

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE CUMARINAS: ESTUDO SOBRE A REAÇÃO DE  
SUBSTITUIÇÃO DE FENÓIS POR MODELAGEM MOLECULAR

CAPÍTULO 2

ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE UMA ROTA PARA A SÍNTESE DE  
BETA-HIDROXIENDURACIDIDINA

**DIEGO RANGEL CARDOSO SILVA**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO NORTE FLUMINENSE – UENF

CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ

JULHO – 2016

## CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE CUMARINAS: ESTUDO SOBRE A REAÇÃO DE  
SUBSTITUIÇÃO DE FENÓIS POR MODELAGEM MOLECULAR

## CAPÍTULO 2

ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE UMA ROTA PARA A SÍNTESE DE  
BETA-HIDROXIENDURACIDIDINA

**DIEGO RANGEL CARDOSO SILVA**

“Tese apresentada ao Centro de  
Ciências e Tecnologias, da  
Universidade Estadual do Norte  
Fluminense, como parte das exigências  
para obtenção de título de Doutor em  
Ciências Naturais”

Orientador: Prof. Ds. Rodrigo Rodrigues de Oliveira

CAMPOS DOS GOYTACAZES – RJ

JULHO – 2016

*“Educar: Entesourar os recursos da inteligência, mas reconhecer que a cultura intelectual, só por si, nem sempre é fundamento absoluto na obra de sublimação do espírito [...] Conservar a certeza do que ensina, mas estudar sempre, a fim de ouvir com equilíbrio, ver com segurança, analisar com proveito e servir mais.”*

*Espíritos Emmanuel e André Luiz pelo médium Chico Xavier*

*À minha amada família, dedico e ofereço*

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus.

A toda minha família, em especial aos meus avós maternos, Helenir e Salatiel, a minha mãe, Marta Helena e aos meus irmãos, que foram fundamentais pelo amor e apoio de todas as horas.

A todos os amigos do laboratório que compartilharam momentos felizes durante esse período de dedicação e aprendizado.

Ao orientador e amigo, Prof. Dr. Rodrigo Rodrigues de Oliveira, pelos valiosos ensinamentos, pela confiança e apoio durante minha formação como pesquisador.

Ao Prof Dr. Edmilson José Maria pelo apoio nos estudos realizados em laboratório de pesquisa do ICSN na França.

A Profa. Dra. Nelilma Correia Romeiro pelo apoio nos estudos de modelagem molecular realizados em laboratório de pesquisa da UFRJ em Macaé.

A todos os professores e funcionários do Centro de Ciência e Tecnologia da UENF pela amizade e suporte à pesquisa.

A CAPES por todo o suporte financeiro em todo o período de estudo.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XIX
RESUMO	XXI
ABSTRACT	XXIII
PREFÁCIO	XXV

## CAPÍTULO 1

1. Introdução	2
1.1. Cumarinas	2
1.1.1. Biossíntese	4
1.1.2. Sínteses e bioatividades	5
1.2. Modelagem molecular	9
1.2.1. Introdução	9
1.2.2. Aproximação clássica – Mecânica molecular (MM)	11
1.2.3. Dinâmica molecular	14
1.2.4. Aproximação quântica – Métodos <i>ab initio</i>	16
1.2.4.1. Aproximação de Born-Oppenheimer	17
1.2.4.2. Equação de Hartree e Fock	17
1.2.4.3. Teoria de perturbação de segunda ordem de Moller-Plesset	19
1.2.4.4. Equações de Roothan e Hall	19
1.2.4.5. Teoria do funcional da densidade - DFT	20
1.2.5. Semi-empírico	22
1.2.6. Conjuntos de funções de base	23
2. Objetivos	27
2.1. Geral	27

2.2.	Específicos	27
3.	Materiais e métodos	28
3.1.	Síntese de cumarinas	28
3.2.	Parâmetros de análise do cromatógrafo	29
3.3.	Curva de calibração	29
3.4.	Análise de rendimento das sínteses de cumarinas	30
3.5.	Análise computacional por modelagem química	31
4.	Resultados e Discussão	32
4.1.	Rendimentos	32
4.2.	Análise de mecanismo reacional	34
4.2.1.	Reagentes combinados - COMB	36
4.2.2.	Análise ao nível DFT das estruturas do mecanismo	38
4.3.	Análise da 1 <sup>o</sup> etapa da reação	40
4.4.	Otimização das geometrias dos fenóis	41
4.5.	Entalpia de formação	43
4.6.	Momento de dipolo e coeficiente de solubilidade	45
4.7.	Orbitais de fronteira	47
4.8.	Carga eletrostática e carga de Mulliken	49
4.9.	Contribuições de energia de orbital	52
5.	Conclusão	55
6.	Referência bibliográfica	57

## CAPÍTULO 2

7.	Introdução	63
7.1.	Síntese de análogos de manopeptimicinas	64
8.	Objetivo	68
8.1.	Geral	68
8.2.	Específicos	68
9.	Materiais e Métodos	69
9.1.	Reagentes e solventes	69

<b>9.2.</b>	<b>Cromatografia</b>	<b>69</b>
<b>9.3.</b>	<b>Instrumental</b>	<b>69</b>
<b>10.</b>	<b>Resultados e discussão</b>	<b>70</b>
<b>10.1.</b>	<b>Plano de síntese A</b>	<b>70</b>
<b>10.2.</b>	<b>Oxidação do derivado álcool</b>	<b>89</b>
<b>10.3.</b>	<b>Síntese e redução do derivado amida de Weinreb</b>	<b>96</b>
<b>10.4.</b>	<b>Plano de síntese B</b>	<b>101</b>
<b>10.5.</b>	<b>Panorama geral das rotas de sínteses</b>	<b>118</b>
<b>11.</b>	<b>Conclusão</b>	<b>120</b>
<b>12.</b>	<b>Experimental</b>	<b>121</b>
<b>13.</b>	<b>Referência bibliográfica</b>	<b>139</b>



## LISTA DE TABELAS

### CAPÍTULO 1

<b>Tabela 1</b>	Funções de bases e suas características	<b>26</b>
<b>Tabela 2</b>	Parâmetros de ajuste do cromatografo gasoso e espectrômetro de massas	<b>29</b>
<b>Tabela 3</b>	Curva de temperatura ajustada para calibração e análise das amostras	<b>29</b>
<b>Tabela 4</b>	Valores das concentrações de CM3 utilizadas na calibração do cromatógrafo	<b>30</b>
<b>Tabela 5</b>	Valores obtidos e calculados das áreas e o tempo de retenção para cada concentração	<b>32</b>
<b>Tabela 6</b>	Concentrações e médias de áreas das cumarinas analisadas	<b>33</b>
<b>Tabela 7</b>	Valores de energias de entalpia, entropia e de Gibbs das estruturas combinadas pelo método semi-empírico PM3	<b>37</b>
<b>Tabela 8</b>	Valores de energia de entalpia, entropia e de Gibbs das estruturas do mecanismo para os fenóis PH2 e PH6 pelo método DFT/B3LYP 6-31G	<b>38</b>
<b>Tabela 9</b>	Resultados para energia mínima de otimização (ET) emm $\text{kJ.mol}^{-1}$	<b>42</b>
<b>Tabela 10</b>	Comprimentos de ligação (Å) dos fenóis otimizados. Ligações padrões em parênteses: <sup>a</sup> Gorbitz <i>et al</i> , 2008; <sup>b</sup> Desyatnyk <i>et al</i> , 2005	<b>44</b>
<b>Tabela 11</b>	Calor de formação dos fenóis e dos reagentes a nível empírico HF/6-311G*	<b>45</b>
<b>Tabela 12</b>	Momento de dipolo e Log P para as estruturas otimizadas	<b>46</b>
<b>Tabela 13</b>	Resultados para energia $E_{\text{HOMO}}$ , $E_{\text{LUMO}}$ e $E_{\text{gap}}$ das estruturas otimizadas	<b>48</b>
<b>Tabela 14</b>	Valores calculados para cargas eletrostáticas e de Mulliken à nível <i>ab initio</i> com método HF/6-311G*	<b>51</b>
<b>Tabela 15</b>	Resultados dos coeficientes de energias contribuintes ao orbital HOMO	<b>53</b>

## CAPÍTULO 2

<b>Tabela 16</b>	Condições de reações para oxidação do derivado álcool com o uso de TEMPO	<b>95</b>
<b>Tabela 17</b>	Novas condições de reações para oxidação do derivado álcool com o uso de TEMPO	<b>96</b>
<b>Tabela 18</b>	Condições de reações para oxidação do derivado álcool com o uso de LiOH	<b>98</b>
<b>Tabela 19</b>	Condições de reações para síntese do derivado amida com o uso de agentes de ativação	<b>99</b>
<b>Tabela 20</b>	Condições de reações para a redução do derivado amida com o uso de agentes redutores	<b>100</b>

## LISTA DE FIGURAS

### CAPÍTULO 1

<b>Figura 1</b>	Estrutura molecular básica das cumarinas	<b>2</b>
<b>Figura 2</b>	Estruturas molecular das cumarinas simples	<b>2</b>
<b>Figura 3</b>	Estrutura molecular das furoanocumarinas	<b>3</b>
<b>Figura 4</b>	Estrutura molecular das piranocumarinas	<b>3</b>
<b>Figura 5</b>	Estrutura molecular das biscumarina e tricumarina	<b>3</b>
<b>Figura 6</b>	Desaminação oxidativa da L-fenilalanina	<b>4</b>
<b>Figura 7</b>	Biossíntese da Cumarina. Fonte: Dewick, 2002	<b>4</b>
<b>Figura 8</b>	Estrutura da Varfarina.	<b>5</b>
<b>Figura 9</b>	Reação de Michael assimétrica entre cumarina e a cetonas $\beta$ -insaturados com catalisadores imidazolidinas	<b>5</b>
<b>Figura 10</b>	Reação de Michael assimétrica entre cumarina e a cetonas $\beta$ -insaturados com catalisadores imidazolidinas	<b>6</b>
<b>Figura 11</b>	Mecanismo reacional para a reação de Pechmann	<b>6</b>
<b>Figura 12</b>	Reação de condensação de Pechmman realizada por Vahabi e Hatamjafari	<b>7</b>
<b>Figura 13</b>	Reação de condensação de Knoevenagel realizada por Brahmachari, 2015	<b>7</b>
<b>Figura 14</b>	Reação de condensação de Knoevenagel realizada por He et al, 2015	<b>8</b>
<b>Figura 15</b>	Reação de formação realizada por Ventura et al, 2015	<b>8</b>
<b>Figura 16</b>	Modelos de representação da química dos núcleos	<b>9</b>
<b>Figura 17</b>	Representação das contribuições energéticas da molécula	<b>12</b>
<b>Figura 18</b>	Representação gráfica do processo de minimização de energia da mecânica molecular	<b>13</b>
<b>Figura 19</b>	Curva de energia potencial para as conformações da molécula de etano	<b>13</b>
<b>Figura 20</b>	Representação gráfica do processo em dinâmica molecular	<b>15</b>
<b>Figura 21</b>	Representação gráfica dos orbitais atômicos	<b>18</b>
<b>Figura 22</b>	Representação gráfica da combinação de orbitais atômicos e	

	formação dos orbitais moleculares	<b>20</b>
<b>Figura 23</b>	Orbitais e funções para os átomos de hidrogênio e lítio	<b>23</b>
<b>Figura 24</b>	Gráfico da função STO versus a distância dos elétrons a partir dos núcleos. Fonte: Ramachandran, 2008	<b>24</b>
<b>Figura 25</b>	Estruturas iniciais inseridas no programa de modelagem. <b>PH1</b> : floroglucinol (1,3,5-triidroxibenzeno); <b>PH2</b> : 5-metoxiresorcinol (1,3-diidroxi-5-metoxibenzeno); <b>PH3</b> : pirogadol (1,2,3-triidroxibenzeno); <b>PH4</b> : pirocatecol (1,2-diidroxi-3-metoxibenzeno); <b>PH5</b> : 1,2,4-triidroxibenzeno; <b>PH6</b> : catecol (1,2-diidroxi-3-metoxibenzeno); <b>PH7</b> : resorcinol (1,3-diidroxi-5-metoxibenzeno); ReA: propiolato de etila; ReB: ácido propiólico	<b>28</b>
<b>Figura 26</b>	Interface do programa Spartan 08 no modo construção molecular com destaque das ferramentas de auxílio para criação de estruturas	<b>31</b>
<b>Figura 27</b>	Curva padrão de concentração x área cromatográfica para calibração e análise das amostras	<b>33</b>
<b>Figura 28</b>	Gráfico de conversão das cumarinas sintetizadas	<b>34</b>
<b>Figura 29</b>	Proposta de mecanismo para formação de cumarinas via reação de substituição de fenóis com carboxilatos $\alpha,\beta$ -insaturados em presença de metal	<b>35</b>
<b>Figura 30</b>	Estruturas moleculares e geometrias otimizadas das combinações do reagente com o sal metálico	<b>36</b>
<b>Figura 31</b>	Representação da estrutura do complexo observado em espectrometro massa com ionização por electrospray (ESI-MS)	<b>37</b>
<b>Figura 32</b>	Representação das estruturas participantes do mecanismo de reação. PH2: $R_1 = H, R_2 = OH, R_3 = OCH_3$ ; PH6: $R_1 = OH, R_2 = H, R_3 = H$ . Estruturas otimizadas à nível ab initio pelo método DFT/B3LYP – 6-31G	<b>38</b>
<b>Figura 33</b>	Perfil energético para reação dos fenóis PH2 e PH6	<b>39</b>
<b>Figura 34</b>	Coordenada de reação da primeira etapa (TS1)	<b>40</b>
<b>Figura 35</b>	Estruturas iniciais inseridas no programa de modelagem. PH1: floroglucinol (1,3,5-triidroxibenzeno); PH2: 5-metoxiresorcinol	

(1,3-diidroxi-5-metoxibenzeno); PH3: pirogalol (1,2,3-triidroxibenzeno); PH4: pirocatecol (1,2-diidroxi-3-metoxibenzeno); PH5: 1,2,4-triidroxibenzeno; PH6: catecol (1,2-diidroxi-3-metoxibenzeno); PH7: resorcinol (1,3-diidroxi-3-metoxibenzeno); ReA: propiolato de etila; ReB: ácido propiólico	<b>42</b>
---	-----------

## CAPÍTULO 2

<b>Figura 36</b>	Estrutura da mannopeptimicinas $\alpha$ - $\epsilon$ e os dois isômeros de $\beta$ -hidroxienduracidinas	<b>64</b>
<b>Figura 37</b>	Estrutura dos dois isômeros de $\beta$ -hidroxienduracidinas	<b>64</b>
<b>Figura 38</b>	Síntese de a) Schworer e Oberthur e b) Olivier e Van Nieuwenhze	<b>65</b>
<b>Figura 39</b>	Síntese de análogos de enduracidinas via aziridinação de derivados alilglicina catalisada por cobre	<b>66</b>
<b>Figura 40</b>	Síntese de derivados guanidinas via aziridinação de alilglicinas mediado por iminoiodo	<b>66</b>
<b>Figura 41</b>	Síntese de anéis guanidina via inversão de polaridade de sais de haleto mediado por iodo (III)	<b>67</b>
<b>Figura 42</b>	Plano estratégico para a síntese de análogos da $\beta$ -hidroxienduracidinas	<b>70</b>
<b>Figura 43</b>	Formação de derivado álcool da guanidina cíclica protegida a partir do cloridrato de <i>L</i> -serina metil éster	<b>70</b>
<b>Figura 44</b>	Primeira etapa da rota de síntese A	<b>71</b>
<b>Figura 45</b>	Segunda etapa da rota de síntese A	<b>72</b>
<b>Figura 46</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 3	<b>72</b>
<b>Figura 47</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 3	<b>73</b>
<b>Figura 48</b>	Terceira etapa da rota de síntese A	<b>74</b>
<b>Figura 49</b>	Quarta etapa da rota de síntese A	<b>75</b>
<b>Figura 50</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 6	<b>75</b>
<b>Figura 51</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 6	<b>76</b>
<b>Figura 52</b>	Quinta etapa da rota de síntese A	<b>77</b>

<b>Figura 53</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 7	<b>77</b>
<b>Figura 54</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 7	<b>78</b>
<b>Figura 55</b>	Sexta etapa da rota de síntese A	<b>79</b>
<b>Figura 56</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 9	<b>80</b>
<b>Figura 57</b>	Sétima etapa da rota de síntese A	<b>80</b>
<b>Figura 58</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 10	<b>81</b>
<b>Figura 59</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 10	<b>82</b>
<b>Figura 60</b>	Oitava etapa da rota de síntese A	<b>82</b>
<b>Figura 61</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 11	<b>83</b>
<b>Figura 62</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 11	<b>84</b>
<b>Figura 63</b>	Nona etapa da rota de síntese A	<b>84</b>
<b>Figura 64</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 12	<b>85</b>
<b>Figura 65</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 12	<b>85</b>
<b>Figura 66</b>	Plano de rota de síntese para a formação do derivado $\beta$ -hidroxienduracididina a partir da substância 15	<b>86</b>
<b>Figura 67</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool com o DIBAL	<b>86</b>
<b>Figura 68</b>	As estruturas propostas para as substâncias formadas	<b>87</b>
<b>Figura 69</b>	Décima etapa da rota de síntese A	<b>88</b>
<b>Figura 70</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 13	<b>88</b>
<b>Figura 71</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 13	<b>89</b>
<b>Figura 72</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool com DMP	<b>90</b>
<b>Figura 73</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool com IBX em DMSO e THF	<b>90</b>
<b>Figura 74</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool via oxidação de Swern	<b>91</b>
<b>Figura 75</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool com o PCC-alumina	<b>91</b>
<b>Figura 76</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool com o TPAP e NMO	<b>92</b>
<b>Figura 77</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool com $\text{RuCl}_3$ e $\text{NaIO}_3$	<b>93</b>

<b>Figura 78</b>	Estruturas de ressonância do reagente TEMPO	<b>93</b>
<b>Figura 79</b>	Ciclo catalítico no processo oxidativo de alcoóis primários à aldeídos com o uso do reagente TEMPO	<b>94</b>
<b>Figura 80</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool com TEMPO e cooxidantes	<b>94</b>
<b>Figura 81</b>	Representação da reação de oxidação do derivado álcool com TEMPO e BAIB	<b>95</b>
<b>Figura 82</b>	Formação de aldeído via intermediário tetraédrico metal-quelato a partir da amida de Weinreb	<b>97</b>
<b>Figura 83</b>	Representação das reações de formação do derivado amida a partir do éster	<b>97</b>
<b>Figura 84</b>	Representação das reações de formação do derivado ácido a partir do éster	<b>98</b>
<b>Figura 85</b>	Sistemas selecionados para a síntese do derivado amida a partir da substância 17	<b>99</b>
<b>Figura 86</b>	Representação das reações de formação do derivado amida a partir da substância 17	<b>99</b>
<b>Figura 87</b>	Representação das reações de formação do derivado aldeído a partir da substância 18	<b>100</b>
<b>Figura 88</b>	Formação de derivado álcool da guanidina cíclica protegida a partir do cloridrato de <i>L</i> -serina	<b>101</b>
<b>Figura 89</b>	Primeira etapa da rota de síntese B	<b>102</b>
<b>Figura 90</b>	Segunda etapa da rota de síntese B	<b>103</b>
<b>Figura 91</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 20	<b>103</b>
<b>Figura 92</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 20	<b>104</b>
<b>Figura 93</b>	Terceira etapa da rota de síntese B	<b>104</b>
<b>Figura 94</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 21	<b>105</b>
<b>Figura 95</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 21	<b>106</b>
<b>Figura 96</b>	Quarta e quinta etapa da rota de síntese B	<b>106</b>
<b>Figura 97</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 22	<b>107</b>
<b>Figura 98</b>	Sexta e sétima etapa da rota de síntese B	<b>107</b>
<b>Figura 99</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 23	<b>108</b>
<b>Figura 100</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 23	<b>109</b>

<b>Figura 101</b>	Oitava etapa da rota de síntese B	<b>109</b>
<b>Figura 102</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 24	<b>110</b>
<b>Figura 103</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 24	<b>110</b>
<b>Figura 104</b>	Nona etapa da rota de síntese B	<b>111</b>
<b>Figura 105</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 25	<b>112</b>
<b>Figura 106</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 25	<b>112</b>
<b>Figura 107</b>	Décima etapa da rota de síntese B	<b>113</b>
<b>Figura 108</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 26	<b>113</b>
<b>Figura 109</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 26	<b>114</b>
<b>Figura 110</b>	Décima primeira etapa da rota de síntese B	<b>114</b>
<b>Figura 111</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 27	<b>115</b>
<b>Figura 112</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 27	<b>115</b>
<b>Figura 113</b>	Décima segunda etapa da rota de síntese B	<b>116</b>
<b>Figura 114</b>	Espectro de RMN de $^1\text{H}$ da substância 18	<b>117</b>
<b>Figura 115</b>	Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ da substância 18	<b>117</b>
<b>Figura 116</b>	Substância 13 sintetizada em 10 etapas	<b>118</b>
<b>Figura 117</b>	Substância 18 sintetizada em 12 etapas	<b>118</b>
<b>Figura 118</b>	Panorama geral das rotas de síntese: A – síntese de derivado álcool 13 em 10 etapas; B – síntese de derivado amida 18 em 12 etapas	<b>119</b>
<b>Figura 119</b>	Síntese da substância 3	<b>121</b>
<b>Figura 120</b>	Síntese da substância 6	<b>122</b>
<b>Figura 121</b>	Síntese da substância 7	<b>123</b>
<b>Figura 122</b>	Síntese da substância 9	<b>124</b>
<b>Figura 123</b>	Síntese da substância 10	<b>125</b>
<b>Figura 124</b>	Síntese da substância 11	<b>126</b>
<b>Figura 125</b>	Síntese da substância 12	<b>127</b>
<b>Figura 126</b>	Síntese da substância 13	<b>128</b>
<b>Figura 127</b>	Síntese da substância 19	<b>129</b>
<b>Figura 128</b>	Síntese da substância 20	<b>130</b>
<b>Figura 129</b>	Síntese da substância 21	<b>131</b>
<b>Figura 130</b>	Síntese da substância 22	<b>132</b>
<b>Figura 131</b>	Síntese da substância 23	<b>133</b>



<b>Figura 132</b>	Síntese da substância 24	<b>134</b>
<b>Figura 133</b>	Síntese da substância 25	<b>135</b>
<b>Figura 134</b>	Síntese da substância 26	<b>136</b>
<b>Figura 135</b>	Síntese da substância 27	<b>137</b>
<b>Figura 136</b>	Síntese da substância 18	<b>138</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AcOEt</b>	acetato de etila
<b>AlCl<sub>3</sub></b>	cloreto de alumínio
<b>BAIB</b>	bis(acetóxi)iodobenzeno
<b>Boc<sub>2</sub>O</b>	dicarbonato de di-terc-butila
<b>Cbz</b>	carboxibenzil
<b>CD<sub>3</sub>CN</b>	acetronitrila deuterada
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	clorofórmio deuterado
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	diclorometano
<b>CHCl<sub>3</sub></b>	clorofórmio
<b>DIBAL</b>	hidreto de diisobutilaluminio
<b>DMAP</b>	4-dimetilamonopiridina
<b>DMSO</b>	dimetilsulfóxido
<b>EDCI</b>	cloridrato de <i>n</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>n</i> '-etilcarbodiimida
<b>ESI-MS</b>	espectroscopia de massas com ionização por eletrospray
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	triethylamina
<b>EtOH</b>	etanol
<b>H<sub>2</sub>O</b>	água
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	ácido sulfúrico
<b>HCl</b>	ácido clorídrico
<b>HOMO</b>	orbital molecular ocupado de maior energia
<b>HRMS</b>	espectrometria de massas de alta resolução
<b>i-PrMgCl</b>	cloreto de isopropilmagnésio
<b>IUPAC</b>	união internacional de química pura e aplicada
<b>LCMS</b>	cromatografia em fase líquida acoplada a espectrômetro de massas
<b>LiAlH<sub>4</sub></b>	hidreto de alumínio e lítio
<b>LiBH<sub>4</sub></b>	boroidreto de lítio
<b>LUMO</b>	orbital molecular não ocupado de menor energia
<b>MeCN</b>	acetronitrila
<b>MeOD</b>	metanol deuterado
<b>MeOH</b>	metanol
<b>MgSO<sub>4</sub></b>	sulfato de magnésio

<b>NaBH<sub>4</sub></b>	boroidreto de sódio
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	bicarbonato de sódio
<b>NaIO<sub>4</sub></b>	periodato de sódio
<b>NaN<sub>3</sub></b>	azida de sódio
<b>NaOH</b>	hidróxido de sódio
<b>NMM</b>	<i>n</i> -metilmorfolina
<b>PMB</b>	<i>p</i> -metoxibenzaldeído
<b>PPh<sub>3</sub></b>	trifenilfosfina
<b>RMN</b>	ressonância magnética nuclear
<b>RuCl<sub>3</sub></b>	cloreto de rutênio iii
<b>SOCl<sub>2</sub></b>	cloreto de tionila
<b>T.A.</b>	temperatura ambiente
<b>TEMPO</b>	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-ol)oxil
<b>TFA</b>	ácido trifluoracético
<b>THF</b>	tetraidrofurano
<b>ZnCl<sub>2</sub></b>	cloreto de zinco
<b>ZrCl<sub>4</sub></b>	cloreto de zircônio

## RESUMO

### *Capítulo 1*

As cumarinas são de grande interesse para a indústria farmacêutica pelas suas atividades anticancerígenas, antivirais, anti-hipertensiva e principalmente antimicrobiana. Sua síntese pode ser realizada por meio de uma substituição de fenóis, utilizando um ácido carboxílico ou éster  $\alpha$ - $\beta$  insaturado em presença de  $ZnCl_2$ . O mecanismo de reação pode ser explicado pela substituição eletrofílica, após o ataque dos elétrons  $\pi$  do anel aromático ao carbono metínico terminal do reagente, e pela ciclização do anel pirona. Essa reação promove a obtenção de cumarinas sem substituinte na posição 3 e 4 da estrutura cumárica. Esse trabalho tem como objetivo analisar a reatividade de diferentes fenóis em uma variação da reação de Pechman, utilizando o propiolato de etila ou o ácido propinoico, em reação catalisada por  $ZnCl_2$ . Os produtos reacionais obtidos foram analisados por cromatografia gasosa acoplado à espectrometria de massas (CG/EM). Os rendimentos de cada reação foram calculados pela curva padrão construída a partir de diferentes concentrações de uma solução padrão metanólica de cumarina. Estudos de modelagem foram feitos para detalhamentos das propriedades físico-químicas dos fenóis, como as energias do HOMO e LUMO, momento de dipolo, solubilidade e outras que influenciam na reação. Os resultados obtidos mostraram diferentes rendimentos de acordo com o fenol utilizado (valores que variam de 94%, para o 5-metoxiresorcinol - PH2, a 7,6%, para o catecol - PH6), o que sugere diferentes reatividades.

### *Capítulo 2*

As mannopeptimicinas  $\alpha$ - $\epsilon$ , pertencentes à família dos glicopeptídeos cíclicos foram isoladas pela primeira vez pelos laboratórios Wyeth em 1952 a partir de cepas de *Streptomyces hygroscopicus* e caracterizados estruturalmente em 2002. Elas são constituídas principalmente por seis aminoácidos: *L*-serina, glicina,  $\beta$ -metil fenil alanina, *D*-tirosina – com uma *D*-manose – e dois diastereoisômeros de  $\beta$ -hidroxienduracididina – com uma manose em um deles. As mannopeptimicinas apresentam uma alta atividade antibiótica frente a bactérias Gram+, incluindo cepas resistentes à meticilina e vancomicina. As duas  $\beta$ -hidroxienduracididinas são ácidos

aminados com três centros quirais (2*S*/2*R*, 3*S*, 4'*S*), altamente funcionalizados por um grupo hidróxi em C-3 e um anel guanidina de cinco membros em C-4 e C-5. Somente duas sínteses de análogos protegidos foram descritas até 2010, mas nenhuma síntese total dos isômeros desprotegidos foi realizada ainda, o que prova que sua síntese é difícil, porém, desafiadora. Em fase a esse importante desafio sintético, foram propostas duas estratégias de sínteses para obtenção de análogos de  $\beta$ -hidroxinduracidinas. Desta forma, obteve-se um derivado álcool em 10 etapas e um derivado amida de Weinreb em 12 etapas, com 25% e 10% de rendimento global, respectivamente.

## ABSTRACT

### *Chapter 1*

Coumarins are substances of great interest to the pharmaceutical industry for their anticancer, antiviral, anti-hypertensive and primarily antimicrobial activity. Their synthesis may be carried out by a substitution of phenols using  $\alpha$ - $\beta$  unsaturated carboxylic acids or esters in the presence of  $\text{ZnCl}_2$ . The reaction mechanism can be explained by electrophilic substitution, after the attack of the pi electrons from the aromatic ring to the methynic terminal carbon of the reagent and by the lactone ring cyclization. This reaction promotes obtaining non-substituted coumarins in 3 and 4 positions of the coumaric structure. This work aims to analyze the different reactivity of different phenols in a variation of the Pechman reaction using ethyl propiolate or propionic acid catalyzed by  $\text{ZnCl}_2$ . The reaction products were analyzed by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC / MS). The yields of each reaction were calculated by standard curves constructed from various concentrations of a methanolic standard solution of coumarin. Modeling studies have been done to detail the physico-chemical properties of phenols, such as the energies of the HOMO and LUMO, dipole moment, solubility and others that may influence the reaction. The results show different yields according to the phenol used (from 94% for the 5-methoxyresorcinol - PH2, to 7.6% for the catechol - PH6), suggesting different reactivities.

### *Chapter 2*

The Mannopeptimycins  $\alpha$ - $\epsilon$  are a family of cyclic glycopeptides, firstly isolated by Wyeth laboratories in 1952 from *Streptomyces hygroscopicus* and structurally characterized in 2002. They are constituted mainly by six amino acids: *L*-serine, glycine,  $\beta$ -methyl phenyl alanine, *D*-tyrosine – with a dimannoside, and two diastereomers of the  $\beta$ -hydroxyenduracididine – with a mannose at one of them. The mannopeptimycins possess a higher antibiotic activity against Gram+ bacteria, including methicillin- and vancomycin- resistant bacterial strains. The two  $\beta$ -hydroxyenduracididines are original amino acids with three center stereocenters (*2S/2R*, *3S*, *4'S*), highly functionalized by a hydroxyl group at C-3 and a five-membered cyclic guanidine at C-4 and C-5. Only two synthesis of protected or

derivatives of them was described until 2010, but no total synthesis of the two isomers of the unprotected  $\beta$ -hydroxyenduracididines has been accomplished yet, which proves that its synthesis is difficult, but exciting. According with this important synthetic challenge, we proposed a new strategy to the obtention of unprotected  $\beta$ -hydroxyenduracididines, which is shown in scheme 1. So far, we have obtained an alcohol intermediary in 10 steps and a Weinreb's amide intermediary in 12 steps with 25% and 10% global yields, respectively.

## PREFÁCIO

A química está presente em nossa vida cotidiana de diversas formas. Uma vasta quantidade de moléculas orgânicas, das mais simples às mais complexas e com ações biológicas importantes fazem parte da nossa vida. Podemos encontrar essas substâncias nas plantas, nos produtos de higiene domésticos, nos alimentos, nos combustíveis utilizados pelos meios de transporte e na saúde, através dos fármacos, popularmente conhecidos como remédios.

O estudo dos compostos de carbono constitui um ramo separado da química, conhecida como química orgânica, termo originado da antiga teoria de que os compostos orgânicos poderiam ser formados apenas pelos seres vivos. Essa teoria foi derrubada por Wohler em 1828 ao produzir uma substância orgânica, a ureia, a partir de um composto inorgânico. Esse foi o primeiro relato de uma síntese orgânica realizada em laboratório e deu início à caminhada em constante evolução desse ramo da ciência.

As atividades do químico orgânico foram aperfeiçoadas e simplificadas com o tempo, principalmente com o surgimento de técnicas modernas de elucidação estrutural de produtos naturais, com o desenvolvimento de novas reações, mais seletivas e robustas e com o amadurecimento do planejamento estratégico.

Com esse avanço, a síntese orgânica tornou-se interdisciplinar ao caminhar por diversas áreas como a de biocombustíveis, a catálise, a de medicamentos, a química biológica, ciência de materiais e química verde. Este último influenciou na mudança do conceito da síntese ideal, que deve ser feita de forma sustentável, com uso de materiais de fácil acesso, baratos e não tóxicos, a baixo custo, em tempo viável, com diminuição de resíduos e com obtenção de produtos de maneira fácil em rendimentos quantitativos.

Atualmente, os grandes esforços na área da síntese orgânica são direcionados na obtenção de fármacos, substâncias responsáveis pelas diversas curas de doenças, infecções e dores. Desde muito tempo o ser humano utiliza produtos de origem vegetal ou animal para fins terapêuticos, prática que com o passar dos séculos foi se desenvolvendo e, associando-se com a síntese, é conhecida como a química medicina nos dias atuais.



Descobrir um fármaco e colocá-lo no mercado é uma atividade que leva anos de pesquisa e experimentações. A cada pesquisa realizada na busca de novos fármacos, através dos conhecimentos da síntese orgânica, a química medicinal, a farmacologia, a biologia e a bioquímica, novos avanços no uso desses medicamentos são alcançados.

A pesquisa em síntese orgânica consiste essencialmente em trabalho experimental, é árdua e exige empenho, habilidade, perseverança na busca de novos conhecimentos constantemente, o que a torna uma ciência fascinante e de grandes realizações.

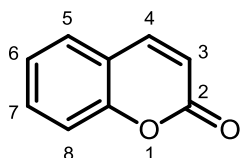
## **CAPÍTULO 1**

### **SÍNTESE DE CUMARINAS: ESTUDO SOBRE A REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO ELETROFÍLICA DE FENÓIS POR MODELAGEM MOLECULAR**

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Cumarinas

Os produtos naturais vêm despertando o interesse de pesquisadores pela sua diversidade estrutural, relacionada a inúmeras atividades biológicas e farmacológicas. Dentre as classes de produtos naturais, as cumarinas são de grande interesse para a indústria farmacêutica atuando como agentes anticancerígenos, antivirais, anti-hipertensivos e, principalmente, antimicrobianos. As cumarinas são substâncias heterocíclicas pertencentes à classe das benzopironas, formadas por um anel benzeno acoplada a um anel pirona. De acordo com a IUPAC, a nomenclatura do esqueleto base das cumarinas pode ser descrita como 1,2-benzopirona ou 2H-1-benzopir-2-ona, (Figura 1) (Lake, 1999).

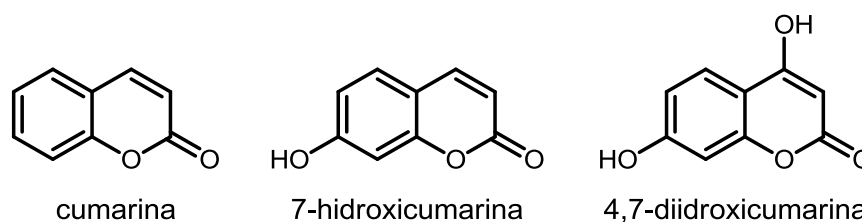


**Figura1.** Estrutura molecular básica das cumarinas.

Esse metabólito especial é considerado como biomarcador de plantas pertencentes às famílias Rutaceae, Apiaceae e Asteraceae. Em 1820, Vogel isolou as primeiras cumarinas da espécie *Coumarona odorata* (Lake, 1999; Jain e Joshi, 2012).

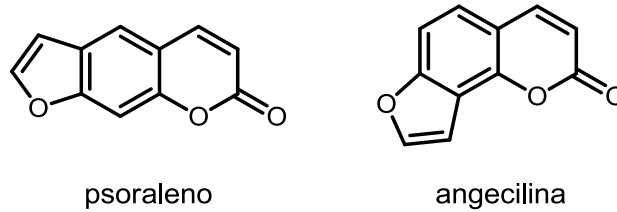
Essas substâncias são classificadas de acordo com alterações na estrutura base (Gueigjian, 2011; Venugopala *et al*, 2013).

Cumarinas simples: apresentam substituintes nos dois anéis, como hidroxilas, grupos alquilas ou alcoxilas (Figura 2).



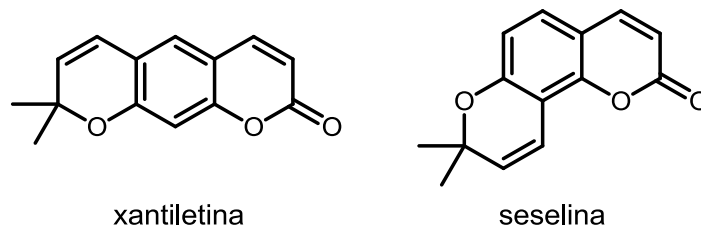
**Figura2.** Estruturas moleculares das cumarinas simples.

Furanocumarinas: divididas em lineares e angulares possuem um anel furano acoplado ao anel benzeno (Figura 3).



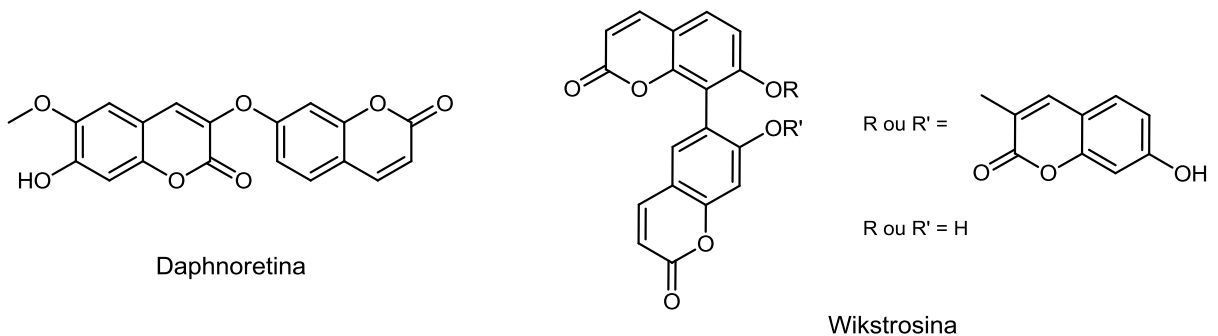
**Figura3.** Estrutura molecular de furoanocumarinas.

Piranocumarinas: semelhantes às furocumarinas, porém, com um anel pirano acoplado ao anel benzeno (Figura 4).



**Figura4.** Estrutura molecular de piranocumarinas.

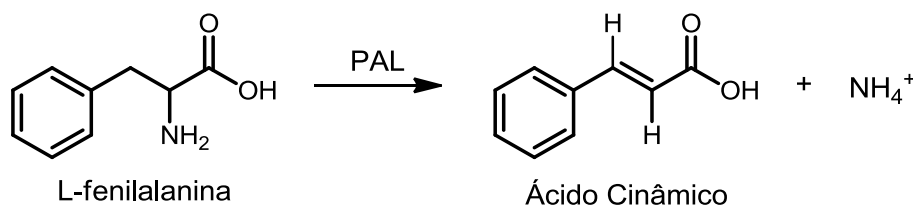
Bis-cumarinas e tricumarinas: moléculas com duas e três cumarinas acopladas entre si, respectivamente (Figura 5).



**Figura5.** Estrutura molecular de biscumarina e tricumarinas.

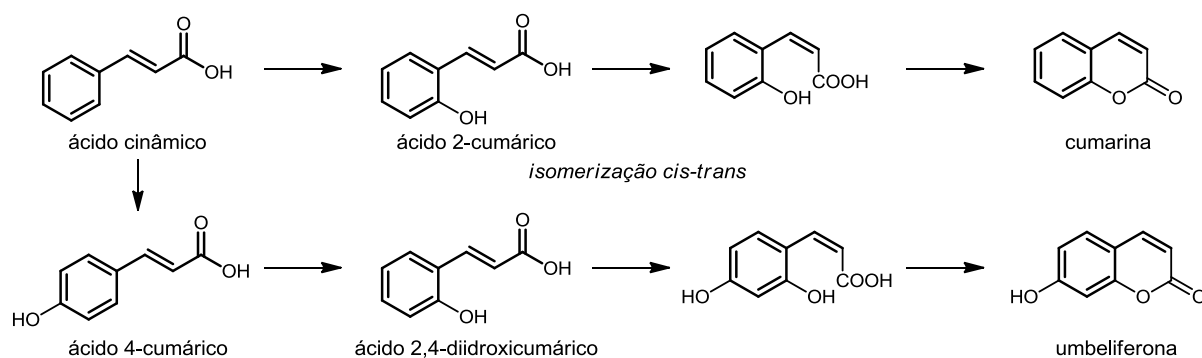
### 1.1.1. Biossíntese

As cumarinas obtidas de fontes naturais são formadas a partir da desaminação oxidativa da *L*-fenilalanina (Figura 6), catalisada pela enzima fenilalanina amônia liase (PAL). O produto formado passa por um processo de oxidação na posição 2, gerando o ácido 2-hidroxicinâmico, ou na posição 4, gerando o ácido cumárico (Monteiro, 1999).



**Figura 6.** Desaminação oxidativa da *L*-fenilalanina.

O processo de oxidação na posição 2 (*orto*) do anel aromático é importante para a biossíntese dessa classe por possibilitar que a lactonização ocorra, gerando assim a estrutura base das cumarinas. O ácido cumárico gerado sofre outro processo de oxidação, levando à formação do ácido 2,4-diidroxicinâmico. Ambos os ácidos formados no processo de oxidação são obtidos em uma maior quantidade na forma *trans* (*E*), mais estável, do que na forma *cis* (*Z*), menos estável. Para que o processo de lactonização ocorra, além da oxidação da posição 2, a estrutura precisa converter o isômero *trans* no isômero *cis*. Essa conversão ocorre com facilidade na presença de luz, quando os elétrons migram do orbital  $\pi$  para o orbital  $\pi^*$ , desfazendo temporariamente a ligação dupla e, conseqüentemente, possibilitando a rotação dos carbonos (Figura 7) (Dewick, 2002).



**Figura7.** Biossíntese de Cumarinas. Fonte: Dewick, 2002.

### 1.1.2. Sínteses e bioatividades

Um exemplo de fármaco que pertence a essa classe de substâncias é a varfarina (Figura 8), um agente anticoagulante que atua na prevenção da trombose. Sua estrutura química é resultante de uma modificação estrutural do dicumarol, uma cumarina isolada do gênero *Melilotus* (Lima, N; 2008).

A síntese da varfarina enantiomericamente pura foi realizada através da organocatálise por Halland e colaboradores. Essa síntese representa o primeiro exemplo de uma organocatálise realizada através de uma reação de Michael assimétrica entre cumarina e cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com catalisadores imidazolidinas (Figura 9). (Halland *et al.*, 2003).

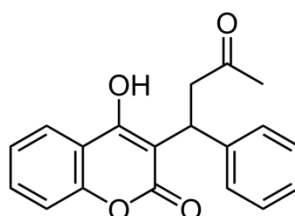


Figura. 8 Estrutura da Varfarina.

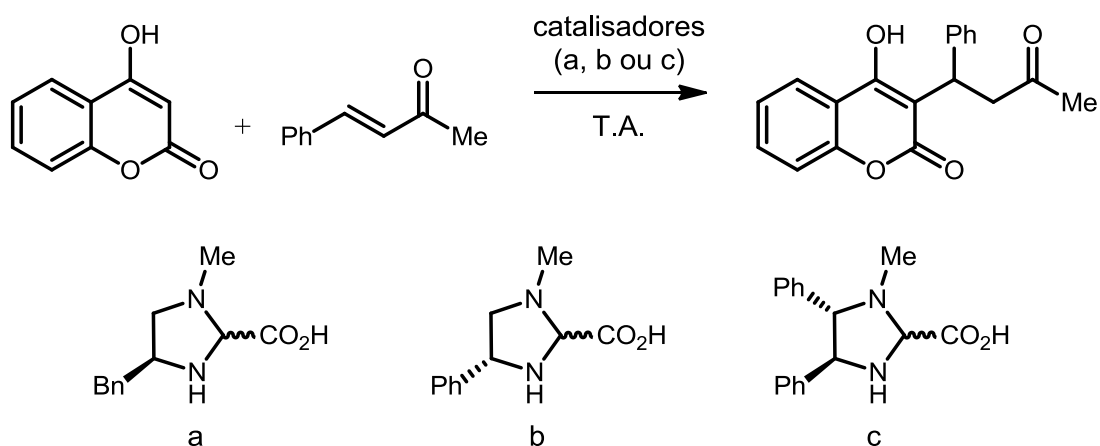
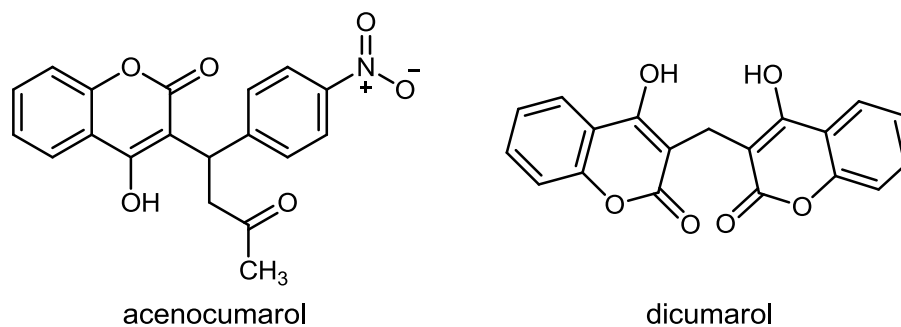


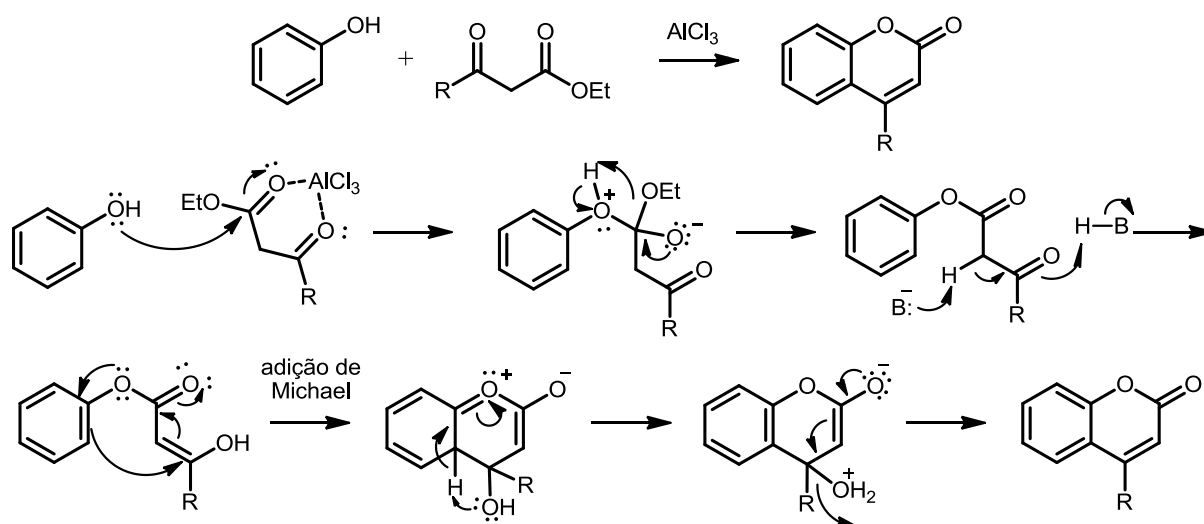
Figura. 9. Reação de Michael assimétrica entre cumarina e cetonas  $\beta$ -insaturadas com catalisadores imidazolidinas.

Alguns derivados de 4-hidroxycumarina já têm sido usados em tratamentos de doenças vasculares periféricas como varizes e trombose. Exemplos são o acenocumarol e o dicumarol (Figura 10, página 6) (Kumar *et al.*, 2011; Muri *et al.*, 2010).



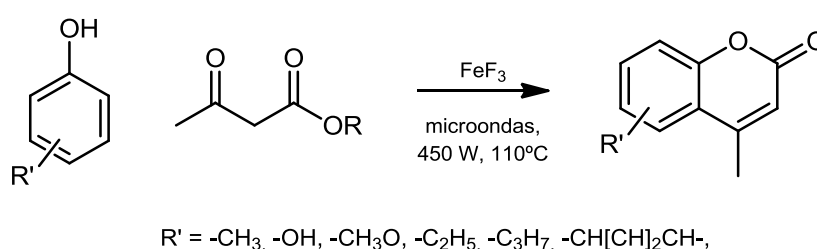
**Figura 10.** Estruturas das substâncias acenocumarol e dicumarol.

As cumarinas podem ser sintetizadas por meio de vários tipos de reações, como as reações de Pechmann, Perkin, Knoevenagel, Reformatsky e reação de Wittig, na presença de catalisadores ácidos ou básicos (Ivanov *et al*, 1990; Kalita & Kumar, 2011; Lima, 2008). Dentre essas, a mais conhecida é a reação de Pechmann, consiste no uso de  $\beta$ -cetoésteres e fenóis, em uma reação de transesterificação, seguida pela ciclização catalisada por ácido de Lewis (Figura 11) (Li, 2006; Smith e March, 2007)



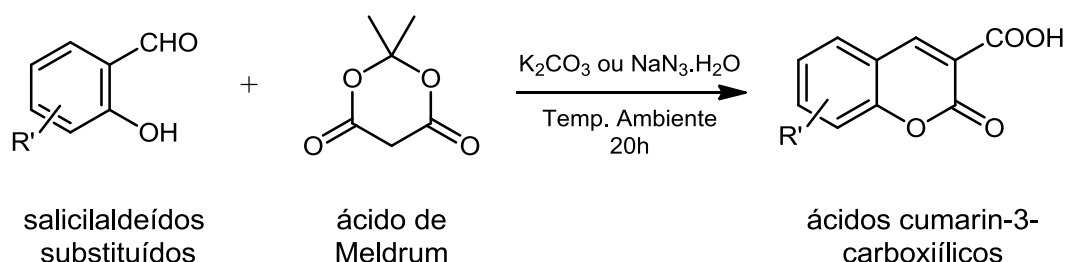
Rashid, em 2012, substituiu o ácido de Lewis da reação de Pechmann por carbonato de potássio. Essa modificação forneceu uma reação dentro dos parâmetros da química verde e com bons rendimentos para a formação de cinco cumarinas (Rashid, 2012).

Em 2014, a substituição do cloreto de alumínio por fluoreto de ferro III na reação de Pechmann, somado à irradiação por micro-ondas possibilitou a síntese de outros derivados de cumarinas de forma rápida, eficiente e sem o uso de solventes (Figura 12). Além disso, essas substâncias apresentaram atividade antibacteriana, inibindo o crescimento de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* e atividade antifúngica frente a cepas de *Aspergillus niger* e *Helminthosporium oryzae* (Vahabi e Hatamjafari, 2014).



**Figura 12.** Reação de condensação de Pechmann realizada por Vahabi e Hatamjafari.

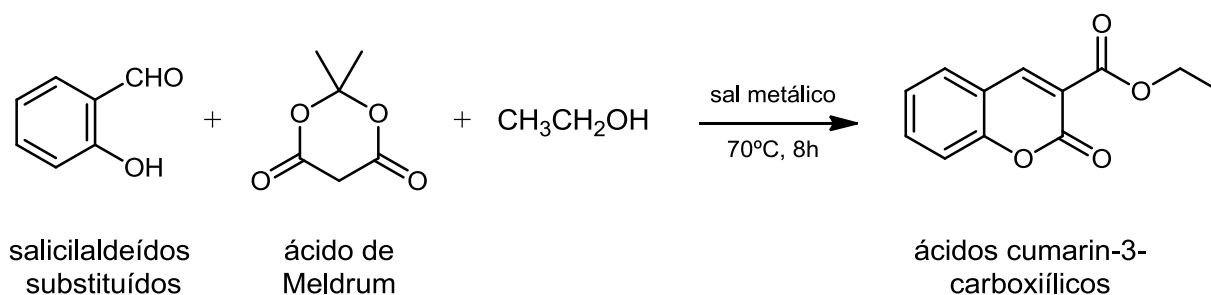
Brahmachari, em 2015, sintetizou uma série de derivados cumarínicos com excelentes rendimentos através da condensação aldólica entre o aldeído salicílico substituído e o ácido de Meldrum, em um sistema aquoso que utiliza as bases carbonato de potássio ou azida de sódio para ativar a condensação (Figura 13) (Brahmachari, 2015).



**Figura 13.** Reação de condensação de Knoevenagel realizada por Brahmachari, 2015.

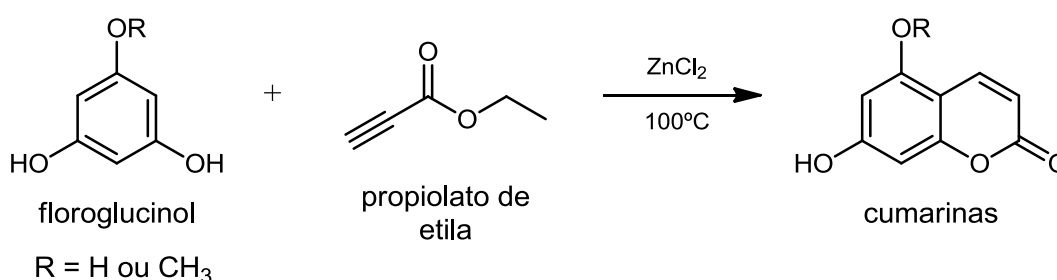
Outra aplicação dessa metodologia é encontrada no trabalho de He e colaboradores, onde uma série de derivados cumarínicos foram sintetizados utilizando sais metálicos na condensação (Figura 14, página 8) (He *et al*, 2015).





**Figura 14.** Reação de condensação de Knoevenagel realizada por He *et al*, 2015.

Todos os relatos acima se reportam a cumarinas com substituintes no anel pirona. Entretanto, a cumarinas sem substituintes no anel pirona têm se mostrado de extrema importâncias pelas suas valiosas ações farmacológicas, como a ação antimicrobiana. Em um recente estudo, Ventura e colaboradores sintetizaram cumarinas sem substituintes no anel pirona com excelente atividade antituberculose, demonstrando a viabilidade da metodologia e o interesse na síntese de tais cumarinas (Figura 15) (Ventura *et al*, 2015)



**Figura 15.** Reação de formação de cumarinas realizada por Ventura *et al*, 2015.

A formação de cumarinas sem substituintes no anel pirona pode ser realizada através da reação de pirogalolol com ácido propiônico em presença de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado ou via reação de substituição eletrofílica de fenóis com ácidos ou ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados em presença de  $\text{ZrCl}_4$ . As duas metodologias mencionadas fornecem cumarinas com rendimentos superiores a 60% (Curini *et al*, 2003; Gangadasu *et al*, 2004). No entanto, há poucos relatos dessa síntese utilizando  $\text{ZnCl}_2$  como ativador da função carboxila dos ácidos e ésteres mencionados anteriormente. Esse fato, associado à importância da síntese para a ciência, nos incentiva a investigar e compreender quais os motivos do uso pouco frequente da

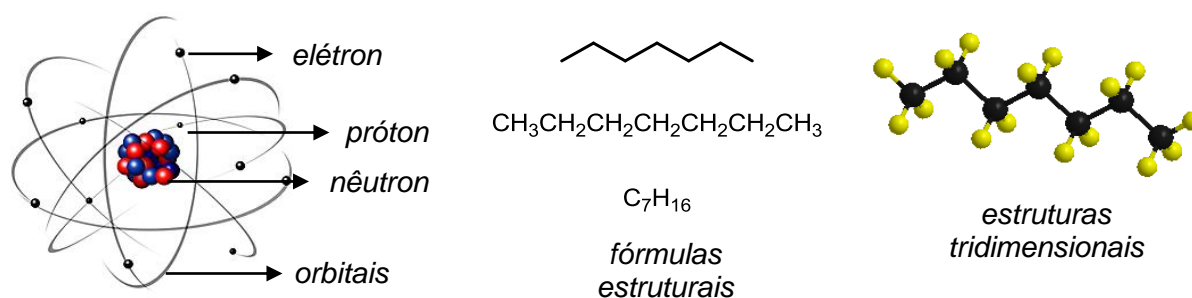
metodologia, bem como as propriedades envolvidas no mecanismo de reação de formação de cumarinas sem substituintes no anel pirona.

