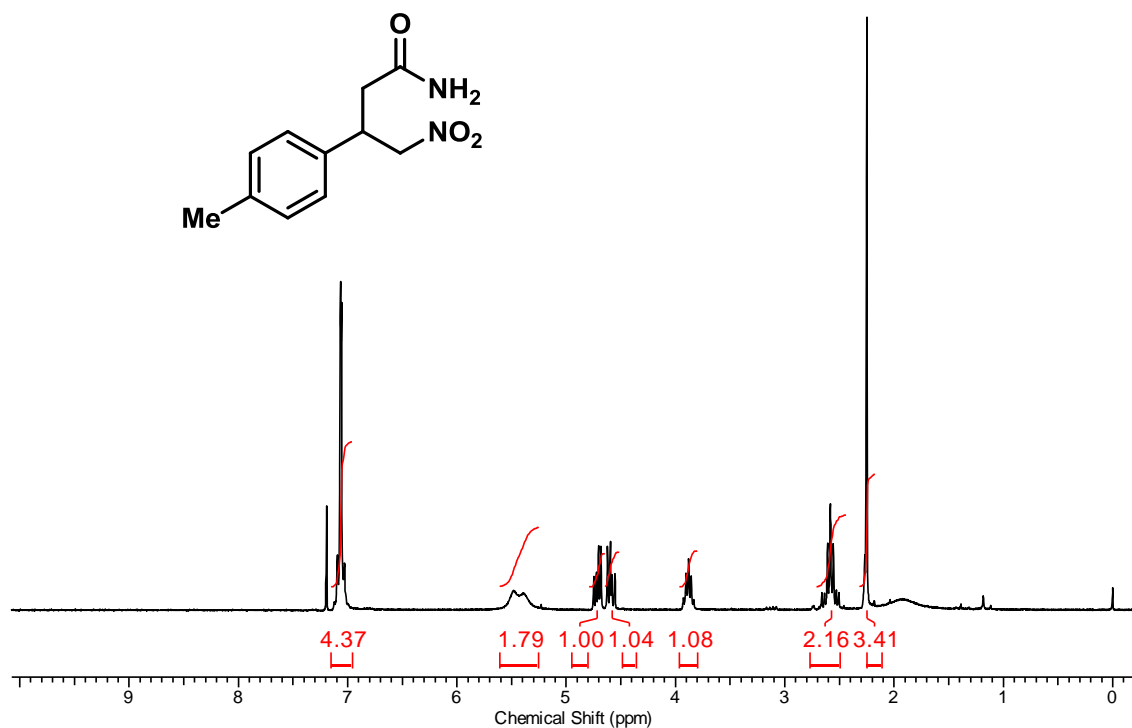
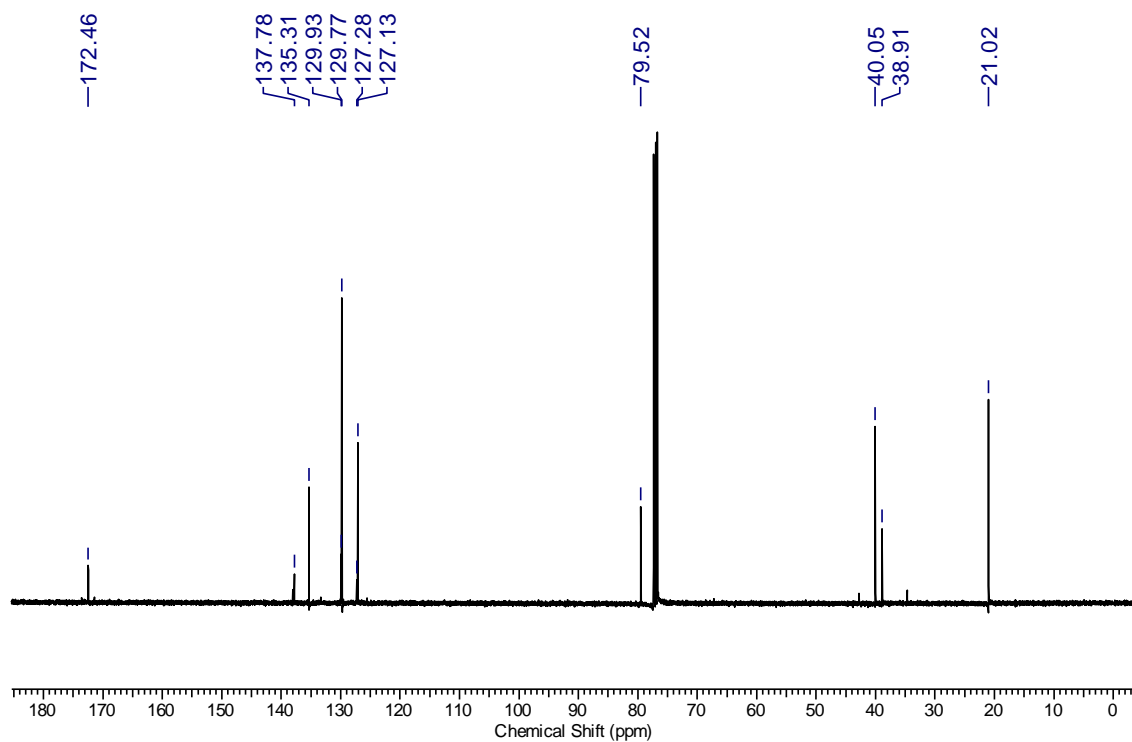
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109e**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109e**

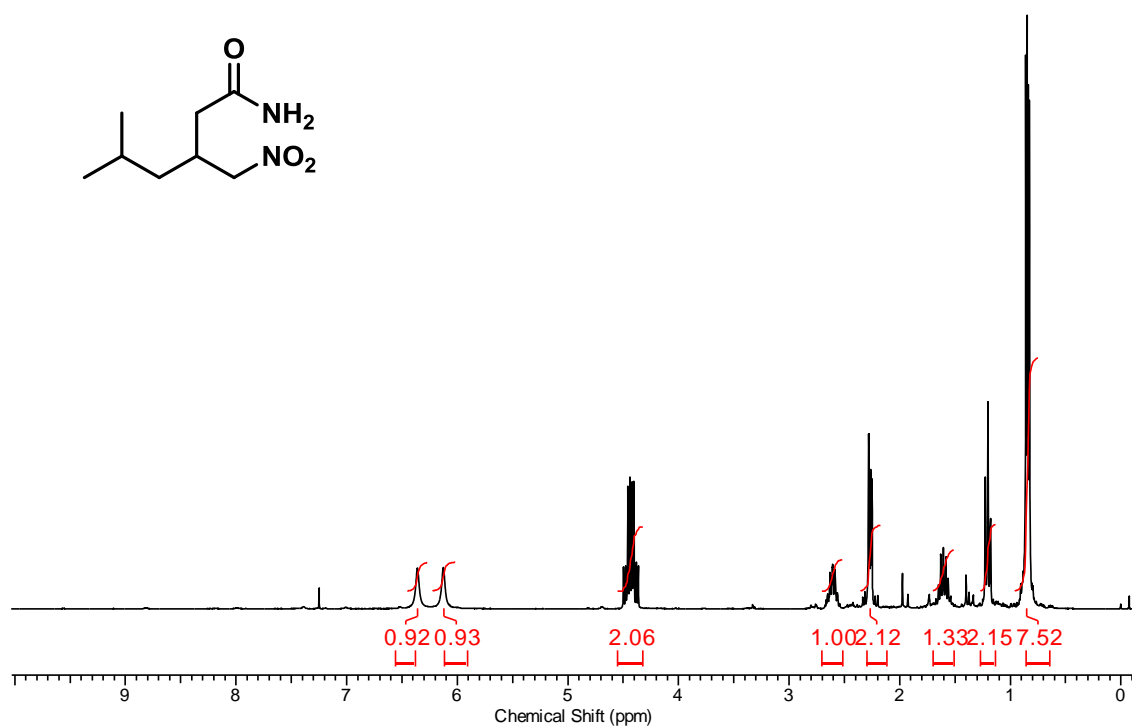
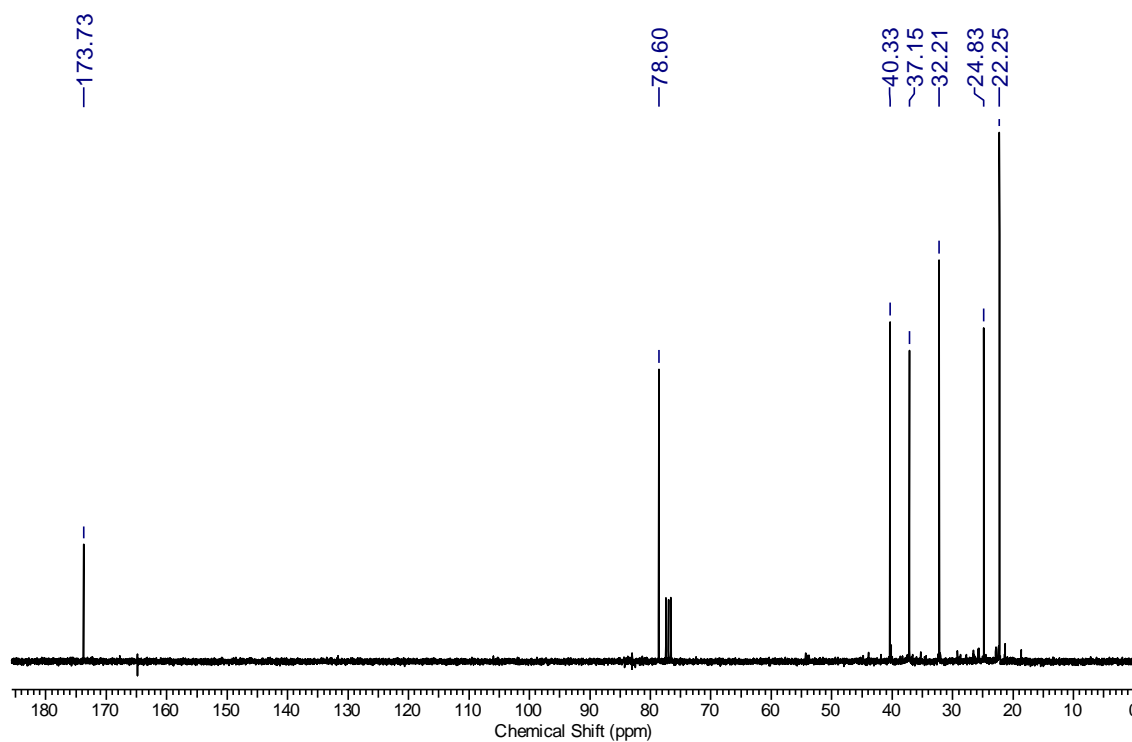
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109f**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109f**

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109g**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109g**

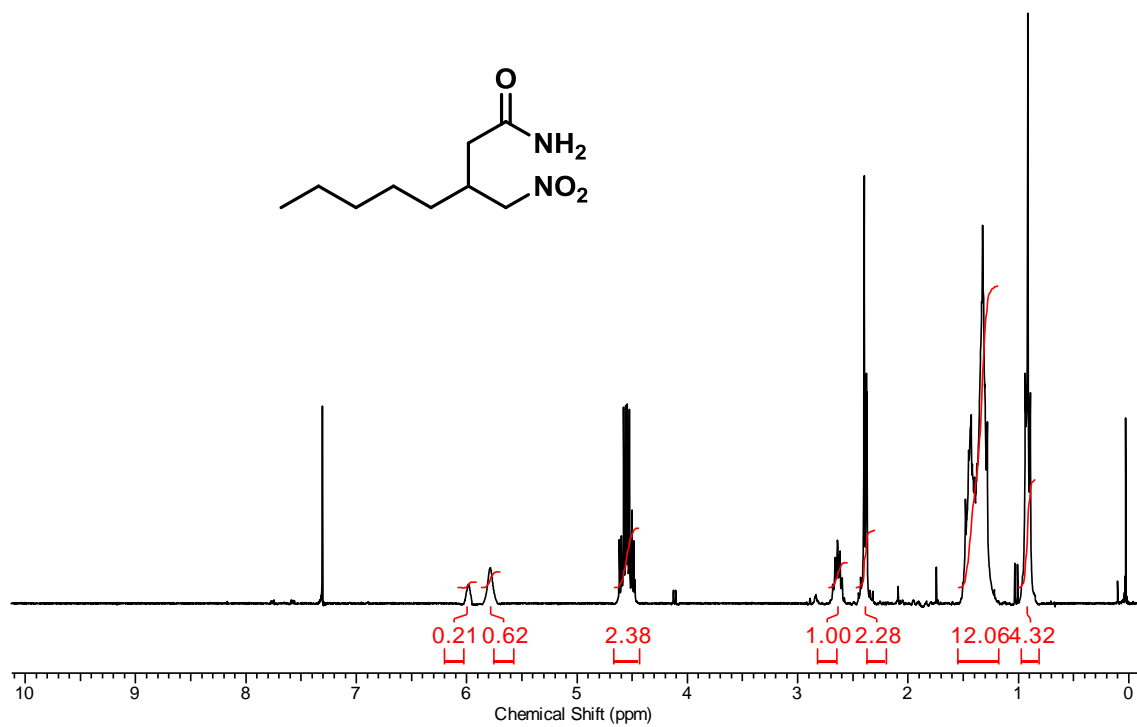
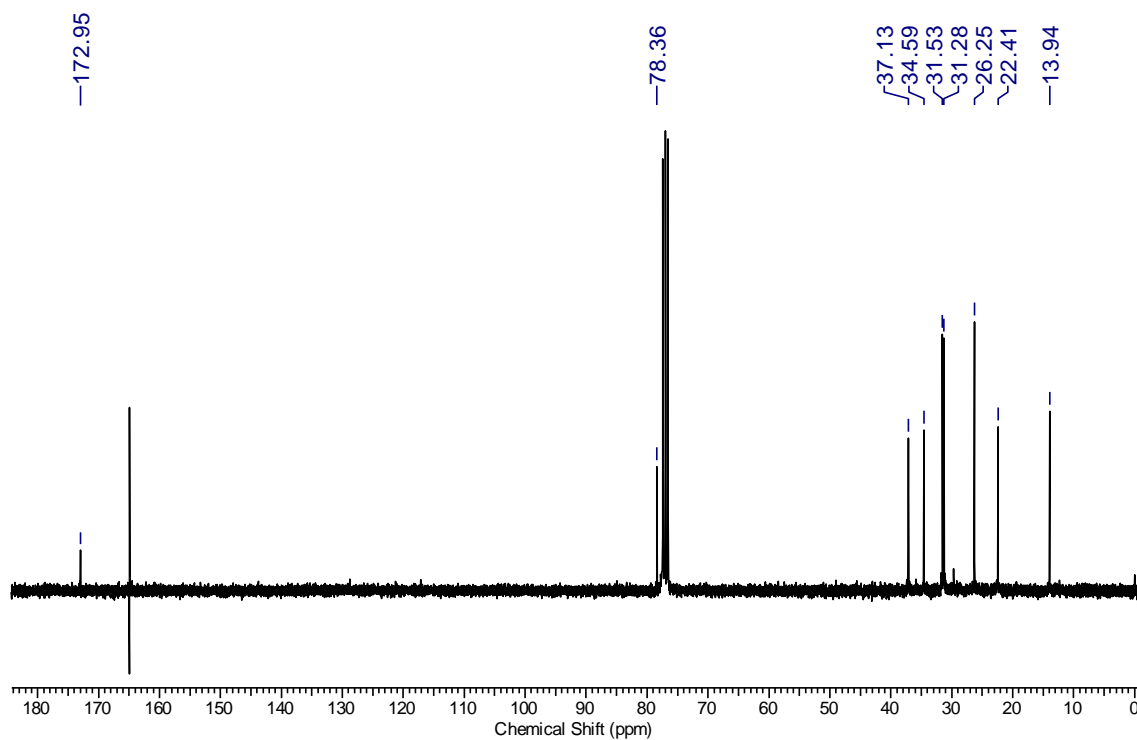
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109h**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109h**

