

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**CARBONILAÇÃO CATALÍTICA DE ALILAMINOÁLCOOIS: SÍNTESE DE
HIDRÓXI-GAMA-LACTAMAS E OXAZOLIDINAS BICÍCLICAS.**

Dissertação de Mestrado

Jones Limberger

Porto Alegre, Setembro de 2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

JONES LIMBERGER

**CARBONILAÇÃO CATALÍTICA DE ALILAMINOÁLCOOIS: SÍNTESE DE
HIDRÓXI-GAMA-LACTAMAS E OXAZOLIDINAS BICÍCLICAS**

Dissertação apresentada como requisito
parcial para a obtenção do grau de Mestre
em Química.

Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa
Orientador

Prof. Dr. Vera Lúcia Eifler-Lima
Co-orientadora

Porto Alegre, Setembro de 2006

Aos meus pais José e Marina e à minha irmã Giovana,
meus grandes incentivadores.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa pela orientação desde a época de iniciação científica.

À Prof^a. Dra. Silvana Inês Wolke pelos conselhos e pela orientação extra-oficial.

À Prof^a. Dra. Vera Lúcia Eifler-Lima pela co-orientação.

Aos professores Dr. Jairton Dupont e Dr. Adriano Monteiro Lisboa pela disponibilização de equipamentos e reagentes.

À Prof. Dra. Maria do Carmo Ruaro Peralba pelas análises de CG.

Aos colegas de laboratório Cedric, Aline, Melina, Ana e Cristiane, e aos amigos Carlos e Yara pelas conversas descontraídas.

A todos os amigos e familiares que deram a sua parcela de contribuição para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Índice de Figuras.....	vi
Índice de Tabelas.....	x
Lista de Abreviaturas.....	xi
Resumo.....	xiii
Abstract.....	xiv
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 IMPORTÂNCIA FARMACOLÓGICA DE GAMA-LACTAMAS.....	3
2.2 APLICAÇÕES DE COMPOSTOS COM ESTRUTURA RELACIONADA ÀQUELES SINTETIZADOS NESSE TRABALHO.....	6
2.2.1 Gama-Lactamas.....	6
2.2.2 Oxazolidinas bicíclicas.....	7
2.3 SÍNTESE CATALÍTICA DE GAMA-LACTAMAS.....	8
2.3.1 Fechamento Metatético de Anel em Amidas Insaturadas.....	8
2.3.2 Inserção Intramolecular de C-H em Diazoacetamidas.....	11
2.3.3 Carbonilação de Aziridinas.....	15
2.3.4 Carbonilação de Aminas Insaturadas.....	17
2.4 SÍNTESE DE OXAZOLIDINAS BICÍCLICAS.....	22
2.5 CONCLUSÃO.....	25
3. OBJETIVOS.....	26
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....	27
4.1 MATERIAIS.....	27
4.2 ANÁLISES E EQUIPAMENTOS.....	27
4.3 PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS E PRECURSOR CATALÍTICO.....	28
4.3.1 Síntese do Precursor Catalítico $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$	28

4.3.2 Aminólise do Óxido de Cicloexeno.....	29
4.3.3 Aminólise do Óxido de Estireno.....	29
4.3.4 Aminólise do Óxido de (R)-(+)-Limoneno.....	30
4.3.5 Hidrogenação do óxido de (R)-(+)-limoneno.....	30
4.3.6 Aminólise do Óxido de (R)-(+)-Limoneno Hidrogenado.....	31
4.3.7 Aminólise do 3-Fenil-Glicidato de Etila.....	31
4.3.8 Caracterização dos Alilaminoálcoois.....	32
4.3.9 Silanização dos Alilaminoálcoois.....	33
4.3.10 Caracterização dos Alilaminoálcoois Silanizados.....	34
4.4 CARBONILAÇÃO DOS ALILAMINOÁLCOOIS.....	34
4.4.1 Carbonilação do Alilaminoálcool 1 e Alilaminoálcool silanizado 1'.....	34
4.4.2 Carbonilação do Alilaminoálcool 2 e Alilaminoálcool Silanizado 2'.....	35
4.4.3 Carbonilação dos Alilaminoálcoois 3 e 3b e Aminoálcool Silanizado 3b'.....	36
4.4.4 Carbonilação do Alilaminoálcool 4 e Alilaminoálcool silanizado 4'.....	36
4.4.5 Estudo Cinético da Reação de Carbonilação do Alilaminoálcool 2.....	37
4.4.6 Caracterização dos Produtos de Carbonilação.....	38
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	40
5.1 PREPARAÇÃO DOS ALILMINOÁLCOOIS.....	40
5.2 CARBONILAÇÃO DOS ALILAMINOÁLCOOIS.....	45
5.2.1 Carbonilação dos Alilaminoálcoois: Estudos Iniciais.....	45
5.2.2 Ciclo Catalítico Para a Formação das Oxazolidinas.....	47
5.2.3 Ciclo Catalítico Para a Formação de Gama-Lactamas.....	50
5.2.4 Carbonilação do Alilaminoálcool 1 e Alilaminoálcool Silanizado 1'.....	51
5.2.5 Carbonilação do Alilaminoálcool 2 e Alilaminoálcool Silanizado 2'.....	55
5.2.6 Carbonilação dos Alilaminoálcoois 3, 3b e do Alilaminoálcool Silanizado 3b'.....	61
5.2.7 Carbonilação do Alilaminoálcool 4 e Alilaminoálcool Silanizado 4'.....	65
5.2.8 Considerações Sobre as Reações de Carbonilação.....	68

6. CONCLUSÃO.....	70
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
8. ANEXOS.....	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: a) <i>N</i> -aril-gama-lactamas sintetizadas; b) estrutura da gama-lactama com maior atividade antibacteriana.	3
Figura 2: Estrutura das gama-lactamas sintetizadas por Hulme e colaboradores.....	4
Figura 3: a) família de gama-lactamas sintetizadas; b) estrutura da gama-lactama mais ativa IK 682.....	4
Figura 4: Gama-lactamas 3-substituídas (a) e tripeptídeo PLG (b) que serviu de modelo para a síntese das gama-lactamas.	5
Figura 5: Estrutura da (-)-clausenamida.	5
Figura 6: Estrutura das gama-lactamas com atividade agonista do receptor FSH sintetizadas por Pelletier e colaboradores.	5
Figura 7: estrutura da sinefrina (a), fármaco do qual a lactama 7 (b) é considerado derivado, por possuir atividade moduladora dos receptores β_3 adrenérgicos.	6
Figura 8: Estrutura da <i>N</i> -cicloexil-maleimida (a), <i>N</i> -cicloexil-succinimida (b), estruturalmente relacionadas à lactama 5 (c).....	7
Figura 9: Estrutura das oxazolidinas que apresentaram atividades antiinflamatória, antinociceptiva, imunomoduladora a antioxidante.	7
Figura 10: Processo genérico de síntese de lactamas via RCM.	8
Figura 11: RCM de amidas diinsaturadas utilizando o catalisador de Schrock.	8
Figura 12: Formação do rotâmero <i>cis</i> e do rotâmero <i>trans</i> de amidas.	9
Figura 13: RCM de amida diinsaturada, com diferentes substituintes no nitrogênio.....	9
Figura 14: RCM de amida insaturada, com e sem proteção no nitrogênio.	10
Figura 15: Síntese de lactama de 8 membros através de RCM.	10
Figura 16: Esquema genérico da síntese de beta e gama-lactamas através da inserção intramolecular de C-H em diazoacetamidas catalisada por complexos de ródio.	11
Figura 17: Dímeros de ródio utilizados com precursores catalíticos em reações de inserção C-H.	11
Figura 18: Mecanismo proposto por Nakamura e colaboradores para inserção de C-H catalisada por dímeros de ródio.	12

Figura 19: Fatores que afetam a seletividade nas reações de inserção intramolecular de C-H em diazoacetamidas.....	13
Figura 20: Influência do substituinte em α na seletividade da reação de inserção de C-H..	14
Figura 21: Influência do centro de inserção na seletividade por beta e gama-lactamas.....	14
Figura 22: Síntese de beta-lactamas por expansão de anel de aziridinas.....	15
Figura 23: Carbonilação de aziridinas fenil-substituídas.....	15
Figura 24: Síntese de beta-lactamas com anel fusionado ao anel cicloexeno.....	16
Figura 25: Carbonilação de compostos alílicos proposta por Falbe na década de 60.....	17
Figura 26: Síntese de 2-piperidonas através de carbonilação catalítica de 5-amino-1-pentenos.....	18
Figura 27: Intermediário metalacíclo insaturado isolado por Kraft e colaboradores.....	18
Figura 28: Estrutura do complexo de irídio isolado por Gomes da Rosa e Sánchez-Delgado.....	19
Figura 29: Mecanismo via intermediário carbamoílico cíclico de ródio, para a carbonilação catalítica de alilaminas.....	19
Figura 30: Carbonilação de <i>N</i> -alil-1,3-diaminopropanos.....	20
Figura 31: Estudo Cinético da reação de carbonilação da isopropilalilamina. Seletividade para pirrolidina, pirrolina e gama-lactama ao longo da reação ¹¹	21
Figura 32: Formação de pirrolina via processo de hidroformilação/ciclização de alilaminas.....	21
Figura 33: Síntese de oxazolidinas através de oxidação de aminoálcoois terciários com acetato de mercúrio.....	22
Figura 34: Síntese de oxazolidinas a partir de hidroxigama-lactamas.....	23
Figura 35: Síntese de diazabicycloalcanos e oxazabicycloalcanos através da hidroformilação de <i>N</i> -alcenil-1,3-diaminopropanos e <i>N</i> -alcenilaminoetanois.....	23
Figura 36: Síntese de oxazolidinas a partir da oxidação de derivados do 2-pirrolidino-1-etanol por Me ₃ NO em presença de carbonilos de Fe.....	24
Figura 37: Aminólise do óxido de cicloexeno com alilamina.....	28
Figura 38: Aminólise do óxido de estireno com alilamina.....	29
Figura 39: Aminólise da mistura <i>cis</i> e <i>trans</i> do óxido de (<i>R</i>)-(+)-limoneno com alilamina.....	29

Figura 40: Aminólise da mistura <i>cis</i> e <i>trans</i> do óxido de (<i>R</i>)-(+)-limoneno hidrogenado, com alilamina	30
Figura 41: Aminólise do 3-fenil-glicidato de etila utilizando água como promotor, levando ao produto dialilado 4b.....	31
Figura 42: Aminólise do 3-fenil-glicidato de etila com alilamina.....	31
Figura 43: Silanização da hidroxila dos alilaminoálcoois utilizando SiCl(CH ₃) ₃	33
Figura 44: Carbonilação dos substratos 1 e 1' com RhClCO(PPh ₃) ₂	34
Figura 45: Carbonilação dos substratos 2 e 2' com RhClCO(PPh ₃) ₂	35
Figura 46: Carbonilação dos substratos 3, 3b e 3b' com RhClCO(PPh ₃) ₂	35
Figura 47: Carbonilação dos substratos 4 e 4' com RhClCO(PPh ₃) ₂	36
Figura 48: Representação da diasterosseletividade pelo isômero <i>trans</i> do óxido de limoneno na aminólise por amins primárias. (Adaptado de Singaram, 2002).....	39
Figura 49: Estrutura dos aminoálcoois 3b e 3, com constantes de acoplamento entre o hidrogênio do carbono 2 e os hidrogênios do carbono 3 do anel cicloexano. Acoplamentos referentes ao dublete de dubletes em 2,45 ppm.....	40
Figura 50: Espectro de ¹ H-RMN do aminoálcool 3b em CDCl ₃ , realizado em 300MHz. ...	41
Figura 51: APT do aminoálcool dialilado 4b em CDCl ₃ , realizado em 75 MHz.....	42
Figura 52: Estrutura do aminoálcool dialilado 4b.....	42
Figura 53: Formação de oxaquinolizidinas a partir de hidróxi-gama-lactamas.	46
Figura 54: Seletividade para os produtos durante a reação de carbonilação do aminoálcool 2.....	47
Figura 55: Mecanismo proposto para a formação das oxazolidinas bicíclicas.....	48
Figura 56: Dependência da concentração do substrato.	49
Figura 57: Ciclo catalítico da carbonilação de alilaminoálcoois catalisada por RhClCO(PPh ₃) ₂ , levando a β-hidróxi-gama-lactamas.....	50
Figura 58: Estrutura do produto obtido em quantidades significativas quando a reação foi feita em temperatura de 70 ou 100 °C. Produto proveniente da desalilação do aminoálcool 1	51
Figura 59: Estrutura da oxazolidina proveniente do aminoálcool 1.....	53
Figura 60: Espectro de ¹ H-RMN da gama-lactama 5, em CDCl ₃ , coletado em 200 MHz... 53	
Figura 61: APT da lactama 5, em CDCl ₃ , obtido em 75 MHz.....	54

Figura 62: Espectro de ^1H -RMN, em 300MHz, da gama-lactama 7, em CDCl_3	57
Figura 63: APT da gama-lactama 7, em 75MHZ, realizado em CDCl_3	58
Figura 64: Espectro de ^1H -RMN, em 300MHz, oxazolidina 8, em CDCl_3	59
Figura 65: APT da oxazolidina 8 em CDCl_3 , coletado em 75 MHz.	60
Figura 66: Espectro de massas da pirrolina 11b.....	63
Figura 67: Espectro de massas da lactama 10b.	63
Figura 68: Espectro de ^1H -RMN da oxazolidina 12, em CDCl_3 , realizado em 200 MHz. ..	66
Figura 69: APT da oxazolidina 12 em CDCl_3 , espectro realizado em 45 MHz.....	67

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Seletividade para adição aromática e inserção C-H, com diferentes precursores catalíticos.....	13
Tabela 2: Carbonilação de aziridinas com o dímero $\text{Co}_2(\text{CO})_8$	16
Tabela 3: Rendimento e produtos obtidos na aminólise dos epóxidos.....	43
Tabela 4: Resultados e produtos obtidos nas reações de carbonilação dos alilaminoálcoois.....	45
Tabela 5: Resultados obtidos na carbonilação do aminoálcool 1 e aminoálcool protegido 1' utilizando diferentes condições reacionais.....	51
Tabela 6: Resultados obtidos na carbonilação do aminoálcool 2 e aminoálcool protegido 2' utilizando diferentes condições reacionais.....	56
Tabela 7: Resultados obtidos na carbonilação do aminoálcool 3 e aminoálcoois protegidos 3' e 3b' utilizando diferentes condições reacionais.....	62
Tabela 8: Resultados obtidos na carbonilação do aminoálcool 3 e aminoálcoois protegidos 3' e 3b' utilizando diferentes condições reacionais.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS

^{13}C -RMN: Ressonância magnética nuclear de carbono.

^1H -RMN: Ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

APT: Attached proton test.

BOC: *t*-butoxicarbonil.

CDCl_3 : Clorofórmio deuterado.

CG: Cromatografia Gasosa.

CG-MS: Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas.

CH_2Fer : Metilenoferrocenila.

CHD: Cicloexadieno.

CO: Monóxido de carbono.

H_2 : Hidrogênio molecular.

HCHO: Formaldeído.

HCl: Ácido Clorídrico.

HPLC: “High Performance Liquid Chromatography” - Cromatografia líquida de alta eficiência.

Hz: Hertz.

IC50: Concentração necessária para inibição de 50% da atividade da enzima.

IV: Espectroscopia na região do infravermelho.

J: Constante de acoplamento (Hz).

KBr: Brometo de potássio.

MAO: Enzima monoamino oxidase.

MHz: Megahertz.

$\text{N}(\text{Et})_3$: Trietilamina.

NaOH: Hidróxido de sódio.

$\text{P}(\text{OMe})_3$: Trimetilfosfito.

$\text{P}(\text{OPh})_3$: Trifenilfosfito.

PDE: Fosfodiesterase.

PMB: *p*-metóxi benzila.

PPh_3 : Trifenilfosfina.

RCM: “Ring Closing Methatesis” – fechamento metatético de anel.

$\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. Tricloreto de ródio triidratado.

$\text{SiCl}(\text{CH}_3)_3$: Cloreto de trimetilsilano.

TACE: Enzima conversora de $\text{TNF-}\alpha$.

THF: tetraidrofurano.

TMS: Tetrametilsilano.

$\text{TNF}\alpha$: Fator de necrose tumoral α .

WGSR: water gas shift reaction.

RESUMO

Gama-lactamas e oxazolidinas bicíclicas são compostos importantes sob o ponto de vista químico e farmacológico. Uma forma de sintetizar estes heterociclos é através de reações de carbonilação/hidroformilação de amins insaturadas catalisadas por complexos de ródio. As gama-lactamas e as oxazolidinas são formadas concomitantemente, as primeiras através de um mecanismo de carbonilação e as últimas através de uma rota de hidroformilação, sob as mesmas condições reacionais. No presente trabalho, realizou-se a carbonilação catalítica de alilaminoálcoois. A preparação desses substratos foi realizada através de aminólise, com alilamina, dos óxidos de cicloexeno, estireno, (*R*)-(+)-limoneno, (*R*)-(+)-limoneno hidrogenado e do 3-fenil-glicidato de etila.

Os alilaminoálcoois foram carbonilados utilizando-se o complexo $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$ e misturas de CO/H_2 em diferentes proporções. Obtiveram-se rendimentos de razoáveis a excelentes tanto para lactamas quanto para oxazolidinas, dependendo do alilaminoálcool utilizado. Mostrou-se que a capacidade quelatante do substrato, através dos grupos $-\text{OH}$ e $-\text{NHR}$, têm marcante influência no rendimento da reação, pois em substratos onde há formação de quelato tanto a conversão quanto a seletividade são diminuídas. Observou-se também que o rendimento em gama-lactama está diretamente relacionado com a nucleofilicidade do substrato, conforme já foi descrito anteriormente para alilaminas.

A seletividade da reação pode ser dirigida tanto para gama-lactama quanto para oxazolidina, variando-se as condições reacionais. Com a utilização da proporção CO/H_2 de 9:1 conseguiu-se alta seletividade para lactama, já com a razão 1:4 a seletividade por produtos de hidroformilação/ciclização, principalmente oxazolidinas, foi aumentada. O acompanhamento cinético da reação confirmou que oxazolidinas e gama-lactamas são formadas através de rotas concorrentes. Quanto aos mecanismos, da literatura sabe-se que a formação da lactama ocorre através de um intermediário metalacíclico-carbamoílico, porém a formação da oxazolidina não é satisfatoriamente explicada. Este trabalho propõe um mecanismo baseado em hidroformilação/acetalização para explicar a formação desse heterociclo.

ABSTRACT

Gamma-lactams and bicyclic oxazolidines have a remarkable relevance in both synthetic and pharmacological fields. These heterocycles can be prepared by rhodium catalyzed carbonylation of unsaturated amines. In this work, it were employed allylaminoalcohols derived from the aminolysis of cyclohexene oxide, styrene oxide, (*R*)-(+)-limonene oxide and ethyl 3-phenyl-glicidate.

The allylaminoalcohols were cabonylated using $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$ as catalyst precursor under different CO/H_2 mixtures, in THF solution. Moderate to excellent yields were obtained depending on the substrate used. The results pointed out that the higher the chelating ability of the substrate (-OH and -NHR moieties) the lower the conversion and selectivity of the reaction. As we have previously demonstrated for allylamines carbonylation, the selectivity to lactams employing allylaminoalcohols is also directly related to the nitrogen nucleophilicity. Another important achievement of this work was the selectivity optimization to lactams and oxazolidines by simply controlling the CO/H_2 ratio. Using a large excess of CO (9:1 CO/H_2), selectivities as high as 90% for lactams were obtained. On the other hand, operating under a rich H_2 atmosphere (1:4 CO/H_2), the selectivity for hydroformylation/cyclization products, mainly oxazolidine, was remarkably improved. Studies concerning the reaction temperature showed that an undesirable substrate deallylation reaction become more important as it is raised from 50°C to 100°C. Indeed, at 100°C, the allylaminoalcohols were almost completely decomposed; so, 50°C was choosen as the more convenient reaction temperature. Kinetic studies showed that oxazolidines and gamma-lactams were formed through parallel routes. The mechanism that explain the oxazolidines formation is not yet well understood. However, taking in account our results we proposed a catalytic cycle based on hydroformylation/acetalization pathways. Considering the nitrogen nucleophilicity influence observed on the gamma-lactam yields, these products should be prepared by a carbonylation catalytic cycle, through a rhodiocarbamoylic intermediate, as we previously reported. Summarizing, our best conditions to prepare gamma-lactams from allylaminoalcohols were: THF, 50°C, 20-40 bar $\text{CO}/\text{H}_2 = 9/1$, 24h, $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$. Oxazolidines were best prepared by the same conditions but with CO/H_2 ratio = 1/4.

1. INTRODUÇÃO

Um fluxo de nitrogênio e hidrogênio passando por um tubo, sob alta temperatura e pressão não leva à formação de amônia, apesar do equilíbrio químico ser favorável. No entanto se partículas de ferro forem colocadas no tubo, os gases reagem e são rapidamente convertidos em amônia¹. Assim como as reações químicas em organismos vivos, apesar de serem termodinamicamente favoráveis, não ocorreriam na ausência de enzimas². O que as enzimas e as partículas de ferro têm em comum? Ambas são catalisadores.

Um catalisador é uma substância que aumenta a velocidade com que uma reação química alcança o equilíbrio, sem ser consumido durante a reação. O efeito do catalisador é puramente cinético, acelerando uma reação que termodinamicamente é possível³

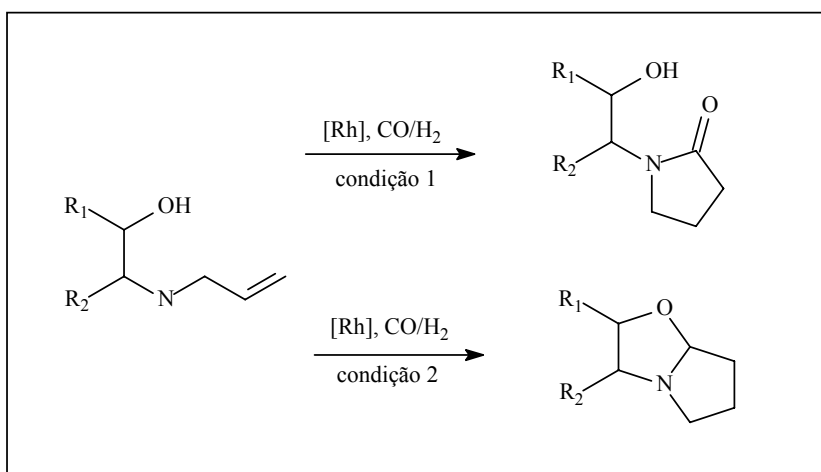
A catálise sempre existiu na natureza, seja por metais, ou por enzimas. Porém somente no período neolítico o homem conseguiu fazer uso desta ferramenta para o seu benefício. A primeira reação catalítica feita pelo homem foi, sem dúvida, a fermentação alcoólica através de biocatálise. Entretanto, somente em meados do século XIX Berzelius descreveu o fenômeno chamado catálise que ele próprio definiu como conjunto de efeitos químicos produzidos pelos catalisadores.

A catálise de coordenação teve seu desenvolvimento apenas a partir da década de 50 do século XX e cresceu de forma espetacular nas últimas décadas⁴, sendo que, atualmente mais de 80% dos produtos químicos manufaturados se obtêm em processos onde pelo menos uma etapa é catalítica⁵. Os produtos sintetizados a partir de processos catalíticos são muito variados. Desde combustíveis líquidos e ácido sulfúrico, que são substâncias de estrutura química simples, produzidos em altas quantidades a preços baixos até agroquímicos, aditivos, fragrâncias e fármacos, produtos de estrutura elaborada e alto valor agregado⁵.

A catálise de coordenação se insere principalmente em um contexto de química fina, ou seja, síntese de produtos com alto valor agregado. Um exemplo da aplicação desta metodologia são as reações de carbonilação. A obtenção do ácido acético é feita através da carbonilação do metanol, catalisada por um complexo de ródio, em um processo chamado “Processo Monsanto”. Aldeídos são produzidos através de reações de hidroformilação de olefinas (processo oxo), reação também catalisada por complexos de ródio⁴.

1. Introdução

Neste contexto de química fina, o ródio se destaca por catalisar uma incrível variedade de reações químicas, como hidrogenação, isomerização, hidroformilação, carbonilação, etc. Um exemplo mais específico dessas reações é a carbonilação de alilaminas catalisada por complexos de ródio. Através da utilização desta metodologia pode-se produzir lactamas e oxazolidinas, que são produtos de alto valor agregado, por poderem ser utilizados como intermediários sintéticos por apresentarem conhecida atividade farmacológica, e das quais se pode destacar as atividades antiinflamatória⁶, antibacteriana⁷, neuroprotetora⁸, antinociceptiva⁹, oxidante e dopaminérgica¹⁰. Uma característica desse tipo de reação é a formação de sub-produtos como pirrolinas e pirrolidinas através da reação concorrente de hidroformilação/ciclização¹¹. A proposta deste trabalho é realizar a carbonilação de novos substratos alílicos, os alilaminoálcoois, produzindo hidróxi-gama-lactamas, e utilizar a reação concorrente de hidroformilação/ciclização para síntese de oxazolidinas bicíclicas com dois anéis de 5 membros fusionados, que são moléculas que também possuem alto valor agregado e nunca foram sintetizadas utilizando essa metodologia. Assim como variar as condições reacionais de modo a conseguir alta seletividade tanto para lactamas quanto para oxazolidinas.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Importância farmacológica de gama-lactamas

As gama-lactamas são grupamentos de grande importância farmacológica. Possuem marcadas atividades antibacteriana, antiinflamatória, neuroprotetora moduladora de receptores dopaminérgicos, etc. Abaixo serão descritos alguns exemplos de trabalhos que destacam a importância farmacológica desta classe de compostos.

Em 1998, Ray e colaboradores realizaram a síntese de *N*-aril-gama-lactamas, 4,5-substituídas (Figura 1a) e avaliaram a atividade antibacteriana das mesmas contra *E.coli*, *S. Aureus* (resistente à ampicilina) e *S. Aureus*, produtores de beta-lactamase. Como resultado, observaram que a presença do grupamento ácido na posição 5 e o grupamento tienil na posição 4 são imprescindíveis para a atividade antibacteriana e que a maior inibição foi alcançada quando o grupamento arila foi a *p*-clorofenila⁷ (Figura 1b)

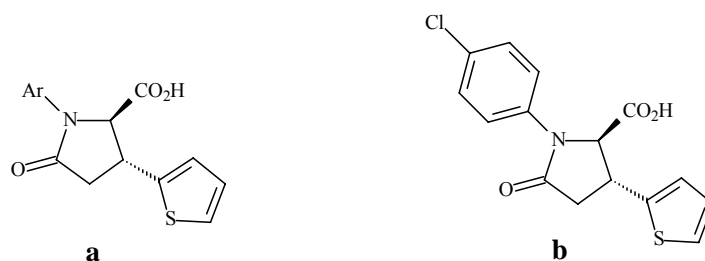


Figura 1: a) *N*-aril-gama-lactamas sintetizadas; b) estrutura da gama-lactama com maior atividade antibacteriana.

Em 2003, Hulme e colaboradores sintetizaram uma família de gama-lactamas e testaram a atividades, *in vitro*, como inibidoras da fosfodiesterase IV (PDE IV)⁶. A PDE IV é a principal isoenzima da fosfodiesterase e está presente principalmente em células inflamatórias. A PDE IV controla os níveis do mensageiro secundário AMPc, que por sua vez está relacionado com a formação da citocina TNF α , produzida em doenças auto-imunes. Portanto a PDE IV é um alvo potencial para tratamento deste tipo de doença. A

estrutura das gama-lactamas sintetizadas é mostrada na Figura 2. Estes compostos, apresentaram inibição satisfatória da PDE IV, com destaque para os compostos A e B, que apresentaram IC₅₀ de 6,3 e 17,0 nM, respectivamente.

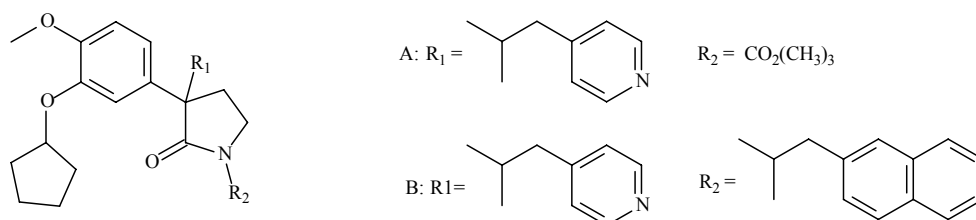


Figura 2: Estrutura das gama-lactamas sintetizadas por Hulme e colaboradores.

Duan, e colaboradores, em 2002, sintetizaram, com base na enzima TACE, uma família de gama-lactamas cuja estrutura é mostrada na Figura 3a. Estes compostos foram testados, *in vitro*, como inibidores da enzima TACE¹². Esta enzima está relacionada com a produção exacerbada de TNF α em pacientes com artrite reumatóide. Como resultado obtiveram uma série de inibidores potentes, seletivos e potencialmente biodisponíveis oralmente da TACE, sendo que o produto mais ativo foi o IK 682 (Figura 3b).