## 1.2. Modelagem molecular

### 1.2.1. Introdução

De forma geral, uma *teoria* é constituída por uma ou mais regras que são postuladas para descrever o comportamento de sistemas físicos. Dessas teorias, são descritas as *equações* que com termos matemáticos expressam de forma quantitativa a natureza observada do sistema. No entanto, muitas das teorias criadas devem ser colocadas à prova por inúmeras experiências reais para que haja uma confirmação do modelo proposto e, assim, solidificar a teoria. Algumas teorias, no entanto, mostram-se tão robustas que se tornam *leis*, como é o caso da Lei de Coulomb, que descreve a interação eletrostática entre partículas eletricamente carregadas (CRAMER, 2002; ATKINS e PAULA, 2003).

Na área das ciências exatas, essas representações podem ser simplificadas de objetos e/ou fenômenos reais, de natureza física, química ou biológica, principalmente em sistemas micros, nos quais esses três ramos científicos muitas vezes estão difundidos. Na necessidade de articulação entre o mundo micro e macro, é preciso recorrer às teorias científicas das partículas microscópicas para compreender as diferentes formas de manifestação da matéria. Na química, por exemplo, as moléculas que constituem a matéria se baseiam no conceito de átomos, que por sua vez é dependente de partículas subatômicas, como elétrons, prótons e nêutrons. A partir dessas definições, e baseadas em diversas teorias, surgem as conhecidas fórmulas estruturais de uma molécula: um modelo de representação da química (Figura 16) (FREITAS, 1998; SANTOS, 2001; SANTOS, 2011).



**Figura 16.** Modelos de representação da química dos núcleos.

A estrutura de uma molécula está diretamente ligada às suas propriedades físicas, reatividades e atividades biológicas. A representação das moléculas através de estruturas começou no início do século XIX, com o uso de fórmulas moleculares (e.g.  $C_2H_6$ , para o gás etano), seguido do surgimento de desenhos bidimensionais de estruturas, compreendidas por átomos ligados entre si por linhas simples, duplas ou triplas. Posteriormente, surgem os modelos tridimensionais com bolas e varetas que representa os átomos e as ligações no arranjo espacial (FREITAS, 1998; SANTOS, 2001; SANTOS, 2011).

Todas essas evoluções só foram possíveis graças aos métodos de caracterização das moléculas através de técnicas de cristalografia por raio-X, espectroscopia por massas e por ressonância magnética nuclear que, aliadas às teorias já desenvolvidas, comprovaram ou aperfeiçoaram as representações moleculares (SOLOMONS e FRYHLE, 2001; STEFANI *et al*, 2007).

A caracterização dessas moléculas por técnicas sofisticadas possibilitou a obtenção de parâmetros estruturais e propriedades atômicas como os comprimentos e ângulos de ligações, o raio de van der Waals e entre outros. A investigação da estrutura molecular e das propriedades físico-químicas é reconhecida pela IUPAC como *modelagem molecular* (SANTOS, 2001; SANT'ANNA, 2001).

No entanto, apesar das evoluções na representação das moléculas, algumas propriedades eletrônicas não são possíveis de serem obtidas apenas com as fórmulas estruturais.

Os primeiros trabalhos relacionados ao comportamento dual do elétron, como onda e partícula, levou ao físico Schrödinger a desenvolver uma equação que determina a energia total de um sistema como a soma das energias cinéticas e potenciais, aplicadas às funções de ondas dos elétrons e aos núcleos participantes do sistema. A equação de Schrödinger é uma equação diferencial e sua resolução envolve a avaliação de um grande número de integrais (CRAMER, 2002; SANT'ANNA, 2009).

Na primeira tentativa de resolver a equação, surge o modelo de partículas independentes, onde se tem o uso de equações acopladas que sofrem influências de um campo eletrostático gerado por cada partícula presente no sistema. As equações para este sistema são difíceis de serem solucionadas em primeira instância. A negligência de um grande número dessas integrais foi a solução adotada para reduzir o tempo e a quantidade de cálculos. Para tal, a ajuda de

diversos colaboradores foi primordial para o desenvolvimento de uma técnica mais simplificada.

Os pesquisadores Hartree e Fock usaram algumas aproximações para resolver as equações criando o método Hartree Fock (HF) que separa a equação de Schrödinger para cada elétron do sistema. Roothan e Boys contribuíram com a combinação linear de funções-bases e a inserção de funções gaussianas no método. O físico Pople desenvolveu os primeiros programas de cálculos semi-empírico e empírico (*ab initio*). Thomas, Fermi e Kohn desenvolveram um novo método baseado na funcional da densidade eletrônica do sistema (DFT) como forma de determinar as propriedades da molécula (CRAMER, 2002; FREITAS, 1998).

As contribuições de Kohn e Pople lhe renderam o Prêmio Nobel de Química em 1998 e, a partir desse marco histórico, a modelagem molecular tomou novos rumos na ciência (FREITAS, 1998; HEHRE, 2003).

A modelagem molecular tem sido usada para diferentes finalidades científicas como prever a capacidade da enzima em se ligar à um fármaco, prever novas vias de reação em síntese orgânica, prever as propriedades de catalisadores ainda não produzidos, realizar estudos cinéticos de taxas de reações, realizar estudos de interações antígeno-anticorpo, , investigar a interação do solvente com polímeros cristalino, calcular as estruturas eletrônicas de lantanídeos e actnídeos e analisar as propriedades mecano-química de biopolímeros (RAMACHANDRAN *et al*, 2008; REDHU e JINDAL, 2013).

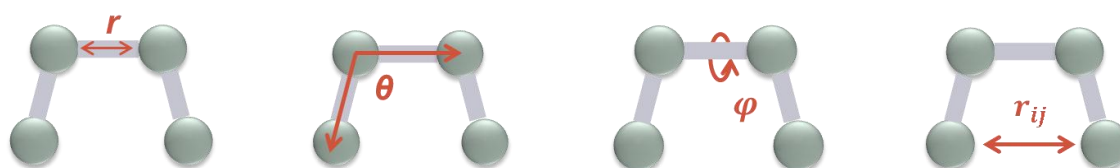
### **1.2.2. Aproximação clássica - Mecânica molecular (MM)**

De acordo com a teoria da mecânica molecular as moléculas são descritas como um conjunto de “esferas conectadas por molas”. Neste modelo, os parâmetros associados aos átomos (distância e ângulos) são constantes e determinados experimentalmente. Com base nesse modelo, foi desenvolvida a teoria de campo de força, um conjunto de equações que calcula a energia (U) de sistemas moleculares. A equação básica de um campo de força (1) (página 12) consiste no somatório de todas as contribuições energéticas da estrutura da molécula, conforme o modelo matemático abaixo:

$$U = E(r) + E(\theta) + E(\varphi) + E(d) \quad (1)$$

Onde  $E(r)$ , é a energia associada ao estiramento ou compressão das ligações,  $E(\theta)$  é a energia das distorções angulares das ligações,  $E(\Phi)$  é a distorções diédricas e  $E(d)$  energia relacionada às interações sem ligação química, como as forças de van der Waals e de Coulomb (Figura 17) (Alliger *et al*, 1989; Nevins *et al*, 1995; Sant'anna, 2009).

A primeira aplicação da mecânica molecular consiste na minimização da energia, que, por sua vez, tem o objetivo de encontrar uma conformação da molécula que possua uma energia mínima. Esse processo envolve a mudança dos comprimentos e ângulos das ligações em busca de novas conformações.

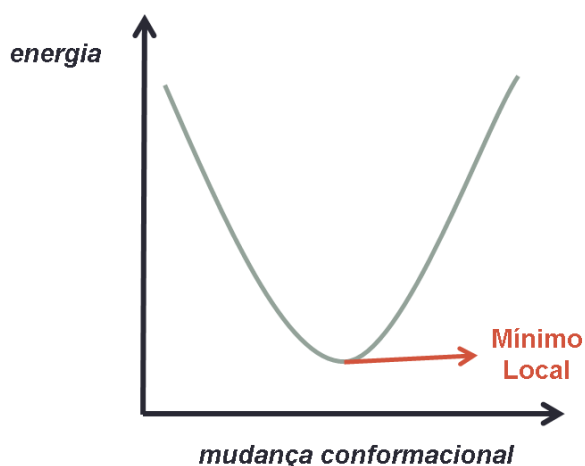


**Figura17.** Representação das contribuições energéticas da molécula.

A cada mudança estrutural as propriedades como comprimento e ângulo de ligação são calculadas pelo campo de força e comparadas com valores “ideais” baseados em dados experimentais. Essa comparação é a chave para o processo de minimização de energia, devido à aplicação de penalidades energéticas ao sistema: quanto maior a diferença entre os valores calculados e os valores “ideais”, mais penalidades o sistema irá sofrer, levando a um aumento da sua energia total. O processo de minimização, portanto, se baseia em reduzir o número de penalidades de um sistema até encontrar um mínimo: uma conformação próxima ao ideal. Nessa etapa, o processo é interrompido, pois a cada nova mudança na conformação ocorre um aumento de energia. Esse ponto é conhecido como energia mínima local (Figura 18, página 13) (Alliger *et al*, 1989; Jensen, 2006; Sant'anna, 2009).

Além disso, a mecânica molecular pode ser aplicado para a análise conformacional. Diferentes conformações estruturais de uma mesma molécula podem ser analisadas e comparadas entre si. Nessa análise, as diferentes

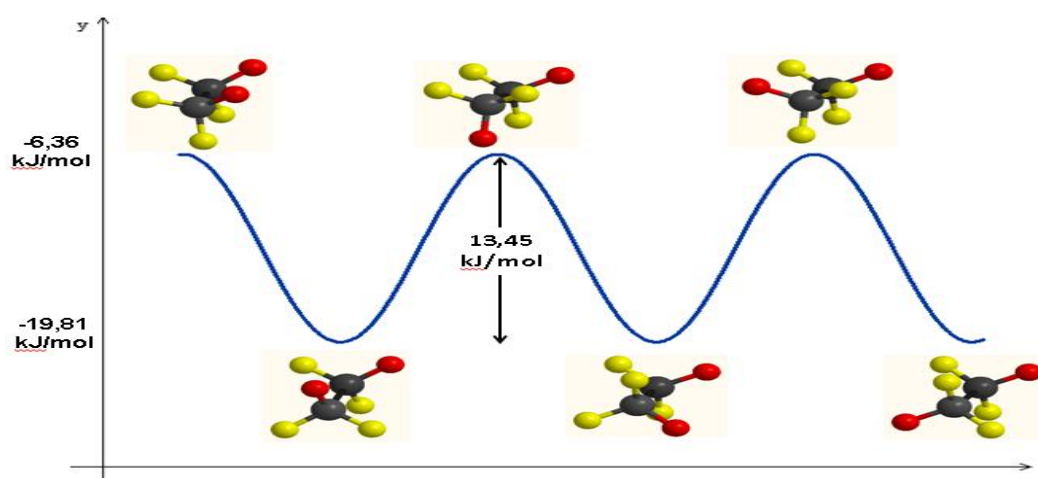
conformações resultam da rotação das ligações em torno do próprio eixo, como no clássico exemplo da molécula de etano onde pode ser visto a conformação eclipsada, de maior energia e a gauche, de menor energia (Figura 19).



**Figura18.** Representação gráfica do processo de minimização de energia da mecânica molecular.

Na análise conformacional a energia total da molécula de geometria pré-definida pode ser obtida através do cálculo conhecido pelo termo inglês *single point energy*.

A mecânica molecular também pode prever valores como entalpia, entropia e energia livre de formação e de reação (Nevins *et al*, 1995; Sant'anna, 2009).



**Figura19.** Curva de energia potencial para as conformações da molécula de etano.

Os campos de força se diferem em três principais aspectos:

(1) A forma funcional de cada termo de energia que descreve interações gerais ou específicas das moléculas (ligações iônicas, covalentes, de hidrogênio, forças de van der Waals, eletrostáticas, etc.)

(2) Presença de termos cruzados que descrevem o acoplamento de diferentes variáveis internas, tais como os ângulos e comprimentos de ligações.

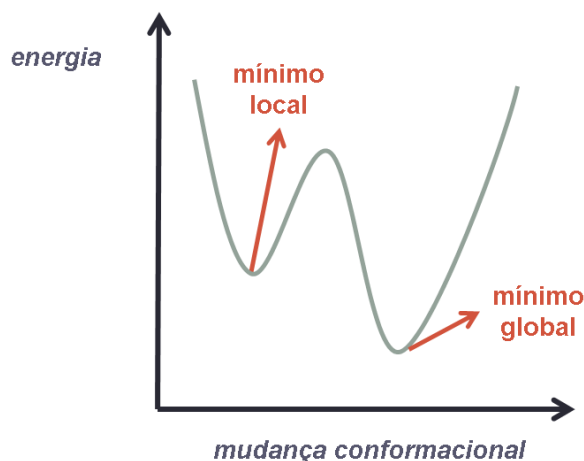
(3) Parametrização: tipos de informações usadas para o ajuste dos parâmetros, geralmente dados por valores empíricos incluídos nos termos do campo.

Os campos de força conhecidos são MM (*molecular mechanics*; MM2, MM3 e MM4), AMBER (*assited model building with energy refinement*) e CHARMM (*chemistry at Harvard macromolecular mechanics*). O campo de força MM é usado para cálculos de pequenas moléculas e possui a capacidade de identificar os átomos de carbono hibridizados em  $sp$ ,  $sp^2$  e  $sp^3$ , além do grupo funcional carbonila e estrutura cíclicas de hidrocarboneto. O segundo campo de força mencionado, AMBER, pode ser aplicado como os campos de força MM incluindo a análise de proteínas, ácidos nucleicos e polímeros. Com o AMBER é possível calcular energias livres de solventes, frequências vibracionais e energias conformacionais. O AMBER também inclui um termo para ligações de hidrogênios, permitindo analisar interações entre grupos doadores e receptores. Por sua vez, o CHARMM pode ser usado tanto para moléculas pequenas como para complexos solvatados de macromoléculas biológicas. Neste campo de força é possível calcular as energias de interação e conformações, geometrias, mínimo local, frequências vibracionais, energias livres, comportamento dinâmico dependente do tempo e barreiras rotacionais (Nevins, *et al*, 1995).

### 1.2.3. Dinâmica molecular

Como foi visto, na mecânica molecular é realizado um processo de minimização da energia para se encontrar a conformação de uma molécula que apresente uma energia mínima próxima ao ideal. Entretanto, esse cálculo é limitado pelo fato de que a energia mínima local encontrada, em alguns casos, não corresponder à forma mais estável dentre todas as possibilidades de conformação da molécula.

Na dinâmica molecular o cálculo não é interrompido ao se encontrar uma energia mínima local. Isso possibilita continuar a análise de outras conformações da substância e, ao término, encontrar aquela de menor energia global (Figura 20).



**Figura 20.** Representação gráfica do processo de dinâmica molecular.

Esses cálculos são baseados na mecânica clássica e, frequentemente, utilizados para estudos de macromoléculas, a fim de se obter informações como: a difusão, o dobramento de cadeias moleculares, a distribuição de moléculas de solvente ao redor de um soluto e a fluidez de sistemas líquidos (Mueller, 2002; Namba *et al*, 2008; Sant'anna, 2009).

Na dinâmica molecular, os cálculos consistem na resolução da derivada da equação de movimento de Newton (2) para um sistema atômico simples (Namba *et al*, 2008).

$$F_i = m_i a_i \quad \therefore \quad F_i = \frac{\partial V(r_i)}{\partial \vec{r}_i} \quad (2)$$

Onde  $F_i$  é a força resultante que atua sobre o átomo em um determinado instante,  $m_i$  sendo a massa e  $a_i$  a aceleração do átomo. Com essas equações pode-se calcular a trajetória de uma molécula, que nada mais é que o conjunto dos



resultados obtidos para velocidade e posição dentro de um espaço definido ao longo de um determinado tempo (Mueller, 2002; Namba *et al*, 2008; Sant'anna, 2009).

Para sistemas mais complexos, que encontramos nas moléculas em geral, é necessário o uso de um sistema, sendo o algoritmo de Verlet o mais utilizado (3):

$$r(t + \Delta t) = r(t) + \frac{dr}{dt} \Delta t + \frac{d^2r}{dt^2} \frac{\Delta t^2}{2} + \dots \quad (3)$$

Nessa equação, conhecendo a posição  $r(t)$ , a velocidade  $dr/dt$  e a aceleração  $d^2r/dt^2$  é possível traçar as trajetórias de vários átomos e, conseqüentemente, da molécula. Os resultados são obtidos na faixa de picossegundos à femtossegundo ( $1\text{fs} = 10^{-15}\text{s}$ ) (Mueller, 2002; Namba *et al*, 2008; Sant'anna, 2009).

#### 1.2.4. Aproximação quântica – Métodos *ab initio*

Nos métodos quânticos os cálculos são baseados nas equações da mecânica quântica, usadas para descrever a posição e a velocidade de cada partícula subatômica presente em um determinado sistema.

Nesses métodos, as energias presentes nos elétrons, que giram em torno do núcleo de forma independente da energia nuclear, são consideradas e baseadas na resolução da equação de Schrödinger (4).

$$[\hat{T} + \hat{V}]\psi(R, r) = E \psi(R, r) \quad (4)$$

A função de onda,  $\psi$ , depende das coordenadas espaciais  $R$  de todos os núcleos e  $r$  de todos os elétrons do sistema. Este último é igual ao equivalente quanto-mecânico da equação clássica que determina a energia total de um sistema ( $E$ ), definida como a soma das energias cinética ( $T$ ) e potencial ( $V$ ).

Ao aplicar o operador hamiltoniano a essa função de onda, o resultado obtido é a própria função de onda multiplicada pela energia total do sistema. No entanto, as resoluções para essa equação são bem complexas e complicadas de serem obtidas.

Desse modo, uma série de aproximações foram realizadas, a fim de serem aplicadas ao sistema possibilitando a resolução da equação de forma prática (Eisberg e Resnick, 1979).

#### 1.2.4.1. Aproximação de Born-Oppenheimer

A primeira aproximação na equação de Schrödinger, realizada por Born e Oppenheimer em 1927, considera que o núcleo atômico seria mais pesado que o elétron e que seu movimento mais lento. A partir desse princípio, estipulou-se que os elétrons se movimentam em um campo fixo formado pelos núcleos. Isso permitiu a separação dos movimentos eletrônicos dos movimentos nucleares, o que significa escrever a função do estado da molécula como um somatório da função do estado eletrônico com a função de repulsão nuclear. Assim pode-se trabalhar na parte eletrônica do sistema e depois adicionar a resolução das equações envolvendo o núcleo. De forma resumida, as aproximações geram uma equação mais compacta e possível de ser resolvida para um sistema multi-eletrônico (5):

$$U = \hat{H}_{el} + V_{NN} \quad (5)$$

Essa equação descreve o Hamiltoniano eletrônico  $\hat{H}_{el}$  que consiste na soma da energia cinética dos elétrons, da energia potencial referente à atração entre os elétrons e os núcleos e da energia potencial da repulsão entre os elétrons. O termo  $V_{NN}$  para a repulsão eletrônica é adicionado à energia eletrônica resultando na energia total do sistema (Mueller, 2002; Silva, 2012).

#### 1.2.4.2. Equações de Hartree e Fock

Na aproximação anterior, são necessárias várias equações para descrever cada elétron do sistema analisado.

Surge então um método autoconsistente que descreve o comportamento dos elétrons de forma independentes em um sistema de multipartículas, ficando conhecido como o método Hartree-Fock (HF). Nesse método, é criado o termo orbital eletrônico que descreve a função de onda de um elétron (Freitas, 1998).

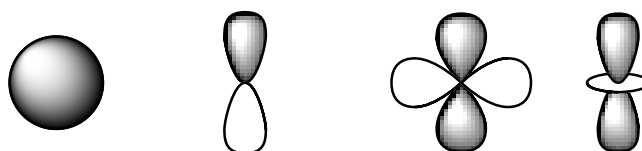
Contudo, a antissimetria dos férmions, partículas que têm spin semi-inteiro e, portanto, limitadas pelo princípio da exclusão de Pauli não era satisfatório. Esse problema foi corrigido por Slater ao utilizar determinantes nas equações.

As contribuições dos dois pesquisadores geraram a equação 6 (Slater, 1931).

$$\Psi(x_1, x_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \begin{vmatrix} X_1(x_1) & X_1(x_2) \\ X_2(x_1) & X_2(x_2) \end{vmatrix} \quad (6)$$

As funções  $x_1$  e  $x_2$  geradas têm a propriedade de se anularem mutuamente se as funções de onda de duas partículas forem iguais, o que equivale a dois elétrons no mesmo estado quântico (Slater, 1931).

A teoria de HF é satisfatória para o tratamento e cálculo de muitas propriedades moleculares próximas ao mínimo da energia potencial da superfície molecular, além de definir melhor o termo orbital atômico (Figura 21). Esse método não leva em consideração as quebras e formações das ligações, porém, fornece uma base consistente para as teorias mais avançadas na mecânica quântica (Hinchliffe, 2003).



**Figura 21** Representação gráfica dos orbitais atômicos

A energia calculada nesse método possui erros de cerca de 1%, o que é relativamente alto comparado à energia de uma ligação ( $100 \text{ kcal mol}^{-1}$ ). Esse erro pode ser corrigido ao levar em consideração as interações instantâneas entre os elétrons, chamados de *correlação eletrônica*.

### 1.2.4.3. Teoria de perturbação de segunda ordem de Møller-Plesset

O método desenvolvido por Christian Møller e Milton S. Plesset, em 1934, usa a teoria das perturbações para corrigir os efeitos da correlação eletrônica em um sistema multieletrônico. Basicamente, isso é realizado ao se iniciar o sistema com a forma mais simples e, gradualmente, sendo adicionados hamiltonianos "perturbadores", que representam pequenas alterações ao sistema. Se essa alteração não for grande, é possível estudar o sistema complexo gerado a partir do sistema simples inicial.

A vantagem nesse método está na rapidez dos cálculos computacionais. No método, o operador Hamiltoniano é dividido em duas partes (7):

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \lambda\hat{H}^{(1)} \quad (7)$$

Onde o termo  $\hat{H}^{(0)}$  é um hamiltoniano de referência e corresponde a um sistema em que se conhece a função de onda. O segundo termo,  $\hat{H}^{(1)}$ , representa uma pequena perturbação sofrida pelo sistema. O coeficiente  $\lambda$ , define a intensidade da perturbação.

Os níveis da teoria são denotados por MPn, em que n é a ordem de perturbação da teoria: MP2, de segunda ordem, MP3, de terceira ordem e MP4, de quarta ordem (Moller e Plesset, 1934; Mueller, 2002; Hinchliffe, 2003).

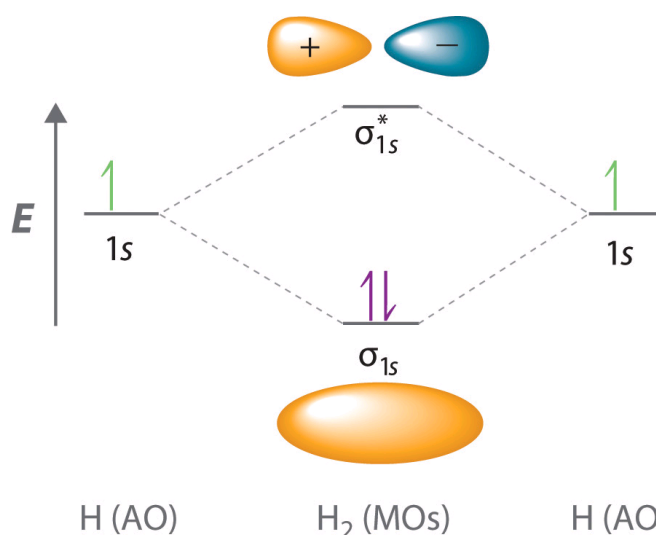
### 1.2.4.4. Equações de Roothaan e Hall

No ano de 1951, Roothaan e Hall expandiram o conceito de HF, considerando a combinação linear dos orbitais atômicos (LCAO's – Linear Combination of Atomic Orbitals) Esses pesquisadores sugeriram o uso de matrizes na equação de Hartree-Fock chegando ao modelo matemático (8):

$$Fc = Sc\varepsilon \quad (8)$$

$F$  é o operador de Fock na base das funções atômicas, o termo  $c$  é uma matriz  $M \times M$  composta de elementos  $c_{ji}$ . O termo  $\varepsilon$  é uma matriz diagonal  $M \times M$  das energias orbitais  $\varepsilon_i$  e o termo  $S$  é a matriz de superposição. Quanto mais completa for essa expansão dos orbitais em termos das funções base, mais exata será a solução da equação Roothaan-Hall.

Os métodos pós-HF consideram a energia de correlação eletrônica para uma descrição mais apurada dos processos físicos e químicos. Essa aproximação permitiu uma definição melhorada do conceito de orbitais moleculares (Figura 22) (Sant'anna, 2009; Zaramello, 2002).



**Figura22.** Representação gráfica da combinação de orbitais atômicos e formação dos orbitais moleculares.

#### 1.2.4.5. Teoria do funcional da densidade - DFT

Frente aos métodos *ab initio* já apresentados, uma nova teoria foi desenvolvida como alternativa no estudo das propriedades do estado fundamental de sistemas moleculares. Em 1964, com a publicação de dois teoremas por Hohenberg e Kohn, o uso da variação da densidade eletrônica nos cálculos quânticos foi rigorosamente legitimado. A DFT (*Density Functional Theory* ou Teoria do Funcional da Densidade) é uma teoria quântica onde as propriedades de um sistema de muitos elétrons podem ser atreladas ao modelo matemático cuja energia potencial  $V(\vec{r})$  está relacionada à densidade do estado fundamental  $\rho(\vec{r})$  e, conseqüentemente, descreve a distribuição de carga em uma molécula (Cruz, 2013).

Os dois postulados básicos para representar o método podem ser resumidos em:

- 1- A função de onda do estado fundamental é funcional da densidade eletrônica descrita pela equação 9.

$$F[\rho(r)] = (\psi[\rho(r)], (T + U)\psi[\rho(r)]) \quad (9)$$

O termo  $F[\rho(r)]$  é denominada de funcional universal de  $\rho$  e possui as contribuições de energia cinética e da repulsão intereletrônica.

- 2- A energia do estado fundamental pode ser escrita como (10).

$$E_{xc}[\rho(r)] = \int \varepsilon_{xc}(r)\rho(r)dr + F[\rho(r)] \quad (10)$$

Onde o termo  $E_{xc}[\rho(r)]$  é a energia de correlação de troca por elétron em um gás homogêneo de elétron de densidade constante.

Uma aproximação muito usada dentro dos cálculos de DFT é a conhecida LDA, termo abreviado do inglês para *aproximação de densidade local*. A teoria LDA é uma aproximação do termo de correlação de troca XC, apresentado nas equações 13. Essa aproximação foi proposta pelos Hohenberg e Kohn em 1964. Nesse sistema, a densidade é distribuída por igual, portanto, em qualquer ponto do sistema a densidade será a mesma. A LDA utiliza desses dados como aproximação para a densidade de sistemas não homogêneos. Embora essa aproximação tenha levado a bons resultados em relação aos obtidos no método DFT sem aproximação, ela é válida apenas para sistemas onde a densidade de carga varia pouco, apresentando alguns problemas quando aplicado a sistemas reais que não se comportam como gás. (Vieira, 2010; Mueller, 2002; Morgon e Custodio, 1995).

Uma tentativa para corrigir a aproximação LDA é a utilização de correções não localizadas para a densidade, como a GGA, aproximação de gradiente generalizada. Diferente da LDA, a GGA é uma aproximação semilocal da densidade,

proporcionando cálculos precisos de energia ao nível das ligações químicas, mas possui falhas para os cálculos envolvendo forças mais fracas (Vieira, 2010; Mueller, 2002; Morgon e Custodio, 1995).

Outras aproximações que fornecem bons resultados de energia de troca são: a BCG, correção feita no gradiente pelo pesquisador Becke; a LSD (Densidade de Spin Local), onde utiliza das densidades eletrônicas de spins, adequadas para sistemas com elétrons desemparelhados; a SPP, correção de Stoll, Pavlidou e Preuss, onde são eliminadas as correlações entre elétrons de mesmo spin e os funcionais híbridos, que misturam partes de diferentes funcionais, como o caso do BLYP e B3LYP, onde possuem as correlações de Becke com a de troca de Lee, Yang e Parr. (Morgon e Custodio, 1995).

### 1.2.5. Semiempírico

Os métodos semiempíricos se assemelham aos métodos *ab initio* (HF, MP e DFT) ao utilizar o mesmo formalismo. No entanto, a diferença entre esses métodos está em algumas considerações presentes no método semiempíricos que facilitam e aceleram a resolução dos cálculos sem perder a qualidade nos resultados. Uma dessas considerações consiste na negligência de um grande número de integrais que calculam a energia associada à repulsão entre elétrons. Essas aproximações são aplicadas para economizar tempo de máquina e reduzir a quantidade de memória usada nos cálculos (Barreiro e Rodrigues, 1997). Os tipos de aproximações mais conhecidos são:

- CNDO – negligência completa de sobreposição diferencial
- INDO – negligência intermediária de sobreposição diferencial
- MINDO – negligência intermediária modificada de sobreposição diferencial
- NDDO – negligência diatômica de sobreposição diferencial
- MNDO – negligência modificada de sobreposição diferencial

Essas aproximações diferem na quantidade e regiões em que as negligências são aplicadas. Outras aproximações foram desenvolvidas durante os anos objetivando a utilização de vários elementos da tabela periódica como o ZINDO,

*negligência intermediária de sobreposição diferencial Zerner* (Silva, 2012; Leach, 2001)

Outra diferença entre os métodos semiempíricos e *ab initio* está na utilização de parâmetros experimentais ou previamente calculados na resolução que permitisse a negligência das integrais abordadas anteriormente. Isso permite que as informações obtidas nos cálculos sejam precisas e com custos razoáveis de tempo. Esse ajuste dos cálculos a dados experimentais é conhecido como parametrização (Sant'anna, 2009).

Os métodos semiempíricos AM1 (*Austin Model 1* ou Modelo Austin 1) e PM3 (*Parametric Method 3* ou Método Paramétrico 3) são baseados no NDDO, método de aproximação da equação de Schrödinger que incluem integrais de repulsão do centro entre orbitais de um mesmo átomo. Os dois primeiros casos possuem as mesmas equações básicas, porém, o PM3 usa duas funções gaussianas para tratar a repulsão de elétrons, enquanto o AM1 usa um número variável dessas funções dependendo do elemento atômico analisado (Leach, 2001; Alligeret *al*, 1989).

### 1.2.6. Conjuntos de funções de base

Há vários métodos de aproximação para solucionar a equação de Schrödinger. Uma das aproximações inerentes em todos os métodos *ab initio* é a introdução de uma função de base. As funções de base são descrições dos orbitais de um sistema, usadas para os cálculos de modelagem. Esses cálculos contêm uma combinação linear de um número de funções necessárias para acomodar todos os elétrons de um átomo, por exemplo, a função 1s, para os átomos de hidrogênio e hélio e as funções 1s e 2s para os átomos de lítio e berílio (Figura 23).



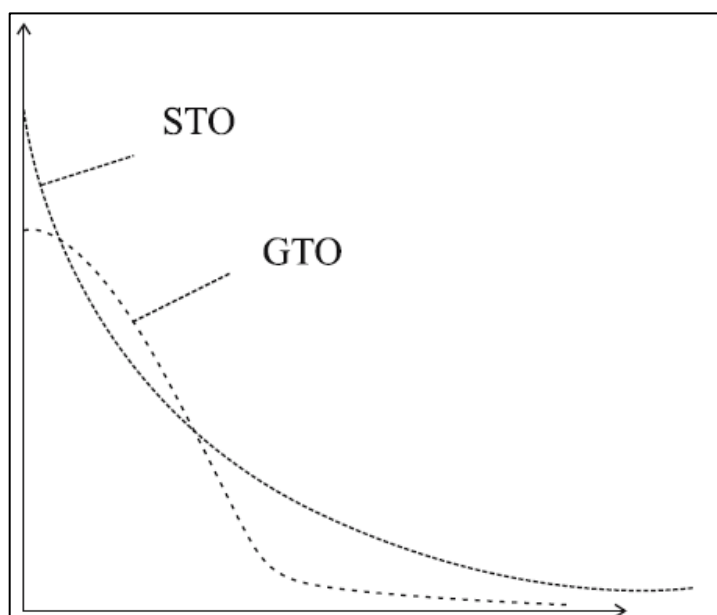
**Figura23.** Orbitais e funções para os átomos de hidrogênio e lítio.



Muitos pesquisadores contribuíram para o desenvolvimento das funções de base para o uso em modelagem química. Atualmente, os principais conjuntos são os conhecidos STO's (*Slater Type Orbitals* ou Orbitais do tipo Slater) e os GTO's (*Gaussian Type Orbitals* ou Orbitais do tipo Guassianas).

Orbitais STO e GTO diferem de forma mais apreciável para pequenos valores de raio atômico ( $r$ ). Através do gráfico (Figura 24), percebe-se que a projeção da equação STO não apresenta os nós radiais, que delimitam o espaço orbital. Esses nós podem ser introduzidos fazendo a combinações lineares de STO's (Davidson e Feller, 1986; Cramer, 2002; Ramachandran *et al*, 2008).

As funções Gaussianas apresentam um comportamento funcional menos adequado na região do núcleo atômico. Para melhorar as análises é preciso um aperfeiçoamento através da adição de outras funções como as de polarização, de valência dobrada e as difusas (Cramer, 2002; Ramachandran *et al*, 2008).



**Figura 24.** Gráfico da função STO versus a distância dos elétrons a partir dos núcleos. Fonte: Ramachandran, 2008.

As combinações podem gerar diversos conjuntos de funções. As funções mínimas são aquelas que contêm o número mínimo de funções de base para cada átomo, ou seja, 1s para átomo de hidrogênio; 1s, 2s, 2p<sub>x</sub>, 2p<sub>y</sub> e 2p<sub>z</sub> para o átomo de carbono e etc. Um exemplo é a função de base STO-3G, que consiste em uma

função do tipo Slater com três funções gaussianas inseridas, indicadas pelo código “3G” no nome. Essas funções apresentam um tamanho fixo, ou seja, as regiões que os orbitais ocupam são fixas e delimitadas (Foresman e Frisch, 1996; Santos, 2011).

As funções de base de valência desdobradas consistem em aumentar o número de funções por átomo, porém, mantendo a forma dos orbitais. Novamente tomando o átomo de hidrogênio como exemplo, tem-se  $1s$  e  $1s'$ , onde o orbital marcado com linha se difere do primeiro na sua extensão espacial. Um conjunto, por exemplo, é a 3-21G, que possui dois tamanhos de funções de base para cada orbital de valência, representados pelo “21” no nome.

Já as funções de polarização modificam a forma dos orbitais ao adicionar funções com momento angular além do que seria necessário para o estado fundamental, tornando-os assimétricos. Em um sistema molecular os orbitais se deformam devido às interferências das cargas nucleares e eletrônicas, sendo, portanto, assimétricos. Nas funções de polarização se adiciona funções  $p$  aos átomos de hidrogênio, funções  $d$  aos átomos de carbono e funções  $f$  aos metais de transição. Um exemplo é o 6-31G( $d$ ) ou 6-31G\*, onde foram adicionados funções  $d$ .

Por fim, têm-se as funções difusas, que permitem a ocupação dos orbitais em uma região maior do espaço. Essas funções são importantes para sistemas onde os elétrons estão relativamente longe do núcleo, que é o caso de moléculas com pares de elétrons solitários, ânions e sistemas com cargas negativas, em estados excitados ou com baixos potenciais de ionização. Como exemplo tem-se o conjunto 6-31+G( $d$ ), que consiste no conjunto 6-31G( $d$ ) acrescido de funções difusas em átomos pesados, e o conjunto 6-31++G( $d$ ), o qual é acrescentado uma função difusa para o átomo de hidrogênio (Foresman e Frisch, 1996; Santos, 2011).

Com as combinações e a adição de funções, têm-se várias funções de bases disponíveis nos programas de modelagem. A Tabela 1 (página 26) nos mostra as principais funções de bases (funções de polarização ou difusas) e para quais átomos essas funções são utilizadas. Essas informações podem ser encontradas no sítio do programa Gaussian 09, muito utilizado em modelagens químicas. ([http://www.gaussian.com/g\\_tech/g\\_ur/m\\_basis\\_sets.htm](http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/m_basis_sets.htm), 2015).

Tabela 1 Funções de bases e suas características.

Função de base	Átomos suportados	Função de polarização	Funções difusas
<b>3-21G</b>	H-Xe		+
<b>6-21G</b>	H-Cl	* ou **	
<b>4-31G</b>	H-Ne	* ou **	
<b>6-31G</b>	H-Kr	through (3df,3pd)	+,++
<b>6-311G</b>	H-Kr	through (3df,3pd)	+,++
<b>D95</b>	H-Cl exceto Na e Mg	through (3df,3pd)	+,++
<b>D95V</b>	H-Ne	(d) ou (d,p)	+,++
<b>SHC</b>	H-Cl	*	
<b>CEP-4G</b>	H-Rn	* (Li-Ar somente)	
<b>CEP-31G</b>	H-Rn	* (Li-Ar somente)	
<b>CEP-121G</b>	H-Rn	* (Li-Ar somente)	
<b>LanL2MB</b>	H-La, Hf-Bi		
<b>LanL2DZ</b>	H, Li-La, Hf-Bi		
<b>SDD, SDDAll</b>	all but Fr and Ra		
<b><u>cc-pVDZ</u></b>	H-Ar, Ca-Kr	Incluídas na definição	adicionado via prefixo-AUG (H-Ar, Sc-Kr)
<b><u>cc-pVTZ</u></b>	H-Ar, Ca-Kr	Incluídas na definição	adicionado via prefixo-AUG (H-Ar, Sc-Kr)
<b><u>cc-pVQZ</u></b>	H-Ar, Ca-Kr	Incluídas na definição	adicionado via prefixo-AUG (H-Ar, Sc-Kr)
<b><u>cc-pV5Z</u></b>	H-Ar, Ca-Kr	Incluídas na definição	adicionado via prefixo-AUG (H-Na, Al-Ar Sc-Kr)
<b>SV</b>	H-Kr		
<b>SVP</b>	H-Kr	Incluídas na definição	
<b>TZV and TZVP</b>	H-Kr	Incluídas na definição	
<b>QZVP and Def2*</b>	H-La, Hf-Rn	Incluídas na definição	
<b>MidiX</b>	H, C-F, S-Cl, I, Br	Incluídas na definição	
<b>EPR-II, EPR-III</b>	H, B, C, N, O, F	Incluídas na definição	
<b>UGBS</b>	H-Lr	UGBS(1,2,3)P	+,++,2+,2++
<b>MTSmall</b>	H-Ar		
<b>DGDZVP</b>	H-Xe		
<b>DGDZVP2</b>	H-F, Al-Ar, Sc-Zn		
<b><u>CBSB7</u></b>	H-Kr	Incluídas na definição	+,++

## 2. OBJETIVOS

### 2.1. Geral

Utilizar a modelagem molecular como ferramenta de avaliação na reação de substituição eletrofílica de fenóis di e trissubstituídos com ésteres e ácidos $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados.

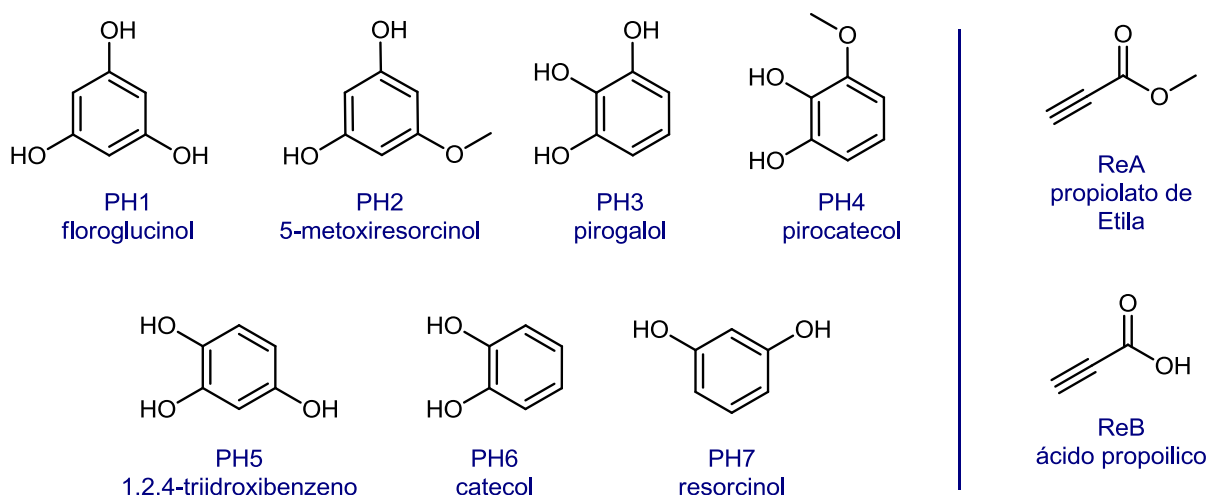
### 2.2. Específicos

- Sintetizar cumarinas com diferentes padrões de hidroxilação;
- Avaliar os rendimentos das reações, a fim de verificar a reatividade de cada fenol nas condições reacionais preestabelecidas;
- Verificar as propriedades físico-químicas dos fenóis por programa de modelagem computacional;
- Investigar as estruturas participantes do mecanismo reacional pela análise de modelagem molecular.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. Síntese de cumarinas

Os fenóis selecionados são o floroglucinol (PH1), 5-metoxiresorcinol (PH2), pirogalol (PH3), pirocatecol (PH4), 1,2,4-triidroxibenzeno (PH5), catecol (PH6), resorcinol (PH7). Esses, com diferentes posições e quantidade de substituintes no anel aromático, foram submetidos à reação de formação de cumarina na presença dos reagentes propiolato de etila (ReA) e o ácido propiólico (ReB) (Figura 25). O sal de cloreto de zinco II ( $ZnCl_2$ ) foi selecionado como catalisador da reação.



**Figura 25.** Estruturas iniciais inseridas no programa de modelagem. PH1: floroglucinol (1,3,5-triidroxibenzeno); PH2: 5-metoxiresorcinol (1,3-diidroxi-5-metoxibenzeno); PH3: pirogalol (1,2,3-triidroxibenzeno); PH4: pirocatecol (1,2-diidroxi-3-metoxibenzeno); PH5: 1,2,4-triidroxibenzeno; PH6: catecol (1,2-diidroxi-3-metoxibenzeno); PH7: resorcinol (1,3-diidroxi-3-metoxibenzeno); ReA: propiolato de etila; ReB: ácido propiólico.

#### *Procedimento:*

Em um balão de 5 mL foram adicionados cerca de 100 mg de fenol e 1.1 equivalente do reagente (ReA ou ReB). O material foi agitado à temperatura ambiente até a homogeneidade da mistura sob atmosfera de argônio. Em seguida, foi adicionado 0,7 equivalente de cloreto de zinco ( $ZnCl_2$ ), sendo a mistura agitada a  $100^{\circ}C$  por um período de 3h e 30 minutos. Após esse intervalo, a reação foi finalizada com a adição de 30 mL de solução 5% de ácido clorídrico (HCl) e agitada por 10 min em banho de gelo. A solução aquosa foi submetida à extração com acetato de etila (3 X 60 mL). A fase orgânica foi reunida e submetida à secagem

com sulfato de sódio seguida de filtração. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório e o material bruto, utilizado diretamente na análise por cromatografia.

### 3.2. Parâmetros de análise do cromatógrafo

Para esta análise, foi utilizado o cromatógrafo à gás GC-17A com detector por espectrometria de massas QP-5050a. Os principais parâmetros e a taxa de temperatura por tempo de análise podem ser vistos na tabela 2.

**Tabela 2.** Parâmetros de ajuste do cromatógrafo gasoso e espectrômetro de massas.

Parâmetros	Dados (SI)	Parâmetros	Dados (SI)
Temp. injeção inicial	280 °C	Fluxo total	15 mL.min <sup>-1</sup>
Modo de controle	Split	Tempo de corte de solvente	3 min
Pressão interna de coluna	100 kPa	Tempo de análise	30 min
Fluxo de coluna	1,5 mL.min <sup>-1</sup>	Modo de aquisição de EM	Scan
Razão de split	7	Faixa de análise de massa	40-900 m/z

A curva de temperatura foi criada de acordo com o tipo de substância analisada, sendo ajustada conforme a tabela 3 a seguir:

**Tabela 3.** Curva de temperatura ajustada para calibração e análise das amostras.

Taxa	Temperatura (°C)	Tempo (min)
-	70	0,0
14	280	15,0

### 3.3. Curva de calibração

Uma solução padrão de 7,8-diidroxycumarina (CM3) a 2 mg.mL<sup>-1</sup> foi utilizada para calibrar o aparelho de cromatografia. O padrão foi preparado em balão de 10

mL. Essa solução foi diluída em novas concentrações dentro da faixa de linearidade da curva de calibração, de acordo com a tabela 4.

**Tabela 4.** Valores das concentrações de CM3 utilizadas na calibração do cromatógrafo.

Solução	[CM3] (mg.mL <sup>-1</sup> )
1	2
2	1,5
3	1
4	0,5
5	0,25

As soluções padrões foram injetadas de forma manual com o auxílio de uma seringa analítica de 10 µL. O volume de injeção para cada concentração foi padronizado para 3 µL. Cada concentração padrão foi analisada em triplicatas (3 injeções) e as áreas de retenção no cromatograma referentes à cumarina CM3 foram medidas pelo software original do aparelho *GCMSsolution*.

As médias das áreas encontradas foram calculadas e uma curva de concentração de analito x área cromatográfica foi construída. O gráfico foi gerado com o software Office 2010™ pela ferramenta Excel®, disponível em sistemas operacionais Windows®. Através de regressão linear, uma linha de tendência foi disposta no gráfico para validação do método empregado.

### 3.4. Análise de rendimento das reações de cumarina

Após a calibração do aparelho cromatográfico foram preparadas soluções metanólicas com o material bruto obtido nas reações. As concentrações foram registradas e volume de solvente foi estipulado para 1 mL. A partir delas, um volume padrão de 3 µL foi injetado no GC/MS com os mesmos parâmetros de análise utilizados no preparo da curva padrão. Cada reação foi avaliada em triplicadas e uma média das áreas dos fenóis e das cumarinas obtidas no cromatograma foi calculada. A partir desses valores, foi calculada a porcentagem de conversão direta das reações. Os valores das massas brutas das reações, dos fenóis iniciais e os pesos moleculares (PM) de cada substância também foram registrados.

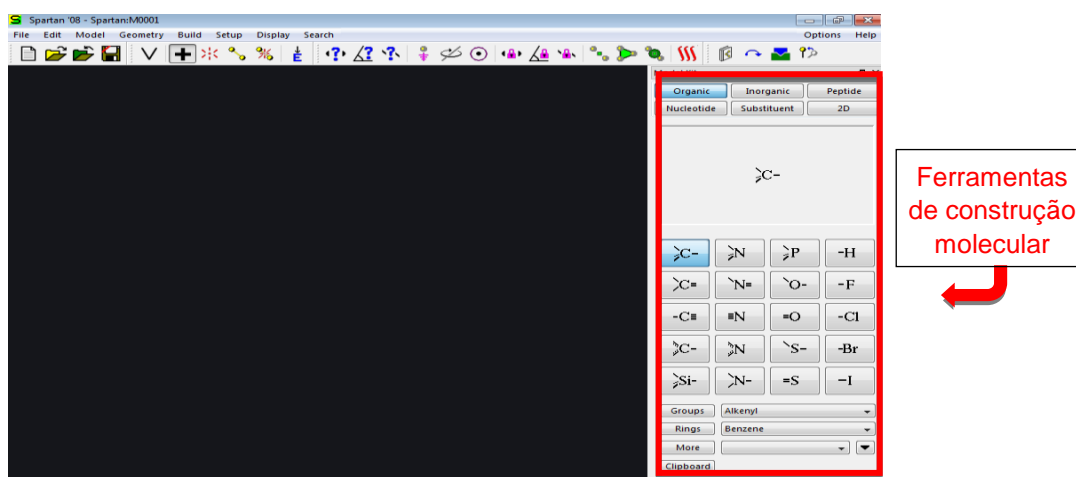
### 3.5. Análise computacional por modelagem química

Nesta pesquisa, os estudos foram realizados por meio de cálculos computacionais baseados em equações avançadas da física e química quântica utilizando-se o programa Spartan'08 (Wavefunction Inc, Irvine, CA, 2008), instalado em computador com sistema operacional Windows® 7 em 32 bit, com processador Intel i7 de 2,86 GHz e 8Gb de memória RAM.

As estruturas dos fenóis e dos participantes do mecanismo reacional foram inseridas no programa de modelagem Spartan 08® através das ferramentas de desenho e construção de estruturas. A interface do programa de modelagem no modo construção molecular pode ser visto na Figura 26.

Os métodos escolhidos foram:

- Método semi-empírico PM3 - selecionado por ser adequado às análises de sistemas com presença de metais pesado como as estruturas combinadas do reagente e fenol com o catalisador cloreto de zinco ( $ZnCl_2$ ).
- Método semi-empírico AM1 - selecionado para otimização rápida das estruturas dos fenóis.
- Método *ab initio* Hartree-Fock – selecionado para otimização em nível de cálculo mais aprofundado das estruturas dos fenóis, para cálculos das propriedades químicas, energias termodinâmicas e energias dos orbitais.
- Métodos *ab initio* DFT/B3LYP – selecionado para cálculos envolvendo as estruturas dos reagentes, fenóis, intermediários, estados de transição e produtos durante a análise do mecanismo reacional.



**Figura 26.** Interface do programa Spartan 08 no modo construção molecular com destaque das ferramentas de auxílio para criação de estruturas



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Rendimentos

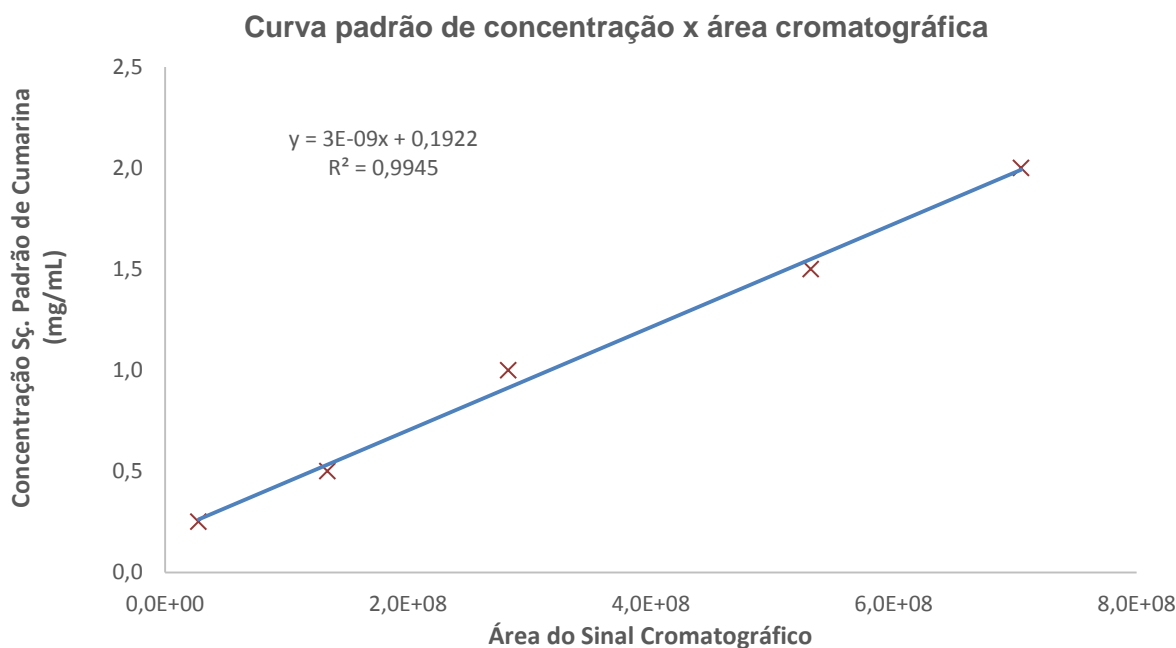
As medidas das áreas das análises e as médias para cada concentração podem ser vistos na tabela 5.

A partir desses resultados, a curva de calibração obtida apresentou uma equação com valor de coeficiente de determinação ( $R^2$ ) igual a 0,99446, indicando a linearidade da metodologia empregada. A figura 27 (página 33) mostra o gráfico gerado a partir dos resultados.

Tabela 5. Valores obtidos e calculados das áreas e o tempo de retenção para cada concentração.

Concentrações	Medida das áreas	Média da área	Tempo de retenção
2 mg/mL	805729459	704897457	11,670
	594812668		11,721
	714150243		11,729
1,5 mg/L	485466858	531796623	11,729
	675306832		11,737
	434616180		11,742
1 mg/mL	269020899	282625715	11,737
	295669512		11,725
	283186733		11,729
0,5 mg/mL	145753425	133931508	11,750
	105405631		11,759
	150635467		11,766
0,25 mg/mL	34660084	27691021	11,833
	24678172		11,875
	23734808		11,908

Após a calibração, todos os produtos de reação das cumarinas foram submetidos à análise em CGEM usando-se a metodologia descrita anteriormente. Os resultados foram dispostos na tabela 6 (página 33).



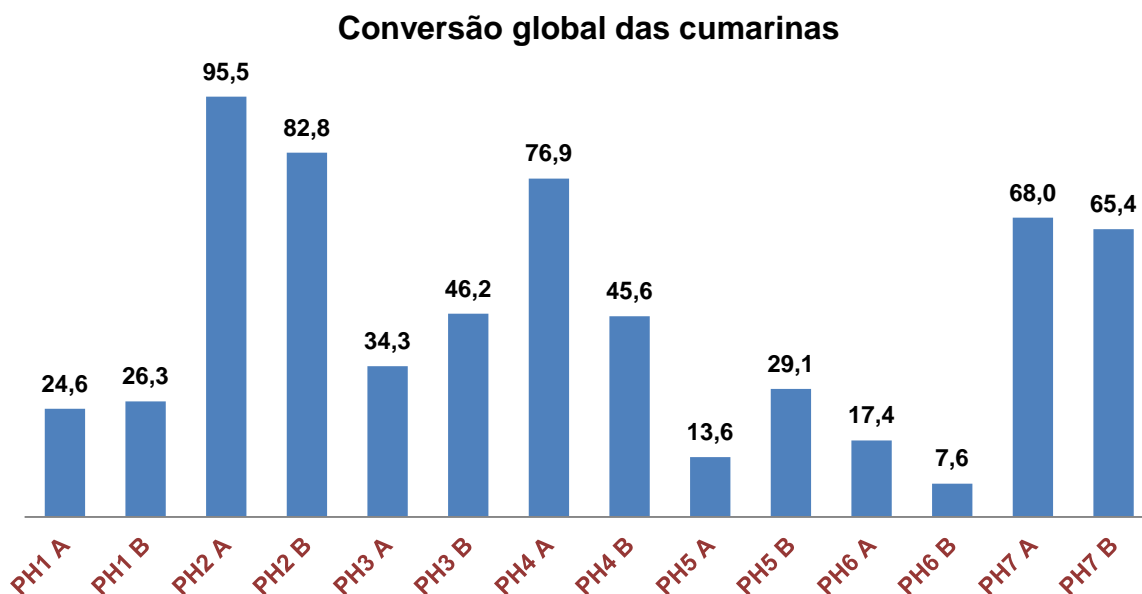
**Figura 27.** Curva padrão de concentração x área cromatográfica para calibração e análise das amostras.

