



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

CAMILA BERNARDES DO NASCIMENTO

**REAÇÕES DE ABERTURA REGIOSSELETIVA DE  
EPÓXIDOS A-METILESTIRÊNICOS VISANDO A SÍNTESE E  
AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUBERCULOSE DE  
AMINOÁLCOIS E OXAZOLIDINONAS**

CAMILA BERNARDES DO NASCIMENTO

**REAÇÕES DE ABERTURA REGIOSSELETIVA DE  
EPÓXIDOS A-METILESTIRÊNICOS VISANDO A SÍNTESE E  
AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTITUBERCULOSE DE  
AMINOÁLCOOIS E OXAZOLIDINONAS**

Tese apresentada junto à Universidade Estadual de Londrina, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Química, Curso de Doutorado em Química – Área de concentração Química Orgânica – Associação Ampla UEL / UEPG / UNICENTRO, para a obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Fernando César de Macedo Júnior

Coorientadora: Profa. Dra. Marcelle de Lima Ferreira Bispo

Londrina  
2018

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

do Nascimento, Camila Bernardes.

Reações de abertura regioselectiva de epóxidos alfa-metilestirênicos visando a síntese e avaliação do potencial antituberculose de aminoálcoois e oxazolidinonas / Camila Bernardes do Nascimento. - Londrina, 2018.  
194 f. : il.

Orientador: Fernando César de Macedo Júnior.

Coorientador: Marcelle de Lima Ferreira Bispo.

Tese (Doutorado em Química) - Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Exatas, , 2018.

Inclui bibliografia.

1. abertura de epóxidos - Tese. 2. aminoálcoois - Tese. 3. oxazolidinonas - Tese. 4. tuberculose - Tese. I. de Macedo Júnior, Fernando César. II. de Lima Ferreira Bispo, Marcelle . III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Exatas. . IV. Título.

CAMILA BERNARDES DO NASCIMENTO

**Reações de abertura regioselectiva de epóxidos  
 $\alpha$ -metil-estirênicos visando a síntese e avaliação do  
potencial antituberculose de aminoálcoois e  
oxazolidinonas**

BANCA EXAMINADORA



---

Prof. Dr. Fernando Cesar de Macedo Júnior (Orientador)  
Universidade Estadual de Londrina



---

Profa. Dra. Marcelle Lima Ferreira Bispo (Coorientadora)  
Universidade Estadual de Londrina



---

Prof. Dr. Alexandre Orsato (Membro)  
Universidade Estadual de Londrina



---

Prof. Dra. Anna Paola Butera (Membro)  
Universidade Estadual de Londrina



---

Prof. Dr. Nilton Syogo Arakawa (Membro)  
Universidade Estadual de Londrina



---

Prof. Dr. Renato Márcio Ribeiro Viana (Membro)  
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Londrina, 23 de abril de 2018

## AGRADECIMENTOS

É fato que ninguém consegue um título de doutor sozinho. Seja em relação à parte financeira, acadêmica, psicológica ou pessoal. Sempre haverá uma ajuda ou contribuição de algo ou alguém.

Primeiramente, a viabilidade financeira para a realização deste trabalho veio através da bolsa de estudos fornecida pela CAPES ao Programa de Doutorado Associado UEL/UEPG/Unicentro.

Minha trajetória na química orgânica começou no ano de 2009, orientada pelo mesmo professor tanto no TCC, quanto no mestrado e doutorado. Estar no mesmo lugar todos estes anos me permitiu observar meu próprio amadurecimento profissional no decorrer dos anos. Por isso, agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Macedo Jr., por aceitar orientar-me e confiar em meu trabalho durante todo este período e por possibilitar o meu desenvolvimento intelectual na área.

Nestes últimos dois anos de doutorado tive o auxílio da Profa. Dra. Marcelle Bispo como coorientadora: uma pesquisadora e professora exemplar e admirável. É imensurável como sua orientação e autoria de parte do projeto o viabilizou, o ampliou, incentivou-me como discente e profissional.

Aos membros da banca: Prof. Dr. Alexandre Orsato, Prof. Dr. Nilton Arakawa e Prof. Dr. Renato Vianna por prontamente aceitarem participar da avaliação deste trabalho e doarem seu tempo para contribuírem com seu conhecimento; em especial, à Profa. Dra. Anna Paola Butera, pela ajuda sempre presente no laboratório e que, em alguns instantes de aflição e desânimo, me trouxe palavras de conforto e de persistência.

Aos docentes: Profa. Dra. Barbara Fiorin, que contribuiu muito neste trabalho através de suas sugestões e críticas construtivas durante os Encontros do Doutorado Associado e na banca de qualificação; Profa. Dra. Aneli Barbosa, Profa. Dra. Carla Perez, Profa. Dra. Cássia Magalhães e Prof. Dr. César Andrei pela colaboração em minha carreira acadêmica.