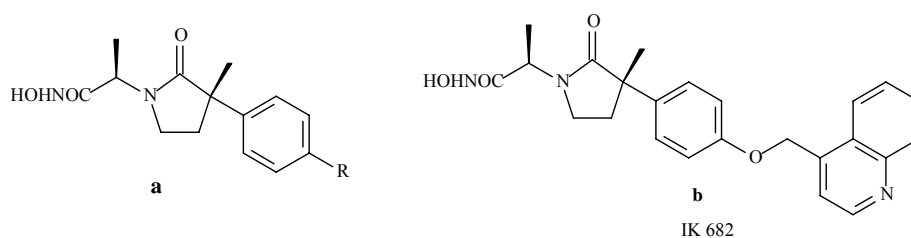


Figura 3: a) família de gama-lactamas sintetizadas; b) estrutura da gama-lactama mais ativa IK 682.

Em 2003 Johnson e colaboradores avaliaram a atividade moduladora de receptores dopaminérgicos por gama-lactamas 3-substituídas (Figura 4a)¹⁰. Essas gama-lactamas foram sintetizadas baseadas estruturalmente no tripeptídeo PLG (Figura 4b). O estudo baseou-se na capacidade dessas gama-lactamas em aumentar o grau de ligação do agonista [3H]-*N*-propilnorapomorfina a receptores dopaminérgicos D₂. Todos os compostos testados apresentaram efetividade. Em relação à substituição na posição 3, observou-se a seguinte ordem de atividade: benzila > n-butila > isobutila.

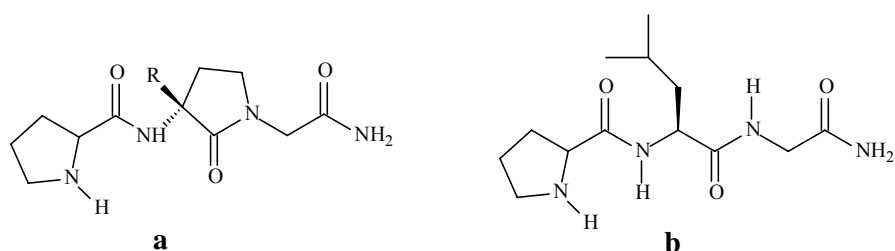


Figura 4: Gama-lactamas 3-substituídas (a) e tripeptídeo PLG (b) que serviu de modelo para a síntese das gama-lactamas.

Zhu, Li e Liu, em 2004, fizeram uma revisão sobre os efeitos farmacológicos de produtos naturais chineses⁸. Destaca-se nesta revisão o produto (-)-clausenamida (Figura 5) que apresentou atividades farmacológicas interessantes, entre elas destacam-se o aumento de sobrevivência de ratos após administração de NaNO_2 e o efeito neuroprotetor.

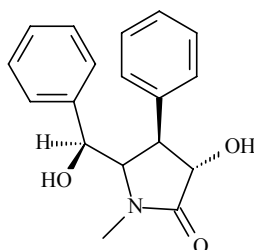


Figura 5: Estrutura da (-)-clausenamida.

Recentemente, Pelletier e colaboradores realizaram a síntese de duas gama-lactamas (Figura 6) com acentuada atividade de agonista do receptor do hormônio folículo estimulante (FSH)¹³. Segundo os autores, estes compostos apresentaram potência, eficácia e seletividade satisfatórios.

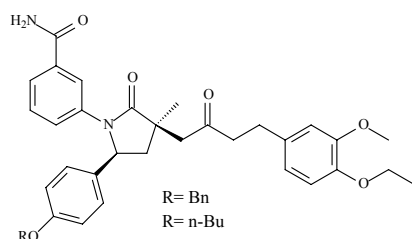


Figura 6: Estrutura das gama-lactamas com atividade agonista do receptor FSH sintetizadas por Pelletier e colaboradores.

2.2 APLICAÇÕES DE COMPOSTOS COM ESTRUTURA RELACIONADA ÀQUELES SINTETIZADOS NESSE TRABALHO.

2.2.1 Gama-Lactamas

A gama-lactama **7** (Figura 7), sintetizada neste trabalho, possui conhecidas atividades farmacológicas. Pelo fato de ser relacionada estruturalmente com a sinefrina, molécula que possui atividade moduladora dos receptores β 3-adrenérgicos (Figura 7b) foi patenteada em 2005 por apresentar essa mesma atividade¹⁴. Compostos que apresentam essa atividade podem ser utilizados principalmente como agentes de perda de peso.

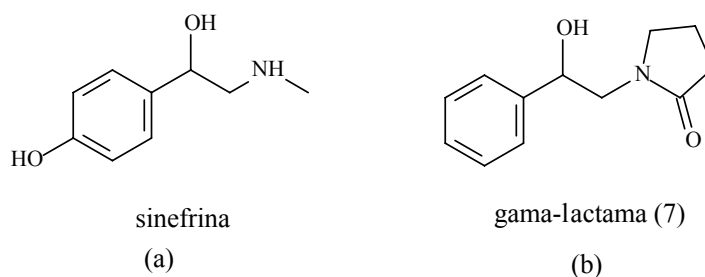


Figura 7: estrutura da sinefrina (a), fármaco do qual a lactama **7** (b) é considerado derivado, por possuir atividade moduladora dos receptores β 3 adrenérgicos.

A gama-lactama **7** foi testada, em 2004 como inibidora da Monoaminoxidase (MAO)¹⁵, enzima responsável pela oxidação de aminas biológicas, que é responsável pela metabolização e conseqüente inativação tanto de aminas endógenas como adrenalina e noradrenalina quanto de aminas exógenas. O produto **7** apresentou moderada inibição dessa enzima. A utilização desta molécula como analgésico e antiinflamatório também foi patenteada em 2002¹⁶.

A utilização da lactama **5** (Figura 8c), composto sintetizado nesse trabalho, associada à proteínas chamadas de BMP (bone morphogenetic protein) foi patenteada em 2004¹⁷. O uso associado promove um efeito terapêutico sinérgico, levando à regeneração óssea. Em 2002 a atividade antibacteriana de estruturas relacionadas à gama-lactama **5** foi avaliada. A *N*-cicloexil-maleimida (Figura 8a) e a *N*-cicloexil-succinimida (Figura 8b) apresentaram inibição satisfatórias de vários microorganismos¹⁸.

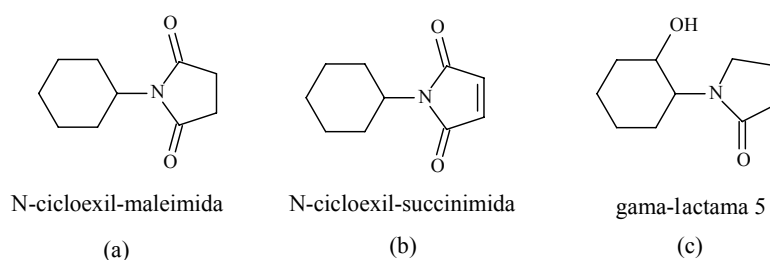


Figura 8: Estrutura da *N*-cicloexil-maleimida (a), *N*-cicloexil-succinimida (b), estruturalmente relacionadas à lactama **5** (c).

2.2.2 Oxazolidinas Bicíclicas

Estruturas como as da Figura 9, estruturalmente relacionadas às oxazolidinas sintetizadas nesse trabalho apresentaram atividades antiinflamatórias, antinociceptiva, imunomoduladora e antioxidante. Estas atividades foram apontadas em um trabalho de Kourounakis e colaboradores, que mostraram a interconversão entre estas estruturas e suas formas abertas, assim como as atividades biológicas citadas acima⁹.

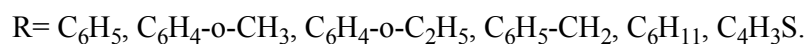
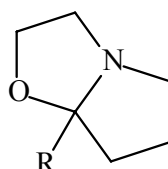


Figura 9: Estrutura das oxazolidinas que apresentaram atividades antiinflamatória, antinociceptiva, imunomoduladora e antioxidante.

Além das atividades farmacológicas, este tipo de estrutura é muito importante como intermediário sintético, ocupando um importante espaço na síntese de pirrolidinas substituídas¹⁹, através de abertura do anel controlada estericamente^{20,21}. Quando sintetizadas de forma enantiomericamente pura, essas estruturas também têm sido aplicadas como “templates” quirais em síntese assimétrica^{22,23}.

2.3 SÍNTESE CATALÍTICA DE GAMA-LACTAMAS

2.3.1 Fechamento Metatético de Anel em Amidas Insaturadas

Lactamas de variados tamanhos podem ser sintetizadas através de reações de fechamento metatético de anel (RCM). A reação baseia-se no fechamento do anel de amidas diinsaturadas, como é mostrado na Figura 10.

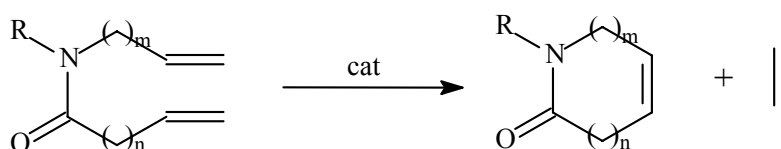


Figura 10: Processo genérico de síntese de lactamas via RCM.

Os primeiros trabalhos com esse tipo de reação foram realizados por Grubbs e colaboradores em 1992²⁴. Neste trabalho, o catalisador de Schrock foi utilizado para síntese de lactamas de 5 e 6 membros, como é mostrado na Figura 11. Foram obtidos rendimentos de aproximadamente 75 % para a lactamas de 5 membros e de 80% para a lactama de 6 membros.

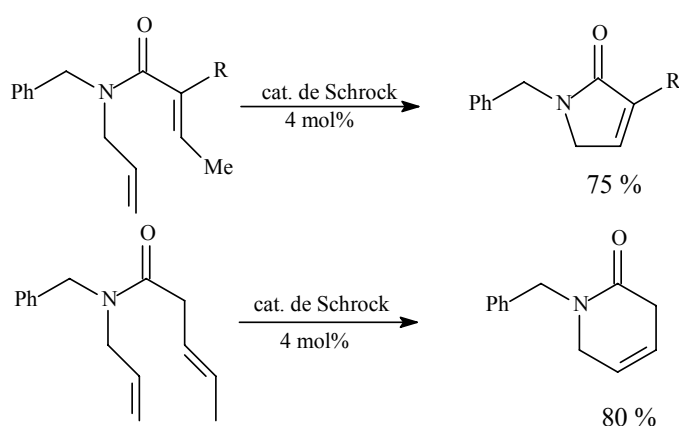


Figura 11: RCM de amidas diinsaturadas utilizando o catalisador de Schrock.

Entretanto, para que essa metodologia leve a bons rendimentos, é necessário que alguns parâmetros sejam observados. Esses parâmetros são: (i) a substituição no nitrogênio da amida, (ii) a relação substrato/catalisador e a concentração molar em que a reação é realizada.

Vários trabalhos destacam a importância da substituição no nitrogênio, para que a ciclização ocorra de forma eficiente^{25,26}. Esta substituição está relacionada com a formação do rotâmero *cis* da amida. Esse rotâmero coloca as duas duplas ligações em posição favorável para a ciclização, como mostrado na Figura 12.

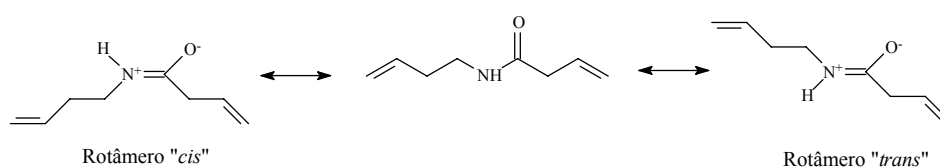


Figura 12: Formação do rotâmero *cis* e do rotâmero *trans* de amidas.

Pode-se ver a importância da substituição da amida, nos trabalhos de Rutjes em 1997²⁷ e de Creighton em 2001²⁸. O primeiro observou diferenças significativas no rendimento da reação de RCM com e sem proteção do Nitrogênio da amida (Figura 13). O segundo conseguiu a formação de uma lactama de 8 membros que Willians não conseguira sintetizar sem proteção em 1998²⁹ (Figura 14).

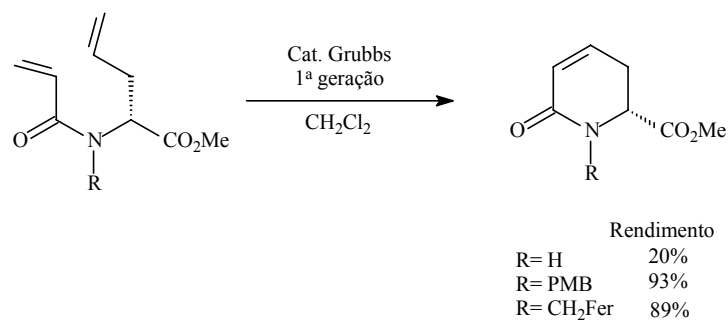


Figura 13: RCM de amida diinsaturada, com diferentes substituintes no nitrogênio.

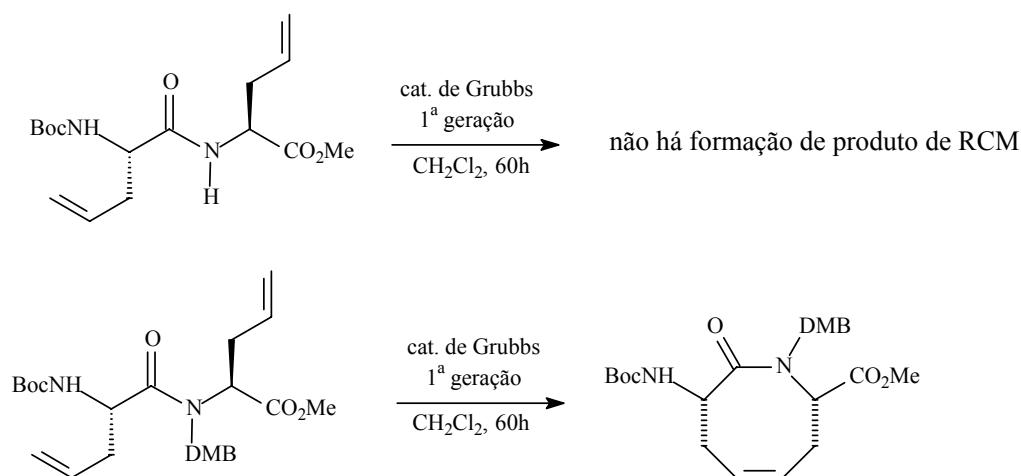


Figura 14: RCM de amida insaturada, com e sem proteção no nitrogênio.

Em relação à concentração, em geral, as reações são feitas numa faixa entre 2 e 20 mM^{30,31}. Isso tem como objetivo diminuir a possibilidade de reações intermoleculares e aumentar a seletividade pelos produtos de RCM. Um bom exemplo da influência deste parâmetro é o trabalho de Creighton e colaboradores³⁰, que avaliaram a seletividade para produtos de RCM na reação mostrada na Figura 15.

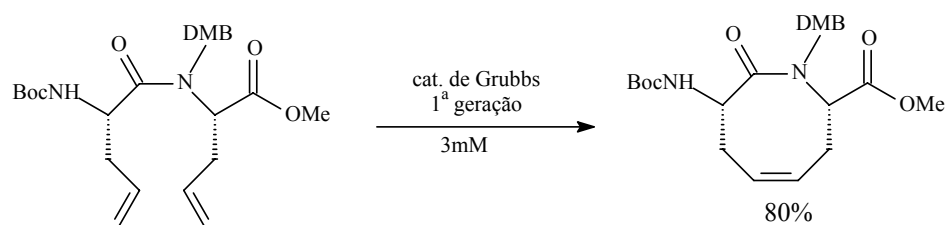


Figura 15: Síntese de lactama de 8 membros através de RCM.

Nesse trabalho os autores observaram que essa reação só apresenta seletividade para o produto desejado, quando realizada em concentração de até 3 mM. Quando a mesma foi realizada em concentrações de 12, 50 e 100 mM a seletividade baixou drasticamente, levando à formação de dímeros provenientes de reações intermoleculares.

Com a observação desses parâmetros pode-se sintetizar satisfatoriamente lactamas de 5 a 9 membros através de RCM.

2.3.2 Inserção Intramolecular de C-H em Diazoacetamidas.

Outra forma de síntese catalítica de lactamas é a inserção intramolecular de C-H em diazoacetamidas catalisada por complexos de ródio (II). Através dessa metodologia pode-se chegar principalmente a lactamas de quatro e cinco membros³², como é mostrado na Figura 16.

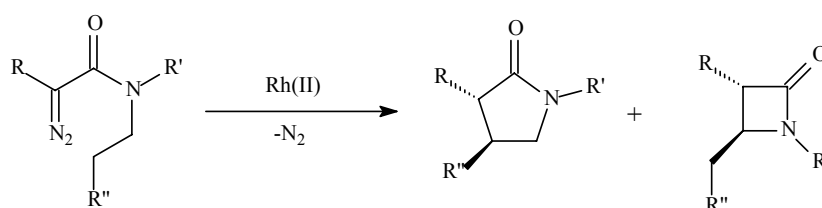


Figura 16: Esquema genérico da síntese de beta e gama-lactamas através da inserção intramolecular de C-H em diazoacetamidas catalisada por complexos de ródio.

Os catalisadores utilizados nesse tipo de síntese são dímeros de ródio (II), como por exemplo $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{adam})_4$, $\text{Rh}_2(\text{acam})_4$, $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$, cujas estruturas são mostradas na Figura 17.

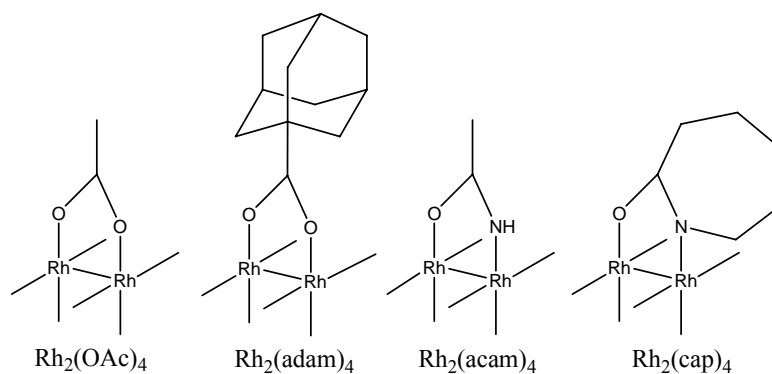


Figura 17: Dímeros de ródio utilizados com precursores catalíticos em reações de inserção C-H.

O mecanismo desse tipo de reação foi proposto por Nakamura e colaboradores³³, com base em estudos computacionais, onde o diazocomposto reage com o dímero de ródio clivando a ligação Rh-Rh. A perda de N_2 , resultante da retrodoação feita pelo ródio, gera o metal-carbeno. Finalmente acontece a formação do produto, quando o hidreto é transferido do

alcano para o carbeno, e a ligação C-C é formada, enquanto que a ligação Rh-Rh é regenerada. Um esquema deste mecanismo é mostrado na Figura 18.

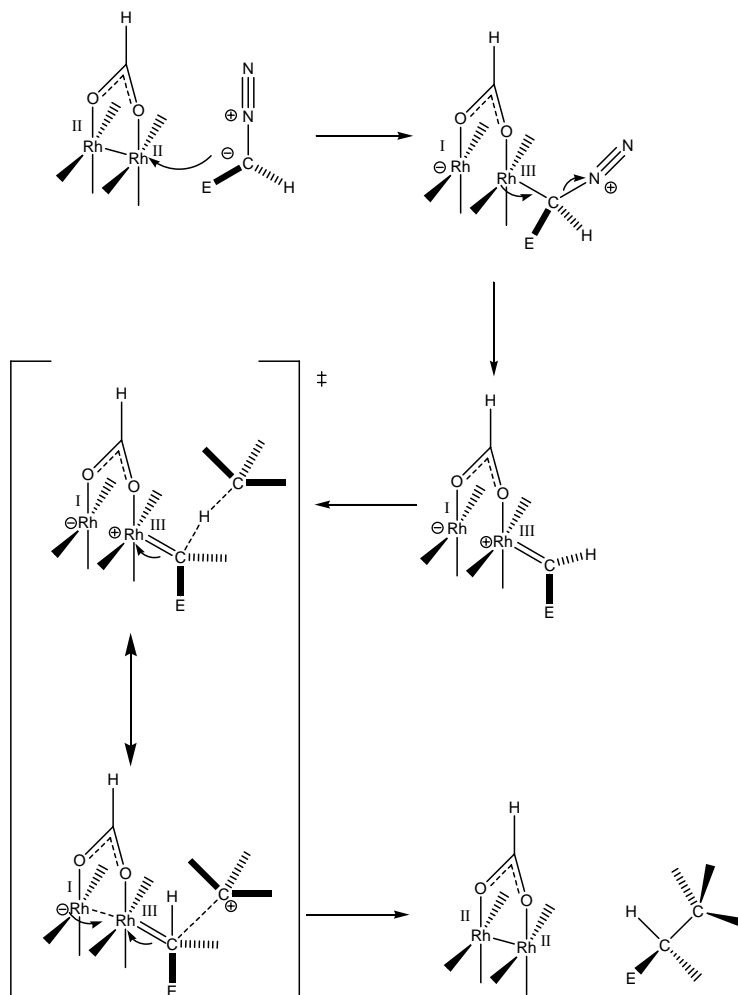


Figura 18: Mecanismo proposto por Nakamura e colaboradores para inserção de C-H catalisada por dímeros de ródio.

Em 2004 Góis e Afonso publicaram uma revisão sobre esse tipo de reação. Segundo os autores, a seletividade é governada por quatro fatores: (i) o catalisador (ii) o substituinte em alfa, (iii) substituinte no local da inserção e (iv) o substituinte do nitrogênio³², como é mostrado na Figura 19.

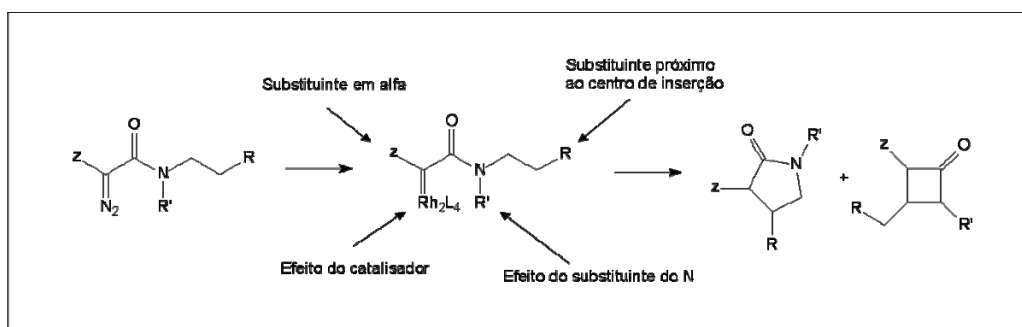


Figura 19: Fatores que afetam a seletividade nas reações de inserção intramolecular de C-H em diazoacetamidas.

Em relação à natureza da espécie ativa, sabe-se que as características eletrodoadoras/eletroretiradoras dos ligantes podem afetar a seletividade da reação. Em geral ligantes eletrodoadores apresentam mais seletividade por inserção C-H, enquanto que ligantes eletroretiradores apresentam maior seletividade por cicloadição, como mostrado na Tabela 1³⁴. As estruturas dos ligantes dos precursores catalíticos são mostradas na Figura 17.

Tabela 1: Seletividade para adição aromática e inserção C-H, com diferentes precursores catalíticos³².

	Rendimento (%)		Seletividade (%)	
Rh ₂ (OAc) ₂	85	68	32	
Rh ₂ (pfb) ₂	80	95	5	
Rh ₂ (cap) ₂	82	3	97	
Rh ₂ (acam) ₂	80	23	77	

Resultados semelhantes foram obtidos por Doyle e colaboradores, que obtiveram maior seletividade para gama-lactama quando utilizaram o precursor Rh₂(acam)₄, que possui ligantes com caráter eletrodoador acentuado³⁵.

Em relação ao substituinte em posição α, tipicamente grupos menos eletroretiradores tendem a formar diazocompostos menos reativos para a formação do metal-carbeno.

Porém, uma vez formado, o intermediário apresenta estabilidade e seletividade aumentados. Um exemplo da influência do substituinte em α é mostrado na Figura 20. Quando o substituinte em α é H há exclusivamente adição ao anel aromático, já quando o substituinte é mais eletroretirador, como o CH_3CO há formação exclusiva de beta-lactama³⁵ (inserção do carbono benzílico).

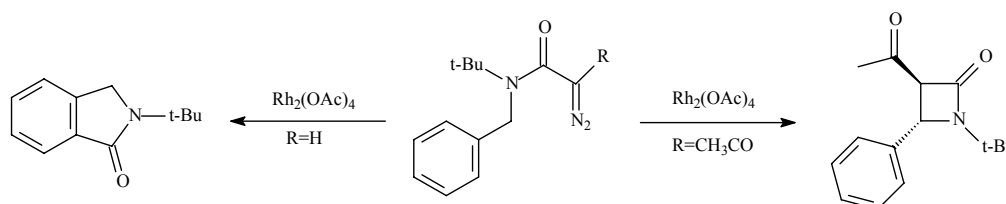


Figura 20: Influência do substituinte em α na seletividade da reação de inserção de C-H

Nos substratos onde a estrutura da diazoacetamida permite formação tanto de beta quanto de gama-lactamas, geralmente são obtidas misturas desses dois produtos. Porém a natureza do centro de inserção pode influenciar drasticamente a regioseletividade da reação. Isso, sempre levando em consideração a tendência natural de formação do ciclo de cinco membros, menos tensionado. Na Figura 21 pode-se notar claramente essa influência. Na primeira reação, com o nitrogênio e duas metilas ativando a ligação C-H adjacente, há formação quase exclusiva de beta-lactama. Já na segunda reação a ativação da ligação C-H não é tão pronunciada, levando à mistura de produtos. Finalmente, na terceira reação a estabilidade do anel de cinco membros se sobrepõe ao efeito de ativação do grupamento alquila e do nitrogênio e há formação de gama-lactama com alta seletividade³⁶.

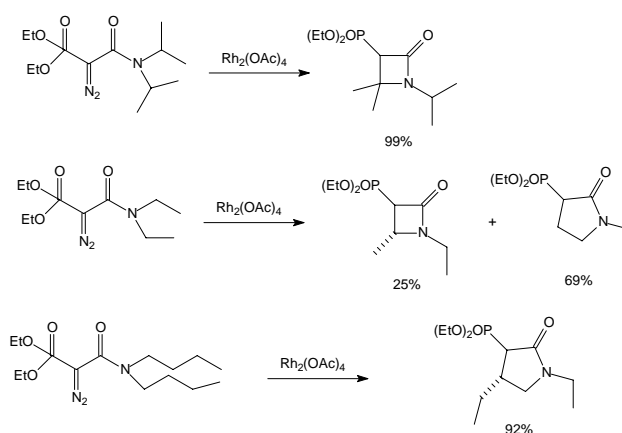


Figura 21: Influência do centro de inserção na seletividade por beta e gama-lactamas.

2.3.3 Carbonilação de Aziridinas

Beta-lactamas podem ser obtidas a partir da carbonilação de aziridinas³⁷ (Figura 22). Alper e colaboradores têm utilizado catalisadores de ródio e cobalto para tal propósito.

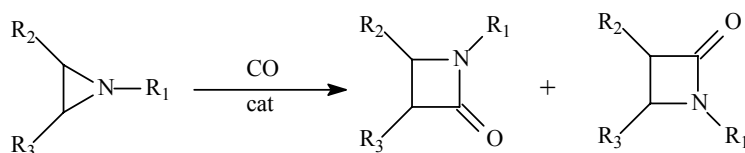


Figura 22: Síntese de beta-lactamas por expansão de anel de aziridinas.

Em 1989, esses autores utilizaram o dímero $[\text{RhCl}(\text{CO})_2]_2$ para a carbonilação de aziridinas fenil-substituídas³⁸. Foram obtidos excelentes rendimentos (97-100%). Observou-se que carbonilação é regioseletiva, sendo que a inserção de CO ocorre entre o nitrogênio e o carbono fenil-substituído. A regioseletividade foi atribuída à coordenação do complexo de ródio à fenila antes da inserção da carbonila. Também foi observado que a carbonilação foi estereoespecífica, acontecendo com retenção de configuração, isto é, quando se partiu de uma aziridina *cis* obteve-se uma beta-lactama *cis* e quando se partiu de uma aziridina *trans* obteve-se uma beta-lactama *trans*. Um esquema dessa reação é mostrado na Figura 23.