**Tabela 6.** Concentrações e médias de áreas das cumarinas analisadas.

	<b>Estruturas</b>	<b>Média área do fenol</b>	<b>Média área da cumarina</b>	<b>Porcentagem de conversão (%)</b>
<b>CM1</b>	A	879924721	287949625	24,6
	B	785633642	280169853	26,3
<b>CM2</b>	A	16034954	341036247	95,5
	B	118905480	570924830	82,8
<b>CM3</b>	A	390103283	203949158	34,3
	B	436477651	375114544	46,2
<b>CM4</b>	A	130320157	434253404	76,9
	B	290408547	243653146	45,6
<b>CM5</b>	A	88754510	13930617,3	13,6
	B	66046082	27096838,3	29,1
<b>CM6</b>	A	791313538	166982542	17,4
	B	885492089	72547682,3	7,6
<b>CM7</b>	A	433966130	920766936	68,0
	B	260603008	492317506	65,4

Os valores de rendimentos foram agrupados e dispostos em ordem decrescente para melhor compreensão e discussão dos resultados (Figura 28).

Como pode ser observado, os fenóis 2, 7 e 4 apresentaram boas conversões, superiores a 65%, nas duas reações (A e B), com exceção feita ao PH4 B que apresentou um resultado abaixo de 50%. O restante dos fenóis apresentaram baixa conversão, destacando-se o fenol 3 com os melhores resultados entre eles. Os fenóis 5, na reação A, e 6, na reação B, apresentaram valores muito baixos de conversão.



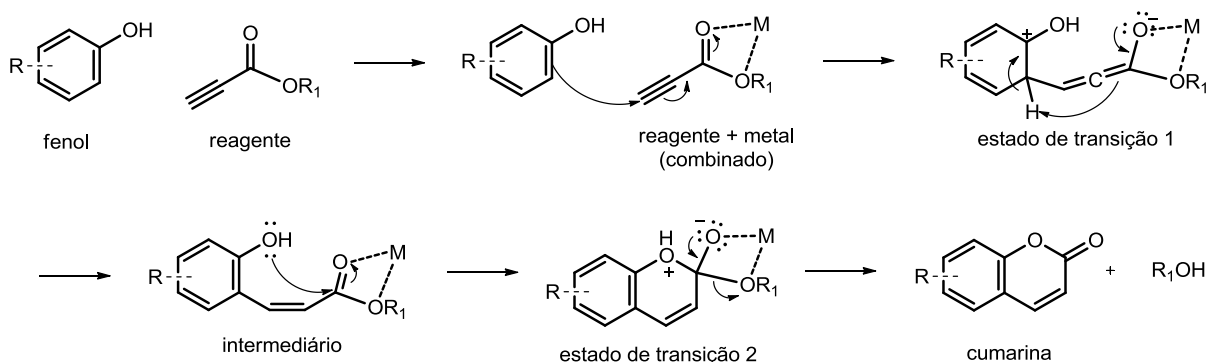
**Figura 28.** Gráfico de conversão das cumarinas sintetizadas

#### 4.2. Análise de mecanismo reacional

As reações de substituição eletrofílica de fenóis com uso de reagentes carbonilados  $\alpha$ - $\beta$ -insaturados é importante para a síntese de cumarinas sem substituintes no anel lactona, substâncias raras de fontes naturais, mas que possuem atividades interessantes. O mecanismo de reação proposto para esta síntese é derivado da reação de Pechmann e consiste em uma substituição eletrofílica aromática entre um fenol e derivado ácido e, posteriormente, ocorre o processo de ciclização formando a lactona. Esse processo é auxiliado pela presença de um metal como agente catalisador (Figura 29, página 35).

Na etapa inicial, o fenol sofre um ataque eletrofílico do carbono metínico terminal do reagente. Este ataque é auxiliado pelo catalisador metálico que se coordena aos dois

átomos de oxigênio do grupo carboxilato do reagente, ativando o carbono da ligação tripla.



**Figura 29.** Proposta de mecanismo para formação de cumarinas via reação de substituição eletrofílica de fenóis com ácidos ou ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados em presença de metal.

Por definição, o conjunto envolvendo as duas substâncias (reagente e sal metálico) foi denominado como combinados (COMB). Durante o ataque, ocorrem a desaromatização do anel, a formação de ligação carbono-carbono e a polarização da molécula, visto em estado de transição 1 (TS1). Depois da saída do átomo de hidrogênio e a rearomatização do anel, é formado o intermediário (INTER) fenólico *orto* substituído. Na etapa seguinte, em um processo de lactonização, a hidroxila promove um ataque nucleofílico à carbonila do reagente e forma-se o segundo estado de transição (TS2). Por fim, o grupo alcóxi é eliminado da molécula, formando o anel lactona do produto (PROD).

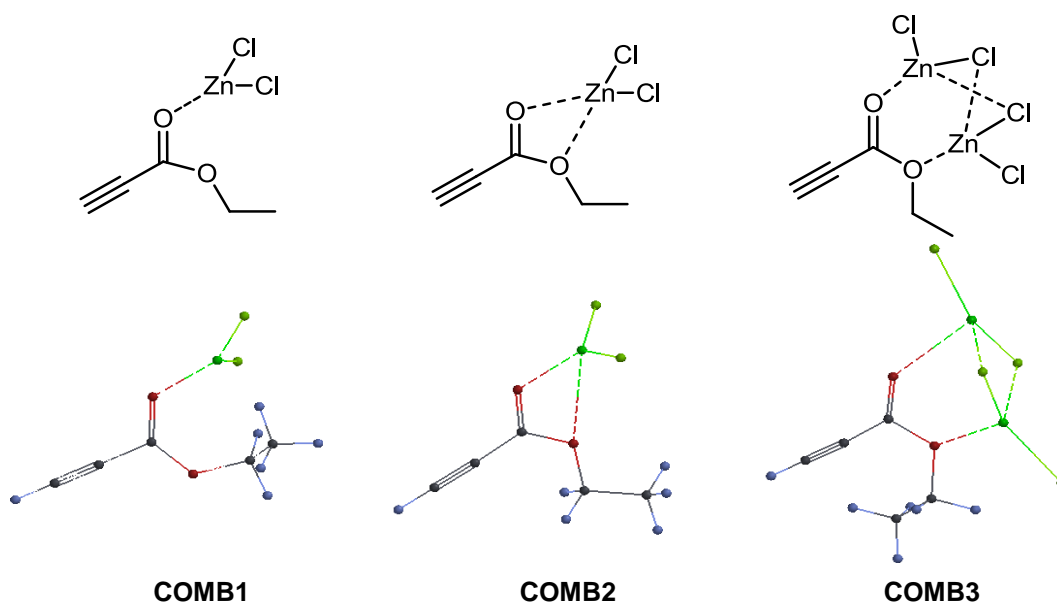
O estudo do mecanismo de reação via modelagem molecular requer análise de um grande número de estruturas e a influência de fatores externos que, conseqüentemente, aumentam o tempo de análise. Dessa forma, foram escolhidas as reações contendo os fenóis PH2 e PH6, a fim de se analisar as entalpias de formação e energia de Gibbs para a formação das cumarinas, com o intuito de se verificar as melhores estruturas do ponto de vista energético. A escolha das reações foi baseada no rendimento reacional, escolhendo a de maior rendimento, PH2, e a de menor rendimento, PH6, nas condições preestabelecidas.

Entre os reagentes, foi selecionada somente a substância propiolato de etila (ReA) para a realização do estudo do mecanismo com o objetivo de proporcionar uma análise mais rápida e influenciada apenas pelas diferenças de substituição dos fenóis.

Para selecionar as estruturas mais favoráveis em cada síntese, uma análise em nível semi-empírico com o método PM3 foi realizada, a fim de se obter valores de energia de entalpia ( $H^0$ ), entropia ( $S^0$ ) e energia de Gibbs ( $G^0$ ). Valores de  $G^0$  a 398K também foram calculados para maior aproximação do sistema reacional feito em laboratório.

#### 4.2.1. Reagentes combinados - COMB

A primeira parte da análise envolveu a combinação dos reagentes com o composto metálico. Três propostas de coordenação dos reagentes foram analisadas pelo Spartan08. As combinações se distinguem pelo tipo e quantidade de coordenações entre o metal e o reagente (Figura 30). Essa análise foi inicialmente realizada com o intuito de reduzir o número de estruturas possíveis para o TS1, o INTER, o TS2 e o PROD de cada fenol.



**Figura 30.** Estruturas moleculares e geometrias otimizadas das combinações do reagente com o sal metálico.

No COMB 1 o metal zinco realiza apenas uma coordenação com o átomo de oxigênio da carbonila, enquanto que no COMB 2 a coordenação é feita com os dois átomos de oxigênio do reagente. Nessas combinações apenas uma molécula de ZnCl<sub>2</sub> participa da coordenação. Já no COMB 3, duas moléculas de ZnCl<sub>2</sub> participam na combinação com cada centro metálico, se coordenando à um átomo de oxigênio do

reagente e compartilhando um átomo de cloro, formando um complexo de geometria tetracoordenado de centro metálicos. Na tabela 7 estão listados os resultados referentes às energias do reagente ReA e às combinações.

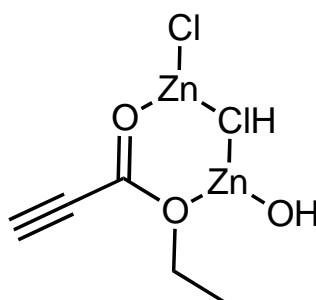
**Tabela 7.** Valores de energia para entalpia, entropia e de Gibbs das estruturas combinadas pelo método semi-empírico PM3.

Combinação	H <sup>o</sup> <sub>298K</sub> (kJ/mol)	S <sup>o</sup> <sub>298K</sub> (J/mol.K)	G <sup>o</sup> <sub>298K</sub> (kJ/mol)	G <sup>o</sup> <sub>398K</sub> (kJ/mol)	ΔG <sup>o</sup> <sub>398K/Relativa</sub> (kJ/mol)
Reagente A	283,00	357,31	176,52	140,79	0,00
COMB 1	306,56	462,11	168,85	122,64	-18,15
COMB 2	310,08	502,71	160,27	110,00	-30,79
COMB 3	332,08	569,97	162,23	<b>105,23</b>	<b>-35,56</b>

H<sup>o</sup> entalpia padrão, S<sup>o</sup> entropia padrão, G<sup>o</sup> energia de Gibbs, ΔG<sup>o</sup> variação de energia de Gibbs

Como observado pelos valores, a formação do COMB 3 apresentou o menor valor de G<sup>o</sup>, -105,23 à 100°C e, conseqüentemente, maior ΔG<sup>o</sup> a 398K em relação ao reagente. Esse resultado indica que a presença de dois centros metálicos coordenados no complexo reagente-catalisador forma a estrutura mais favorável do ponto de vista energético.

Com a finalidade de se confirmar essa estrutura, uma reação foi realizada com o reagente ReA e o sal ZnCl<sub>2</sub> sob as mesmas condições de síntese das cumarinas, porém, sem o uso do fenol. A partir dessa reação, obteve-se um produto com características de um óleo que foi analisada em espectrômetro de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS). O resultado mostrou o sinal majoritário em 313 m/z, referente à fórmula molecular C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Zn<sub>2</sub>, equivalente à estrutura química vista na figura 31.



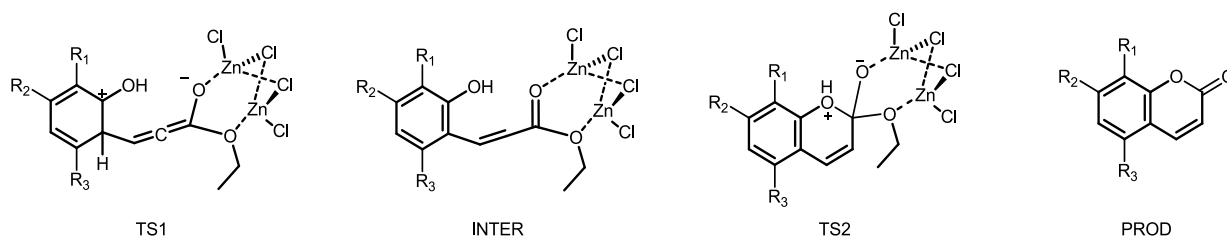
**Figura 31.** Representação da estrutura do complexo observado em espectrômetro de massas com ionização por electro spray (ESI-MS)

Como observado, a estrutura apresenta dois centros metálicos Zn ligados aos átomos de oxigênio do reagente. No entanto, é visto um grupo hidroxila ligado a um dos átomos de zinco, o que se supõe que o complexo sofreu oxidação durante o processo de reação. Esse processo pode ter sido influenciado pela exposição do material aos ambientes com alto teor de umidade.

Nessa análise, a coordenação favorável a se formar entre o reagente e o metal consiste no complexo de geometria tetracoordenado com dois centros metálicos, o que reduziu o número de estruturas a serem analisadas posteriormente.

#### 4.2.2. Análise em nível DFT das estruturas do mecanismo

A partir dos resultados anteriores, as estruturas TS1, INTER, TS2 e PROD para os dois fenóis mencionados foram analisados pelo Spartan08. O nível utilizado foi DFT com o método B3LYP e base 6-31G\*, que fornece uma análise mais aprofundada baseada na densidade eletrônica da molécula. Os valores de energia obtidos através dos cálculos para as estruturas dos intermediários reacionais referentes aos dois fenóis PH2 e PH6 estão listados na Tabela 8. As representações moleculares podem ser vistas na figura 32.



**Figura 32.** Representação das estruturas participantes do mecanismo de reação. **PH2:** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OH, R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>; **PH6:** R<sub>1</sub> = OH, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H. Estruturas otimizadas à nível ab initio pelo método DFT/B3LYP 6-31G

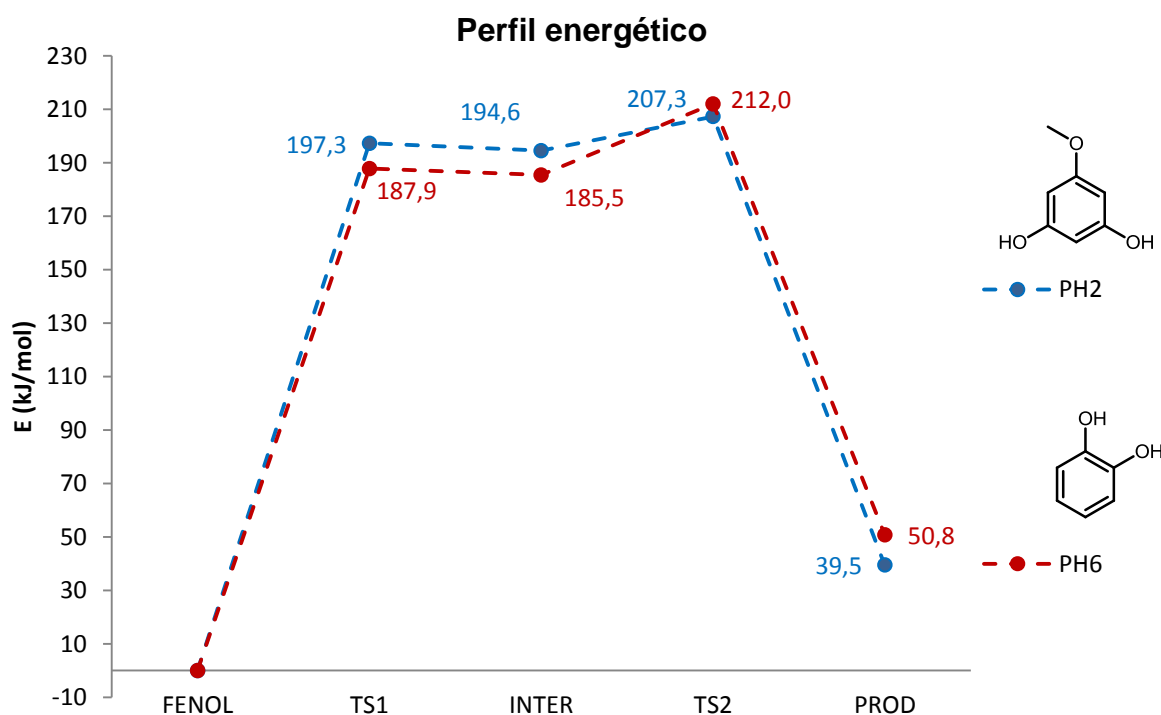
**Tabela 8.** Valores de energia para entalpia, entropia e de Gibbs das estruturas participantes do mecanismo dos fenóis **PH2** e **PH6** pelo método DFT/B3LYP 6-31G.

Energias (kJ/mol)	PH2					PH6				
	PH2	TS1	INTER	TS2	PROD	PH6	TS1	INTER	TS2	PROD
H <sup>0</sup> <sub>298K</sub>	391,61	743,33	746,56	742,19	464,11	301,34	647,22	655,95	651,09	372,44
S <sup>0</sup> <sub>298K</sub>	0,36	0,75	0,77	0,72	0,45	0,33	0,73	0,76	0,68	0,38
G <sup>0</sup> <sub>298K</sub>	283,44	519,53	518,29	526,74	331,20	202,11	429,68	430,07	448,75	258,01
G <sup>0</sup> <sub>398K</sub>	247,14	444,43	441,69	454,44	286,60	168,81	356,68	354,27	380,85	219,61
DG <sup>0</sup> <sub>398K</sub>	0	197,29	194,56	207,30	39,46	0	187,89	185,46	212,04	50,80

Os valores de entalpia  $391,61$  e  $301,35$   $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  e de entropia  $0,359$  e  $0,334$   $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$  foram obtidos para os fenóis PH2 e PH6, respectivamente, pelo método DFT/B3LYP. A partir desses valores as energias de Gibbs a  $298\text{K}$  e a  $398\text{K}$  foram calculadas e os resultados foram usados como ponto de referências.

Conforme visto, os resultados das demais estruturas em relação ao fenol aumentaram (PH2,  $\Delta G_{\text{PROD-PH2}} = 39,46$   $\text{kJ/mol}$ ; PH6,  $\Delta G_{\text{PROD-PH6}} = 50,80$   $\text{kJ/mol}$ ). Isso indica uma demanda energética para a formação das cumarinas. Através de um gráfico (Figura 33) é possível observar o perfil energético da reação de cada fenol.

Os dois casos apresentam um ganho energético no sentido de formação do produto com valor final de  $+39,46$   $\text{kJ/mol}$  para o PH2 e  $+50,80$   $\text{kJ/mol}$  para o PH6.



**Figura 33.** Perfil energético para reação dos fenóis PH2 e PH6.

A energia de ativação do TS1 foi menor para o PH6, com uma diferença de  $9,40$   $\text{kJ/mol}$  em relação ao PH2, indicando maior gasto energético para este último. Os TS2 dos dois casos apresentaram menores energias de ativação, com diferenças de  $\pm 12,74$   $\text{kJ/mol}$  para PH2 e  $\pm 26,58$   $\text{kJ/mol}$  para PH6.

Globamente, as reações apresentaram um perfil semelhante para cada etapa, com pequenas variações de energia. Esse perfil hipotético indica que as etapas iniciais



de formação do TS1 envolvem o maior ganho energético, portanto, foi considerado como a etapa lenta da reação.

Desse modo, uma análise sob a primeira etapa foi realizada a fim de se obter informações que relacionem os rendimentos obtidos nas sínteses das cumarinas com a estrutura de cada fenol.

### 4.3. Análise da 1<sup>o</sup> etapa da reação

A primeira etapa consiste na formação da ligação carbono-carbono entre o fenol e o reagente e esse processo envolve uma maior demanda de energia. Em uma análise mais específica, o momento de formação dessa ligação foi verificado pelo método da coordenada intrínseca de reação (sigla em inglês IRC – *intrinsic reaction coordinate*), definida como o caminho de menor energia ligando os reagentes aos TS1.

Na análise, uma coordenada de ligação é feita entre os carbonos participantes da ligação entre o fenol e o reagente. Após a coordenação, foram estipulados valores fixos entre a aproximação dos reagentes e a formação da ligação, com valor inicial de 4,30 Å e final de 1,20 Å. O processo de IRC verificou a energia envolvida na coordenada de ligação em 30 pontos, da maior distância à menor. Na figura 34, são observados os gráficos obtidos dessas medidas.

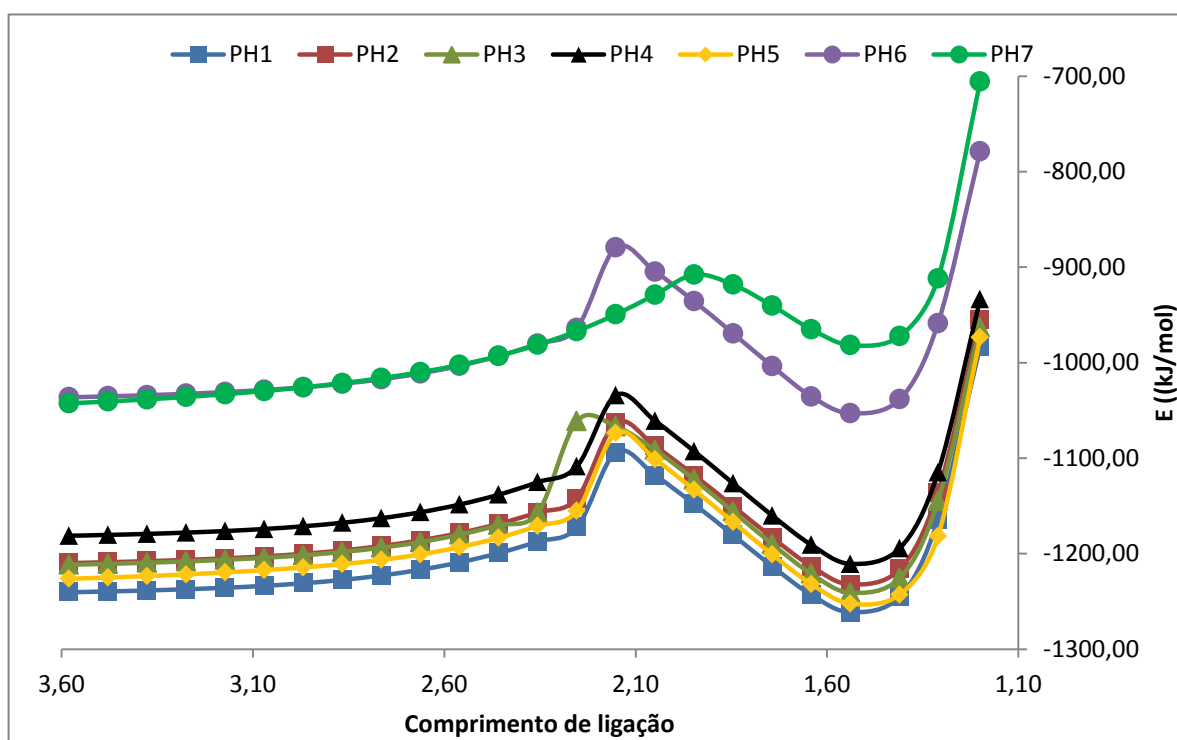


Figura 34. Coordenada de reação da primeira etapa (TS1).

Os valores observados em 1,20 Å estão relacionados com a extrema aproximação das moléculas, o que compreende em uma alta energia resultante das forças de repulsão entre elas. Na região compreendida entre as distâncias de 1,95 a 2,25 Å, ocorre um aumento significativo da energia em relação ao ponto inicial (4,50 Å). Esse aumento está relacionado com a formação da ligação química, processo que envolve a desaromatização do anel e, portanto, um acescimo energético. Além disso, esse valor é maior que a distância de 1,54 Å, calculada nos intermediários da reação de PH2 e PH6. Pode-se concluir, dessa forma, que a região de 4,30 a 2,36 Å consiste na aproximação das substâncias e formação do TS1. A reação de 2,36 a 1,95 Å, de forma geral, consiste na região de formação da ligação e a região de 1,95 a 1,41 pode ser caracterizada pela ligação completa entre os carbonos.

Observa-se que o perfil energético, portanto, é semelhante a todos os fenóis. Além disso, foi possível comparar as barreiras energéticas na formação da ligação. A barreira encontrada ao PH7 se mostrou menos acentuada, indicando uma maior facilidade na formação da ligação. Os demais fenóis apresentaram barreiras energéticas muito próximas.

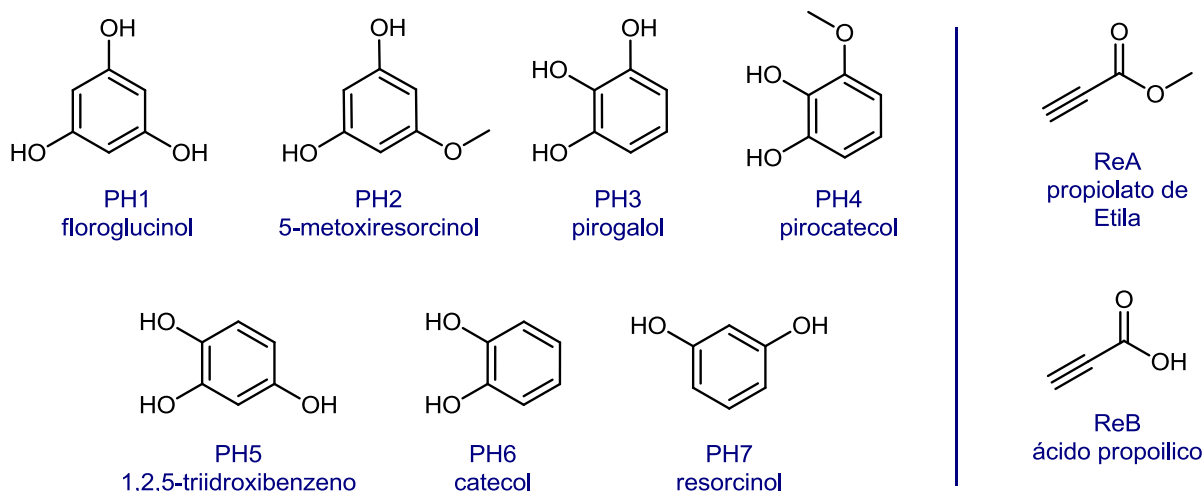
Com essas análises, pode-se concluir que a formação da ligação inicial no TS1 ocorre de forma semelhante em todos os casos. Dessa forma, os resultados sugerem que os rendimentos de reação podem estar associados às influencias energéticas das propriedades físico-químicas dos fenóis. A seguir, portanto, uma série de análise dessas propriedades foi realizada para cada fenol.

#### 4.4. Otimização das geometrias dos fenóis

Para se realizar os cálculos computacionais de forma mais adequada, é necessário que a geometria estrutural das substâncias seja otimizada do ponto de vista energético. Dessa forma, inicialmente foi realizado a otimização da geometria dos fenóis de 1 a 7 e dos reagentes ReA e ReB pelo cálculo semiempírico, usando a base AM1 e pelo cálculo *ab initio* Hartree-Fock usando os conjuntos de base 6-31G\* e 6-311G\* (Figura 35, página 42). A Tabela 9 (página 42) mostra os resultados referentes à energia total mínima (ET) correspondente aos estados mais estáveis de cada molécula.

Os resultados obtidos pelo cálculo *ab initio* foram menores em relação cálculo semiempírico, com exceção do valor obtido para o fenol PH5. Essa diferença está associada ao nível de análise realizado nos cálculos *ab initio* que tendem a se

aproximar aos valores ideais do ponto de vista quântico, gerando maior exatidão dos resultados.



**Figura 35.** Estruturas inseridas no programa de modelagem. PH1: floroglucinol (1,3,5-triidroxibenzeno); PH2: 5-metoxiresorcinol (1,3-diidroxi-5-metoxibenzeno); PH3: pirogalol (1,2,3-triidroxibenzeno); PH4: pirocatecol (1,2-diidroxi-3-metoxibenzeno); PH5: 1,2,4-triidroxibenzeno; PH6: catecol (1,2-diidroxi-3-metoxibenzeno); PH7: resorcinol (1,3-diidroxi-3-metoxibenzeno); ReA: propiolato de etila; ReB: ácido propiólico.

**Tabela 9.** Resultados para energia mínima de otimização ( $E_T$ ) em  $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$

Substância	Semiempirico AM1	HF / 6-31G*	HF / 6-311G*
PH1	-452,157	-455,254	-455,354
PH2	-437,591	-494,293	-494,405
PH3	-463,271	-455,258	-455,368
PH4	-436,435	-494,293	-494,403
PH5	-460,463	-455,266	-455,367
PH6	-260,815	-380,401	-380,494
PH7	-278,645	-380,404	-380,495
ReA	-153,899	-342,496	-342,564
ReB	-138,291	-264,430	-264,493

Esse procedimento serviu para encontrar a melhor metodologia para os cálculos iniciais. Os resultados obtidos mostraram que o método HF/6-311G\* foi o mais adequado por apresentar os menores valores de  $E_T$  e, conseqüentemente, as geometrias mais estáveis para as substâncias.

Observa-se nesses resultados valores extremamente próximos entre os conjuntos de substâncias como no trio PH1, PH3 e PH5, no par PH2 e PH4 e no par PH6 e PH7

As similaridades entre os valores de  $E_T$  dos fenóis podem ser explicadas pelas semelhanças estruturais, o que significa praticamente o mesmo número de funções nos cálculos. A diferença apenas pela posição dos substituintes no anel aromático não influencia na resolução do cálculo pelo método HF.

Os reagentes apresentaram divergências nos valores, sendo a formação do éster ReA energeticamente mais favorável em relação ao ácido ReB. Esse resultado está associado às maiores interações intermoleculares e capacidade de desprotonação, o que desestabiliza a molécula, aumentando sua energia total.

Como parâmetro de análise, as distâncias e os ângulos de ligações das estruturas foram verificados (tabela 10, página 44), a fim de confrontar a geometria obtida no processo de modelagem computacional com os valores obtidos experimentalmente. Os valores padrões das ligações na substância floroglucinol, obtidos por cristalografia (Gorbitz *et al*, 2008), foram utilizados como padrão de comparação. Como padrão das ligações do grupo metóxi e adjacentes foram utilizados os valores obtidos da substância metoxibenzeno (Desyatnyk *et al*, 2005).

É possível observar que os fenóis apresentaram um distanciamento das ligações C-H e O-H e um encurtamento das ligações de C-C e C-O em todos os fenóis. Apesar dessas diferenças, o padrão de tamanho encontrado em todos os fenóis viabiliza a metodologia utilizada e confirma as estruturas estáveis das substâncias obtidas nos cálculos.

#### 4.5. Entalpia de formação

A partir das estruturas otimizadas, foram obtidos os valores de variação de entalpia ( $\Delta H_f^0$ ), dos orbitais de fronteira HOMO ( $E_{HOMO}$ ) e LUMO ( $E_{LUMO}$ ), gap ( $E_{HOMO} - E_{LUMO}$ ), bem como os valores para momento de dipolo ( $\mu$ ) em processo de cálculo por *single point*.

A entalpia ( $\Delta H_f^0$ ) é uma das propriedades termodinâmicas básica das moléculas e está relacionada com as energias liberadas na formação das ligações moleculares a partir de substâncias simples. Os valores de  $\Delta H_f^0$  das substâncias podem ser vistas na Tabela 11 (página 45).

**Tabela 10.** Comprimentos de ligação (Å) dos fenóis otimizadas. Ligações padrões em parênteses: <sup>a</sup>Gorbits *et al*, 2008; <sup>b</sup>Desyatnyk *et al*, 2005.

**Comprimento de Ligação (Å)**

Ligação							
	PH1	PH2	PH3	PH4	PH5	PH6	PH7
C-C3	1,385(1,388) <sup>a</sup>	1,389	1,385	1,386	1,391	1,384	1,385
C-C4	1,385(1,391)	1,383	1,389	1,381	1,376	1,384	1,385
C3-C6	1,384(1,394)	1,387 (1,387) <sup>b</sup>	1,383	1,383	1,380	1,385	1,385
C6-C2	1,384(1,388)	1,392 (1,396) <sup>b</sup>	1,385	1,386	1,393	1,384	1,384
C2-C5	1,384(1,390)	1,378	1,384	1,382	1,372	1,384	1,384
C5-C4	1,384(1,390)	1,393	1,386	1,388	1,397	1,390	1,385
O1-C <sub>aro</sub>	1,370(1,380)	1,348	1,345	1,367	1,368	1,366	1,370
O2-C <sub>aro</sub>	1,368(1,371)	1,342 (1,372) <sup>b</sup>	1,366	1,348	1,345	1,366	1,370
O3-C <sub>aro</sub>	1,368(1,373)	1,348	1,374	1,359	1,354	---	---
O1-H <sub>n</sub>	0,948(0,830)	0,947	1,075	---	0,946	0,946	0,948
O2-H <sub>n</sub>	0,949(0,790)	---	0,948	0,949	0,949	0,946	0,948
O3-H <sub>n</sub>	0,949(0,860)	0,947	0,948	0,950	0,947	---	---
O1-C7	---	---	---	1,409	---	---	---
O2-C7	---	1,401 (1,417) <sup>b</sup>	---	---	---	---	---
C1-H <sub>n</sub>	---	---	---	---	1,073	1,074	1,074
C2-H <sub>n</sub>	1,074(0,950)	1,072	1,074	1,074	1,076	1,074	1,075
C3-H <sub>n</sub>	1,075(0,960)	1,070	1,074	1,074	---	1,075	---
C4-H <sub>n</sub>	1,075(0,950)	1,078	---	---	---	---	---
C5-H <sub>n</sub>	---	---	---	---	---	---	1,074
C6-H <sub>n</sub>	---	---	1,075	1,075	1,076	1,075	1,074

**Tabela 11.** Entalpia de formação dos fenóis e dos reagentes a nível empírico HF/6-311G\*

Substância	HF / 6-311G*	Substância	HF / 6-311G*
PH1	-435,28	PH6	-274,80
PH2	-417,12	PH7	-284,70
PH3	-434,20	ReA	-118,04
PH4	-443,66	ReB	-106,52
PH5	-444,00		

Observa-se que os valores para os fenóis PH1-5 são próximos e sugerem uma maior estabilidade energética se comparadas aos fenóis PH6 e PH7. Os valores obtidos se assemelham às energias mínimas totais em termo de grandeza, exceto em PH6 e PH7. No entanto, essa propriedade não influencia o curso das reações uma vez que se obtiveram tantos valores altos de rendimento para os fenóis PH2 e PH7, como valores baixos visto nas reações dos fenóis PH5 e PH6.

#### 4.6. Momento de dipolo e coeficiente de solubilidade

Os parâmetros de momento de dipolo e solubilidade estão relacionados com a polaridade de uma ligação química dentro de uma molécula. O momento dipolar é o somatório de todos os dipolos de uma molécula. Moléculas muito polares geram maior força de atração do tipo dipolo-dipolo, aumentando as interações intermoleculares e assim, maiores chances de reagirem entre si.

A solubilidade pode ser descrita pela constante de partição  $P$ , uma medida do caráter lipofílico de substâncias. Essa constante relaciona as concentrações de um determinado soluto  $X$  no solvente octanol e na água pela fórmula  $P = [X]_{\text{octanol}} / [X]_{\text{água}}$ . Normalmente esse valor é dado pelo logaritmo de  $P$  ( $\log P$ ) e pode ser interpretado como sendo a somatória dos termos de volume e das interações intermoleculares (interações dipolo-dipolo e ligações de hidrogênio).

De forma geral, se o  $\log P$  for igual a 0,  $P$  é igual a 1 e, portanto, a substância tem a mesma afinidade por ambas as fases. Se  $\log P < 0$ , então  $P < 1$ , indicando uma maior afinidade pela fase aquosa. O inverso,  $\log P > 0$ , então  $P > 1$  diz que a solubilidade é maior em sistemas orgânicos (Sangster, 1989; Rocha, 2001)

Na modelagem, o valor de  $\log P$  é obtido a partir de cálculos que levam em consideração ligações como carbono-hidrogênio, carbono-carbono e carbono-

heteroátomo. Os resultados para os momentos dipolares e a solubilidade das substâncias analisadas podem ser vistos na tabela 12.

**Tabela 12.** Momento de dipolo ( $\mu$ ) e Log P para as estruturas otimizadas.

Substância	$\mu$ (Debye) 6-311G*	Log P - Villar AM1	Substância	$\mu$ (debye) 6-311G*	Log P - Villar AM1
<b>PH1</b>	4,96	-0,580	<b>PH6</b>	2,74	0,450
<b>PH2</b>	0,62	0,150	<b>PH7</b>	2,76	0,480
<b>PH3</b>	3,22	-0,510	<b>ReA</b>	5,00	1,500
<b>PH4</b>	3,65	0,100	<b>ReB</b>	4,90	0,800
<b>PH5</b>	4,13	-0,160			

Os maiores valores de momento dipolar foram encontrados para os fenóis PH1, PH4 e PH5. Isso pode ser atribuído ao efeito doador de elétrons dos grupos substituintes hidroxila e metoxila presente nas estruturas. O vetor final das forças resulta em um momento dipolar maior na substância. Valores menores em PH6 e PH7 podem ser atribuídos à presença de apenas dois grupos substituintes, reduzindo o efeito sobre a molécula.

Os fenóis PH3 e PH4 apresentaram resultados semelhantes e menores em relação ao fenol PH1, apesar das posições dos substituintes em 1, 2 e 3. A redução do momento dipolar nessas substâncias pode estar relacionada à resultante vetorial menor para PH3 e PH4 do que para PH1. Os reagentes ReA e ReB também apresentaram resultados altos, sendo atribuídos à estrutura carbonílica altamente polarizável. Como observado, o momento de dipolo baixo visto em PH2 se mostrou quase nulo. Esse valor, em verdade, é contraditório ao compararmos os resultados obtidos para os quatro primeiros fenóis. Presume-se que o resultado para PH2 ultrapasse o valor obtido em PH1. O baixo valor encontrado é atribuído a algum desvio ocorrido durante os cálculos computacionais. No PH5, estrutura trihidroxilada, o valor alto de dipolo foi semelhante aos fenóis PH1 e PH3. É possível observar que a aproximação dos grupos hidroxila reduz o momento dipolar ao reduzir a resultante vetorial nas substâncias. Para os fenóis PH6 e PH7, a presença de duas hidroxilas resultou em momento dipolar menor em relação aos demais. Nesses casos também é possível

observar a maior resultante para os substituintes espaçados, visto em PH7, e menor para grupos hidroxil próximos, em PH6.

Na análise do log P, pelo método Villar, as contribuições dos pares de elétrons livres de átomos eletronegativos são consideradas, bem como os valores de momento de dipolo. Isso pode ser observado pelos valores negativos em PH1 (-0,580), PH3 (-0,510) e PH5 (-0,160), indicando maior solubilidade em sistemas aquosos por conta das três hidroxilas capazes de formar ligações de hidrogênio com moléculas polares. Essa característica prejudica a solubilização dos mesmos nos reagentes utilizados na reação, reduzindo as chances de reação. O mesmo fator é observado ao se comparar os rendimentos dos fenóis mencionados em relação aos PH2, PH4 e PH7. Além disso, os fenóis trihidroxilados apresentaram maiores rendimentos na reação com o reagente ReB em relação ao reagente ReA, indicando uma maior interação com o ácido.

Os fenóis PH2 e PH4 têm seus valores de Log P aumentado pela presença de grupo alquil na molécula, intensificando o caráter apolar da molécula. A maior solubilidade nos reagentes ReA e ReB é visto pelos valores positivos do log P e pelos bons rendimentos observados para estes fenóis. Os fenóis PH6 e PH7 também apresentaram Log P positivo, 0,450 e 0,480, respectivamente, sendo os resultados mais próximos ao dos reagentes, indicando a predominância do caráter apolar na cadeia aromática e maior solubilidade em ReA e ReB. Embora esse resultado auxilie na reação, o excelente rendimento da reação do PH7 não é observado no PH6. Esse resultado sugere que apesar da boa solubilidade, outro fator físico-químico impede a reação entre PH6 e os reagentes (Kantola *et al*, 1991; Alkorta and Villar, 1992).

Os valores de Log P se mostram mais coerentes com os rendimentos de reação. Os altos rendimentos vistos para PH2, PH4 e PH7 estão relacionados com a facilidade em solubilizar em solventes em vista dos valores positivos de log P. Os valores negativos de Log P em PH1, PH3 e PH5 explicam os rendimentos razoavelmente baixos obtidos nos três casos.

#### **4.7. Orbitais de fronteira**

Os orbitais moleculares HOMO (orbital molecular ocupado de maior energia) e LUMO (orbital molecular desocupado de menor energia) exercem um importante papel nas reações químicas e na formação de inúmeros complexos de transferência de cargas. O HOMO está ligado à capacidade doadora de elétrons e quanto maior sua energia ( $E_{\text{HOMO}}$ ), melhor é a sua força de doação. A energia do HOMO está associada ao potencial de ionização (IP).



O LUMO envolve a capacidade de aceitar elétrons: quanto menor for sua energia ( $E_{\text{LUMO}}$ ) mais facilmente aceita elétrons. A energia do LUMO está relacionada com a afinidade eletrônica (EA) da substância.

Valores de  $E_{\text{HOMO}}$  altos e de  $E_{\text{LUMO}}$  baixos sugerem que alta reatividade de uma substância. Portanto, observa-se que a diferença de energia dos orbitais de fronteira HOMO-LUMO, que representa a energia requerida para promover um elétron do orbital HOMO para o LUMO, é responsável pelas inerentes propriedades ópticas e eletrônicas de sistemas  $\pi$ -conjugados bem como sua capacidade reacional. Essa lacuna é usualmente denominada de *gap*. De forma geral, quanto menor a energia de *gap* ( $E_{\text{gap}}$ ), a reação ocorre mais facilmente (Santos *et al*, 2014).

A Tabela 13 mostra que os fenóis apresentaram maior  $E_{\text{HOMO}}$  em relação aos reagentes e estes, por sua vez, apresentaram  $E_{\text{LUMO}}$  menor quando comparados aos obtidos dos fenóis.

**Tabela 13.** Resultados para energia  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$  e  $E_{\text{gap}}$  das estruturas otimizadas.

<b>Substância</b>	<b><math>E_{\text{HOMO}}</math> (eV)</b>	<b><math>E_{\text{LUMO}}</math> (eV)</b>	<b><math>E_{\text{gap}}</math> (eV)</b>
<b>PH1</b>	-9,10307	3,63543	-12,73850
<b>PH2</b>	-8,47159	4,13340	-12,60499
<b>PH3</b>	-8,47803	3,40859	-11,88662
<b>PH4</b>	-8,26573	4,11381	-12,37954
<b>PH5</b>	-8,05182	3,70632	-11,75814
<b>PH6</b>	-8,28722	3,78064	-12,06786
<b>PH7</b>	-8,50481	3,77075	-12,27556
<b>ReA</b>	-11,36885	3,28864	-14,65749
<b>ReB</b>	-11,60124	3,24577	-14,84701

Esses resultados esclarecem que as substâncias fenólicas possuem maiores tendências a se comportarem como agentes doadores de elétrons e os reagentes (ReA e ReB) são mais fáceis em aceitar elétrons. Esse panorama está de acordo com o mecanismo reacional já que a primeira etapa consiste na substituição eletrofílica aromática, processo que envolve o deslocamento de pares de elétrons do anel aromático para o reagente eletrofílico.

Dentre os fenóis, o PH1, apresentou a menor  $E_{\text{HOMO}}$  e maior  $E_{\text{gap}}$ , o que pode ser um indicativo de baixa reatividade. Esse resultado é explicado pelos vários planos de simetria da molécula que aumenta a estabilidade eletrônica da substância e reduz a conversão na reação. Ao se comparar com os fenóis PH3 e PH5, observa-se que a mudança da posição das hidroxilas resultou no aumento da energia do HOMO. O PH3 apresentou valores próximos, porém maior em relação ao PH1, resultado associado a uma menor simetria estrutural. O PH5 apresentou o maior valor de  $E_{\text{HOMO}}$  e menor  $E_{\text{gap}}$ , resultado associado ao padrão de substituição assimétrico. Os rendimentos próximos em relação a essas três estruturas sugere que essa propriedade não contribui significativamente para a reação. No entanto, os menores  $E_{\text{gap}}$  encontrados para o PH3 e o PH5 podem equilibrar a baixa solubilidade em solventes, melhorando seus rendimentos de reação (Santos *et al*, 2014).

Em relação aos fenóis PH2 e PH4, ambos com um grupamento metoxila e duas hidroxilas, apresentaram os mesmos padrões de energia associadas às simetrias estruturais. Porém, em comparação aos fenóis PH1 e PH3, respectivamente, sugere que a presença de um grupo metil em uma das hidroxilas aumenta a energia do HOMO ao passo que a simetria molecular é reduzida, contribuindo, assim, para a reatividade, apesar dos valores de  $E_{\text{gap}}$  um pouco mais elevados em relação ao PH2 e PH4.

Para reagentes, conclui-se que a substância ReA apresentou caráter mais reativo pelo menor valor de  $E_{\text{gap}}$  obtido. No entanto, os reagentes ReA e ReB possuem valor de  $E_{\text{LUMO}}$  muito próximos, o que os tornam mais receptivos a elétrons durante uma reação. Os reagentes, portanto, são considerados em equilíbrio em relação a suas reatividades. Entretanto, foi possível observar maiores rendimentos dos fenóis trihidroxilados com o reagente ReB (ácido) em relação ao reagente ReA (éster), sugerindo uma maior solubilidade e maior facilidade de reação com moléculas mais hidrofílicas.

#### 4.8. Cargas eletrostáticas e carga de Mulliken

Ao contrário de muitas outras propriedades moleculares, as cargas parciais em cada átomo não podem ser medidas experimentalmente de forma direta. Os formalismos mais utilizados para o cálculo de cargas atômicas pontuais são os métodos semi-empíricos e cálculos *ab initio*. A partir desses cálculos é possível mapear as cargas de cada átomo da estrutura orgânica e identificar as regiões

favoráveis ao ataque nucleofílicos (cargas mais positivas) ou eletrofílico, (cargas mais negativas).

O método de Mulliken se baseia na teoria dos orbitais moleculares que por sua vez é definida pela combinação de orbitais lineares. Neste método, a densidade eletrônica total da molécula pode ser separada em contribuições associadas a cada orbital atômico e a cada ligação. Essa separação gera populações eletrônicas individuais para cada átomo. Para as cargas eletrostáticas, o método utilizado baseia-se em calcular a diferença de potencial elétrico entre o átomo e um ponto, este último localizado ao redor da molécula a uma distância que ultrapasse a superfície de van der Waals.

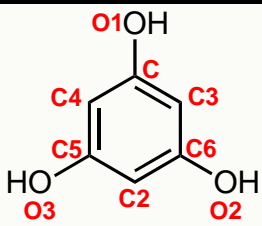
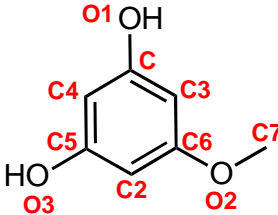
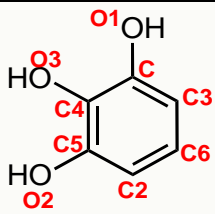
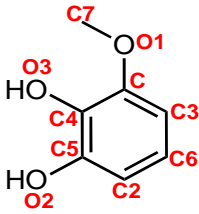
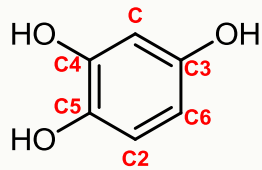
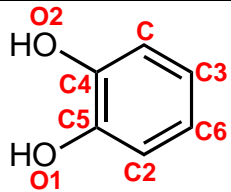
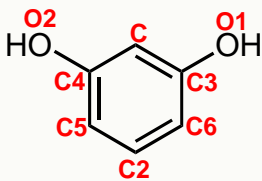
Os resultados calculados ao nível *ab initio* com método HF/6-311G\* para os fenóis encontram-se na Tabela 14 (página 51). Todas as cargas mais negativas foram marcadas em vermelho nessa tabela.

Na tabela foi observado que os fenóis PH1, PH2 e PH7 possuem três posições favoráveis a uma substituição eletrofílica aromática por apresentarem maior carga negativa em carbonos vizinhos à hidroxila. Esse fator contribui para a substituição eletrofílica e, conseqüentemente, formação da cumarina. Para os fenóis PH2 e PH7, as conversões se mostraram coerentes com as disposições das cargas. O PH1, apesar da boa disposição de cargas provavelmente possui dificuldades de conversão devido aos fatores de solubilidade e estabilidade do orbital HOMO.

Os demais fenóis apresentaram duas posições com cargas negativas elevadas, ambas vizinhas aos grupos substituintes. No entanto, o PH4, por conta da metoxila, possui apenas uma posição favorável à ciclização (C2). Porém, esse fator não impediu a o bom rendimento no ReA e ReB. O PH6 foi o que apresentou menores cargas negativas, resultado que sugere uma menor reatividade quando comparado aos outros fenóis.

Nessa análise todos os fenóis possuem cargas negativas localizados nos átomos de carbonos que podem sofrer o ataque eletrofílico, favorecendo a reação de substituição eletrofílica. Quando esses dados são confrontados como os rendimentos reacionais verificam-se que outros fatores como solubilidade e a energia dos orbitais de fronteira podem explicar a baixa reatividade dos fenóis PH5 e PH6.

**Tabela 14.** Valores calculados para cargas eletrostática e de Mulliken à nível *ab initio* com método HF/6-311G\*.

Estrutura	Átomo	Cargas Eletrostáticas	Carga de mulliken
	C1	0,709	0,307
	C2	-0,836	-0,286
	C3	-0,782	-0,294
	C4	-0,782	-0,294
	C5	0,788	0,311
	C6	0,788	0,311
	C1	0.670	0.409
	C2	-0.916	-0.406
	C3	-0.707	-0.400
	C4	-0.825	-0.392
	C5	0.836	0.406
	C6	0.735	0.384
	C1	0,544	0,353
	C2	-0,440	-0,313
	C3	-0,469	-0,272
	C4	-0,091	0,206
	C5	0,403	0,318
	C6	-0,143	-0,213
	C1	0.417	0.314
	C2	-0.499	-0.278
	C3	-0.457	-0.320
	C4	-0.089	0.206
	C5	0.574	0.368
	C6	-0.123	-0.210
	C1	-0,565	-0,306
	C2	-0,200	-0,255
	C3	0,554	0,367
	C4	0,465	0,372
	C5	0,126	0,240
	C6	-0,528	-0,331
	C1	-0,336	-0,257
	C2	-0,354	-0,275
	C3	-0,173	-0,220
	C4	0,389	0,350
	C5	0,268	0,267
	C6	-0,160	-0,234
	C1	-0,663	-0,309
	C2	0,180	-0,189
	C3	0,697	0,387
	C4	0,697	0,387
	C5	-0,658	-0,344
	C6	-0,658	-0,344

#### 4.9. Contribuição de energia de orbital

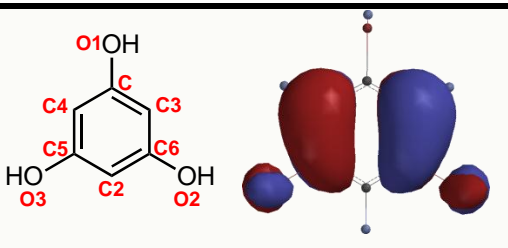
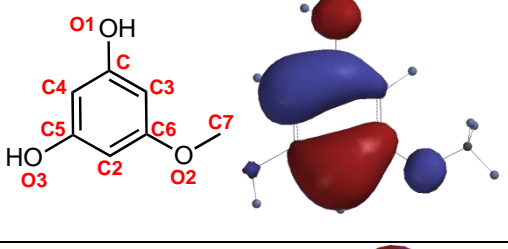
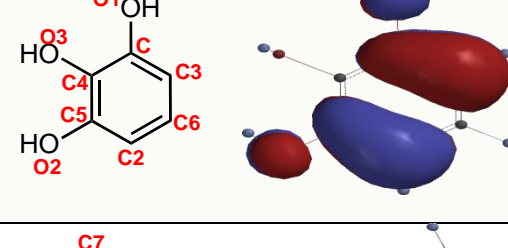
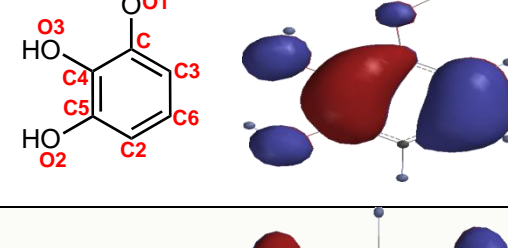
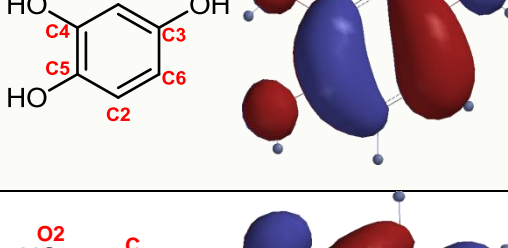
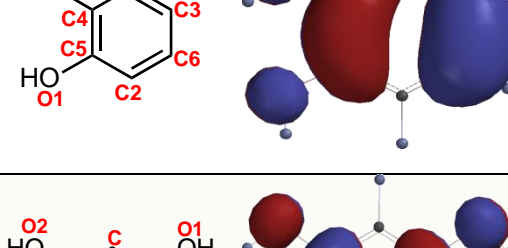

A análise computacional das energias do orbital de fronteira HOMO permite investigar os coeficientes energéticos de cada átomo presente na molécula que contribuem com a energia total do orbital. Como é de conhecimento, uma função de onda de um orbital molecular é representada pela combinação dos orbitais atômicos que participam na formação da ligação. Cada combinação está atrelada a um coeficiente que indica o fator de contribuição do orbital atômico para aquele orbital molecular. Conhecendo esses valores é possível identificar qual região da estrutura molecular, e, portanto, qual orbital atômico, é mais influente no orbital HOMO, participantes da reação. Os orbitais atômicos e o coeficiente de contribuição para o orbital HOMO dos sete fenóis podem ser vistos na Tabela 15 (página 53). Os valores destacados em vermelho na tabela representam as maiores contribuições dos orbitais atômicos ao orbital HOMO de cada molécula. Os sinais positivos e negativos encontrados se referem às fases dos orbitais HOMO, representado nas figuras pelas cores azul e vermelha.

Observa-se que os fenóis PH1, PH2, PH3 e PH7 apresentaram as maiores contribuições energéticas em dois carbonos vizinhos a grupos hidroxilas, resultado que sugere uma maior facilidade de substituição eletrofílica aromática na posição *orto*. Aos fenóis PH1 e PH3, a boa contribuição não facilita a reação em vistas das conversões baixas e razoáveis, fator atribuído à suas baixas solubilidades em solventes. Já aos fenóis PH2 e PH7, as altas cargas negativas e boas contribuição ao HOMO, mais pronunciado em PH2, resultaram em rendimentos muito bons. A solubilidade e o momento de dipolo equilibrados em PH2 é indício de melhoria na reação.

As maiores contribuições no fenol PH5 ficaram distribuídas nos carbono C-6, *orto* à hidroxila e no carbono hidroxilado C-4, o que demonstra sua reduzida capacidade de substituição eletrofílica pelos baixos rendimentos de reação.

O fenol PH4 apresentou as contribuições divididas pelos carbonos C-5 (hidroxilado) e C-6 ambos em posição meta à metoxila, resultando em uma substância com capacidade de substituição semelhante ao fenol PH5, porém, a solubilidade equilibrada e moderada energia de HOMO elevou sua reatividade e, conseqüentemente, seus rendimento, conforme visto em PH2.

Tabela 15. Resultados dos coeficientes de energia contribuintes ao orbital HOMO.