Muitas análises contidas neste trabalho só foram realizadas através da colaboração de laboratórios e funcionários responsáveis pelas mesmas. As análises por CG-EM se realizaram pela contribuição do Dr. Jurandir Pereira Pinto no LPMBA e as de RMN foram possíveis com a ajuda da Bel. Vanessa Liberatti e Bel. Yasmin Tadayozzi e Prof. Dr. Renato Vianna do LABSPEC. E por fim, à Dra. Maria Cristina Lourenço do IPEC/Fiocruz e

ao Programa de Desenvolvimento Tecnológico em insumos para a Saúde–PDTIS–Fiocruz pela realização dos testes de atividade antimicobacteriana.

Fazer ciência, de fato, pode tornar o lugar de trabalho competitivo e estressante. Por contrário, o LPMBA foi um lugar de companheirismo, apoio e ajuda mútua. Agradeço à: Priscila Carvalho, por tantas conversas que foram essenciais na minha vida; Jéseka Schirmann, pela irmandade e afeto que permanecem há muitos anos; Simone Birkheur, pelo compartilhamento dos momentos engraçados e de desespero; Henrique Esteves, pela amizade e pela doação de insumos e reagentes que foram primordiais para a realização este trabalho; Tiago Brito, pelo apoio em tantos momentos do doutorado; e Paula Rivero, pelo gratificante convívio.

Existem amigos que, mesmo de longe, mantemos o afeto e sabemos que torcem pela gente, independente do decorrer do tempo. São eles: Bruno Dias, Eloisa Pessoa, Marcela Lika, Patricia Kaneko, Myung Kim, Dóris Dutra, Roberta Cassante, Giselle Rosa, Francielly Galli, Priscila Brugin, Camila Maler, Alexandre Macarini e Álisson Gomes.

Se eu tenho qualidades hoje, a base do que me fez tê-las foi minha família. Minha mãe, Izaura, me fez ir em frente, mesmo nos piores momentos, apostando em mim todos os dias, sem exceções e sem pestanejar. Agradeço aos meus irmãos Carol, Glauco e Glaucia, cunhados Eduardo e Reginaldo, e sobrinhos Laura e Lucca por, de alguma forma, se orgulharem de mim e por tantas vezes me acharem mais inteligente do que eu realmente sou. E por fim, aos meus tios Vilson e Tere que por tantas vezes me receberam em sua casa e aliviaram meus momentos de stress.

Quando, ao nosso lado, temos uma pessoa que nos admira e nos dá apoio o tempo todo fica tudo mais fácil. Ao meu amor, Wilson, por isso e pelo orgulho que sente de mim, por ser meu protetor, pela compreensão, pela força e fé que me deu sempre falando que tudo ia dar certo no final.

E a todos que me apoiaram nesses últimos quatro anos: a gratidão em meu coração é imensa.

*“Por mais que a vida possa parecer difícil, há sempre algo que você pode fazer e ser bem-sucedido. O importante é que você não desista.”*

*Stephen Hawking, físico britânico*

*(1942–2018)*

NASCIMENTO, Camila Bernardes. **Reações de abertura regioselectiva de epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos visando a síntese e avaliação do potencial antituberculose de aminoálcoois e oxazolidinonas.** 2018. 194f. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

## RESUMO

As reações de abertura de epóxidos por nucleófilos são particularmente úteis considerando sua versatilidade para estabelecer novas ligações covalentes com diversos compostos. Nucleófilos aniônicos tendem a atacar o carbono menos bloqueado estericamente da oxirana não simétrica através de um controle estérico. Já o tratamento do epóxido com nucleófilos neutros sob catálise ácida leva ao desenvolvimento de um estado de transição catiônico, no qual o controle eletrônico predomina. Uma das rotas de síntese mais comum para oxazolidinonas utiliza aminoálcoois como materiais de partida que, por sua vez, podem ser obtidos pela abertura regioselectiva de epóxidos por amins nucleofílicas. Atualmente, uma variedade de oxazolidinonas vem sendo aplicada no tratamento de doenças advindas de infecções bacterianas incluindo a tuberculose, que é uma doença crônica, infecciosa e transmissível causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. No ano de 2016, mais de 10 milhões de novos casos surgiram em todo o mundo e estima-se que quase dois milhões de pessoas morreram em sua decorrência. Devido à necessidade de antibióticos mais eficientes, menos tóxicos, de baixo custo e menor tempo de tratamento, faz-se necessário o desenvolvimento de novos agentes antimicobacterianos. Neste trabalho, foram obtidos quarenta e cinco aminoálcoois (em 17 a 98% de rendimento) através de reações de abertura regioselectivas de três epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos com diferentes amins, que foram convertidos em quinze oxazolidinonas (em 72–100% de rendimento). Todas estas substâncias foram testadas frente a *M. tuberculosis*. Na série 1, composta por 21 aminoálcoois alifáticos, 6 substâncias apresentaram atividade antituberculose, sendo que uma apresentou valores de CIM ( $\mu\text{M}$ ) comparáveis com o etambutol. Além disso, visto que a reação de abertura de epóxido com predomínio do controle eletrônico reacional sob catálise ácida representa uma estratégia pouco explorada, foi realizado um estudo das reações dos epóxidos sintetizados frente a silil enóis éteres na presença de  $\text{TiCl}_4$  visando o desenvolvimento desta metodologia. Os testes de abertura sob catálise ácida mostraram predominantemente a formação do regioisômero esperado para um controle eletrônico, enquanto a regioselectividade da reação de abertura dos epóxidos com amins variou conforme as propriedades estereoelétricas dos materiais de partida.