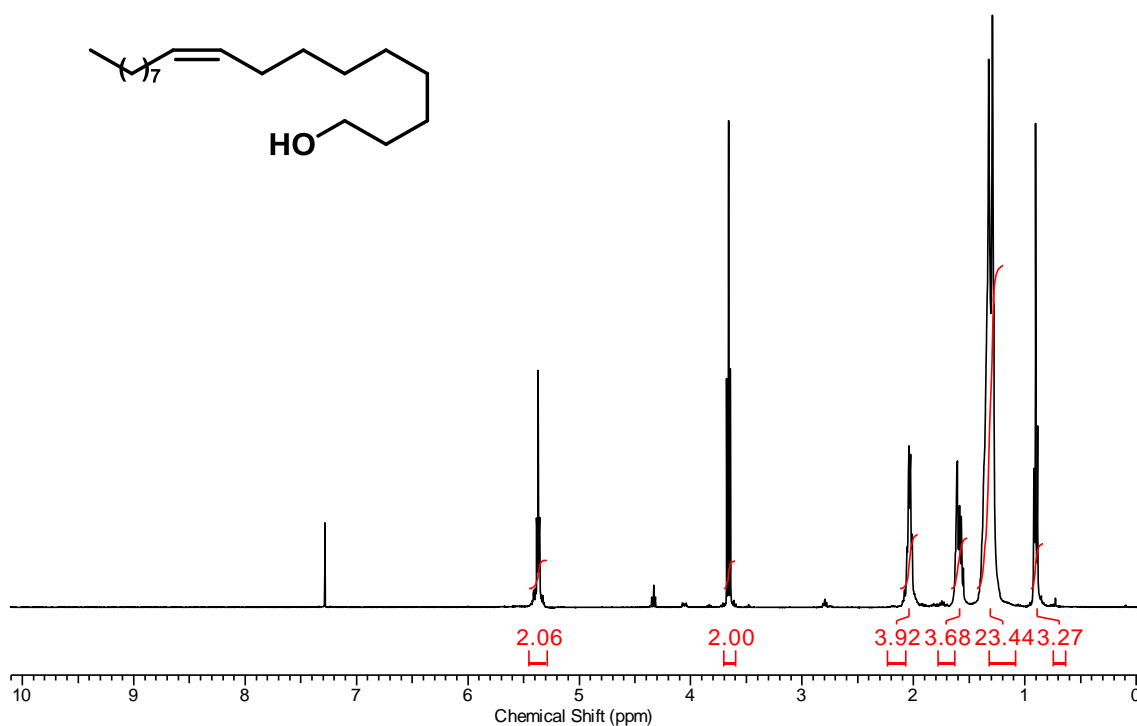
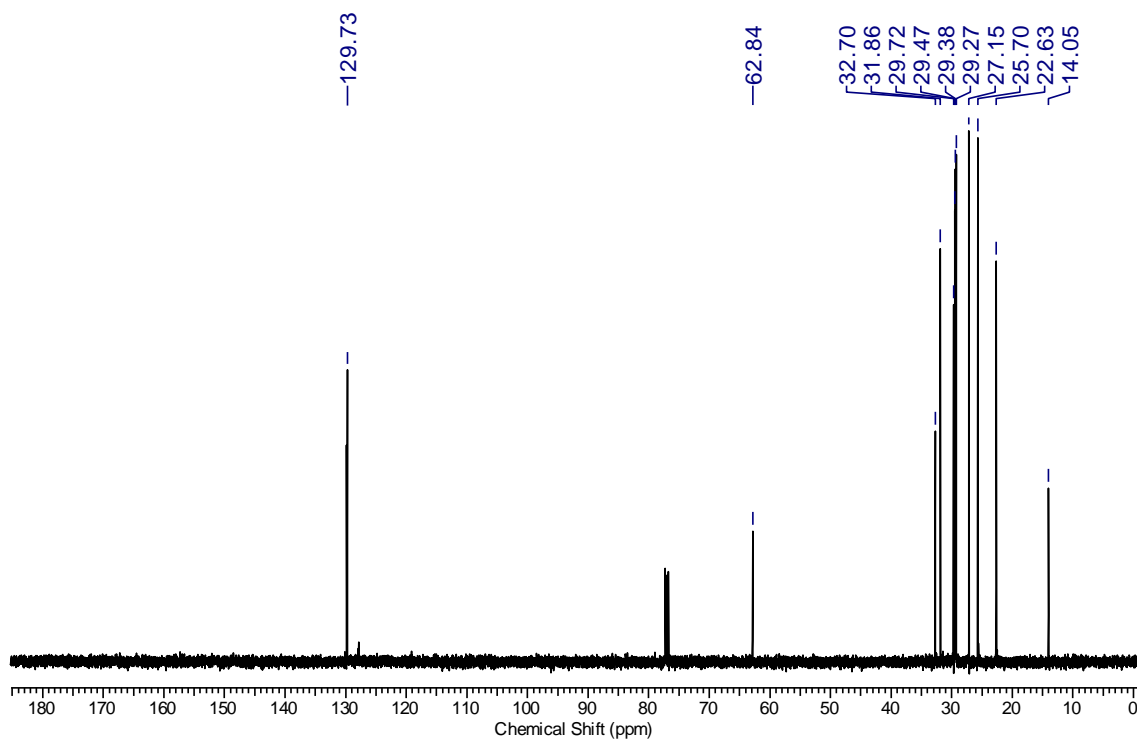
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109i**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109i**

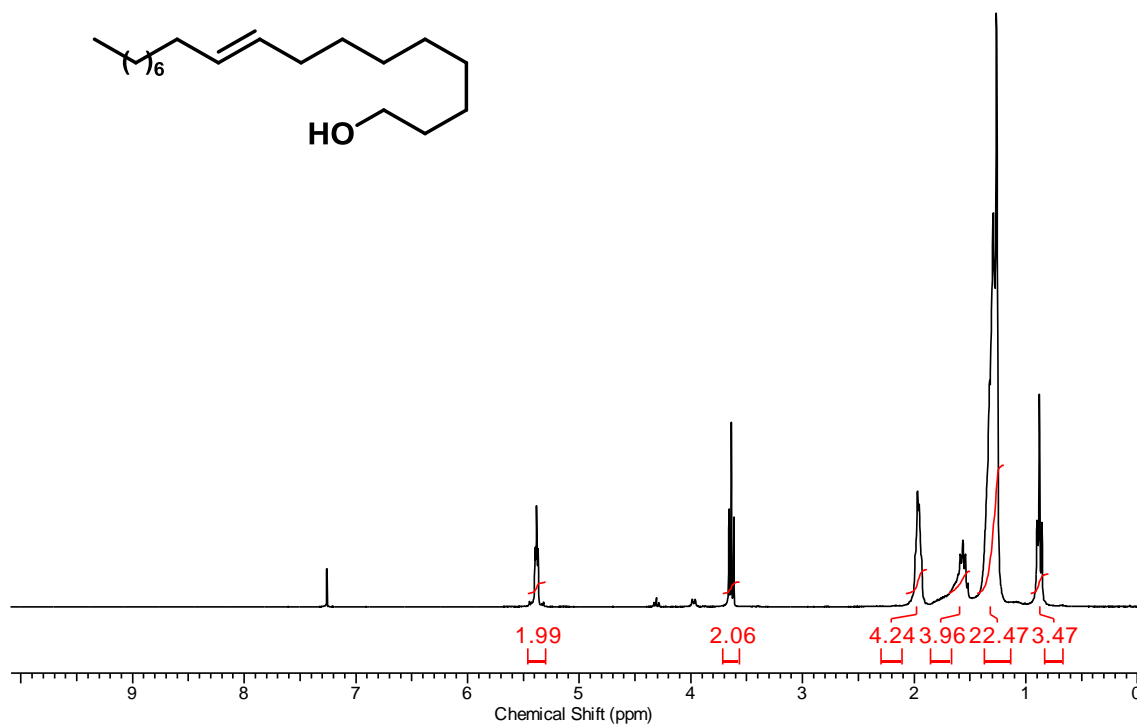
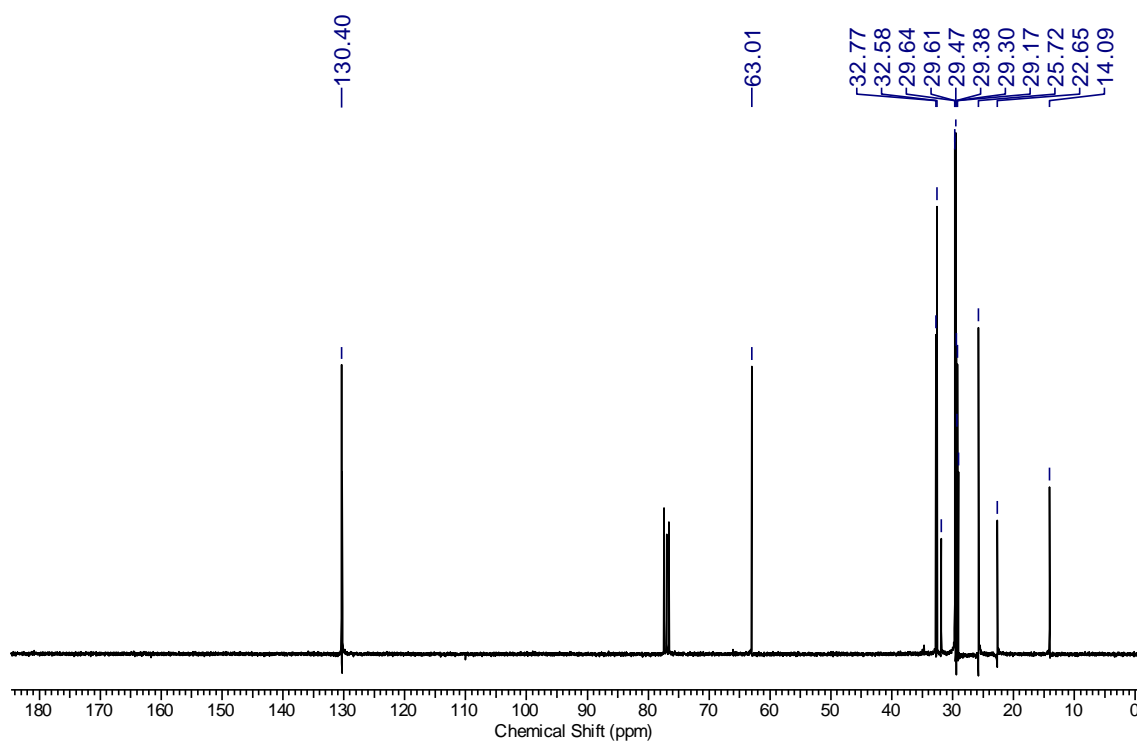
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109i**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109j**

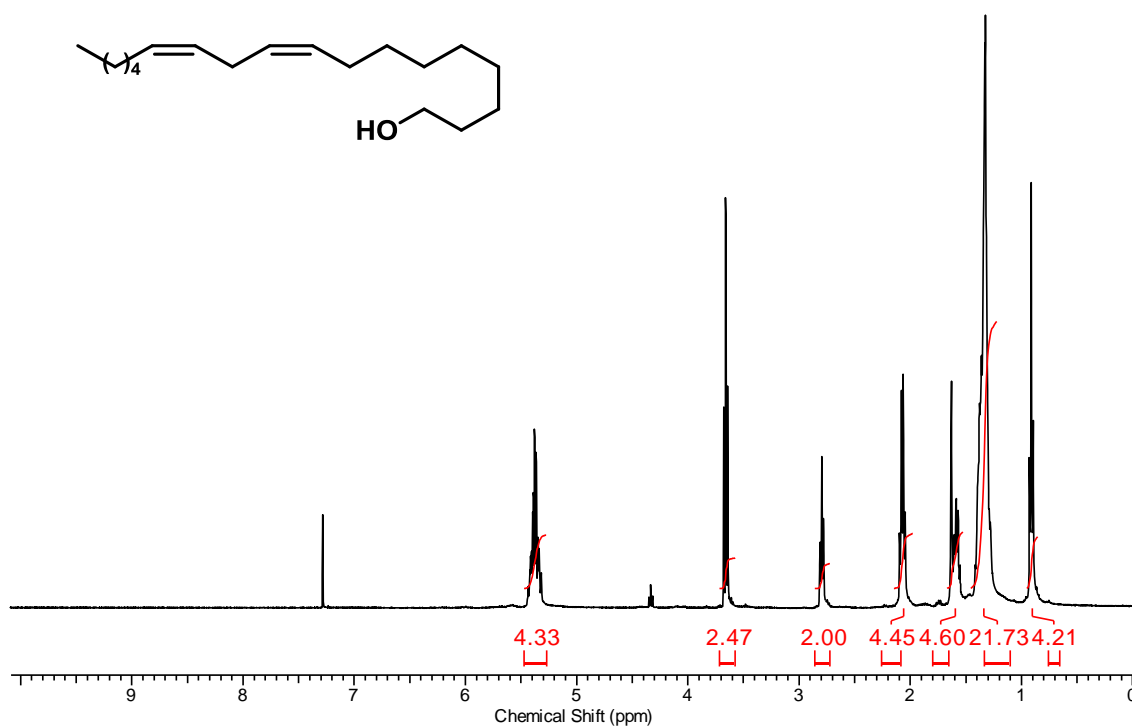
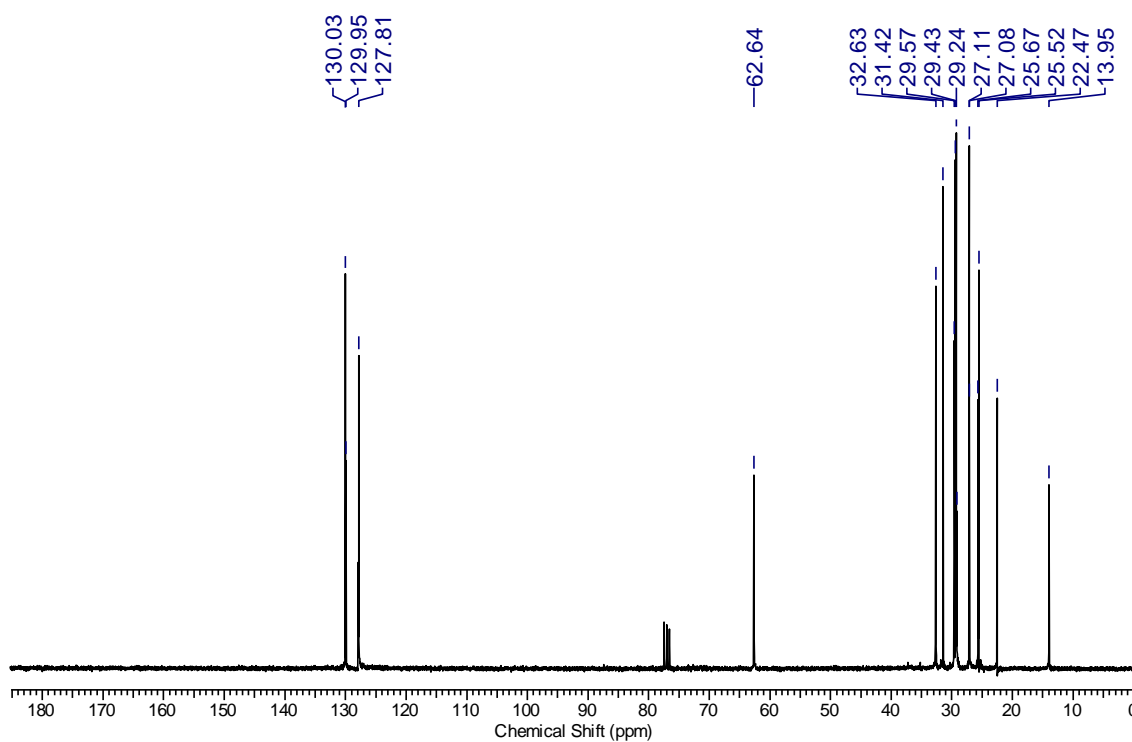
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109k**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109k**