	Estrutura	Átomo	Orbital	Coeficiente
PH1		C1	PY	-0,00615
		C2	DYZ	-0,02402
		C3	PZ	0,24465
		C4	PZ	-0,24465
		C5	PZ	-0,19150
		C6	PZ	0,19150
PH2		C1	PY	-0,17499
		C2	PY	0,29122
		C3	PY	-0,04771
		C4	PY	-0,23226
		C5	PY	0,04863
		C6	PY	0,12411
PH3		C1	PZ	-0,17594
		C2	PZ	0,25599
		C3	PZ	-0,25597
		C4	PZ	0,02376
		C5	PZ	0,17596
		C6	PZ	-0,03217
PH4		C1	PZ	0,09286
		C2	DYZ	-0,02177
		C3	PZ	-0,16150
		C4	PZ	0,25243
		C5	PZ	0,18103
		C6	PZ	-0,20233
PH5		C1	PZ	-0,02842
		C2	PZ	0,09810
		C3	PZ	-0,19171
		C4	PZ	0,15765
		C5	PZ	0,23585
		C6	PZ	-0,24838
PH6		C1	PZ	-0,08994
		C2	DYZ	-0,02771
		C3	PZ	0,17806
		C4	PZ	-0,21719
		C5	PZ	0,20279
		C6	PZ	0,22770
PH7		C1	DXY	-0,02008
		C2	DXY	-0,03339
		C3	PY	0,16546
		C4	PY	-0,16546
		C5	PY	-0,27388
		C6	PZ	0,27388

Por fim, a substância PH6 apresentou as maiores contribuições nos dois carbonos hidroxilados, o que sugere menor capacidade de substituição eletrofílica aromática em relação aos outros fenóis. No entanto, vale ressaltar que as posições não hidroxiladas do fenol PH6 não estão impedidas de sofrerem substituições eletrofílica aromática embora, de acordo com os cálculos, as condições energéticas não favoreçam. Isso explica o baixo rendimento obtido.

## 5. CONCLUSÕES

Todos os fenóis foram capazes de reagir com os reagentes utilizados e formaram cumarinas com diferentes rendimentos. A metodologia empregada é de fácil operação e utiliza o reagente como solvente da reação, reduzindo o custo com material químico.

A utilização de ferramentas de modelagem molecular computacional possibilitou a investigação das propriedades físico-químicas das substâncias utilizadas nas reações de forma satisfatória. Os resultados obtidos puderam ser relacionados com os rendimentos obtidos nas sínteses, fornecendo subsídios para um maior entendimento do comportamento dos fenóis nas reações.

As propriedades de solubilidade, vista pelo log P, pelas cargas atômicas e pelas energias dos orbitais HOMO, têm maiores influências sobre a reatividade dos fenóis na metodologia de síntese utilizada.

A ausência de solvente na reação faz com que os reagentes usados, tanto o éster como o ácido, atuem nas duas funções. Dessa forma, a proximidade dos valores de log P dos fenóis com os dos reagentes (ReA: 1,500 e ReB: 0,500) sugere maior solubilidade no meio e maior possibilidade de reação.

As cargas atômicas são importantes na etapa de substituição eletrofílica e lactonização, sendo esta etapa mais favorecida quando cargas fortemente negativas se encontram nas posições *orto* à hidroxila. A disposição das hidroxilas em *meta*, observado em PH1, PH2, PH5 e PH7, auxilia na reatividade dos mesmos ao aumentar as cargas atômicas e os coeficientes nos carbonos em *orto* aos grupos substituintes. A disposição em *orto*, observado em PH3, PH4 e PH6, diminui essas propriedades, porém as cargas negativas possibilitam a reação nos mesmos.

Os fenóis trihidroxilados se mostraram melhores reagentes em presença do ácido, o que se conclui que suas interações foram mais efetivas devido às possibilidades de desprotonação das substâncias.

A presença de substituintes alcóxi aumentou a reatividade dos fenóis, o que pode ser atribuído ao aumento da solubilidade nos reagentes.

A análise do mecanismo auxiliou na descrição mais detalhada das etapas em termos de energias.



De acordo com os valores obtidos das propriedades a reação, a primeira etapa do mecanismo, que envolve a desaromatização e a formação de ligação carbono-carbono, ocorrem para todos os fenóis. Ao observar as diferenças energéticas observadas entre os fenóis PH2 e PH6 para a segunda etapa, é possível concluir que a diferença nos rendimentos obtidos, portanto, deve estar associada à segunda etapa da reação, a lactonização.

De forma geral, este trabalho possibilitou estudar as energias e propriedades químicas dos fenóis, realizar um mapeamento da reação de formação de cumarinas sem substituintes no anel pirona de forma, identificar qual padrão de substituição de fenóis é mais efetivo na primeira etapa e compreender que a segunda etapa influencia nos rendimentos das sínteses.

## 6. REFERÊNCIAS

- Alkorta, I., Villar, H. O. (1992) Quantum mechanical parametrization of a conformationally dependent hydrophobic index. *International Journal of Quantum Chemistry*. 44: 203-218.
- Alliger, N. L., Yuh, Y. H., Lii, J. (1989) Molecular Mechanis. The MM3 Force Field for Hydrocarbons. *Journal of The American Chemical Society*, 11(23): 8551-8566.
- Atkins, P.; Paula, J. (2004) *Físico-Química*. Sétima. ed. São Paulo, Brasil: LTC, 300p.
- Barreiro, E., Rodrigues, C. R. (1997) Modelagem Molecular: Uma Ferramenta para o Planejamento Racional de Fármacos em Química Medicinal. *Química Nova*, 20(1): 1-11.
- Brahmachari, G. (2015) Room temperature one-pot green synthesis of coumarin-3-carboxylic acids in water: a practical method for the large-scale synthesis. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 3(9): 2350-2358.
- Cramer, C. J. (2002) *Essential of Computational Chemistry: Theories and Models*. West Sussex, England: John Wiley & Sons Ltd., 243p.
- Cruz, H. R. C. (2013) *Conjunto de Bases Gaussianas Universal para Átomos de Rb Até Xe*. Dissertação (Mestrado em Física) Vitória - ES, Universidade Federal do Espírito Santo - UFES, 80p.
- Curini, M., Epifano, F., Maltese, F., Marcotullio, M. C., Gonzales, S. P. (2003) Synthesis of collinin, na antiviral coumarin. *Australian Journal of Chemistry*, 56: 59-60.
- Davidson, E. R., Feller, D. (1986) Basis Set Selection for Molecular Calculations. *Chemical Reviews*, 86: 681-696.
- Desyanyk, O., Psezolkowski, L., Thorwirth, S., Krygowski, T. M., Kisiel, Z (2005) The rotational spectra, electric dipole moments and molecular structures of anisole and benzaldehyde. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 7: 1708-1715.
- Dewick, P. M. (2002) *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*. School of Pharmaceutical Sciences University of Nottingham, UK. 2<sup>a</sup> Ed., 515p.
- Eisberg, R., Resnick, R. (1979) *Física Quântica. Átomos, Moléculas, Sólidos, Núcleos e Partículas*. [S.l.]: Elsevier Ltda, 928p.
- Estévez-Braun, A., González, A. G. (1997) Coumarins. *Natural Product Reports*, 14: 465-475.
- Foresman, J. B., Frisch, A. (1996). *Exploring Chemistry with Eletronic Structure Methods*. Pittsburg, USA: Gaussian Inc., 218p.

Freitas, L. C. G. (1998) Prêmio Nobel de Química 1998. *Química Nova na Escola*, 8: 3-6.

Gangadasu, B., Narender, P., Raju, B. C., Rao, V. J. (2004) ZrCl<sub>4</sub> catalysed solvent free synthesis of coumarins. *Journal of Chemical Research*, 7: 480-481.

Ghose, A., Pritchett, A., Crippen, G. M. (1988) Atomic physicochemical parameters for three dimensional structure directed quantitative structure-activity relationships III: modeling hydrophobic interactions. *Journal of Computational Chemistry*, 9(1): 80-90.

Gorbitz, C. H., Kaboli, M., Read, M. L., Vestli, K. (2008) Benzene-1,3,5-triol at 105 K. *Acta Crystallographica, Section E*, 64: 2023, supplementary materials.

Gueogjian, K. (2011) *Funcionalização de cumarinas via reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura de sais de organotrifluoroboratos de potássio*. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas. São Paulo - SP, Universidade de São Paulo, USP, 151p.

Halland, N., Hansen, T., Jorgensen, K. A. (2003) Organocatalytic asymmetric michael reaction of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds and  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones—a highly atom-economic catalytic one-step formation of optically active warfarin anticoagulant. *Angew. Chem. Int.*, 42: 4955-4957.

He, X., Shang, Y., Zhou, Y., Yu, Z., Han, G., Jin, W., Chen, J. (2014) Synthesis of coumarin-3-carboxylic ester via FeCl<sub>3</sub>-catalyzed multicomponent reaction of salicylaldehydes, meldrum's acid and alcohols. *Tetrahedron*, 71(5): 863-868.

Hehre, W. J. (2003) *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine, USA: Wavefunctions Inc, 796.

Hinchliffe, A. (2003) *Molecular Modelling for Beginners*. West Sussex, England: [s.n.], 428p.

Ivanov, I. C., Manolov, I., Alexandrova, L. A. (1990) New efficient catalysts in the synthesis of warfarin and acenocoumarol. *Archiv der Pharmazie*, 323(8): 521-522.

Jain, P. K., Joshi, H. (2012) Coumarin: chemical and pharmacological profile. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(06): 236-240.

Jensen, F. (2006) *Introduction to Computational Chemistry*. 2<sup>o</sup>. ed. [S.I.]: Jhon Wiley & Sons, Ltd, 624p.

Kalita, P., Kumar, R. (2011) Solvent-free coumarin synthesis via Pechmann reaction using solid catalysts. *Microporous Mesoporous Mater.*, 149: 1–9.

Kantola, A, Villar, H. O., Loew, G. H. (1991) Atom based parametrization for a conformationally dependent hydrophobic index. *Journal of Computational Chemistry*, 12(6): 681-689.

Kumar, A., Gupta, M. K., Kumar, M. (2011) An efficient non-ionic surfactant catalyzed multicomponent synthesis of novel benzylamino coumarin derivative via Mannich type reaction in aqueous media. *Tetrahedron Lettres*, 52: 4521–4525.

Lake, B. G. (1999) Coumarin Metabolism, Toxicity and Carcinogenicity: Relevance for Human Risk Assessment. *Food and Chemical Toxicology*, 37: 423-453.

Leach, A. R. (2001) *Molecular Modelling, principles and application*. 2nd. Ed. Edinburgh Gate, England, 773p.

Li, J. J. (2006) *Name reactions a collection of detailed reaction mechanisms*. 3th expanded edition, Springer: Michigan - USA. 670p.

Lima, N. (2008) Varfarina: uma revisão baseada na evidência das interações alimentares e medicamentosas. *Revista Portuguesa Clínica Geral*, 24: 475-482.

Magiatis, P., Melliou, E., Skaltsounis, A., Mitaku, S., Léonce, S., Renard, P., Pierré, A., Atassi, G. (1998) Synthesis and Cytotoxic Activity of Pyranocoumarins of the Seselin and Xanthyletin Series. *Journal of Natural Products*, 61: 982-986.

Moller, C., Plesset, M. S. (1934) Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Physical Review*, 46(1): 618-622.

Monteiro, V. de F. F. (1999). *Estudo Fitoquímico de Brosimum gaudauchaudii Trécul (Moraceae)*. Dissertação (Mestrado em Produção Vegetal), Universidade Estadual do Norte Fluminense – UENF, Campos dos Goytacazes - RJ, 164p.

Morgon, N. H., Custodio, R. (1995) Teoria do Funcional de Densidade. *Química Nova*, 18(1) 44-56.

Mueller, M. (2002) *Fundamentals of Quantum Chemistry. Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computations*. New York, USA: Kluwer Academic Publishers, 265p.

Muri, E. M. F., Sposito, M. M. De M., Metsavaht, L. (2010) Farmacologia de drogas vasoativas. *Revista Acta Fisiátrica*, 17(1): 22 – 27.

Murray, R. D. H. (1997) Naturally occurring plant coumarins. *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, 72: 1-119.

Namba, A. M., Silva, V. B. D., Silva, C. H. T. P. D. (2008) Dinâmica Molecular: Teoria e Aplicações em Planejamento de Fármacos. *Eclética Química*, 33(4): 13-23.

Nevins, N., Chen, K., Allinger, N. L. (1995) Molecular Mechanics (MM4) Calculations on Alkenes. *Journal of Computational Chemistry*, 17(5 & 6): 669-694.

Patel, D., Patel, N., Kumari, P., Patel, N. (2011) Synthesis and Characterization of Some New Azetidin-2-ones Containing Coumarin Moiety and Their Antimicrobial Study. *International Journal of Chemical*, 3: 117-123.

Ramachandran, K. I., Deepa, G., Namboori, K. (2008) *Computational Chemistry and Molecular Modeling: Principles and Applications*. Coimbatore, India: Springer, 405.

Rashid, R. A. (2012) A simple and ecofriendly synthesis of coumarins. *Golden Research Thoughts*, 2(3): 1-5.

Redhu, S.; Jindal, A. (2013) Molecular Modelling: A New Scaffold for Drug Design. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, v. 5, n. 1, p. 5-8.

Rocha, W. R. (2001) Interações Intermoleculares. *Cadernos temáticos de química nova na escola*.4: 31-36.

Sangster, J. (1989) Octanol-water partition coefficients of simple organic compounds. *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, 18(3): 1111-1120

Sant'anna, C. M. R. (2001) Glossário de Termos Usados no Planejamento de Fármacos (Recomendações da IUPAC para 1997). *Química Nova*, n. 4.

Sant'anna, C. M. R. (2009) Métodos de Modelagem Molecular para Estudo e Planejamento de Compostos Bioativos: Uma Introdução. *Revista Virtual de Química*, 1(1): 49-57.

Santos, C. B. R. Dos, Lobato, C. C., Sousa, M. A. C. De, Macedo, W. J. Da C., Carvalho, J. C. T. (2014) Molecular modeling: origin, fundamental concepts and applications using structure-activity relationship and quantitative structure-activity Relationship. *Reviews In Theoretical Science*. 2(2): 1-25.

Santos, H. F. D. (2001) O Conceito da Modelagem Molecular. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, n. 4.

Santos, R. D. (2011) *Estudo Teórico dos Mecanismos das Reações de Formação de Sulfonilidrazonas e Azinas e Relações de Estrutura-Atividade de Chalconas com Potencial Antiinflamatório*. Tese (Doutorado em Química) - Florianópolis - SC, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, 149p.

Smith, M. B., March, J. (2007) *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure*, 6<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons Inc. New Jersey - USA, 2374p.

Silva, M. V. D. (2012) *Modelagem Molecular Aplicada a Reações de Produção do Biodiesel*. Tese (Mestrado em ) - Uberlândia - MG, Universidade Federal de Uberlândia - UFU, 94p.

Souza, S. M. de. (2005) *Atividade Antibacteriana de Cumarinas Naturais e Derivados*. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade Federal De Santa Catarina-UFSC, Florianópolis-SC, 94p.

Slater, J. C. (1931) Molecular Energy Levels and Valence Bonds. *Physical Reviews*, 38(6): 1109.

Smith, M., B., March, J. (2007) *March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure*. 6ª edição, Wiley: New York - USA, 2374p.

Solomons, T. C.; Fryhle, C. B. (2001) *Química Orgânica*. Sétima. ed. Rio de Janeiro: LTC, v. 1, 645p.

Stefani, R.; Nascimento, P. G. B. D.; Costa, F. B. D. (2007) Elucidação Estrutural de Substâncias Orgânicas com Auxílio de Computador: Evoluções Recentes. *Química Nova*, v. 30, n. 5, p. 1347-1356,.

Vahabi, V., Hatamjafari, F. (2014) Microwave assisted convenient one-pot synthesis of coumarin derivatives via Pechmann condensation catalyzed by FeF<sub>3</sub> under solvent-free conditions and antimicrobial activities of the products. *Molecules*, 19: 13093-13103.

Ventura, T. L. B., Silva, D. R. C., Lassounskaia, E., Maria, E. J., Muzitano, M. F., Oliveira, R. R. de. (2015) Coumarine analogues with antimycobacterial and immunomodulatory activity. *Current Bioactive Compounds*, 11: 109-115.

Venugopala, K. N., Rashmi, V., Odhav, B. (2013) Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. *Biomed Research International*, 2013: 963248.

Vieira, D. (2010) *Correção de auto-interação na teoria do funcional da densidade: investigação em modelos de sistemas de muitos corpos*. Tese (Doutorado em Ciências). São Carlos - SP, Universidade de São Paulo - USP, 173p.

Yadav, P.; Purohit, N. V. (2011) Synthesis and antibacterial action of some new isocoumarin derivatives. *Der Pharma. Chemica*, 3(3): 189-199.

Zaramello, L. (2002) Estudo Teórico do Mecanismo de Transesterificação de Triglicerídeos de Cadeia Curta Catalisada por Ácido. Tese (Mestrado em Química). Florianópolis - SC, Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC, 85p.

## **CAPÍTULO 2**

### **ESTUDO E DESENVOLVIMENTO DE UMA ROTA PARA A SÍNTESE DE BETA- HIDROXIENDURACIDIDINA**

## 7. INTRODUÇÃO

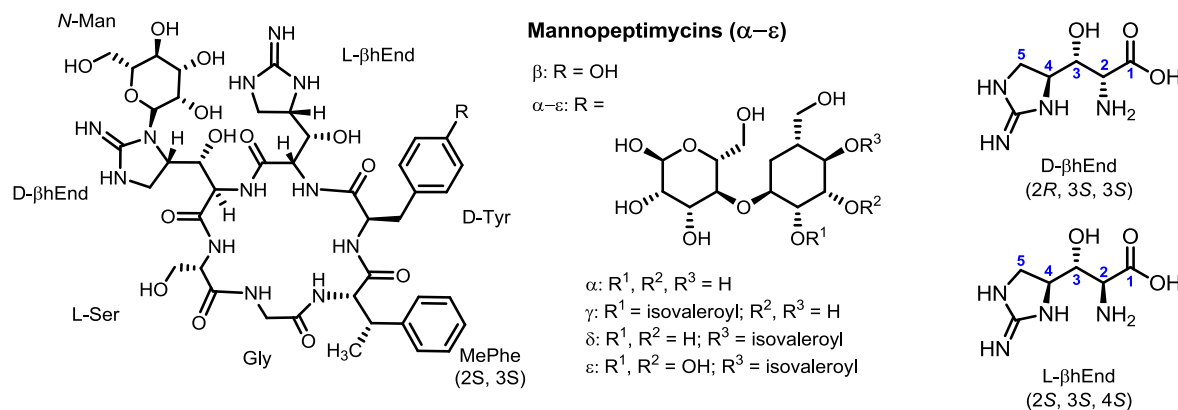
Nas últimas décadas, o surgimento de bactérias resistentes aos antibióticos clássicos tornou-se um dos principais problemas mundiais, especialmente em relação ao aumento do número de casos de infecção hospitalar. Nesse contexto, a bactéria *Staphylococcus aureus*, pertencente ao grupo dos cocos gram-positivos que faz parte da microbiota humana, é responsável pela maioria dos casos de infecções hospitalares, devido a sua enorme capacidade de adaptação e resistência. Entre as cepas bacterianas dessa espécie, 95% são resistentes ao fármaco penicilina e mais de 60% são resistentes ao fármaco meticilina, o que reduz o arsenal terapêutico. Entre os antibióticos de última geração, a Vancomicina e a Teicoplanina, duas estruturas relacionadas às glicopeptídeos, são consideradas como as últimas alternativas para o tratamento de *S. aureus* resistentes à meticilina, entretanto, algumas bactérias resistentes à vancomicina vêm emergindo ultimamente, estimulando a corrida por novos fármacos antibióticos (Breithaupt, 1999, Klevens *et al*, 2007, Ginzburg, 2000, Marchese, 2000).

Como estratégia para obtenção de novos fármacos se faz necessário o estudo do mecanismo de defesa dessas cepas resistentes, a fim de se compreender a interação entre o antibiótico, sítio ativo e mecanismo de resistência e, conseqüentemente, desenvolver novos fármacos mais eficientes e seletivos.

As manopeptimicinas, isoladas pela primeira vez de *Streptomyces hygroscopicus* em 1950 e estruturas completamente caracterizadas em 2002, exibem atividade antibiótica frente às bactérias do gênero *Staphylococcus* e *Enterococcus* resistentes a meticilina e vancomicina. Estudos mostram que o mecanismo de ação dessa classe de substâncias não está relacionado com a interação com o DNA e nem com a síntese de proteínas, mas com a inibição da transglicosilação, etapa de síntese de peptidoglicanos essenciais para a parede celular que conferem a resistência bacteriana. (Singh *et al*, 2003; Ruzin *et al*, 2004).

As estruturas das manopeptimicinas são formadas por seis aminoácidos: tirosina, metilfenilalanina, glicina, serina, *L*- e *D*-β-hidroxienduracididina. A diferença entre as cinco manopeptimicinas, isoladas de *Streptomyces hygroscopicus*, está no grupo substituinte presente na unidade de di-manose e da tirosina (Figura 36, página 64). (He *et al*, 2002; Singh *et al*, 2003).



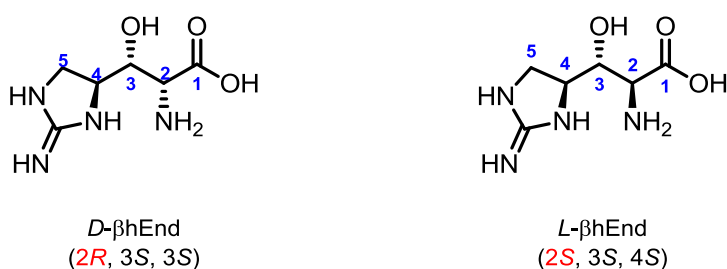


**Figura 36.** Estrutura da mannopeptimicinas  $\alpha$ - $\epsilon$  e os dois isomeros de  $\beta$ -hidroxienduracidinas.

### 7.1. Síntese de análogos à mannopeptimicinas.

Estudos revelaram que a chave principal para a síntese dessas macromoléculas é a construção das  $\beta$ -hidroxienduracidinas ( $\beta$ hEnd), substâncias que não estão disponíveis naturalmente e são essenciais para a boa atividade biológica das mannopeptimicina (Wanget *al*, 2004; Fischeret *al*, 2014).

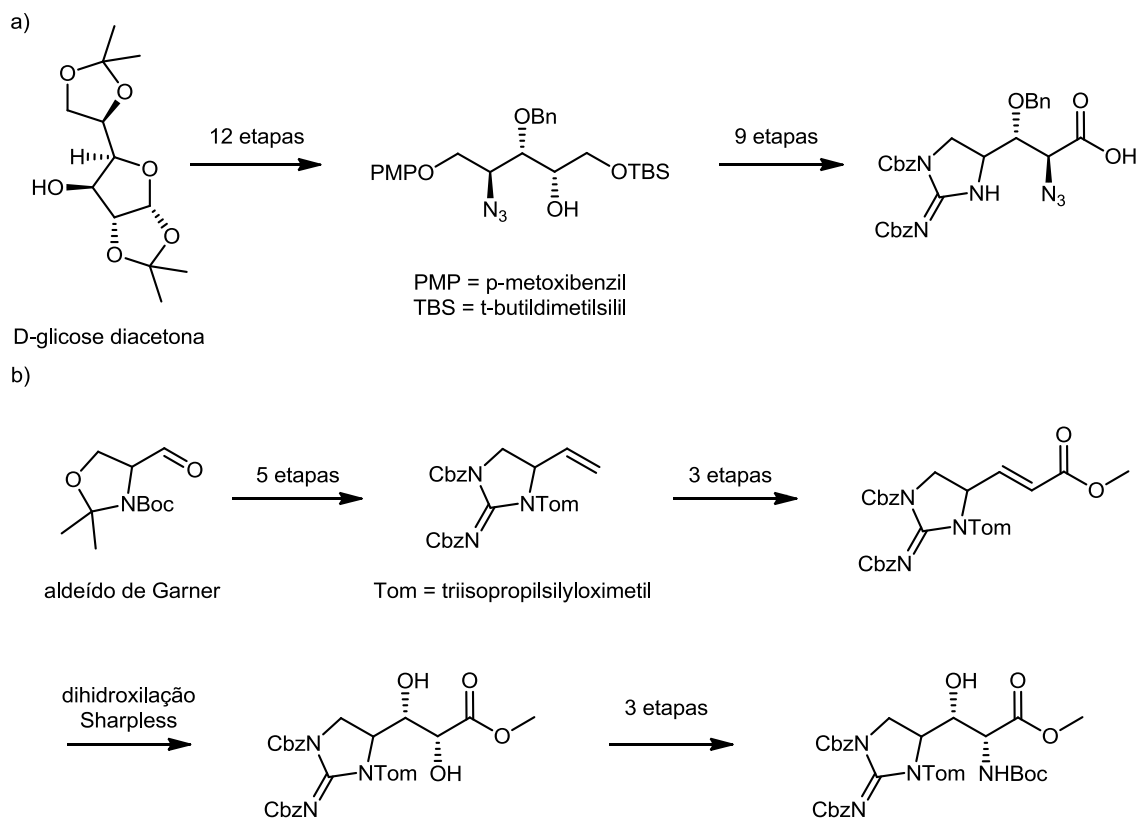
Os dois diastereoisomeros *L*- e *D*- $\beta$ hEnd, encontrados nas mannopeptimicinas, são  $\alpha$ -ácidos aminados lineares distintos ente si somente pela estequiometria no carbono C-2, hidroxilados no carbono C-3 e possuem raro anel guanidina de cinco membros nos carbonos C-4 e C-5 (Figura 37).



**Figura 37.** Estrutura dos dois isomeros de  $\beta$ -hidroxienduracidinas.

Essa estrutura peculiar, com dois estereocentros, faz da sua síntese um desafio na área química. As primeiras sínteses foram realizadas por Schworer e Oberthur em 2009, através da transformação de diacetonas glicose e por Olivier e

Van Nieuwenhze em 2002, que utilizaram o aldeído de Garner como material de partida (Figura 38) (Schworer & Oberthur, 2009; Olivier & Nieuwenhze, 2010).

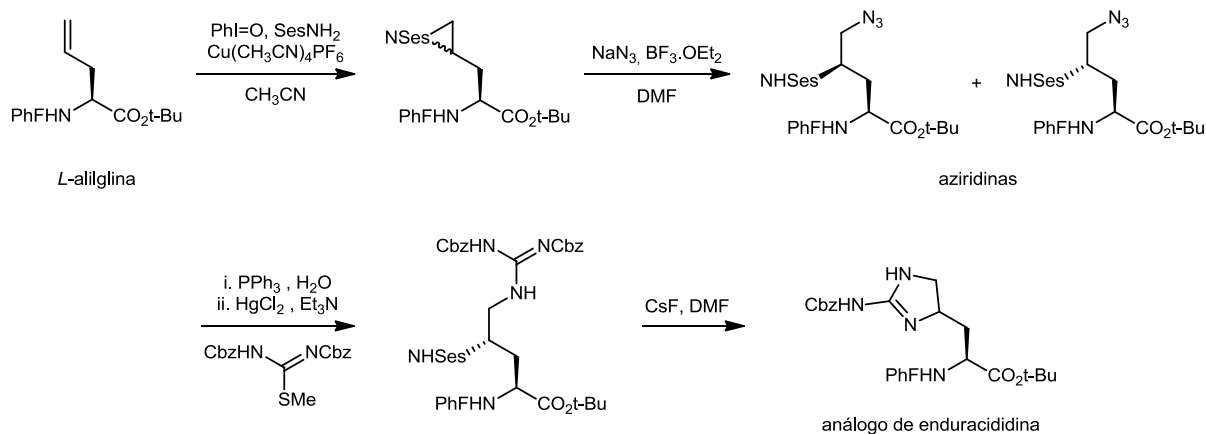


**Figura 38.** Síntese de a) Schworer e Oberthur e b) Olivier e Van Nieuwenhze.

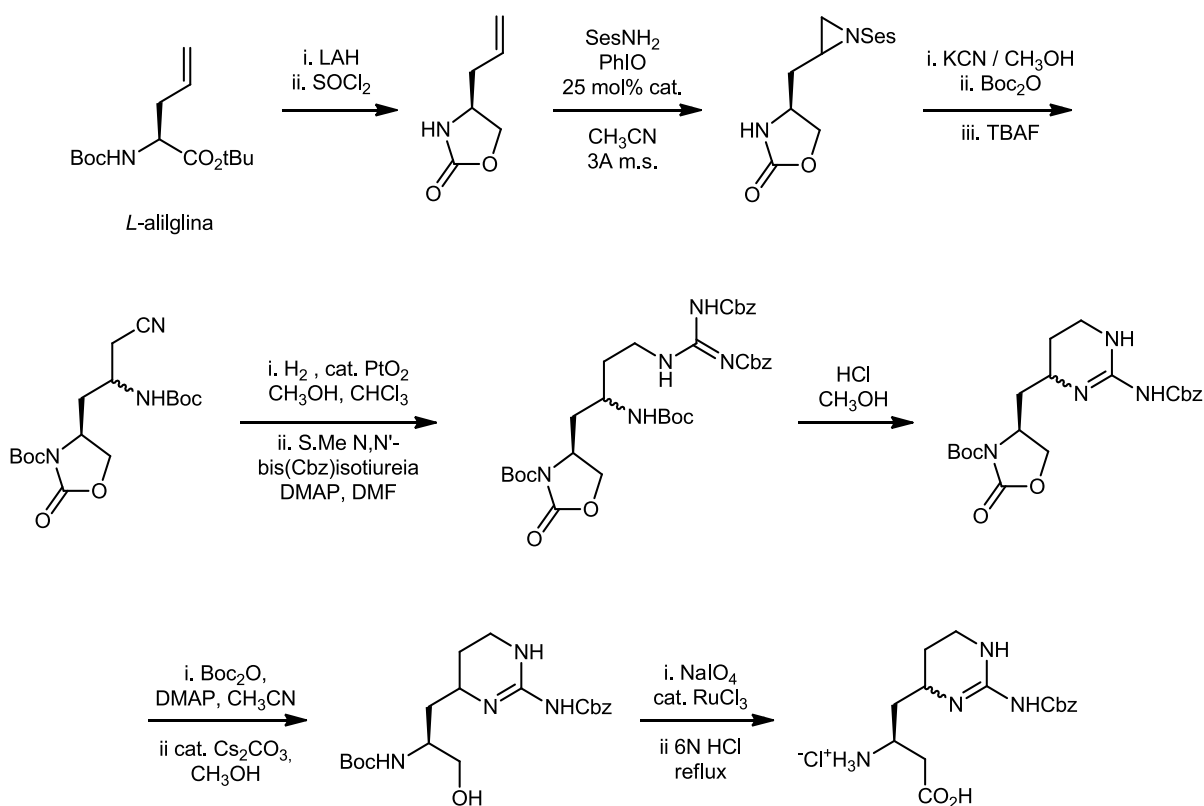
A utilização de derivados da alilglicina, via aziridinação, a fim de se obter guanidinas cíclicas e, posteriormente, estruturas análogas da  $\beta$ hEnd, abrem novas perspectivas de síntese dessas moléculas. Duas reações são relatadas, uma catalisada por cobre, em *one-pot* e a outra reação é mediada por iminoiodo. A primeira reação (Figura 39, página 66) mostrou um baixo rendimento na formação do anel guanidínico de cinco membros, além de formação de diastereoisômeros da estrutura principal, que não foram resolvidos. A outra reação (Figura 40, página 66) foi mais eficiente quanto à formação do anel guanidínico de seis membros e mostrou um alto rendimento dos análogos de enduracidinas (Sanière *et al*, 2004, Benhoud *et al*, 2009).

Estudos mostram que as guanidinas cíclicas podem ser preparadas eficientemente pela inversão de polaridade de sais de haletos, mediados por iodo

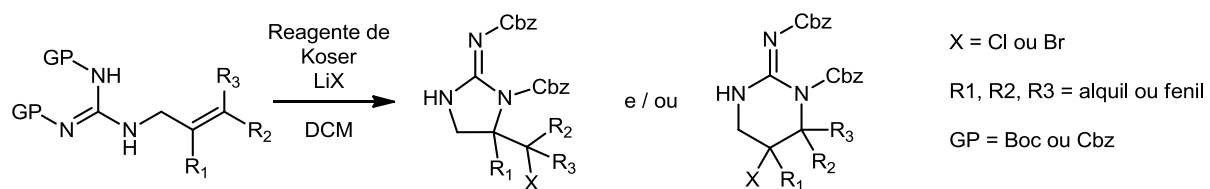
III(Figura 41). Essas reações, regioseletivas e com alto rendimento, é considerada como peça vital para a síntese dos derivados das enduracididinas(Daniel *et al*, 2014).



**Figura 39.** Síntese de análogos de enduracididinas via aziridação de derivados aliglicina catalisada por cobre.



**Figura 40.** Síntese de derivados guanidinas via aziridação de aliglicinas mediado por iminoiodo.



**Figura 41.** Síntese de anéis guanidina via inversão de polaridade de sais de haletos mediado por iodo III.

## 8. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

### 8.1. Geral

Obter novas substâncias contendo anel heterocíclico guanidina de cinco membros por reações enantiosseletivas, com bons rendimentos globais e acessíveis para a síntese das  $\beta$ -hidroxienduracididinas.

### 8.2. Específicos

- Utilizaro aminoácido *L*-serina como material de partida simples e encontrado comercialmente. O plano de síntese foi estipulado previamente, consistindo em etapas de proteção e inserção de átomos para construção da cadeia guanidina.
- Controlar os centros quirais para formação dos isômeros da  $\beta$ -hidroxienduracididinas nas etapas finais da síntese;
- Desenvolvera metodologia de síntese para obtenção de derivado aldeído para uso em etapa de adição Diels-alder e construção da cadeia lateral dos análogos;
- Usar de metodologias de separação, purificação de substâncias e caracterização das substâncias obtidas por técnicas espectrométricas laboratoriais.

## 9. MATERIAIS E MÉTODOS

### 9.1. Reagentes e solventes

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos de fornecedores comerciais, principalmente, Aldrich, Acros Organics e Alfa Aesar.

### 9.2. Cromatografia

Cromatografia em camada fina foi realizada em placas de alumínio com sílica gel 60F<sub>254</sub> (Merck) e visualizadas sob lâmpada de ultravioleta UVP Mineralight UVLS-28 (254 nm) e com reagentes reveladores como o 4-anisaldeído e ácido fosfomolibdico, ambos em etanol.

Cromatografia Flash foi realizada com sílica gel 60 da Merck (40-63 mm) a média pressão (300 mbar).

### 9.3. Instrumental

Os espectrogramas de massas foram obtidos com analisador de tempo de voo (ESI-MS) em espectro de massas de alta resolução (HRMS).

Espectros de LCMS foram obtidos com equipamento de separação Waters Acquity-TQD, coluna de HSS C18, 1,8µm, com detecção com lâmpada PDA 300nm.

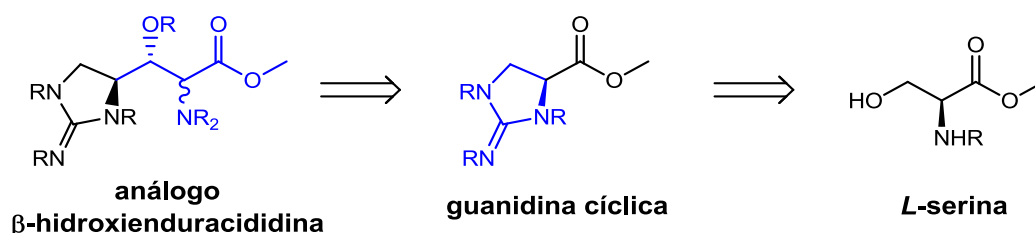
Espectros de infravermelho foram registrados no espectrômetro PerkinElmer Spectrum BX FT-IR.

Espectros de RMN para hidrogênio (<sup>1</sup>H) e carbono (<sup>13</sup>C) foram registrados no espectrômetro da Bruker: Avance 300 MHz (QNPd13C, 31P, 19Fprobe ou Dual 13C probe) e Avance 500 MHz (BB0dATM probe ou BBIdATM probe). RMN para Carbono (<sup>13</sup>C) os espectros foram registrados a 125 ou 75 MHz, usando o modo de banda larga dissociado com as multiplicidades obtidas usando sequencia DEPT.

As análises de RMN foram feitas nos solventesdeuterados clorofórmio (CDCl<sub>3</sub>), metanol (CD<sub>3</sub>OD) ou acetonitrila (CD<sub>3</sub>CN), os sinais químicos (δ) foram descritos em parte por milhão (ppm) e usado a referência do CDCl<sub>3</sub> (<sup>1</sup>H: 7,26; <sup>13</sup>C: 77,16), CD<sub>3</sub>OD (<sup>1</sup>H: 3,31; <sup>13</sup>C: 49,00) e do CD<sub>3</sub>CN (<sup>1</sup>H: 1,94; <sup>13</sup>C: 118,26 e 1,39). As seguintes abreviações foram usadas para o espectro de multiplicidade de hidrogênio: s: simpleto, d: dupleto, t: tripleto, q: quarteto, m: multipleto, br: banda larga. As constantes de acoplamento (J) são descritas em Hertz (Hz).

## 10. RESULTADOS E DISCUSSÃO

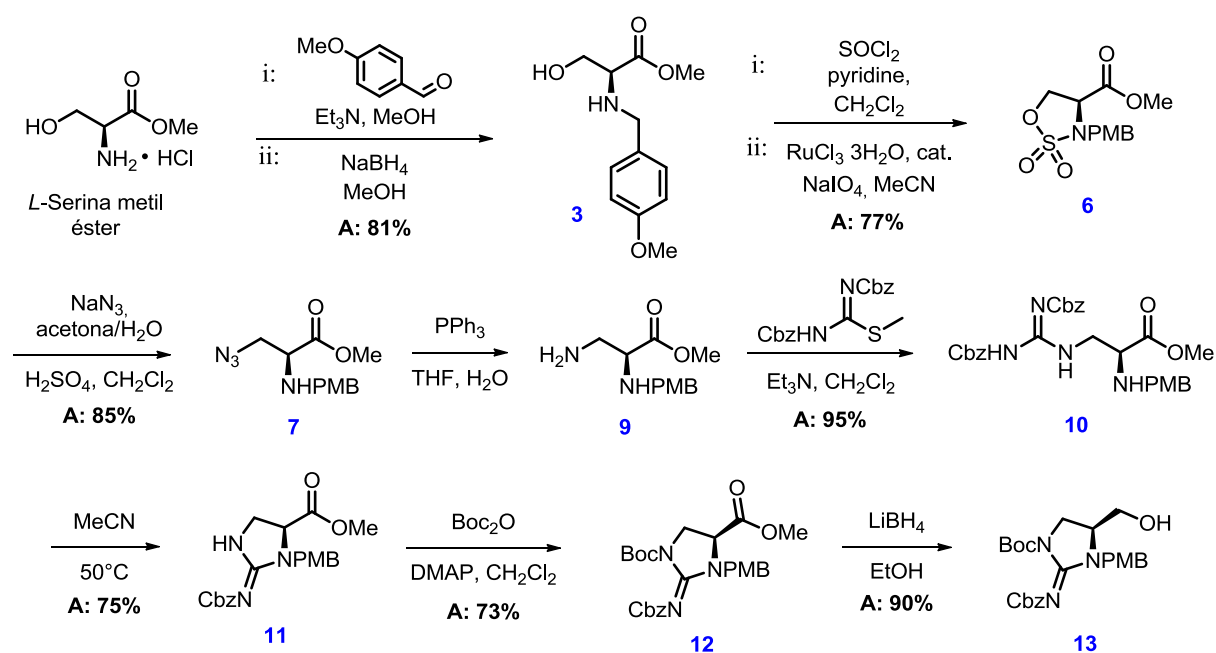
A estratégia consiste em sintetizar a estrutura da guanidina a partir do cloridrato de *L*-serina **1**, e posteriormente, construir a cadeia lateral, funcionalizada, presente  $\beta$ -hidroxienduracidinas (Figura 42).



**Figura 42.** Plano estratégico para a síntese de análogos da  $\beta$ -hidroxienduracidinas.

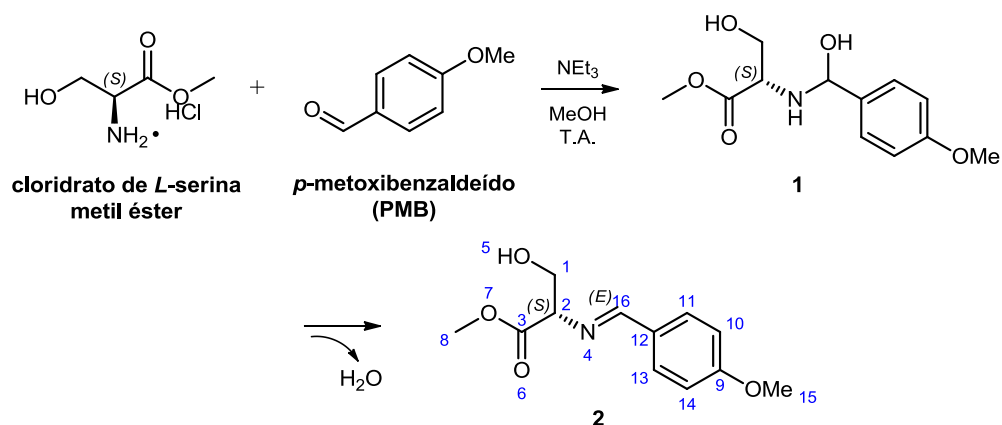
### 10.1. Plano de síntese A

Na rota de síntese (A) obteve-se a formação do derivado álcool da guanidina cíclica A1 protegida, em 10 etapas (Figura 43). Essa rota forneceu um rendimento reacional global de 31%, com a estereoquímica intacta que foi confirmado pelo valor de rotação específica  $[\alpha]_D = +45,68$ , à 20°C e  $c = 0,88$  em diclorometano.



**Figura 43.** Formação de derivado álcool da guanidina cíclica protegida a partir do cloridrato de *L*-serina metil éster.

A etapa inicial da rota A foi a proteção da porção amina da substância *L*-serina com o reagente *p*-metoxibenzaldeído (PMB) em uma reação de condensação seguida pela redução da imina formada (Figura 44). Essa escolha se deve pelo fato de o átomo de nitrogênio nas aminas primárias ser ótimo nucleófilo e, portanto, gerar reações indesejadas durante a síntese. Nessa síntese ocorreu um ataque nucleofílico da amina ao grupo carbonílico do reagente, formando o intermediário tetraédrico hemiaminal 1 e, em seguida, esse intermediário sofre desidratação gerando a imina 2. A formação do produto foi confirmada pela redução do sinal de hidrogênio aldólico em 9,91 ppm (PMB) e, concomitante, com surgimento do sinal do átomo de hidrogênio metínico em 8,32 ppm (H16), vicinal ao nitrogênio imínico N-4.

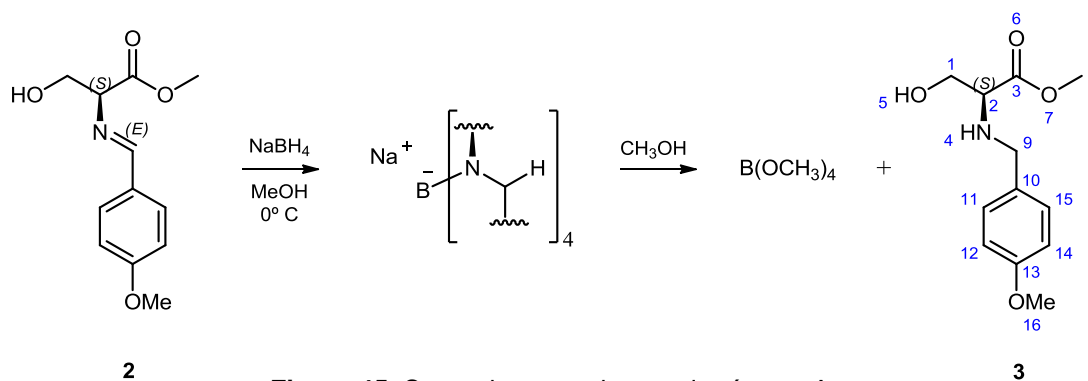


**Figura 44.** Primeira etapa da rota de síntese A.

A substância imina 2 foi reduzido com boroidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>) a fim de se obter o éster metílico da *L*-serina 3, protegido (Figura 45, página 72).

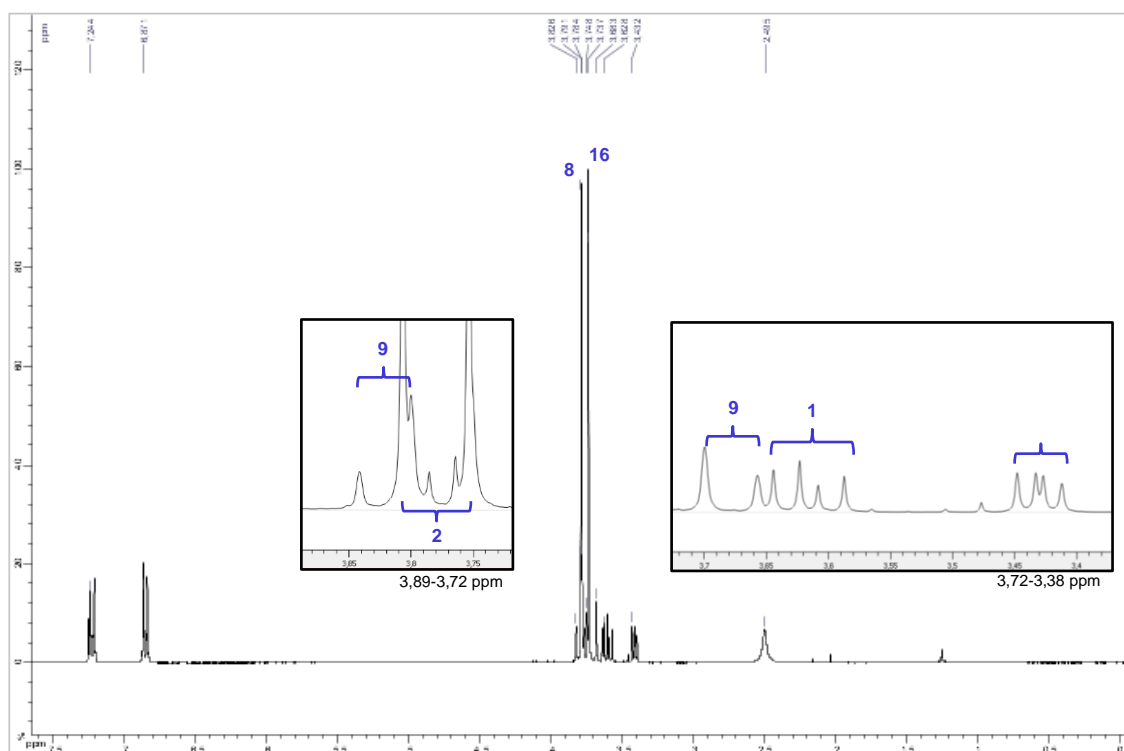
O bom rendimento dessas etapas demonstra a facilidade da reação de condensação entre grupos aminos e carbonílicos. Os dados de RMN-<sup>1</sup>H confirmaram a substância pela presença do sinal largo em 2,50 ppm referente aos dois átomos de hidrogênios dos grupos hidróxido (H-5) e amina (H-4); os dupletos em 3,83 e 3,68 ppm ( $J = 12.7$  Hz) foram atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-9, vizinhos ao grupo amina e grupo fenil; os dupletos 7,24 e 6,87 ppm indicam a presença de quatro hidrogênios metínicos aromáticos H-11, H-12, H-14 e H-15, do grupo de proteção PMB.





**Figura 45.** Segunda etapa da rota de síntese A.

Os duplo dupletos em 3,62 e 3,43 ppm de hidrogênios metilênicos H-1 e o multipletto em 3,79-3,74 ppm de hidrogênio metínico H-2 ( $J = 10,7, 6,4, 4,6$  Hz) confirmam a presença da cadeia vizinha ao grupo éster; os simpletos em 3,79 e 3,75 ppm foram atribuídos aos hidrogênios metílicos no grupo éster (H-8) e PMB (H-16) (Figura 46). Na análise de RMN- $^{13}\text{C}$ , os sinais em 62,4 e 51,5 ppm indicam a presença dos carbonos metilênicos ligados ao nitrogênio (C-9) e oxigênio (C-1), respectivamente. O sinal em 61,7 ppm foi atribuído ao átomo de carbono metínico C-2;



**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 3.

A carboxila em C-3 (C-3) pode ser identificada pelo deslocamento 173,5 ppm e pelo sinal em 52,2 ppm referente a porção metílica do éster. O sinais em 158,9 (C), 131,3 ppm (C), 129,5 (CH) e 131,3 (CH) foram atribuídos ao anel aromático *para* substituído do grupo PMB. O sinal em 55,3 ppm confirma o grupo metoxílico (C-16) ligado na posição *para* do anel aromático (Figura 47).

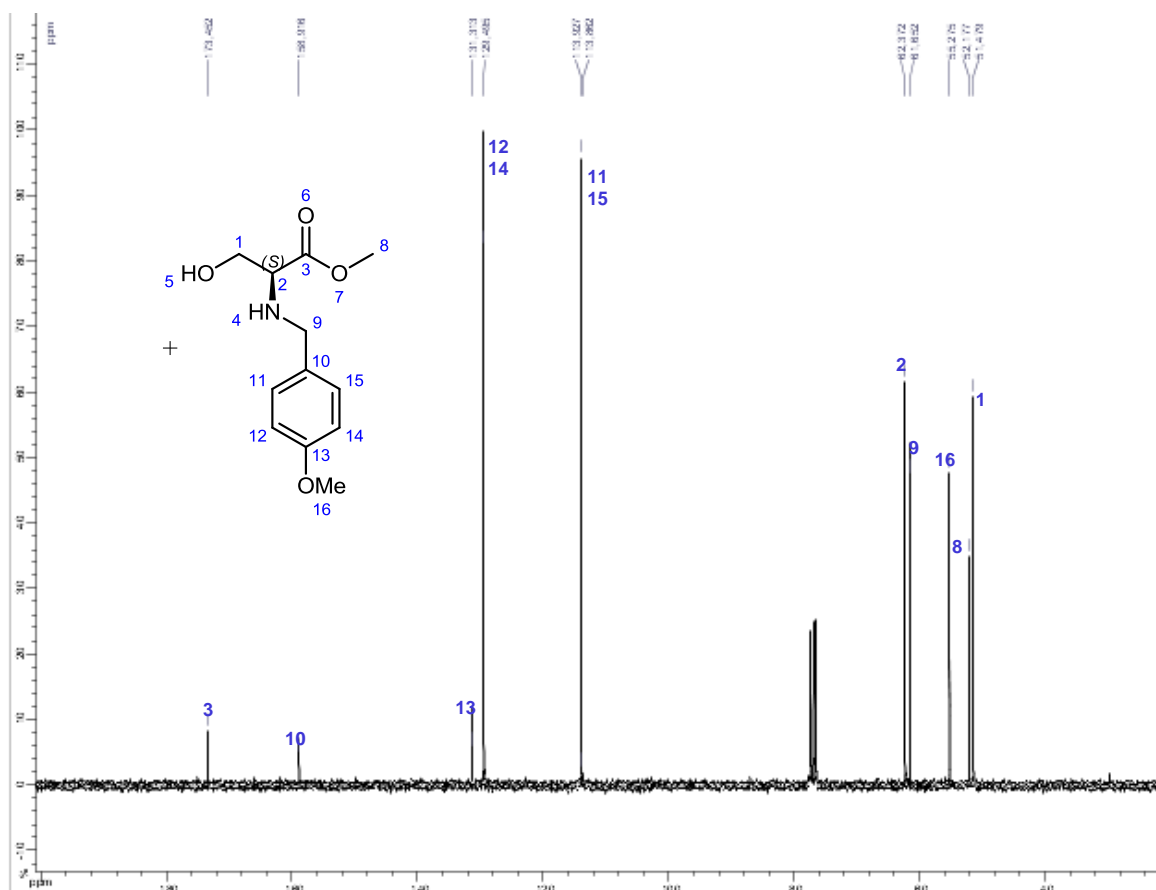


Figura 47. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 3.

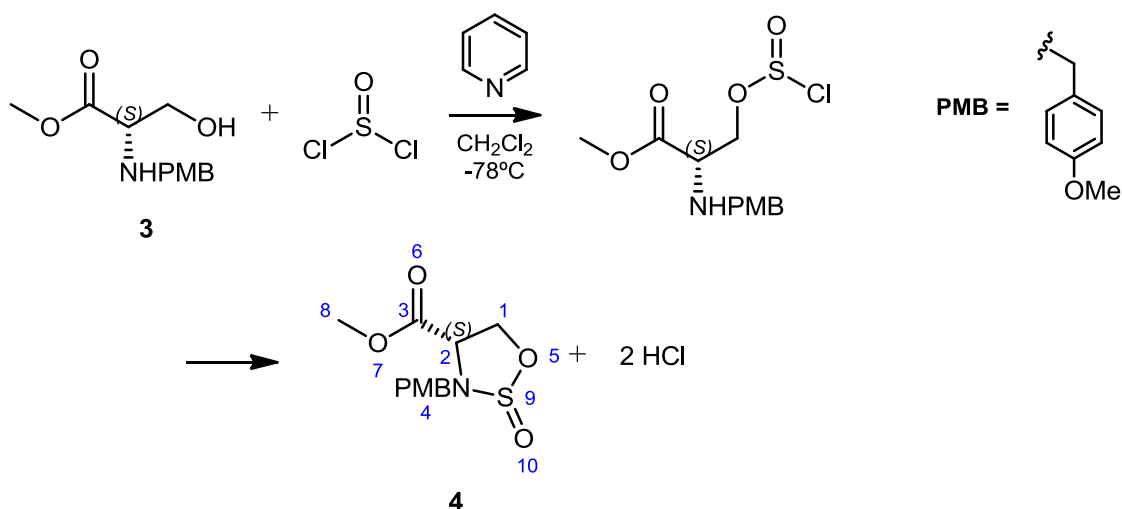
Além dos dados de RMN, o espectro de massas de alta resolução mostrou uma valor de 240,1236 m/z, compatível para íon  $[\text{M}+\text{H}]^+$  e confirma a fórmula molecular de  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_4$  para a estrutura.

Em adição, o resultado da rotação específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -30,06^\circ$  indica a retenção da estereoquímica. Esse valor pode ser comparado com o valor padrão  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -41,65^\circ$ , para o material de partida.

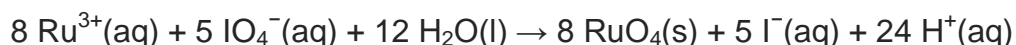
A inserção do cloreto de tionila na cadeia lateral da substância 3 teve como objetivo formar um anel oxatiazolidina dioxido de cinco membros, caracterizado pelo grupo  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{N}-$ , o que possibilitará, em um etapa futura, a troca do átomo de oxigênio do grupo álcool por um átomo de nitrogênio.

Inicialmente, a hidroxila da substância 3 se liga ao cloreto de tionila na presença de piridina. Em seguida, o átomo de nitrogênio protegido ataca o grupo sulfóxido da porção lateral da cadeia, formando a cadeia cíclica contendo o grupamento sulfóxido da substância 4 (Figura 48). Essa substância, no entanto, possui um centro estereogênico no grupo sulfóxido (Meléndez & Lubell, 2003). Para evitar a formação de isômeros devido a essa propriedade na estrutura, foi realizada uma oxidação do grupo sulfóxido ao grupo sulfonilo.

A oxidação do grupo sulfóxido foi realizada pela ação das substâncias periodato de sódio ( $\text{NaIO}_4$ ) e cloreto de rutênio III ( $\text{RuCl}_3$ ). Nessa reação o  $\text{RuCl}_3$  é transformado à tetróxido de rutênio VIII ( $\text{RuO}_4$ ) através de uma pré-oxidação pela reação com o  $\text{NaIO}_4$ .



**Figura 48.** Terceira etapa da rota de síntese A.



Uma vez oxidado, o  $\text{Ru}^{\text{VIII}}$  oxida o grupo sulfóxido ao grupo sulfona. O mecanismo envolvido nesse processo de oxidação ainda não é muito claro, porém, é proposta a formação de um intermediário cíclico de quatro membros e, em seguida,

um ataque nucleofílico libera o rutênio da estrutura formando a substância 6 (Figura 49, página 75).

Ao fim dessas etapas, obteve-se o derivado 6 como um óleo incolor com um rendimento (77%). Através dos dados espectrais de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi verificada a ausência dos sinais dos átomos de hidrogênio referentes aos grupos amina e hidroxila, presentes inicialmente na substância 5. Identificou-se uma maior definição do duplo duplete em 4,07 ppm referente ao hidrogênio metínico H-4, devido à maior rigidez da molécula e, portanto, menor interferência causada por rotação do grupo protetor PMB (Figura 50).