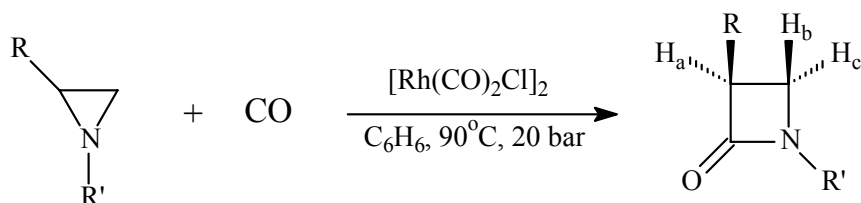


Figura 23: Carbonilação de aziridinas fenil-substituídas.

Em 1996 Alper e colaboradores utilizaram o complexo $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ para carbonilação de aziridinas³⁹. Com a utilização desse dímero os autores conseguiram realizar a síntese de beta-lactamas não fenil-substituídas, com rendimentos satisfatórios (Tabela 2). Nesse caso foi observado que a regioseletividade da carbonilação depende de fatores estéricos e eletrônicos, isto é, em aziridinas não fenil-substituídas a inserção de CO ocorre no carbono menos impedido estericamente; já em aziridinas fenil-substituídas a carbonilação ocorre no carbono ligado à fenila. Em relação à diastereoseletividade foi observado o contrário do

observado quando complexos de ródio foram utilizados. Neste caso a reação é estereoespecífica, porém ocorre com inversão de configuração, isto é, quando se parte de uma aziridina *trans*, chega-se a uma beta-lactama *cis*, e vice-versa.

Tabela 2: Carbonilação de aziridinas com o dímero $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ ³⁹.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	produto	rendimento isolado (%)
1a	PhCH ₂ CH ₂	Et	H	H	1b	94
2a	PhCH ₂ CH ₂	<i>n</i> -Bu	H	H	2b	95
3a	PhCH ₂	Et	H	H	3b	64
4a	<i>p</i> -MeOPh	<i>t</i> -Bu	H	H	4b	50
6a	<i>i</i> -Pr	H	Ph	H	6b	42
7a	PhCH ₂ CH ₂	Me	Me	H	7b	95
8a	PhCH ₂ CH ₂	Me	H	Me	8b	95
9a	<i>t</i> -Bu	Ph	Ph	H	9b	94
10a	<i>i</i> -Pr	Me	Ph	H	10b	94

Neste mesmo trabalho foi realizada a carbonilação de aziridinas fundidas ao anel cicloexano (Figura 24), também utilizando o dímero $\text{Co}_2(\text{CO})_8$. Foram obtidos rendimentos de 30 a 80% e a reação ocorreu com inversão de configuração.

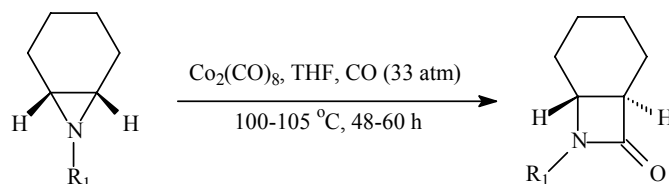


Figura 24: Síntese de beta-lactamas com anel fusionado ao anel cicloexeno.

Em 2001, Prati e colaboradores realizaram um estudo sistemático para avaliar o efeito dos substituintes na carbonilação de aziridinas catalisada por cobalto⁴⁰. Os autores corroboram

o trabalho de Alper, mostrando que a regioselectividade é governada por fatores estéricos e eletrônicos e que a reação é estereoespecífica. Também observaram que a presença de substituintes eletroretiradores como trifluorometil ou alcóxicarbonil é incompatível com esse tipo de reação.

2.3.4 Carbonilação de Aminas Insaturadas

Em 1966 Falbe revisou diversos processos de síntese catalítica de heterociclos. Ele descreveu processos de carbonilação e ciclização de substratos insaturados, utilizando catalisador de cobalto, sob alta pressão de CO e temperatura (Figura 25). Falbe também propôs um mecanismo para este tipo de reação. Neste mecanismo, a espécie ativa seria um hidreto metálico. Essa informação foi baseada na natureza dos produtos obtidos e no fato dessas reações serem catalisadas apenas por metais que formam hidretos⁴¹.

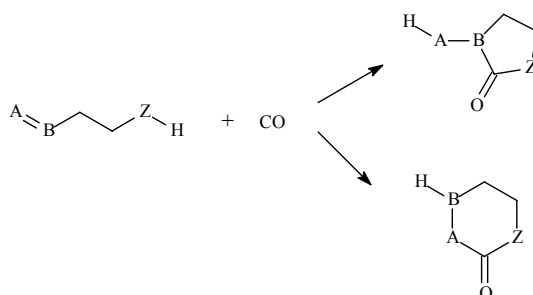


Figura 25: Carbonilação de compostos alílicos proposta por Falbe na década de 60.

Knifton, em 1980, estudou a carbonilação de alilaminas catalisada por complexos de ródio⁴². O autor relatou as vantagens da utilização de complexos de ródio em relação aos complexos de cobalto utilizados até então. Entre elas, (i) a síntese de lactamas em condições mais brandas de temperatura e pressão; (ii) o fato dos catalisadores de ródio, particularmente aqueles estabilizados por fosfinas, levarem a altos rendimentos; (iii) o fato de alguns catalisadores de ródio permanecerem ativos ao final da reação de carbonilação de substratos alílicos, podendo assim serem reutilizados, com a adição de mais substrato. Knifton sustentou o mecanismo proposto por Falbe na década de 60. Os melhores

resultados por ele obtidos foram utilizando o sistema $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, tolueno, 150°C , e 136 bar de CO.

Um grande avanço nas reações de carbonilação de substratos alílicos foi alcançado por Jegorov e colaboradores, que descreveram os resultados obtidos na carbonilação de *N*-alquil-alilaminas levando à gama-lactamas *N*-substituídas, na presença de CO/H_2 ⁴³. Os autores verificaram que a presença de H_2 na mistura gasosa fazia com que a reação pudesse ser operacionalizada em condições muito mais brandas em relação às descritas até aquele momento. Jegorov obteve os melhores rendimentos na carbonilação da etilalilamina utilizando $\text{Rh}_2(\text{CO})_{12}$, 75°C , 90 bar CO/H_2 1:1.

Anastasiou e Jackson também utilizaram complexos de ródio e a mistura CO/H_2 , na carbonilação de 5-amino-1-pentenos⁴⁴. (Figura 26). A reação produziu 2-piperidonas, com alta seletividade.

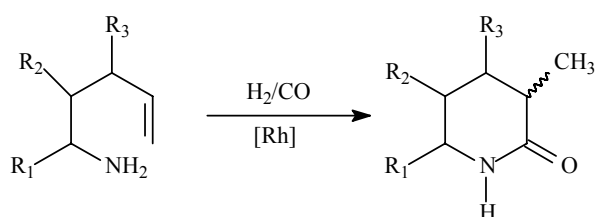


Figura 26: Síntese de 2-piperidonas através de carbonilação catalítica de 5-amino-1-pentenos.

Para explicar a seletividade para produtos de carbonilação, em relação a produtos de hidroformilação, os autores basearam-se nos trabalhos de Kraft e colaboradores^{45,46} que isolaram o metalacido de ródio mostrado na Figura 27, onde o metal se encontra coordenado, tanto à dupla ligação quanto ao nitrogênio. Este complexo levou à lactama correspondente, quando reagido com HCl em presença de $\text{P}(\text{OMe})_3$ em metanol a -78°C .

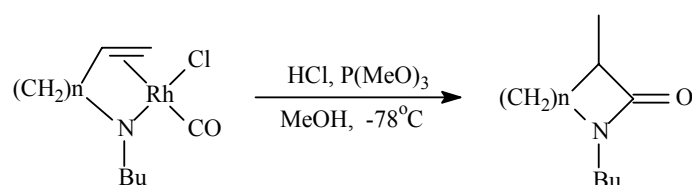


Figura 27: Intermediário metalacido insaturado isolado por Kraft e colaboradores.

Sánchez-Delgado e Gomes da Rosa, em 1996, estudaram o mecanismo da carbonilação de alilaminas catalisada por complexos de ródio na presença de CO/H₂⁴⁷. Para tal, os autores aplicaram análogos de irídio e isolaram um intermediário carbamoílico cíclico insaturado, que é mostrado na Figura 28.

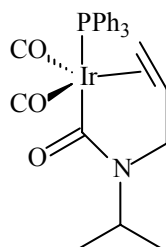


Figura 28: Estrutura do complexo de irídio isolado por Gomes da Rosa e Sánchez-Delgado.

O isolamento deste intermediário sugere que a reação se inicie pelo ataque nucleofílico do grupo amina a um ligante carbonila do metal e não pela coordenação da olefina, com a subsequente inserção de hidreto e carbonila, levando a uma espécie acila clássica. A importância do hidrogênio está em gerar o hidreto metálico dicarbonilado que seria a espécie ativa. Estes indícios deram suporte para os autores proporem o mecanismo mostrado na Figura 29.

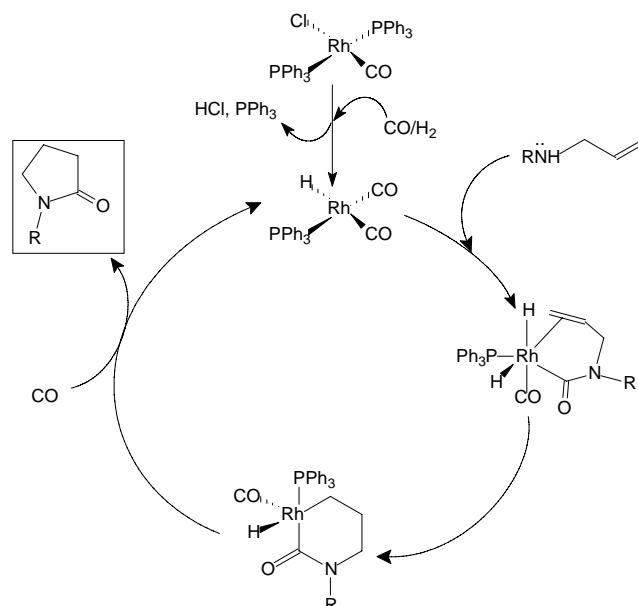


Figura 29: Mecanismo via intermediário carbamoílico cíclico de ródio, para a carbonilação catalítica de alilaminas.

Jackson e colaboradores, em 1997, realizaram a carbonilação de *N*-alcenil-1,3-diaminopropanos⁴⁸. Os autores observaram que essa reação levou a mistura de gama-lactama e 1,5-diazabicyclononanos, que atribuíram ser produtos de carbociclicização e hidroformilação, respectivamente. Eles conseguiram modular a seletividade dessa reação para um determinado produto, variando o tipo de ligante fosforado e a proporção de CO e H₂ na mistura gasosa. Na carbonilação do *N*-alil-1,3-diaminopropano (Figura 30) os autores conseguiram seletividade 90% para gama-lactama, utilizando uma proporção de 9:1 CO:H₂ e 95% de produto de hidroformilação (1,5-diazabicyclononanos), utilizando proporção 1:9 CO:H₂.

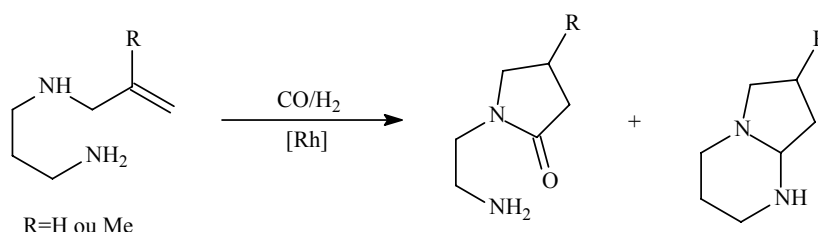


Figura 30: Carbonilação de *N*-alil-1,3-diaminopropanos.

Com a utilização de diferentes ligantes fosforados, os autores também conseguiram modular a seletividade para o produto desejado, porém não observaram nenhuma correlação clara entre parâmetros estéricos e eletrônicos e a seletividade para um determinado produto. A utilização de tri-*o*-toluilsfosfina levou a seletividade de 85% para gama-lactama, já a utilização de cicloexilsfosfina levou a seletividade de mais de 95% para produto de hidroformilação. Os autores também utilizaram a fosfina quelatante BIPHEPHOS que levou exclusivamente ao produto de hidroformilação.

Em relação à carbonilação do *N*-(butenil-3)-1,3-diaminopropano foram observados resultados semelhantes aos obtidos na carbonilação do análogo alílico. Porém, nesse caso, houve formação de misturas de produtos lineares e ramificados, o que levou à formação de produtos com ciclos de cinco e seis membros.

Em 1999, Gomes da Rosa e colaboradores testaram o efeito de difosfinas quelatantes na carbonilação da isopropilalilamina e da *n*-butilalilamina¹¹. Eles observaram que a seletividade para gama-lactamas diminui com o aumento do número de carbonos da difosfina. Também observaram que em presença de fosfitos a reação predominante é a de

isomerização da alilamina. Os melhores sistemas obtidos foram aqueles que utilizaram trifenilfosfina.

Neste trabalho, os autores também realizaram um estudo cinético (Figura 31), onde mostraram que a lactama não é fonte de pirrolina ou pirrolidina e que a formação da pirrolina ocorre via mecanismo de hidroformilação/desidratação e a pirrolidina provém da hidrogenação da pirrolina. Na Figura 32 é mostrado um esquema deste mecanismo.

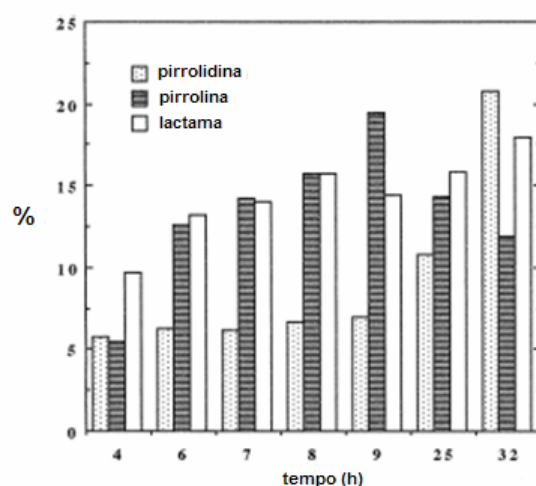


Figura 31: Estudo Cinético da reação de carbonilação da isopropilalilamina. Seletividade para pirrolidina, pirrolina e gama-lactama ao longo da reação¹¹.

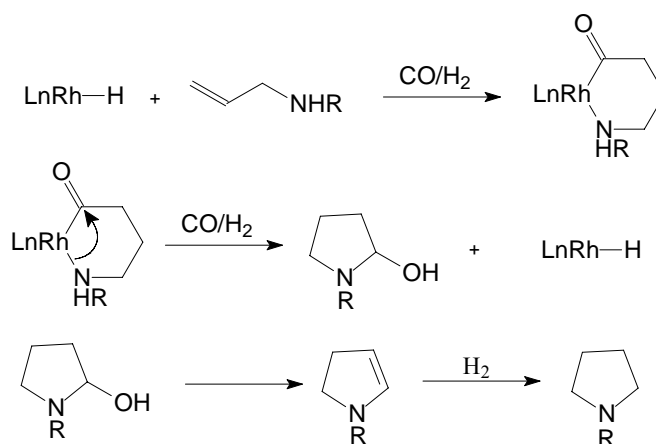


Figura 32: Formação de pirrolina via processo de hidroformilação/ciclização de alilaminas.

Em 2000, Gomes da Rosa e colaboradores estudaram o efeito da presença de água na carbonilação da isopropilalilamina⁴⁹. Os autores operacionalizaram a reação em condições

de WGSR (Water Gas Shift Reaction) para gerar H_2 *in situ* e tentar aumentar a seletividade em gama-lactama, diminuindo a seletividade pelo caminho de hidroformilação/desidratação. Os autores verificaram que, quando o H_2 foi trocado por H_2O , o efeito das fosfinas na seletividade para gama-lactamas foi completamente suprimido. Foi demonstrado que a água oxida as fosfinas para seus respectivos óxidos que são pouco coordenantes em relação às fosfinas. Também foi mostrado que a água exerce um papel de ligante, pois a atividade catalítica permanece. Também foi relatado um significativo aumento na seletividade para gama-lactamas, que foi atribuído à diminuição de produtos provenientes da rota de hidroformilação. Os melhores resultados (75% de rendimento) foram obtidos utilizando-se o sistema $RhCl_3 \cdot 3H_2O$, CO (20bar), H_2O 23% v/v, THF.

2.4 Síntese de oxazolidinas bicíclicas

A síntese destes heterociclos pode ser feita de forma estequiométrica através de oxidação de aminoálcoois terciários com $Hg(OAc)_2$ ou ciclização redutiva de hidróxi-lactamas. Também está descrita a síntese de forma catalítica, através de hidroformilação/ciclização ou através da utilização de óxido de amina e carbonilos de ferro. A oxidação com acetato de mercúrio (Figura 33) data da década de sessenta e foi descrita por Leonard e Musker⁵⁰. Segundo os autores, a reação ocorre através de um ataque nucleofílico do álcool ao sal de amônio formado na oxidação da amina. Os rendimentos obtidos para [3:3:0] oxazabiciclo-decano foram de apenas 25%.

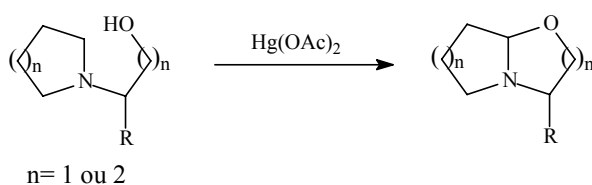


Figura 33: Síntese de oxazolidinas através de oxidação de aminoálcoois terciários com acetato de mercúrio.

Em 1992 Ahn e Lee realizaram a síntese deste tipo de oxazolidinas através de ciclização redutiva de hidróxi-lactamas, em uma etapa da síntese do alcalóide marinho xestospongina⁵¹. O rendimento obtido nesta ciclização foi de aproximadamente 90%. Na Figura 34 é mostrado um esquema representativo da ciclização redutiva de hidróxi-lactamas.

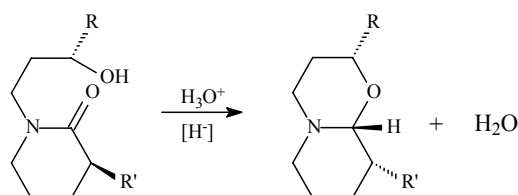


Figura 34: Síntese de oxazolidinas a partir de hidróxi-gama-lactamas.

Em 1999 Jackson e colaboradores realizaram a síntese de diazabicycloalcanos e oxazabicycloalcanos, através da hidroformilação de *N*-alcenil-1,3-diaminopropanos e *N*-alcenilaminoetanols⁵², conforme Figura 35.

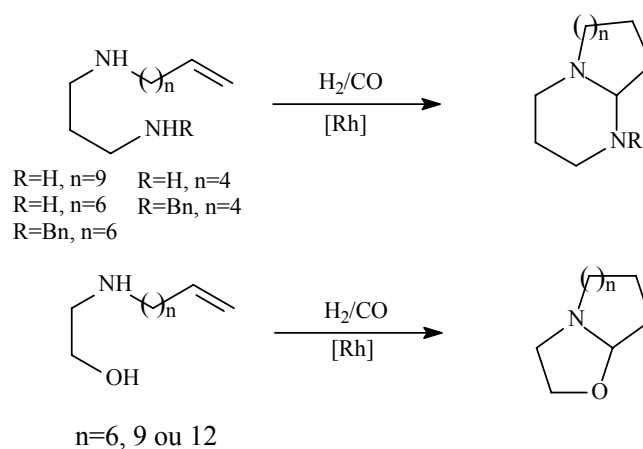


Figura 35: Síntese de diazabicycloalcanos e oxazabicycloalcanos através da hidroformilação de *N*-alcenil-1,3-diaminopropanos e *N*-alcenilaminoetanóis.

Os autores obtiveram bons rendimentos na síntese de diazabicycloalcanos de 6 membros fusionados a anéis de 8, 10 e 13 membros e oxazabicycloalcanos de 5 membros fusionados a anéis de 8, 10 e 13 membros. Quando o ligante fosforado utilizado foi a trifenilfosfina, houve formação de 10 % de produtos metil-ramificados, formados pela hidroformilação no carbono interno. Utilizando BIPHEPHOS houve síntese exclusiva de produtos não

ramificados. Em relação ao mecanismo, o autor afirma que a formação destes produtos se dá através de hidroformilação, seguida de formação de um sal imínio cíclico que sofre a ataque nucleofílico do oxigênio ou nitrogênio, levando ao produto bicíclico, sendo que os dois últimos passos ocorrem fora da esfera de coordenação do metal⁵³. Na formação de oxazolidinas de anéis de 5 e 6 membros fusionados, o rendimento é baixo, pois há formação significativa de gama-lactama.

Uma publicação recente que descreve a síntese catalítica desse tipo de heterociclo é o trabalho de Pearson e Kwak que utilizaram óxido de trimetilamina, em presença de carbonilos de ferro, em quantidades subestequiométricas, para oxidar derivados 2-pirrolidino-1-etanol a oxazolidinas substituídas⁵⁴ (Figura 36). Os melhores resultados foram obtidos utilizando 20 mol% de $\text{CHDFe}(\text{CO})_3$ e 6 equivalentes de Me_3NO em relação ao substrato. Em relação ao mecanismo os autores defendem o mesmo descrito na década de 60, com o ataque nucleofílico da hidroxila ao cátion imínio formado pela oxidação da amina terciária.

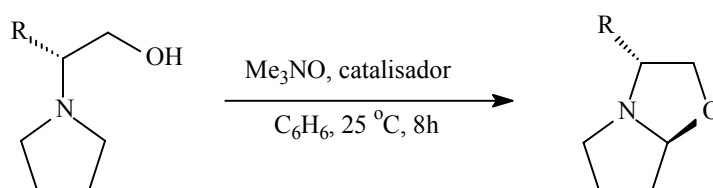


Figura 36: Síntese de oxazolidinas a partir da oxidação de derivados do 2-pirrolidino-1-etanol por Me_3NO em presença de carbonilos de Fe.

2.5 Conclusão

Na revisão bibliográfica ficou evidente a importância farmacológica de gama-lactamas e oxazolidinas. Também se evidenciou o grande potencial da aplicação de metais de transição para síntese de lactamas, onde podem ser utilizadas várias metodologias, como carbonilação, RCM e Inserção C-H. Em relação às oxazolidinas bicíclicas há na literatura apenas alguns exemplos de síntese catalítica, sendo que baixos rendimentos são obtidos na síntese de biciclos fusionados de anel médio (5 e 6 membros).

3. OBJETIVOS

Realizar a carbonilação catalítica de novos substratos alílicos, os alilaminoálcoois, utilizando complexos de ródio. Realizar a síntese catalítica de lactamas e oxazolidinas com potencial atividade farmacológica. Variar as condições reacionais de modo a obter alta seletividade tanto para gama-lactamas quanto para oxazolidinas. Obter resultados que possibilitem a proposição de um ciclo catalítico para explicar a formação das oxazolidinas.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 MATERIAIS

Os óxidos de cicloexeno (Aldrich), estireno (Aldrich) e *R-(+)*-limoneno (Sigma) foram utilizados sem nenhum tratamento prévio. O THF (Nuclear) foi seco em sódio/benzofenona e destilado sob atmosfera de argônio. A alilamina foi deixada sob KOH e passada sob coluna de alumina neutra ativada, antes de ser utilizada. Alumina, celite e sílica foram ativadas durante uma noite na estufa. O Pd/C 10% (Merck) foi utilizado como recebido, Os solventes de cromatografia, hexano (Nuclear) e acetato de etila (Nuclear), foram utilizados sem nenhum tratamento prévio. Em relação aos gases, o argônio (White Martins, 99,999%) foi passado por 3 traps contendo catalisador BASF R3-11, KOH e peneira molecular de 3 Å ativada. O monóxido de carbono (AGA, 99,5 %) e o hidrogênio (White Martins, 99,999 %) foram utilizados sem nenhum tratamento prévio.

4.2 ANÁLISE E EQUIPAMENTOS UTILIZADOS

- Cromatografia em fase Gasosa: A conversão e a seletividade foram determinadas através de cromatografia gasosa utilizando-se os parâmetros abaixo e admitindo-se fator de resposta igual a 1.

$$\text{Conv. (\%)} = \frac{\Sigma A_p}{\Sigma A_t} .100$$

$$\text{Sel. (\%)} = \frac{\Sigma A_{pd}}{\Sigma A_p} .100$$

Onde Conv.(%) = conversão, Sel.(%) = seletividade por um determinado produto, ΣA_p = somatório da área dos produtos, ΣA_t = somatório de todas as áreas, ΣA_{pd} = somatório das áreas de um determinado produto. O equipamento utilizado foi um cromatógrafo Shimadzu modelo GC 17A, equipado com coluna HP-5 (30m x 0.25mm). As análises foram feitas com fluxo de hidrogênio de 1,1 ml/min, temperatura inicial de 50 °C e rampa de 10 °C por minuto até 250 °C, ficando nesta temperatura por 10 minutos.

- Espectroscopia no Infravermelho: FT-IR BOMEN, modelo MB-Series, calibrado com filme de poliestireno, com resolução de 4 cm^{-1} e 64 varreduras. As análises foram realizadas em filme, utilizando-se célula de KBr com 15 mm de diâmetro.
- Espectroscopia por Ressonância Magnética Nuclear: equipamento VARIAN, modelo VXR Multinuclear, com resolução de 200 MHz de campo magnético $G = 4,7$ Tesla, ou Equipamento VARIAN YH-300 com campo de 7,05 Teslas, com resolução de 300MHz calibrado com tetrametilsilano (TMS – 0,00 ppm) no caso do ^1H -RMN e com o tripleto do CDCl_3 (77,00 ppm) no caso do ^{13}C -RMN. As análises foram feitas com uma amostra do produto dissolvida em clorofórmio deuterado (CDCl_3).
- Espectrometria de Massas: equipamento SHIMADZU, modelo CGMS-QP5050, com faixa de resolução com m/Z de 45 a 400, modo SCAN, feixe de elétrons de 70 eV, acoplado a um cromatógrafo GC 17A operando com coluna DB-5, usando He como gás de arraste, com temperatura inicial de $50\text{ }^\circ\text{C}$ e rampa de $10\text{ }^\circ\text{C}$ por minuto até $250\text{ }^\circ\text{C}$, ficando nesta temperatura por 10 minutos.
- Análise Elementar: A análise elementar foi realizada em um equipamento Perkin-Elmer 2400 CHN Elemental Analyzer.

4.3 PREPARAÇÃO DOS SUBSTRATOS E CATALISADOR

4.3.1 Síntese do Precursor Catalítico $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$

Este complexo foi sintetizado, conforme descrito na literatura⁵⁵. Em um balão de 125 ml foram adicionados 400 mg (1,53 mmol) de PPh_3 (Alfa-Aesar) recristalizada, e 15 ml de etanol (Nuclear), a mistura foi aquecida até ebulição. Posteriormente foram adicionados, gota a gota, 100 mg (0,38 mmols) de $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (Pressure Chemical) dissolvidos em 5 ml de etanol. Ao final da adição do sal de ródio, foram injetados, rapidamente, 5 ml de HCHO (Aldrich). Após aproximadamente 2 minutos, houve formação de um sólido microcristalino de coloração amarela. Então a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente, filtrada, lavada com etanol e éter etílico, sendo, por fim seca em bomba de vácuo. O rendimento obtido foi de 87%, semelhante ao rendimento descrito na literatura,

que é de 85%⁵⁵. Foi realizado o IV, onde se observou uma banda em 1965 cm^{-1} , que é característica da deformação C-O da carbonila do complexo *trans*-RhClCO(PPh₃)₂.

4.3.2 Aminólise do Óxido de Cicloexeno

Em uma ampola de vidro, foram adicionados 26 mmol de óxido de cicloexeno, 0,57 ml de água destilada e 31,5 mmol de alilamina. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo por 18 horas a 80°C, sob agitação constante. O aminoálcool formado **1** foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado sob vácuo e analisados pelas técnicas de CG, CG-MS, IV, ¹H-RMN e ¹³C-RMN. Abaixo, na Figura 37 é mostrado um esquema representativo da aminólise do óxido de cicloexeno com alilamina.

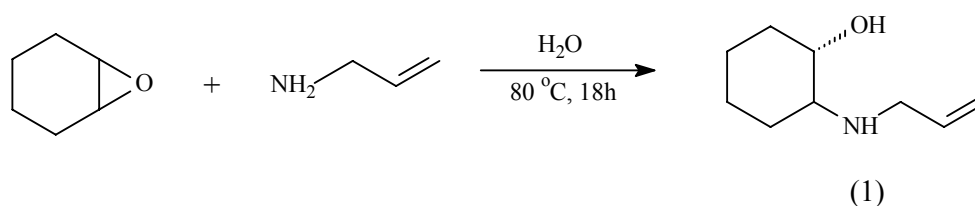


Figura 37: Aminólise do óxido de cicloexeno com alilamina.