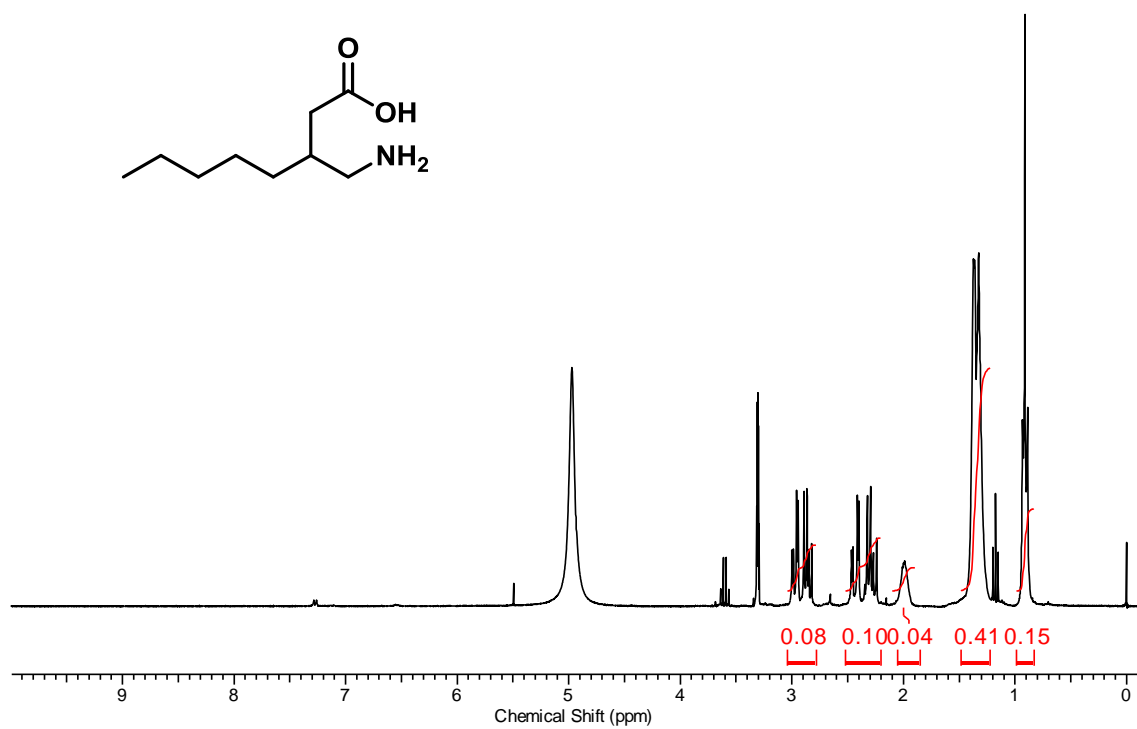
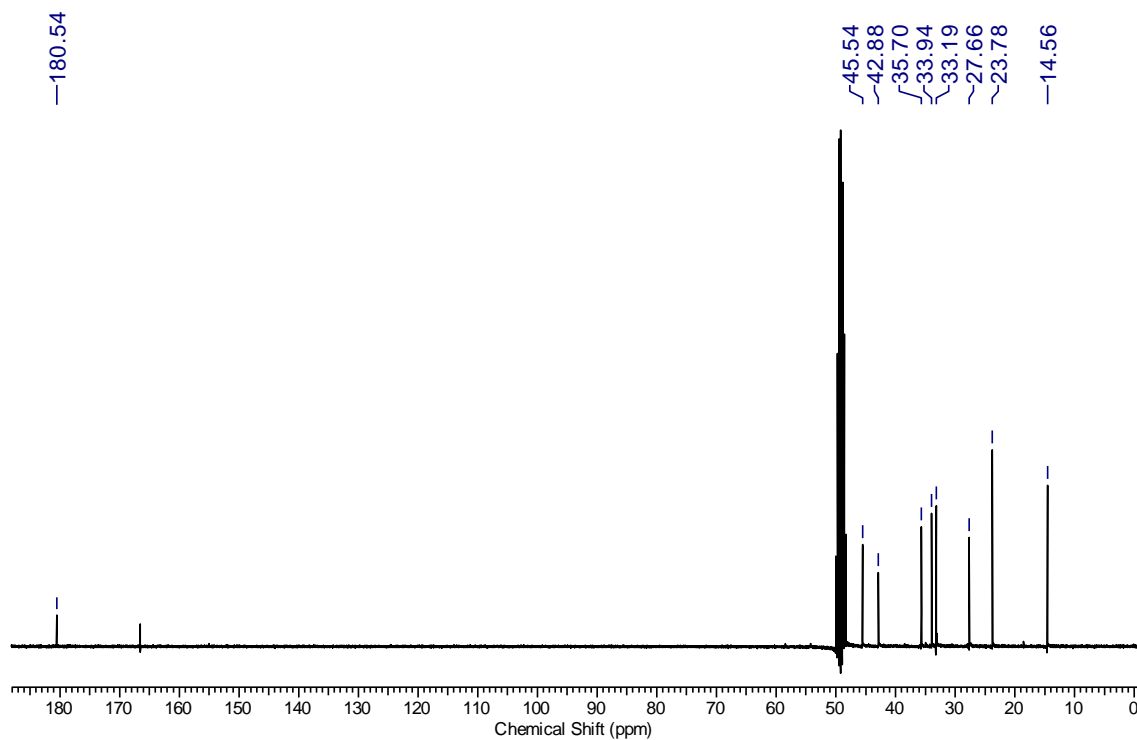


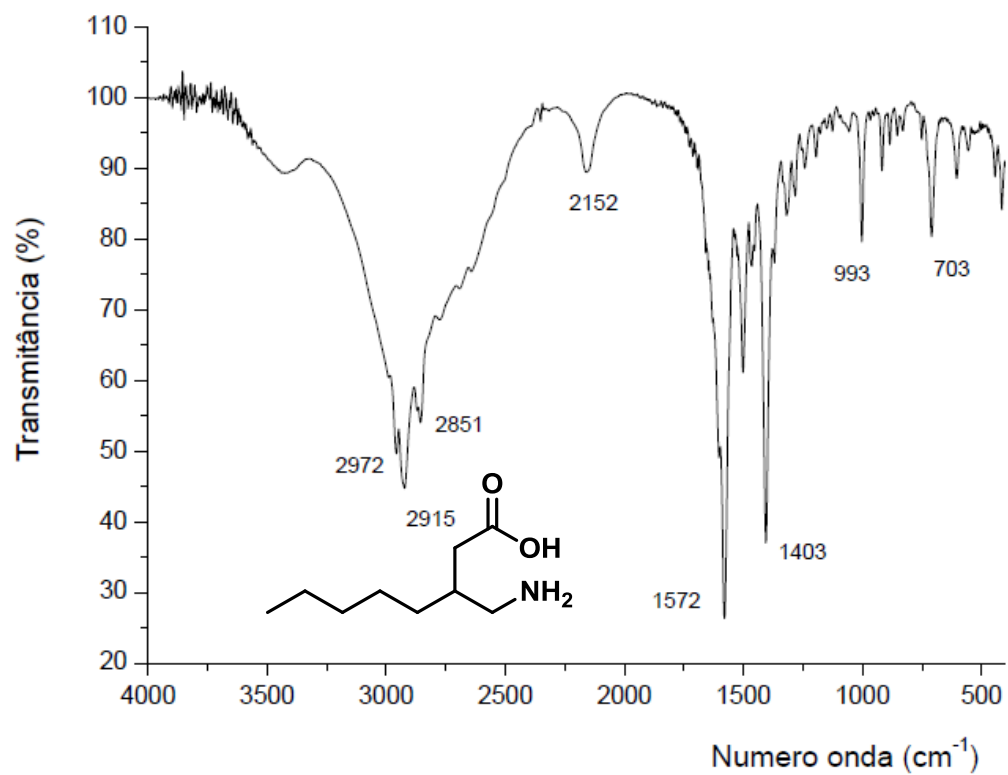
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109I**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **109I**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **150h**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **150h**

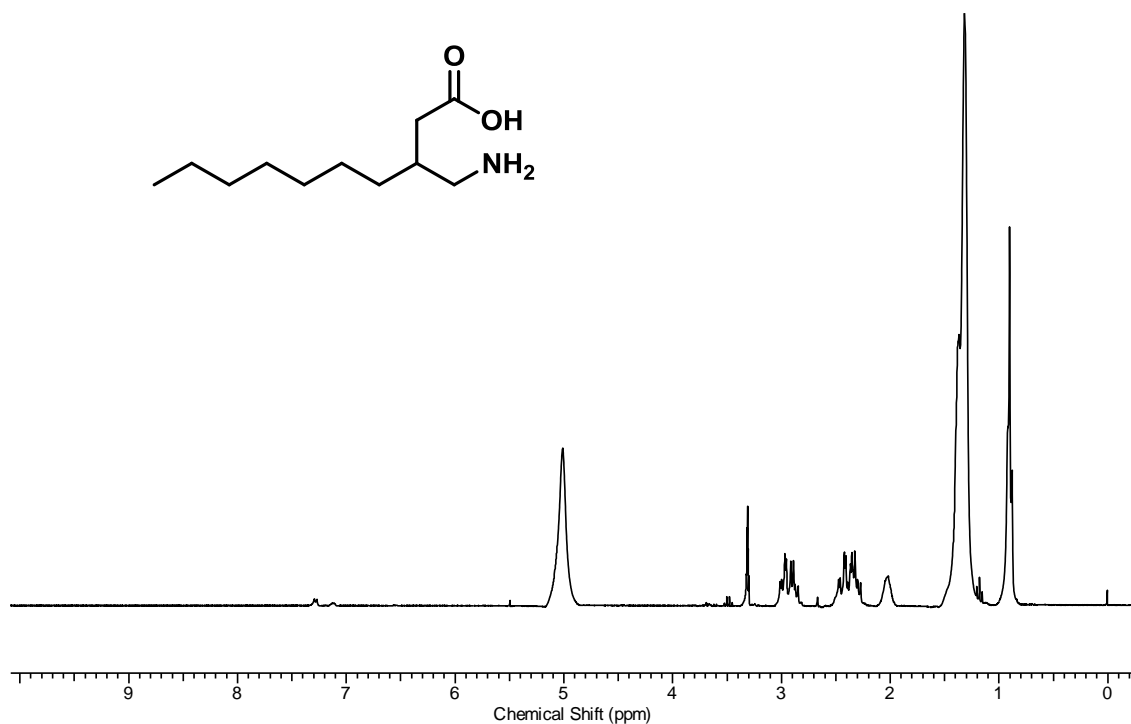
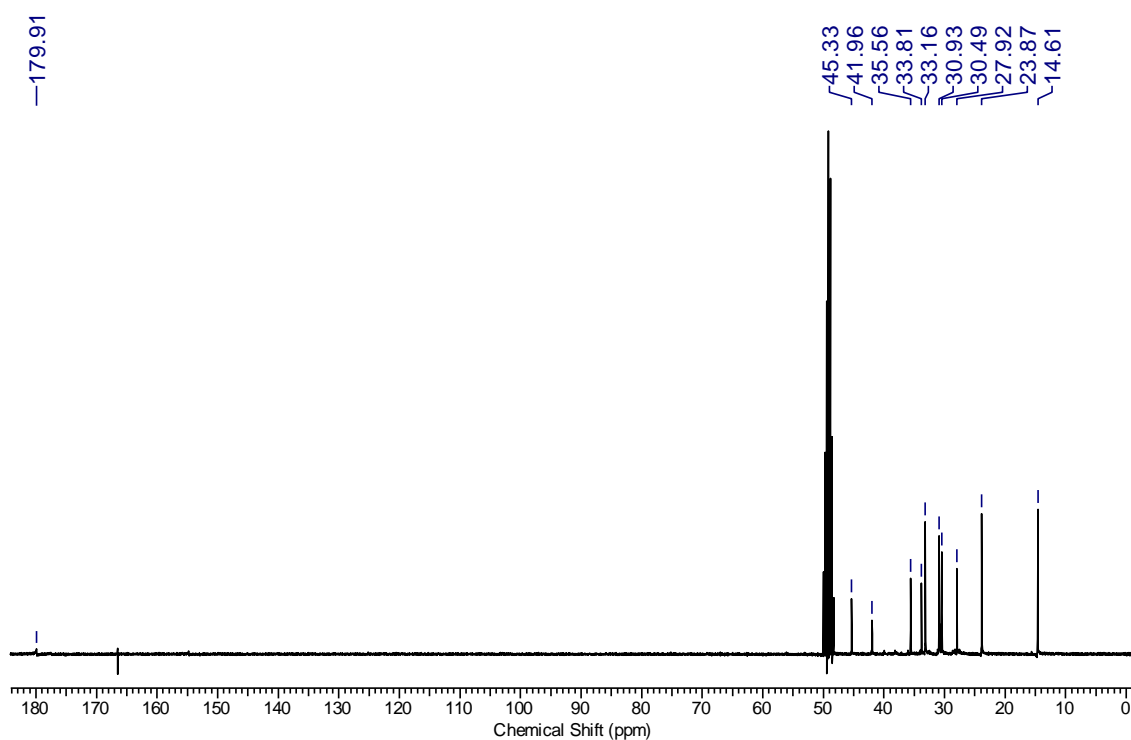
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **150i**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **150i**

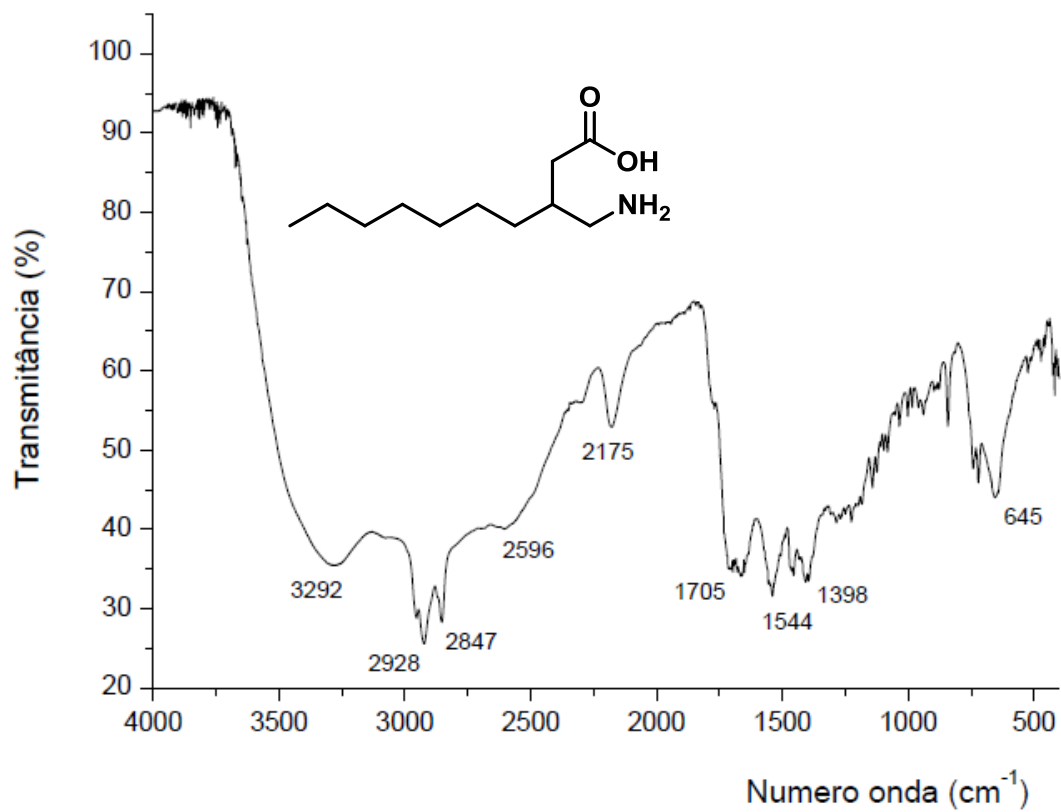
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **150j**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **150j**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, MeOH- $d_4$ ) do composto **152**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, MeOH- $d_4$ ) do composto **152**