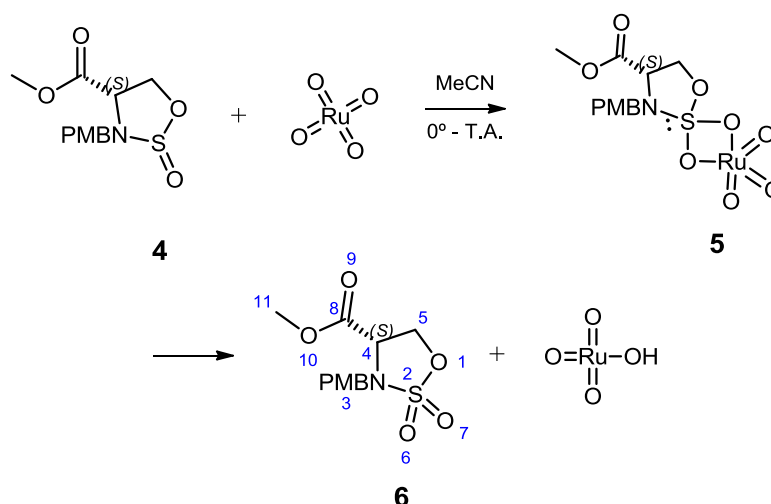


Figura 49. Quarta etapa da rota de síntese A.

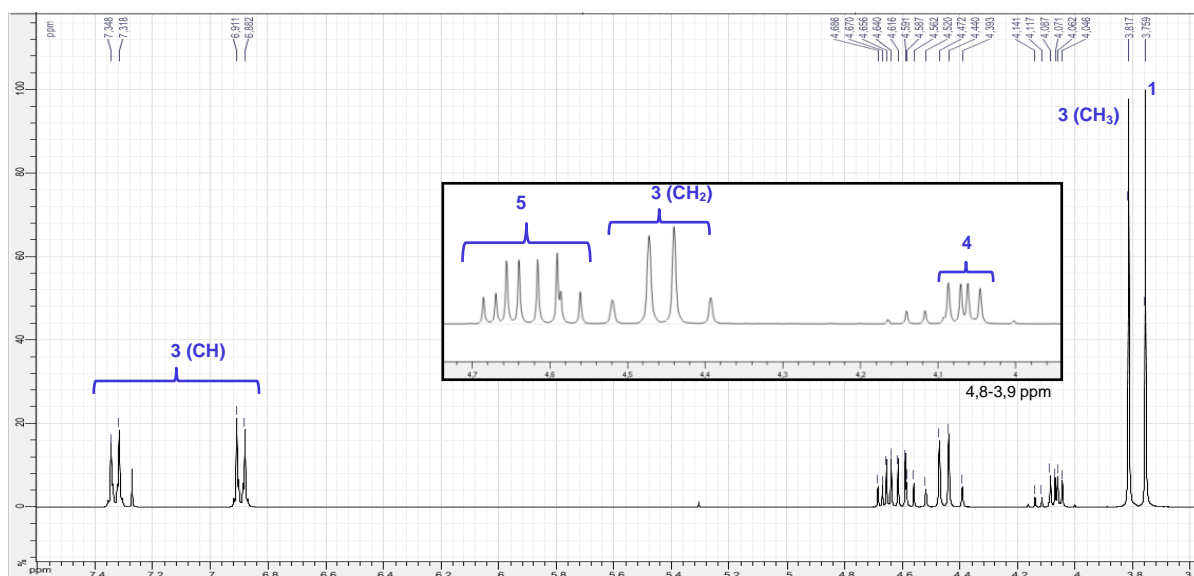


Figura 50. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 6.

Os duplo dupletos em 4,66 e 4,59 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos H5 ( $J = 8,9$  e  $4,7$  Hz) e H5' ( $J = 8,9$  e  $4,7$  Hz) e a mudança no deslocamento do carbono metilênico para 67,3 ppm confirmam a presença da cadeia cíclica (Figura 51).

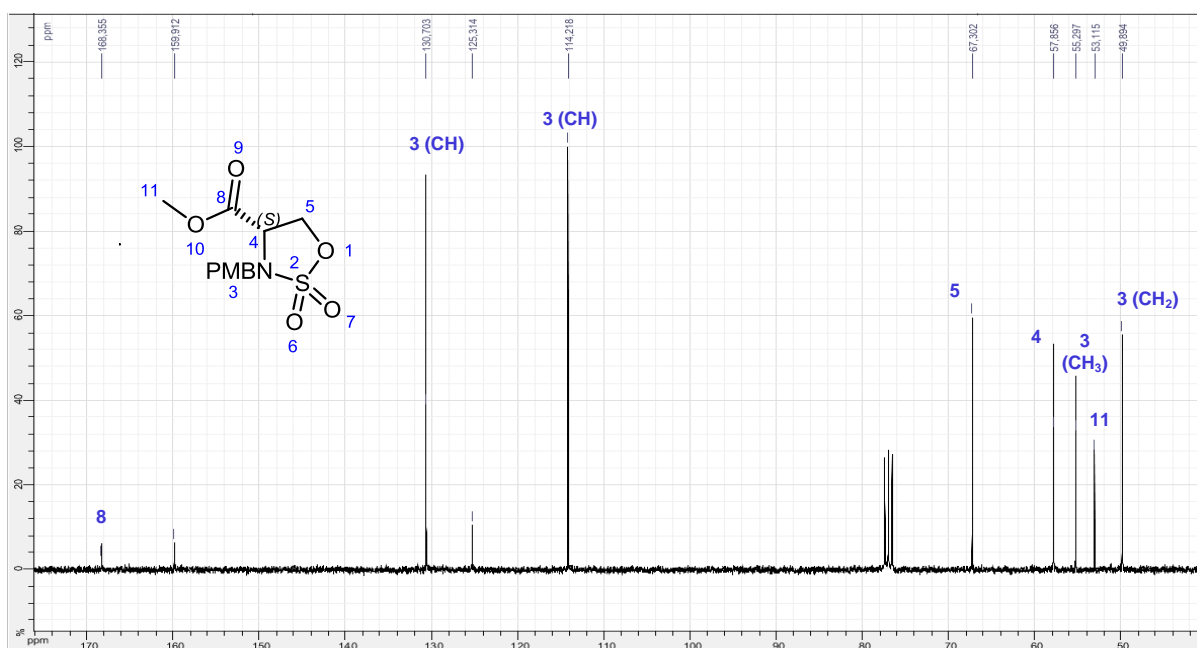


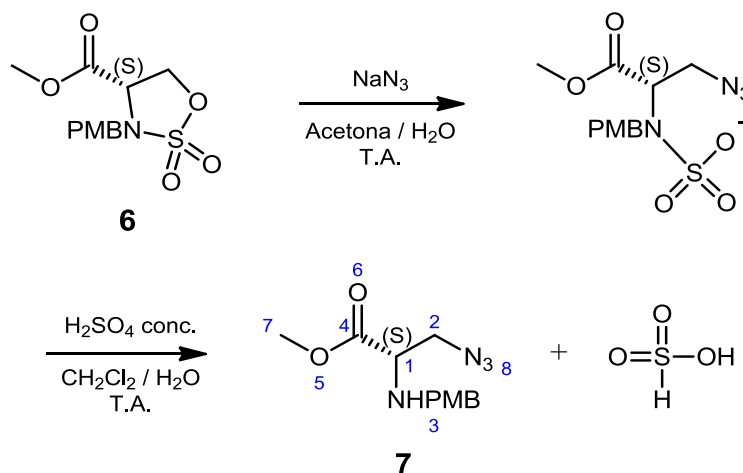
Figura 51. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 6

O resultado de HRMS apresentou o valor de 324,0502 m/z, referente ao cátion  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , confirmando a fórmula  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$  para a substância 6. A estereoquímica da substância se manteve inalterada observada pelo valor de rotação específica  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -33,98^\circ$ , para uma solução de  $c = 1,0$  da substância obtida, em clorofórmio.

O anel dióxido oxatiazolidina da substância 6 foi aberto pela presença de azida ( $\text{N}_3^-$ ), nucleófilo forte e importante para a inserção de grupos nitrogenados no carbono  $\beta$  e, conseqüentemente, formar o anel da guanidina (Figura 52, página 77).

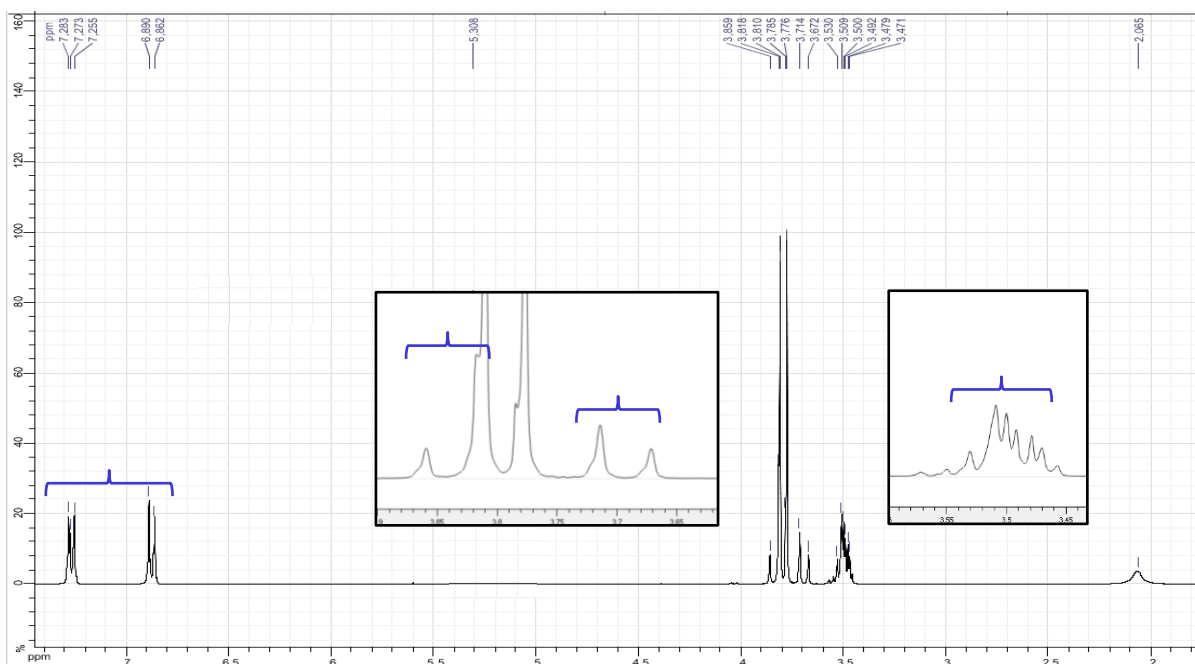
Essa reação é favorecida pela grande efeito retirador de elétrons do grupo sulfônico, somado a facilidade de estabilizar cargas negativas por efeito de ressonância.

Após essa abertura do anel, a reação é acidificada para total liberação do íon sulfônico obtendo a substância 7 com um rendimento de 85%.



**Figura 52.** Quinta etapa da rota de síntese A.

O grupo  $\text{N}_3$  na substância 7 foi confirmado por espectroscopia no infravermelho pela forte banda em  $2099 \text{ cm}^{-1}$ . A análise por RMN confirma a proposta estrutural da substância 7, onde pode-se destacar o sinal largo em 2,07 ppm atribuído ao hidrogênio do grupo amino H-3. Apesar da baixa definição, foi possível identificar o multiplete em 3,50 ppm, que é atribuído aos três átomos de hidrogênio na posição 1 e 2 da cadeia principal (Figura 53).



**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 7

A estrutura também pode ser confirmada pela mudança do sinal de  $^{13}\text{C}$  atribuído ao carbono  $\beta$  (C-2), de 67,3 ppm, na substância 6, para 53,1 ppm na substância 7 (Figura 54). A blindagem desse carbono é atribuída à remoção do grupo sulfônico.

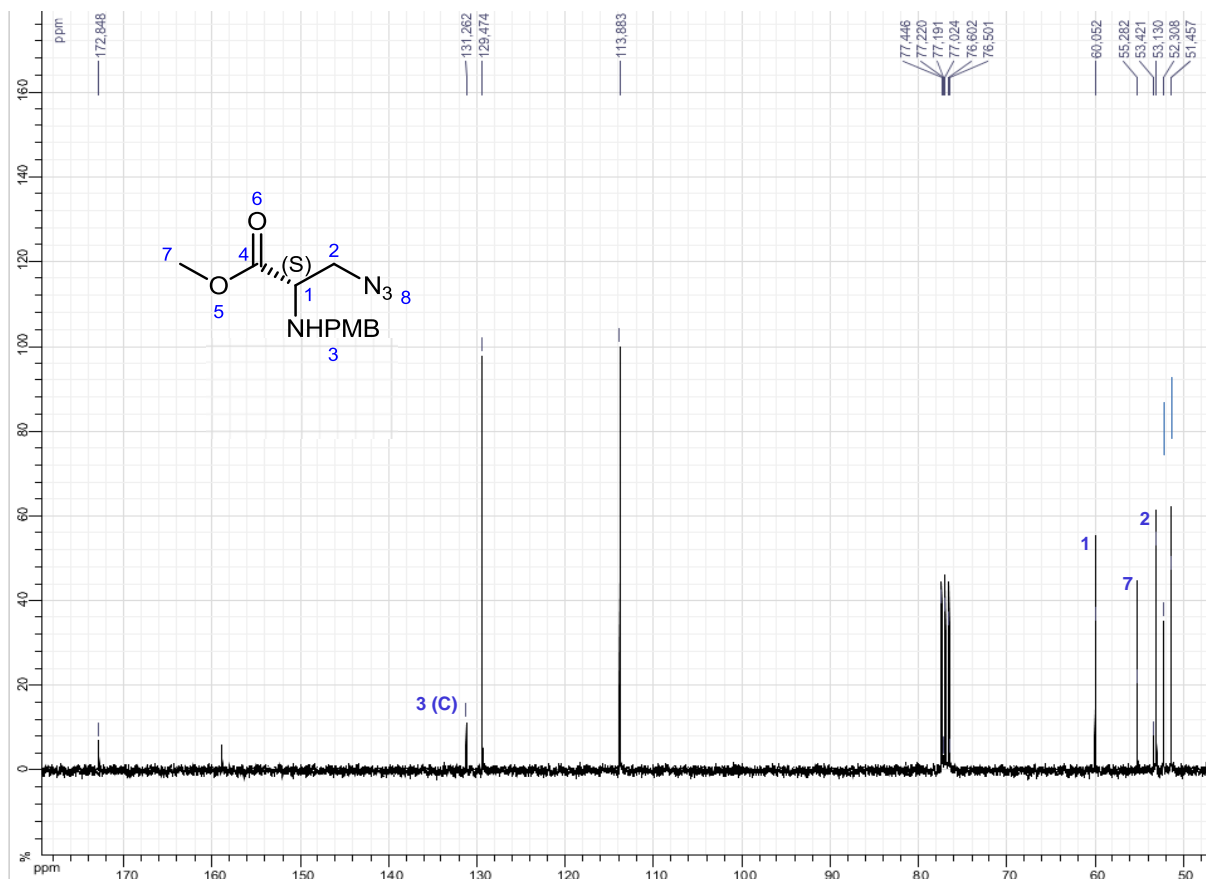


Figura 54. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 7.

O espectro de massas de alta resolução mostrou um valor de 265,1293 m/z, compatível para íon  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$  o que, conseqüentemente, confirma a estrutura proposta. A rotação específica de  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20,45^\circ$  indica a permanência da estereoquímica.

Na sexta etapa, a substância 7 foi submetida à reação de Staudinger, conhecida por reduzir grupos azidos a aminos com o auxílio de trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) e água. A reação consiste na formação do intermediário iminofosforano 8 após uma ataque nucleofílico da fosfina ao nitrogênio terminal do grupo azido, com formação de um íldio P-N, seguido de mecanismo concertado, com a eliminação de  $\text{N}_2$ . Na

sequência da reação, o intermediário 8 é hidrolisado levando à formação da substância aminada 9 após a quebra da ligação P-N (Figura 55).

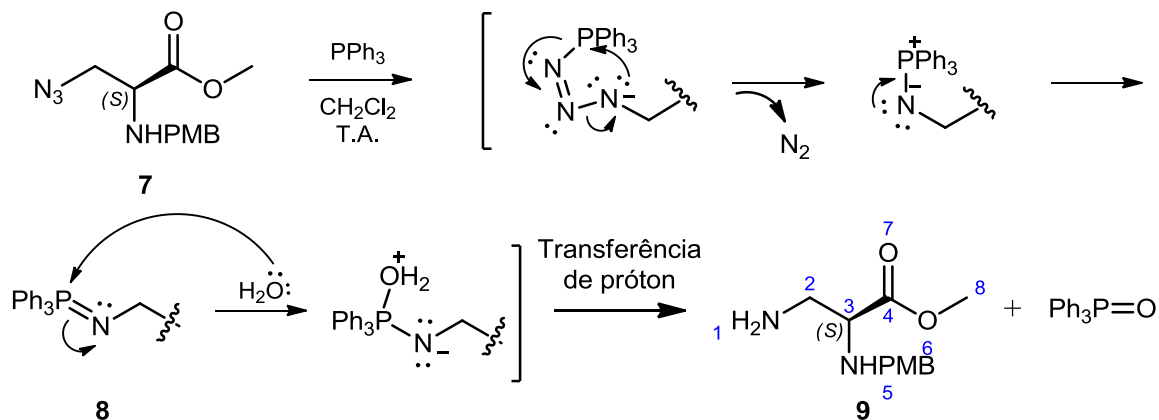


Figura 55. Sexta etapa da rota de síntese A.

O material bruto obtido não foi submetido à purificação uma vez que a formação ocorreu com um excelente rendimento e com um alto grau de pureza. O sinal largo de RMN  $^1\text{H}$  em 1,72 ppm, com integração para três átomos de hidrogênio, foi atribuído aos átomos de hidrogênio da amina primária, confirmando a conversão do grupo azida. Somado a isso, foram observados duplo dupletos em 2,85 ppm ( $J = 12,9$  e  $4,8$  Hz) e 2,72 ppm ( $J = 12,9$  e  $6,5$  Hz) referentes aos hidrogênio metilênicos na posição 2, bem definidos e menos desblindados, efeito do átomo de nitrogênio do grupo amina (Figura 56, página 80).

O espectro de massas de alta resolução mostrou um valor de 239,1390 m/z, compatível para íon  $[\text{M}+\text{H}]^+$  que confirma a fórmula molecular  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  e consequentemente, a estrutura proposta.

As análises no infravermelho e rotação específica não foram realizadas devido à possibilidade de desvios significativos pela presença do óxido de trifenilfosfina no meio.

O grupo guanidino foi inserido na substância 9 por uma reação de substituição. O reagente utilizado foi o 1,3-bis(benziloxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea, com dois grupos de proteção carboxibenzil (Cbz). O mecanismo dessa reação envolve a adição nucleofílica da amina primária da substância 9 ao carbono  $\text{sp}^2$  do reagente, seguido pela eliminação de metanotiol.



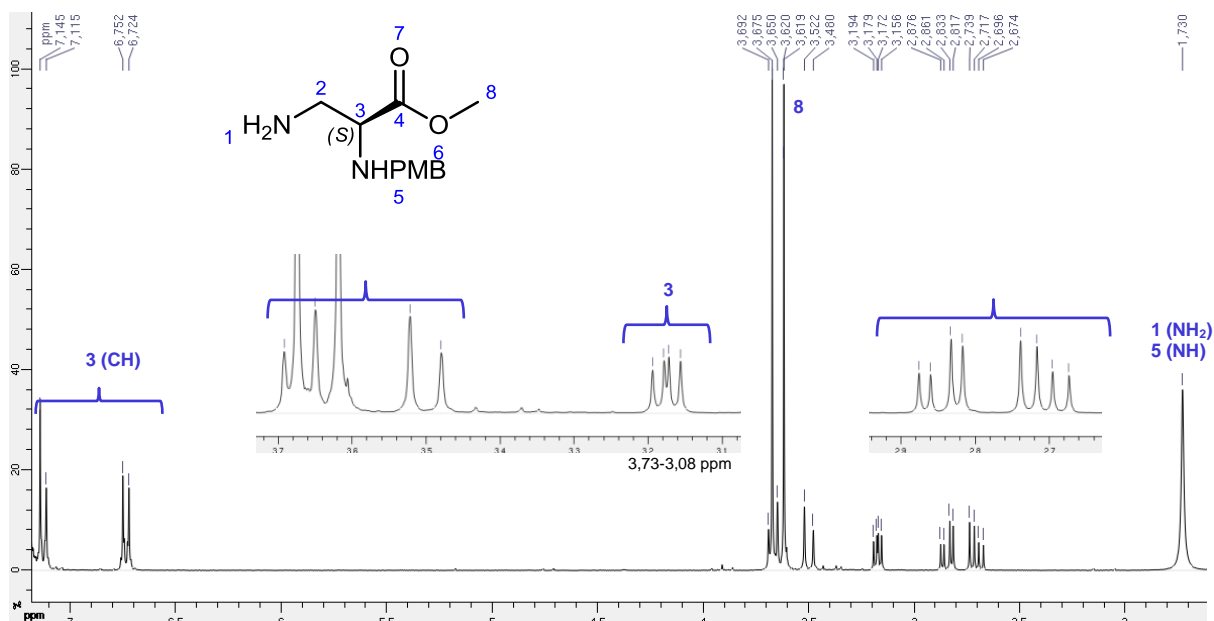


Figura 56. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 9

O curso da reação é facilmente detectado pelo odor característico de tios, produzido durante a reação. A substância 10 foi purificada, fornecendo um material de coloração amarela e com aspecto oleoso (Figura 57).

As análises de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  confirmaram a porção guanidina da estrutura através sinpletos em 11,6 ppm e 8,77 ppm referentes aos átomos de hidrogênio da amina (H-1 e H-10) e pelos multipletos entre 3,41-3,32 ppm referentes aos átomos de hidrogênios metilênicos da cadeia lateral (H-2). O sinal com  $\delta$  163,6 é referente ao átomo de carbono  $\text{sp}^2$  (C-9) da imina.

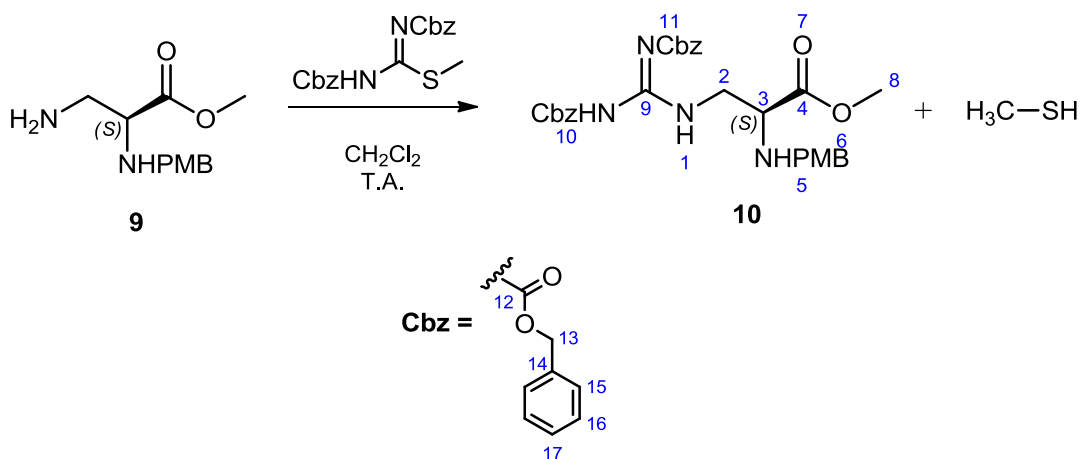


Figura 57. Sétima etapa da rota de síntese A.

Os grupos protetores Cbz da cadeia guanidino foram confirmados pelo multipletto em 7,30 ppm, referente aos seis átomos de hidrogênio aromáticos na posição 16 e 17 e pelo dupletto em 7,25 ppm ( $J = 7.5$  Hz) referentes aos quatro hidrogênios aromáticos nas posições 15. Observa-se também os quatros hidrogênios metilênicos na posição 13 dos grupos Cbz pelos dupletos em 5,21 ppm e 5.17 ppm ( $J = 12,1$  Hz, dois hidrogênios) e o simpleto em 5,09 ppm (dois hidrogênios). Pelo RMN- $^{13}\text{C}$ , pode-se observar os sinais dos carbonos metilênicos C-13 dos grupos Cbz em 68,4 ppm e 67,3 ppm e o surgimento de cinco sinais de carbonos em 163,8 ppm, para a carbonila em posição 9 e em 156,0 e 153,5 ppm, referente às carbonilas nas posições 12. A análise por HRMS identificou o pico em 549,2329 m/z relacionado ao cátion  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de fórmula molecular  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_7$ , confirmando a estrutura da substância 10. No entanto, o resultado de  $+5,46^\circ$  para rotação específica diferente da substância precursora pode ser explicado pela presença de grupos volumosos na molécula (Figura 58; Figura 59, página 82).

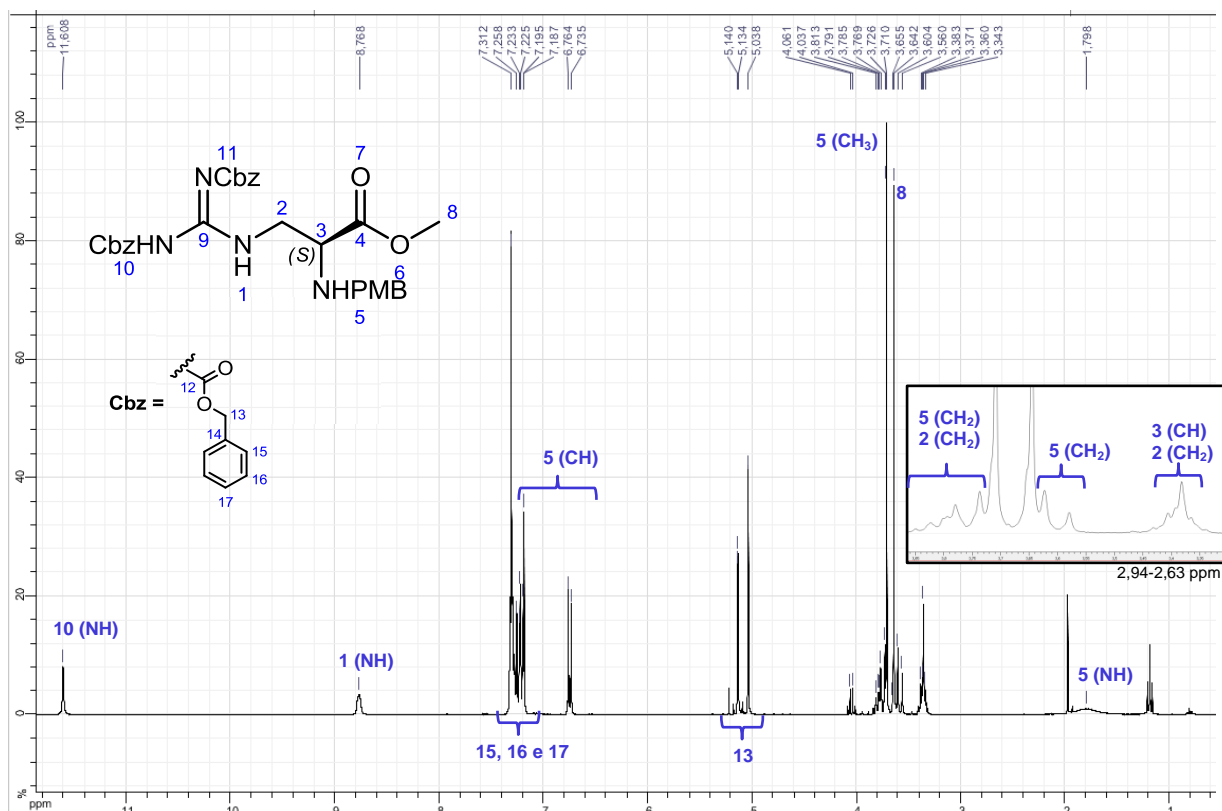


Figura 58. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 10

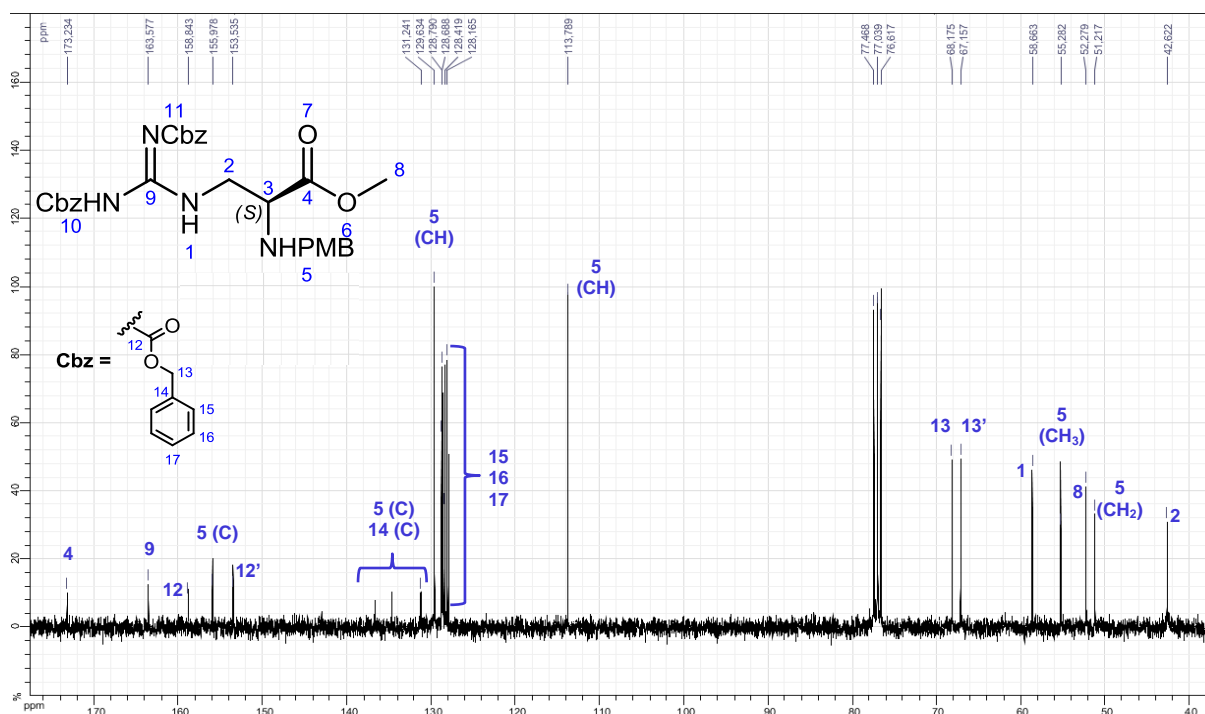


Figura 59. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 10.

A ciclização da cadeia guanidina para formação da estrutura principal das  $\beta$ -hidroxienduracidinas foi realizada através refluxo a  $70^\circ\text{C}$  em acetonitrila, por um período de 2 dias. A substância **11** foi obtida com um rendimento de 75% e com característica de óleo incolor (Figura 60).

A análise de RMN- $^1\text{H}$  pode confirmar a ciclização pela presença do sinal em 8.00 ppm relacionado ao hidrogênio amínico H1 e pela presença dos sinais de hidrogênio referente um grupo de proteção Cbz. Corroborar para a confirmação da estrutura o duplo duplete do átomo de hidrogênio metínico H-3 em 4.02 ppm ( $J = 10,1$  Hz,  $5,7$  Hz) e os duplos dupletos em 3,74 ppm ( $J = 10,1$  Hz,  $9,8$  Hz) e em 3,66 ppm ( $J = 9,8$  Hz,  $5,7$  Hz) referentes aos átomos de hidrogênio metilênicos H-2.

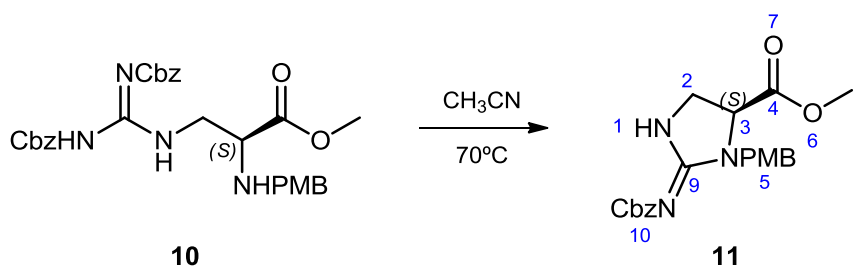


Figura 60. Oitava etapa da rota de síntese A.

Corroborar para a confirmação da estrutura o duplo duplete do átomo de hidrogênio metínico H-3 em 4.02 ppm ( $J = 10,1$  Hz, 5,7 Hz) e os duplos dupletos em 3,74 ppm ( $J = 10,1$  Hz, 9,8 Hz) e em 3,66 ppm ( $J = 9,8$  Hz, 5,7 Hz) referentes aos átomos de hidrogênio metilênicos H-2. Além disso, foi observado a mudança no deslocamento de sinais de RMN- $^{13}\text{C}$  dos carbonos C-9 para 170,6 ppm, do carbono C-2 para 44,7 ppm e do carbono C-3 para 56,5 ppm, indicando a ciclização da estrutura (Figura 61; Figura 62, página 84).

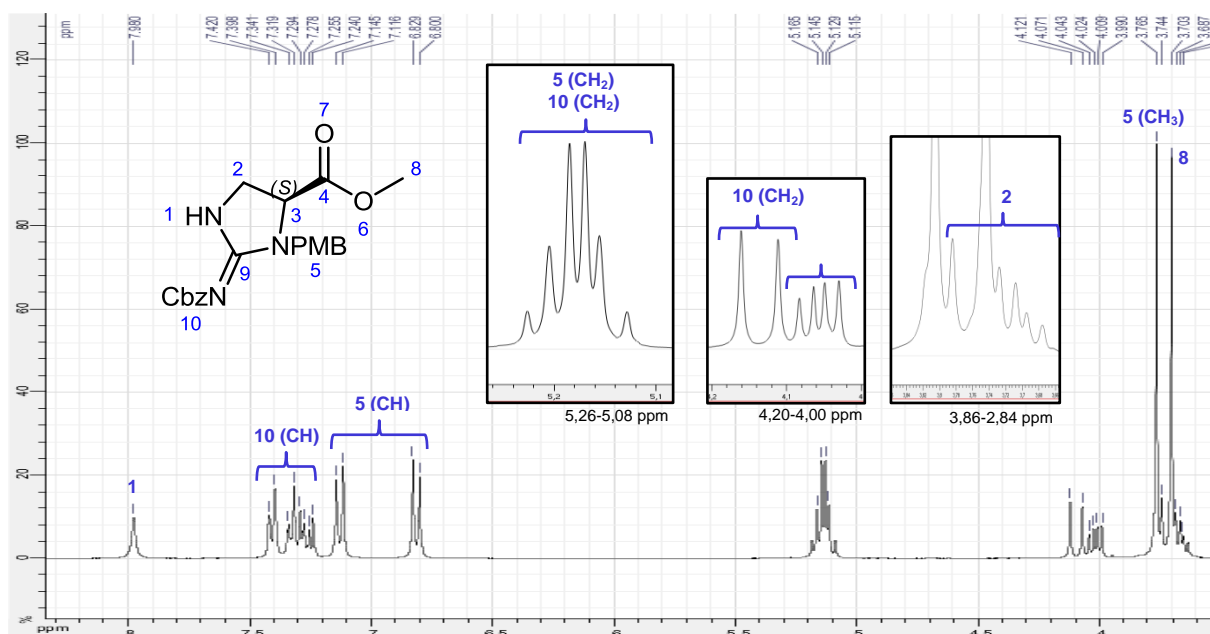


Figura 61. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 11

O espectro de massas de alta resolução mostrou um valor de 398,1711 m/z, compatível para o íon  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , ratificando a fórmula molecular  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$  e, conseqüentemente, a estrutura proposta.

O resultado da análise de rotação específica de  $+25,67^\circ$  indica a remoção do grupo de proteção no processo de ciclização.

Após a introdução da guanidina e posterior ciclização, as etapas seguintes consistem em sintetizar a cadeia lateral das  $\beta$ -hidroxienduracidinas. Primeiramente, é necessário proteger o grupo amino presente na porção cíclica da molécula com o reagente dicarbonato de di-*tert*-butila ( $\text{Boc}_2\text{O}$  ou anidrido

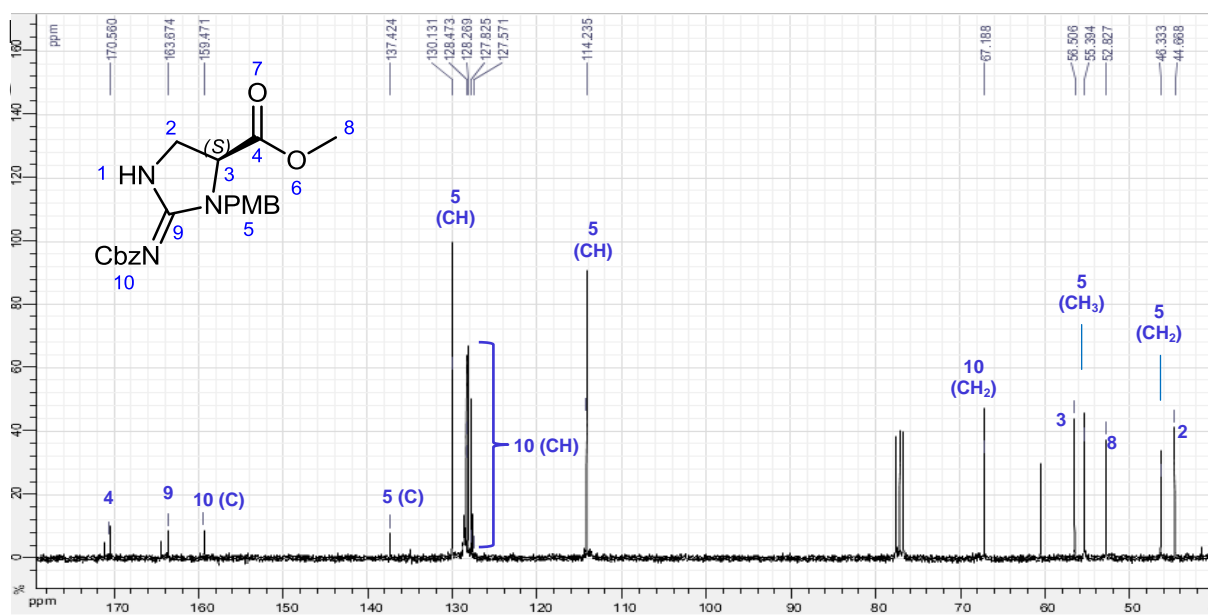


Figura 62. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 11

Nessa reação, é usado um catalisador, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), para facilitar a desproteção da amina secundária após ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio ao reagente  $\text{Boc}_2\text{O}$ . O material purificado foi analisado por RMN, a fim de comprovar a reação de proteção. Na análise de RMN  $^1\text{H}$ , o sinal em 8,00 ppm identificado na substância 11, que foi atribuído ao átomo de hidrogênio da amina, não foi encontrado para a substância 12 (Figura 63).

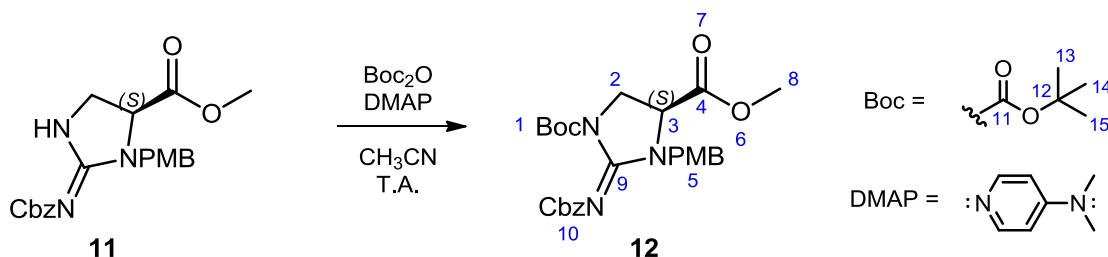


Figura 63. Nona etapa da rota de síntese A.

O sinal em 1,40 ppm, não observado anteriormente, foi atribuído aos nove hidrogênios metílicos (H-13, H-14 e H-15) do grupo Boc. Na análise de RMN- $^{13}\text{C}$ , o sinal em 28,1 ppm foi atribuído aos três átomos de carbono metílicos C-13, C-14 e C-15 presentes na estrutura do grupo Boc bem como o sinal do carbono C-11 da carbonila em 150,0 ppm (Figura 64 e Figura 65, página 85). Os resultados de

rotação específica de  $+19,61^\circ$  para a substância 12 confirmaram a permanência da estereoquímica. O sinal de massa  $[M+H]^+$  de 498,2227 m/z, é coerente com a fórmula molecular  $C_{26}H_{31}N_3O_7$ , confirmando estrutura para a substância 12.

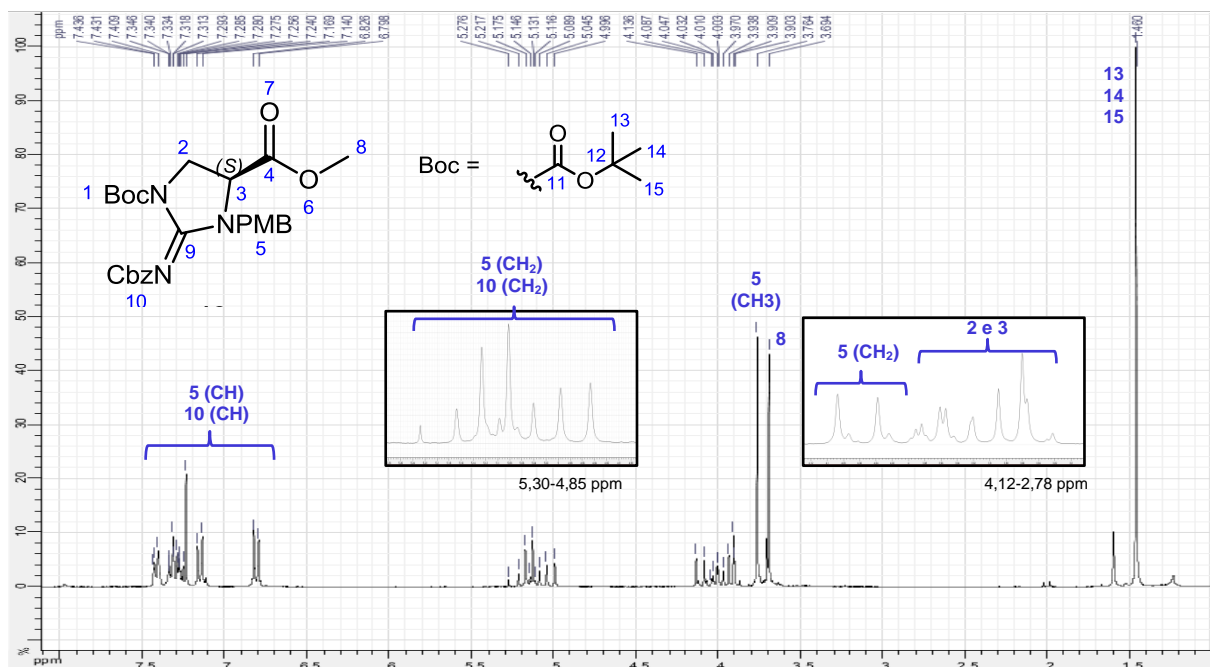


Figura 64. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 12

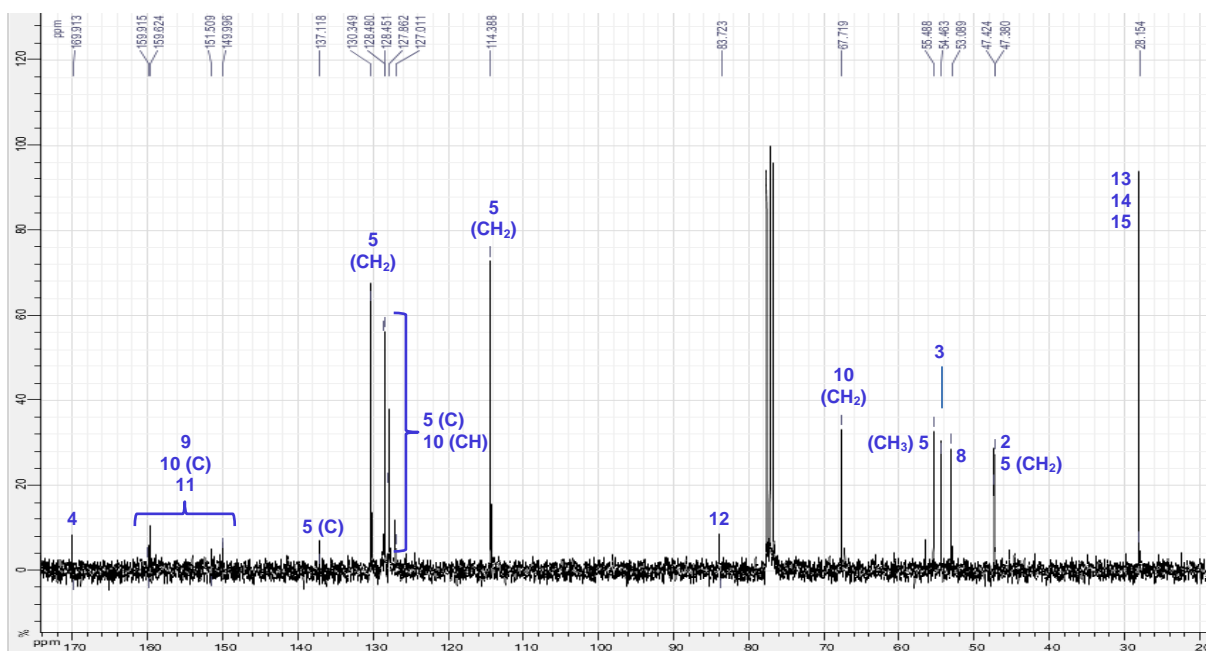
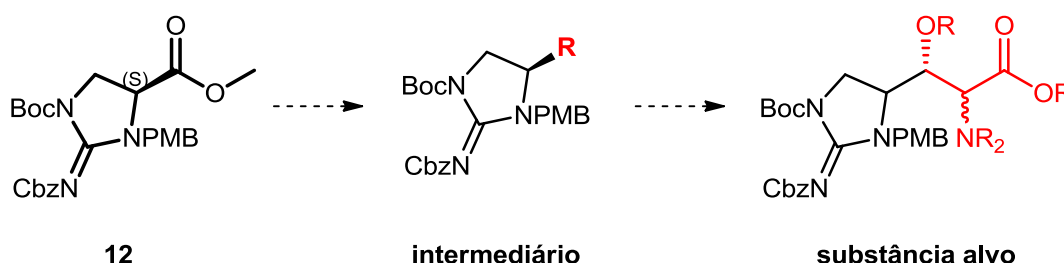


Figura 65. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 12

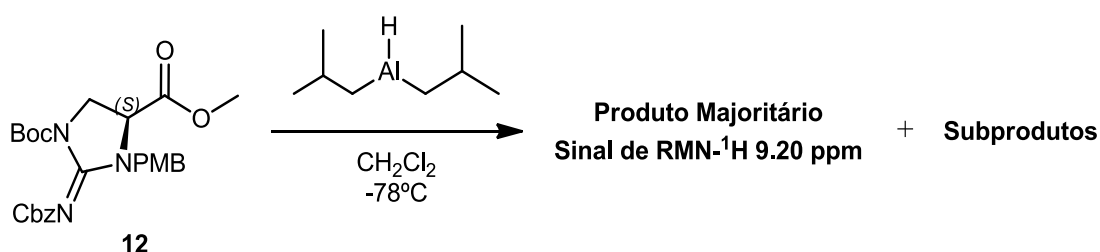
A sequência de reações a partir da substância 12 envolve a formação de um derivado que possibilite a construção da cadeia lateral da  $\beta$ -hidroxienduracididinas (Figura 66).



**Figura 66.** Plano de rota de síntese para a formação do derivado  $\beta$ -hidroxienduracididina a partir da substância 15.

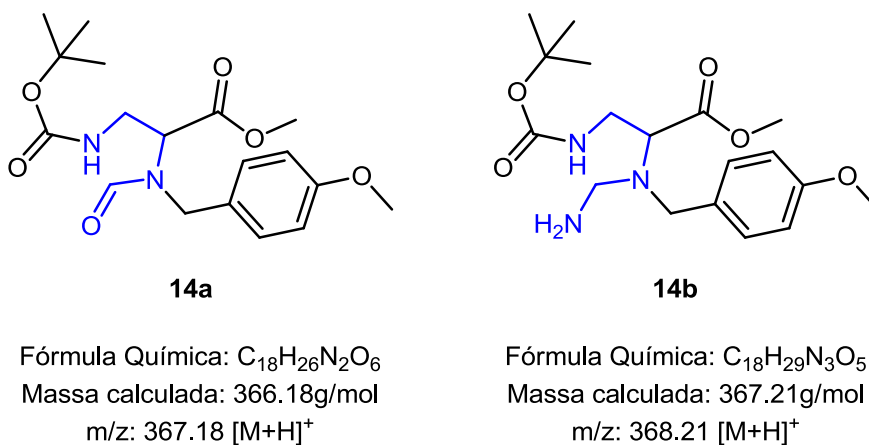
A estratégia sintética para a construção da cadeia lateral está na formação de um derivado aldeído como precursor para a obtenção da  $\beta$ -hidroxienduracididina. Três alternativas foram propostas para esse processo: a redução do éster a aldeído, redução à álcool seguida de uma oxidação a aldeído e a redução do derivado N-metoxi-N-metilamida (amida de Weinreb) ao derivado aldeído.

A primeira tentativa foi a redução do éster a aldeído, reagindo a substância 12 com o hidreto de diisobutilaluminio (DIBAL). Esse reagente é muito forte, portanto, foi necessária uma reação estequiométrica e em baixa temperatura para que o aldeído pudesse ser obtido com um bom rendimento (Figura 67).



**Figura 67.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool com o DIBAL.

Ao término da reação, foi verificada a presença de duas substâncias pela análise em CCD. A análise de RMN  $^1\text{H}$  da mistura nos forneceu um sinal em 9,20 ppm indicativo para o átomo de hidrogênio da carbonila do aldeído. A análise por LCMS identificou os sinais em 367,1781 e 368,1906 m/z, diferente da massa esperada para a substância 13, o que confirma a formação de produtos diferente do material de partida. Portanto, foi proposto que a estrutura cíclica tenha sofrido uma abertura e perdido um grupo de proteção benzilcarbamato (Cbz), gerando um grupo aldeído 14a e uma amina primária 14b nessa posição. As estruturas propostas para substância formada podem ser vistas abaixo (Figura 68):



**Figura 68.** As estruturas propostas para as substâncias formadas.

A outra proposta consiste na formação de um álcool por meio de uma reação de redução de éster em presença de borohidreto de lítio ( $\text{LiBH}_4$ ). Esse reagente foi preferencialmente escolhido pela sua ação redutora mais seletiva para ésteres. Essa seletividade está relacionada ao menor tamanho do átomo de boro e menor capacidade de formar cátion, portanto, menos reativo.

A primeira etapa dessa redução envolve principalmente a transferência de um íon hidreto ( $\text{H}^-$ ), proveniente do reagente, ao carbono da carboxila e eliminação de uma molécula de álcool primário do grupo éster. Nesse processo é formado um intermediário aldeído, bastante reativo, que é reduzido a álcool instantaneamente pelo mesmo mecanismo (Figura 69, página 88). Ao término da reação, adicionou-se água para quebrar todas as coordenações feitas entre o metal e a substância. A obtenção do álcool foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD).



O produto da reação de redução (substância 13) foi confirmado pela análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , onde é observado a presença dos dupletos em 4,74 e 4,28 ppm ( $J = 15$  Hz) referente aos átomos de hidrogênio do metileno na posição 4 que correlacionam com o sinal do átomo de carbono em 61,2 ppm. Esses sinais são ausentes no material de partida e confirma redução do grupo éster a álcool (Figura 70; Figura 71, página 87).

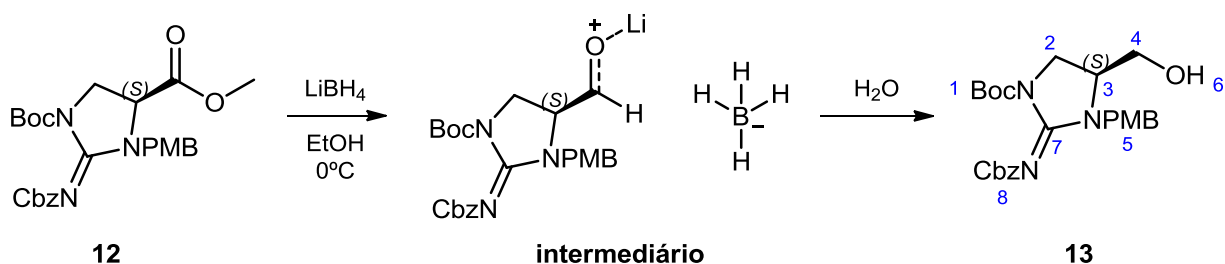


Figura 69. Décima etapa da rota de síntese A.

1 (CH<sub>3</sub>)

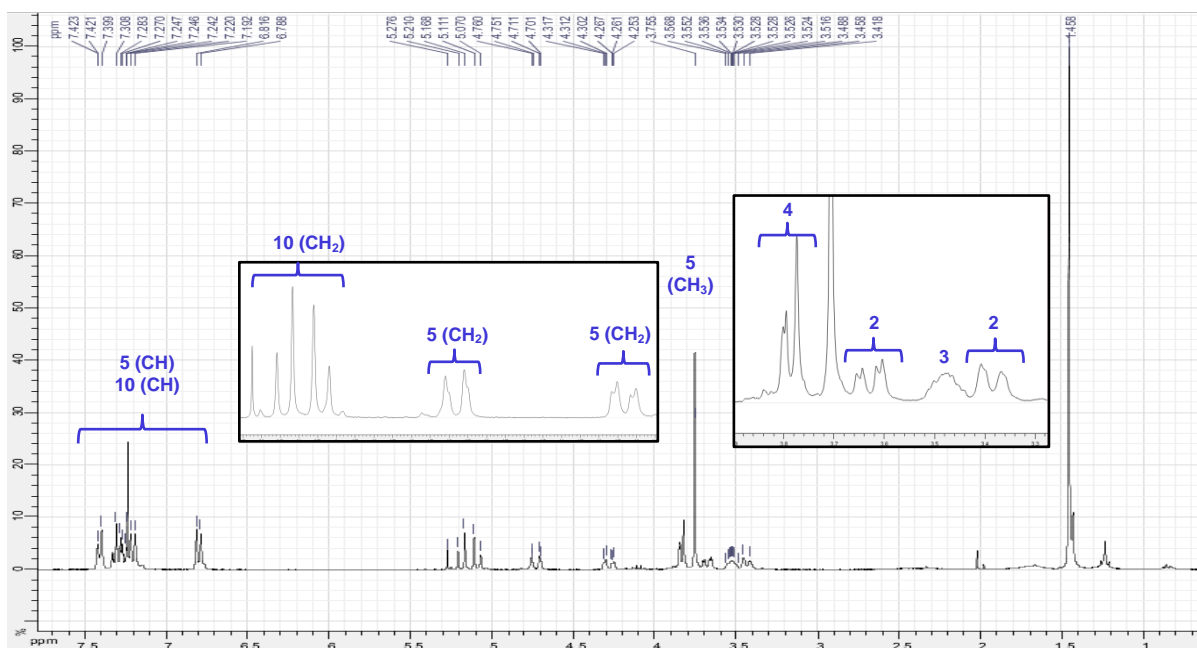


Figura 70. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 13

Os dados de massas dão suporte para a fórmula molecular  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6$ , com base no sinal em 470,2301 m/z para o cátion  $[\text{M}+\text{H}]^+$  e é mais um indício que a substância 13 foi obtida como produto dessa reação. O valor de +45,68° para a

rotação específica indica que a estereoquímica da substância foi preservada durante a reação.