4.3.3 Aminólise do Óxido de Estireno

Em uma ampola de vidro, foram adicionados 26 mmol de óxido de estireno, 0,57 ml de água destilada e 31,5 mmol de alilamina. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo por 18 horas a 80°C, sob agitação constante. O aminoálcool formado **2** foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado sob vácuo e analisado pelas técnicas de CG, CG-MS, IV, ¹H-RMN e ¹³C-RMN. Abaixo, na Figura 38 é mostrado um esquema representativo desta reação.

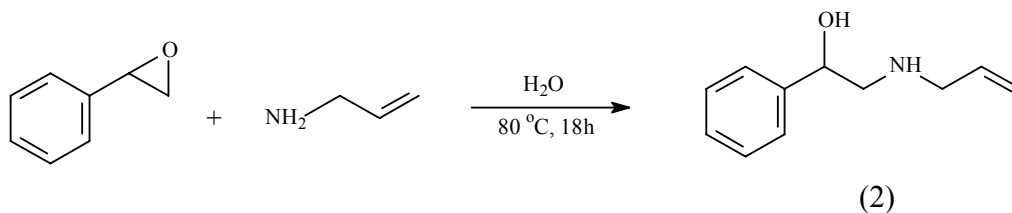


Figura 38: Aminólise do óxido de estireno com alilamina.

4.3.4 Aminólise do Óxido *R*-(+)-Limoneno

Em uma ampola de vidro, foram adicionados 26 mmol de óxido de *R*-(+)-limoneno, 0,57 ml de água destilada e 31,5 mmol de alilamina. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo por 20 horas a 80°C, sob agitação constante. O aminoálcool foi separado do epóxido não reagido em funil de separação, através de protonação com solução de HCl 0,5 mol/L seguida de neutralização com solução de NaOH 0,5 mol/L. O aminoálcool purificado **3** foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrados sob vácuo e analisado pelas técnicas de CG, CG-MS, IV, ¹H-RMN e ¹³C-RMN. Abaixo, na Figura 39 é mostrado um esquema representativo da aminólise do óxido de *R*-(+)-limoneno com alilamina.

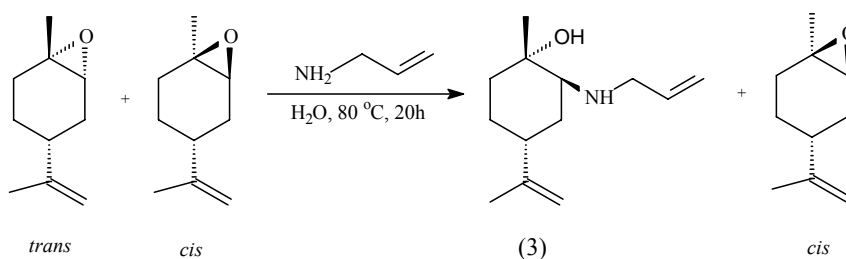


Figura 39: Aminólise da mistura *cis* e *trans* do óxido de (*R*)-(+)-limoneno com alilamina.

4.3.5 Hidrogenação do Óxido de *R*-(+)-Limoneno

Em um reator de aço, previamente purgado, foram adicionados, 20 mg de Pd/C, 4mL de óxido de *R*-(+)-limoneno e 15 mL de THF. O reator foi pressurizado com 40 bar de H₂ e colocado sob agitação magnética durante 3 horas. Após término da reação, o produto foi filtrado sob celite e concentrado em evaporador rotatório. O óxido de *R*-(+)-limoneno

hidrogenado foi analisado por CG e CG/MS. **MS** (m/z /Int. Rel.) 154/4; 139/20; 126/6; 125/18; 112/7; 111/67; 97/10; 93/23; 85/38; 71/52; 69/100; 57/17; 45/6.

4.3.6 Aminólise do óxido *R*-(+)-Limoneno Hidrogenado

Em uma ampola de vidro, foram adicionados 26 mmol de óxido de *R*-(+)-limoneno hidrogenado, 0,57 ml de água destilada e 31,5 mmol de alilamina. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo por 18 horas a 80°C, sob agitação constante. O aminoálcool foi separado do epóxido não reagido através de extração ácido-base, utilizando-se soluções de HCl e NaOH 0,5 mol/l. O aminoálcool purificado **3b** foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrados sob vácuo e analisado pelas técnicas de CG, CG-MS, IV, ¹H-RMN e ¹³C-RMN. Abaixo, na Figura 40 é mostrado um esquema representativo desta reação.

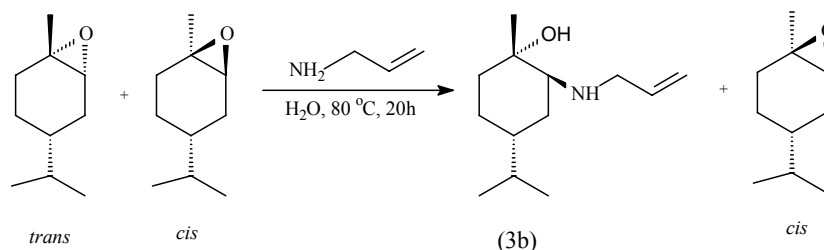


Figura 40: Aminólise da mistura *cis* e *trans* do óxido de (*R*)-(+)-limoneno hidrogenado, com alilamina

4.3.7 Aminólise do 3-Fenil-glicidato de Etila

Duas metodologias foram utilizadas para a operacionalização desta reação. A primeira foi semelhante àquela utilizada para os outros epóxidos e levou ao aminoálcool dialilado. Na segunda, a reação foi realizada em etanol 95%, levando ao aminoálcool monoalilado desejado (Figura 42).

1) Em uma ampola, foram misturados 5,73 mmols de 3-fenil-glicidato de etila, 5,73 mmols de alilamina e 8,6 mmols de água. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo a 80°C por 18 horas. O produto formado foi dessecado com sulfato de sódio anidro, filtrado, concentrado em evaporador rotatório. Posteriormente foi dissolvido em

diclorometano e o aminoálcool dialilado **4b** (Figura 41) foi cristalizado em pentano. O produto foi analisado por CG, APT e Análise Elementar.

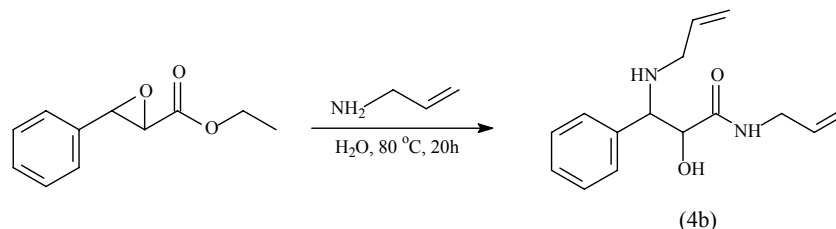


Figura 41: Aminólise do 3-fenil-glicidato de etila utilizando água como promotor, levando ao produto dialilado **4b**.

2) Em um balão, equipado com condensador foram misturados 5,73 mmols de 3-fenil-glicidato de etila, 5,73 mmols de alilamina e 25 ml de etanol 95%. A mistura reacional foi imersa em banho de óleo a 80°C e colocada em refluxo por 22 horas. O aminoálcool formado foi seco com sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado em evaporador rotatório. Posteriormente, foi purificado por cromatografia em coluna de sílica utilizando-se uma mistura de acetato de etila e hexano [3:2] como eluente. O aminoálcool monoalilado **4**, foi seco em evaporador rotatório e analisado por CG, IV, ¹H-RMN e APT.

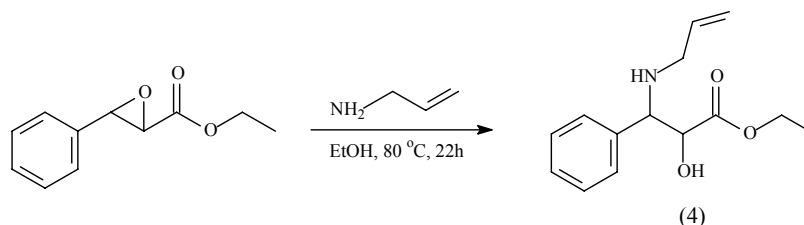


Figura 42: Aminólise do 3-fenil-glicidato de etila com alilamina.

4.3.8 Caracterização dos Alilaminoálcoois

Aminoálcool 1:IV (cm⁻¹) 3300 (O-H); 1644 (C=C). **MS** (m/z /Int. Rel.): 155/8 (M⁺); 138/9; 126/5; 114/13; 96/100; 83/40; 69/61; 56/85. **¹H-RMN**: δ 0.90-2.20 (m, 8H,); 2.27 (m, 1H); 3,05-3,52 (m, 5H,incluindo NH e OH); 5.11 (m, 2 H,); 5.89 (m, 1H,).

Aminoálcool 2: IV (cm⁻¹): 3300 (O-H); 1813 a 1952 harmônicas de aromático; 1644 (C=C, alila); **MS** (m/z /Int. Rel.):177/1 (m⁺); 158/2; 146/11; 130/2; 118/2; 105/5; 91/13; 77/15; 70/100; 51/12. **¹H-RMN**: δ 2,70 (m, 2H); 3,25(m, 4H, incluindo OH e NH); 4,75 (m,1H); 5,10 (m,2H); 5,85 (m,1H), 7,3 (m, 5H).

Aminoálcool 3: IV (cm^{-1}) 3394 (O-H); 1643 (C=C, alila); 1095 (C-N). **MS** (m/z /Int. Rel.): 209/1 (M^+); 192/4; 168/3; 150/3; 136/100; 122/5; 108/7; 98/23; 82/32; 68/67; 56/50. **^{13}C -RMN**: δ : 21,62; 24,86; 26,02; 30,46; 34,20; 38,10; 51,33; 61,27; 72,36; 109,20; 115,05; 137,33. **^1H -RMN**: δ : 1,20 (s, 3H); 1,30-1,90 (m 7H); 2,00 (m, 2H); 2,25 (s, 2H, OH e NH); 2,55 (dd, 1H, $J = 3,84$ e $3,52$ Hz); 3,25 (dm, 2H $J_{\text{gem}} = 31,58$); 4,80 (s, 2H); 5,15 (m, 2H); 5,90 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +42$ (c=1, Etanol).

Aminoálcool 3b: MS (m/z /Int. Rel.): 211/8; 194/6; 178/3; 168/100; 150/17; 138/54; 126/8; 109/15; 93/26; 82/38; 70/51; 56/49. **^1H -RMN**: 0,82-1,84 (ml, 10H); 0,89 (m, 6H); 1,18 (s, 3H); 2,45 (dd, 1H, $J_1 = 3,85$ Hz, $J_2 = 3,57$ Hz); 3,25 (dm, 2H, $J_{\text{gem}} = 31,58$ Hz); 5,14 (m, 2H); 5,88 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{17} = +38$ (c=1, Etanol).

Aminoálcool 4: IV (cm^{-1}) 3329 (O-H); 1731 (C=O); 1643 (C=C, alila); 1028 (C-N). **^1H -RMN**: δ 1.05 (t, 3H, $J \sim 7,1$ Hz); 3.20 (m, 4H, incluindo OH e NH); 3.97 (m, 3H) 4.45 (d, 1H, $J \sim 4,0$ Hz) ; 4.97 (m, 2H,), 5.72 (m, 1H); 7.19 (m, 5H) **^{13}C -RMN**: δ 13,79; 49,25; 61.06; 63,30; 73,07; 116,17; 127,57; 127,68; 127,90; 128,04; 128,16; 136,00; 137,56; 172,34.

Aminoálcool 4b: ^{13}C -RMN: δ 40,84; 49,26; 63,34; 72,65; 115,78; 117,57; 127,89; 128,21; 133,53; 134,79; 137,25; 171,40. **Análise Elementar (obtido (teórico))**: C: 68,9 % (69,2 %), H: 7,1 % (7,7 %), N: 10,3 % (10,7 %).

4.3.9 Silanização dos Alilaminoálcoois

Na Figura 43, apresenta-se um esquema das reações de silanização dos aminoálcoois estudados. Em um Schlenk, previamente purgado, sob atmosfera de argônio, foram misturados 2,81 mmols do aminoálcool correspondente, diclorometano destilado e 3,09 mmols de trietilamina. Uma solução de 2,81 mmols de cloreto de trimetilsilano em diclorometano foi adicionada, gota a gota, através de um funil de adição, sob agitação. Deixou-se reagir por aproximadamente 1 hora. Filtrou-se por celite e concentrou-se a solução em evaporador rotatório. Formou-se um precipitado (cloreto de trimetilamônio), que foi filtrado e a solução concentrada em evaporador rotatório. Após, foi feita a extração com hexano⁵⁶. Os produtos (**1'**), (**2'**) (**3b'**) e (**4'**) foram analisados por CG, IV e MS.

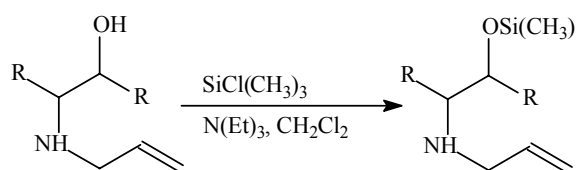


Figura 43: Silanização da hidroxila dos alilaminoálcoois utilizando $\text{SiCl}(\text{CH}_3)_3$.

4.3.10 Caracterização dos Alilaminoálcoois silanizados

A caracterização destes substratos foi feita por MS e IV, para certificar-se que a silanização ocorrera na hidroxila e não tenha havido proteção do grupamento amina. Em relação à espectrometria de massas, observou-se abundância isotópica para M, M+1 e M+2 de acordo com o esperado para compostos que possuem silício. As principais bandas do IV são mostradas abaixo.

Aminoálcool **1'**: **IV** : desaparecimento da deformação O-H no produto de partida, presença da deformação N-H (3328 cm^{-1}); presença do estiramento de Si-O (1091 cm^{-1}).

Aminoálcool **2'**: **IV**: desaparecimento da deformação O-H no produto de partida, presença da deformação N-H (3330 cm^{-1}); presença do estiramento de Si-O (1094 cm^{-1}).

Aminoálcool **3b'**: desaparecimento da deformação O-H no produto de partida, presença da deformação N-H (3333 cm^{-1}); presença do estiramento de Si-O (1099 cm^{-1}).

Aminoálcool **4'**: **IV**: desaparecimento da deformação O-H no produto de partida, presença da deformação N-H (3338 cm^{-1}); presença do estiramento de Si-O (1191 cm^{-1}).

4.4 CARBONILAÇÃO DOS ALILAMINOÁLCOOIS

4.4.1 Carbonilação do Alilaminoálcool 1 e Alilaminoálcool Silanizado 1'

Em um Schlenk foram adicionados 2,89 mmols do aminoálcool **1** ou aminoálcool silanizado **1'**, 0,0145 mmols do complexo $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$ e 15 ml de THF destilado de Na/benzofenona. A mistura reacional foi transferida para um reator de aço, previamente purgado, que foi então pressurizado com 20 ou 40 bar de uma mistura de CO e H_2 , em proporções variadas, e imerso em banho de óleo por 24 ou 48 horas sob agitação constante.

Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada para retirada do catalisador e concentrada em evaporador rotatório e analisada por CG, CG-MS e IV. A gama-lactama **5** foi isolada através de cromatografia em coluna, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila como eluente e analisada por IV $^1\text{H-RMN}$ e APT. Na Figura 44 é mostrado um esquema dessa reação

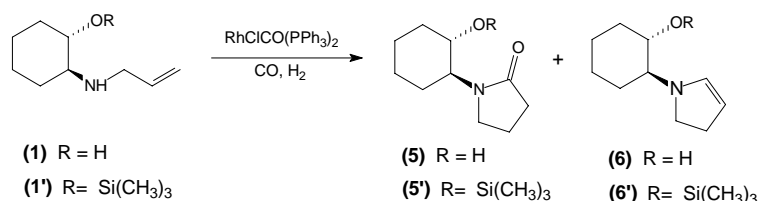


Figura 44: Carbonilação dos substratos **1** e **1'** com $\text{RhClCO(PPh}_3)_2$.

4.4.2 Carbonilação do Alilaminoálcool **2** e Alilaminoálcool Silanizado **2'**

Em um Schlenk foram adicionados 2,89 mmols do aminoálcool **2** ou aminoálcool silanizado **2'**, 0,0145 mmols do complexo $\text{RhClCO(PPh}_3)_2$ e 15 ml de THF destilado de Na/benzofenona. A mistura reacional foi transferida para um reator de aço, previamente purgado, que foi então pressurizado com 20 bar de uma mistura de CO e H_2 , em proporções variadas, e imerso em banho de óleo por 24 ou 48 horas sob agitação constante. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada para retirada do catalisador, concentrada em evaporador rotatório e analisada por CG, CG-MS e IV. A gama-lactama **7** foi isolada através de destilação à pressão reduzida em forno de bolas (Büchi GKR-51). A oxazolidina **8** foi isolada através de solubilização da mistura reacional em hexano, seguida de separação de fases em funil de separação. Assim a oxazolidina solubiliza em hexano ao contrário do substrato e dos outros produtos da reação. Os produtos isolados foram analisados por IV, $^1\text{H-RMN}$ e APT. Um esquema dessa reação é mostrado na Figura 45

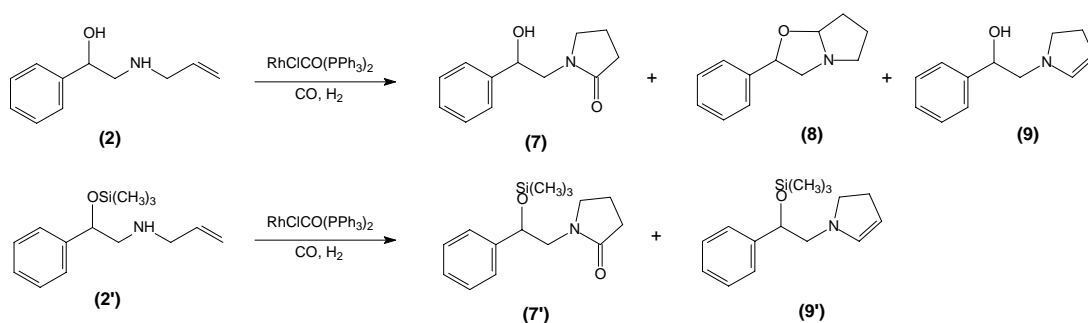


Figura 45: Carbonilação dos substratos **2** e **2'** com $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$.

4.4.3 Carbonilação dos Alilaminoálcoois **3** e **3b** e Alilaminoálcool Silanizado **3b'**

Em um Schlenk foram adicionados 2,89 mmols do aminoálcool **3** ou **3b**, ou aminoálcool silanizado **3b'**, 0,0145 mmols do complexo $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$ e 15 ml de THF destilado de Na/benzofenona. A mistura reacional foi transferida para um reator de aço, previamente purgado, que foi então pressurizado com 20 ou 40 bar de uma mistura de CO e H_2 em proporções variadas e imerso em banho de óleo por 24 ou 48 horas sob agitação constante. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada para retirada do catalisador, concentrada em evaporador rotatório e analisada por CG, CG-MS e IV. Na Figura 46 é mostrado um esquema dessa reação.

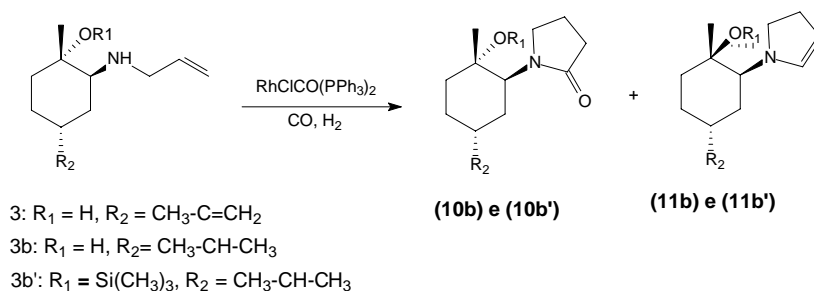


Figura 46: Carbonilação dos substratos **3**, **3b** e **3b'** com $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$.

4.4.4 Carbonilação do Alilaminoálcool **4** e Alilaminoálcool Silanizado **4'**

Em um Schlenk foram adicionados 2,89 mmols do aminoálcool **4** ou aminoálcool silanizado **4'**, 0,0145 mmols do complexo $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$ e 15 ml de THF destilado de

Na/benzofenona. A mistura reacional foi transferida para um reator de aço, previamente purgado, que foi então pressurizado com 20 ou 40 bar de uma mistura de CO e H₂ em proporções variadas e imerso em banho de óleo por 24 ou 48 horas sob agitação constante. Após o término da reação, a mistura reacional foi filtrada para retirada do catalisador, concentrada em evaporador rotatório e analisada por CG, CG-MS e IV. A oxazolidina **12** foi isolada através de solubilização da mistura reacional em hexano, seguida de separação de fases em funil de separação. Assim a oxazolidina solubiliza em hexano, ao contrário do substrato e dos outros produtos da reação. Após ser isolada, a oxazolidina **12** foi analisada por IV, ¹H-RMN e APT. Na Figura 47 é mostrado um esquema dessa reação.

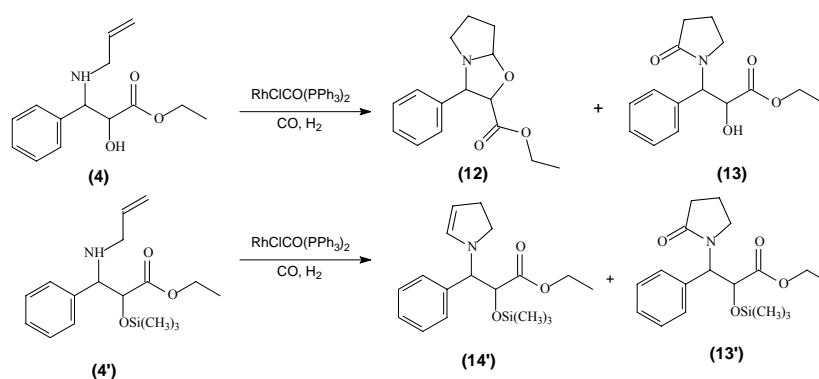


Figura 47: Carbonilação dos substratos **4** e **4'** com RhClCO(PPh₃)₂.

4.4.5 Estudo Cinético da reação de Carbonilação do Alilaminoálcool **2**

Em um Schlenk foram adicionados 2,89 mmols do aminoálcool **2** e 12 ml de THF destilado de Na/benzofenona. Esta solução foi transferida, sob atmosfera inerte a um reator de aço. Em outro Schlenk, foram adicionados 0,0145mmol do precursor catalítico RhClCO(PPh₃)₂ e 3 ml de THF. Esta solução foi transferida a um funil de adição de aço acoplado ao reator. O reator foi pressurizado com 20 bar de CO e H₂ [4:1], conectado a um vaso-pulmão (volume de aproximadamente 300 ml) pressurizado com a mesma mistura de gases para que a pressão se mantivesse constante durante o experimento. O reator foi colocado em uma placa de agitação e foi aquecido em banho de óleo, quando a temperatura atingiu 50°C, a solução do precursor catalítico foi adicionada à solução do substrato, dando início a

reação. Amostras foram retiradas a cada hora até que a reação atingisse 8 horas, através de válvula injetora de HPLC adaptada. Uma amostra final foi retirada ao fim de 24 horas de reação. As amostras foram analisadas através de CG.

4.4.6 Caracterização dos produtos de Carbonilação

Gama-lactama **5**: **IV** (filme) 3390 cm^{-1} (O-H); 1661 (C=O) **MS** (m/z /Int. Rel.):183/1 (M^+); 165/1; 155/1; 149/2; 140/2; 137/2; 126/3; 124/16; 112/37; 98/29; 86/100; 69/14; 56/19. **^1H -RMN**: δ 1,32 (m, 4H); 1,76 (m, 3H); 2,11 (m, 3H); 2,45 (m, 2H); 2,68 (s, 1H, OH); 3,44 (m, 3H); 3,81 (m, 1H,). **APT**: δ 17,80 (CH_2); 24,26 (CH_2); 24,55 (CH_2); 28,57 (CH_2), 31,34 (CH_2); 34,60 (CH_2); 42,88 (CH_2); 56,53 (CH); 70,06 (CH); 175,99 (C=O).

Pirrolina **6** : **MS** (m/z /Int. Rel.) 167/2 (M^+); 155/1; 149/1; 141/3; 127/2; 112/6; 99/8; 97/13; 85/26; 71/56; 57/100 55/42.

Gama-lactama **5'**: **IV** (filme): 1662 cm^{-1} (C=O). **MS** (m/z /Int. Rel.) 255/1 (M^+); 240/14; 212/3; 184/2; 170/100; 158/33; 142/41; 124/11; 98/23; 86/35; 73/40.

Pirrolina **6'**: **MS** (m/z /Int. Rel.) 241/1 (M^+2); 240/4 (M^+1); 239/16 (M^+); 224/25; 210/2; 198/6; 171/30; 155/9; 148/13; 108/28; 94/46; 82/68; 73/100.

Gama-lactama **7**: **IV**(filme) 1686 cm^{-1} (C=O).. **^1H -RMN** δ : 1,95 (m, 2H); 2,38 (t, 2H, $J=7,7$ Hz); 3,25 (dm, 4H $J_{\text{gem}} = 13,2$ Hz); 3,53 (m, 2H); 4,94 (dd, 1H, $J_1= 4,4\text{Hz}$, $J_2= 2,2$ Hz); 7,10-7,82 (m, 5H). **APT** δ : 18,22 (CH_2); 30,77 (CH_2); 49,33 (CH_2); 51,67 (CH_2); 72,82 (CH); 120,92-128,32 (5CH); 141, 99 (C); 176,99 (C=O).

Oxazolidina **8**: **IV**(filme): Desaparecimento de bandas de O-H e NH. **MS** (m/z /Int. Rel.) 189/10; 188/72; 160/46; 128/13; 119/24; 111/29; 105/47; 91/69; 77/50; 70/100. **^1H -RMN** δ : 0,84-1,37 (m, 4H), 1,71-1,96 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 4,09 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,05-7,71 (m, 5H). **APT** δ : 23,86 (CH_2); 31,51 (CH_2); 55,37 (CH_2); 69,83 (CH); 72,94 (CH_2); 98,70(CH); 125,94 (CH); 126,00 (CH); 126,60 (CH); 127,55 (CH); 128,46 (CH); 142,29 (C).

Pirrolina **9**: **MS** (m/z /Int. Rel.) 189/6 (M^+1); 174/3; 159/25; 158/24; 146/2; 130/10; 117/4; 104/100; 91/15; 77/15; 51/10

Gama-lactama **7'**: **IV**(filme) 1686 cm^{-1} (C=O), **MS** (m/z /Int. Rel.): 277/1; 262/5; 192/2; 179/50; 170/31; 142/11; 117/1; 98/5; 91/4; 77/14; 73/100. **^{13}C -RMN**: δ : 18,26; 30,80; 49,41; 51,62; 73,14; 125,88; 127,47; 127,49; 128,13; 128,15; 142,22; 175,10 **^1H -RMN** δ 1,9 (m, 2H); 2,3 (t, 2H, $J \sim 7,7$); 3,1-3,6 (m, 4H); 4,9 (dd, 1H, $J_1=4,4$ Hz, $J_2=2,2$ Hz); 7,1-7,4 (m, 5H).

Pirrolina **9'**: **MS** (m/z /Int. Rel.) 261/6; 191/2; 179/63; 171/44; 149/5; 142/8; 130/4; 104/4; 91/3; 73/100; 45/16.

Gama-lactama **10b**: **MS** (m/z /Int. Rel.) 239/6; 224/1; 221/2; 196/13; 182/12; 178/7; 169/23; 154/5; 138/7; 126/12; 112/100; 98/62; 86/39; 84/13; 69/30; 55/13.

Pirrolina **11b**: **MS** (m/z /Int. Rel.) 223/5 (M^+); 208/4; 206/1; 190/2; 180/21; 168/4; 152/8; 138/3; 122/9; 110/7; 96/85; 82/100; 10/99; 55/50.

Oxazolidina **12**: **IV**(filme): Desaparecimento de bandas de O-H e NH. **MS** (m/z /Int. Rel.) 261/17; 260/100; 246/4; 232/5; 216/2; 174/3; 158/18; 146/28; 131/11; 117/8; 91/35; 77/11. **^1H -RMN**: δ 0,75 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz); 1,91 (m, 4H); 2,74 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,63 (m, 2H); 4,10 (m, 1H); 4,49 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); 4,83 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz); 7,21 (m, 5H). **APT** δ 14,85 (CH_3); 24,80 (CH_2); 33,25 (CH_2); 57,33 (CH_2); 61,88 (CH_2); 73,50 (C-H); 80,20 (C-H); 101,83 (C-H); 127,44-129,31 (C-H)(aromáticos); 139,85 (C) (aromático substituído); 171,42 (C=O).