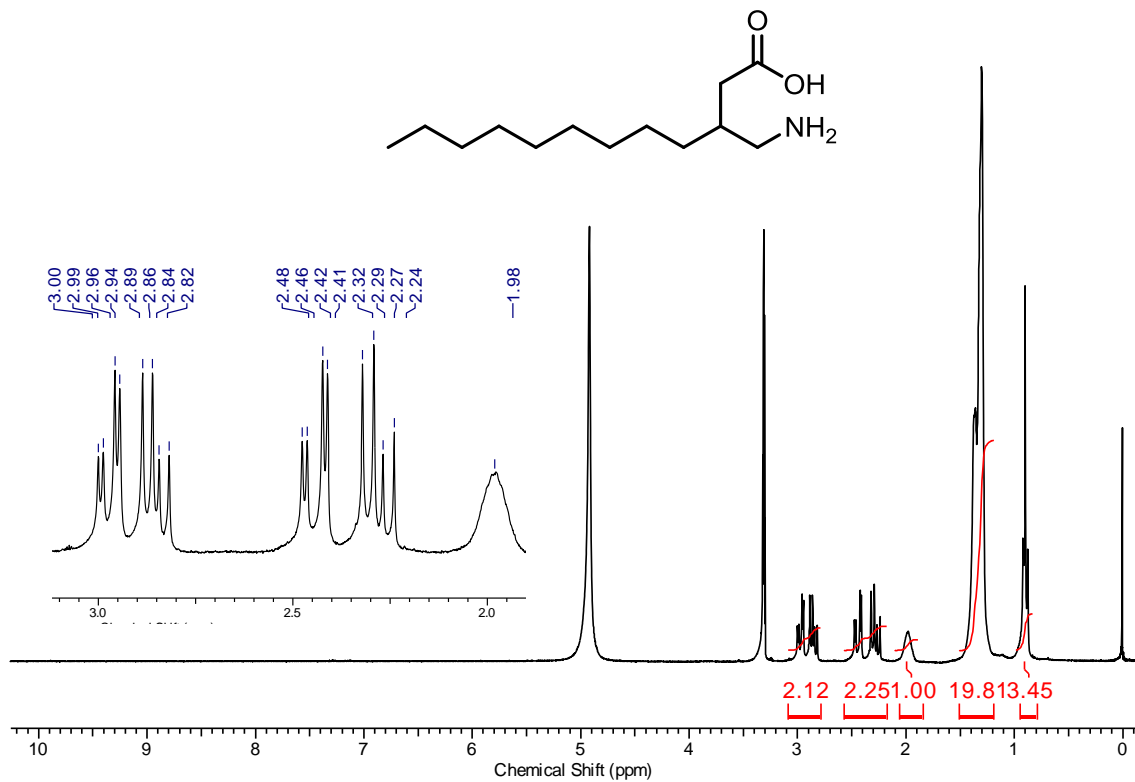
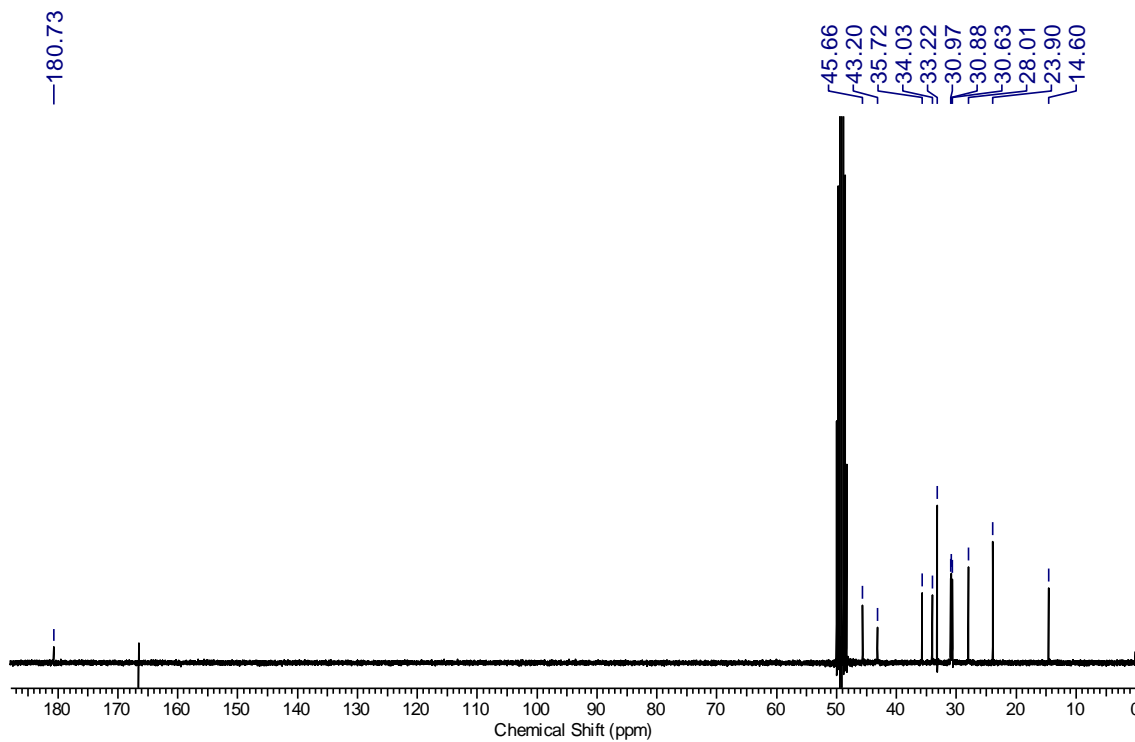


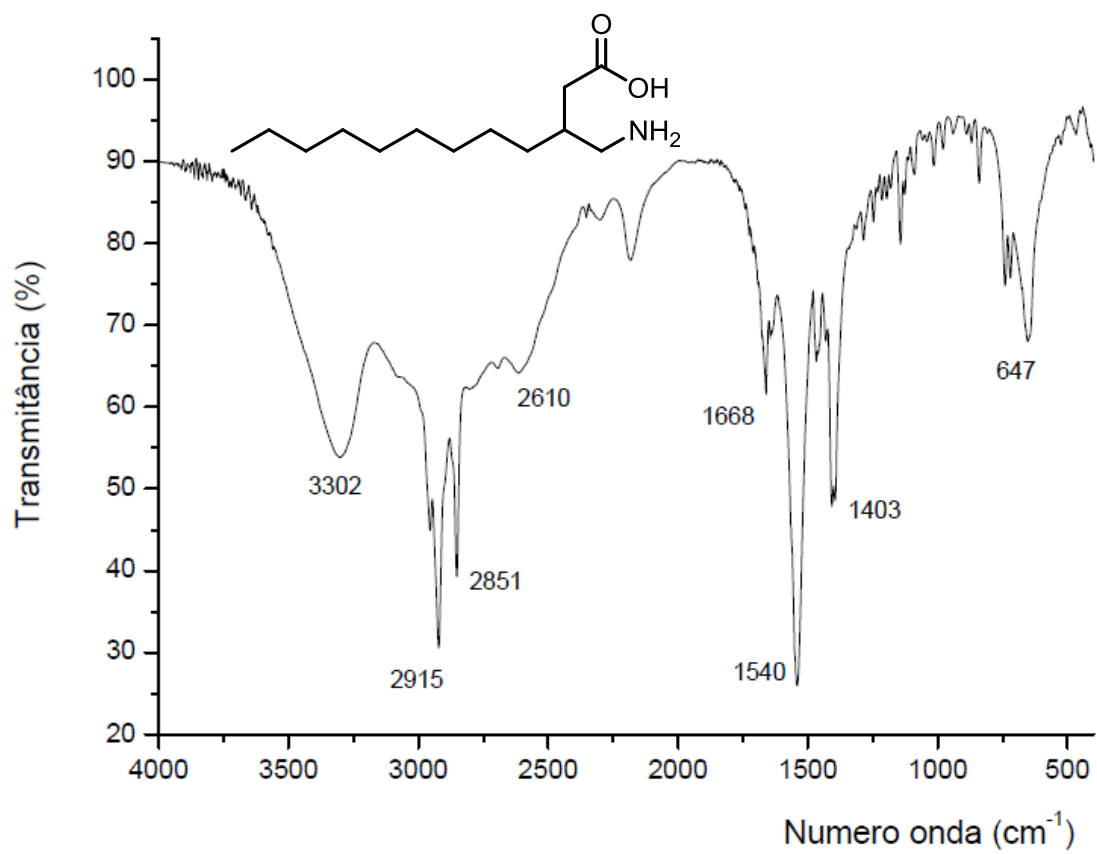
IV (KBr) do composto 152

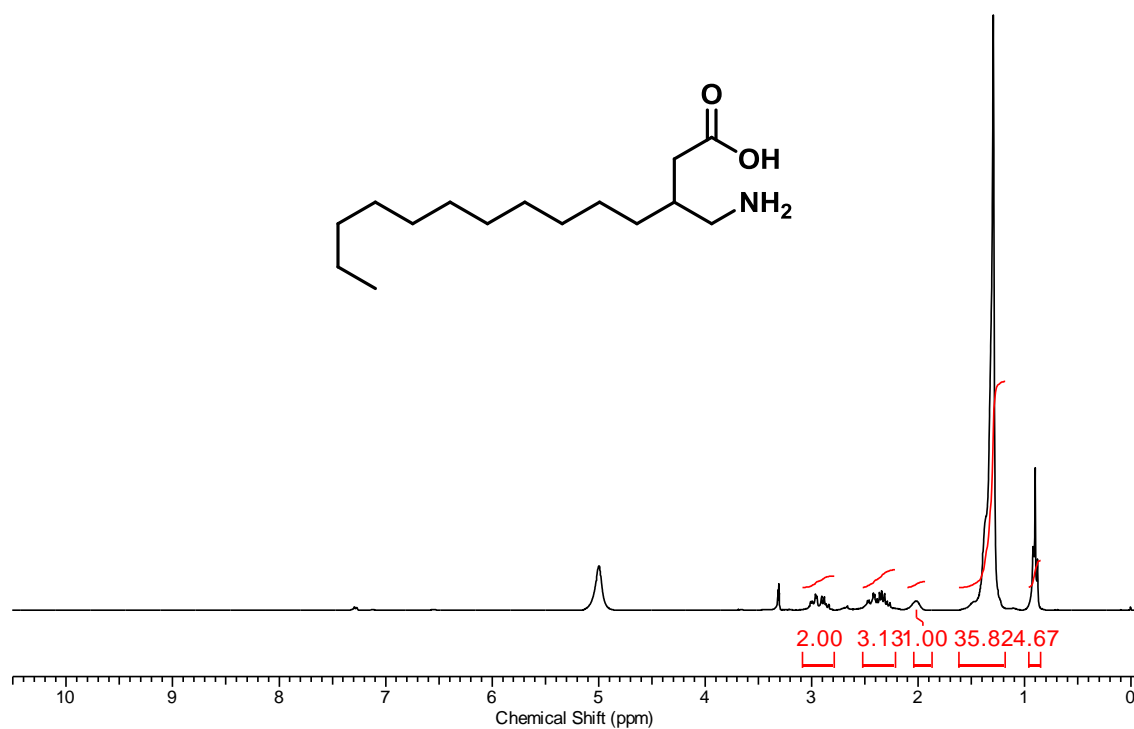
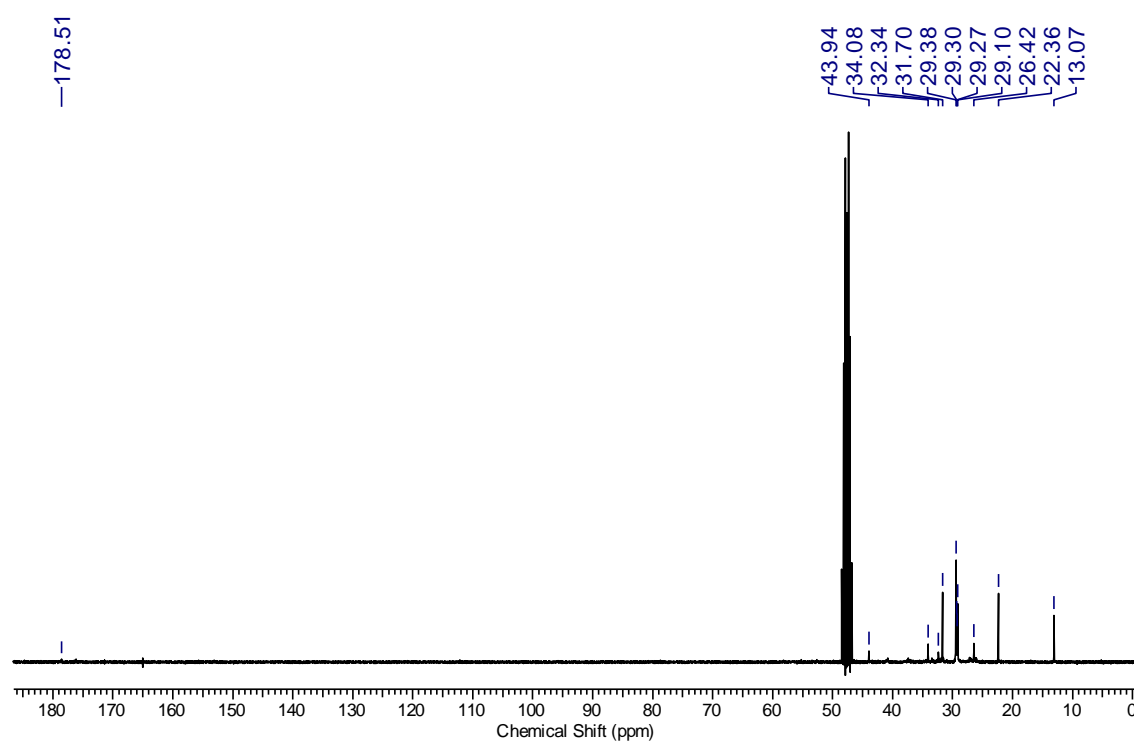
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) do composto **153**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) do composto **153**

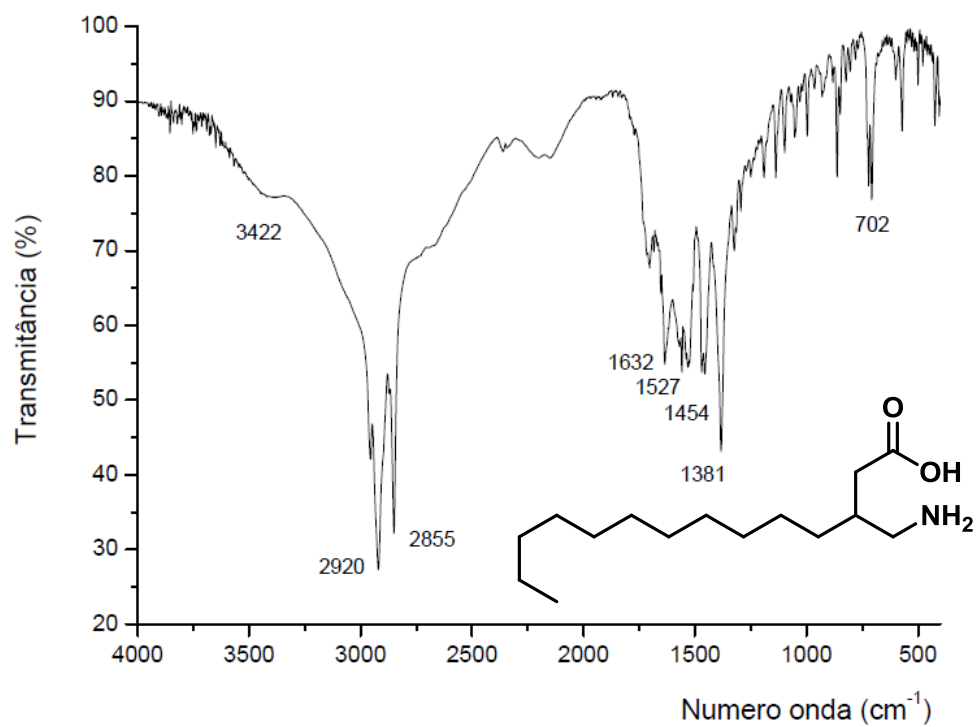
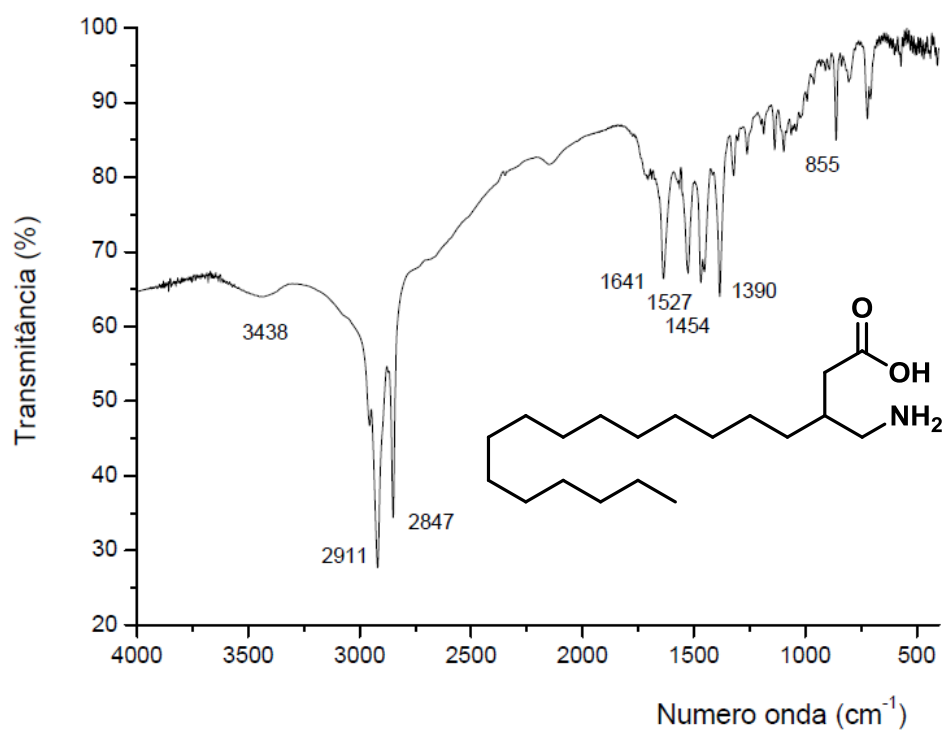
IV (KBr) do composto **153**