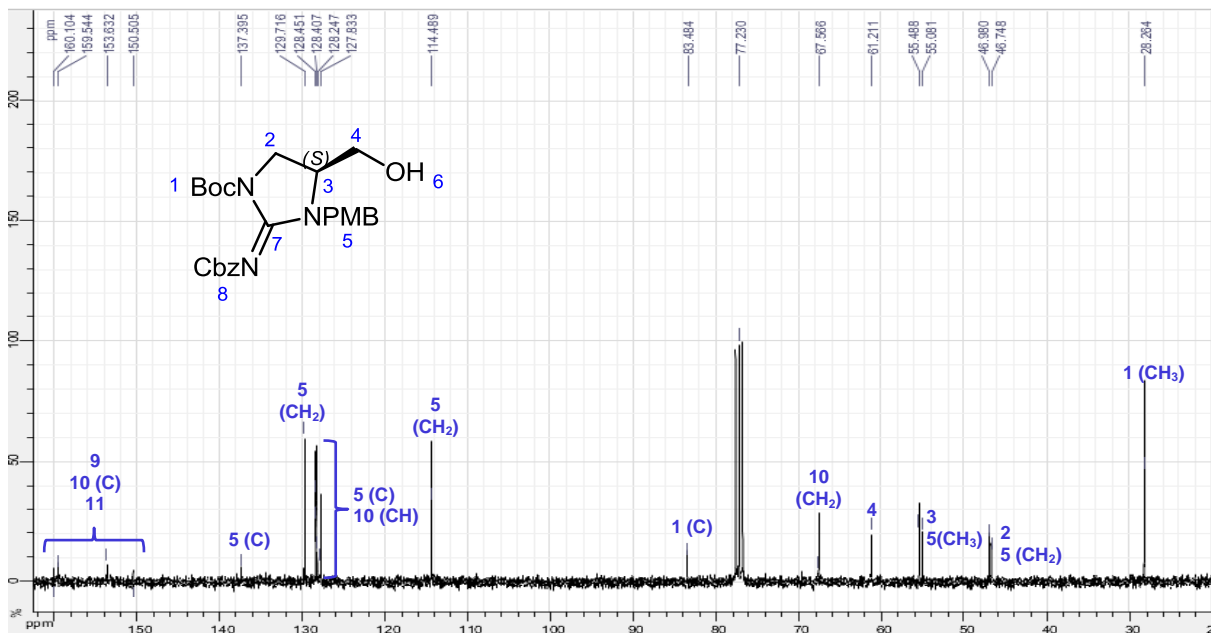


Figura 71. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 13

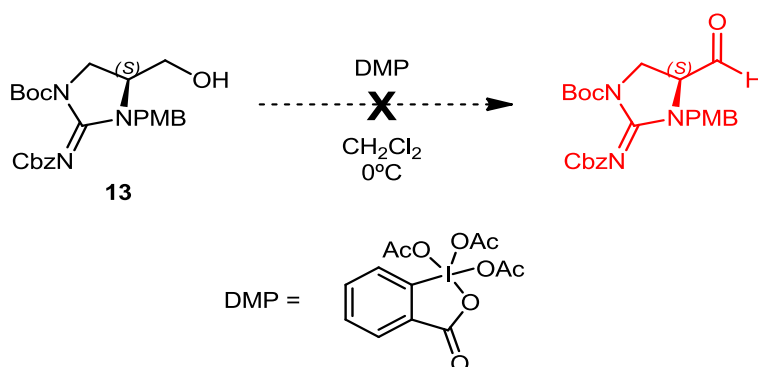
## 10.2. Oxidação do derivado álcool

O primeiro procedimento de oxidação do álcool envolveu o uso do oxidante Dess-Martin (em inglês, Dess-Martin periodinane ou *DMP*), um reagente contendo o átomo de iodo hipervalente.

A substância 13 foi submetida ao processo de oxidação com *DMP* e após 24h de reação, uma alíquota da mistura reacional foi submetida à análise por RMN  $^1\text{H}$  no intuito de se verificar a presença do sinal característico de aldeído (entre 9,0 e 10,0 ppm) (Figura 72, página 90).

A análise do espectro de RMN, não apresentou qualquer sinal nessa região e os sinais em 4,74 e 4,28 ppm ainda estavam presentes, indicando que o álcool não tinha sido oxidado.

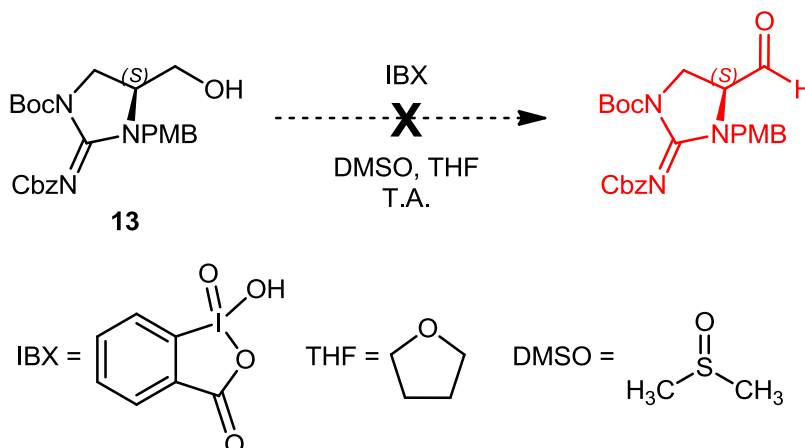
O reagente de Dess-Martin é produzido a partir de outro agente oxidante, o ácido 2-iodobenzóico (IBX), por um processo de acetilação. Tanto o IBX como o *DMP* oxidam álcoois a aldeídos e possuem um átomo de iodo central, mas são diferentes na reatividade e solubilidade, *DMP* é mais reativo e IBX mais solúvel em solventes polares.



**Figura 72.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool com DMP.

Com base nessa premissa, foi realizado um teste de oxidação usando o IBX como reagente, em uma mistura dos solventes dimetilsulfóxido (DMSO) e tetrahydrofurano (THF), na proporção de 1:1 (Figura 73).

Essa reação também não funcionou e o material de partida não foi consumido. Outra tentativa com o reagente IBX também foi utilizada modificando as condições reacionais (aquecendo essa mistura à 77°C). Infelizmente a oxidação também não ocorreu e o material de partida foi recuperado por cromatografia em placa preparativa.

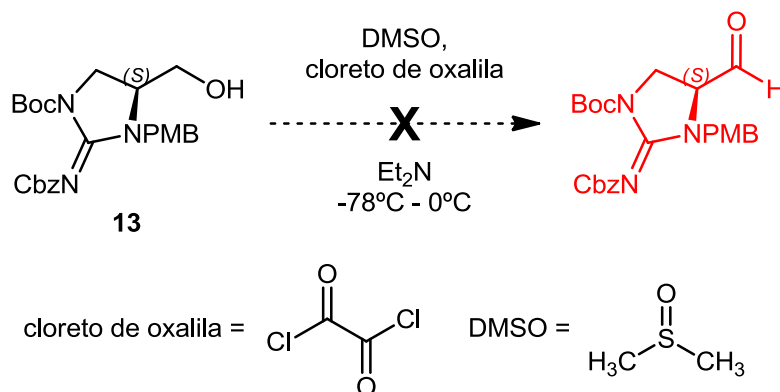


**Figura 73.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool com IBX em DMSO e THF.

A substância 13 foi submetida à metodologia de oxidação de Swern, reação clássica de transformação de álcoois primários e secundários em aldeídos e cetonas utilizando os reagentes DMSO, cloreto de oxalila ( $C_2Cl_2O_2$ ) e trietilamina (Mancuso *et al*, 1978). Este tipo de metodologia evita o uso de metais pesados e pode ser

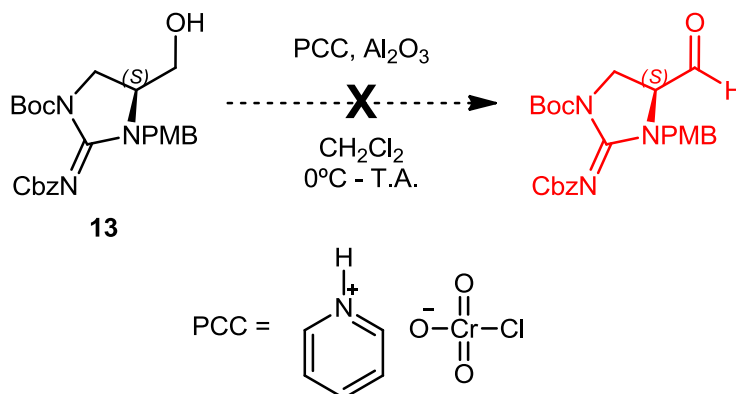
realizado em condições muito suaves, necessitando apenas de temperatura mais baixa. Os subprodutos da reação são voláteis ( $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{CO}_2$ , e  $\text{HCl}$ ), o que facilita bastante o isolamento do produto (Figura 74).

A mistura reacional foi submetida à análise por RMN  $^1\text{H}$  e a ausência do sinal entre 9,0 e 10,0 ppm permitiu concluir que o aldeído não foi formado.



**Figura 74.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool via oxidação de Swern.

Outro teste de oxidação foi feito utilizando o reagente de clorocromato de piridínio ou PCC (*pyridinium chlorochromate*). O seu uso, como os reagentes anteriores, é interessante por evitar a oxidação do álcool a ácido carboxílico, embora seja bastante tóxico devido à presença do íon crômio (Figura 75).



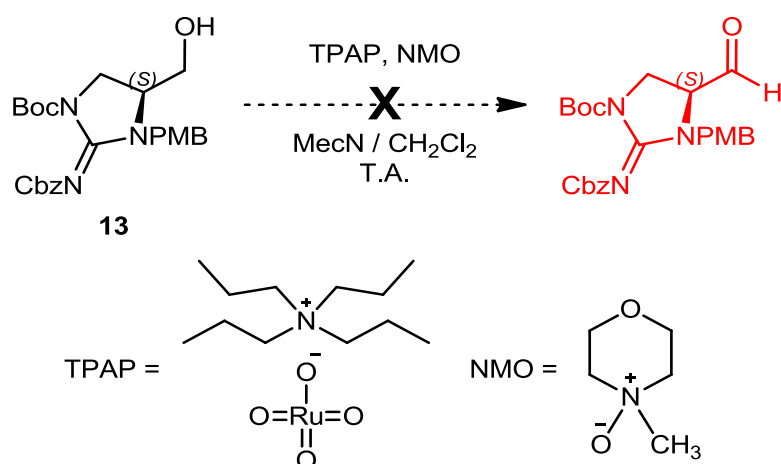
**Figura 75.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool com o PCC-alumina.

Essa reação utilizou o óxido de alumínio (alumina) como suporte possibilitando um maior controle de pH, além de evitar o processo de oxidação do aldeído à ácido carboxílico. O suporte simplifica o processo de separação o do produto que pode ser feito por uma simples filtração (Sundaram & Raghavan, 2011).

O material de partida 13 foi dissolvido em diclorometano anidro à 0°C e em seguida o reagente oxidante PCC-alumina foi adicionado. A reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. Ao término, uma análise por RMN  $^1\text{H}$  indicou que o material de partida não foi consumido, sendo recuperado após filtração.

Um novo teste foi realizado utilizando o reagente PCC sem o uso da alumina e com o solvente dicloroetano. Essa mudança foi feita para que a reação ocorresse com aquecimento à 30°C, a fim de melhorar a ação oxidante do reagente. Apesar das mudanças, a análise por RMN  $^1\text{H}$  não indicou a formação do aldeído. O material de partida foi consumido totalmente, formando subprodutos de degradação.

Outra tentativa de oxidação do álcool primário foi feita com o uso do reagente perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP, *tetrapropylammonium perruthenate*), na presença de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO). No entanto, a reação não ocorreu e o material de partida foi recuperado por filtração em sílica (Figura 76).

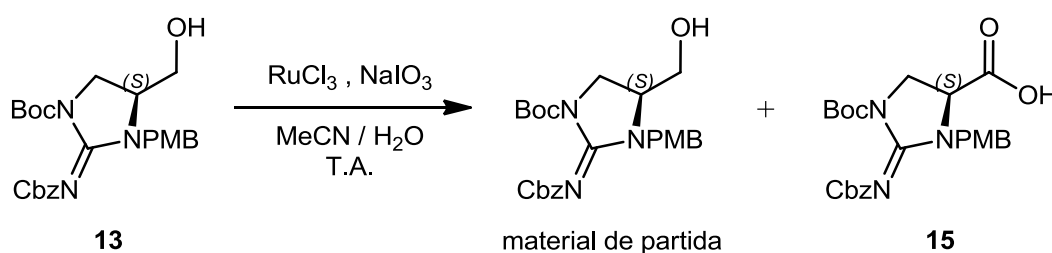


**Figura 76.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool com o TPAP e NMO.

Outra metodologia de oxidação com o rutênio foi utilizada, o mesmo processo de oxidação do grupo sulfóxido ao grupo sulfonila. Essa metodologia consiste no uso

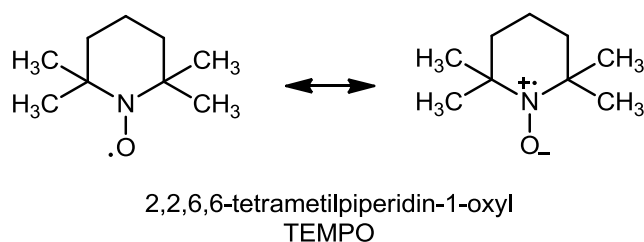
de  $\text{RuCl}_3$  e  $\text{NaIO}_4$  como agentes oxidantes e uma mistura dos solventes acetonitrila e água, na proporção de 1:1. Nessa reação ocorreu o processo de oxidação da substância **13**, porém, obteve-se o derivado ácido da molécula de forma minoritária. Apesar do resultado, a dúvida acerca da reatividade da substância **13**, frente a agente oxidantes, foi esclarecida visto que a mesma foi oxidada a ácido (Figura 77).

Todas as tentativas realizadas até o momento não produziram o derivado aldeído desejado. A maioria das metodologias testadas, simplesmente não reagiu, com exceções das oxidações com PCC, que consumiu o reagente levando a formação de produtos de degradação e com o  $\text{RuCl}_3$  e  $\text{NaIO}_4$  que promoveu uma oxidação excessiva. Algumas mudanças nas metodologias foram realizadas, mas sem sucesso devido à dificuldade na oxidação parcial do álcool primário.



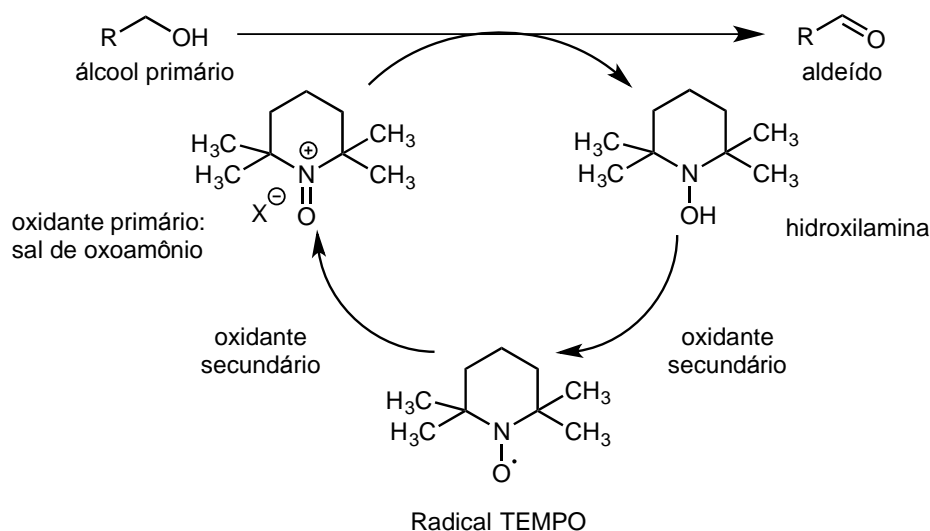
**Figura 77.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool com  $\text{RuCl}_3$  e  $\text{NaIO}_3$ .

O TEMPO, nome comum para o reagente (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil de fórmula molecular  $(\text{CH}_2)_3(\text{C}(\text{CH}_3)_2)_2\text{NO}$  é uma substância heterocíclica radicalar de coloração vermelho-laranja, que pertencente à classe de sais de *N*-oxoamônio (Figura 78). A estrutura radicalar é estabilizada pelo efeito de deslocalização eletrônica promovido pelos elétrons não ligantes do átomo de nitrogênio.

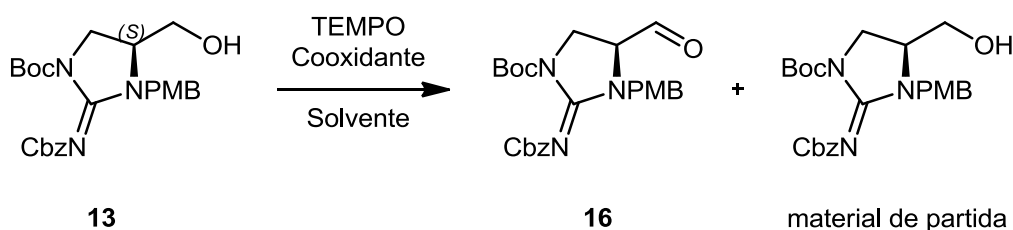


**Figura 78.** Estruturas de ressonância do reagente TEMPO.

O processo oxidativo com TEMPO envolve a formação de sal de oxoamônio via transformação da sua forma radical por intermédio de oxidantes secundários. Uma vez formado, o sal opera como oxidante primário transformando álcoois primários em aldeídos. Após oxidação, a sua forma reduzida, hidroxilamina, pode ser reoxidada a forma radicalar pelo ciclo catalítico (Figura 79) (Tojo e Fernández, 2007). Os testes realizados com esse reagente em presença de diferentes oxidantes secundários (Figura 80), podem ser vistos natabela 16 (página 94).



**Figura 79.** Ciclo catalítico no processo oxidativo de álcoois primários à aldeídos com o uso do reagente TEMPO.



**Figura 80.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool com TEMPO e cooxidantes.

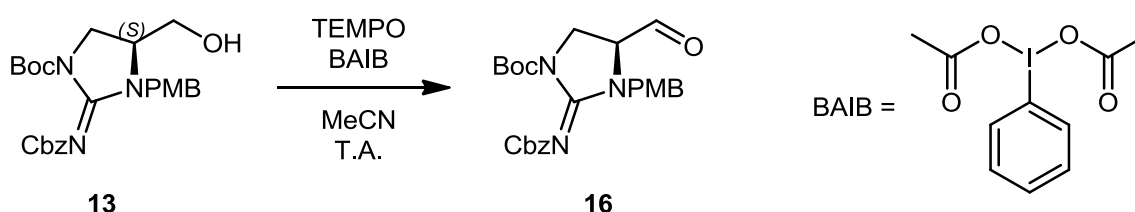
Como pode-se observar, as reações A e B foram as únicas que conseguiram formar o derivado aldeído, com um rendimento de 10%. Nos dois casos o oxidante secundário utilizado foi a substância Bis(trifluoroacetoxi)iodo)benzeno (BAIB), uma substância contendo iodo hipervalente (Figura 81, página 95).

**Tabela 16:** Condições de reações para oxidação do derivado álcool com o uso de TEMPO.

Reação	Reagentes	Solventes	Tempo	Produtos obtidos
<b>A</b>	TEMPO: 0,22 eq; BAIB: 1,1 eq.	DCM	24h-3 dias	Material de partida + aldeído 10%
<b>B</b>	TEMPO: 0,5 eq; BAIB: 1,5 eq.	MeCN	48h	Mistura de aldeído e BAIB.
<b>C</b>	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> : 0,05 eq; 2,2-bipiridina: 0,05 eq; TEMPO: 0,05 eq. 1-metilimidazol: 0,1 eq.	MeCN	3 dias	Material de Partida
<b>D</b>	Cu(MeCN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub> : 0,1 eq; 2,2-bipiridina: 0,1 eq; TEMPO: 0,1 eq. 1-metilimidazol: 0,1 eq.	MeCN	3 dias	Material de Partida

A análise por RMN <sup>1</sup>H da mistura reacional permitiu a identificação de um duplete com deslocamento em 9,30 ppm e constante de acoplamento  $J = 2.5$  Hz, que foi atribuído ao hidrogênio do grupo aldeído.

O material foi submetido a um processo de separação por coluna cromatográfica. No entanto, o baixo rendimento da reação não permitiu a realização de uma análise espectroscópica mais detalhada.

**Figura 81.** Representação da reação de oxidação do derivado álcool com TEMPO e BAIB.

Esta reação, embora com baixo rendimento, conseguiu oxidar o álcool primário a aldeído. A fim de melhorar o rendimento e facilitar a obtenção do produto, outras metodologias envolvendo o reagente de TEMPO e diferentes oxidantes secundários foram testadas e os resultados podem ser vistos na tabela 17 (página 96).



**Tabela 17:** Novas condições de reações para oxidação do derivado álcool com o uso de TEMPO.

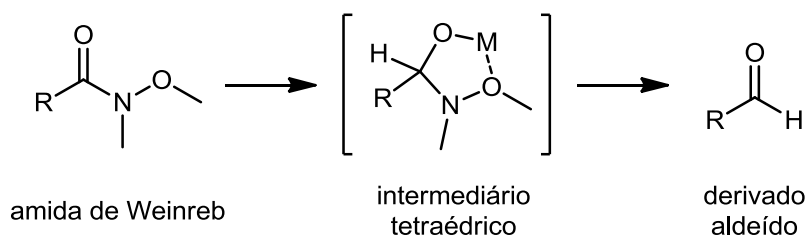
Reação	Reagentes	Solventes	Tempo	Produtos obtidos
<b>E</b>	TEMPO-BF <sub>4</sub> : 1,1 eq; BAIB: 1,1 eq.	MeCN	5h	Material de partida
<b>F</b>	TEMPO-BF <sub>4</sub> : 1,2 eq; BAIB: 0.15 mmol, 1,5 eq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18h	Material de partida
<b>G</b>	TEMPO: 0,1 eq. NaBr: 1,2 eq. NaOCl: 1,2 eq. NaHCO <sub>3</sub> : 1,2 eq.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> AcOEt H <sub>2</sub> O	2h	Material de Partida
<b>H</b>	TEMPO: 0,1 eq; NaOCl: 1,1 eq; NaHCO <sub>3</sub> : 0,1 eq.	MeCN	2,5h	Material de partida + derivado ácido

Todos os testes de oxidação descritos na tabela 17 não produziram o derivado aldeído. A utilização do reagente TEMPO em presença do ácido de Lewis BF<sub>3</sub> junto com o oxidante BAIB, não promoveu a oxidação do álcool, conforme visto anteriormente (Tabela 16, página 95).

As tentativas de oxidação direta do álcool a aldeído não foram eficiente e, quando a reação ocorreu o rendimento foi muito baixo inviabilizando o processo. Tendo como base a baixa reatividade do álcool aos processos de oxidação supracitados, a estratégia sintética, a partir da redução da amida de Weinreb foi considerada como uma alternativa para obtenção do aldeído.

### 10.3. Síntese e redução do derivado amida de Weinreb

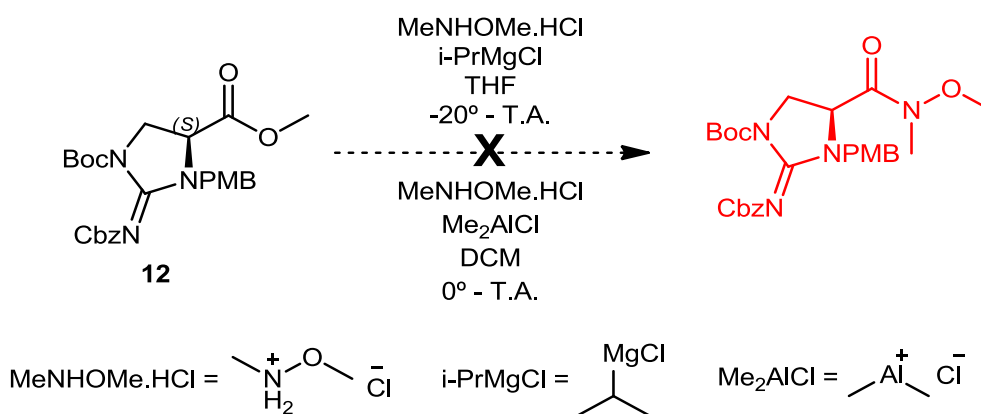
As amidas Weinreb são caracterizadas pela presença de um nitrogênio ligado a uma metoxila e a uma metila, sendo descritas como um grupo N-metoxi-N-metilamidas. São utilizadas na síntese por possibilitar a obtenção de aldeídos de forma seletiva e a sua vantagem, frente a outros métodos, está no intermediário tetraédrico de metal-quelato que é estável e se forma ao reagir a amina com um agente redutor, como o LiAlH<sub>4</sub>. O intermediário formado gera o aldeído somente após a adição de água sem formação de subprodutos ou redução à álcool (Figura 82, página 97) (Mentzel & Hoffman 1997; Nahm & Weinreb, 1981).



**Figura 82.** Formação de aldeído via intermediário tetraédrico metal-quelato a partir da amida de Weinreb.

Duas metodologias distintas foram testadas, a primeira consiste na síntese direta da amida a partir do éster 12 e a segunda consiste na hidrólise do éster 12, para formação de um derivado ácido carboxílico 15 e, posteriormente, formação da amida.

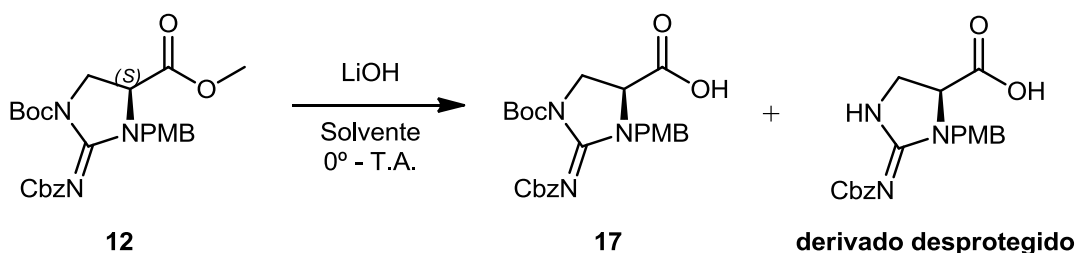
No teste de substituição com o éster, foi utilizado o cloridrato de N,O-dimetilhidroxilamina como reagente de substituição e dois reagentes organometálicos como agentes de ativação da amina. Esses sistemas tornam o reagente aminado mais nucleofílico, facilitando o processo de substituição na carboxila do éster. A primeira opção utilizou cloreto de isopropilmagnésio (i-PrMgCl) em THF como solvente e a segunda utilizou cloreto de dimetilalumínio (Me<sub>2</sub>AlCl) em diclorometano (Figura 83).



**Figura 83.** Representação das reações de formação do derivado amida a partir do éster.

No entanto, as reações acima não funcionaram. As análises realizadas por RMN e por CCD mostraram que o material de partida não foi consumido. A primeira etapa da segunda metodologia é a formação do derivado ácido 15 e, com essa

finalidade foi feita uma série de reações de hidrólise, em diferentes condições, da substância 12 com hidróxido de lítio (LiOH) (Figura 84 e Tabela 18).



**Figura 84.** Representação das reações de formação do derivado ácido a partir do éster.

**Tabela 18.** Condições de reações para oxidação do derivado álcool com o uso de LiOH.

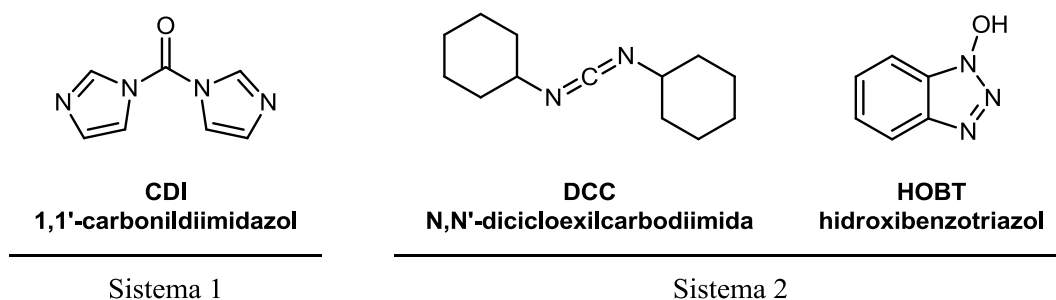
Reação	Solventes	Tempo	Temperatura	Rendimentos
I	THF – 3 mL MeOH – 2 mL H <sub>2</sub> O – 1 mL	2h	60° C	Formação do derivado desprotegido
J	THF – 3 mL MeOH – 2 mL H <sub>2</sub> O – 1 mL	2h	T.A.	77%
K	THF – 4 mL H <sub>2</sub> O – 1 mL	1,5h	0° C	89%

Conforme descrito na tabela 18, a primeira tentativa hidrolisou o grupo protetor Boc invalidando o processo, visto que essa proteção é necessária nas reações posteriores à formação do aldeído. Ao se reduzir a temperatura reacional, uma maior quantidade do ácido foi formada, chegando a um rendimento de 89%.

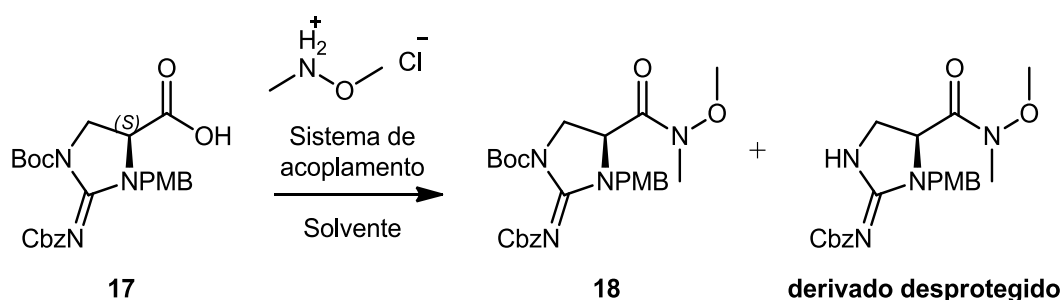
A análise de RMN identificou a formação da substância 17, confirmado a presença do grupo Boc ligado na estrutura (s, 1,50 ppm, 3H).

A próxima etapa consiste na síntese do derivado amida por uma reação de substituição entre o ácido 17 e o reagente de N,O-dimetilidroxilamina. Para essa etapa, foram selecionados os seguintes sistemas de agentes de ativação do ácido (Figura 85, página 99).

A tabela 19 (página 99) mostra as condições das reações utilizadas nas reações de substituição da substância 17 para síntese do derivado amida (Figura 86, página 99).



**Figura 85.** Sistemas selecionados para a síntese do derivado amida a partir da substância 17.



**Figura 86.** Representação das reações de formação do derivado amida a partir da substância 17.

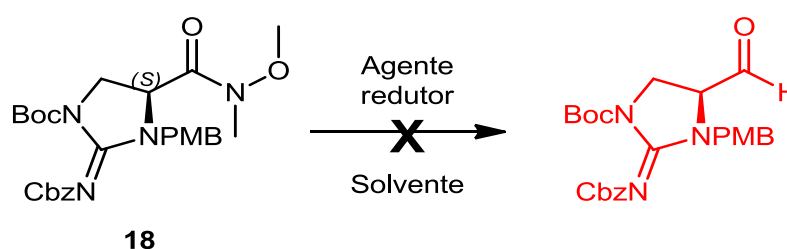
**Tabela 19.** Condições de reações para síntese do derivado amida com o uso de agentes de ativação.

Reação	Sistema de acoplamento	Solventes	Tempo	Temperatura	Rendimentos
L	Sistema 1	THF – 3 mL CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> – 3 mL	18h	T.A.	25% substância 18
M	Sistema 1	THF – 10 mL	2 dias	0° C	subprodutos de degradação
N	Sistema 2	DCM – 3 mL ACN – 3 mL	2 dias	T.A.	subprodutos de degradação

Entre as reações de substituição, a condição de síntese na reação L foi a que apresentou o melhor resultado, com 25% de rendimento para formação da substância desejada. A análise de RMN confirmou a estrutura proposta pela presença dos os sinais das três metilas em 3.16 ppm, 3.48 ppm e 3.77 ppm, referentes aos grupo N-metil, grupo N-metoxie grupo metoxi do PMB, respectivamente.

A substância 18 contendo foi submetida a uma série de reações de redução, a fim de se obter o aldeído (Figura 87). Os reagentes utilizados nesse procedimento e as condições da reação podem ser visto na tabela a seguir (Tabela 20).

Apenas a reação **S** reduziu em pequenas quantidades a amida ao aldeído, resultado que foi confirmado pelo sinal em 9.40 ppm na análise de RMN  $^1\text{H}$ . No entanto, ao se terminar a reação não foi possível obter o derivado aldeído. Acredita-se que a substância tenha sido formada no meio reacional por um instante e em seguida sofrido uma degradação.



**Figura 87.** Representação das reações de formação do derivado aldeído a partir da substância **18**.

**Tabela 20.** Condições de reações para a redução do derivado amida com o uso de agentes redutores.

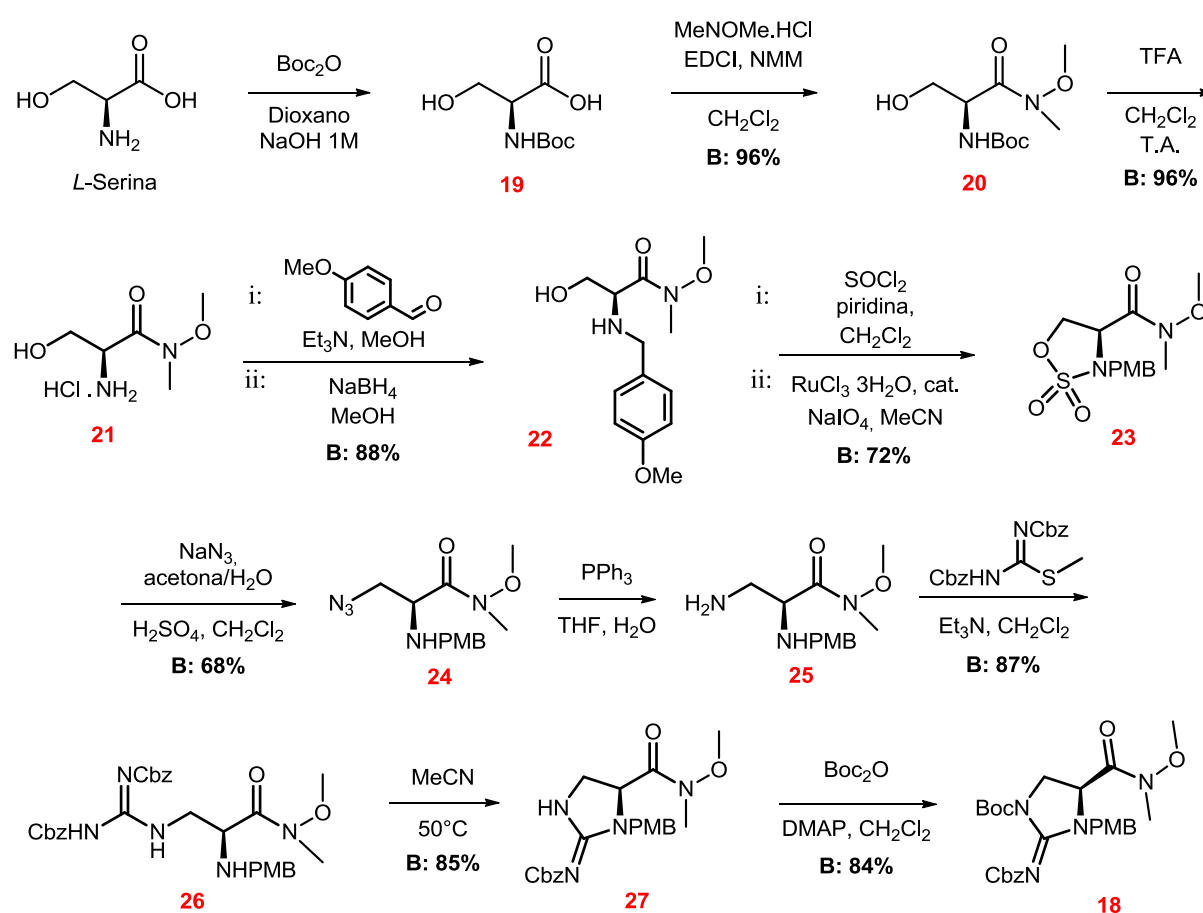
Reação	Redutor	Solventes	Tempo	Temperatura	Rendimentos
<b>O</b>	DIBAL-H 1M: 0,017 mmol	THF – 2 mL	2h	-78°C	Material de partida
<b>P</b>	LiAlH <sub>4</sub> 1M: 5 eq. NaHSO <sub>3</sub> : 1,1 eq.	THF – 1 mL Et <sub>2</sub> O – 2 mL	18h	-78°C	Material de partida
<b>Q</b>	LiAlH <sub>4</sub> 5 eq. NaHSO <sub>3</sub> : 7 eq.	THF – 1 mL	36h	0°C – T.A.	Material de partida
<b>R</b>	LiAlH <sub>4</sub> 1,1 eq.	THF – 2 mL	5h	0°C	Material de partida
<b>S</b>	LiAlH <sub>4</sub> 2 eq.	Et <sub>2</sub> O – 2 mL	24h	0°C – T.A.	produto de degradação

As diversas tentativas sem sucesso de obtenção do aldeído nos motivou a criar um novo plano de síntese, a fim de se obter as  $\beta$ -hidroxienduracidinas.

#### 10.4. Plano de síntese B

O plano sintético proposto (síntese B) incluiu três etapas preliminares, a fim de se preparar a amida de Weinreb e, em uma etapa posterior, a formação do anel da guanidina.

Através dessa rota reacional obteve-se a formação do derivado amida de Weinreb da guanidina cíclica protegida 18 em 12 etapas com um rendimento reacional global de 10% e mantendo a estereoquímica intacta, confirmado pelo valor de rotação específica  $[\alpha]_D = +25,19$ , à 20°C e  $c = 0,97$  (concentração de 0,97 mg por 1 ml) em diclorometano (Figura 88).



**Figura 88.** Formação de derivado álcool da guanidina cíclica protegida a partir do cloridrato de L-serina.

Inicialmente foi realizada uma proteção da amina primária com o uso do reagente de Boc, que ocorreu de forma simples através de uma reação de substituição nucleofílica. Ao término, a solução foi acidificada a pH 3,0 para que o

derivado ácido formado, 19, se mantenha na forma protonada, facilitando assim a sua separação do meio reacional (Figura 89). Essa substância foi obtida como um sólido amorfo de coloração branca e o rendimento dessa reação foi de 89%, o que facilitou o processo de isolamento.

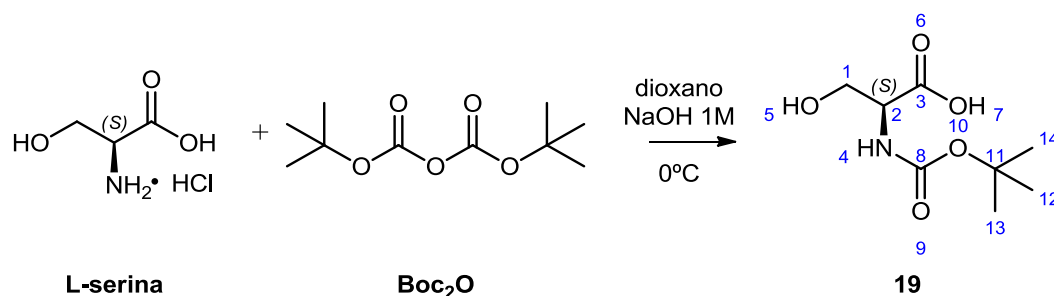


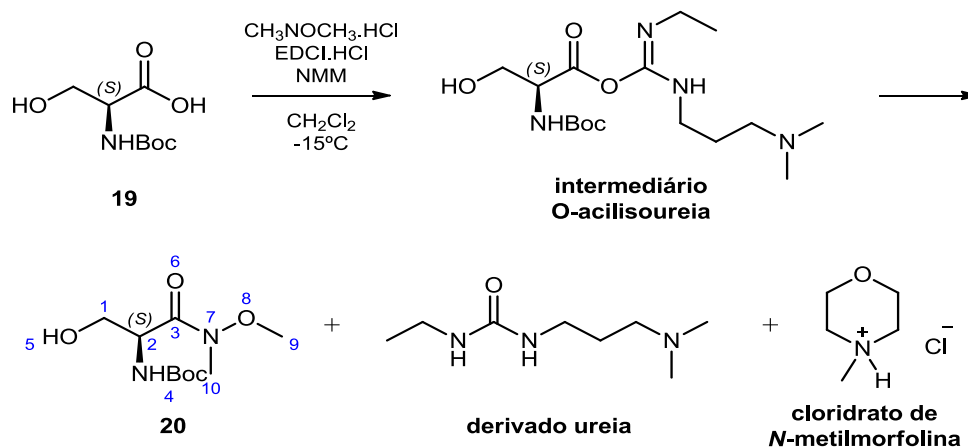
Figura 89. Primeira etapa da rota de síntese B.

A substância 19 foi submetida à análise por LCMS, onde o pico de 205,1557 m/z foi compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_5$ , confirmado a proposta estrutural. A análise da rotação específica forneceu o valor de  $+15,67^\circ$ , mantendo a estereoquímica inicial intacta.

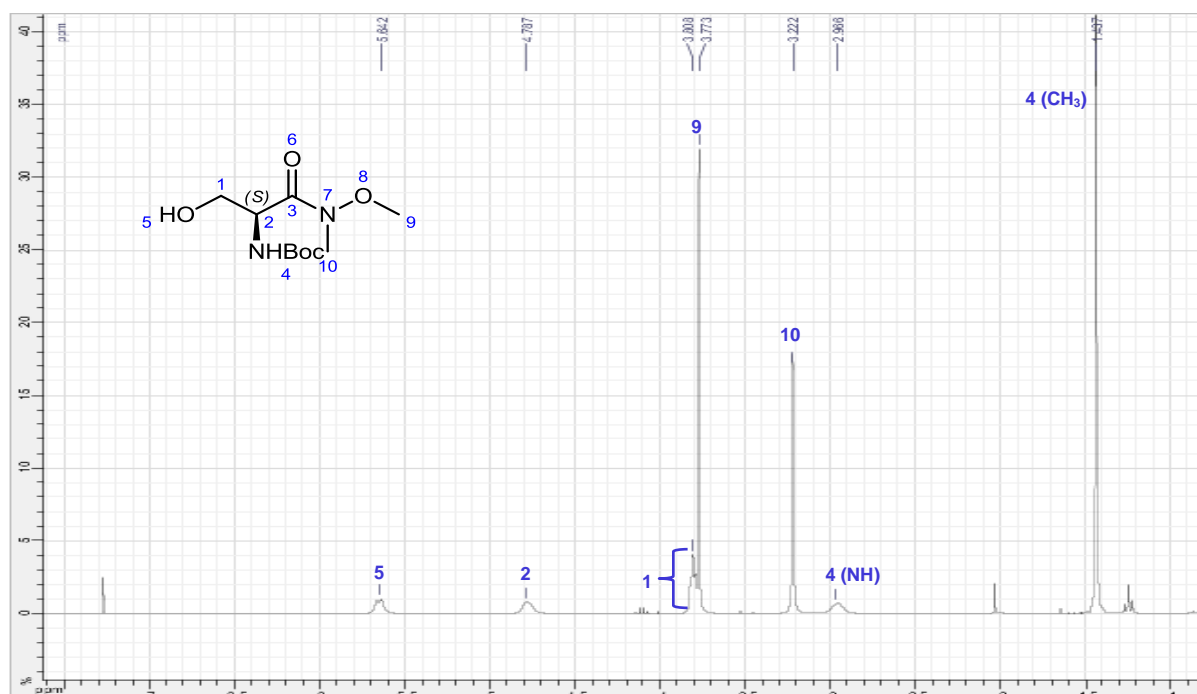
Na próxima etapa, os reagentes acopladores EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) foi selecionado para a formação do grupo amida na substância 19. Nessa reação, o ácido 19 reagirá com a carbodiimida EDCI para produzir o intermediário O-acilisoureira (carbodimida), um éster carboxílico com um grupo de saída ativado. O O-acilisoureira sofre ataque do reagente aminado para forma a substância 20 e o derivado ureia (Figura 90, página 103).

A análise de RMN  $^1\text{H}$  da substância 20 confirmou a presença dos átomos de hidrogênio metílicos dos grupos N-metoxi e N-metil da amida de Weinreb, pelos sinais simples em  $\delta$  3,77 (H9) e  $\delta$  3,22 (H10). O grupo protetor Boc, inicialmente colocado na estrutura, não foi removido e o seu sinal, característico para os três grupos metilas, pode ser visto em 1,44 ppm (Figura 91, página 103).

O RMN de  $^{13}\text{C}$  confirmou a presença das metilas pelos sinais identificados em 61,7 ppm e 32,3 ppm, para as posições 9 e 10, e em 28,4 ppm, para as metilas do grupo Boc (Figura 92, página 104).



**Figura 90.** Segunda etapa da rota de síntese B.



O sinal de massa 149,0913 m/z indica que a substância 20 perdeu o grupamento protetor Boc (u = 100), uma vez que a massa molecular para a essa substância de fórmula molecular  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$  corresponde a 249,1445 m/z.

A presença do grupo protetor na substância 20 foi confirmada pela análise de RMN, como descrito anteriormente, e a perda de 100 u da massa estipulada mostra que o grupo foi retirado no processo de análise e não na etapa de síntese.



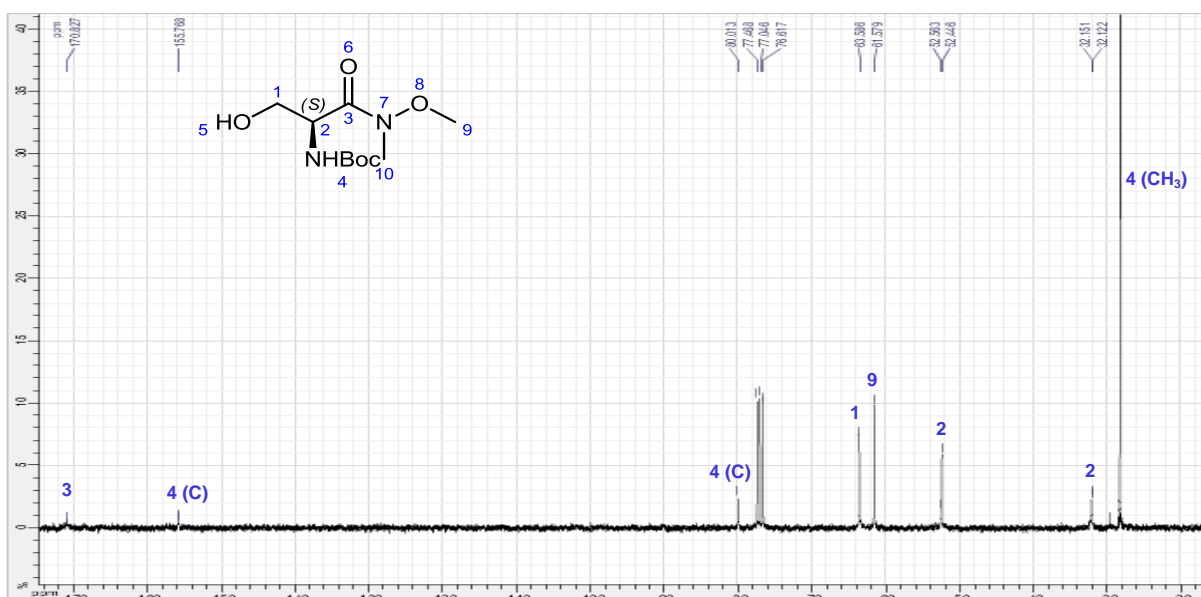


Figura 92. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 20

Como a próxima etapa consiste na própria desproteção do grupo amina, o resultado dessa análise não influencia na obtenção da substância posterior. A análise de rotação específica nos forneceu o resultado de  $-11,67^\circ$ , indicando a retenção da estereoquímica.

O grupo de proteção Boc da substância 20 foi removido com o uso do ácido trifluoroacético, após protonação do carbamato e da perda do cátion *tert*-butil. O intermediário formado sofre um processo de descarboxilação liberando o grupo amina do derivado da *L*-serina (Figura 93). O rendimento de 96% mostra que a estratégia utilizada é muito satisfatória e a substância 21 foi obtida como um óleo de coloração amarelada.

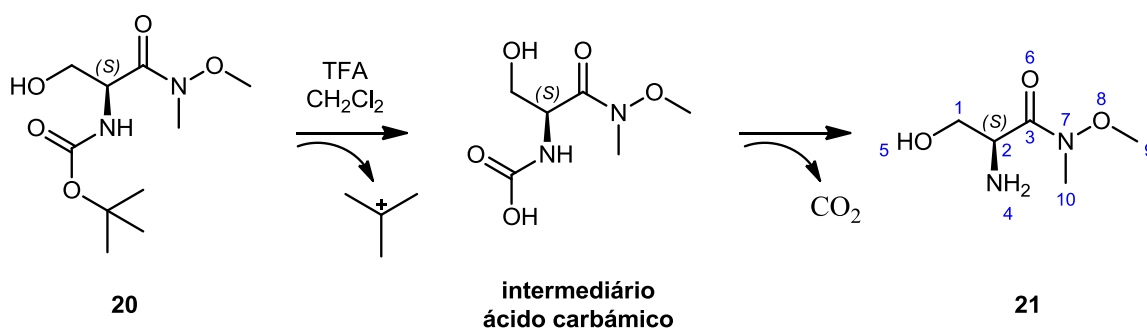
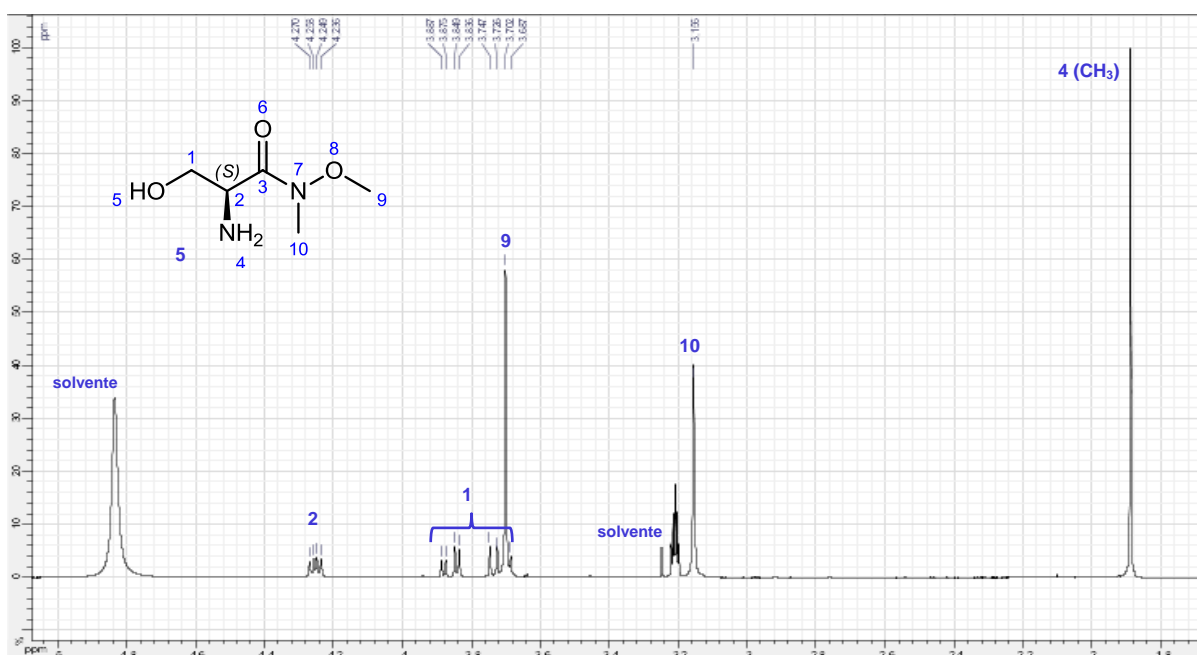


Figura 93. Terceira etapa da rota de síntese B.

A ausência de sinais correspondentes ao grupo Boc na análise de RMN- $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  confirma a remoção do grupo de proteção. Os sinais simples em 3,80 e 3,25 ppm são referentes aos três átomos de hidrogênio do grupo N- metoxi e N-metil, respectivamente e confirmam a presença do grupo amida de Weinreb (Figura 94).

Os três duplos dupletos em 4,35 ppm ( $J = 6,4$  e  $3,8$  Hz), 3,96 ppm ( $J = 11,7$  e  $3,8$  Hz) e 3,82 ppm ( $J = 11,7$  e  $6,4$  Hz) foram atribuídos aos átomos de hidrogênio metínicos H2 e metilênicos H1 e H1', respectivamente.



**Figura 94.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 21

Os bidimensionais entre os átomos de hidrogênio e carbono possibilitou correlacionar os sinais supracitados com o átomo de carbono ligado ao átomo de nitrogênio da amina, em 55,3 ppm (C2) e o com o átomo de carbono carbinólico em 60,6 ppm (C1) (Figura 95, página 106).

O sinal de massa em 149,0913 m/z confirma a estrutura proposta. A rotação específica da substância foi de  $-26,83^\circ$  confirmando a manutenção da estereoquímica.

A etapa inicial teve como objetivo a obtenção da amida de Weinreb da *L*-serina, para que a mesma seja utilizada nas etapas posteriores de síntese, conforme descrito na rota A.

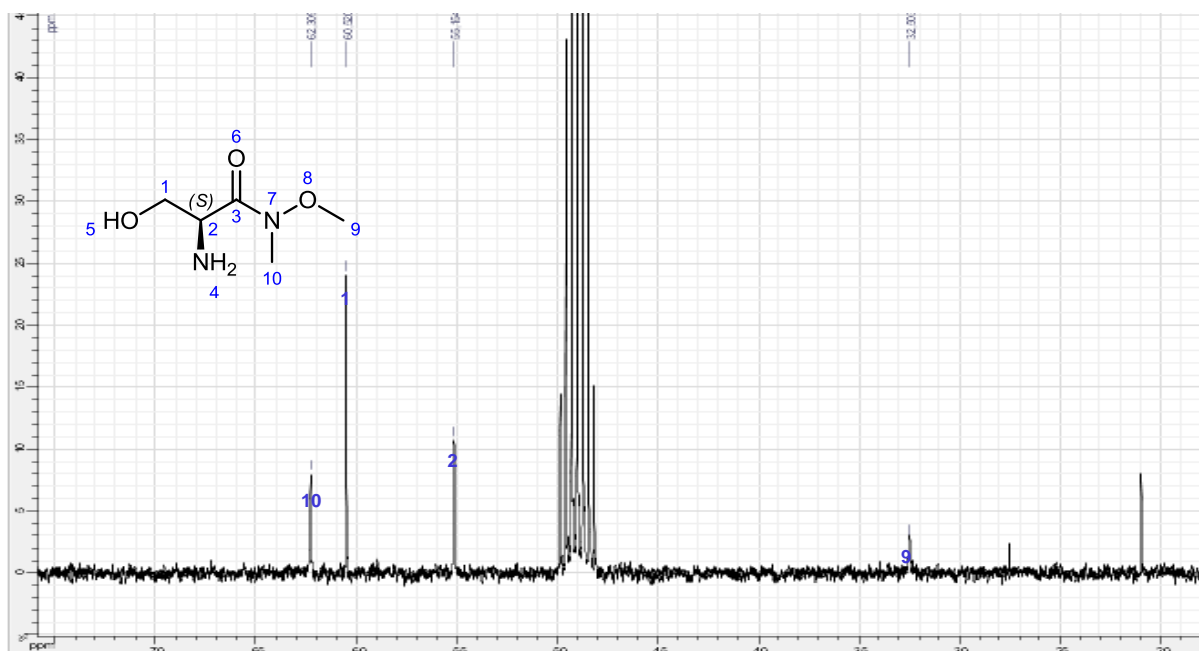


Figura 95. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 21

A proteção da porção amina da substância 21 com o reagente *p*-metoxibenzaldeído (PMB) ocorre pela reação de adição/eliminação a carbonila. Em seguida, o grupo imina é reduzido à amina na presença de borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ), obtendo-se 21 como um óleo incolor e com um rendimento de 88%, indicando a facilidade de condensação entre grupos aminos e aldeídos (Figura 96).