Gama-lactama **13** **MS** (m/z /Int. Rel.) 277/1 (M^+); 261/2; 232/1; 204/1; 188/35; 176/21; 131/27; 104/34; 91/37; 77/10.

Pirrolina **14'**: **MS** (m/z /Int. Rel.) 333/0,2 (M^+); 260/2,0; 192/0,5; 179/0,7; 158/100; 143/3,0; 104/25,0; 91/6,0; 73/22,0.

Gama lactama **13'**: **MS** (m/z /Int. Rel.) 349/5 (M^+); 331/5; 322/7; 309/5; 296/6; 260/34; 232/6; 191/7; 176/8; 146/16; 131/14; 118/32; 105/37; 91/100; 77/51.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 PREPARAÇÃO DOS ALILMINOÁLCOOIS

A aminólise dos epóxidos foi baseada nos trabalhos de Singaran e colaboradores^{57,58}, que operacionalizaram esta reação utilizando água como promotor. Estes autores relataram a abertura diastereosseletiva do óxido de limoneno *trans* com aminas secundárias. Esta metodologia foi aplicada ao próprio óxido de limoneno, porém utilizando uma amina primária, a alilamina. Assim obteve-se o aminoálcool quiral **3**. Na Figura 48 é mostrado o esquema proposto por Singaram e colaboradores, que atribuem a abertura diastereosseletiva do óxido de limoneno *trans* a “diferenças conformacionais no estado de transição”. Para o isômero *trans*, o ataque da amina provoca a formação de um intermediário “cadeira” no estado de transição, enquanto que para o isômero *cis*, há formação de um intermediário “barco”, que segundo os autores é energeticamente desfavorável.

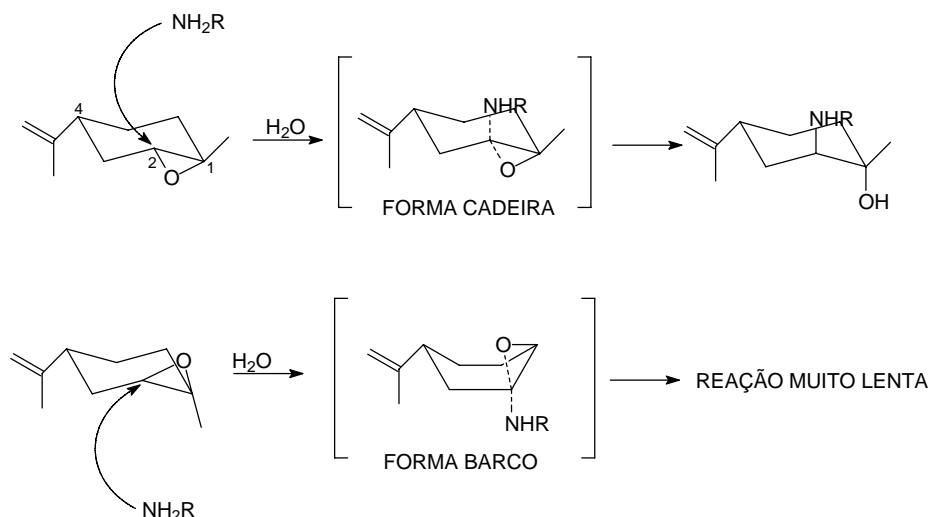


Figura 48: Representação da diastereosseletividade pelo isômero *trans* do óxido de limoneno na aminólise por aminas primárias. (Adaptado de Singaram, 2002).

A configuração *trans* tanto do aminoálcool **3** quanto do aminoálcool **3b** foi comprovada através de ^1H -RMN, comparando-se as constantes de acoplamento do hidrogênio ligado ao

carbono 2 do anel com os dois hidrogênios do carbono 3 do anel (Figura 49). Na configuração *trans*, o hidrogênio do carbono 2 fica na posição equatorial, portanto há apenas acoplamentos equatorial-equatorial e equatorial-axial, não havendo acoplamento axial-axial. No espectro de ^1H -RMN do aminoálcool **3** (Figura 50) o hidrogênio do carbono 2 do anel aparece como um dublete de dubletes em 2,55 ppm, com constantes de acoplamento de $J_1 = 3,84$ Hz e $J_2 = 3,52$ Hz. Esses valores de J estão de acordo com os acoplamentos teóricos equatorial-equatorial e equatorial-axial que ficam entre 2-5 Hz e 2-6 Hz, respectivamente. Ainda, percebe-se no espectro de ^1H -RMN que não há acoplamento axial-axial, que apresenta valores teóricos de 8-13 Hz, o que confirma a ausência do aminoálcool *cis*. A presença de um único diastereoisômero também pode ser comprovada pelo espectro de ^{13}C -RMN, onde não se observam sinais duplicados, que são característicos de misturas diastereoisoméricas. Levando em consideração que: (i) o carbono quiral proveniente do limoneno tem configuração absoluta conhecida e nesse caso é *R*; (ii) as reações de abertura de epóxidos acontecem com inversão de configuração⁵⁹, o que faz o nitrogênio e a hidroxila ficarem também em posição *trans* entre si, pode-se atribuir a configuração absoluta dos dois outros centros quirais. Portanto a configuração tanto do carbono 1 quanto do carbono e 2 do anel é *S*.

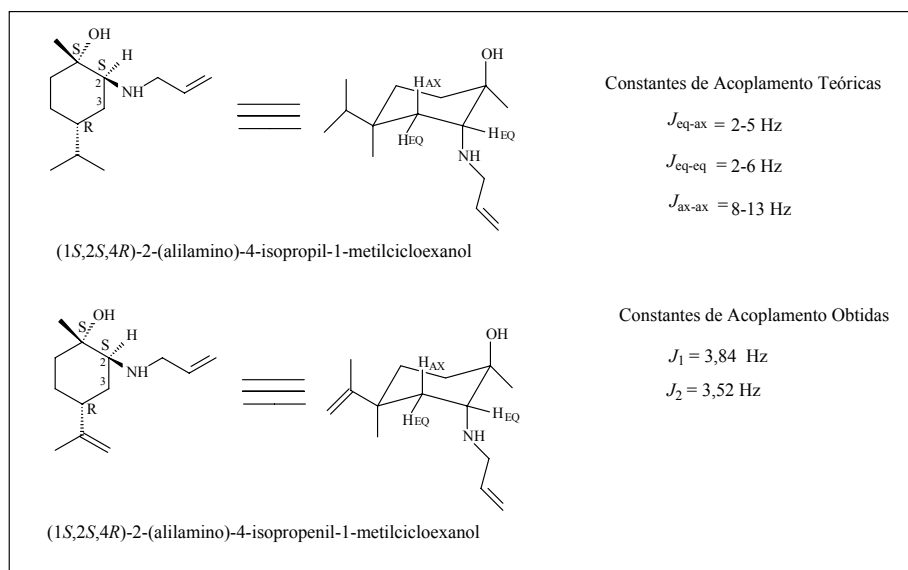


Figura 49: Estrutura dos aminoálcoois **3b** e **3**, com constantes de acoplamento entre o hidrogênio do carbono 2 e os hidrogênios do carbono 3 do anel cicloexano. Acoplamentos referentes ao dublete de dubletes em 2,55 ppm.

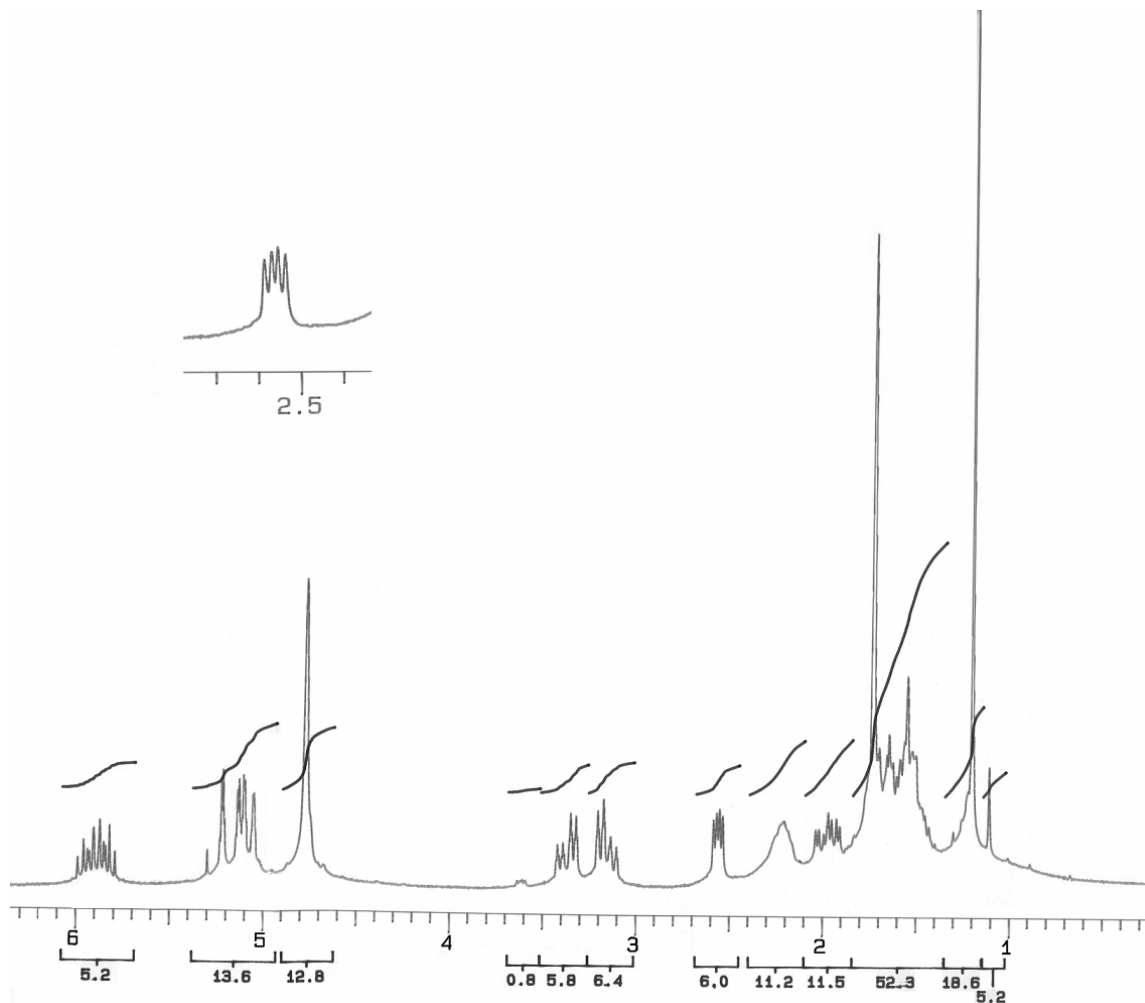


Figura 50: Espectro de ^1H -RMN do aminoálcool **3** em CDCl_3 , realizado em 200MHz.

Esta metodologia foi estendida para a abertura dos óxidos de cicloexeno e estireno devido às condições brandas em que é realizada e pelas facilidades operacionais. Esses epóxidos foram convertidos nos respectivos alilaminoálcoois com excelentes rendimentos, como visto na Tabela 3. No caso do 3-fenil-glicidato de etila, não foi possível utilizar-se a adaptação da metodologia descrita por Singaram e colaboradores, pois assim obteve-se tanto abertura do epóxido quanto ataque à carbonila do éster, levando ao produto dialilado (**4b**). Na Figura 51 é mostrado o espectro de APT deste produto, onde se pode ver dois CH_2 em 115,78 e 117,57 ppm e dois CH em 133,53 e 134,79 ppm o que caracteriza a presença do grupamento alila, tanto na amina quanto na amida. A estrutura do aminoálcool **4b** é mostrada na Figura 52.

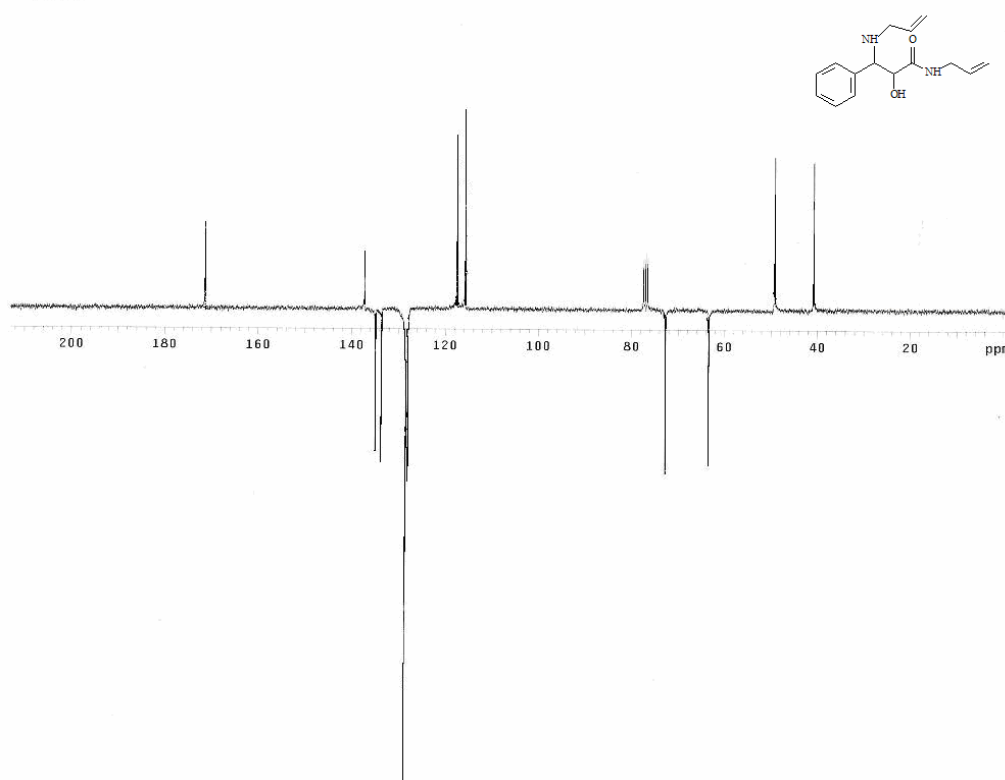


Figura 51: APT do aminoálcool dialilado **4b** em CDCl_3 , realizado em 75 MHz.

Para obter-se o ataque apenas no epóxido fez-se a reação em etanol, evitando assim o ataque à carbonila. Com esse método obteve-se quimiosseletividade para o aminoálcool **4** e um rendimento de aproximadamente 70%.

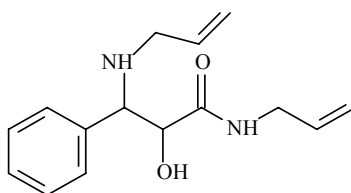
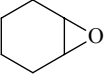
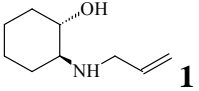
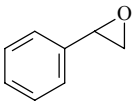
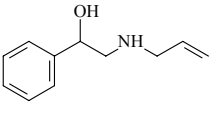
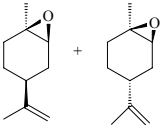
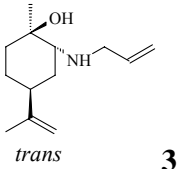
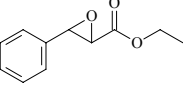
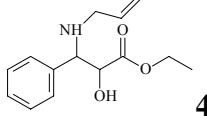
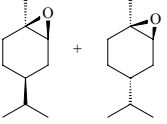
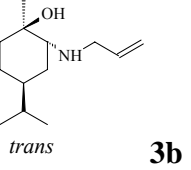


Figura 52: Estrutura do aminoálcool dialilado **4b**.

Tabela 3: Rendimento e produtos obtidos na aminólise dos epóxidos.

Epóxido	Conversão	Seletividade	Produto obtido
	100	100	 1
	100	100	 2
	55	100	 3 <i>trans</i>
	80 ¹	90 ²	 4
	52	100	 3b <i>trans</i>

Alilamina, H₂O, 80 °C, 18-24h. ¹ Etanol, alilamina, refluxo, 22h. ² 10 % de subproduto dialilado.

Na preparação do aminoálcool **3b**, a reação de aminólise foi precedida pela hidrogenação do óxido de limoneno, utilizando-se Pd/C e 40 bar de H₂. Assim, obteve-se o óxido de limoneno hidrogenado, quantitativamente. O produto hidrogenado foi submetido às mesmas condições de aminólise que o aminoálcool **3** e, como já descrito anteriormente, o análogo hidrogenado também apresentou diastereoseletividade pelo substrato *trans*.

5.2 CARBONILAÇÃO DOS ALILMINÁLCOOIS

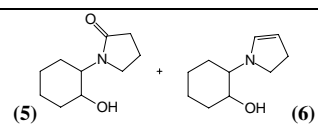
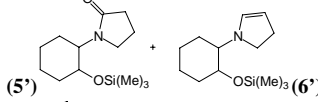
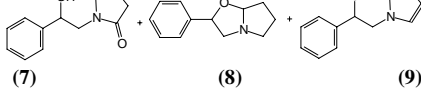
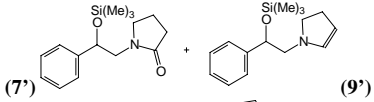
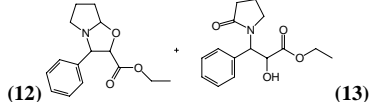
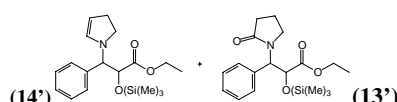
5.2.1 Carbonilação dos Alilaminoálcoois: Estudos Iniciais

Como mencionado na Revisão Bibliográfica, na literatura está bem descrito que reações de carbonilação de alilaminas podem levar a dois tipos principais de produtos: (i) pirrolinas, se a reação ocorrer através do mecanismo de hidroformilação/ciclização e (ii) gama-lactamas se a reação ocorrer através do mecanismo de carbociclização^{11,49}. O caminho por um ou outro mecanismo vai depender, entre outros fatores, da nucleofilicidade do nitrogênio⁴⁷.

A reação de carbonilação do aminoálcool **3** teve conversão total, porém seletividade nula para os heterocíclis desejados. Isso, provavelmente se deve à simultânea carbonilação/hidroformilação da alila e da isopropenila, levando a produtos pesados, por dimerização ou oligomerização através de reações intermoleculares entre o grupamento amino do aminoálcool e o aldeído formado na hidroformilação da isopropenila.

Na Tabela 4 estão descritos os resultados obtidos nas reações de carbonilação dos demais alilaminoálcoois e alilaminoálcoois silanizados, utilizando-se como condição padrão $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$, THF, 20 bar uma mistura de CO e H₂ na proporção 4:1, 50 °C durante 24 horas. Obtiveram-se para estes substratos, nessas condições, boas conversões e seletividades de razoáveis a boas, dependendo do substrato utilizado. Em geral, observou-se para os alilaminoálcoois a mesma tendência observada para as alilaminas, em relação à nucleofilicidade⁴⁷. O substrato **1**, mais nucleofílico que os substratos **2** e **4**, apresentou maior seletividade para gama-lactama, já os substratos **2** e **4**, menos nucleofílicos, apresentaram maior seletividade para produtos de hidroformilação/ciclização. Para os substratos **2** e **4** observou-se a formação de produtos ainda não descritos através da rota de carbonilação, as oxazolidinas com dois anéis de cinco membros fusionados **8** e **12**.

Tabela 4: Resultados e produtos obtidos nas reações de carbonilação dos alilaminoálcoois.

Substrato	Conv (%)	Gama-lactama	Produtos de Hidroformilação		Estrutura dos Produtos
			Pirrolina	Oxazolidina	
1	54	50	33	-	
1'	88	63	24	-	
2	95	36	23	28	
2'	99	69	18	-	
4	95	31	-	69	
4'	81	33	67	-	

RhClCO(PPh₃)₂, THF, 20 bar CO/H₂ (4:1), 50 °C, 24h, Substrato/Rh = 200.

* Média de três reações

Outros Produtos: Produtos de hidrogenação, desalilação, isomerização e produtos pesados.

Os substratos utilizados neste trabalho apresentam uma característica diferente das alilaminas, que é a presença da hidroxila em posição β em relação à amina. Nos primeiros testes catalíticos, que foram realizados com o aminoálcool **1**, observou-se conversão relativamente baixa (54%). Este fato foi atribuído à formação de um quelato estável entre a hidroxila e o grupamento amino do aminoálcool com o complexo de ródio. Comparando-se os aminoálcoois **1** e **2**, pode-se explicar a maior reatividade do segundo, usando o mesmo raciocínio do efeito quelato, pois no caso deste último teríamos um quelato menos estável devido a sua menor rigidez estrutural. Para tentar superar este problema e comprovar a influência do efeito quelato na reação, fez-se a silanização das hidroxilas dos aminoálcoois. O resultado mostrou-se promissor tanto para o aminoálcool **1**, quanto para o aminoálcool **2** (Tabela 4). Para o aminoálcool **1**, houve aumento significativo na conversão pelo fato da silanização impedir a formação do quelato. No caso do aminoálcool **2**, o maior efeito foi

sentido no aumento da seletividade para gama-lactama. A silanização remove o próton do OH, impedindo uma possível ligação de hidrogênio intramolecular com o nitrogênio da amina, reduzindo a disponibilidade do par de elétrons do nitrogênio para a etapa de ataque nucleofílico ao carbonilo metálico (passo característico na formação da gama-lactama). Também, uma possível ligação de hidrogênio entre o próton do nitrogênio e o oxigênio silanizado é estericamente impedida pelas metilas ligadas ao silício. Assim, o par de elétrons do nitrogênio fica mais disponível para o ataque nucleofílico. Para o aminoálcool **4** essa tendência não foi confirmada, uma vez que o rendimento global das reações, para esses aminoálcoois não aumentou nem a seletividade foi afetada, provavelmente devido à baixa nucleofilicidade do nitrogênio, o que explica o fato desse substrato apresentar uma maior tendência à hidroformilação.

5.2.2 Ciclo Catalítico Para a Formação das Oxazolidinas.

A silanização dos aminoálcoois **2** e **4** também foi útil para determinar se a formação das oxazolidinas **8** e **12** ocorre via mecanismo de hidroformilação/ciclização, ou via mecanismo de carbociclização. Para o aminoálcool **2**, a silanização fez com que aumentasse a seletividade para gama-lactama, o que poderia indicar que a formação das oxazolidinas acontecesse a partir da gama lactama, pois na literatura está descrita a formação de oxaquinolizidinas, via ciclização redutiva de hidróxi-gama-lactamas⁵¹ (Figura 53). Já para o aminoálcool **4**, a silanização manteve a seletividade para gama-lactama constante sendo a seletividade para pirrolina, a mesma observada para a oxazolidina, quando da reação do aminoálcool não silanizado. Isto indica que tanto a formação da oxazolidina quanto da pirrolina ocorrem via hidroformilação/ciclização.

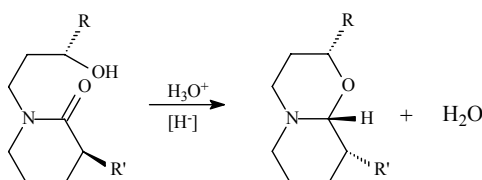


Figura 53: Formação de oxaquinolizidinas a partir de hidróxi-gama-lactamas⁵¹.

Para determinar o provável mecanismo de formação da oxazolidina, fez-se um estudo cinético da reação de carbonilação do aminoálcool **2**, acompanhando-se a formação da gama-lactama **7**, da oxazolidina **8** e da oxazolidina **9** ao longo do tempo. Na Figura 54 está o resultado deste estudo.

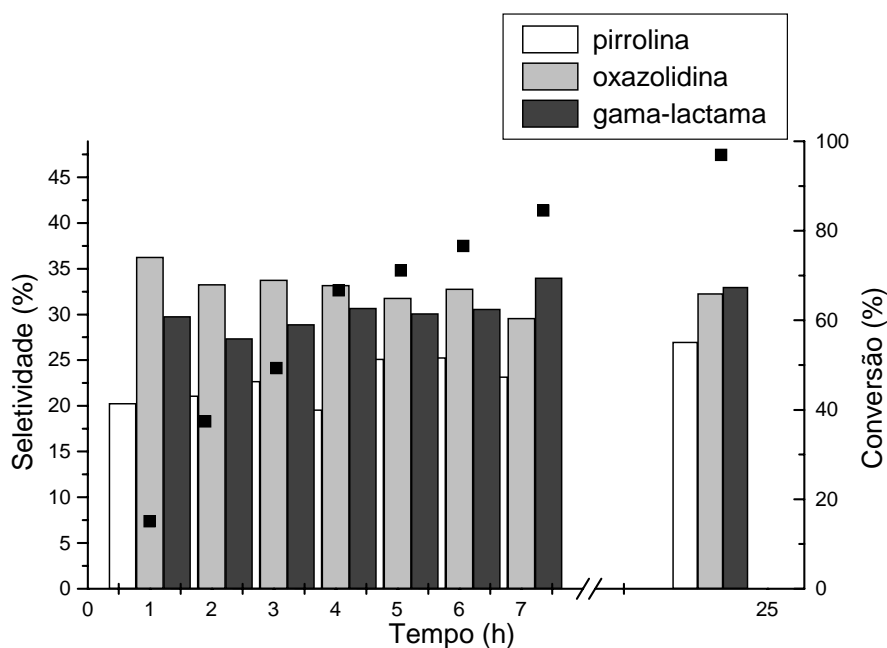


Figura 54: Seletividade para os produtos durante a reação de carbonilação do aminoálcool **2**.

No gráfico da Figura 54 pode-se ver que a seletividade para os três produtos permanece constante durante a reação, não havendo consumo de gama-lactama para formação de oxazolidina, mesmo em ambiente redutivo e na presença de quantidades catalíticas de HCl, proveniente do precursor catalítico. Este resultado mostra que a oxazolidina é formada por um mecanismo independente da pirrolina e da gama-lactama. Tendo em vista que: (i) houve maior seletividade para oxazolidina quando o substrato foi colocado em condições características de hidroformilação (ver tópicos 5.2.5 e 5.2.7); (ii) Jackson e colaboradores realizaram a síntese de oxazolidinas semelhantes através de condições clássicas de hidroformilação; (iii) a hidroformilação/acetalização é uma reação conhecida quando se têm CO, H₂, Rh e um álcool⁶⁰; (iv) os aminoálcoois possuem grupamentos nucleofílicos (amina e álcool) que podem levar à formação de acetais e aminsais quando reagem com uma

carbonila; propôs-se um mecanismo para a formação deste tipo de heterociclo através de reações de hidroformilação/acetalização. Na Figura 55 é mostrado o mecanismo proposto.

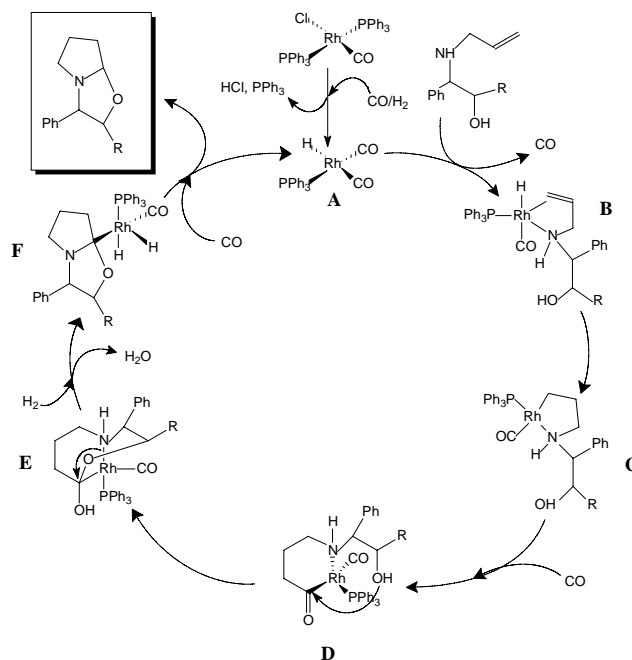


Figura 55: Mecanismo proposto para a formação das oxazolidinas bicíclicas.

Neste mecanismo, o substrato se coordenaria ao catalisador, formando o quelato B, esse quelato sofreria inserção, formando o metalacilo saturado C, que, por sua vez, sofreria inserção de carbonila, formando o metalacilo metal-acila D. O complexo D sofreria ataques nucleofílicos sucessivos da hidroxila e do grupamento amina, seguido de adição oxidativa de H_2 e perda de água, gerando o complexo F. Esse complexo após a coordenação de uma molécula de CO, sofreria eliminação redutiva do produto, formando novamente o intermediário A. É a primeira vez que apresenta-se uma proposta mecanística formal para este tipo de reação. Até o presente momento, a síntese desses heterociclos através de hidroformilação era explicada pela formação de um íon imínio, seguido de ataque da hidroxila fora da esfera de coordenação do metal^{52,53}. Entretanto encontra-se descrito na literatura resultados que mostram o efeito de ligantes fosforados na seletividade dessa reação por produtos cíclicos (condensação intramolecular) em detrimento aos produtos poliméricos (condensação intermolecular)^{52,53}. Esses efeitos só seriam sentidos se as etapas

de ataque nucleofílico ocorressem na esfera de coordenação do complexo, conforme nossa proposta mecanística.