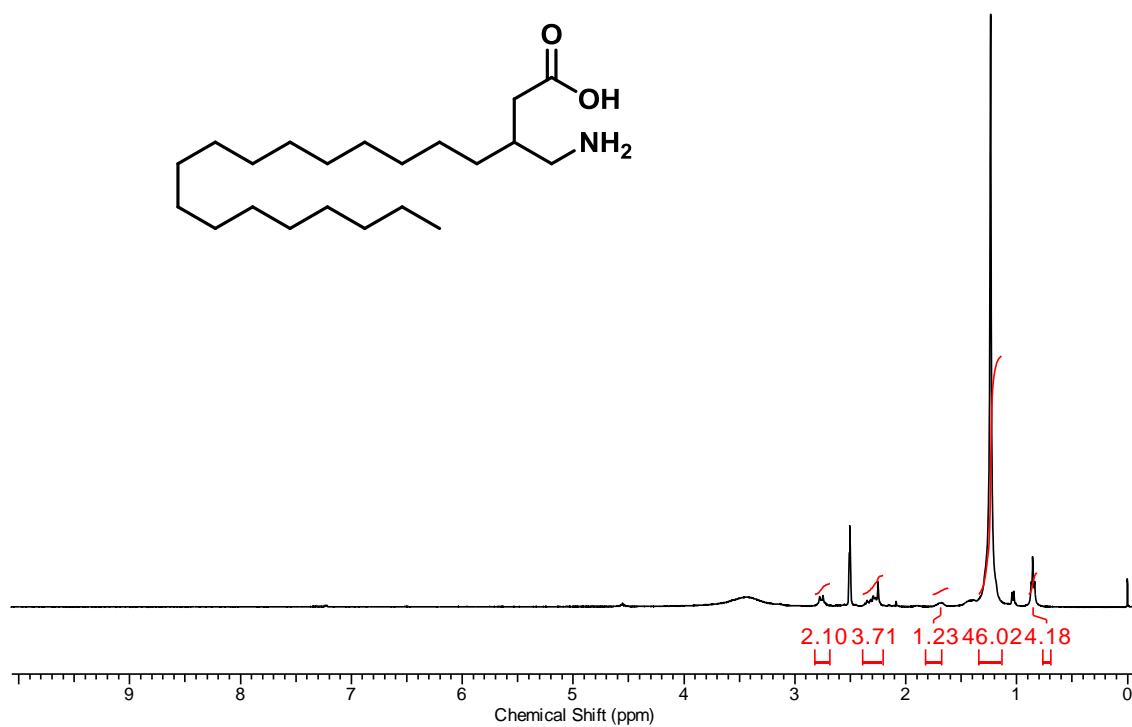
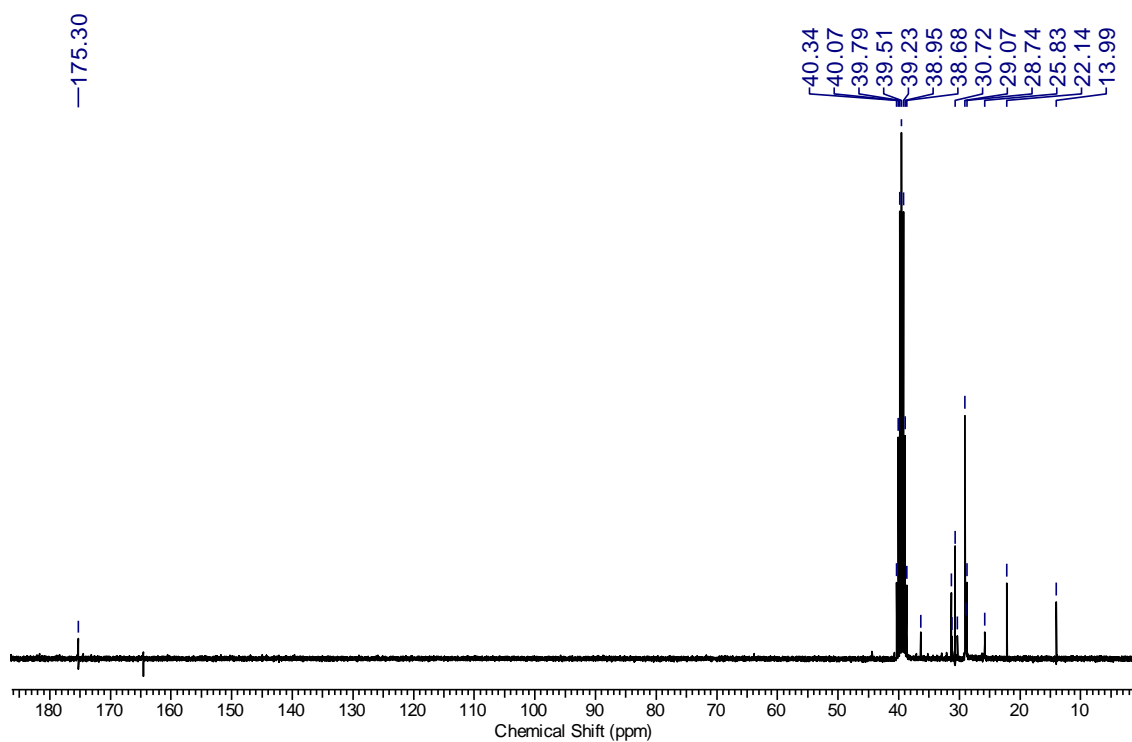


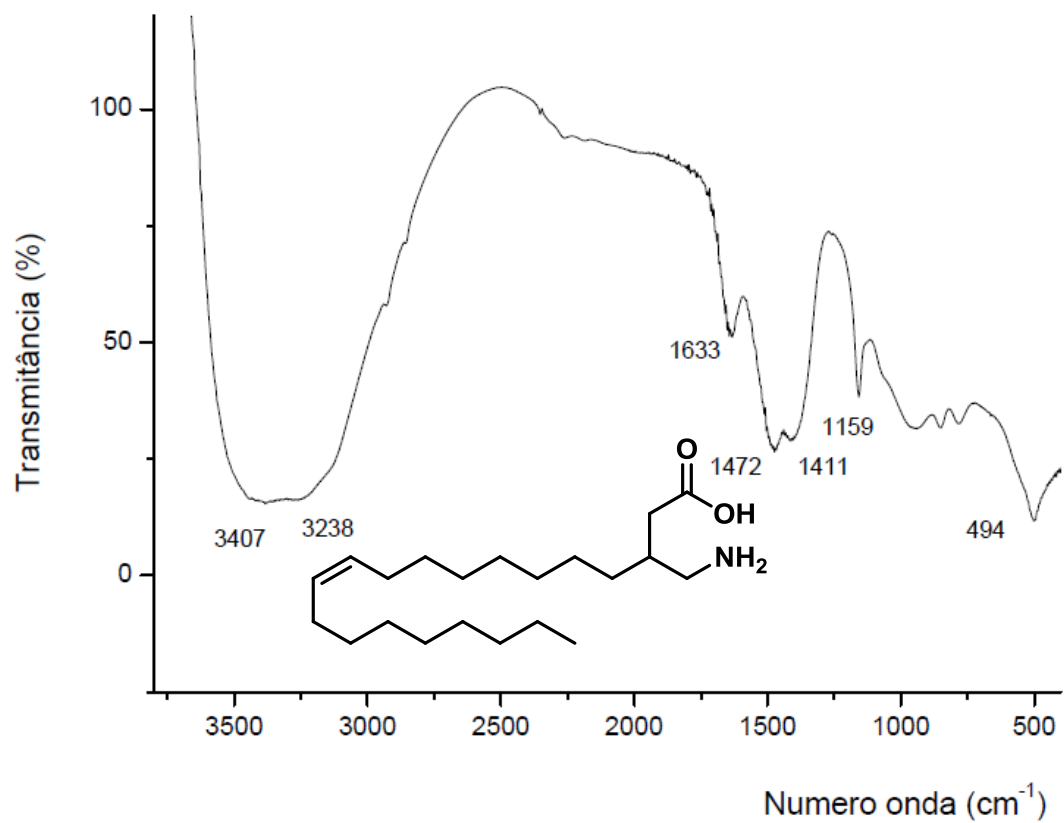
RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) do composto **154**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) do composto **154**

IV (KBr) do composto **154**

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ) do composto 155RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{MeOH-}d_4$ ) do composto 155

IV (KBr) do composto **155**.IV (KBr) do composto **156**

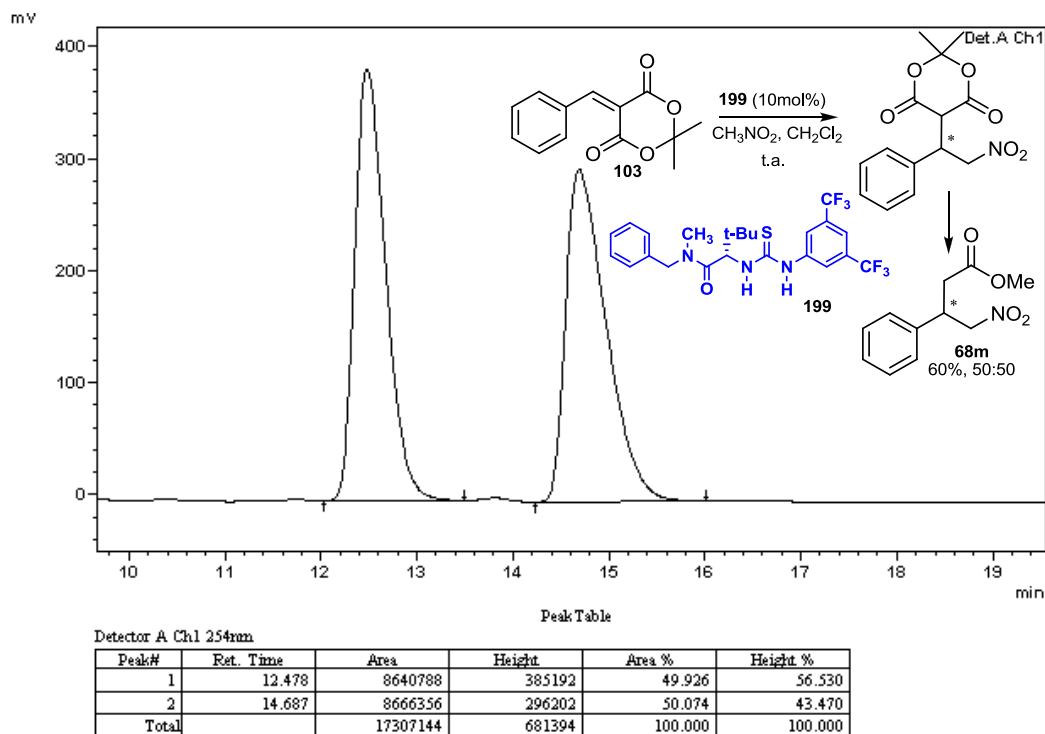
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **157**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ) do composto **157**

IV (KBr) do composto **158**

---

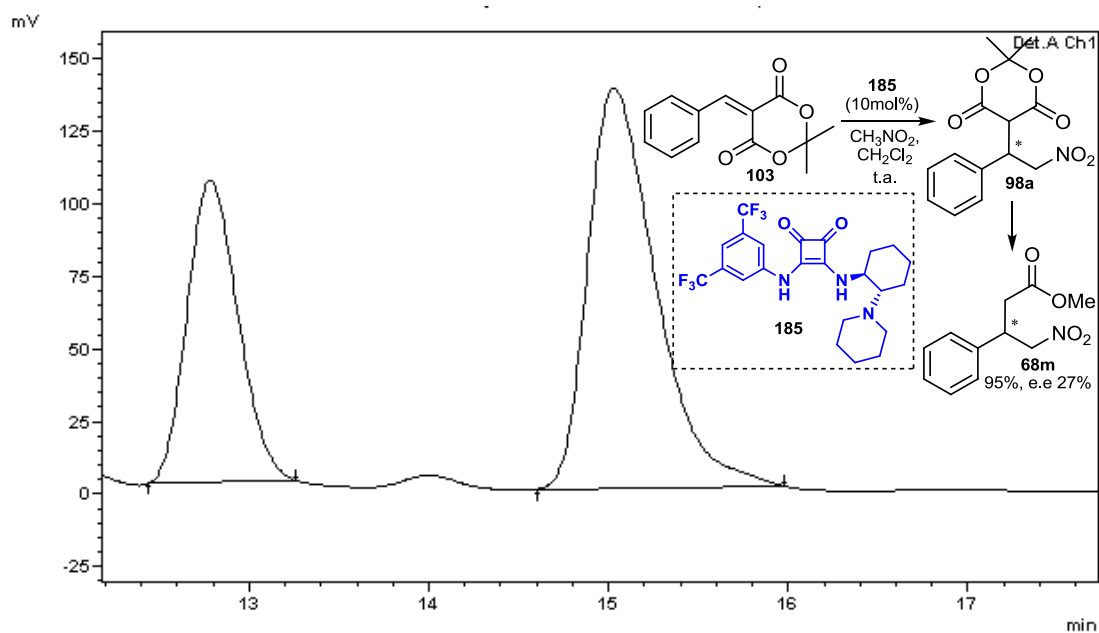
## ***4.2 Cromatogramas HPLC***

---

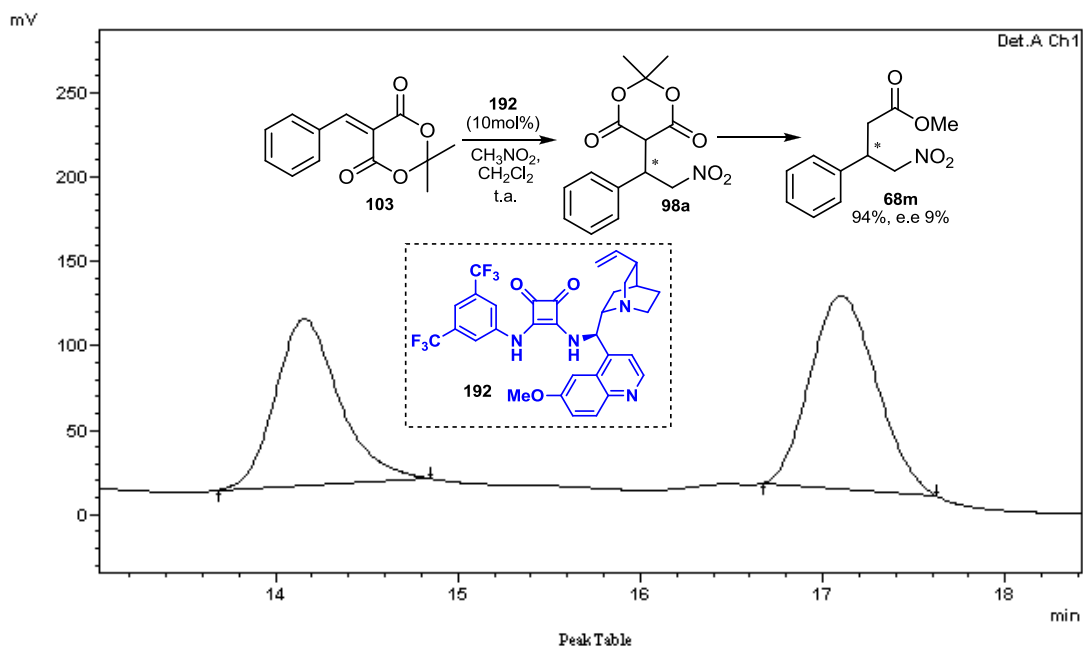
**Estudos assimétricos para síntese enantiosseletiva de 68m via benzilideno.**

**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** – síntese enantiosseletiva via benzilideno organocatalisada por Tiourea **199** (10 mol%).