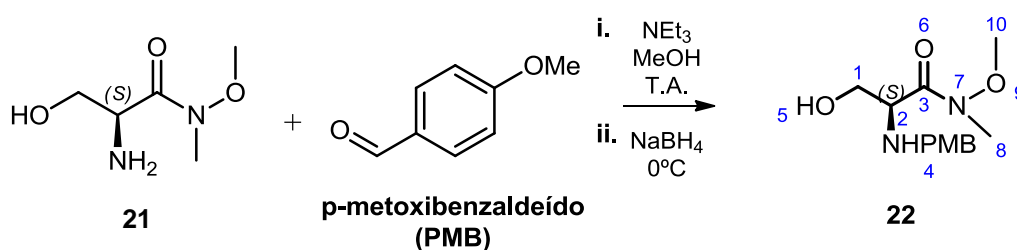


Figura 96. Quarta e quinta etapa da rota de síntese B.

A introdução do grupo de proteção PMB foi confirmada pela análise espectroscópica de RMN  $^1\text{H}$  através dos conjuntos de sinais duplos em 7,23 e 6,38 ppm ( $J = 8,0$  Hz) e 3,77 e 3,56 ppm ( $J = 12,6$  Hz) que correspondem a quatro átomos de hidrogênios aromáticos e os dois hidrogênios metilênicos,

respectivamente, além do simpleto em 3,77 ppm que é referente ao grupo metoxílico (Figura 97).

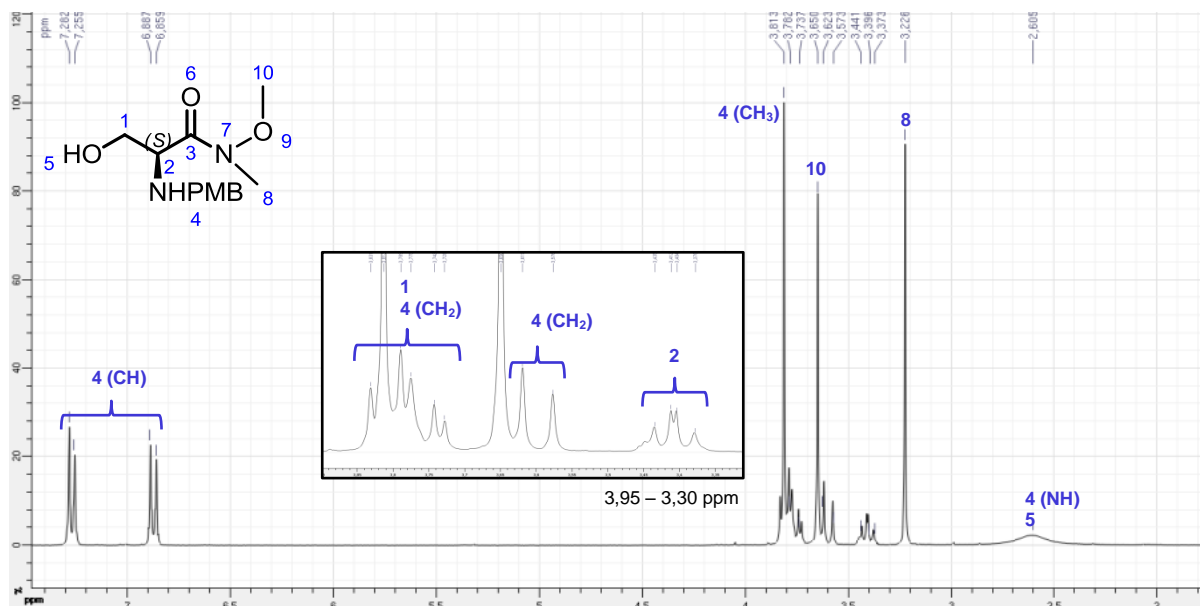


Figura 97. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 22

A mudança no deslocamento de 4,35 ppm para 3,37 ppm para o átomo de hidrogênio metínico H-4 e o sinal largo em 3,18 ppm para o átomo de hidrogênio da amina confirmam a proteção da mesma.

O valor de 269,1482 m/z foi compatível com a fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ , confirmado a proposta estrutural. O resultado para a rotação específica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ ,  $c=1,03$   $\text{CHCl}_3$ ) obtida foi  $-10,78^\circ$ , indica a manutenção da estereoquímica.

As etapas seguintes consistem na formação da cadeia heterocíclica sulfóxido, com o uso de  $\text{SOCl}_2$ , e posteriormente, oxidação com o  $\text{RuCl}_3$  em periodato de sódio (Figura 98).

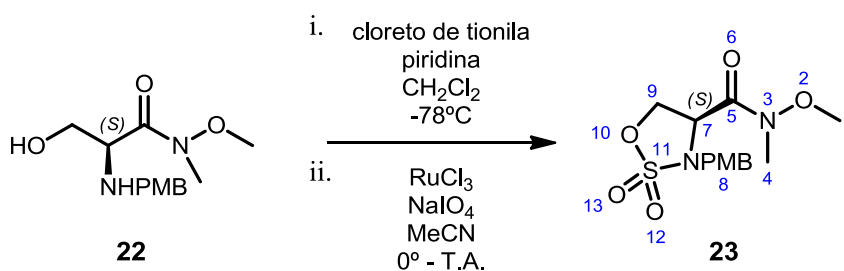


Figura 98. Sexta e sétima etapa da rota de síntese B.

Em duas etapas obteve-se o rendimento de 72% do derivado 22, caracterizado como um óleo incolor. A verificação do curso da reação se deu através de placa de cromatografia em camada delgada (CCD), onde o material obtido apresentou um Rf 0,50 em um sistema de eluente 8:2 de acetato de etila e hexano.

A cadeia cíclica pode ser confirmada pela análise de RMN ao se verificar a ausência dos sinais dos hidrogênios de grupos amina primária e hidroxila, presentes inicialmente na substância 20. Destaca-se a desproteção dos átomos de hidrogênio metilênicos H-9 em 4,55 e 4,37 ppm e para o átomo de hidrogênio metínico H-7 em 4,27 ppm (H-7,  $J = 8,7$  e  $7,8$ ; H-7',  $J = 8,7$  e  $6,0$  Hz), confirmado a formação do anel dióxido oxatiazolidina (Figura 99; Figura 100, página 109).

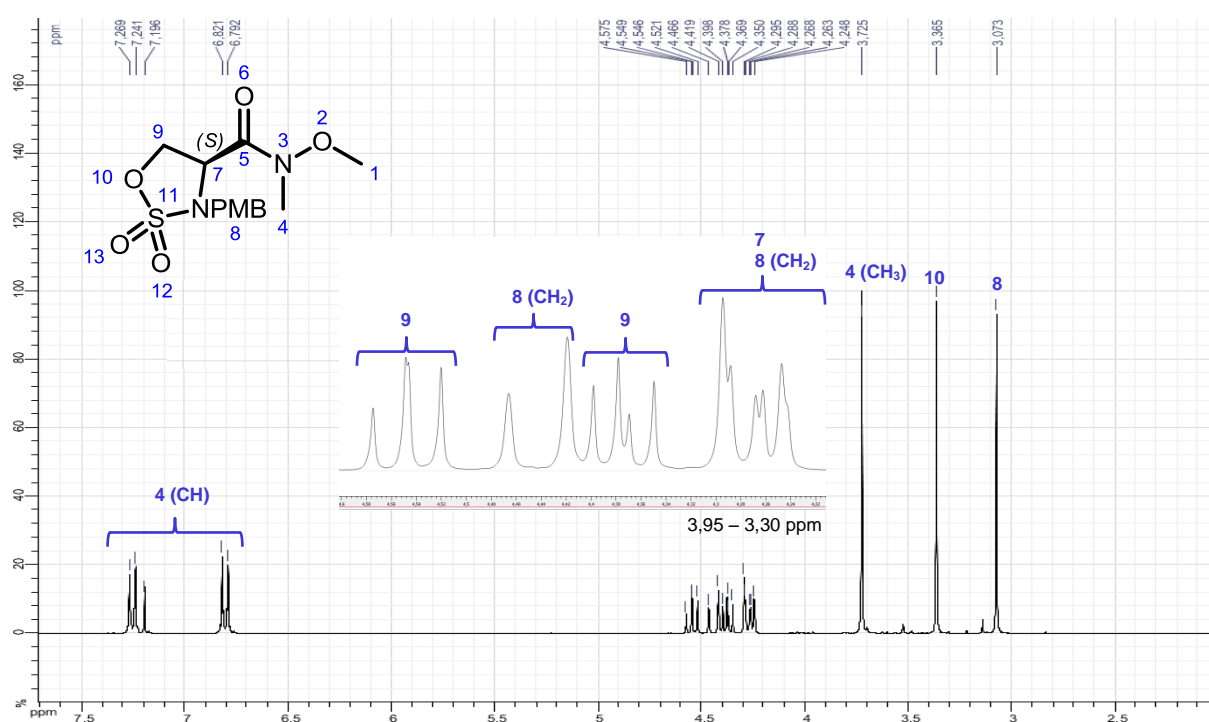


Figura 99. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 23

O sinal de massa 353,0773 m/z referente ao o cátion  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ , confirma a fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$  e, conseqüentemente, a estrutura proposta. A estereoquímica da substância se manteve inalterada observada pelo valor de rotação específica  $[\alpha]_D^{20} = -45.49^\circ$ ,  $c = 1,73$  em  $\text{CHCl}_3$ .

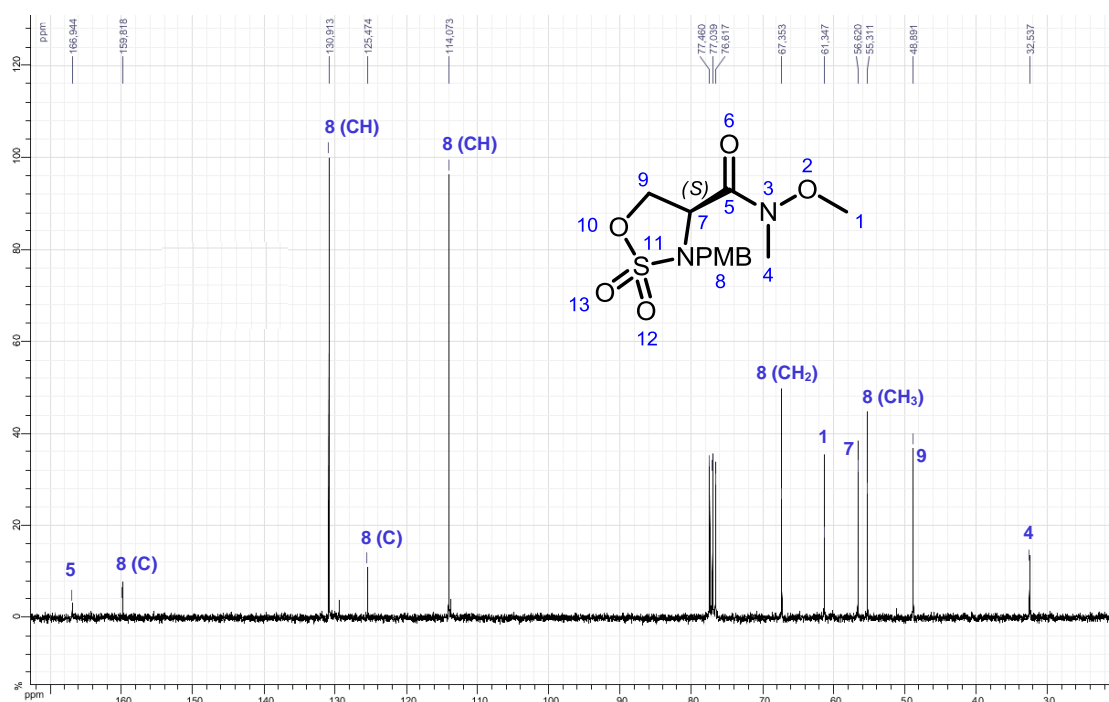


Figura 100. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 23

Após a formação do anel dióxido oxatiazolidina, a substância 23 é submetida à reação com azida de sódio ( $\text{N}_3^-$ ) para abertura do anel e posteriormente construção da porção guanidina (Figura 101).

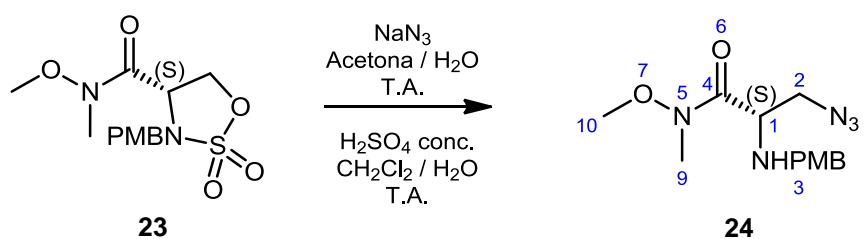


Figura 101. Oitava etapa da rota de síntese B.

A presença do grupo  $\text{N}_3$  foi confirmada por espectroscopia de infravermelho pela forte banda em  $2099\text{ cm}^{-1}$ . O rendimento de dessa reação foi de 85%. A análise por RMN pode confirmar a estrutura da substância, destacando-se o sinal em 2.07 ppm, atribuído ao átomo de hidrogênio do grupo amina. A estrutura também pode ser confirmada pela alteração no deslocamento químico dos átomos de hidrogênio

H-1 em 3.81 ppm (sinal largo) e H-2 em 3.34 e 3.19 ppm (duplo dupletos com  $J = 12.5$  e  $5.0$  Hz) devido ao efeito de blindagem do grupo  $N_3$ (Figura 102 e 103).

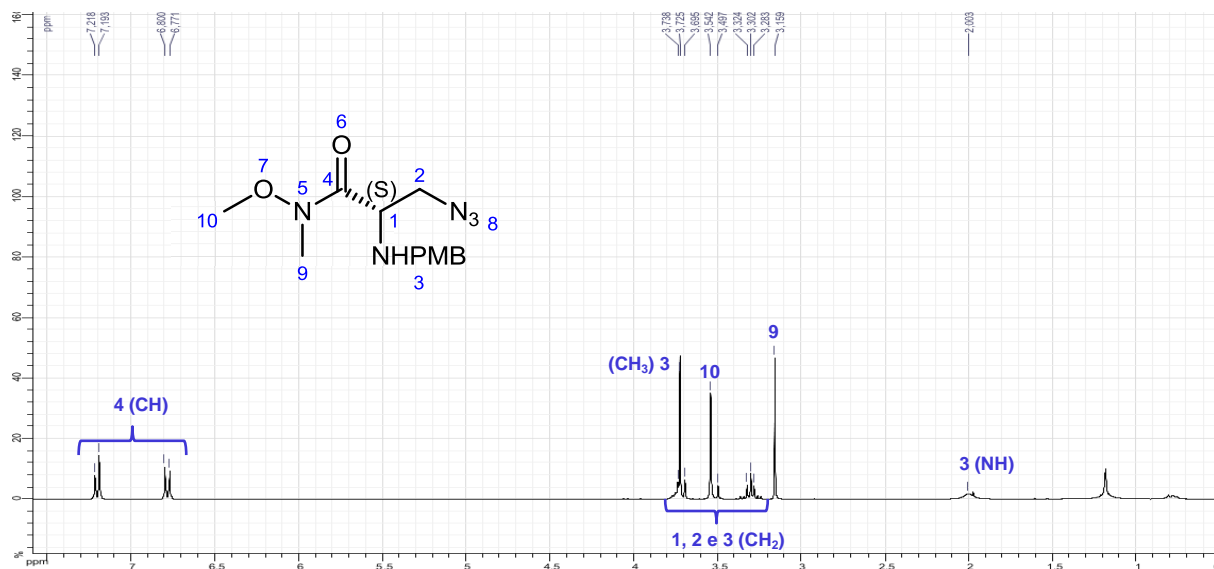


Figura 102. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 24

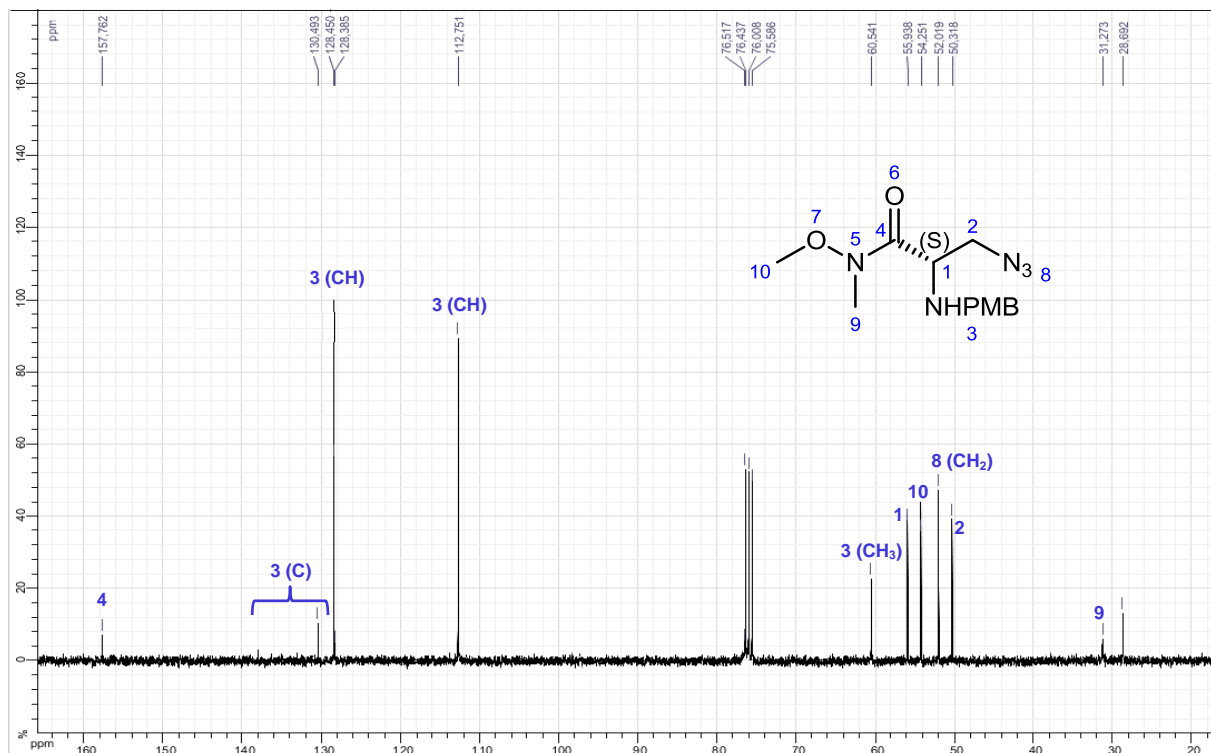
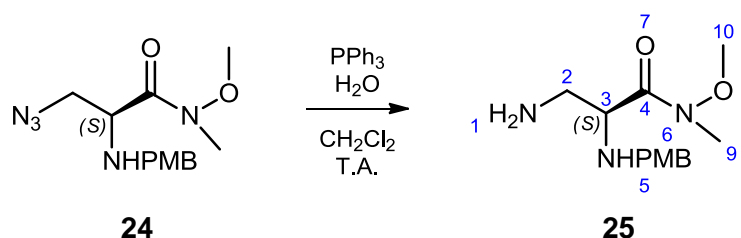


Figura 103. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 24

O sinal de massa 294.1566 m/z foi encontrado para cátion  $[M+H]^+$  de fórmula  $C_{13}H_{19}N_5O_3$ . A rotação específica de  $[\alpha]_D^{20} = +9,58^\circ$  ( $c=1,12$  em  $CHCl_3$ ) indica a inversão do sinal.

A substância 24 foi submetida à reação de Staudinger para formar o derivado aminado 25 (Figura 104). O produto obtido dessa reação não foi submetido à purificação uma vez que a redução da azida ocorreu de forma limpa e foi utilizado na etapa de guanidinação.



**Figura 104.** Nona etapa da rota de síntese B.

A estrutura proposta para o produto 25 foi confirmada pela mudança no deslocamento químico dos duplos dupletos de 3,34 e 3,19 ppm para 2,80 e 2,61 ppm ( $J = 12,8$  Hz e 7,6 Hz) que correspondem aos átomos de hidrogênio metilênicos na posição 2. Essa mesma mudança de deslocamento químico também foi observada no RMN  $^{13}C$  cujo sinal referente ao átomo de carbono na posição 2 passou de 54,0 para 43,7 ppm (Figura 105 e 106, página 112).

O valor de 268,1660 m/z para íon  $[M+H]^+$  foi encontrado e relacionado com a fórmula  $C_{13}H_{21}N_3O_3$ , confirmando a estrutura proposta para a substância 25.

Após a etapa de redução, o grupo guanidino foi inserido na substância 25, utilizando o reagente 1,3-bis(benziloxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudoureia. Após purificação, o material obtido com aspecto oleoso e coloração amarelada foi submetido à análise espectroscópica e o rendimento para essa reação foi de 87% (Figura 107, página 113).

A análise de RMN  $^1H$  confirma a síntese da porção guanidina na estrutura através dos sinais largos em 11,6 e 8,85 ppm que foram atribuídos aos átomos de hidrogênios H-10 e H-1. Normalmente, o deslocamento químico para átomos de hidrogênio ligados a átomos de nitrogênio ocorrem entre de 2 a 5 ppm e o deslocamento químico observado mostra um efeito de desproteção para esses dois



átomos de hidrogênio que é justificado pelo efeito de anisotropia da ligação dupla entre o átomo de carbono e o átomo de nitrogênio.

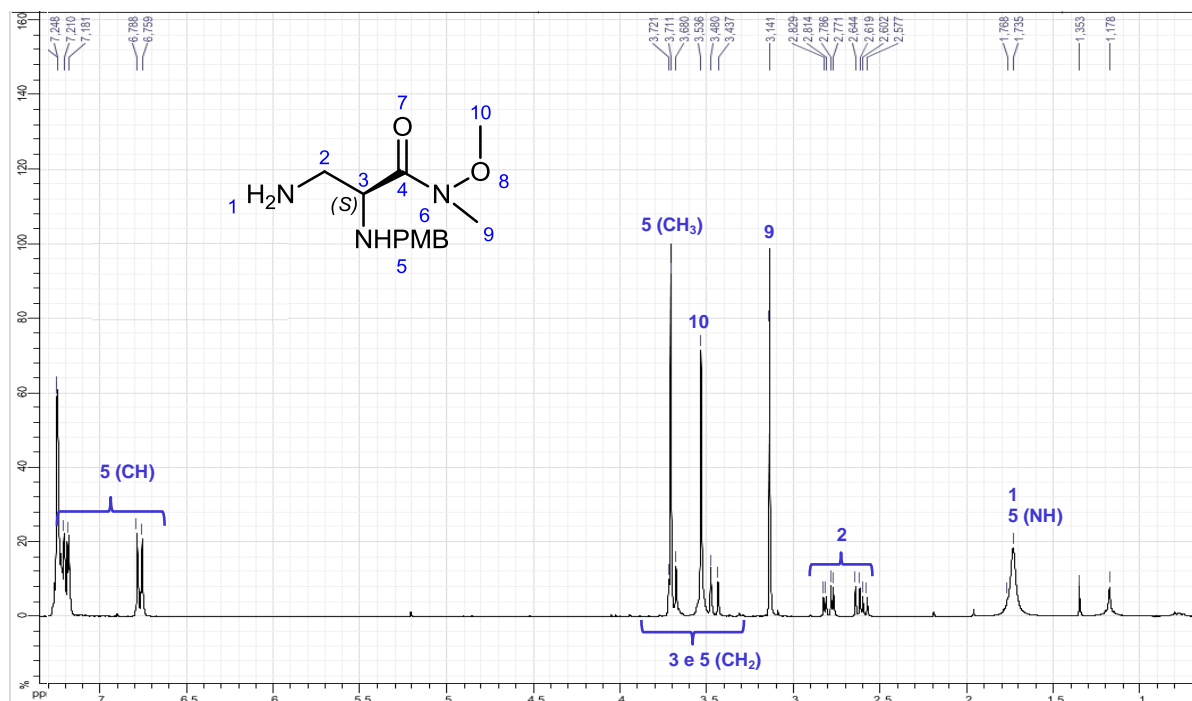


Figura 105. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 25

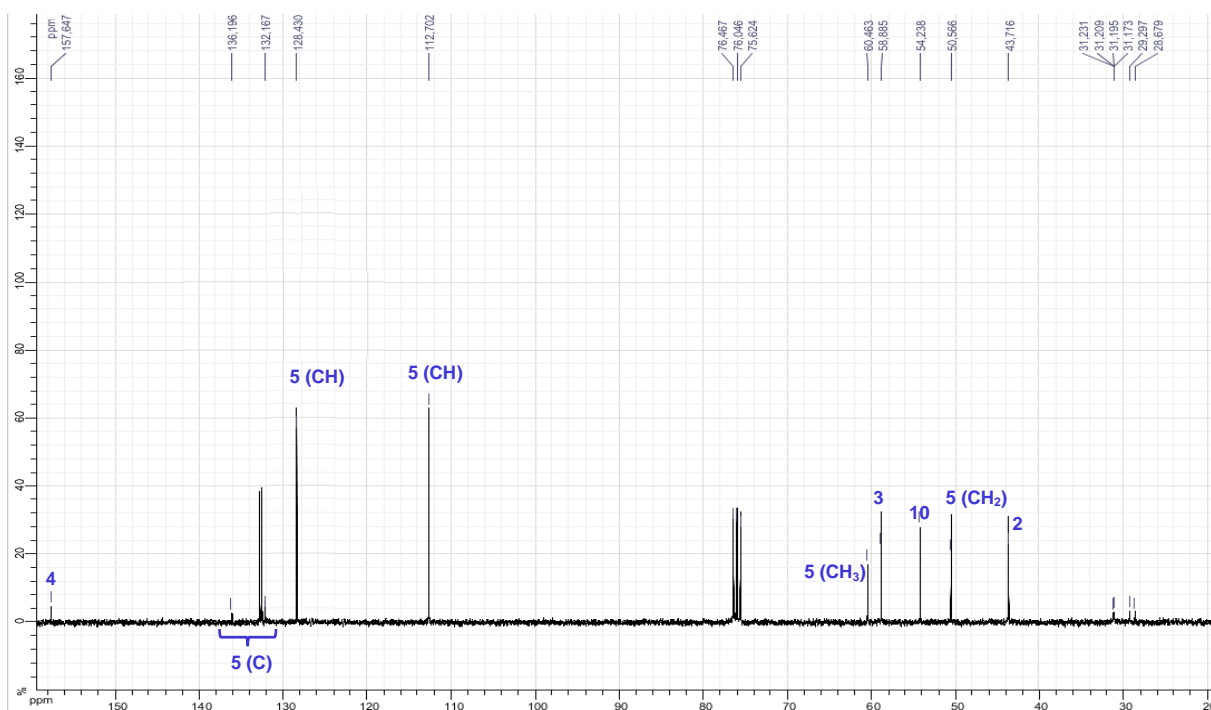
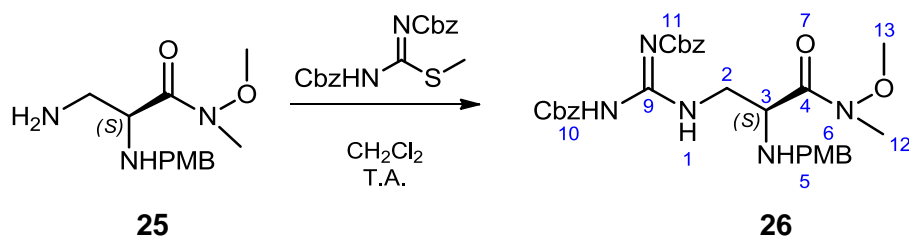
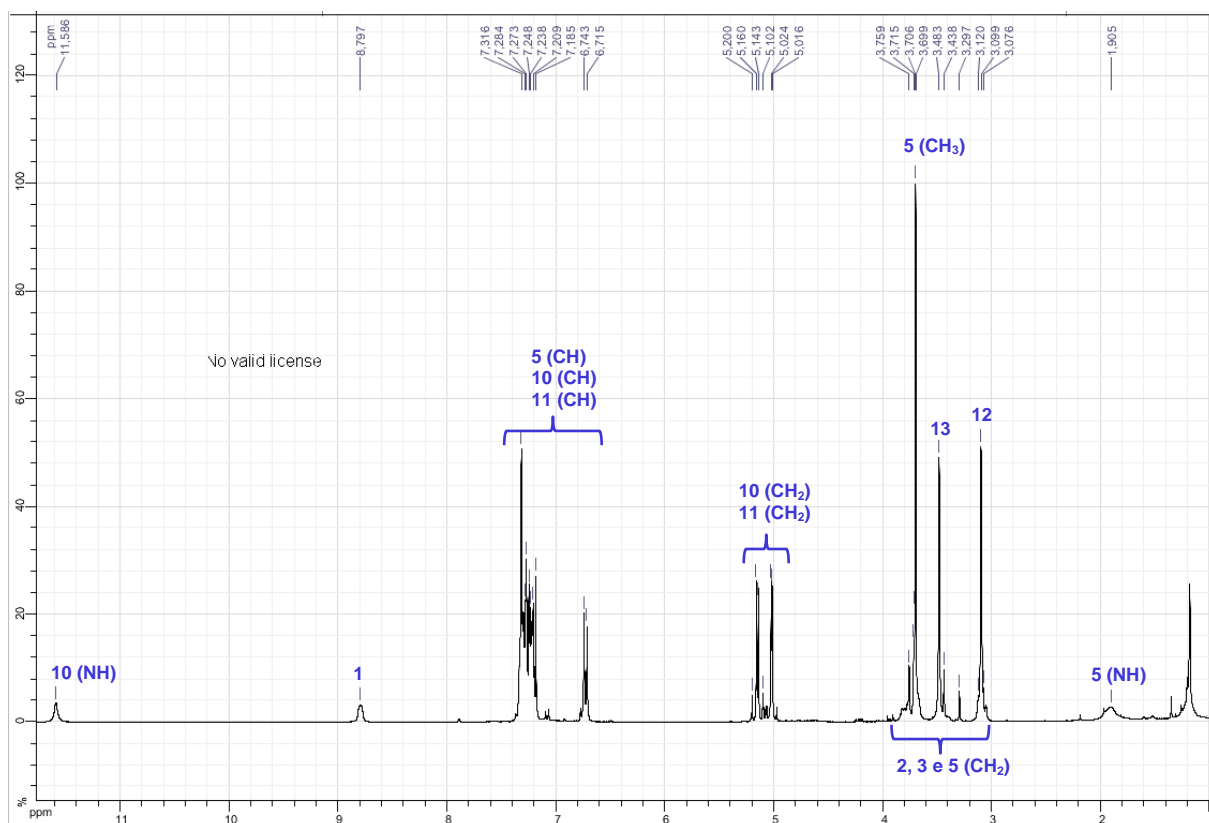


Figura 106. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 25



**Figura 107.** Décima etapa da rota de síntese B.

O multipeto na região de aromáticos em 7,40-7,24 ppm com integração para dez átomos de hidrogênio confirmam os grupos *Cbz* na estrutura. Outro indício de introdução da guanidina na estrutura é o aparecimento do sinal em 163,8 ppm na análise de RMN  $^{13}\text{C}$  indicando a presença do átomo de carbono da imina na posição 9 (Figura 108; Figura 109, página 114).



**Figura 108.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 26

A análise de massa identificou o sinal em 578,2618 m/z relacionado ao cátion  $[\text{M}+\text{H}]^+$  de fórmula  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_7^+$ , confirmando a estrutura da substância 26.

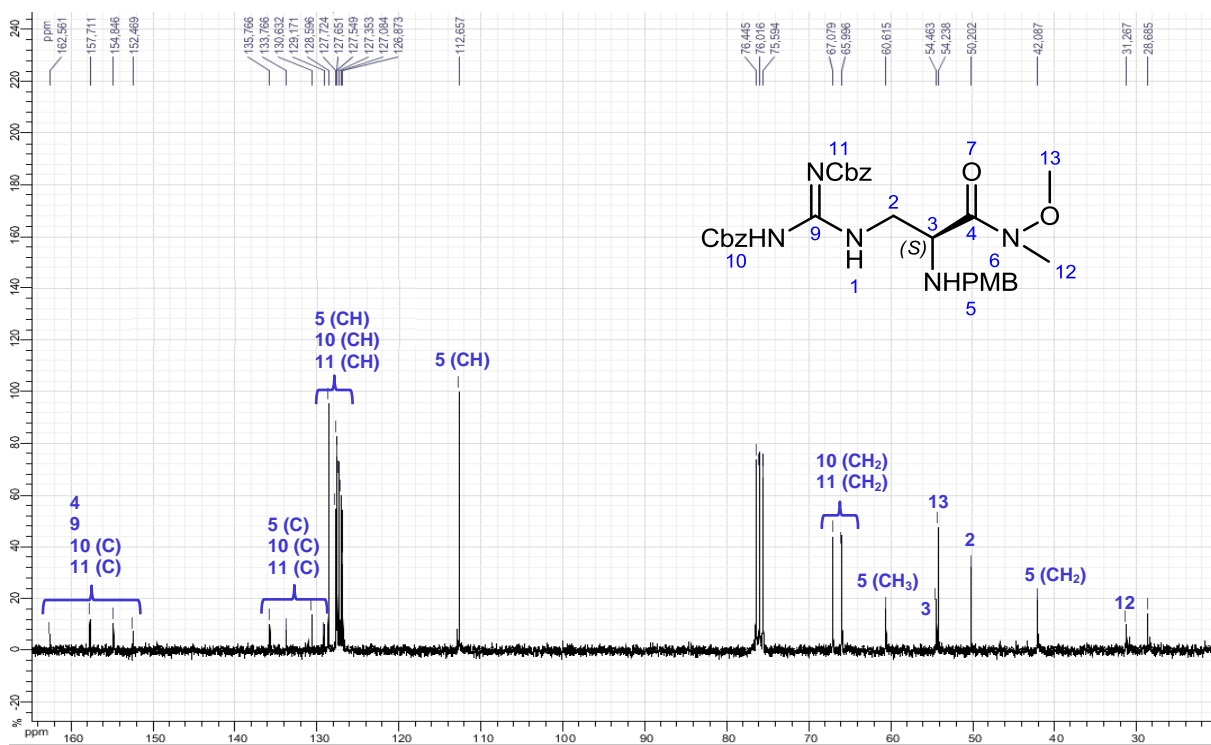


Figura 109. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 26

Na décima primeira etapa foi realizada a ciclização da cadeia guanidina para formação da substância 27. O rendimento obtido foi de 74% e a substância apresentou característica de um óleo incolor (Figura 110).

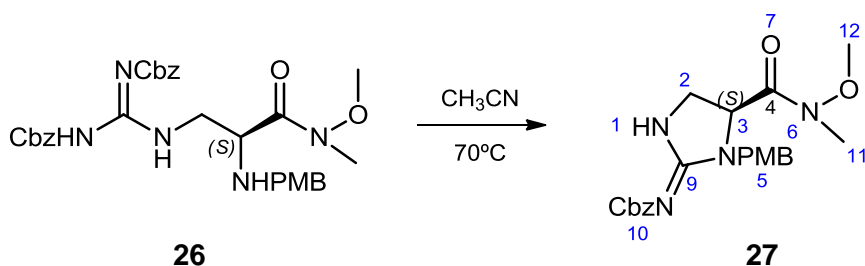


Figura 110. Décima primeira etapa da rota de síntese B.

A análise de RMN  $^1\text{H}$  mostra um sinal largo em 7,94 ppm, diferente do que foi observado para o material de partida (11,6 e 8,85 ppm). A alteração referente à região dos átomos de hidrogênio ligados aos átomos de nitrogênio da guanidina é um indício que ocorreu o processo de ciclização e o aumento no efeito blindagem para o átomo de hidrogênio na posição 1 pode ser justificado pela rigidez do anel

que, conseqüentemente, coloca o átomo de hidrogênio mais próximo do cone de proteção do efeito de anisotropia (Figura 111 e 112).

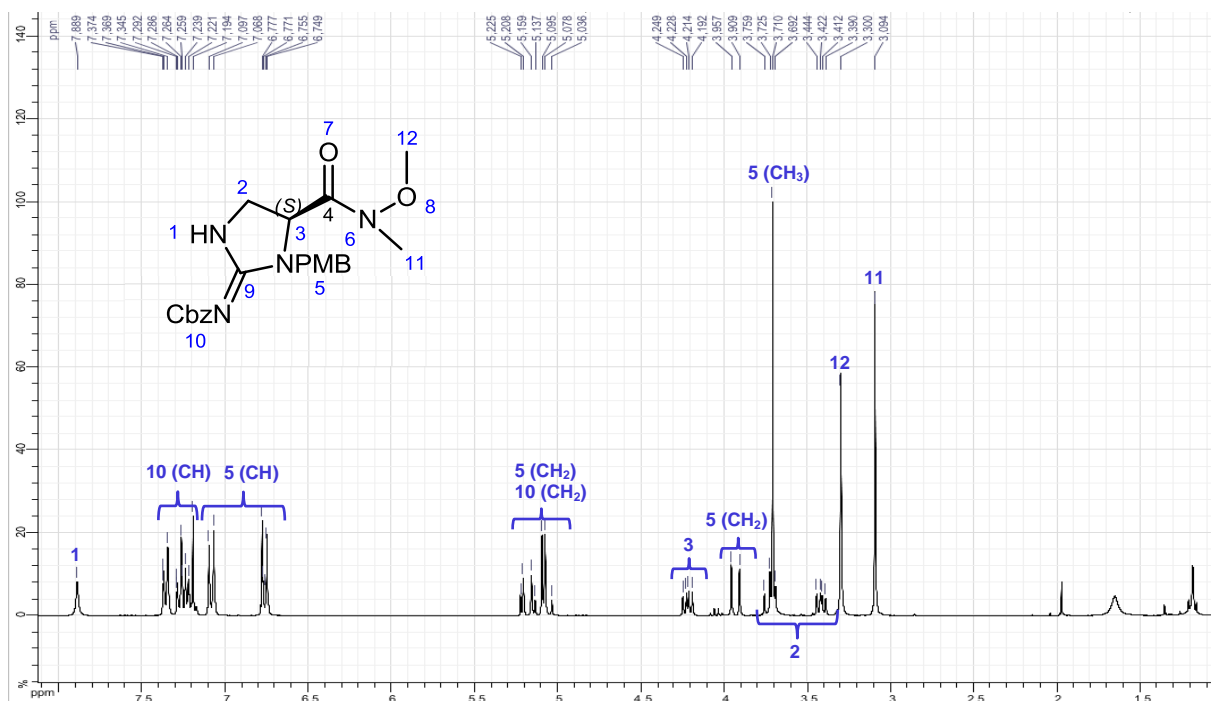


Figura 111. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 27

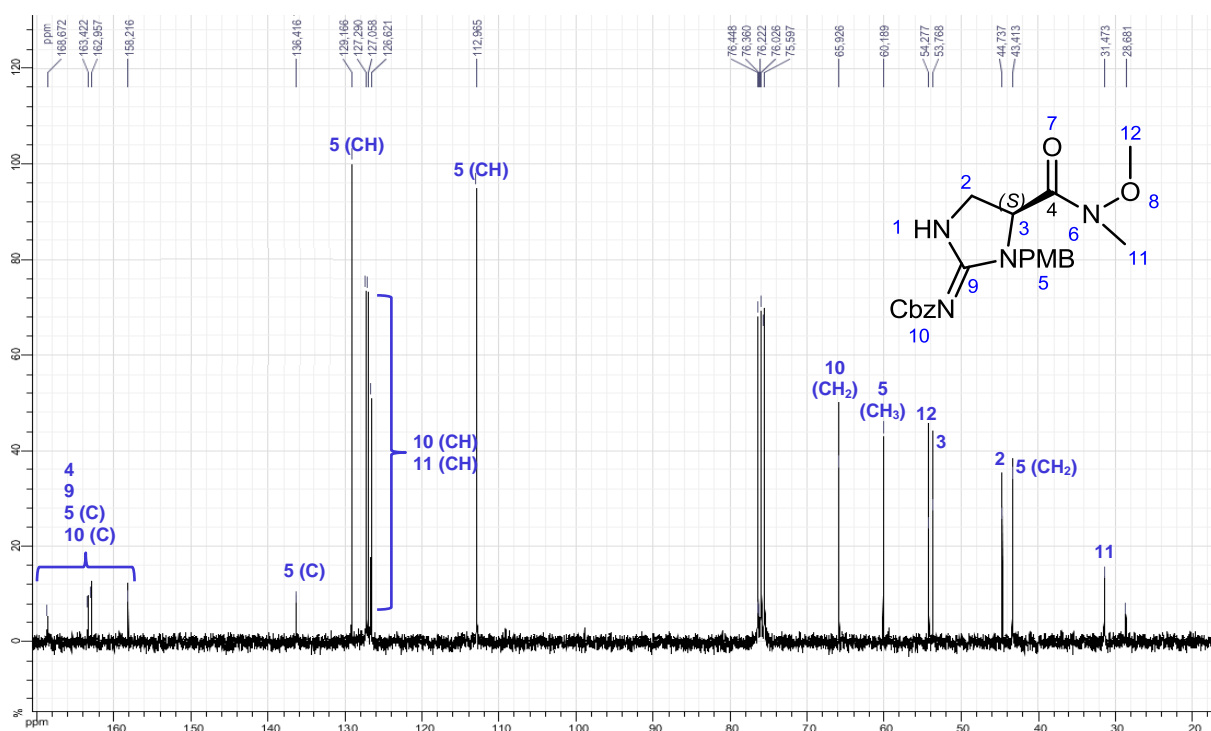
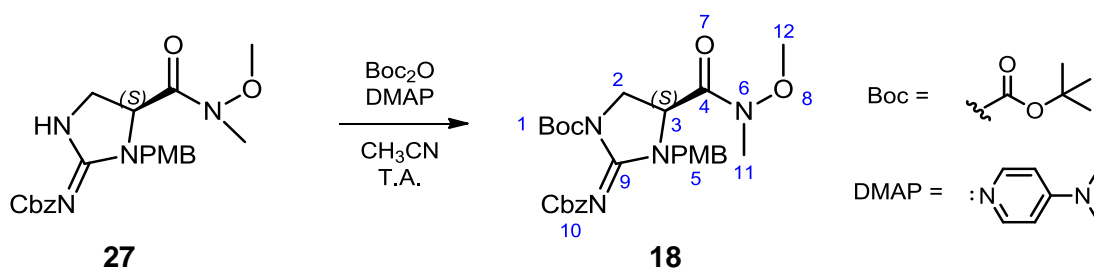


Figura 112. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 27

A facilidade de observar o acoplamento e os sinais dos átomos de hidrogênio no sistema ABX formado pelo duplo duplete em 4,27 ppm referente ao átomo de hidrogênio metínico H-3 ( $J = 10,6$  Hz, 6,5 Hz) e pelos dos duplos dupletos referentes aos átomos de hidrogênio metilênico H-2 em 3,77 ppm ( $J = 10,6$  Hz, 9,6 Hz) e em 3,46 ppm ( $J = 10,6$  Hz, 9,6 Hz) também são indícios da ciclização nessa posição.

O sinal em 427,1976 m/z para o cátion  $[M+H]^+$ , confirma a fórmula de  $C_{22}H_{27}N_4O_5$  para a substância. O resultado da análise de rotação específica de  $+27,39^\circ$  mostra a manutenção da estereoquímica.

O grupamento amino presente na porção cíclica da molécula foi protegido com o reagente dicarbonato de di-*tert*-butila ( $Boc_2O$ ) para evitar que átomo de nitrogênio reaja nas etapas posteriores (Figura 113). Essa substância (18) já foi obtida anteriormente (vide Figura 71, página 99) e a confirmação foi feita através da espectrometria de massas, onde foi possível obter o sinal em 527,2520 m/z, relacionado ao cátion  $[M+H]^+$ .



**Figura 113.** Décima segunda etapa da rota de síntese B.

As análises de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  confirmaram a proteção pelo surgimento dos sinais referentes aos hidrogênios metílicos em 1,43 ppm e dos carbonos em 28,1 ppm ( $\text{CH}_3$ ) e 83,6 ppm (C). Não foi possível detectar o carbono da carbonila do grupo Boc (Figura 114 e 115, página 117).

Novamente, os resultados obtidos anteriormente (vide Tabela 20, página 100) para a redução de amida, demonstram a dificuldade em obtenção derivado aldeído. Acredita-se que este último possa ser formado no meio reacional, porém, sua instabilidade química promove a sua degradação.

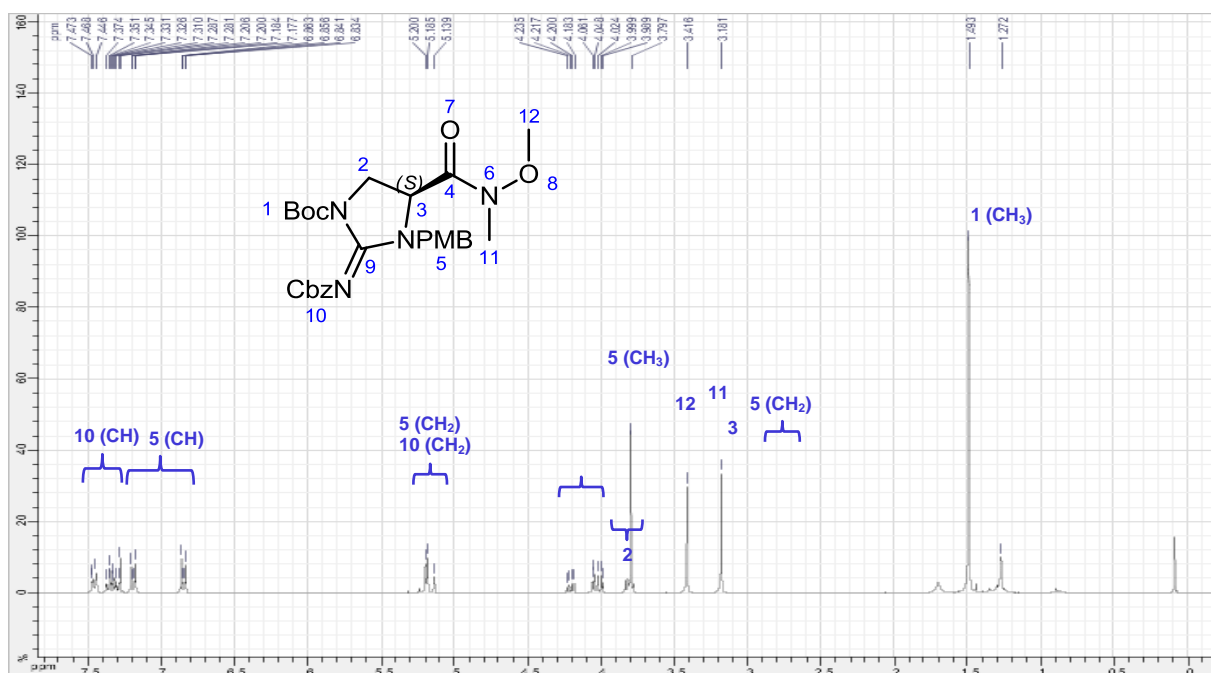


Figura 114. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da substância 18

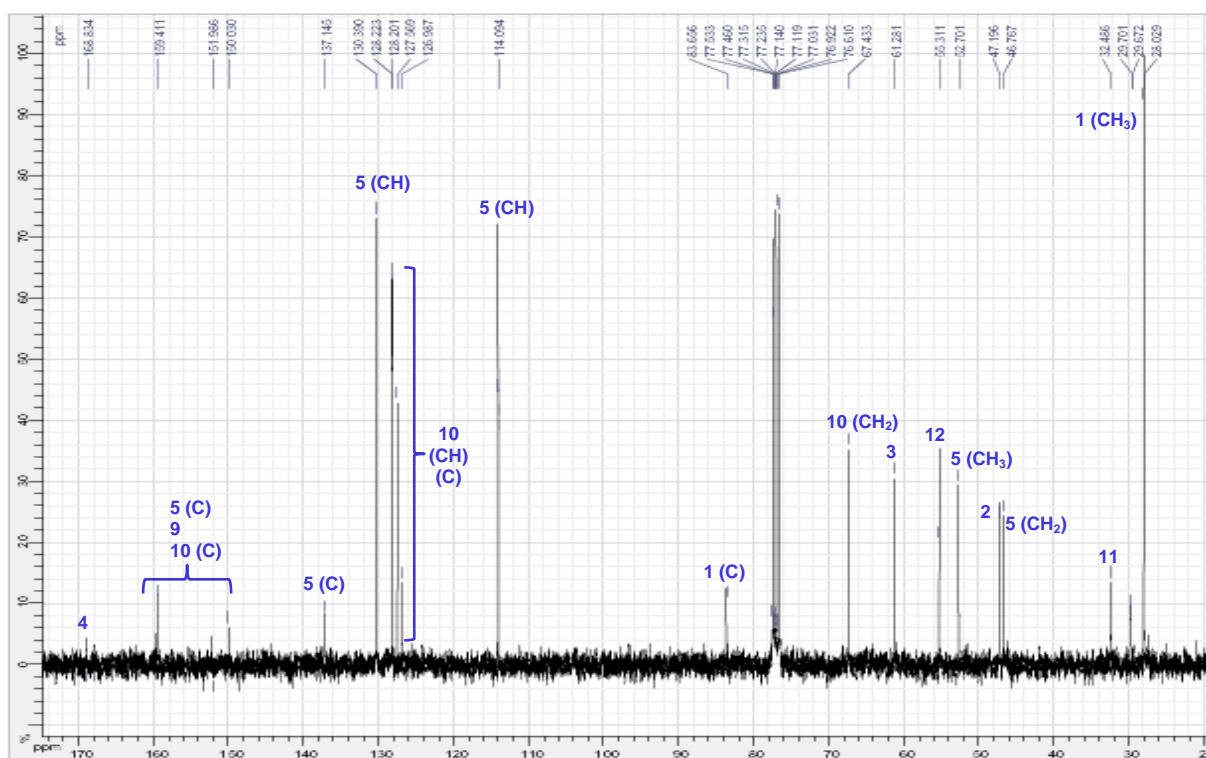
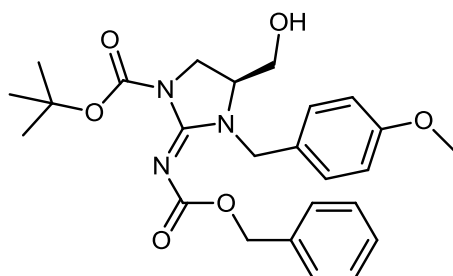


Figura 115. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da substância 18

### 10.5. Panorama geral das rotas de sínteses

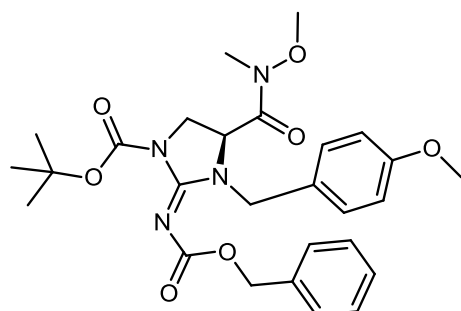
Como pode ser visto, para a rota de síntese A, obteve-se o derivado álcool 13 em 10 etapas com estereoquímica mantida e rendimento global de 25% (Figura 116).



**derivado álcool 13**  
 $[\alpha] = +45.68^\circ$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $c=0.88$ ,  $\text{CHCl}_3$   
 rendimento global: 25%

**Figura 116.** Substância 13 sintetizada em 10 etapas.

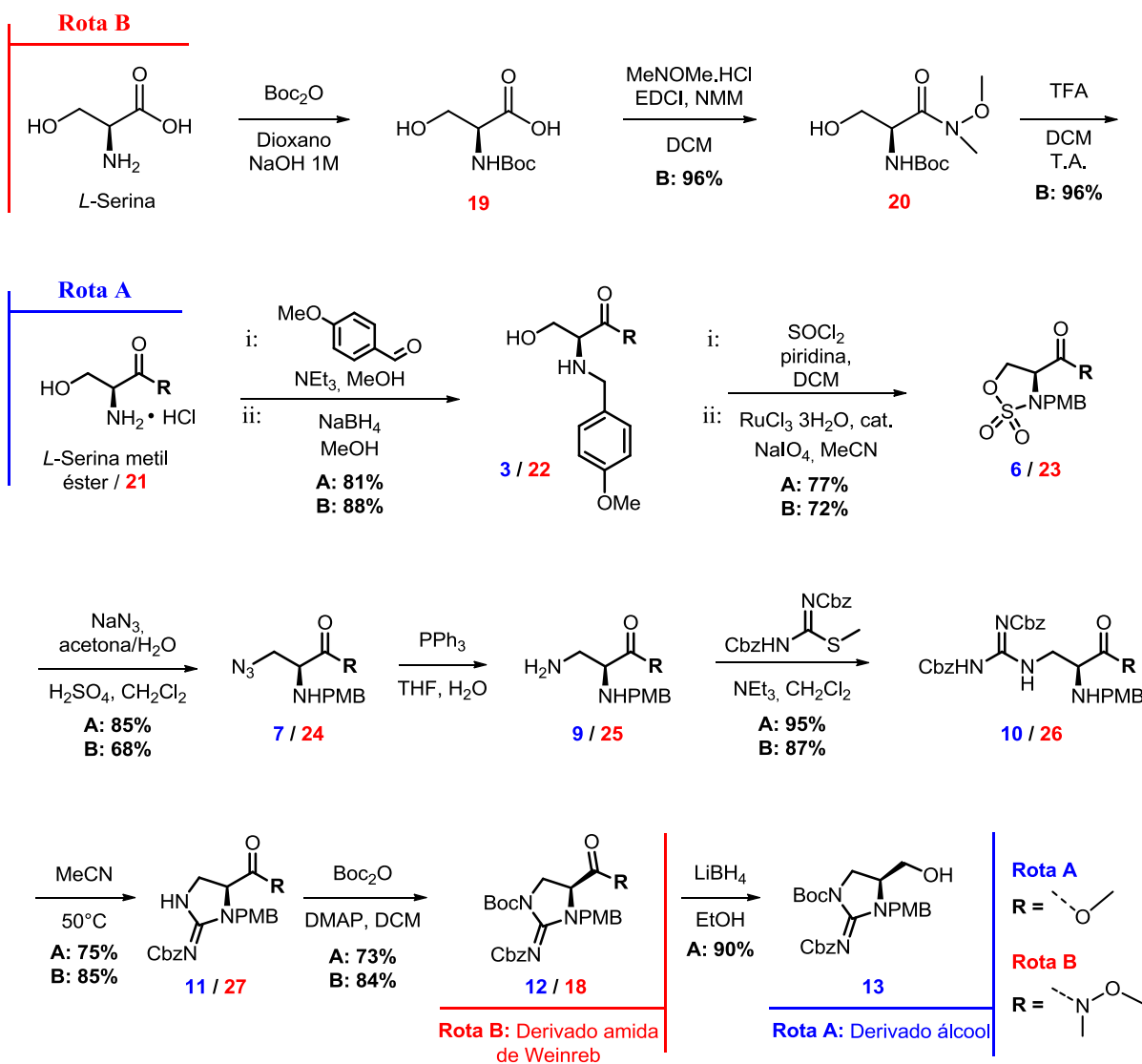
Para a rota de síntese B, obteve-se a substância amida 18 em 12 etapas de reação, com estereoquímica mantida e em igual rendimento global de 25% (Figura 117). Esse resultado foi mais favorável em relação à síntese de amida obtida a partir do derivado ácido 17, onde o rendimento global foi de 6%.