Com o estudo cinético também pôde ser determinada a ordem desta reação em relação ao substrato, como mostrado na Figura 56. Plotando-se logaritmo natural da concentração versus Tempo obteve-se uma reta, com $r=0,99$. O que indica que a ordem da reação em relação à concentração do substrato é 1.

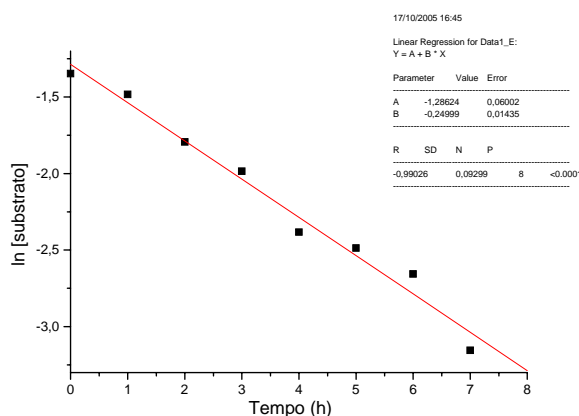


Figura 56: Dependência da concentração do substrato.

5.2.3 Ciclo Catalítico Para a Formação de Gama-Lactamas.

As reações de carbonilação dos alilaminoálcoois segue o que está descrito na literatura, onde o passo que determina a seletividade por lactama e não por produtos de hidroformilação é o ataque nucleofílico do nitrogênio a uma carbonila metálica da espécie ativa⁴⁸. Na Figura 57 é mostrado o mecanismo dessa reação. Na etapa A há a geração da espécie ativa, pela substituição de uma fosfina por uma molécula de CO, adição oxidativa de H₂ e eliminação redutiva de HCl. Na etapa B há o ataque do nitrogênio a um ligante carbonila da espécie ativa, seguido de coordenação da dupla ligação ao metal, formando um intermediário metalacíclico metal-carbamoila insaturado. Em C esse metalacíclico insaturado sofre inserção, formando um intermediário metal-carbamoila saturado, que por sua vez, em D, sofre eliminação redutiva formando a hidróxi-gama-lactama e, com a coordenação de uma nova molécula de CO regenera a espécie ativa.

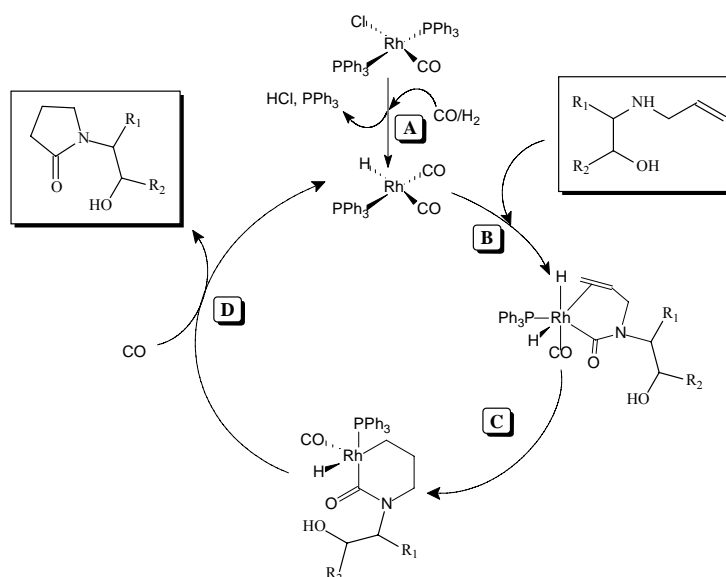
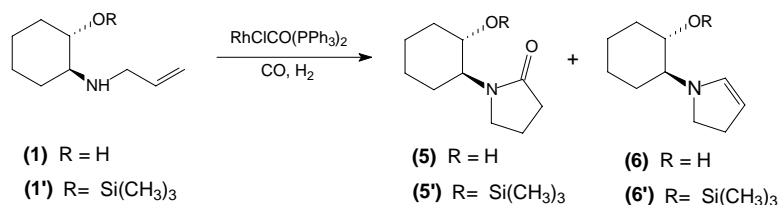


Figura 57: Ciclo catalítico da carbonilação de alilaminoálcoois catalisada por $\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$, levando a β -hidróxi-gama-lactamas.

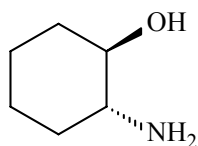
5.2.4 Carbonilação do Alilaminoálcool 1 e Alilaminoálcool silanizado 1'

Devido à baixa conversão apresentada pelo substrato **1** (experimento 1 da Tabela 5) nas condições usadas inicialmente, tentou-se realizar a carbonilação em condições mais energéticas. Além do rendimento, variaram-se as condições para tentar aumentar a seletividade para gama-lactama. Diferentemente dos substratos **2** e **4**, para o substrato **1** não houve formação de oxazolidina. Por esse motivo, a carbonilação foi realizada em condições que favorecem a hidroformilação, para tentar direcionar a seletividade para este heterociclo. A primeira medida tomada foi aumentar a temperatura reacional e realizar a reação utilizando uma pressão mais alta (experimentos 2 e 3). Com isso conseguiu-se aumentar a conversão de 54% para 91%, porém a seletividade por produtos cíclicos diminuiu significativamente, sendo que houve formação, em quantidades consideráveis, do produto de desalilação (Figura 58). Pelo fato da seletividade ter diminuído fez-se a reação novamente a 50 °C, mas com pressão de 40 bar (experimento 4). Com essas condições a conversão passou de 54% para 95% e a seletividade para gama-lactama se manteve praticamente constante.

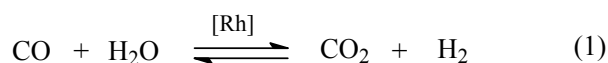
Tabela 5: Resultados obtidos na carbonilação do aminoálcool **1** e aminoálcool protegido **1'** utilizando diferentes condições reacionais

<i>Exper./ condição</i>	<i>Substrato</i>	<i>Temp</i>	<i>Pressão (CO/H₂)</i>	<i>Conv (%)</i>	<i>Sel (%) Pirrolina</i>	<i>Sel (%) Gama- lactama</i>	<i>Desalilação (%)</i>
1	1	50 °C	20 bar (4/1)	54	33	50	6
1'	1'	50 °C	20 bar (4/1)	88	24	63	6
2	1	70 °C	40 bar (4/1)	91	40	38	12
3	1	100 °C	40 bar (4/1)	90	5	40	45
4	1	50 °C	40 bar (4/1)	95	33	52	5
5	1	100 °C	40 bar CO/ H ₂ O 23% v/v	89	10	46	36
6*	1	50°C	40 bar (4/1)	17	31	55	7
7**	1	50°C	40 bar (4/1)	0	-	-	-
8***	1	50 °C	40 bar (9/1)	98	5	90	-
9	1	50 °C	40 bar (1/4)	85	53	32	6
10***	1'	50 °C	20 bar (9/1)	99	6	94	-

RhClCO(PPh₃)₂, THF, 24h, Substrato/Rh = 200; outros produtos: hidrogenação, isomerização e produtos pesados. * [RhCl(CO)₂]₂, tri-*o*-toluilsfosfina. ** RhCl₃.3H₂O, tri-*o*-toluilsfosfina; *** 48h

**Figura 58:** Estrutura do produto obtido em quantidades significativas quando a reação foi feita em temperatura de 70 ou 100 °C. Produto proveniente da desalilação do aminoálcool **1**

O problema da conversão foi resolvido aumentando-se a pressão, porém a seletividade em gama-lactama ainda era relativamente baixa. Então foram feitas algumas tentativas para melhorar a seletividade. Na primeira, fez-se a reação em condições de “water gas shift reaction”, uma vez que, na literatura, conseguiu-se aumentar a seletividade para lactama utilizando essas condições⁴⁹. No nosso caso, a seletividade para lactama se manteve em aproximadamente 50% e houve formação significativa do produto de desalilação (experimento 5), uma vez que WGSR requer temperaturas altas (100 °C) para gerar H₂ *in situ* a partir da água^{4,61}. Abaixo (Eq. 1) é mostrado um esquema da obtenção de H₂ a partir de H₂O, com oxidação de CO a CO₂, em uma reação de *water gas shift*.



Outras tentativas para direcionar a reação para produtos de carbociclicação ou hidroformilação/ciclicação foram variar a proporção de CO/H₂ na mistura gasosa e mudar o ligante fosforado, metodologia já usada por Jackson e colaboradores para tal proposta⁴⁸. Na literatura, a utilização de tri-*o*-toluilsfosfina levou a altas seletividades para lactamas na carbonilação de *N*-alcenil-1,3-diaminopropanos, onde alcenil = alila ou butenila. No nosso caso isso não se confirmou, uma vez que com a utilização deste ligante fosforado a conversão foi baixa, tanto partindo-se de RhCl₃.3H₂O quanto do dímero [RhCl(CO)₂]₂ (experimentos 6 e 7), indicando que se estabelece uma concorrência entre o ligante fosforado e o substrato para a coordenação ao metal. Conseguiu-se modular a seletividade da reação apenas variando a proporção de gás. A utilização de uma mistura de CO/H₂ na razão 9:1 levou a 98 % de conversão para a gama-lactama **5**, com 90 % de seletividade, o que leva a um rendimento de 88% (experimento 8). Com a proporção 1:4 de CO/H₂ conseguiu-se aumentar a seletividade pelo produto de hidroformilação, a pirrolina **6** (experimento 9), porém não houve indícios da formação de oxazolidina. Provavelmente, isso se deva à tensão estrutural do produto tricíclico pretendido (Figura 59).

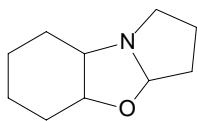


Figura 59: Estrutura da oxazolidina proveniente do aminoálcool **1**.

Por fim associaram-se as duas metodologias que levaram a melhores resultados para gama-lactama: a silanização da hidroxila (experimento 1') e a utilização da proporção 9:1 CO/H₂ (experimento 8). Assim, conseguiu-se sintetizar a lactama **5'** em condições brandas e obtendo-se rendimento alto (experimento 10).

Na Figura 60 e Figura 61 são mostrados, respectivamente, os espectros de ¹H-RMN e APT da lactama **5**. Pode-se atribuir o ¹H-RMN da seguinte forma: multiplete em 1,32 ppm com integral de 4, relativo aos hidrogênios dos carbonos das posições 4 e 5 no anel cicloexano; em 1,76 e 2,11 ppm, dois multipletes com integral de 3 cada um, referentes aos hidrogênios das posições 2 e 5 do anel cicloexano e posição 4 do anel lactâmico; em 2,45 ppm multiplete integrando para 2, referente aos hidrogênios do carbono vizinho a carbonila; singlete em 2,68 ppm com integral 1, referente ao hidrogênio da hidroxila; em 3,44 ppm multiplete integrando para 3, referente aos hidrogênios de carbonos vizinhos do nitrogênio; em 3,81 ppm multiplete integrando para 1, referente ao hidrogênio do carbono ligado à hidroxila.

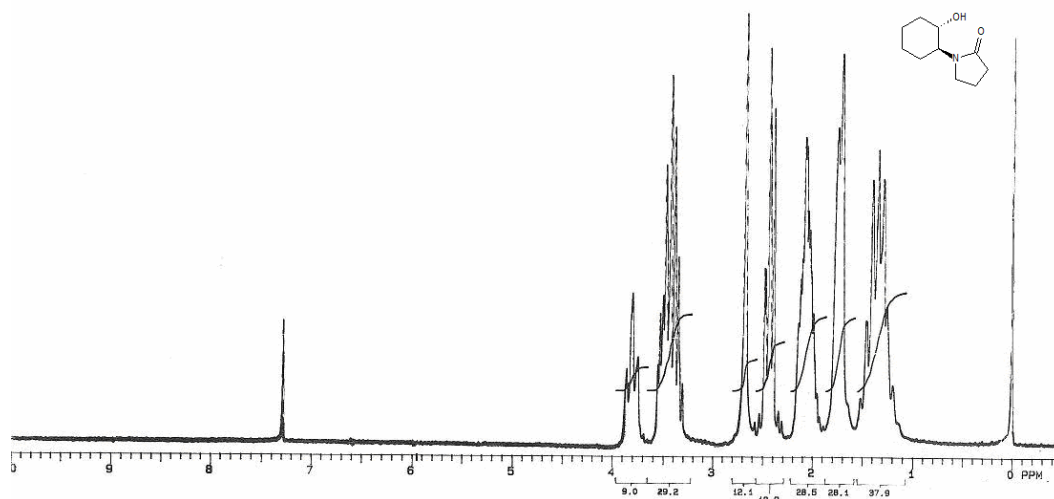


Figura 60: Espectro de ¹H-RMN da gama-lactama **5**, em CDCl₃, coletado em 200 MHz.

O APT do composto em questão (Figura 61) pode ser atribuído da seguinte forma: 17,80 ppm (CH₂) referente ao carbono na posição 4 do anel lactâmico; 24,26 ppm (CH₂) referente ao carbono na posição 4 do anel cicloexano; 24,55 ppm (CH₂) referente ao carbono na posição 5 do anel cicloexano; 28,57 ppm (CH₂) referente ao carbono vizinho à carbonila; 31,34 ppm (CH₂) referente ao carbono na posição 3 do anel cicloexano; 34,60 ppm (CH₂) referente ao carbono na posição 5 do anel cicloexano; 42,88 ppm (CH₂) referente ao carbono do anel lactâmico vizinho ao nitrogênio; 56,53 ppm (CH) referente ao carbono da posição 2 do anel cicloexano (carbono amino-substituído); 70,06 ppm (CH) referente ao carbono na posição 1 do anel cicloexano (carbono hidróxi-substituído); 175,99 ppm (C=O) carbono da carbonila.

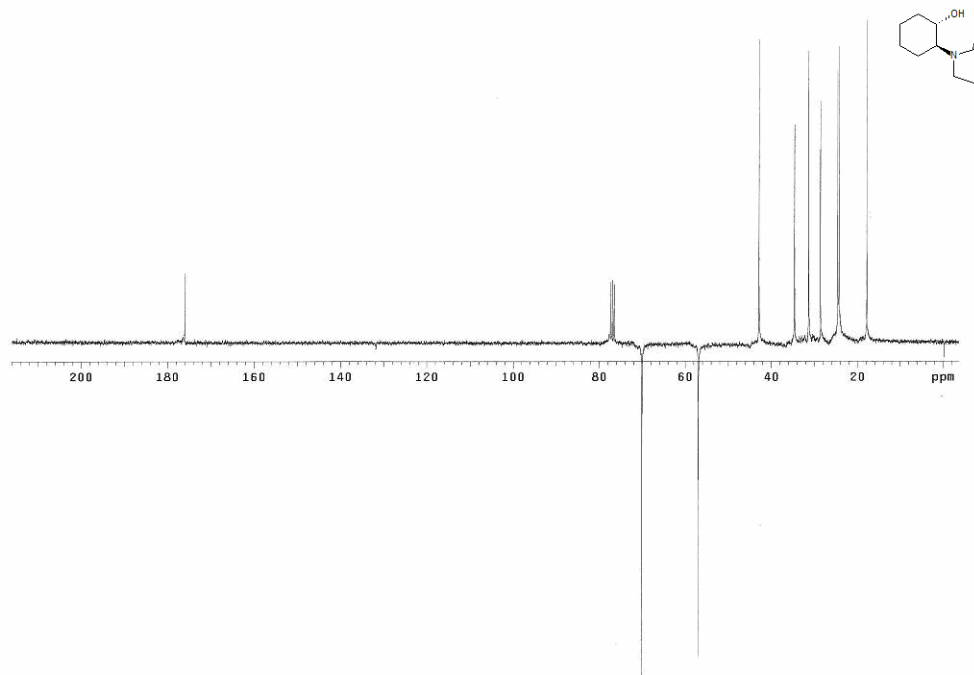


Figura 61: APT da lactama **5**, em CDCl₃, obtido em 75 MHz.

5.2.5 Carbonilação do Alilaminoálcool **2** e do Alilaminoálcool silanizado **2'**

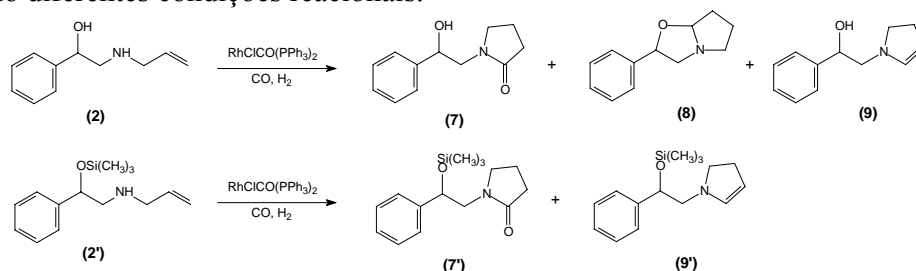
Ao contrário do substrato **1**, e como já discutido no tópico 5.2.1, o substrato **2** não apresentou problemas de reatividade quando se utilizou 50 °C e 20 bar. Nesse caso os testes com diferentes condições reacionais tinham o objetivo de apenas modular a seletividade,

uma vez que a conversão foi satisfatória nas condições iniciais. Para cumprir tal objetivo fez-se também para este substrato a variação da proporção de CO e H₂ na mistura gasosa e utilização de outro ligante fosforado.

Na Tabela 6 estão os resultados obtidos na carbonilação dos substratos 2 e 2'. Assim como o observado para o substrato 1, e ao contrário ao descrito na literatura⁴⁸, a carbonilação utilizando tri-*o*-toluilfosfina não levou a bons resultados (experimento 3). Com essa metodologia obteve-se apenas 12% de conversão e seletividade semelhante à obtida com PPh₃ (experimento 1). Este resultado corrobora a nossa hipótese que está ocorrendo uma concorrência entre o ligante fosforado e o substrato pelo sítio de coordenação do metal.

Com a variação da proporção gasosa conseguiu-se modular a seletividade tanto para a gama lactama, quanto para a oxazolidina. Com misturas gasosas mais ricas em H₂ conseguiu-se aumentar a seletividade em produtos de hidroformilação, principalmente oxazolidina. Com uma mistura 1:1 de CO/H₂ a seletividade para o heterociclo **8** passou de 28% (experimento 1) para 38% (experimento 4). A maior seletividade para produtos de hidroformilação foi conseguida utilizando uma mistura 1:4 de CO/H₂. Nessas condições atingiu-se 85 % de hidroformilação, sendo que 59 % de oxazolidina e 26 % de pirrolina (experimento 5).

Alta seletividade para gama-lactama foi obtida na carbonilação do substrato **2** utilizando-se mistura gasosa rica em CO. Com a proporção de 9:1 CO/H₂ obteve-se seletividade de 50 %, com conversão de 90 % (experimento 6). Em uma tentativa de aumentar essa seletividade associaram-se as duas metodologias utilizadas no caso do substrato **1**: (i) a carbonilação do substrato silanizado e (ii) a utilização da proporção 9:1 de CO/H₂. Assim conseguiu-se levar a seletividade para quase 90 %, com 64 % de conversão em 24 horas (experimento 7) e 98 % de conversão em 48 horas (experimento 8).

Tabela 6: Resultados obtidos na carbonilação do aminoálcool 2 e aminoálcool protegido 2' utilizando diferentes condições reacionais.

Exp.	Substrato	Tempo	Temp	Pressão (CO/H ₂)	Conv (%)	Sel (%) pirrolina	Sel (%) oxazolidina	Sel (%) lactama
1	2	24 h	50 °C	20 bar (4:1)	95	23	28	36
2	2'	24 h	50 °C	20 bar (4:1)	99	18	-	69
3*	2	24 h	50 °C	40 bar (4:1)	12	23	26	38
4	2	24 h	50 °C	20 bar (1:1)	94	21	38	21
5	2	24 h	50 °C	20 bar (1:4)	93	26	59	10
6	2	48 h	50 °C	20 bar (9:1)	90	13	24	50
7	2	24 h	50 °C	20 bar (9:1)	64	10	-	86
8	2'	48 h	50 °C	20 bar(9:1)	98	9	-	88

RhClCO(PPh₃)₂, THF, 24h, Substrato/Rh = 200; *[RhCl (CO)₂]₂, tri-*o*-toluulfosfina. Outros produtos: hidrogenação, isomerização e produtos pesados.

Na Figura 62 e Figura 63 são mostrados, respectivamente, os espectros de ¹H-RMN e APT da gama-lactama 7. Em relação ao ¹H-RMN pode-se atribuir os sinais da seguinte forma: em 1,95 ppm multiplete integrando pra dois, correspondentes aos hidrogênios do carbono na posição 4 do anel lactâmico; em 2,38 ppm triplete integrando para dois hidrogênios e com *J* de 7,7Hz, correspondente aos hidrogênios do carbono vizinho à carbonila; em 3,25 ppm dublete de multipletes referente aos hidrogênios diastereotópicos do carbono do anel lactâmico vizinho ao nitrogênio (*J*_{gem}= 13,2 Hz); em 3,53 ppm multiplete integrando para 2, referente aos hidrogênios ligados ao carbono α ao nitrogênio; em 4,94 ppm dublete de dubletes com *J* de 4,4 Hz e 2,2 Hz, integrando para 1, referente ao carbono ligado à hidroxila e á fenila; 7,10-7,82 ppm multiplete integrando para 5, referentes aos hidrogênios do anel aromático.

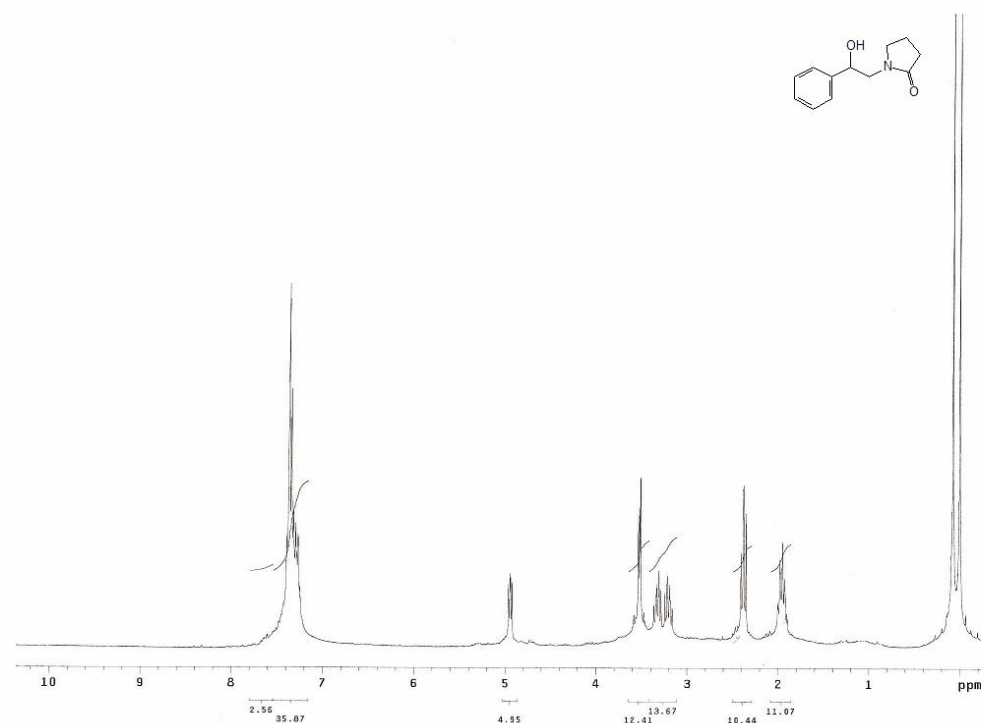


Figura 62: Espectro de ¹H-RMN, em 300MHz, da gama-lactama **7**, em CDCl₃.

O APT do composto em questão (Figura 63) pode ser atribuído da seguinte forma: 18,22 ppm (CH₂) referente ao carbono na posição 4 do anel lactâmico; 30,77 ppm (CH₂) referente ao carbono vizinho à carbonila; 49,33 ppm (CH₂) referente ao carbono do anel lactâmico vizinho ao nitrogênio; 51,67 ppm (CH₂) referente ao carbono α ao nitrogênio; 72,82 ppm (CH) referente ao carbono vizinho à fenila e à hidroxila; 125,71-128,32 ppm (5 CH) referentes aos carbonos não substituídos da fenila; 141,99 ppm (C) carbono substituído da fenila; 176,99 ppm (C=O) carbono da carbonila.

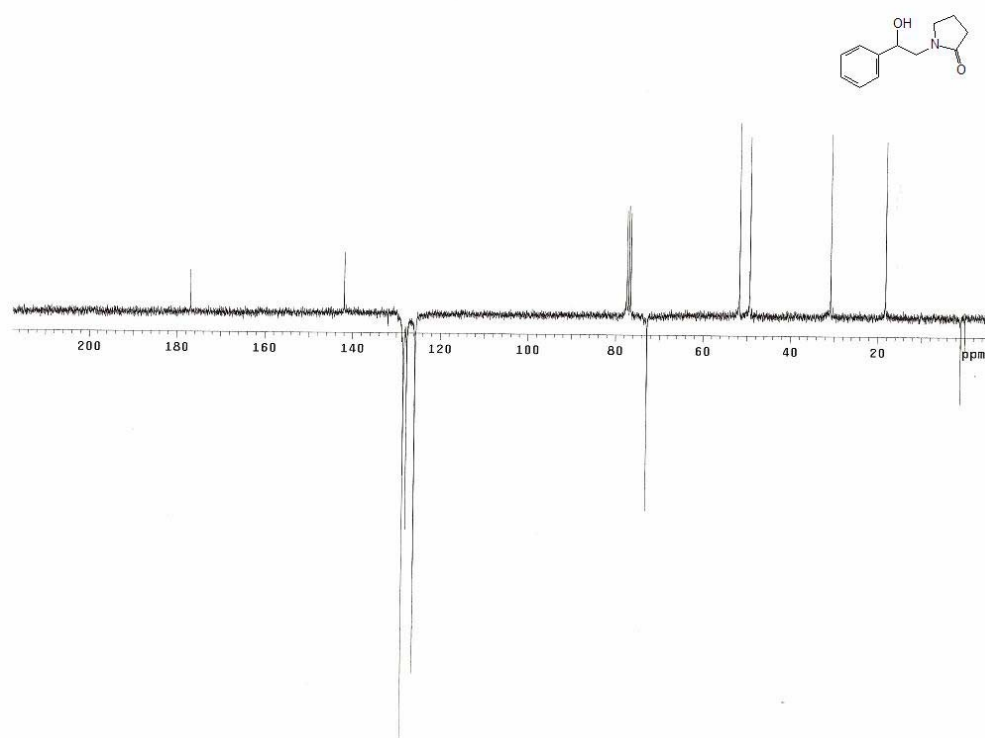


Figura 63: APT da gama-lactama **7**, em 75MHZ, realizado em CDCl_3

Na Figura 64 e na Figura 65 são mostrados, respectivamente, os espectros de ^1H -RMN e APT da oxazolidina **8**. O ^1H -RMN pode ser atribuído da seguinte forma: 0,84-1,37 ppm, multiplete integrando para 4H, referente aos hidrogênios em posição β e γ em relação ao nitrogênio no anel pirrolidínico; 1,71-1,96 ppm, multiplete integrando para 2H, referente aos hidrogênios do carbono vizinho ao nitrogênio no anel pirrolidínico; 2,74 e 3,16 ppm dois multiplètes, integrando para 1H cada, referentes aos hidrogênios diastereotópicos do carbono vizinho ao nitrogênio no anel oxazolidínico; 3,64 ppm, multiplete integrando para 1H, referente ao hidrogênio ligado ao carbono em cabeça de ponte; 4,09 ppm, triplete ($J = 6,9$ Hz) integrando para 1H, referente ao hidrogênio do carbono vizinho à fenila e ao oxigênio; 7,05 a 7,71 ppm multiplete referente aos hidrogênios aromáticos.