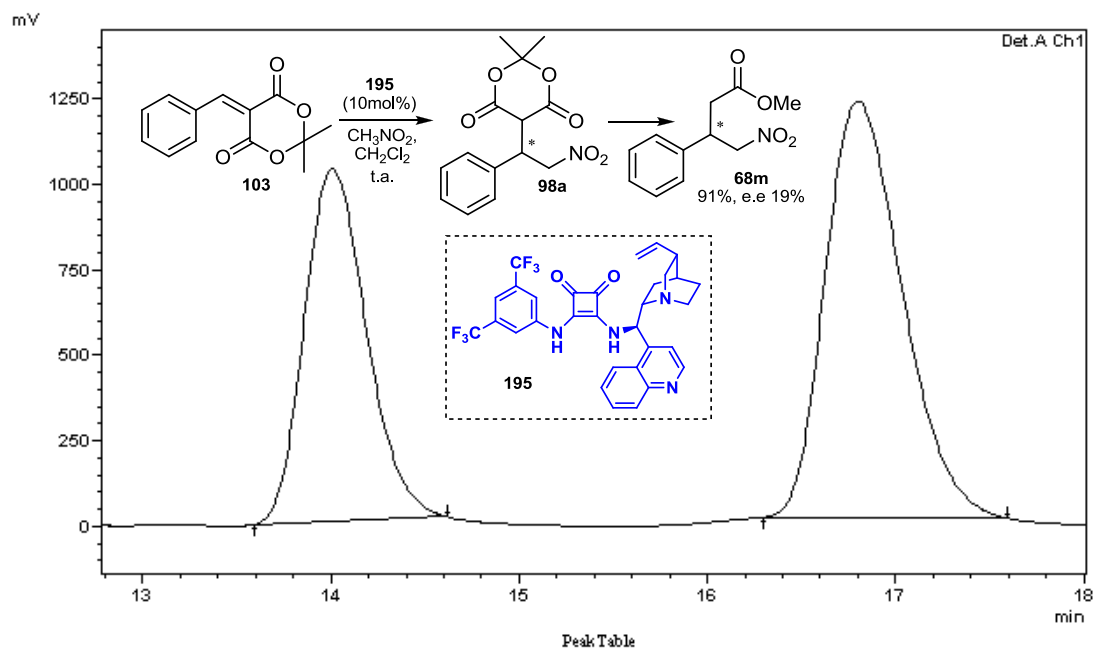




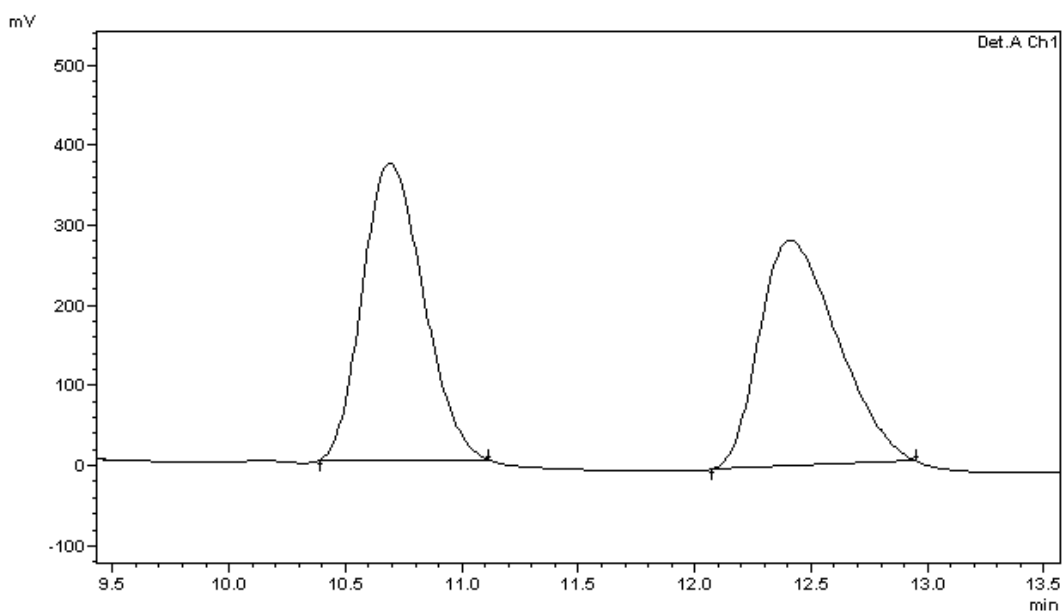
**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** enantiomericamente enriquecido – síntese via benzilideno organocatalisada por Esquaramida **185** (10 mol%).



**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** enantiomericamente enriquecido – síntese via benzilideno organocatalisada por Esquaramida-QN **192** (10 mol%).

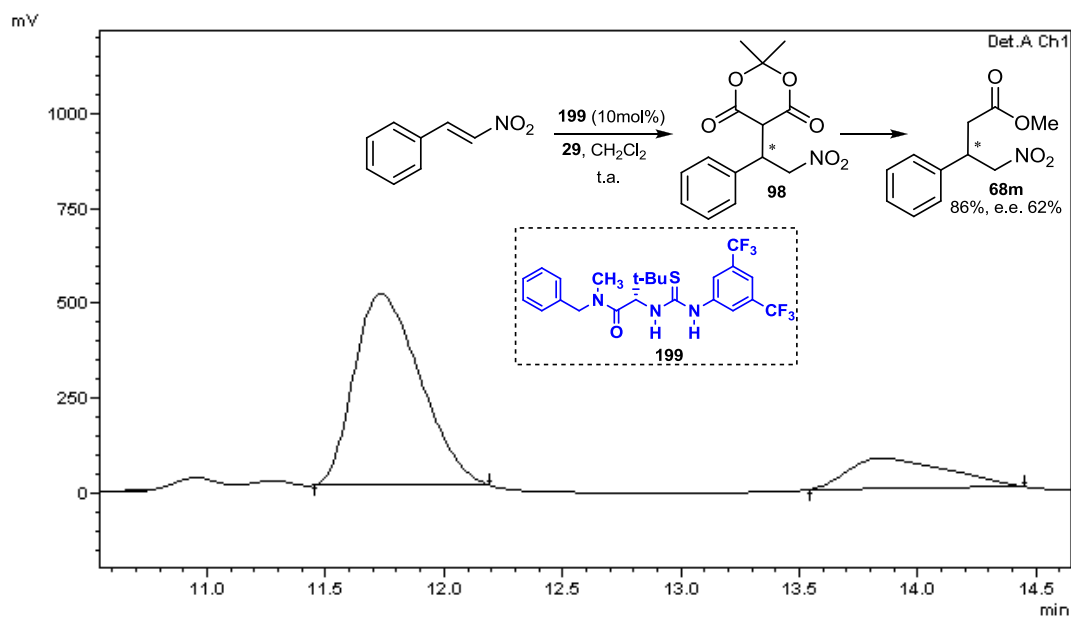


**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** enantiomericamente enriquecido – síntese via benzilideno organocatalisada por Esquaramida-CN **195** (10 mol%).

**Estudos para síntese enantiosseletiva de 98 via nitroestireno.**

Detector A Ch1 254nm

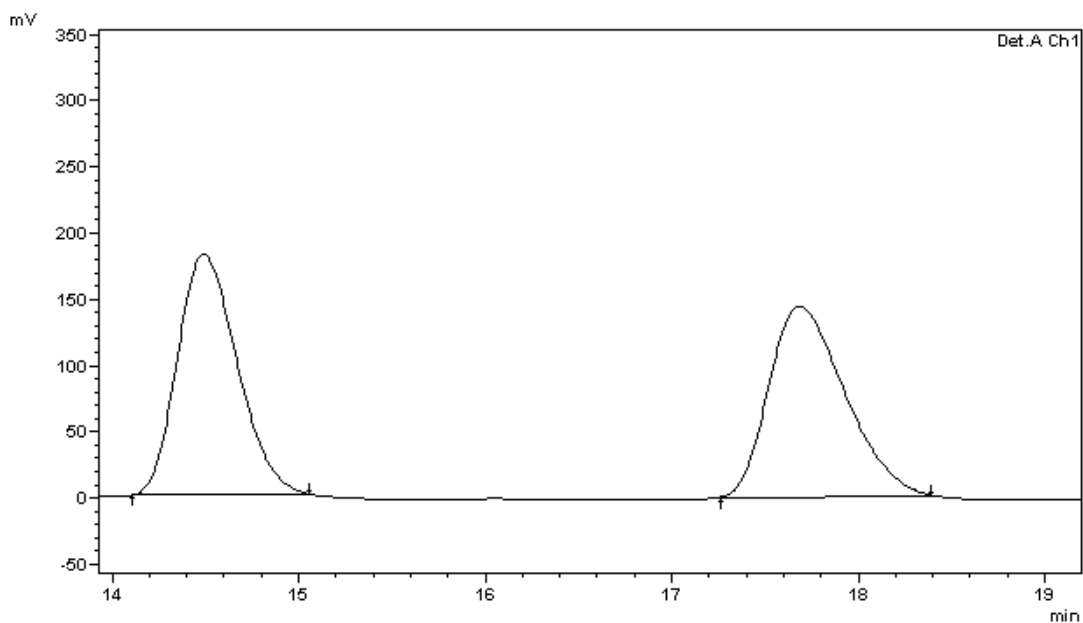
Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	10.687	6762023	370949	50.650	56.818
2	12.406	6588435	281927	49.350	43.182
Total		13350457	652876	100.000	100.000

**Cromatograma HPLC (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster 68m racêmico.**

Detector A Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	11.730	9796067	503390	80.899	86.243
2	13.845	2312868	80297	19.101	13.757
Total		12108935	583687	100.000	100.000

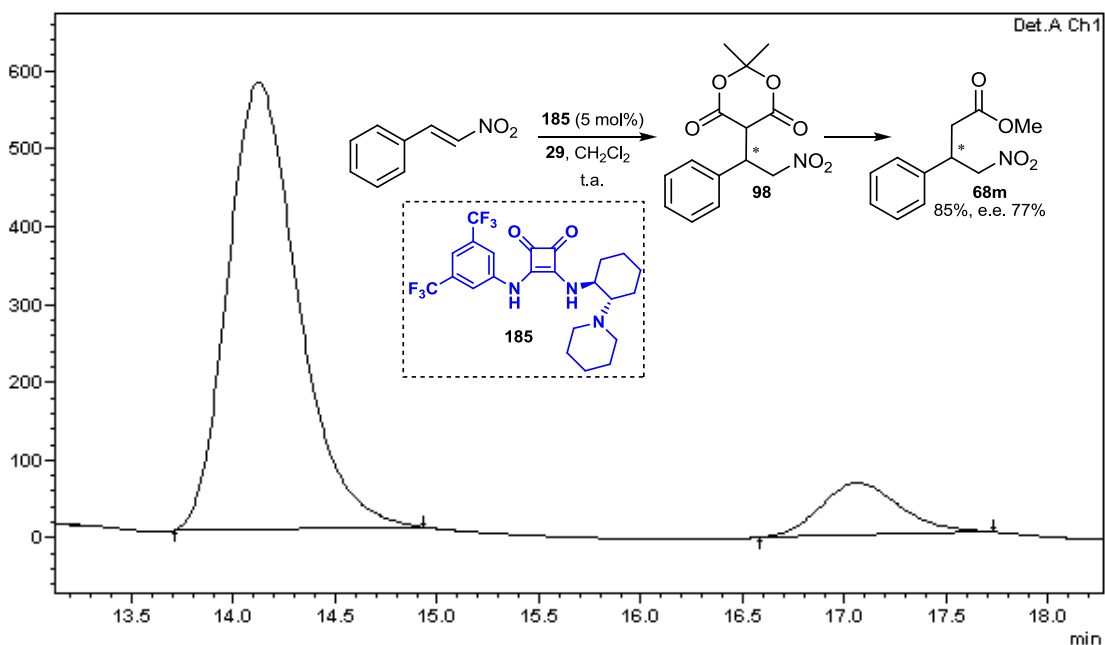
**Cromatograma HPLC (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster 68m enantiomericamente enriquecido – síntese via nitroestireno organocatalisada por Tioureia 199 (10 mol%).**



Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	14.488	4045427	181459	49.917	55.843
2	17.682	4058899	143487	50.083	44.157
Total		8104326	324946	100.000	100.000

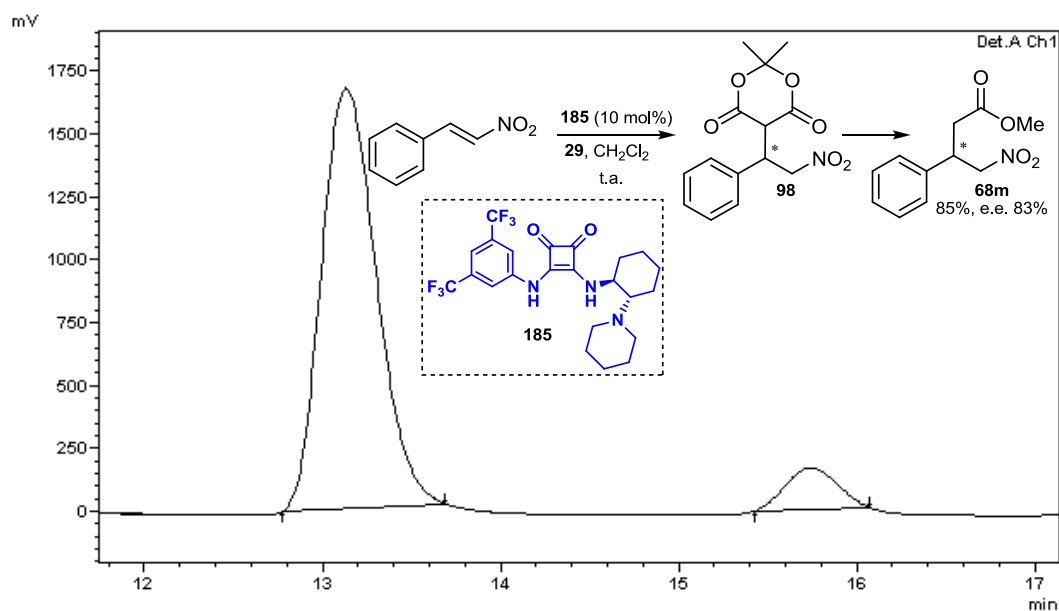
### Cromatograma HPLC (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** racêmico



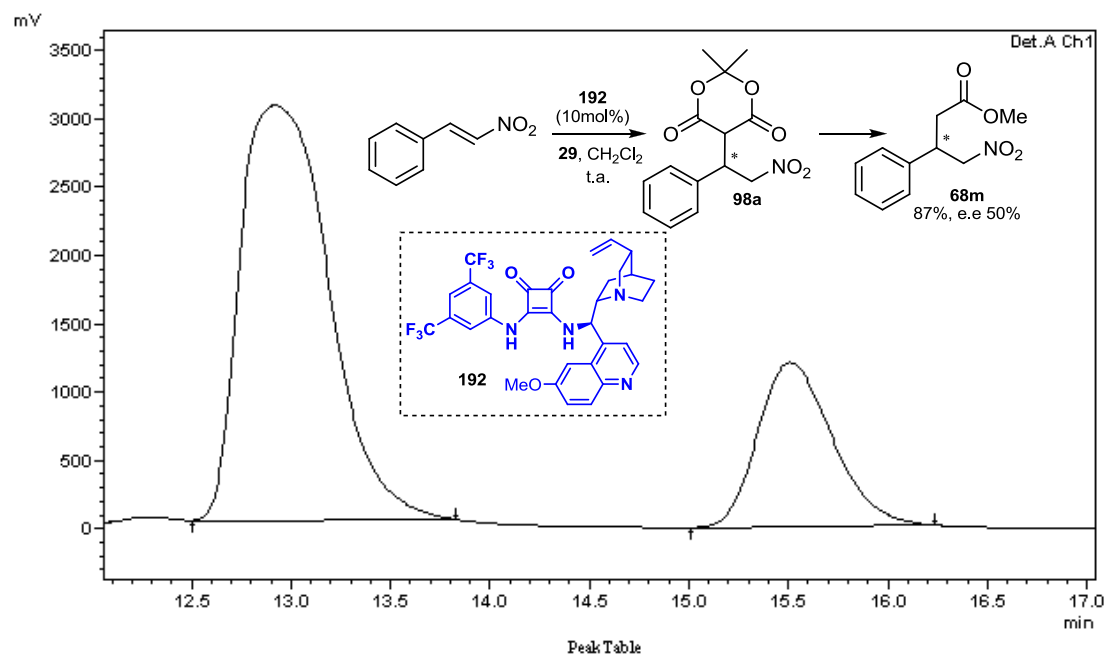
Peak Table

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	14.120	13846044	573859	88.325	89.541
2	17.060	1830146	67034	11.675	10.459
Total		15676190	640894	100.000	100.000

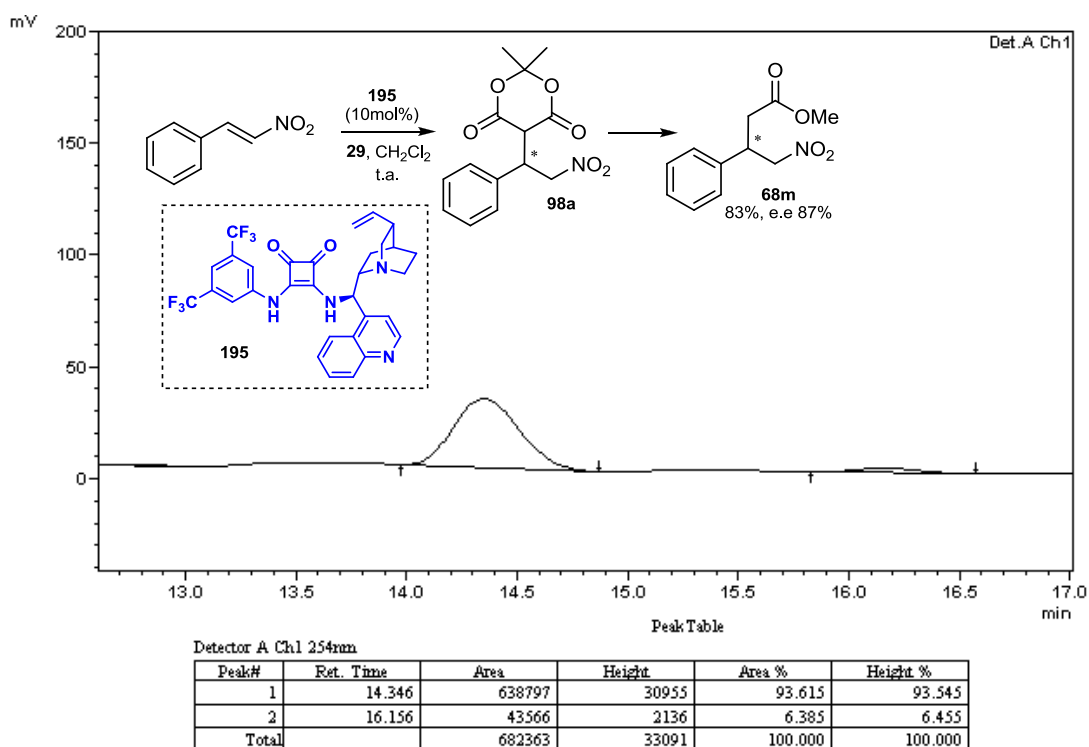
**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** enantiomericamente enriquecido – síntese via nitroestireno organocatalisada por Esquaramida **185** (5 mol%).