**derivado álcool 18**  
 $[\alpha] = +25.19^\circ$ ,  $20^\circ\text{C}$ ,  $c=0.97$ ,  $\text{CHCl}_3$   
 rendimento global: 10%

**Figura 117.** Substância 18 sintetizada em 12 etapas.

Resumidamente, as duas rotas de síntese A e B fornecem substâncias altamente funcionalizadas, inéditas na literatura, em bons rendimentos e com possibilidade de continuidade (Figura 118, página 119).



**Figura 118.** Panorama geral. Rota A: derivado álcool 13 em 10 etapas; Rota B: derivado amida 18 em 12 etapas.



## 11. CONCLUSÃO

Obtiveram-se dois planos de síntese de derivados de amino ácidos contendo anéis guanididina, sendo para o plano A, 10 etapas e 25% de rendimento e, para o plano B, 12 etapas e 10% de rendimento. Esses valores foram considerados satisfatórios em vista da quantidade de etapas e metodologias de síntese distintas utilizadas e ao se comparar com a literatura. As substâncias obtidas puderam ser purificadas e preparadas para etapas posteriores de reação.

Apenas uma etapa consistiu no uso de um metal pesado, o  $\text{RuCl}_3$ , empregado na reação de oxidação dos grupos sulfóxidos nos dois planos de síntese. A diversidade de reagentes e catalisadores utilizados torna esses planos de sínteses trabalhosos. Porém, apesar desses fatores, os materiais não se mostraram extremamente caros e de difícil acesso, o que torna tais planos de síntese viáveis e ambientalmente amigáveis, em vista da complexidade dos produtos obtidos.

Após as diversas tentativas de obtenção do derivado aldeído, conclui-se que os derivados álcool e amida são altamente instáveis por sua complexidade funcional devido à natureza do pequeno anel cinco membros da guanidina e dos enormes grupos protetores. Essas substâncias foram obtidas com centros quirais intactos através de reações regioseletivas, importante para a obtenção posterior de análogos dos enantiômeros de  $\beta$ -hidroxienduracididinas.

A metodologia de oxidação com uso do reagente TEMPO foi considerada promissora para o plano de síntese A ao passo que os resultados obtidos são animadores para obtenção dos análogos.

Ao final do trabalho, conclui-se que as substâncias  $\beta$ -hidroxienduracididinas são extremamente importantes quimicamente devido a sua rara obtenção por meios naturais e sua difícil construção molecular via síntese orgânica. Com base nisso, as perspectivas futuras em relação ao trabalho consistem na continuação das pesquisas e dos testes de oxidação do derivado álcool ou redução do derivado amida.

## 12. EXPERIMENTAL

(S)-3-hydroxy-2-((4-methoxybenzyl)amino)propanoato de metila (**3**)

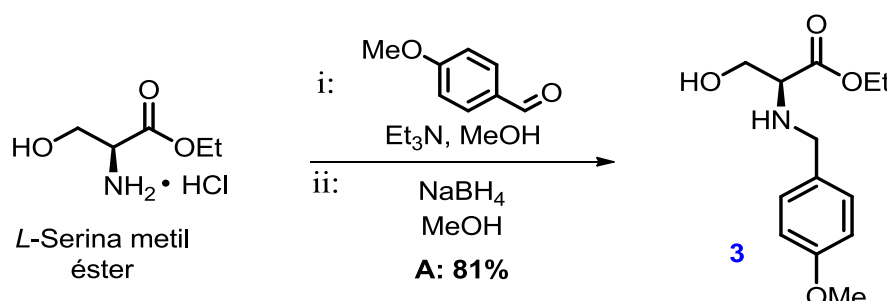
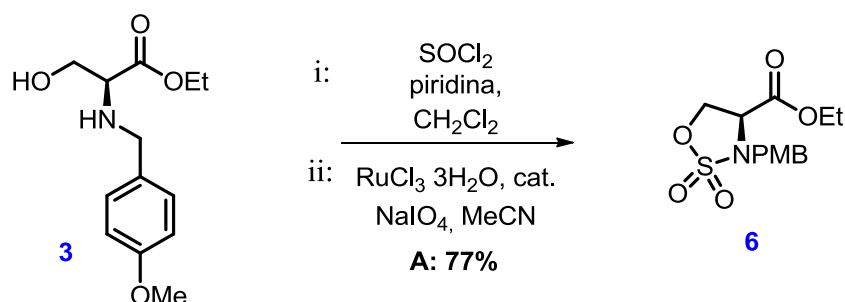


Figura 119. Síntese da substância 3.

Cloridrato do éster metílico de L-serina (1 g, 6,4 mmol) foi dissolvido em MeOH na presença de peneiras moleculares à T.A. Em seguida, Et<sub>3</sub>N (890 µl, 6,4 mmol) e *p*-metoxibenzaldeído (780 µl; 6,4 mmol) foram adicionados sucessivamente. Após 20h à t.a., a reação foi filtrada e concentrada a vácuo. A mistura foi, então, dissolvida novamente em MeOH e resfriada a 0°C. Nessa temperatura, NaBH<sub>4</sub>(0,315 g, 8,3 mmol) foi adicionado e a reação foi mantida em agitação à T.A. por mais 2h. A reação foi finalizada por adição de água destilada (8 mL). A mistura resultante da reação foi submetida à extração com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada NaHCO<sub>3</sub> e posteriormente, o resíduo de água foi removido com MgSO<sub>4</sub>. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel (eluentes AcOEt/heptano, 40-60%) fornecendo a substância 3 protegido como um óleo branco (1,24 g, 81% em 2 etapas).

R<sub>f</sub> (60% AcOEt/heptano): 0,40; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -30,06°, c= 1,07, CHCl<sub>3</sub>; Ref.: [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> -41,65°, c= 1,04, CHCl<sub>3</sub>; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H PMB), 6,87 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H PMB), 3,83 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H, MeO), 3,79-3,74 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, MeO), 3,68 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,7 Hz, 6,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,43 (dd, *J* = 6,4 Hz, 4,6 Hz, 1H CH<sub>2</sub>), 2,50 (bs, 2H, NH, OH); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,5 (C), 158,9 (C), 131,3 (C PMB), 129,5 (2 CH PMB), 113,9 (2 CH PMB), 61,7 (CH-N), 62,4 (CH<sub>2</sub>), 55,3 (CH<sub>3</sub> MeO), 52,2 (CH<sub>3</sub> MeO), 51,5 (CH<sub>2</sub>); IV (puro, cm<sup>-1</sup>) vmáx: 3150, 2934, 1226, 1725, 1513, 1032; HRMS m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd: C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>: 240,1236, obtido: 240,1230.

(S)-3-(4-metoxibenzil)-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metila 2,2-dioxido (**6**)



**Figura 120.** Síntese da substância **6**.

Derivado **3** (1,3 g, 5,1 mmol) foi dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$  seguido da adição de piridina (2 ml, 25,9 mmol) e  $\text{SOCl}_2$  (453  $\mu\text{l}$ ; 6,2 mmol). Após 1h, a reação foi interrompida com adição de HCl 1% (20 mL) e a mistura, submetida a uma extração com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Sulfato de magnésio foi adicionado à solução orgânica para remoção de resíduo de água. O resíduo concentrado foi, então, dissolvido em MeCN (20 mL) e resfriada a  $0^\circ\text{C}$ .  $\text{NaIO}_4$  (1,3 g, 6,2 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (80 mg, 6%) em 20 mL de água foram adicionados e a reação foi agitada à T.A. por 1h. Em seguida, o solvente foi evaporado e a mistura submetida a uma extração com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e posteriormente, o resíduo de água foi removido com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel (eluentes AcOEt/heptano, 40-60%) gerando o derivado **6** como um óleo incolor (1,20 g, 77% em 2 etapas).

Rf (50% AcOEt/heptano): 0,40;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -33,98^\circ$ ,  $c = 1,0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; Ref.:  $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -49,76^\circ$ ,  $c = 1,54$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,33 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H *PMB*), 6,90 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H *PMB*), 4,66 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 4,6 Hz, 1H  $\text{CH}_2$ ), 4,59 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 7,5 Hz, 1H  $\text{CH}_2$ ), 4,50 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,42 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 4,07 (dd,  $J = 7,5$  Hz, 4,8 Hz, 1H, CH), 3,82 (s, 3H, *MeO*), 3,76 (s, 3H, *MeO*); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 168,4 (C), 159,9 (C), 130,7 (2 CH *PMB*), 125,3 (C *PMB*), 114,2 (2 CH *PMB*), 67,3 ( $\text{CH}_2$ ), 57,9 (CH-N), 55,3 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 53,1 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 49,9 ( $\text{CH}_2$ ); IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 1747, 1612, 1514, 1344, 1247, 1176, 1027, 975, 823; HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{S}$ : 324,0518, obtido: 324,0502.

(S)-3-azida-2-((4-metoxibenzil)amino)propanoato de metila (7)

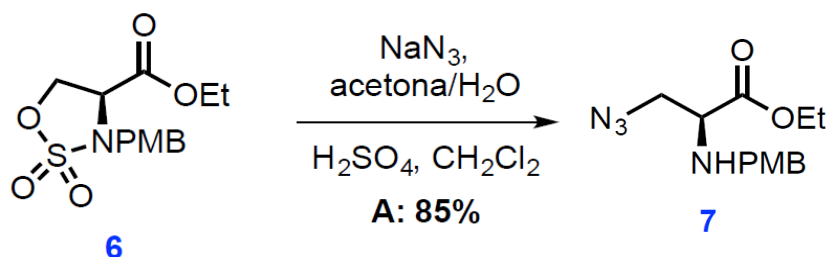
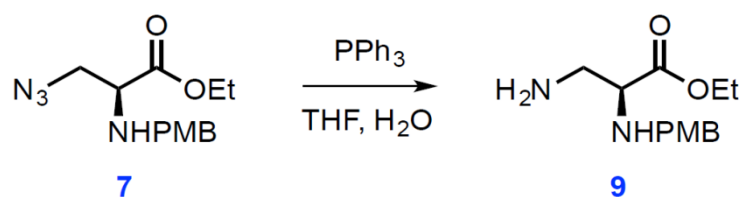


Figura 121. Síntese da substância 7

Derivado 6 (2,0 g, 6,63 mmol) foi dissolvido em acetona (15 mL) à T.A. seguido da adição de  $\text{NaN}_3$  (862,3 mg, 13,3 mmol) e água (15 ml). Após 5h, a acetona foi evaporada e o resíduo foi agitado com solução a 20% de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  e diclorometano (15 mL de cada fase) por período de 2-4h. Em seguida, bicarbonato de sódio ( $\text{NaHCO}_3$ ) foi adicionado ao sistema bifásico (até acabar a efervescência) e a mistura foi submetida a uma extração com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e posteriormente, o resíduo de água foi removido com  $\text{MgSO}_4$ . O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel (eluentes AcOEt/heptano, 30-70%) fornecendo o derivado 7 como um óleo amarelo (1,48 g, 85%).

Rf (50% AcOEt/heptano): 0.4;  $[\alpha]_D^{20}$   $-20,45^\circ$ ,  $c= 1,12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.27 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H *PMB*), 6,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H *PMB*), 3,84 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H, *MeO*), 3,78 (s, 3H, *MeO*), 3,69 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 3,50 (m, 3H,  $\text{N}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 2,07 (br, 1H, NH); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172,8 (C), 158,9 (C), 131,3 (2 CH *PMB*), 129,5 (C *PMB*), 112,8 (2 CH *PMB*), 60,1 (CH-N), 55,3 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 53,1 ( $\text{CH}_2$ ), 52,3 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 51,5 ( $\text{CH}_2$ ); IR (puro,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 2099, 1735, 1611, 1512, 1256, 1173, 1032, 822; HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ : 264,1222, obtido: 265,1293.

(S)-3-amino-2-((4-metoxibenzil)amino)propanoato de metila (9)

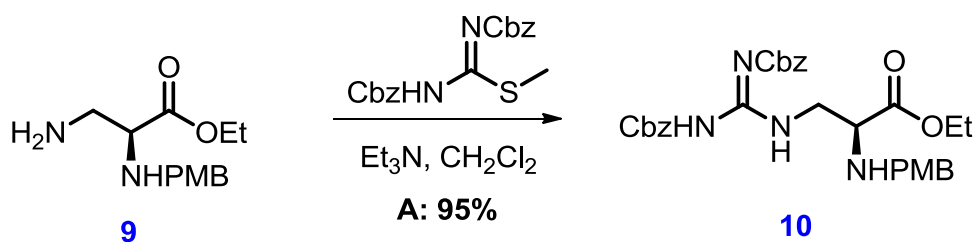


**Figura 122.** Síntese da substância 9.

Derivado 7 (1,43 g, 5,4 mmol) foi dissolvido em diclorometano (25 mL) à T.A., seguido da adição de  $\text{PPh}_3$  (1,85 mg, 7,0 mmol) e  $\text{H}_2\text{O}$  (0,974 ml). A mistura foi agitada durante o período da noite e, posteriormente, o solvente foi evaporado. O resíduo obtido foi usado na reação seguinte sem prévia purificação.

R<sub>f</sub> (70% AcOEt/heptano): 0.3; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,15 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H *PMB*), 6,75 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H *PMB*), 3,69 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,67 (s, 3H, *MeO*), 3,62 (s, 3H, *MeO*), 3,52 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,18 (dd,  $J = 6,5$  Hz, 4,7 Hz, 1H, CH), 2,85 (dd,  $J = 12,9$  Hz, 4,8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 2,72 (dd,  $J = 12,9$  Hz, 6,5 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,62 (br, 3H,  $\text{NH}_2$ , NH); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173,6 (C), 157,7 (C), 132,2 (2 CH *PMB*), 128,4 (C *PMB*), 112,7 (2 CH *PMB*), 61,9 (CH-N), 54,2 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 50,8 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 50,5 ( $\text{CH}_2$ ), 43,5 ( $\text{CH}_2$ ); HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ :239,1351, obtido: 239,1390.

(S)- 3-(2,3-bis((benziloxi)carbonil)guanidino)-2-((4-metoxibenzil)amino) propanoato de metila (10)

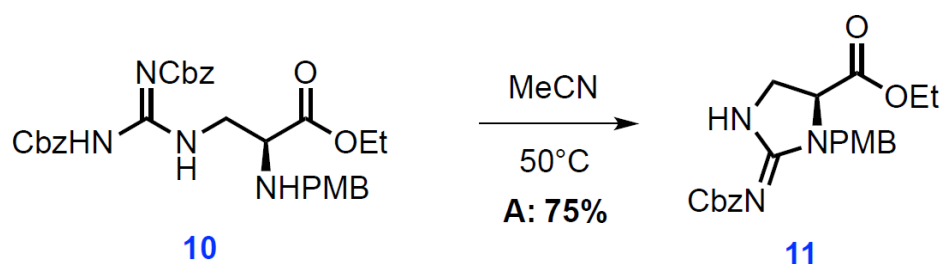


**Figura 123.** Síntese da substância 10.

Derivado **9** (0,669 g, 2,8 mmol) foi dissolvido em diclorometano (15 mL) à T.A., seguido da adição de 1,3-bis(benziloxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudoureia (1,2 mg, 3,4 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,928 ml, 6,7mmol). A mistura foi agitada durante o período da noite e, posteriormente, o solvente foi evaporado. O produto final foi purificado por cromatografia em coluna de gel sílica (eluentes AcOEt/heptano, 40-60%) fornecendo o derivado 10 como um óleo amarelado (1,47 g, 95%);

R<sub>f</sub> (50% AcOEt/heptano): 0,5; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +5,46°, c= 0,97, CHCl<sub>3</sub>; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 11,6 (s, 1H, NH), 8,77, (br, 1H, NH), 7,30 (m, 6H, CH Cbz) 7,25 (d, J = 7,5 Hz, 4H, Cbz), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H, CH PMB), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H, CH PMB), 5,16 (d, J = 12,1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Cbz), 5,11 (d, J = 12,1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Cbz), 5,04 (s, 2H, CH<sub>2</sub> Cbz) 3,80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>PMB), 3,71 (s, 3H, MeO), 3,64 (s, 3H, MeO), 3,58 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> PMB), 3,41-3,32 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,41-3,32 (m, 1H, CH), 1,80 (br, 1H, NH); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173,2 (C), 163,6 (C), 158,8 (C), 156,0 (C), 153,5 (C), 136,7 (C), 134,7 (C), 131,2 (C), 129,6 (2 CH PMB), 128,8 (CH Cbz), 128,7 (CH Cbz), 128,6 (CH Cbz), 128,4 (CH Cbz), 128,2 (CH Cbz), 127,9 (CH Cbz), 112,8 (2 CH PMB), 68,2 (CH<sub>2</sub>Cbz), 67,1 (CH<sub>2</sub>Cbz), 58,6 (CH-N), 55,3 (CH<sub>3</sub>MeO), 52,3 (CH<sub>3</sub>MeO), 51,2 (CH<sub>2</sub>), 42,6 (CH<sub>2</sub>); IR (puro, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>máx</sub>: 3330, 1733, 1638, 1561, 1513, 1246, 1204, 1054, 698; HRMS m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 549,2344, obtido: 549,2329.

(S)- 2-(((benziloxi)carbonil)imino)-3-(4-metoxibenzil)imidazolidina-4-carboxilato de metila (11)



**Figura 124.** Síntese da substância 11

Derivado 10 (2,56 g, 4,6 mmol) foi dissolvido em MeCN (25 mL) à 70°C e a mistura foi agitada por 2 dias. O solvente foi evaporado e o produto final foi purificado por cromatografia em coluna de gel sílica (eluentes AcOEt/heptano, 50-50%) fornecendo o derivado 11 como um óleo incolor. (1,39 g, 75%);

R<sub>f</sub> (50% AcOEt/heptano): 0,5; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +25,67°, c= 0,9, CHCl<sub>3</sub>; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 8,00, (br, 1H, NH), 7,42-7,25 (m, 5H, CH Cbz), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 2H, CH PMB), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H, CH PMB), 5,17 (d, J = 12,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>PMB), 5,14 (d, J = 14,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Cbz), 5,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>PMB), 4,10 (d, J = 14,9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Cbz), 4,02 (dd, J = 10,1 Hz, 5,7 Hz, 1H, CH), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>, PMB), 3,74 (dd, J = 10,1 Hz, 9,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,66 (dd, J = 9,8 Hz, 5,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 170,6 (C), 163,7 (C), 159,5 (C), 137,4 (C), 130,1 (2 CH PMB), 128,5 (2 CH Cbz), 128,3 (2 CH Cbz), 127,8 (CH Cbz), 127,5 (C), 114,2 (2 CH PMB), 67,2 (CH<sub>2</sub>Cbz), 56,5 (CH-N), 55,4 (CH<sub>3</sub> PMB), 52,8 (CH<sub>3</sub>), 46,3 (CH<sub>2</sub> PMB), 44,7 (CH<sub>2</sub>); IR puro, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>máx</sub>: 3374, 2926, 1646, 1587, 1513, 1248, 1128, 1095, 799; HRMS m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>:398,1711, obtido: 398,1711.

(S)- 2-(((benziloxi)carbonil)imino)-3-(4-metoxibenzil)imidazolidina-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butila e 4-metila (12)

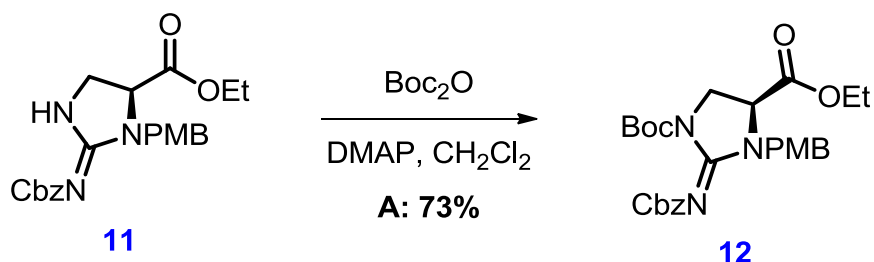


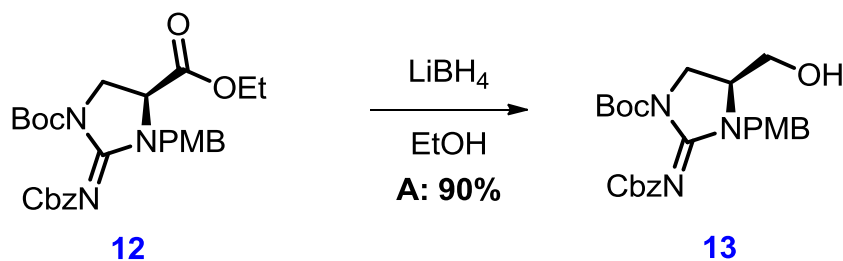
Figura 125. Síntese da substância 12

Derivado 11 (1,39 g, 3,5 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (40 mL) à T.A., seguido pela adição de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,917g, 4,2 mmol) e DMAP (catalítico) e a mistura foi agitada por 1h. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de gel sílica (eluentes AcOEt/heptano, 50-50%) fornecendo o derivado 12 como um óleo incolor (1,26 g, 72%).

$R_f$  (40% AcOEt/heptano): 0,5;  $[\alpha]_D^{20} +19,61^\circ$ ,  $c = 1,03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,44-7,26 (m, 5H, CH Cbz), 7,14 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, CH PMB), 6,81 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, CH PMB), 5,20 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 5,11 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 5,02 (d,  $J = 14,8$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 4,11 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 4,05-3,97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,91 (dd,  $J = 10,7$  Hz, 8,8 Hz 1H, CH), 3,76 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , PMB), 3,69 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169,9 (C), 159,9 (C), 159,6 (C PMB), 151,5 (C Cbz), 150,0 (C Boc), 137,4 (C Cbz), 130,3 (2 CH PMB), 128,5 (CH Cbz), 128,4 (CH Cbz), 127,9 (CH Cbz), 127,0 (C PMB), 114,4 (2 CH PMB), 83,7 (C Boc), 67,7 ( $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 55,4 ( $\text{CH}_3$  PMB), 54,5 (CH-N), 53,0 ( $\text{CH}_3$ ), 47,4 ( $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 47,4 ( $\text{CH}_2$ ), 28,1 3  $\text{CH}_3\text{Boc}$ ; HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$ : 498,2235, obtido: 498,2227.



(S)- 2-(((benziloxi)carbonil)imino)-4-(hidroximetil)-3-(4-metoxibenzil)imidazolidina-1-carboxilato de *tert*-butila (13)

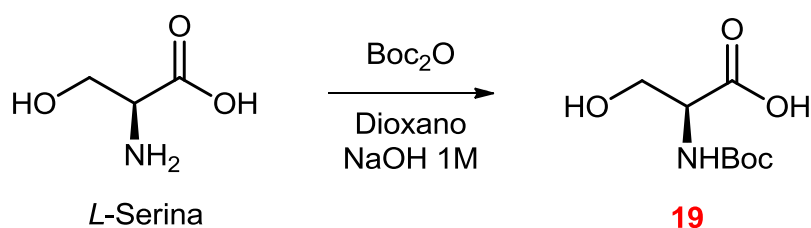


**Figura 126.** Síntese da substância 13

Derivado 12 (0,225 g, 0,04 mmol) foi dissolvido em etanol (5 mL) a 0°C, seguido pela adição de  $\text{LiBH}_4$  (0,02g, 0,09 mmol). A mistura foi agitada por 4h e, após esse período, foi adicionada água destilada (3 mL). A mistura reacional foi submetida a uma extração com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e posteriormente, o resíduo de água foi removido com sulfato de magnésio. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel (eluentes AcOEt/heptano, 70-30%) fornecendo o derivado 13 como sólido branco (0,191 g, 90%).

Rf (70% AcOEt/heptano): 0,4;  $[\alpha]_D^{20} +45,68^\circ$ ,  $c = 0,88$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,42-7,25 (m, 5H, CH Cbz), 7,21 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, CH PMB), 6,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H, CH PMB), 5,18 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 5,09 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 4,74 (d,  $J = 15,0$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 4,28 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 3,84 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , PMB), 3,67 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,57-3,53 (m, 1H, CH), 3,44 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1,46 (s, 9H,  $\text{CH}_3$  Boc); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160,1 (C), 159,5 (C PMB), 153,4 (C Cbz), 150,5 (C Boc), 137,4 (C Cbz), 129,7 (2 CH PMB), 128,4 (CH Cbz), 128,4 (CH Cbz), 128,2 (C PMB), 127,8 (CH Cbz), 114,5 (2 CH PMB), 83,5 (C Boc), 67,6 ( $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 61,2 ( $\text{CH}_2$ ), 55,5 ( $\text{CH}_3$  PMB), 55,1 (CH-N), 47,0 ( $\text{CH}_2$ ), 46,7 ( $\text{CH}_2$  PMB), 28,3 (3  $\text{CH}_3$  Boc); HRMS  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_6$ : 470,2246, obtido: 470,2301.

Ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-hidroxiopropanóico (19):

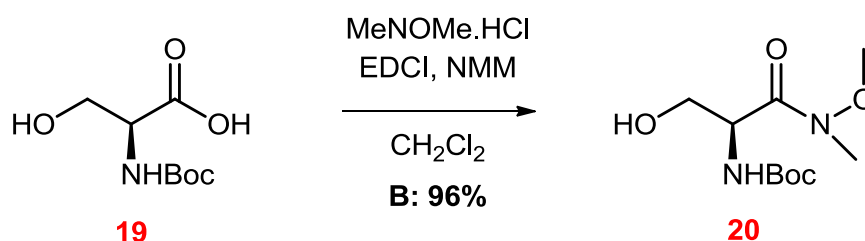


**Figura 127.** Síntese da substância 19

*L*-serina (1,0 g, 9,5 mmol) foi dissolvida em uma mistura de dioxano e solução de NaOH 1M (1:1) a 0°C, seguida da adição de Boc<sub>2</sub>O (2,5 mg, 11,4 mol). Após 24h, uma alíquota de solução de HCl 1M foi adicionada até atingir valor de pH 3.0. A mistura reacional foi submetida a uma extração com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> e posteriormente, o resíduo de água foi removido com sulfato de magnésio. Após remoção do solvente o derivado 19 foi obtido como um sólido branco (1,68 g, 86%).

R<sub>f</sub> (20% MeOH/AcOEt): 0,20; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +15,67°, c= 1,1, CHCl<sub>3</sub>; LCT m/z [M]<sup>+</sup> calcd para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>:205,2084, obtido: 205,1557.

(S)- (3-hidroxi-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butila (20):

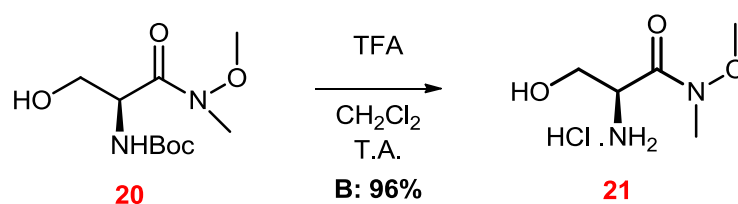


**Figura 128.** Síntese da substância 20

O derivado 19 (1,68 g, 7,7 mmol) foi solubilizado em diclorometano a  $-15^\circ\text{C}$ , seguido da adição de (0,827 mg, 8,5 mol) e*N*-metilmoforlina (0,932 mL, 8,5 mmol). Após a adição, EDCI (1,62 g, 8,5 mmol) foi adicionado em partes pelo período de 30 min. Após 2h, foi adicionada uma solução de HCl 1M (5 mL). A fase aquosa foi submetida a uma extração com diclorometano, seguida de lavagem com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , e posteriormente, o resíduo de água foi removido com sulfato de magnésio. A substância 20 foi obtida como sólido branco. (1,49 g, 96%).

$R_f$  (20% MeOH/AcOEt): 0,30;  $[\alpha]_D^{20}$   $-11,67^\circ$ ,  $c=1,20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5,66 (br, 1H, OH), 4,79 (br, 1H, CH), 3,96 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,77 (s, 3H, MeO), 3,22 (s, 3H, MeN), 2,96 (br, 1H, NH), 1,44 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{Boc}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 171,0 (C), 156,0 (C), 80,0 (C), 63,7 ( $\text{CH}_2$ ), 61,7 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 52,6 (CH), 32,3 ( $\text{CH}_3\text{MeN}$ ), 28,4 ( $\text{CH}_3\text{Boc}$ ); LCT  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd para  $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : 249,1445, obtido: 149,0913.

(S)-2-amino-3-hidroxi-N-metoxi-N-metilpropanamida (21):

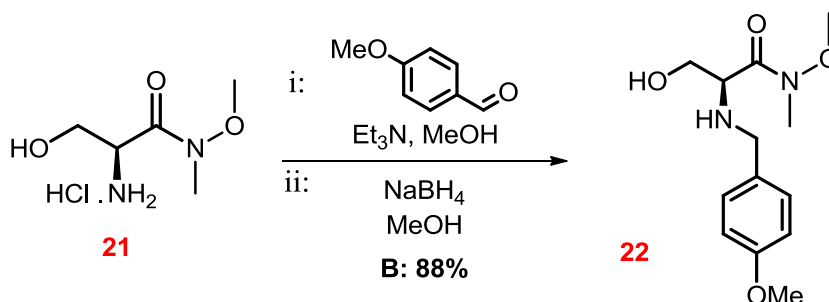


**Figura 129.** Síntese da substância 21

O derivado 20 (2,5 g, 10,0 mmol) foi solubilizado em diclorometano à T.A., seguida da adição de TFA (8 ml, 0.1 mol). Após 4h, o produto foi concentrado e purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel (eluentes MeOH/AcOEt, 20-80% com 5% de ácido acético) fornecendo o derivado 21, como um óleo amarelado (1,49 g, 96%).

R<sub>f</sub> (20% MeOH/AcOEt): 0,20; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -16,83°, c= 1,01, MeOH; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, MeOD) δ (ppm): 4,35 (dd, *J* = 6,4 Hz, 3,8 Hz, CH), 3,96 (dd, *J* = 11,7 Hz, 3,8 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,82 (dd, *J* = 11,7 Hz, 6,4 Hz, CH<sub>2</sub>), 3,80 (s, 3H, MeO), 3,25 (s, 3H, MeN). RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, MeOD) δ: 62,4 (CH<sub>3</sub>MeO), 60,6 (CH<sub>2</sub>), 55,3 (CH), 32,6 (CH<sub>3</sub>MeN). IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>máx</sub>: 2953, 2528, 1663, 1180, 1131 cm<sup>-1</sup>. LCT m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd para C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 149,0881, obtido: 149,0913.

(S)-3-hidroxi-N-metoxi-2-((4-metoxibenzil)amino)-N-metilpropanamida (23):



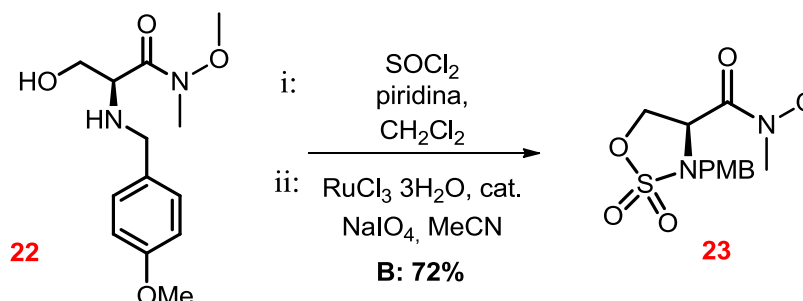
**Figura 130.** Síntese da substância 22

O derivado 21 (0,350 g, 2,35 mmol) foi solubilizado em metanol e, em seguida, foram adicionados às peneiras moleculares de 4Å,  $\text{Et}_3\text{N}$  (358,5  $\mu\text{l}$ , 2,59 mmol) e p-metoxibenzilaldeído (315  $\mu\text{l}$ ; 2,59 mmol). Após 30h à T.A., a reação foi finalizada com adição de uma solução de HCl 1% (20 mL) e a mistura foi submetida a uma extração com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e posteriormente, o resíduo de água foi removido com  $\text{MgSO}_4$ .

O material bruto foi solubilizado em metanol e resfriado com um banho de gelo a 0°C, a fim de se adicionar o  $\text{NaBH}_4$  (0,133 g, 3,52 mmol). A reação foi agitada à T.A. por 24h e, após esse período, foi finalizada com a adição de água destilada (8 mL) e submetida a uma extração com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e posteriormente, o resíduo de água foi removido com sulfato de magnésio. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel (eluentes MeOH/AcOEt, 10%) fornecendo o derivado 22 como um óleo incolor (0,558 g, 88% em 2 etapas).

$R_f$  (10% MeOH/AcOEt): 0,3;  $[\alpha]_D^{20}$  -10,78°,  $c = 1,03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,23 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, CH *PMB*), 6,83 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H *PMB*), 3,77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  *PMB*), 3,77 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$  *PMB*), 3,74-3,69 (m, 2H  $\text{CH}_2$ ), 3,37 (dd,  $J = 9,4$  Hz, 7,1 Hz, 1H CH), 3,61 (s, 3H, MeO), 3,56 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$  *PMB*), 3,18 (s, 3H, MeN), 3,18 (bs, 2H, NH, OH). RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173,3 (C), 158,9 (C), 131,3 (C *PMB*), 129,7 (2 CH *PMB*), 113,8 (2 CH *PMB*), 62,5 ( $\text{CH}_2$ ), 61,6 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 59,1 (CH-N), 55,3 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 51,5 ( $\text{CH}_2$ ), 32,2 ( $\text{CH}_3\text{MeN}$ ). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 2939, 2842, 1671, 1200, 1179, 1131  $\text{cm}^{-1}$ . LCT  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ : 268,1423, obtido: 269,1482.

(S)-N-metoxi-3-(4-metoxibenzil)-N-metil-1,2,3-oxatiazolidine-4-carboxamida 2,2-dioxido (23):

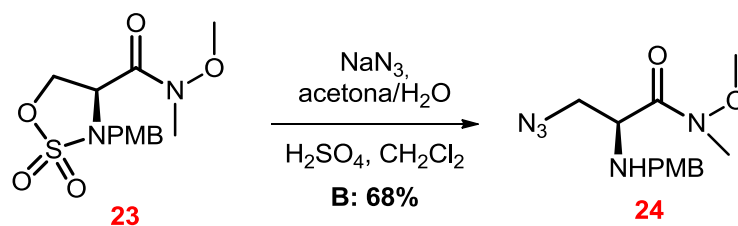


**Figura 131.** Síntese da substância 23

A substância 22 (601 mg, 2.5 mmol) foi solubilizada em diclorometano à  $-78^\circ\text{C}$ , seguido da adição de piridina (1 ml, 12,5 mmol) e  $\text{SOCl}_2$  (217,6  $\mu\text{l}$ ; 3,0 mmol). Após 1h, o solvente foi evaporado e, o material bruto foi solubilizado em acetonitrila (20 mL) e resfriado à  $0^\circ\text{C}$ . Em seguida foram adicionados o  $\text{NaIO}_4$  (640 mg, 3,0 mmol) e  $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (39,2 mg, 6%) em 20 mL de água e, a reação foi agitada à T.A. por 1h. A mistura foi submetida a uma extração com diclorometano (3 x 10 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e, posteriormente, o resíduo de água foi removido com sulfato de magnésio. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel (eluentes AcOEt/heptano, 80%) fornecendo a substância 23 como um óleo incolor (385 mg, 72% em 2 etapas).

R<sub>f</sub> (80% AcOEt/heptano): 0,50;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -45,49^\circ$ ,  $c = 1,73$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7,26 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H *PMB*), 6,81 (d,  $J = 8,9$  Hz, 2H *PMB*), 4,55 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 7,8 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4,44 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4,37 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 6,0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4,27 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4,27 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 6,0 Hz, 1H, CH), 3,73 (s, 3H, *MeO*), 3,36 (s, 3H, *MeO*), 3,07 (s, 3H, *MeN*); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166,9 (C), 159,8 (C), 130,9 (2 CH *PMB*), 125,5 (C *PMB*), 114,1 (2 CH *PMB*), 67,4 ( $\text{CH}_2$ ), 61,3 ( $\text{CH}_3$  *MeO*), 56,9 (CH-N), 55,3 ( $\text{CH}_3$  *MeO*), 48,9 ( $\text{CH}_2$ ), 32,5 ( $\text{CH}_3$  *MeO*). IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 1675, 1513, 1341, 1247, 1175, 1028, 830  $\text{cm}^{-1}$ . LCT m/z  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$ : 353,0783, obtido: 353,0773.

(S)-3-azida-N-metoxi-2-((4-metoxibenzil)amino)-N-metilpropanamida (24):

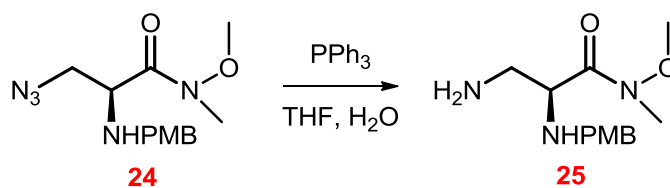


**Figura 132.** Síntese da substância 24

A substância 23 (2,0 g, 6,63 mmol) foi solubilizado em acetona (10 mL) à T.A., seguida pela adição de  $\text{NaN}_3$  (862,3 mg, 13,3 mmol) e água (10 ml). Após 18h, o solvente orgânico foi evaporado e o resíduo foi agitado com uma mistura bifásica de uma solução aquosa de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 20% em diclorometano (10 mL de cada fase) por 4h. Após esse período, foi adicionado  $\text{NaHCO}_3$  ao sistema bifásico (até a efervescência cessar) e a mistura foi submetida a uma extração com diclorometano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  e posteriormente, o resíduo de água foi removido com sulfato de magnésio. O produto foi purificado por cromatografia em coluna flash de sílica gel (eluente AcOEt/heptano, 30-70%) fornecendo um derivado 24 como um óleo amarelado (1,48 g, 85%).

$R_f$  (50% AcOEt/heptano): 0,4;  $[\alpha]_D^{20} +9,58^\circ$ ,  $c = 1,17$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  (ppm): 7,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H *PMB*), 6,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H *PMB*), 3,81 (br 1H, CH-N), 3,77 (s, 3H, *MeO*), 3,72 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 3,61 (s, 3H, *MeO*), 3,57 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 3,34 (dd,  $J = 12,5$  Hz, 6,9 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,19 (dd,  $J = 12,5$  Hz, 5,0 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,15 (s, 3H, *MeN*), 2,07 (br, 1H, NH); RMN de  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$ : 160,2 (C), 133,6 (C), 131,8 (C *PMB*), 130,8 (2 CH *PMB*), 115,1 (2 CH *PMB*), 62,7 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 58,6 (CH-N), 56,3 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 54,0 ( $\text{CH}_2$ ), 52,2 ( $\text{CH}_2$ ), 33,1 ( $\text{CH}_3\text{MeN}$ ); IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{máx}}$ : 2099, 1655, 1512, 1244, 1174, 1032, 813  $\text{cm}^{-1}$ ; LCT  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ : 294,1566, obtido: 294,1549.

(S)-3-amino-N-metoxi-2-((4-metoxibenzil)amino)-N-metilpropanamida (25):



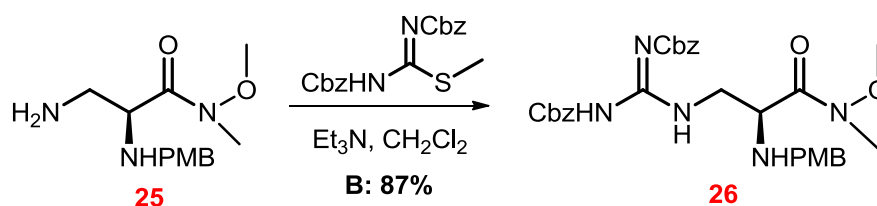
**Figura 133.** Síntese da substância 25

A substância 24 (223 mg, 0,76 mmol) foi solubilizado em diclorometano (10 mL) à T.A., seguido da adição de trifenilfosfano (259 mg, 0,99 mmol) e água (0,137 ml). A mistura foi agitada durante a noite e, após remoção do solvente, o material bruto foi utilizado na reação seguinte sem prévia purificação.

R<sub>f</sub> (80% AcOEt/heptano): 0,3; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H *PMB*), 6,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H *PMB*), 3,71 (s, 3H, *MeO*), 3,70 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,55 (br, 1H, CH-N), 3,54 (s, 3H, *MeO*), 3,46 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,14 (s, 3H, *MeN*), 2,80 (dd, *J* = 12,8 Hz, 4,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2,61 (dd, *J* = 12,8 Hz, 7,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,73 (br, 3H, NH<sub>2</sub>, NH); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 157,6 (C), 136,2 (C), 132,2 (C *PMB*), 128,4 (2 CH *PMB*), 112,7 (2 CH *PMB*), 60,5 (CH<sub>3</sub>*MeO*), 58,8 (CH-N), 54,2 (CH<sub>3</sub>*MeO*), 50,6 (CH<sub>2</sub>), 43,7 (CH<sub>2</sub>), 31,2 (CH<sub>3</sub>*MeN*); LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 268,1616, obtido: 268,1660.



(S)- 3-(2,3-bis((benziloxi)carbonil)guanidino)-2-((4-metoxibenzil)amino)propanoato de metila (26):

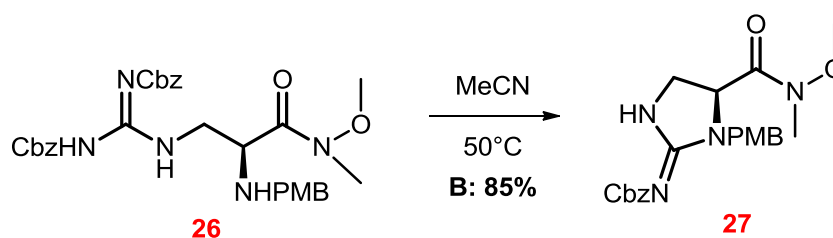


**Figura 134.** Síntese da substância 26

A substância 25 (0,203 g, 0,7 mmol) foi solubilizado em diclorometano (10 mL) à T.A., seguido pela adição de 1,3-Bis(benziloxycarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (0,222 mg, 0,8 mmol) e Et<sub>3</sub>N (0,229 ml, 1,7 mmol). A mistura foi agitada durante a noite e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluentes AcOEt/heptano, 60-40%) fornecendo o derivado 26 como um óleo amarelo (0,349 g, 87%).

R<sub>f</sub> (60% AcOEt/heptano): 0,4; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -15,27, c= 1,12, CHCl<sub>3</sub>; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 11,6 (br, 1H, NH), 8,85, (br, 1H, NH), 7,40-7,24 (m, 10H, CH Cbz) 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H, CH PMB), 6,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H, CH PMB), 5,24 (d, J = 12,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Cbz), 5,18 (d, J = 12,2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Cbz), 5,10 (d, J = 12,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 5,05 (d, J = 12,4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,89-3,81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,79 (d, J = 13,0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>PMB), 3,75 (s, 3H, MeO), 3,74-3,70 (m, 1H, CH), 3,54 (s, 3H, MeO), 3,51 (d, J = 12,8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>PMB), 3,15 (s, 3H, MeN), 3,20-3,10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1,96 (br, 1H, NH); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 163,8 (C), 158,9 (C), 156,1 (C), 153,7 (C), 137,0 (C), 135,0 (C), 131,8 (C), 130,4 (2 CH PMB), 128,9 (CH Cbz), 128,9 (CH Cbz), 128,8 (CH Cbz), 128,6 (CH Cbz), 128,3 (CH Cbz), 128,1 (CH Cbz), 113,9 (2 CH PMB), 68,3 (CH<sub>2</sub>Cbz), 67,2 (CH<sub>2</sub>Cbz), 61,8 (CH<sub>3</sub>MeO), 55,7 (CH-N), 55,5 (CH<sub>3</sub>MeO), 51,4 (CH<sub>2</sub>), 43,3 (CH<sub>2</sub>), 32,5 (CH<sub>3</sub>MeN); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>máx</sub>: 3330, 2931, 1732, 1638, 1563, 1512, 1245, 1204, 1052, 803, 746, 697 cm<sup>-1</sup>; LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup>: 578,2609, obtido: 578,2618.

(S)- (5-(metoxi(metil)carbamoil)-1-(4-metoxibenzol)imidazolidin-2-ilideno)carbamato de benzila (27):

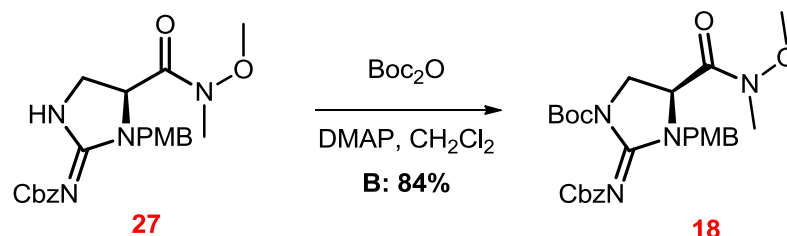


**Figura 135.** Síntese da substância 27

A substância 26 (0,348 g, 0,6 mmol) foi solubilizado em acetonitrila (15 mL) a 70°C e a mistura foi agitada por 2 dias. Em seguida, o solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel (eluentes AcOEt/heptano, 80-20%) fornecendo o derivado 27 como um óleo incolor (0,189 g, 74%).

R<sub>f</sub> (80% AcOEt/heptano): 0,4; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +27,39°, c= 0,92, CHCl<sub>3</sub>; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7,94, (br, 1H, NH), 7,43-7,24 (m, 5H, CH Cbz), 7,26 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH PMB), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H, CH PMB), 5,23 (d, J = 14,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Cbz), 5,10 (d, J = 12,3, 2H, CH<sub>2</sub>Cbz), 4,27 (dd, J = 10,6 Hz, 6,5 Hz, 1H, CH), 3,98 (d, J = 14,6, 1H, CH<sub>2</sub>, PMB), 3,77 (dd, J = 10,6 Hz, 9,6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,76 (s, 3H, MeO), 3,46 (dd, J = 9,6 Hz, 6,5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3,35 (s, 3H, MeO), 3,14 (s, 3H, MeN); RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169,9 (C), 164,6 (C), 164,2 (C), 159,4 (C), 137,6 (C), 130,4 (2 CH PMB), 128,5 (CH Cbz), 128,3 (CH Cbz), 127,8 (CH Cbz), 114,2 (2 CH PMB), 67,1 (CH<sub>2</sub>Cbz), 61,4 (CH<sub>3</sub>MeO), 55,5 (CH<sub>3</sub>MeO), 55,0 (CH-N), 45,9 (CH<sub>2</sub>), 44,6 (CH<sub>2</sub>), 29,9 (CH<sub>3</sub>MeN); IR (neat, cm<sup>-1</sup>) ν<sub>máx</sub>: 3374, 2926, 1646, 1587, 1513, 1248, 1128, 1095, 799 cm<sup>-1</sup>; LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> calcd. para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: 427,1976, obtido: 427,1984.

(S)- 2-(((benziloxi)carbonil)imino)-4-(metoxi(metil)carbamoil)-3-(4-metoxibenzil)imidazolidino-1-carboxilato de *tert*-butila (18):



**Figura 136.** Síntese da substância 18

A substância 27 (0,117 g, 0,33 mmol) foi solubilizado em MeCN (5 mL) à T.A., seguido pela adição de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (0,719g, 0,33 mmol) e DMAP (catalítico). A mistura foi agitada por 2 dias e o solvente, evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica (eluentes AcOEt/heptano, 40-60%) fornecendo o derivado 18 como um óleo incolor (0,122 g, 84%);

R<sub>f</sub> (40% AcOEt/heptano): 0,4;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +25,19^\circ$ ,  $c = 0,97$ ,  $\text{CHCl}_3$ ; RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 8,00-7,97 (m, 2H, CH Cbz), 7,91-7,81 (m, 3H, CH Cbz), 7,17 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H, CH PMB), 6,83 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, CH PMB), 5,20 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 5,14 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 5,16 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 4,19 (dd,  $J = 10,3$  Hz, 5,1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 4,00 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 4,00 (dd,  $J = 11,1$ , 10,3 Hz, 1H, CH), 3,79 (dd,  $J = 11,1$  Hz, 5,1 Hz, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,40 (s, 3H,  $\text{OCH}_3\text{PMB}$ ), 3,16 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 1,47 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{Boc}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169,2 (C), 159,8 (C PMB), 159,6 (C Cbz), 152,5 (C), 150,2 (C Boc), 137,1 (C Cbz), 130,6 (2 CH PMB), 128,5 (2 CH Cbz), 128,4 (2 CH Cbz), 127,8 (2 CH Cbz), 127,2 (C PMB), 114,3 (2 CH PMB), 83,9 (C Boc), 67,6 ( $\text{CH}_2\text{Cbz}$ ), 61,5 (CH-N), 55,5 ( $\text{CH}_3\text{MeO}$ ), 52,9 ( $\text{CH}_3\text{PMB}$ ), 47,4 ( $\text{CH}_2$ ), 47,0 ( $\text{CH}_2\text{PMB}$ ), 32,7 ( $\text{CH}_3\text{-N}$ ), 28,2 (3  $\text{CH}_3\text{Boc}$ ); LCMS m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_7$ : 527,2461, obtido: 527,2520.

### 13. REFERÊNCIAS

Ageno, G, Banfi, L., Guanti, G. C. G., Manghisi, E., Riva, R., Rocca, V. (1995) Enantiospecific and diastereoselective synthesis of 4,4-disubstituted-3-amino-2-azetidiones, starting from D-serine. *Tetrahedron*, v.51, n. 29, p. 8121-8134.

Ayesa, S., Samuelsson, B., Medivir, B. C. (2008) A one-pot, solid-phase synthesis of secondary amines from reactive alkyl halides and an alkyl azide. *Synlett*, v. 1, p. 97-99.

Benohoud, M., Leman, L., Cardoso, S. H., Retailleau, P., Dauban, P., Thierry, J., Dodd, R. H. (2009) Total synthesis and absolute configuration of the natural amino acid tetrahydrolathyrine. *Journal of Organic Chemistry*, v. 74, p. 5331-5336.

Boulton, L. T., Stock, H. T., Raphy, J; Horwell, D. C. (1999) Generation of natural  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amino acid derivatives from cyclic sulfamidates. *Journal of the Chemical Society, Perkin, Transactions 1*, p. 1421-1430.

Breithaupt, H. (2014) The New Antibiotics. *Nature Biotechnology*, 1999, n. 17, p.1165-1169. FISCHER, S. N., SCHWORER, C. J., OBERTHUR, M. A short synthesis of partially protected L- and D- $\beta$ -hydroxyenduracididines and a structurally simplified dipeptide analogue. *Synthesis*, v. 46, p. 2234-2240.

Byun, H-S., He, L., Bittman, R. (2000) Cyclic sulfites and cyclic sulfates in organic synthesis. *Tetrahedron*, v. 56, p. 7051-7091.

Daniel, M., Blanchard, F., Nocquet-Thibault, S., Cariou, K., Dodd, R. H. (2014) Halocyclization of unsaturated guanidines mediated by Koser's reagent and lithium halides. *Journal of Organic Chemistry*, 2014, v. 80, p. 10624-10633.

Haiyin He, H., Williamson, R. T., Shen, B., Graziani, E. I., Yang, H. Y., Sakya, S. M., Petersen, P. J., Carter, G. T. (2002) Mannopectimycins, Novel Antibacterial Glycopeptides from *Streptomyces hygroscopicus*, LL-AC98. *Journal of the American Chemical Society*, v. 124, n. 33, p. 9729-9736.

He, H., Williamson, R. T., Shen, B., Graziani, E. I. Yang, H. Y., Sakya, S. M., Petersen, P. J., Carter, G.T. (2002) Mannopectimycins, Novel Antibacterial Glycopeptides from *Streptomyces hygroscopicus*, LL-AC98. *Journal of the American Chemical Society*, v. 124, n. 33, p. 9729-9736.

Isobe, T., Fukuda, K., Yamaguchi, K., Seki, H, Tokunaga, T., Ishikawa, T. (2000) Modified guanidines as potential chiral superbases. 3. preparation of 1,4,6-triazabicyclooctene systems and 1,4-disubstituted 2-iminoimidazolidines by the 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride-induced cyclization of guanidines with a hydroxyethyl substituent. *Journal of Organic Chemistry*, v. 65, n. 23, p. 7779-7785.

Klevens, R. M., Morrison, M., Nadler, J., Petit, S., Gershman, K., Ray, S., Harrison, L. M., Lynfield, R., Dumyati, G., Townes, J. M., Craig, A. S., Zell, E. R., Fosheim, G. E.,

Mcdougal, L. K., Carey, R. B., Fridkin, S. K. (2007) Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in the United States. *JAMA*, v. 298, n. 15, p.1763-1771.

Mancuso, A. J., Huang, S.-L., Swern, D. (1978) Oxidation of Long-Chain and Related Alcohols to Carbonyls by Dimethyl Sulfoxide "Activated" by Oxalyl Chloride. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 43, n. 12, p. 2480-2482.

Melédenz, R. E., Lubell, W.D. (2003) Synthesis and reactivity of cyclic sulfamidites and sulfamidates. *Tetrahedron*, v. 59, p. 2581-2616.

Mentzel, M., Hoffmann, H. M. R. (1997) N-methoxy-N-methylamide (Weinreb amides) in modern organic synthesis. *Journal für Praktische Chemie*, 339: 517-524.

Nahm, S., Weinreb, S. M. (1981) N-methoxy-N-methylamides as Effective Acylating Agents. *Tetrahedron Letters*, 1981, v. 22, n. 39, p. 3815-3818

Olivier, K. S., Nieuwenhze, S. V. (2010) Synthetic studies toward the mannopeptimycins: synthesis of orthogonally protected  $\beta$ -hydroxyenduracididines. *Organic Letters*, v. 12, n.8, p. 1680-1683.

Ruzin, A., Singh, G., Severin, A., Yang, Y., Dushin, R. G., Sutherland, A. G., Minnick, A., Greenstein, M., May, M. K., Shales, D. M., Bradford, P. A. (2004) Mechanism of action of the mannopeptimycins, a novel class of glycopeptide antibiotics active against Vancomycin-resistant gram-positive bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 48, n. 3, p. 728-738.

Sanière, L., Leman, L., Bourguignon, J. -J., Dauban, P., Dodd, R. H. (2004) Iminoiodane mediated aziridination of  $\alpha$ -allylglycine: access to a novel rigid arginine derivative and to the natural amino acid enduracididine. *Tetrahedron*, 2004, v. 60, p. 5889-5897.

Schworer, C. J., Oberthur, M. (2009) Synthesis of highly functionalized amino acids: an expedient access to L- and D- $\beta$ -hydroxyenduracididine derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, 2009, p. 6129-6139.

Singh, M. P., Petersen, P. J., Weiss, W. J., Janso, J. E., Luckman, S. W., Lenoy, E. B., Bradfors, P. A., Testa, R. T., Greenstein, M. (2003) Manno-peptimycins, new cyclic glycopeptide antibiotics produced by *Streptomyces hygroscopicus* LL-AC98: antibacterial and mechanistic activities. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 47, n.1, p. 62-69.

Sundaram, S., Raghavan, P. S. (2011) Solid supported Cr(VI) reagents. In: Sundaram, S., Raghavan, P. S. (authors) *Chromium – VI reagents: synthetic applications*. Berlin: Springer, p. 57-61.

Taylor, C. M & Silva, S. T. de. (2011) Synthesis of histidinoalanine: a comparison of  $\beta$ -lactone and sulfamidate electrophiles. *Journal of Organic Chemistry*, v. 76, n. 14, p. 5703-5708.

Tojo, G., Fernández, M. (2007) TEMPO-mediated oxidations. *In*: Tojo, G., Fernández, M. (authors) *Oxidation of primary alcohols to carboxylic acids*. New York: Springer, p. 79-103.

Wang, T. -Z., Wheless, K. L., Sutherland, A. G., Dushin, R. G. (2004) Solid-phase synthesis of cyclic glycopeptides related to mannopeptimycins derivatives. *Heterocycles*, v. 62, n. 1, p. 131-135.

Wang, X. J., Hart, S. A., Xu, B., Mason, M. D., Goodell, J. R., Etkorn, F. A. (2003) Serine-cis-proline and Serine-trans-proline isosteres: stereoselective synthesis of (Z)- and (E)-alkene mimics by Still-Witting and Ireland-Clausen rearrangements. *Journal of Organic Chemistry*, v. 68, n. 6, p. 2343-2349.