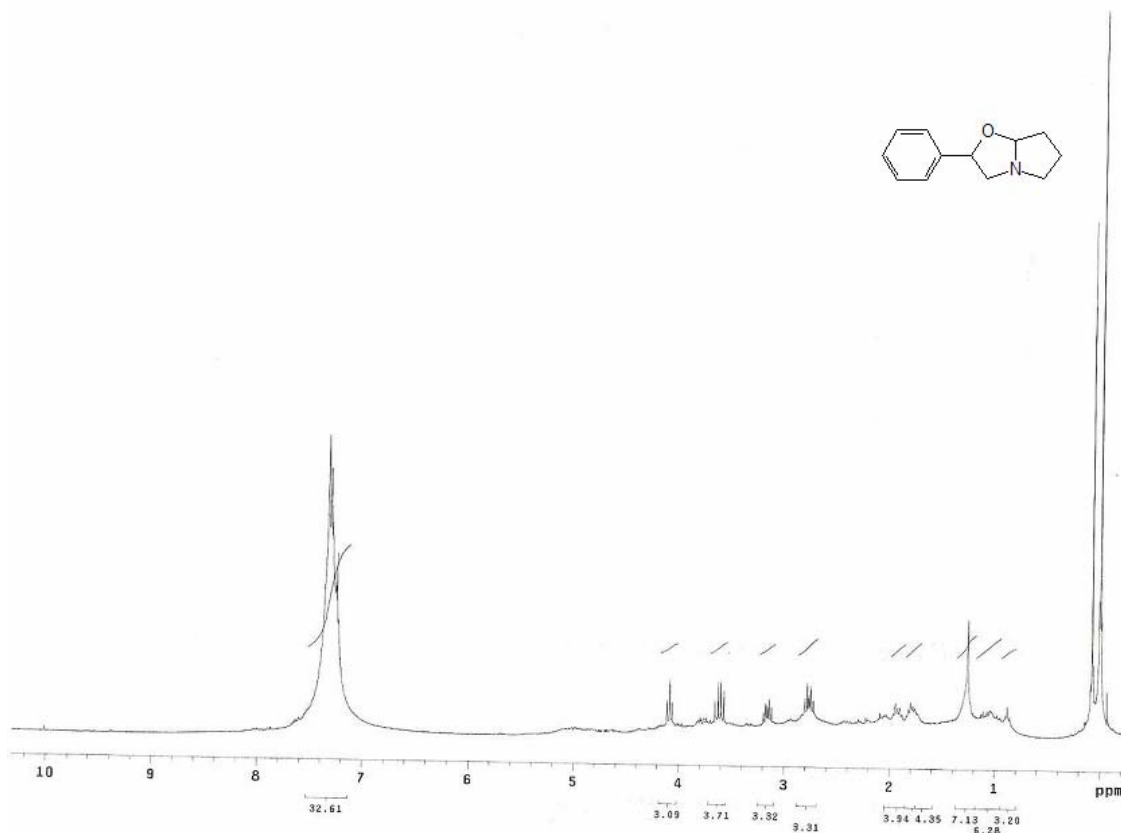


Figura 64: Espectro de ¹H-RMN, em 300MHz, oxazolidina **8**, em CDCl₃.

O APT do composto (Figura 65) em questão pode ser atribuído da seguinte forma: 23,86 (CH₂) referente ao carbono em posição β em relação ao nitrogênio no anel pirrolidínico; 31,51 ppm (CH₂) referente ao carbono em posição γ em relação ao nitrogênio no anel pirrolidínico; 55,37 ppm (CH₂) referente ao carbono do anel pirrolidínico ligado ao nitrogênio; 69,83 ppm (CH) referente ao carbono ligado à fenila e ao oxigênio; 72,94 ppm (CH₂) referente ao carbono do anel oxazolidínico ligado ao nitrogênio; 98,70 ppm (CH) referente ao carbono ligado tanto ao nitrogênio quanto ao oxigênio; 125,94-128,46 ppm, (5 CH) referente aos carbonos aromáticos não substituídos; 142,29 ppm (C) referente ao carbono aromático substituído.

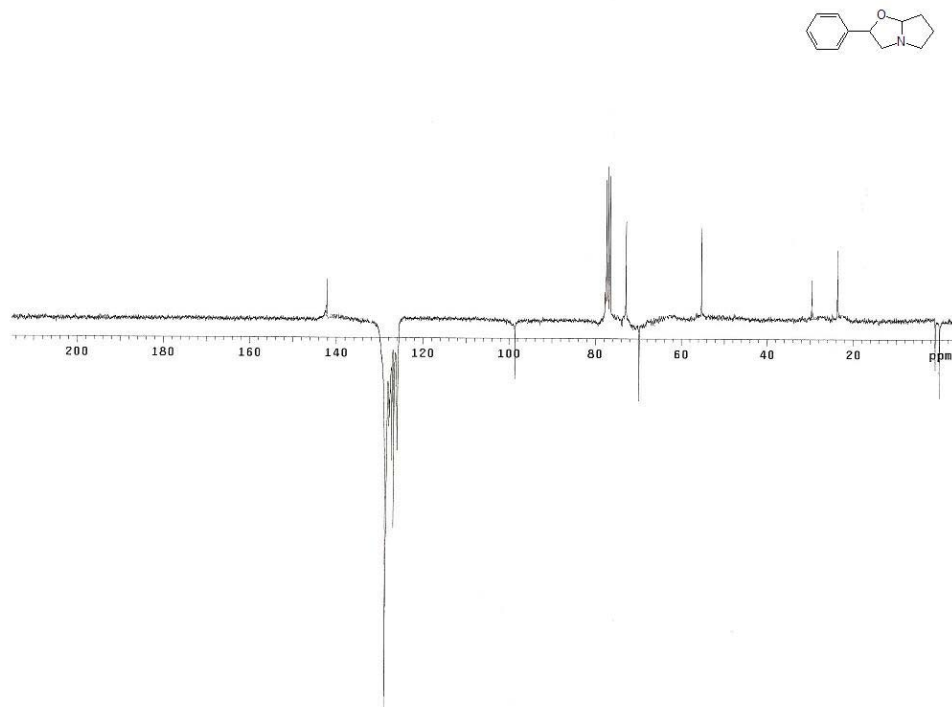


Figura 65: APT da oxazolidina **8** em CDCl_3 , coletado em 75 MHz.

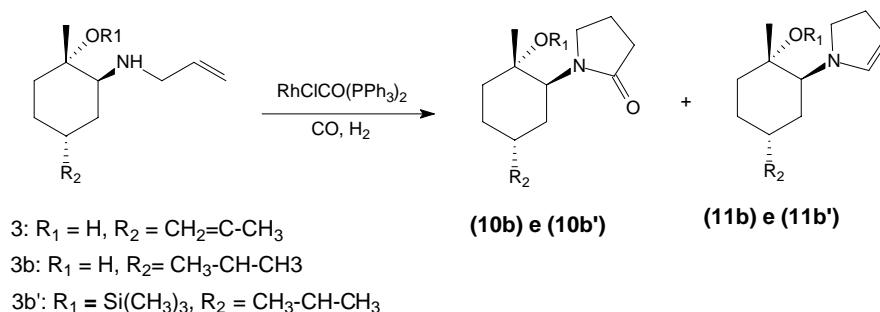
5.2.6 Carbonilação dos Alilaminoálcoois **3**, **3b** e do alilaminoálcool silanizado **3b'**

Como descrito anteriormente, a carbonilação do aminoálcool **3** levou à seletividade praticamente nula para os heterociclos desejados (tópico 5.2.1). Houve formação de produtos pesados, resultantes, possivelmente, de reações de carbonilação e reações de hidroformilação do grupamento isoprenila. Como já relatado, está descrito na literatura que a substituição de H_2 por H_2O em reações de carbonilação de alilaminas substituídas diminui a formação de produtos de hidroformilação, aumentando a seletividade para gama-lactamas⁴⁹. Este artifício foi utilizado na carbonilação do aminoálcool **3**, tentando fazer com que a menor quantidade de H_2 disponível: (i) diminuísse a hidroformilação da isoprenila, (ii) diminuísse a formação de pirrolina, (iii) evitasse a desidratação e (iv) favorecesse a formação da gama-lactama. Porém, assim como para os substratos anteriores, a temperatura alta das condições de WGSR fez com que houvesse predominantemente desalilação do substrato e essa metodologia foi abandonada.

Devido à importância da agregação de valores a esse tipo de substrato, que é proveniente de uma fonte renovável, fez-se maiores esforços para realizar a carbonilação. Para tanto fez-se a hidrogenação da dupla ligação da isopropenila no óxido de limoneno, antes de realizar a aminólise. Com o substrato hidrogenado, não há possibilidade de hidroformilação da isopropenila, nem formação dos produtos pesados observados na carbonilação do substrato não hidrogenado. Como já mencionado, a hidrogenação do óxido de limoneno foi realizada com Pd/C e obteve-se 95% de rendimento isolado. Após aminólise diastereosseletiva da mistura *cis* e *trans* do óxido de limoneno obteve-se o aminoálcool **3b**. Os resultados da carbonilação deste substrato, assim como de seu análogo silanizado **3b'**, são mostrados na Tabela 7.

Devido ao alto impedimento estérico desse substrato não se tentou a carbonilação utilizando pressão de 20 bar, fez-se a reação diretamente com 40 bar. Mesmo utilizando pressão relativamente alta, a conversão a 50 °C foi baixa (experimento 1, Tabela 7). Para aumentar a conversão fez-se a reação em temperatura de 70 °C, assim a conversão passou de 41 para 74%, porém a seletividade tanto para pirrolina quanto para gama-lactama diminuiu e houve aumento considerável do produto de desalilação (experimento 2). Então, fez-se a reação a 50 °C e com um tempo mais longo (48 h), assim conseguiu-se 93 % de conversão (experimento 3). Como a seletividade para gama-lactama era muito baixa (17 %), fez-se a reação com mistura gasosa rica em CO (9:1 CO/H₂). Nessa condição, entretanto, obteve-se conversão menor (60 %), conseguiu-se aumentar a seletividade por lactama de 17 % para 33 % (experimentos 4 e 5). Para tentar obter oxazolidina fez-se também a reação em condições que favorecem a hidroformilação, com proporção de CO/H₂ de 1:4. Assim obteve-se aumento na seletividade para pirrolina, porém não houve formação da oxazolidina tricíclica, reforçando a hipótese feita no caso do substrato **1**, de que a tensão anelar seja a responsável pela não formação das oxazolidinas policíclicas fusionadas (experimento 6). A utilização do substrato silanizado (experimento 7) em condições ricas em CO levou a uma conversão maior que para o substrato não silanizado, porém não houve alteração na seletividade da reação.

Tabela 7: Resultados obtidos na carbonilação do aminoálcool **3** e aminoálcoois protegidos **3'** e **3b'** utilizando diferentes condições reacionais.



Exp.	Subs.	Tempo	Temp.	Razão (CO/H ₂)	Conv (%)	Sel. (%) pirrolina	Sel. (%) lactama	Isom. (%)	Desalilação (%)
1	3b	24 h	50 °C	(4:1)	41	67	15	14	4
2	3b	24 h	70 °C	(4:1)	74	56	6	17	21
3	3b	48 h	50 °C	(4:1)	93	65	17	13	5
4	3b	24 h	50 °C	(9:1)	25	44	34	15	7
5	3b	48 h	50 °C	(9:1)	60	46	33	16	5
6	3b	48 h	70 °C	(1:4)	85	73	9	6	12
7	3b'	48 h	50 °C	(9:1)	88	44	35	16	5

RhClCO(PPh₃)₂, 40 bar CO/H₂ THF, Substrato/Rh = 200.

Infelizmente, não se conseguiu o isolamento destes produtos nem por cromatografia em coluna, nem por destilação em forno de bolas. A caracterização foi feita por espectrometria de massas. O espectro de massas da Figura 66 mostra a formação da pirrolina **11b**, por apresentar fragmentação condizente com o esperado. Destaca-se a observação do íon molecular com m/Z de 223; perda de metila, com m/Z de 208; perda de isopropenila, com m/Z de 180 e íon com intensidade 100 % (m/Z de 82), relativo à perda de metila, isopropenila, hidroxila e anel pirrolidínico.

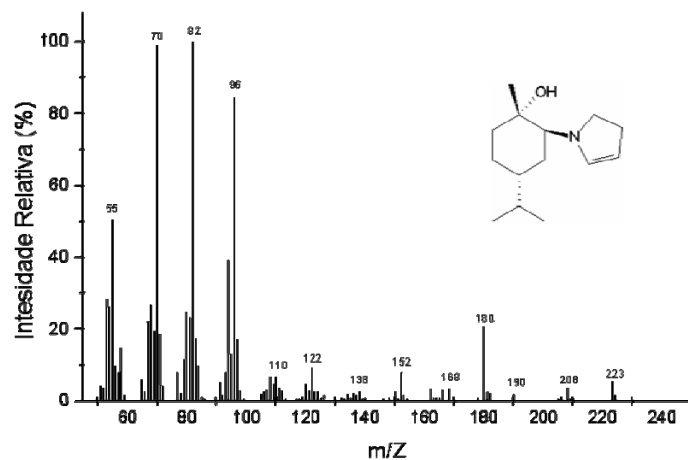


Figura 66: Espectro de massas da pirrolina **11b**.

Em relação ao espectro de massas da gama-lactama **10b** (Figura 67) pode-se destacar algumas fragmentações que comprovam a formação deste produto. A observação do íon molecular com m/z de 249; a perda de metila, com m/z de 224; a perda de isopropenila, com m/z de 196; perda de metila e isopropenila, com m/z de 182; perda do anel lactâmico, com m/z de 154 e a perda de isopropenila e anel lactâmico, com m/z de 112, que é o íon com intensidade relativa de 100%. A formação da gama-lactama é corroborada pela presença da deformação $C=O$ no infravermelho do produto bruto da reação.

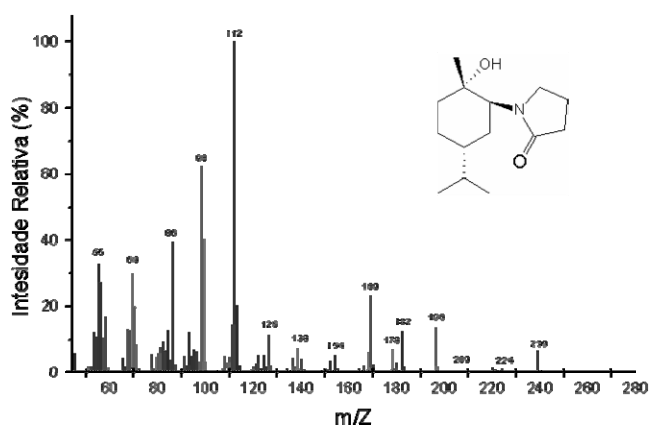
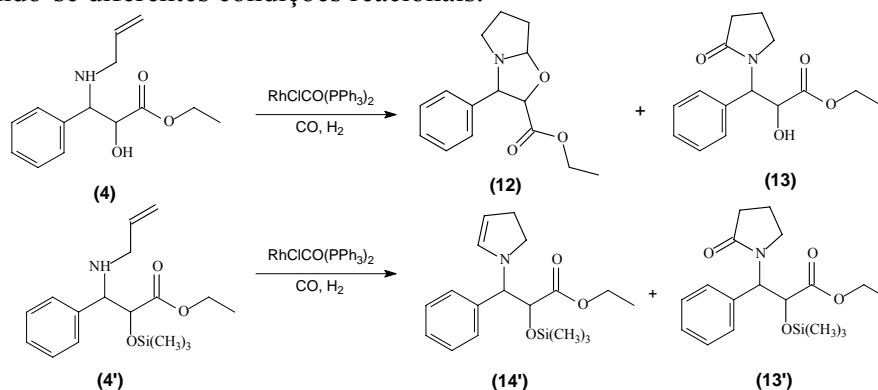


Figura 67: Espectro de massas da lactama **10b**.

5.2.7 Carbonilação do Alilaminoálcool **4** e Alilaminoálcool silanizado **4'**

Na Tabela 8 são mostrados os resultados obtidos na carbonilação dos substratos **4** e **4'**. Assim como nos outros substratos, variaram-se as condições reacionais de modo a direcionar a reação tanto para carbonilação quanto para hidroformilação. Com uma mistura gasosa rica em H₂ conseguiu-se sintetizar a oxazolidina **12** com alta conversão e seletividade, como se percebe nos experimentos 3 e 4. No experimento 3, com uma razão CO/H₂ de 1:1, a seletividade para oxazolidina foi de 88 %, com 100 % de conversão. Empregando-se uma razão de 1:4 (experimento 4), atingiu-se seletividade de 95 %, com 97 % de conversão, o que leva a um rendimento de 92 %.

Para tentar aumentar a seletividade para a gama-lactama **13** aumentou-se a proporção de CO/H₂ de 4:1 para 9:1 tanto com o substrato protegido, quanto com o substrato não protegido. Com esse aumento da concentração de CO no meio reacional conseguiu-se aumentar a seletividade para gama-lactama de em torno de 30 % para em torno de 50 % (experimentos 5 e 6). Assim como o observado para as condições iniciais (experimentos 1 e 2), nas condições otimizadas não houve diferença significativa na seletividade para gama-lactama entre os substratos protegido e não protegido (experimentos 5 e 6).

Tabela 8: Resultados obtidos na carbonilação do aminoálcool 4 e aminoálcool protegido 4', utilizando-se diferentes condições reacionais.

Exper.	Substrato	Tempo	Temp	Pressão (CO/H ₂)	Conv (%)	Sel (%) oxazolidina	Sel (%) pirrolina	Sel (%) lactama
1	4	24 h	50 °C	20 bar	95	69	-	31
				(4:1)				
2	4'	24 h	50 °C	20 bar	81	-	67	33
				(4:1)				
3	4	24 h	50 °C	20 bar	100	88	-	12
				(1:1)				
4	4	24 h	50 °C	20 bar	97	95	-	5
				(1:4)				
5	4	48 h	50 °C	20 bar	95	47	-	53
				(9:1)				
6	4'	48 h	50 °C	20 bar	93	-	44	56
				(9:1)				

$\text{RhClCO}(\text{PPh}_3)_2$, THF, 24h; Substrato/Rh = 200; a: substrato silanizado; * 48h.

Na Figura 68 e Figura 69 são mostrados, respectivamente, os espectros de ^1H -RMN e APT da oxazolidina **12**. Em relação ao ^1H -RMN a atribuição pode ser feita da seguinte forma: em 0,75 ppm triplete integrando para 3, com J de 7,2 Hz referente à metila do éster; em 1,91 ppm multiplete integrando para os 4 hidrogênios ligados aos carbonos em posição β e γ no anel pirrolidínico; em 2,74 e 3,20 ppm, dois multipletes com integrando para 1H cada, referentes aos hidrogênios do CH_2 ligado ao nitrogênio; em 3,63 ppm, multiplete integrando para 2H, referente ao CH_2 do ester; em 4,10 ppm, multiplete integrando para

1H, referente ao hidrogênio ligado ao carbono em cabeça de ponte; em 4,49 ppm dublete integrando para 1 H, com *J* de 7,7 Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono vizinho à fenila e ao nitrogênio; em 4,83 ppm, dublete integrando para 1 H, com *J* de 7,7 Hz, referente ao hidrogênio ligado ao carbono vizinho da carbonila e da hidroxila.

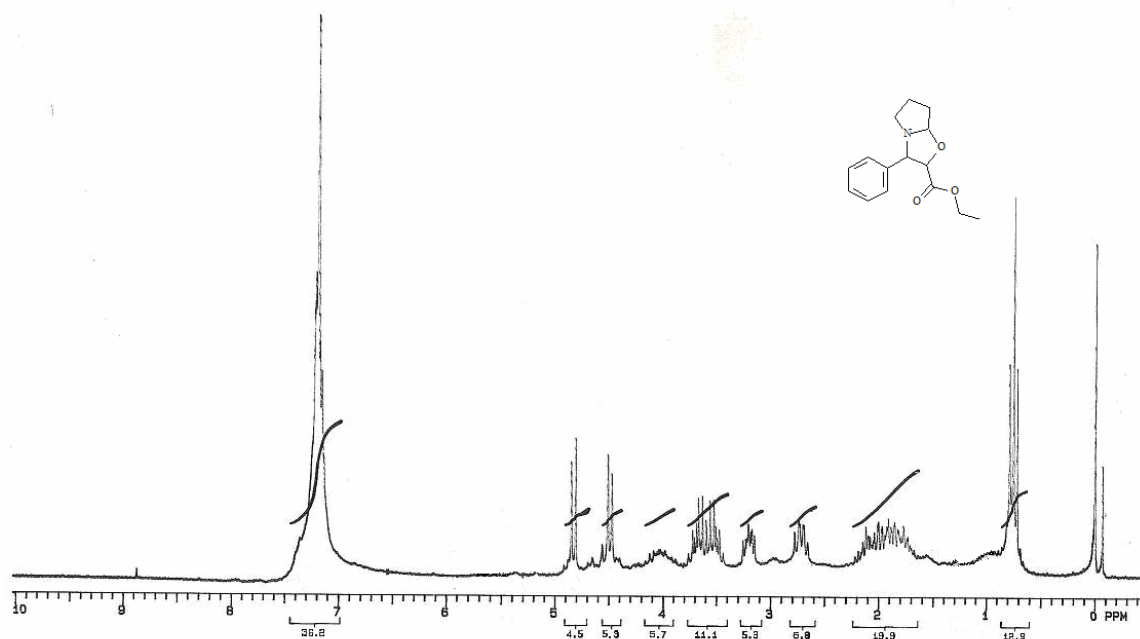


Figura 68: Espectro de ¹H-RMN da oxazolidina **12**, em CDCl₃, realizado em 200 MHz.

Os sinais do APT da oxazolidina **12** (Figura 69) podem ser atribuídos da seguinte forma: 14,85 ppm (CH₃) referente à metila do ester; 24,85 ppm (CH₂) referente ao carbono em posição β em relação ao nitrogênio no anel pirrolidínico; 33,25 ppm (CH₂) referente ao carbono em posição γ em relação ao nitrogênio no anel pirrolidínico; 57,33 ppm (CH₂) referente ao carbono do anel pirrolidínico ligado ao nitrogênio; 61,88 ppm (CH₂) referente à etila; 73,50 ppm (CH) referente ao carbono ligado à fenila e ao nitrogênio; 80,20 ppm (CH) referente ao carbono ligado à carbonila e ao oxigênio; 101,83 ppm (CH) referente ao carbono ligado ao nitrogênio e ao oxigênio; 127,44-129,31 (5CH) referente aos carbonos aromáticos não substituídos; 139,85 ppm (C) referente ao carbono aromático substituído; 171,42 ppm referente à carbonila.

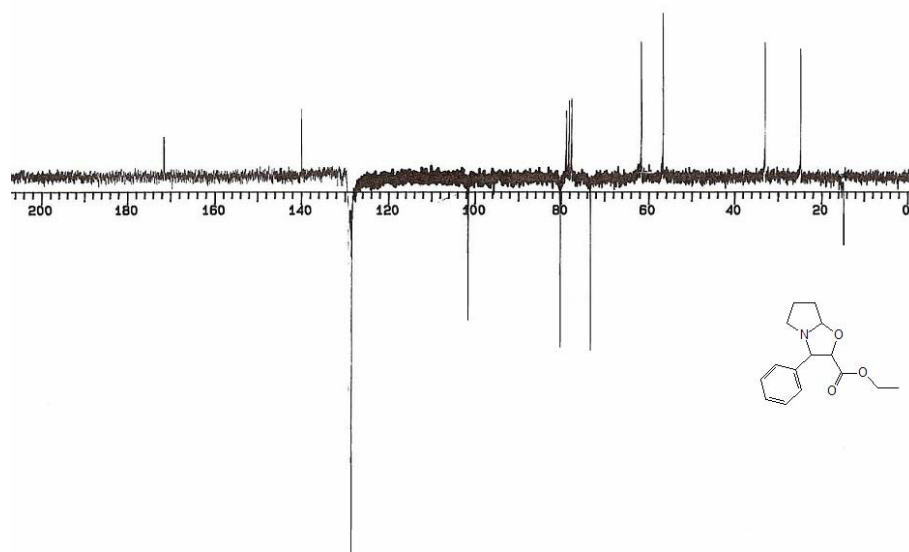


Figura 69: APT da oxazolidina **12** em CDCl₃, espectro realizado em 45 MHz.

5.2.8 Considerações Sobre as Reações de Carbonilação

Levando em consideração a reatividade e a seletividade em relação à porção alílica apresentada pelos substratos **1** a **4**, pode-se fazer algumas considerações.

a) A reatividade desses substratos está relacionada com o impedimento estérico dos aminoálcoois uma vez que os substratos **2** e **4**, menos impedidos, apresentaram conversões satisfatórias utilizando-se pressão de 20 bar. Já nos substratos **1** e **3b**, mais impedidos estericamente, foi necessária a utilização de pressão de 40 bar.

b) Como já mostrado na literatura, a seletividade para lactama está intimamente ligada à nucleofilicidade do nitrogênio, ou seja, na capacidade do substrato em realizar o ataque à carbonila metálica da espécie ativa, que é o passo inicial do mecanismo proposto por Sánchez-Delgado e Gomes da Rosa⁴⁷ para carbonilação de alilaminas *N*-alquil e *N*-aril substiúidas. Considerando os resultados com os alilaminoálcoois pode-se dizer que estes comportam-se de forma análoga às alilaminas quanto ao mecanismo de carbonilação. O grupamento hidroxila nos alilaminoálcoois trouxe dificuldades tanto para conversão quanto para a seletividade para gama-lactama, pois em alguns casos formou quelatos estáveis com o ródio e atuou como nucleófilo na formação de intermediários que levaram a síntese de

oxazolidinas. Nestes casos a seletividade em gama-lactama só foi aumentada pela proteção desse grupo. Além da proteção da hidroxila, também foi mostrado que a proporção CO/H₂ é um parâmetro a ser otimizado. Com quantidades maiores de H₂ na mistura reacional a seletividade é deslocada para a formação de produtos de hidroformilação. Por outro lado, elevando-se a proporção relativa em CO na mistura gasosa obtêm-se maior rendimento em lactama. Isso mostra que as espécies catalíticas que levam a hidroformilação (oxazolidina, pirrolina) e a carbonilação (gama-lactamas) encontram-se em equilíbrio no meio reacional. Em relação ao mecanismo ainda pôde-se confirmar a importância da proporção de H₂ na mistura gasosa.

c) Jackson e colaboradores⁵³ obtiveram misturas de lactamas e oxazolidinas na formação de anéis fusionados de 5 e 6 membros, obtendo apenas 33% de rendimento para o produto bicíclico. Para os substratos **2** e **4** também foram obtidas misturas de oxazolidinas e lactamas, porém, ao contrário da literatura, conseguiu-se elevar a seletividade para o produto bicíclico, chegando a rendimentos de 55 % para a oxazolidina **8** e 92 % para a oxazolidina **12**. A formação de oxazolidinas ocorreu somente nos substratos **2** e **4**.

d) Em relação à temperatura de reação observou-se que 50 °C é o ideal, pois quando utilizou-se temperaturas maiores, 70 ou 100 °C houve significativa desalilação do substrato. Isso foi uma limitação encontrada no que diz respeito a utilização da metodologia de carbonilação em condições de WGS.

Tendo em vista o estudo cinético que mostrou a dependência de primeira ordem em relação à concentração do substrato, pode-se explicar a necessidade de um maior tempo de reação quando se trabalhou com a mistura gasosa rica em CO (CO/H₂ = 9:1), na medida que estaria ocorrendo uma concorrência entre o CO e o substrato pelo sítio de coordenação na espécie ativa.

6. CONCLUSÃO

A abertura dos óxidos de cicloexeno, estireno, (*R*)-(+)-limoneno e (*R*)-(+)-limoneno hidrogenado com alilamina foi realizada satisfatoriamente e com altos rendimentos, adaptando-se a metodologia descrita na literatura para a aminólise do óxido de limoneno com aminas secundárias. Para o 3-fenil-glicidato de etila essa metodologia não foi quimiosseletiva, levando tanto à aminólise do anel oxirânico quanto ao ataque à carbonila do ester, gerando o produto dialilado. O aminoálcool monoalilado desejado, pôde ser preparado com 90 % de seletividade e rendimento superior a 70 %, quando a reação foi realizada em refluxo de etanol. Assim como descrito na literatura, a aminólise do óxido de (*R*)-(+)-limoneno foi diasterosseletiva para o epóxido *trans*, sendo que a mesma diasterosseletividade foi obtida na aminólise do óxido de limoneno hidrogenado. A configuração *trans* e a configuração absoluta dos carbonos quirais desses aminoálcoois foi determinada através de experimento de ¹H-RMN.

A carbonilação de alilaminoálcoois catalisada por complexos de ródio levou a rendimentos de razoáveis a excelentes tanto para gama-lactamas quanto para oxazolidinas. Essa reação mostrou-se uma rota versátil, pois permite a preparação de lactamas e oxazolidinas, com relativo controle da seletividade de maneira simples.

Em relação à nucleofilicidade do substrato mostrou-se que os mais nucleofílicos levam a um maior rendimento em gama-lactama, enquanto que nos menos nucleofílicos a seletividade para produtos de hidroformilação é aumentada.

Nos substratos onde o grupamento hidroxila encontrava-se silanizado observou-se um maior rendimento da reação. Este fato foi explicado pela impossibilidade de formação tanto de um quelato estável com o centro metálico, quanto da formação de ligações de hidrogênio intramoleculares entre os grupamentos amina e hidroxila.

Através de um acompanhamento cinético da reação de carbonilação do aminoálcool derivado do estireno **2** propôs-se um ciclo catalítico baseado em etapas de hidroformilação/acetalização para explicar a formação das oxazolidinas bicíclicas.