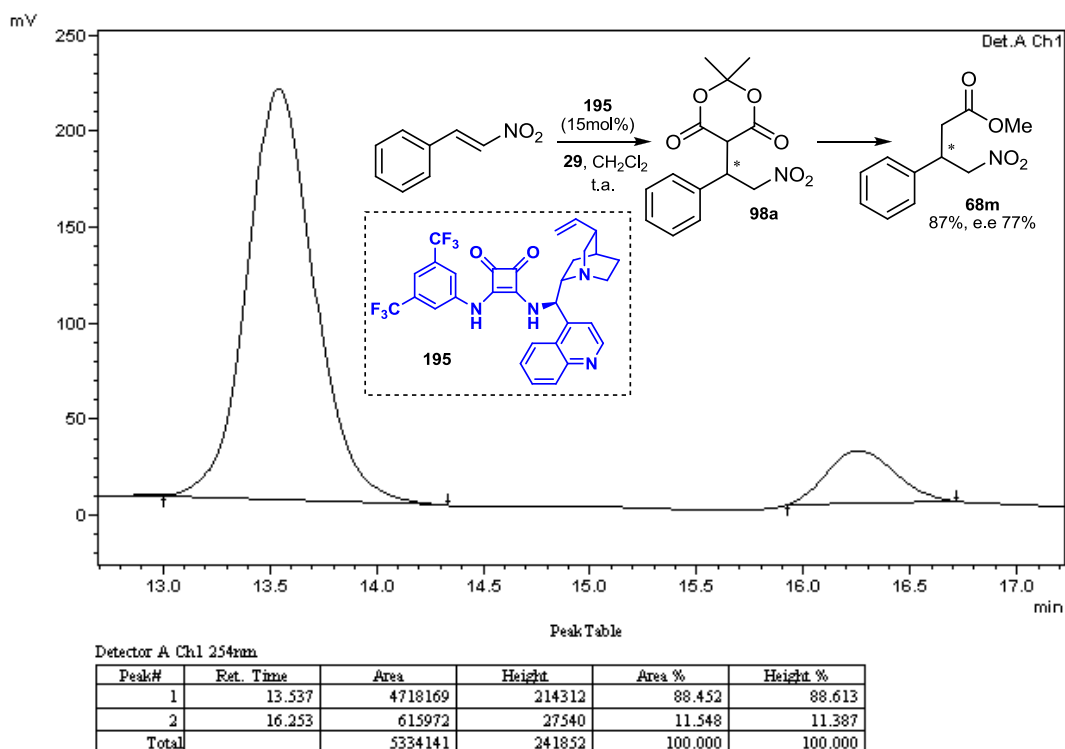
**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** enantiomericamente enriquecido – síntese via nitroestireno organocatalisada por Esquaramida **185** (10 mol%).



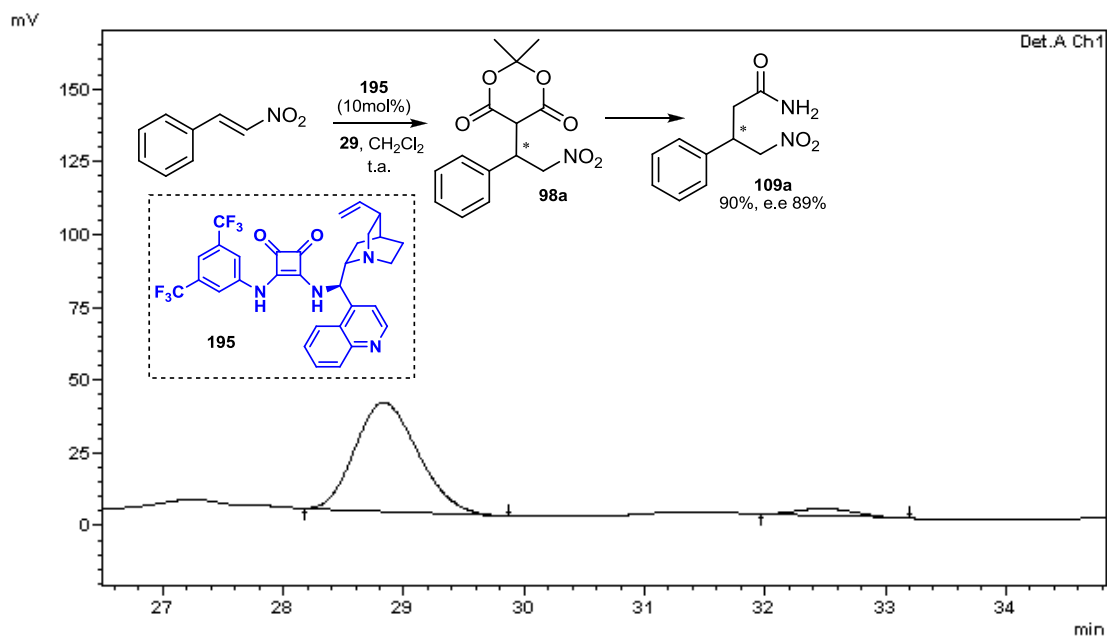
**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** enantiomericamente enriquecido – síntese via nitroestireno organocatalisada por Esquaramida-QN **192** (10 mol%).



**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** enantiomericamente enriquecido – síntese via nitroestireno organocatalisada por Esquaramida-CN **195** (10 mol%).



**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroéster **68m** enantiomericamente enriquecido – síntese via nitroestireno organocatalisada por Esquaramida-CN **195** (15 mol%).



Detector A Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	28.828	1367728	37435	94.277	93.915
2	32.477	83033	2426	5.723	6.085
Total		1450761	39861	100.000	100.000

**Cromatograma HPLC** (H:IPA, 90:10, 1,0 mL/min) – Nitroamida **109a** enantiomericamente enriquecida – síntese via nitroestireno organocatalisada por Esquaramida-CN **195** (10 mol%).

---

## ***5. Referências Bibliográficas***

---



- 
- <sup>1</sup> a) Shibue, T.; Hirai, T.; Okamoto, I.; Morita, N.; Masu, H.; Azumaya, I.; Tamura, O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11678.; b) Kulkarni, S. J.; Pedduri, Y.; Chittiboyina, A. G.; Avery, M. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *74*, 3113; c) Milne, C.; Powell, A.; Jim, J.; Nakeeb, M. A.; Smith, C. P.; Micklefield, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11250.
- <sup>2</sup> Sutoo, D.; Akiyama, K.; Yabe, K. *Hum. Brain Mapp.* **2000**, *11*, 93.
- <sup>3</sup> Foster, A. C.; Kemp, J. A. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2006**, *6*, 7.
- <sup>4</sup> Cai, K.; Nanga, R.; Lamprou, L.; Schinstine, C.; Elliott, M.; Hariharan, R.; Epperson, N. *Neuropsychopharmacology* **2012**, *37*, 2764.
- <sup>5</sup> Felluga, F.; Pitacco, G.; Valentin, E.; Venneri, D. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 945.
- <sup>6</sup> Anderson, B. D.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1996**, *19*, 171.
- <sup>7</sup> Maltsev, O. V.; Kucherenko, A. S.; Beletskaya, I. P.; Tartakovsky, V. A.; Zlotin, S. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *15*, 2927.
- <sup>8</sup> Bassas, O.; Huuskonen, J.; Rissanen, K.; Koskinen, A. M. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1340.
- <sup>9</sup> Receveur, J-M.; Bryans, J. S.; Field, M. J.; Singh, L.; Horwell, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2329.
- <sup>10</sup> a) Silverman, R. B.; Andruszkiewicz, R.; Nanavati, S. M.; Taylor, C. P.; Vartanian, M. G. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2298; b) Silverman, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3500.
- <sup>11</sup> Debarge, S.; McDaid, P.; O'Neill, P.; Frahill, J.; Wong, J. W.; Carr, D.; Burrell, A.; Davies, S.; Karmilowicz, M.; Steflik, J. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 109.
- <sup>12</sup> Shashoua, V. E.; Jacob, J. N.; Ridge, R.; Campbell, A.; Baldessarini, R. J. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 659.
- <sup>13</sup> Sasaki, H.; Mori, Y.; Nakamura, J.; Shibasaki, J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 628.
- <sup>14</sup> Dambrova, M.; Zvejniece, L.; Liepinsh, E.; Circule, H.; Zharkova, O.; Veinberg, G.; Kalvinsh, I. *Eur. J. Pharmacol.* **2008**, *583*, 128.
- <sup>15</sup> Abdel-Hafez, A. A.; Abdel-Wahab, B. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7983.
- <sup>16</sup> Lapin, I. *CNS Drug Reviews* **2001**, *7*, 471.
- <sup>17</sup> Bowery, N. G.; Hill, D. R.; Hudson, A. L.; Doble, A.; Middlemiss, D. H.; Shaw, J.; Turnbull, M. *Nature* **1980**, *283*, 92.
- <sup>18</sup> Shek, E.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1994**, *14*, 227.
- <sup>19</sup> Shashoua, V. E.; Jacob, J. N.; Ridge, R.; Campbell, A.; Baldessarini, R. J. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 659.
- <sup>20</sup> Sasaki, H.; Mori, Y.; Nakamura, J.; Shibasaki, J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 628.

- <sup>21</sup> a) Lu, G.; Morimoto, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6847.; Xu, Y.; Lu, G.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3353.
- <sup>22</sup> Horvat, S.; Hamersak, Z.; Stipetic, I.; Jolas, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1447.
- <sup>23</sup> a) Gotoh, H.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5307. b) Corey, E. J.; Zhang, F-Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257. c) Zu, L.; Xie, H.; Li, H.; Wang, W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2660. d) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
- <sup>24</sup> Baldoli, C.; Maionara, S.; Licandro, E.; Perdicchia, D.; Vandoni, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2007.
- <sup>25</sup> Licandro, E.; Maionara, S.; Baldoli, C.; Capella, L.; Perdicchia, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 975.
- <sup>26</sup> Tehrani, M. H. H.; Farnia, M.; Nazer, M. S. *Iran. J. Pharm. Res.* **2003**, *1*, 1.
- <sup>27</sup> Kato, K.; Zhang, M-R.; Suzuki, K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6222.
- <sup>28</sup> Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.
- <sup>29</sup> a) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701.; b) Roca-Lopez, D.; Sadaba, D.; Delso, I.; Herrera, R.; Tejero, T.; Merino, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561.
- <sup>30</sup> Liu, J-M.; Wang, X.; Ge, Z-M.; Sun, Q.; Cheng, T-M.; Li, R-T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 636.
- <sup>31</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
- <sup>32</sup> Bae, H. Y.; Some, S.; Lee, J. H.; Kim, J. Y.; Song, M. J.; Lee, S.; Zhang, Y. J.; Songa, C. E. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3196.
- <sup>33</sup> Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
- <sup>34</sup> Clerici, P.; Wennemers, H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 110.
- <sup>35</sup> Baran, R.; Ve verková, E.; Škvorcová, A.; Šebesta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7705.
- <sup>36</sup> Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933.
- <sup>37</sup> Ballini, R.; Gabrielli, S.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 1482.
- <sup>38</sup> Li, P.; Wang, Y.; Liang, X.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2008**, 3302.
- <sup>39</sup> Ooi, T.; Fujioka, S.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11790.
- <sup>40</sup> Ogawa, T.; Mouri, S.; Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 110.

- <sup>41</sup> a) Habibi, A.; Rahmani, A. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1806.; b) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083.; c) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.; d) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
- <sup>42</sup> a) Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*; Academic Press: London, **1971**.; b) Zhu, J.; Bienayme, H. *Multicomponent reactions*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- <sup>43</sup> Hayashi, Y.; Umemiya, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3450.
- <sup>44</sup> Jensen, K. L.; Poulsen, P. H.; Donslund, B. S.; Morana, F.; Jorgensen, K. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1516.
- <sup>45</sup> Leyva-Pérez, A.; García-García, P.; Corma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8687.
- <sup>46</sup> Yang, X-F.; Ding, C-H.; Li, X-H.; Huang, J-Q.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Wang, P-J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8980.
- <sup>47</sup> Yu, H-J.; Shao, C.; Cui, Z.; Feng, C-G.; Lin, G-Q. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13274;
- <sup>48</sup> Shao, C.; Yu, H-J.; Wu, N-Y.; Tian, P.; Wang, R.; Feng, C-G.; Lin, G-Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788.
- <sup>49</sup> Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741.
- <sup>50</sup> Naciuk, F. F.; Vargas, D. Z.; D'Oca, C. R. M.; Moro, C. C.; Russowsky, D. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 1643.
- <sup>51</sup> a) Wang, D.; Zhang, X.; Wei, W.; Sun, Y. *Catal. Commun.* **2012**, *28*, 159.; b) Wang, S. H.; Wang, Y. B.; Dai, Y. M.; Jehng, J. M. *Appl. Catal., A* **2012**, *439*, 135.; c) Neves, A. C. B.; Calvete, M. J. F.; Pinho e Melo, T. M. V. D.; Pereira, M. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 6309.; d) Winter, F.; Van Dillen, A. J.; Jong, K. P. *Chem. Commun.* **2005**, *31*, 3977.
- <sup>52</sup> Crepaldi, E. L.; Valim, J. B.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 300.
- <sup>53</sup> Conceição, L.; Pergher, S. B. S.; Moro, C. C.; Oliveira, L. C. A. *Quim. Nova*, **2007**, *30*, 1077.
- <sup>54</sup> Chagas, L. H.; Farias, S. B. P.; Leitão, A. A.; Diniz, R.; Chiaro, S. S. X.; Speziali, N. L.; Abreu, H. A.; Mussel, W. N. *Quim. Nova*, **2012**, *35*, 1112.
- <sup>55</sup> Cavani, F.; Trifiro, F.; Vaccari, A.; *Catal. Today* **1991**, *11*, 173.
- <sup>56</sup> Negrón, G.; Guerra, N.; Lomas, L.; Gaviño, R.; Cárdenas, J. *Arkivoc* **2003**, *11*, 179.
- <sup>57</sup> Ebitani, K.; Motokura, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Kaneda, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5440.
- <sup>58</sup> Climent, M. J.; Corma, A.; Iborra, S.; Epping, K.; Velty, A. *J. Catal.* **2004**, *225*, 316.
- <sup>59</sup> Prescott, H. A.; Li, Z-J.; Kemnitz, E.; Trunschke, A.; Deutsch, J.; Lieske, H.; Auroux, A. *J. Catal.* **2005**, *234*, 119.; Veldurthy, B.; Clacens, J. M.; Figueras, F. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 767.