Com relação à temperatura de reação, observou-se que, para os alilaminoálcoois, temperaturas superiores aos 50 °C levam a sua decomposição através da reação de desalilação. A variação na proporção de CO/H₂ permitiu o controle da seletividade para lactama e oxazolidina. A proporção 9:1 CO/H₂ foi a que levou ao melhor rendimento para lactama, atingindo a faixa de 90 % para alguns substratos. Já com a razão 1:4 obtiveram-se os melhores resultados para produtos de hidroformilação, principalmente oxazolidinas. O melhor rendimento para este heterociclo (92%) foi obtido utilizando-se o substrato derivado do 3-fenil-glicidato de etila.

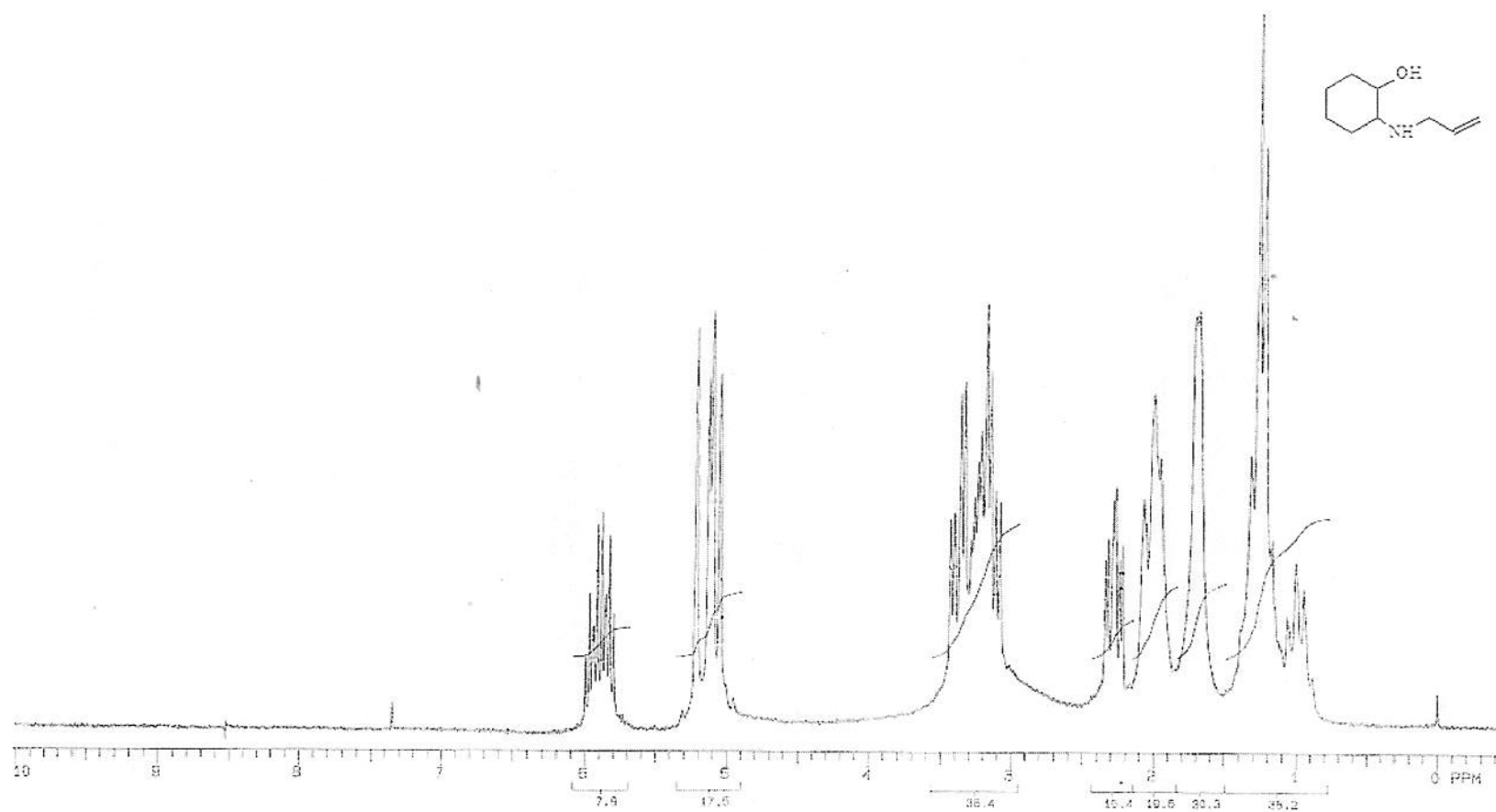
Assim, as condições otimizadas para preparação de lactamas a partir de alilaminoálcoois são: RhClCO(PPh₃)₂, THF, Pressão de 20-40 bar, razão CO/H₂ de 9:1, 24-48 h. Já para as oxazolidinas, aplicam-se as mesmas condições, exceto pela razão CO/H₂, que nesse caso é 1:4.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

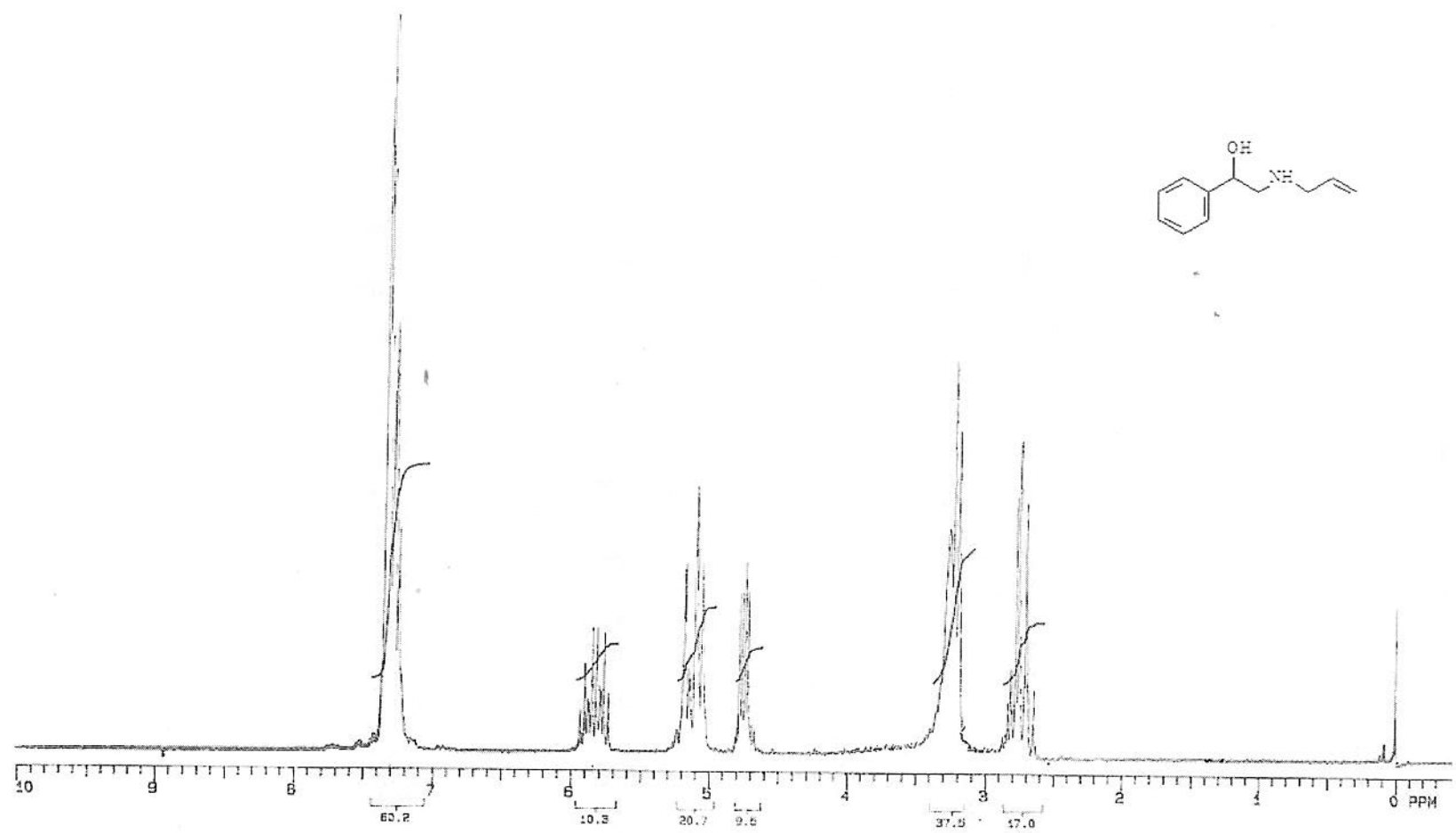
- ¹ Gates, B. C.; *Catalytic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc: New York, 1992.
- ² Stryer, L.; *Bioquímica*; Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1996.
- ³ Moya, S.; A. In *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogênea*; Oro, L. A.; Sola, E.; INO Reproducciones S. A: Zaragoza, 2000.
- ⁴ Parshall, G. W.; Ittel, S. D.; *Homogeneous Catalysis*; John Wiley: New York, 1992.
- ⁵ Bayón, J. C.; In *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogênea*; Oro, L. A.; Sola, E.; INO Reproducciones S. A: Zaragoza, 2000.
- ⁶ Hulme, C.; Moriarty, K.; Huang, F. C.; Mason, J.; McGarry, D.; Labaudiniere, R.; Souness, J.; Djuric, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 399.
- ⁷ Gandhi, K. K.; Bidhan, C. R.; Adhikari, S. D.; Ray, J. K.; Brahma, N. K.; *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, 6, 2397.
- ⁸ Zhu, X. Z.; Li, X. Y.; Liu, H. J. *Eur. J. Pharm.*, **2004**, 500, 221.
- ⁹ Hadjipavlou-Litina, D.; Rekka, E.; Hadjipetrou-Kourounakis, L.; Kouronaskis, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, 26, 85
- ¹⁰ Dolbeare, K.; Pontoriero, G. F.; Gupta, S. K.; Mishra, R. K.; Johnson, R. L.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 727.
- ¹¹ Gomes da Rosa, R.; Ribeiro de Campos, J. D.; Buffon, R.; *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1999**, 137, 297.
- ¹² Duan, J. J. W.; Chen, L.; Wasserman, Z. R.; Zhonghui, Lu; Liu, R.Q.; Covington, M. B.; Qian, M.; Hardman, K. D.; Magolda, R. L.; Newtona, R. C.; Christ, D., D.; Wexler, R. R.; Decicco, C. P.; *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4954.
- ¹³ Pelletier, J. C.; Rogers, J.; Wrobel, J.; Perez, M. C.; Shen, E. S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5986.
- ¹⁴ Jian, C. *Synthesis of synephrine derivatives as weight loss agents*. U.S. Pat Appl Pub., 47 pp 2005.
- ¹⁵ Matsukawa, M.; Hirai, T.; Karita, S.; Akizawa, T.; Pan-Hou, H.; Yoshioka, M.; Goto, G.; Parvez, H.; Youdim, M. B. H.; *Neurotoxicology*, **2004**, 25, 293.

-
- ¹⁶ Johansson, M.; Rosenquist, A.; Semple, G. *Preparation of pyridinone and related heterocyclic derivatives as opioid receptor agonists*. PCT Int. Appl., 49 pp, 2002.
- ¹⁷ Weber, F. E. *Pharmaceutical composition comprising bone morphogenetic protein and a pyrrolidone derivative*. U.S Pat. Appl. Publ. 13pp, 2004.
- ¹⁸ Zentz, F.; Valla, A.; Le Guillou, R.; Labia, R.; Mathot, A. G.; Sirot, D.; *Farmaco*. **2002**, 57, 421.
- ¹⁹ Husson, H. P.; Royer, J.; *J. Chem Soc. Rev.* **1999**, 28, 383.
- ²⁰ Andrés, C.; González, A.; Pedrosa, R.; Pérez-Encambo, A.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2895.
- ²¹ Muralidharan, K. R.; Mokhalalati, M. K.; Pridgen, L. N.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7489.
- ²² Scolastico, C.; *Pure Appl Chem.* **1988**, 60, 1689.
- ²³ Adam, W.; Schambony, S. B.; *Org. Lett.* **2001**, 3, 79.
- ²⁴ Fu, C. G.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7324.
- ²⁵ Miller, S. J.; Kim, S. H.; Chen, Z. R.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2108.
- ²⁶ Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606.
- ²⁷ F. P. J. Rutjes, Schoemaker, H. E.; *Tet. Lett.* **1997**, 38(4), 677.
- ²⁸ Creighton, C. J.; Reit, A. B.; *Org. Lett.* **2001**, 3 (6), 893.
- ²⁹ Willians, R. M.; Liu, J.; *J. Org Chem.* **1998**, 63, 2130.
- ³⁰ Creighton, J. C.; Leo, G. C.; Du, Y.; Reitz, A. B.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4375.
- ³¹ Banfi, L.; Basso, A.; Guanti, G.; Piva, R.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7655.
- ³² Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3773.
- ³³ Nakamura, E.; Yoshikai, N.; Yamanaka, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7181.
- ³⁴ Padwa, A.; Austin, D. J.; Price, A. T.; Sermones, M. A.; Doyle, M. P.; Protopova, M. N.; Winchester, W.R.; Tran, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8669.
- ³⁵ Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Oon, S. M.; Pho, H. Q.; van de Heide, F. R.; Veal, W. R.; *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3384.
- ³⁶ Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. Eur.; *J. Org. Chem.* **2003**, 3798.
- ³⁷ Alper, H.; Urso, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 6737.
- ³⁸ Calet, S.; Urso, F.; Alper, H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 931.
- ³⁹ Alper, H.; Piotti, M. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 111.

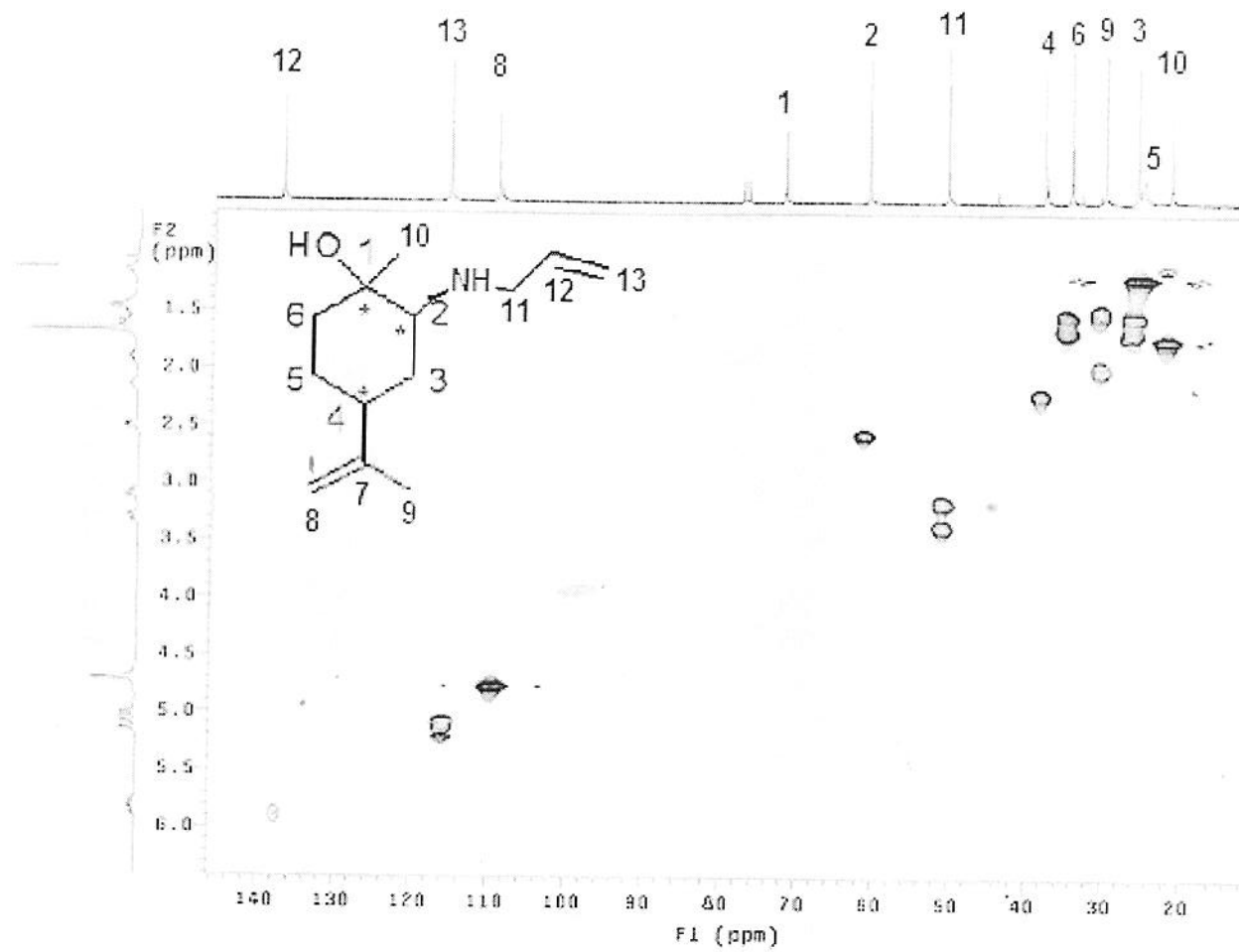
-
- ⁴⁰ Davoli, P.; Forni, A.; Moretti, I.; Prati, F.; Torre, G.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1801.
- ⁴¹ Falbe, J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5 (5), 435.
- ⁴² Knifton, J.F.; *J. Organomet. Chem.*, **1980**, 188, 223.
- ⁴³ Jegorov, A.; Trnka, T.; Turecek, F.; Hanus, V.; *J. mol. Catal.* **1990**, 63, 335
- ⁴⁴ Anastasiou, D.; Jackson, W.R.; *J Organomet. Chem.* **1991**, 413, 399.
- ⁴⁵ Kraft, M. E.; Wilson, L. J.; Onan, K. D.; *Organometallics*, **1988**, 7, 2528.
- ⁴⁶ Kraft, M. E.; Wilson, L. J.; Onan, K. D.; *Tetrahedron lett.* **1988**, 29, 6421.
- ⁴⁷ Sánchez-Delgado, R. A.; Gomes da Rosa, R.; Ocando-Mavarez, E.; J.; *Mol. Cat. A: Chem.* **1996**, 108, 125.
- ⁴⁸ Bergmann, J. D.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; McCubbin, Q. J.; Patti, A. F.; *Tetrahedron*. **1997**, 53, 17449.
- ⁴⁹ Gomes da Rosa, R.; Ribeiro de Campos, J. D.; Buffon, R.; *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2000**, 153, 19.
- ⁵⁰ Leonard, N. J.; Musker, W. K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5148.
- ⁵¹ Ahn, K. H.; Lee, S. J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 507.
- ⁵² Bergmann, J. D.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Patti, A. F.; *Chem. Commun.* **1999**, 1279.
- ⁵³ Bergmann, J. D.; Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Patti, A. F.; *Aust. J. Chem.* **1999**, 52, 1131.
- ⁵⁴ Pearson, A. J.; Kwak, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3407.
- ⁵⁵ Evans, D.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G.; *Inorg. Synth.* **1968**, 11, 99.
- ⁵⁶ Greene, T.W., *Protective groups in organic synthesis*, 3^a ed., John Wiley: New York, 1999.
- ⁵⁷ Singaram, B.; Chrisman, W.; Camara, J.N.; Marcellini, K.; Goralski, C.T.; Hasha, D. L.; Rudolf, P. R.; Nicholson, L. W.; Borodychuk, K. K.; *Tetrahedron lett.* **2001**, 42, 5805.
- ⁵⁸ Singaram, B.; Steiner, D.; Ivison, L.; Goralski, C.T.; Appel, R. B.; Gojkovick, J. R.; *Tetrahedron Assymm.* **2002**, 13, 2359.
- ⁵⁹ Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*; Plenum Press: New York, 1993
- ⁶⁰ Ali, B. E.; Tijani, J.; Fettouhi, M.; *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2005**, 230, 9.
- ⁶¹ Yoshida, T.; Okano, T.; Ueda, Y.; Otsuka, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3411.



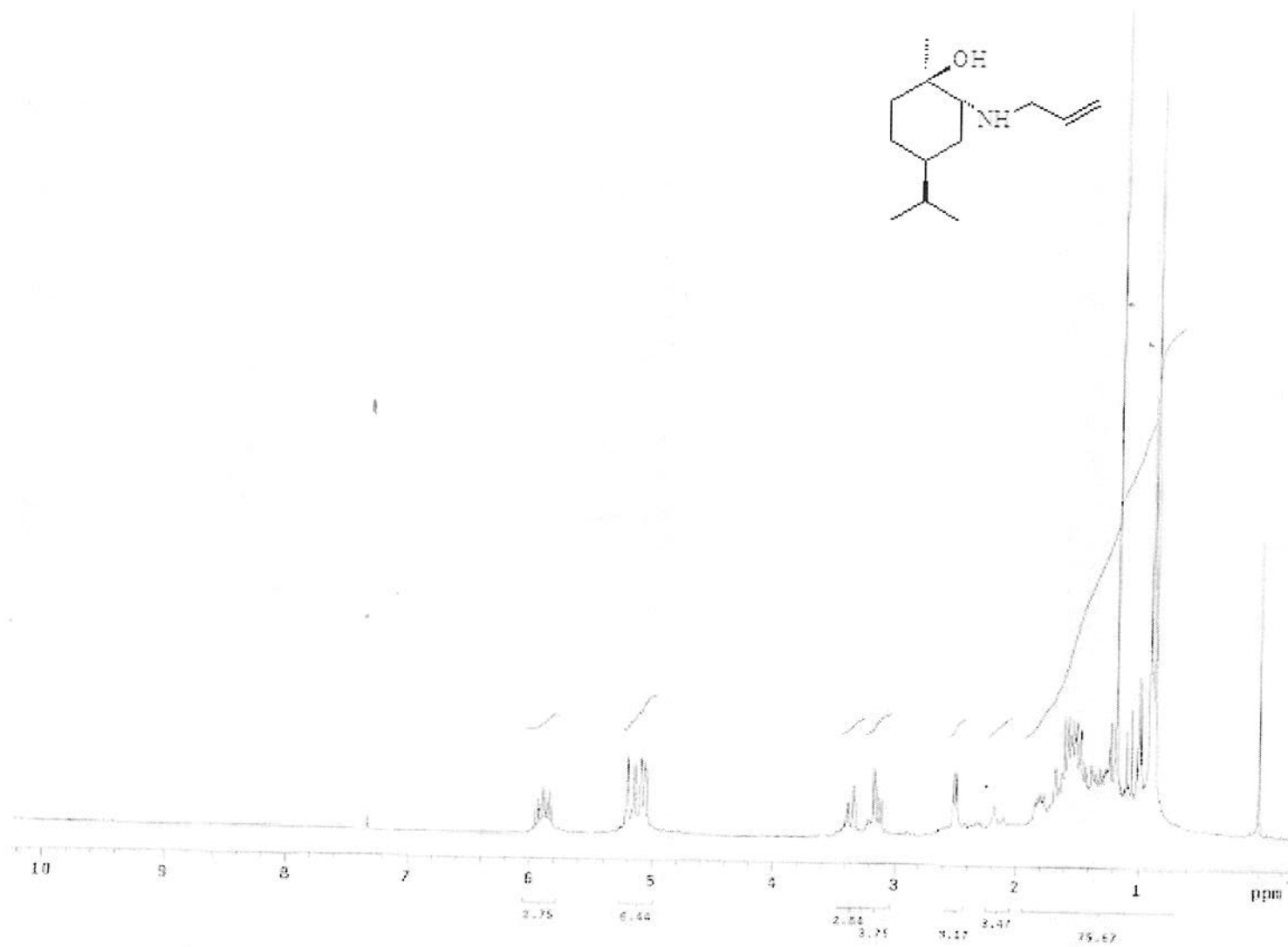
Anexo 1: Espectro de H^1 -RMN do aminoálcool 1 em CDCl_3 , realizado em 200 MHz.



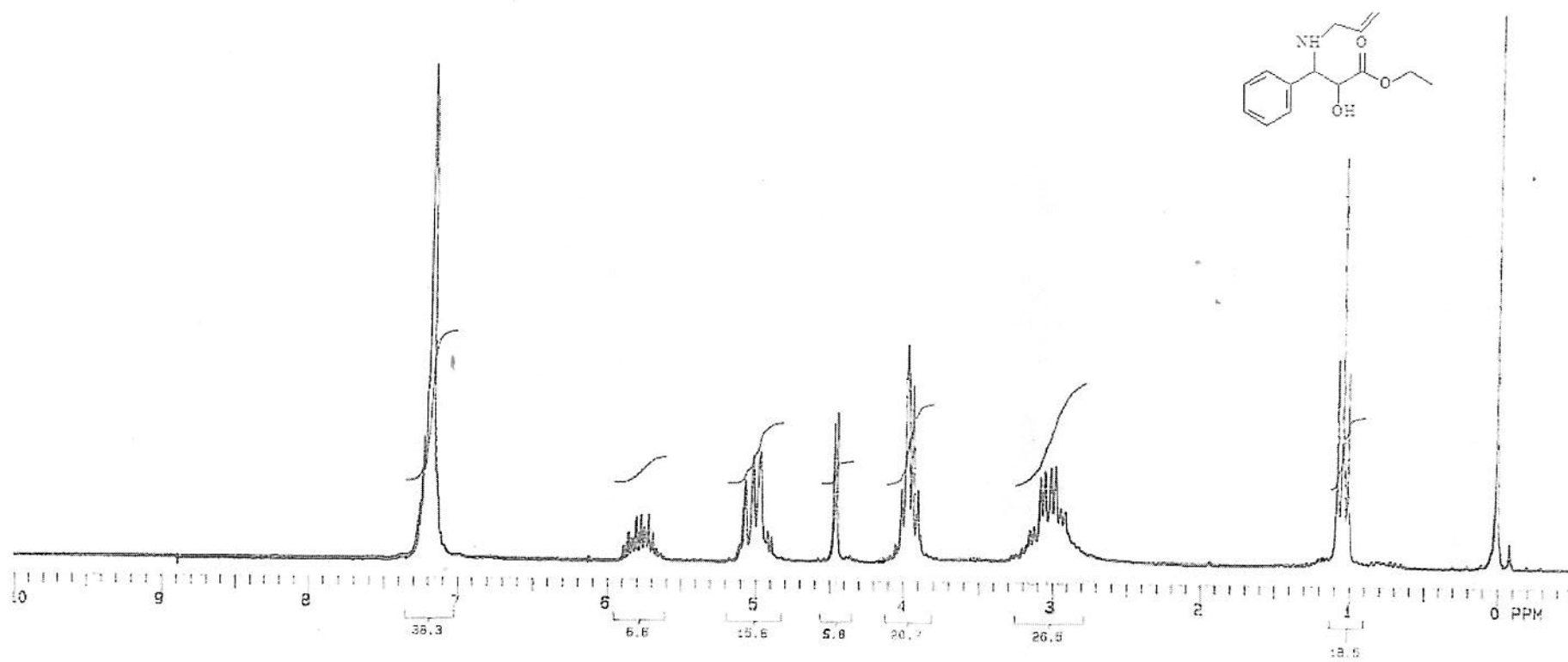
Anexo 2: Espectro de H¹-RMN do aminoálcool 2 em CDCl₃, realizado em 200 MHz.



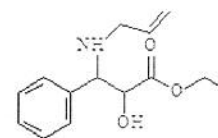
Anexo 4: Correlação heteronuclear (HMQC) entre os espectros de H^1 -RMN e C^{13} -RMN do aminoálcool 3.



Anexo 5: Espectro de H^1 -RMN do aminoálcool 3b em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.



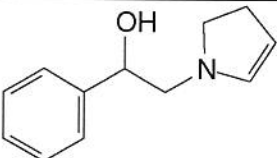
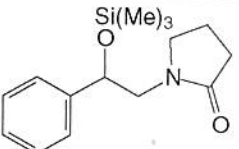

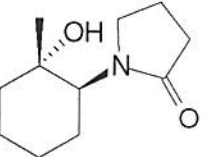
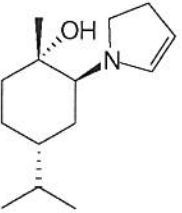
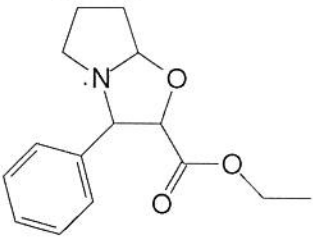


Anexo 6: Espectro de H^1 -RMN do aminoálcool 4 em CDCl_3 , realizado em 300 MHz.



Anexo 1: APT do aminoálcool 4 em CDCl_3 , realizado em 75 MHz.

ESTRUTURA DOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

<i>Produto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Produto</i>	<i>Estrutura</i>
1		1'	
2		2'	
3		3b	
3b'		4	
4'		4b	
5		6	
5'		6'	
7		8	

<i>Produto</i>	<i>Estrutura</i>	<i>Produto</i>	<i>Estrutura</i>
9		7'	
9'		10b	
11b		12	
13		13'	
14'	