- <sup>60</sup> Choudary, B.M.; Kantam, M. L.; Reddy, C. R. V.; Rao, K. K.; Figueras, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1999**, *146*, 279.
- <sup>61</sup> Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Kavita, B.; Reddy, Ch. V.; Figueras, F. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9357.; Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Neeraja, V.; Rao, K. K.; Figueras, F.; Delmotte, L. *Green Chem.* **2001**, *3*, 257.
- <sup>62</sup> Khomenko, T. M.; Volcho, K. P.; Toktarev, A. V.; Echevskii, G. V.; Salakhutdinov, N. F.; Barkhash, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 838.
- <sup>63</sup> Mokhtara, M.; Saleha, T. S.; Basahela, S. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *353*, 122.
- <sup>64</sup> Cerveny, J.; Splichalova, J.; Kacer, P.; Kovanda, F.; Kuzma, M.; Cerveny, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 150.
- <sup>65</sup> Motokura, K.; Fujita, N.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5507.
- <sup>66</sup> Mei, F.; Li, E. C. G.; Zhanga, A. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2008**, *93*, 101.; Barakos, N.; Pasiakos, S.; Papayannakos, N. *Biores. Technol.* **2008**, *99*, 5037.
- <sup>67</sup> Ruiz, J. R.; Jimenez-Sanchidrian, C.; Llamas, R. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11697.
- <sup>68</sup> Kshirsagar, S. W.; Patil, N. R.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1160.
- <sup>69</sup> Choudhary, V. R.; Jha, R.; Choudhari, P. A. *J. Chem. Sci.* **2005**, *117*, 635.
- <sup>70</sup> Cativiela, C.; Figueras, F.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Zurbano, M. M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1745.
- <sup>71</sup> Yamaguchi, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6897.
- <sup>72</sup> Dubey, A. *Green Chem.* **2007**, *9*, 424.
- <sup>73</sup> Kantam, M. L.; Laha, S.; Yadav, J.; Likhar, P. R.; Sreedhar, B.; Jha, S.; Bhargava, S.; Udayakiran, M.; Jagadeesh, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2979.
- <sup>74</sup> Lemos, A.; Lourenço, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1311.; Cwik, A.; Hell, Z.; Fuchs, A.; Halmaia, D. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6563.; Choudhary, V. R.; Jha, R.; Choudhari, P. A. *J. Chem. Sci.* **2005**, *117*, 635.
- <sup>75</sup> Jadhav, V. H.; Dumbre, D. K.; Phapale, V. B.; Borate, H. B.; Wakharkar, R. D. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 65.
- <sup>76</sup> Choudary, B. M.; Madhi, S.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127.; Kantam, M.; Srinivas, P.; Kumar, K. B. S.; Trivedi, R. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 991.; Jimenez-Sanchidrian, C.; Mora, M.; Ruiz, J. R. *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 1025.
- <sup>77</sup> Vijaikumar, S.; Dhakshinamoorthy, A.; Pitchumani, K. *Appl. Catal. A: Gen.* **2008**, *340*, 25.
- <sup>78</sup> Kshirsagar, S. W.; Patil, N. R.; Samant, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2924.;

- <sup>79</sup> Xu, Z. P.; Zhang, J.; Adebajo, M. O.; Zhang, H.; Zhou, C. *Appl. Clay Sci.* **2011**, *53*, 139.
- <sup>80</sup> Cwik, A.; Fuchs, A.; Hell, Z.; Clacens, J-M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4015.; Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Kavita, B. J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2001**, *169*, 193.
- <sup>81</sup> Dumas, A. M.; Fillion, E. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 440.; Lipson, V. V.; Gorobets, N. Y. *Mol. Divers.* **2009**, *13*, 399.; Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 789.; Gerencsér, J.; Dormán, G.; Darvas, F. *QSAR Comb. Sci.* **2006**, *25*, 439.; Svetlík, J.; Veizerova, L. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 199.
- <sup>82</sup> a) Pihlaja, K.; Seilo, K. *Acta Chem. Scand.* **1969**, *23*, 3003.; b) Nakamura, S.; Hirao, H.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4309.; c) Chopra, D.; Zhurov, V. V.; Zhurova, E. A.; Pinkerton, A. A.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2389.
- <sup>83</sup> Gaber, A. M.; Mcnab, H. *Synthesis* **2001**, *14*, 2095.; Kozlov, N. G.; Basalaeva, L. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 509.
- <sup>84</sup> Chen, J.; Chen, J.; Xie, Y.; Zhang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1024.; Axelrod, A.; Eliassen, A. M.; Chin, M. R.; Zlotkowski, K.; Siegel, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1.; Akbarzadeh, R.; Amanpour, T.; Soorki, A. A.; Bazgir, A. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 483.
- <sup>85</sup> Hui, L.; Jin, Y.; Wang, J.; Yan, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *29*, 2368.; Guolan, D.; Xiaoxing, Z.; Deming, W.; Daqing, S. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 2368.; Teimouri, M. B.; Moghaddam, P. A.; Golbaghi, G. *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 659.
- <sup>86</sup> Bulbule, V. J.; Deshpande, V. H.; Velu, S.; Sudalai, A.; Sivasankar, S.; Sathe, V. T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9325.
- <sup>87</sup> Debecker, D. P.; Gaigneaux, E. M.; Busca, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3920.
- <sup>88</sup> Gaber, A. M.; Mcnab, H. *Synthesis* **2001**, 2059.; Wentrup, C.; Gros, G.; Berstermann, H-M.; Lorencak, P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2877.
- <sup>89</sup> Mokhtara, M.; Saleha, T. S.; Basahela, S. N. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *353*, 122.
- <sup>90</sup> Pinnavaia, T. J.; Chibwe, M.; Constantino, V. R. L.; Yun, S. K. *Appl. Clay Sci.* **1995**, *10*, 117.; Yamaguchi, K.; Ebitani, K.; Yoshida, T.; Yoshida, H.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4526.; Tichit, D.; Lusic, D.; Coq, B.; Durand, R.; Teissier, R. *J. Catal.* **2003**, *219*, 167.
- <sup>91</sup> Kumbhar, P. S.; Sanchez-Valente, J.; Lopez, J.; Figueras, F. *Chem. Commun.* **1998**, 535.
- <sup>92</sup> Domingos, J. B.; Longhinotti, E.; Brandão, T. A. S.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Nome, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6024.; Gozzo, F. C.; Santos, L. S.; Augusti, R.; Consorti, C. S.; Dupont, J.; Eberlin, M. N. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6187.; Santos, L. S.

- In *Reactive Intermediates: MS Investigations in Solution*; Santos, L. S., ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**.; Chen, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2832.
- <sup>93</sup> Ivanov, V. A.; Bachelier, J.; Audry, F.; Lavalley, J. C. *J. Mol. Catal.* **1994**, *91*, 45.
- <sup>94</sup> Chen, Z.; Chen, Z.; Jiang, Y.; Hu, W. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1579.; Paraskar, A. S.; Sudalai, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4907.; Spiess, S.; Berthold, C.; Weihofen, R.; Helmchen, G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2357.; Lebedev, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 673.
- <sup>95</sup> Bartoli, G.; Di Antonio, G.; Giuli, S.; Marcantoni, E.; Marcolini, M.; Paoletti, M. *Synthesis* **2008**, *2*, 320.
- <sup>96</sup> Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6576.
- <sup>97</sup> Hynes, P. S.; Stupple, P. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem.* **2008**, *47*, 4016.
- <sup>98</sup> Sui, Y.; Liu, L.; Zhao, J. L.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5173.
- <sup>99</sup> Bandini, M.; Garelli, A.; Rovinetti, M.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *Chirality* **2005**, *17*, 522.
- <sup>100</sup> Schwalm, C. S.; Ceschi, M. A.; Russowsky, D. *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 623.
- <sup>101</sup> Corey, E. J.; Zhang, F. Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4257.
- <sup>102</sup> Milite, C.; Castellano, S.; Benedetti, R.; Tosco, A.; Ciliberti, C.; Vicidomini, C.; Bouilly, L.; Franci, G.; Altucci, L.; Mai, A.; Sbardella, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3690.
- <sup>103</sup> Kimmel, K. L.; Weaver, J. D.; Ellman, J. A. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 121.
- <sup>104</sup> Ford, P. W.; Narbut, M. R.; Belli, J.; Davidson, B. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5955.
- <sup>105</sup> Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.
- <sup>106</sup> Valeur, E.; Bredley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606.
- <sup>107</sup> Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471.
- <sup>108</sup> Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411.
- <sup>109</sup> Allen, C. L.; Williams, J. M. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3405.
- <sup>110</sup> (a) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337; (b) Garcia-Alvarez, R.; Crochet, P.; Cadierno, V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 46.
- <sup>111</sup> (a) Liu, Z.; Zhang, J.; Chen, S.; Shi, E.; Xu, Y.; Wan, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3231; (b) Yoo, W. J.; Li, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064.
- <sup>112</sup> George, L.; Wong, M. W.; Wentrup, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1437.
- <sup>113</sup> Bisogno, T.; Piscitelli, F.; Di Marzo, V. *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* **2009**, *111*, 53.
- <sup>114</sup> Ezzili, C.; Otrubova, K.; Boger, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5959.

- <sup>115</sup> Pandey, R.; Mousawy, K.; Nagarkatti, M.; Nagarkatti, P. *Pharmacol. Res.* **2009**, *60*, 85.
- <sup>116</sup> Batkai, S.; Pacher, P. *Pharmacol. Res.* **2009**, *60*, 99.
- <sup>117</sup> Storr, M. A.; Sharkey, K. A. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2007**, *7*, 575.
- <sup>118</sup> Maccarrone, M. *Prog. Lipid Res.* **2009**, *48*, 344.
- <sup>119</sup> Burstein, S.; Salmonsén, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9644.
- <sup>120</sup> Flygare, J.; Sander, B. *Sem. Cancer Biology* **2008**, *18*, 176.
- <sup>121</sup> Bisogno, T.; Di Marzo, V. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 2299.
- <sup>122</sup> Pryce, G.; Baker, D. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 2326.
- <sup>123</sup> Pazos, M.R.; Sagredo, O.; Fernández-Ruiz, J. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 2317.
- <sup>124</sup> Di Filippo, M.; Picconi, B.; Tozzi, A.; Ghiglieri, V.; Rossi, A.; Calabresi, P. *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 2337.
- <sup>125</sup> Berdyshev, E.; Boichot, E.; Lagente, V. *J. Lipid Med. Cell Sig.* **1996**, *15*, 49.
- <sup>126</sup> Driscoll, W.; Chaturvedi, S.; Mueller, G. *J. Biolog. Chem.* **2007**, *282*, 22353.
- <sup>127</sup> Wallace, V. C. J.; Segerdahl, A. R.; Lambert, D. M.; Vandevoord, S.; Blackbeard, J.; Pheby, T.; Hasnie, F.; Rice, A.S.C. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *151*, 1117.
- <sup>128</sup> Aviello, G.; Matias, I.; Capasso, R.; Petrosino, S.; Borrelli, F.; Orlando, P.; Romano, B.; Capasso, F.; Di Marzo, V.; Izzo, A. *J. Mol. Med.* **2008**, *86*, 413.
- <sup>129</sup> Zhao, J.; Muhammad, J.; Dunbar, D. C.; Mustafa, J.; Khan, I. A. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 690.
- <sup>130</sup> Garg, P.; Duncan, R. S.; Kaja, S.; Koulen, P. *Neuroscience* **2010**, *166*, 252.
- <sup>131</sup> a) World Health Organization (2010), The Global Plan to Stop TB 2011-2015: *Transforming the Fight Towards Elimination of Tuberculosis*. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500340eng.pdf>; b) Loughheed, K. E. A.; Taylor, D. L.; Osborne, S. A.; Bryans, J. S.; Buxton, R. S. *Tuberculosis*, **2009**, *89*, 364.
- <sup>132</sup> D'Oca, C. R. M.; Coelho, T.; Marinho, T. G.; Hack, C. R. L.; Duarte, R. C.; Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 5255.
- <sup>133</sup> Rodrigues, M. O.; Cantos, J. B.; D'Oca, C. R. M.; Soares, K. L.; Coelho, T.; Piovesan, L. A.; Russowsky, D.; Silva, P. A.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 6910.
- <sup>134</sup> Brown, I.; Wahle, K.W.J.; Cascio, M.G.; Smoum-Jaouni, R.; Mechoulam, R.; Pertwee, R. G.; Heys, S. D.; *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids* **2011**, *85*, 305.
- <sup>135</sup> Kuc, C.; Jenkins, A.; Van Dross, R. T.; *Mol. Carcinog.* **2012**, *51*, 139.
- <sup>136</sup> Burstein, S.; Salmonsén, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9644.

- <sup>137</sup> Santos, D. S.; Piovesan, L. A.; D'Oca, C. R. M.; Hack, C. R. L.; Treptow, T. G. M.; Rodrigues, M. O.; Vendramini-Costa, D. B.; Ruiz, A. T. G.; Carvalho, J. E.; D'Oca, M. G. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 340.
- <sup>138</sup> a) Garg, P.; Duncan, R. S.; Kaja, S.; Zabaneh, A.; Chapman, K. D.; Koulen, P. *Neurosci. Lett.* **2011**, *492*, 134; b) Calona, F.; Cole, G.; *Prostaglandins, Leukotrienes Essent. Fatty Acids* **2007**, *77*, 287.; c) Yehuda, S. *Pharmacol. Biochem. Behavior* **2002**, *72*, 7.
- <sup>139</sup> Reddy, T. V. K.; Devi, B. L. A. P.; Prasad, R. B. N.; Sujitha, P.; Kumar, C. G. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *67*, 384.
- <sup>140</sup> Mancuso, A.; Huang, S. L.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480.
- <sup>141</sup> a) Mukhopadhyaya, J. K.; Sklena'k, S.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1325; b) George, L.; Wong, M. W.; Wentrup, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1437;
- <sup>142</sup> Ohmatsu, K.; Ito, M.; Kunieda, T.; Ooi, T.; *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 473.
- <sup>143</sup> Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1994; Walsh, P. J.; Kozlowski, M. C. *Fundamentals of Asymmetric Catalysis*; University Science Books: California, **2009**.
- <sup>144</sup> MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304.
- <sup>145</sup> Houk, K. N.; List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 487.
- <sup>146</sup> Dondoni, A.; Massi, A.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638.
- <sup>147</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- <sup>148</sup> List, B.; Lerner, A. R.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- <sup>149</sup> Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 20678.
- <sup>150</sup> Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.; Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M.; *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- <sup>151</sup> Sculimbrene, B. R.; Morgan, A. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11653; Copeland, G. T.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6496.
- <sup>152</sup> Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062.
- <sup>153</sup> Pihko, P. M. *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Alemanha, **2009**.
- <sup>154</sup> a) Hine, J.; Linden, S-M.; Kanagasabapathy, V. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5096; b) Hine, J.; Ahn, K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2083.
- <sup>155</sup> Kelly, T. R.; Mechani, P.; Ekkundi, V. S.; *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3381.
- <sup>156</sup> a) Etter, M. C.; Panunto, T. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896; b) Etter, M. C.; *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120.
- <sup>157</sup> a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.; b) Wittkopp, A.; Schreiner, P. R.; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407.



- <sup>158</sup> Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901; b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012.; c) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964.
- <sup>159</sup> Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- <sup>160</sup> Xi, Y.; Shi, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8583.
- <sup>161</sup> Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.
- <sup>162</sup> Huang, Y.; Rawal, V. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9662.
- <sup>163</sup> Aleman, J.; Parra, P.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.
- <sup>164</sup> Zhou, L. X.; Zhang, Y. F.; Wu, L. M.; Li, J. Q. *J. Mol. Struct.* **2000**, *137*, 516.
- <sup>165</sup> Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X. N.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
- <sup>166</sup> Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Ender, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253.
- <sup>167</sup> Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786.
- <sup>168</sup> Baschieri, A.; Bernardi, L.; Ricci, A.; Suresh, S.; Adamo, M. F. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9342.
- <sup>169</sup> Barrulas, P.; Benaglia, M.; Burke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *25*, 923; Kacprzak, K.; Gierczyk, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2740.
- <sup>170</sup> Rodrigues, J. C.; Costa, T. M. H.; Gallas, M. R.; Moro, C. C. *Phys. Chem. Minerals* **2009**, *36*, 439.
- <sup>171</sup> Wang, D.; Zhang, X.; Wei, W.; Sun, Y. *Catal. Commun.* **2012**, *28*, 159.
- <sup>172</sup> Menicagli, R.; Samaritani, S. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1425.
- <sup>173</sup> Li, J. H.; Li, Z. G.; Chen, Q. G. *J. Chem. Res.* **2004**, *11*, 758.
- <sup>174</sup> Schuster, I.; Schuster, P. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 199.
- <sup>175</sup> Zeng, W. L. *Acta Cryst.* **2010**, *E66*, 2366.
- <sup>176</sup> Astaraki, A. M.; Bazgir, A. *J. Het. Chem.* **2013**, *50*, 175.
- <sup>177</sup> Ghosh, S.; Das, J.; Chattopadhyay, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2869.
- <sup>178</sup> Khurana, J. M.; Vij, K. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3666.
- <sup>179</sup> Hoekstra, M. S.; Sobieray, D. M.; Schwindt, M. A.; Mulhern, T. A.; Grote, T. M.; Huckabee, B. K.; Hendrickson, V. S.; Franklin, L. C.; Granger, E. J.; Karrick, G. L. *Org. Process. Res. Dev.* **1997**, *1*, 26.
- <sup>180</sup> Roper, S.; Franz, M. H.; Wartchow, R.; Hoffmann, H. M. R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4944.
- <sup>181</sup> Kacprzak, K.; Gierczyk, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2740.
- <sup>182</sup> Cassani, C.; Martín-Rapún, R.; Arceo, E.; Bravo, F.; Melchiorre, P. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 325.

<sup>183</sup> Barrulas, P.; Benaglia, M.; Burke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 923.

<sup>184</sup> Dong, Z.; Jin, X.; Wang, P.; Min, C.; Zhang, J.; Chen, Z.; Zhou, H. B.; Dong, C. *Arkivoc* **2011**, *ix*, 367.