**Palavras-chave:** Abertura de epóxidos. Regioselectividade. Aminoálcoois. Oxazolidinonas. Tuberculose.

NASCIMENTO, Camila Bernardes. **Regioselective opening reactions of  $\alpha$ -methylstyrene epoxides aiming to the synthesis and evaluation of the antituberculosis potential of aminoalcohols and oxazolidinones.** 2018. 194 p. Thesis (Doctorate degree in Chemistry) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2018.

### ABSTRACT

Nucleophilic opening reactions are often useful in their versatility for the planning of new covalent bonds with several compounds. Anionic nucleophiles tend to attack the less sterically hindered carbon of non-symmetrical oxirane through steric control. However, the treatment of epoxide with neutral nucleophiles under acid catalysis leads to the development of a cationic transition state, predominated by electronic control. One of the most frequent synthesis for oxazolidinones uses amino acids as the starting materials that can be used during the opening of the epoxides by nucleophilic amines. Currently, a variety oxazolidinones has been applied in the treatment of diseases resulting from bacterial infections including tuberculosis, which is a chronic, infectious and transmissible disease caused by the bacterium *Mycobacterium tuberculosis*. In 2016, more than 10 million new cases have appeared worldwide and it is estimated that almost two million people died as a result. Due to the need for more efficient antibiotics, lower toxicity, low cost and shorter treatment time, it is necessary to develop new anti-mycobacterial agents. In this work, forty-five amino alcohols (17–98% yield) were obtained by regioselective opening reactions of three  $\alpha$ -methylstyrene epoxides with different amines which were converted to oxazolidinones (72–100% yield). All these substances were tested against *M. tuberculosis*. In the series 1, composed by 21 aliphatic aminoalcohols, 6 substances were active, and one presented MIC values ( $\mu\text{M}$ ) comparable to ethambutol. In addition, since the epoxide opening reaction with predominance of the reactive electronic control under acid catalysis represents a less explored strategy, a study of the reactions of the epoxides with silyl enols ethers in the presence of  $\text{TiCl}_4$  was carried out aiming the development of this methodology. The opening tests under acid catalysis showed predominantly the formation of the regioisomer expected for an electronic control while the regioselectivity of opening epoxides reactions with amines varied according to the stereoelectronic properties of the starting materials.

**Keywords:** Epoxide opening. Regioselective. Aminoalcohols. Oxazolidinones. Tuberculosis.

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Mecanismo proposto para a reação de abertura de epóxido sob catálise básica .....	17
<b>Esquema 2</b> – Mecanismo proposto para a reação de abertura de epóxido sob catálise ácida.....	17
<b>Esquema 3</b> – Síntese de 3-hidroxi-3-aminometilindolin-2-onas através de aminólise de epóxidos proposta por Chouhan e colaboradores (2011).....	19
<b>Esquema 4</b> – Abertura de epóxidos por anilinas proposta por Du e colaboradores (2011) .....	19
<b>Esquema 5</b> – Abertura de epóxidos por aminas proposta por Roberts e colaboradores (2011).....	19
<b>Esquema 6</b> – Síntese de oxazolidinonas utilizando fosgênio proposta por Evans e colaboradores (1981).....	20
<b>Esquema 7</b> – Síntese de oxazolidinonas utilizando trifosgênio proposta por Ahn e colaboradores (1992).....	21
<b>Esquema 8</b> – Síntese de oxazolidinonas utilizando carbonato de dietila proposta por Gage e Evans (1990).....	21
<b>Esquema 9</b> – Síntese de oxazolidinonas utilizando CDI proposta por Ang e colaboradores (2014).....	22
<b>Esquema 10</b> – Síntese de oxazolidinonas a partir da abertura de epóxidos .....	27
<b>Esquema 11</b> – Rota sintética para os intermediários oxirânicos ( <b>4a-d</b> ).....	55
<b>Esquema 12</b> – Epoxidação de olefinas por dioxiranas.....	58
<b>Esquema 13</b> – Abertura do epóxido <b>4d</b> com anilina a 60°C.....	61
<b>Esquema 14</b> – Abertura do epóxido <b>4d</b> com anilina sob micro-ondas.....	62
<b>Esquema 15</b> – Abertura do epóxido <b>4d</b> por anilina utilizando trietilamina, isopropanol e água a 80°C.....	62
<b>Esquema 16</b> – Reação de abertura do epóxido <b>4b</b> com anilina utilizando trietilamina, isopropanol e água a 80°C .....	65
<b>Esquema 17</b> – Reação de abertura de epóxido <b>4a</b> com aminas aromáticas utilizando trietilamina, isopropanol e água a 80°C .....	67
<b>Esquema 18</b> – Abertura do epóxido <b>4a</b> por anilina utilizando acetonitrila como solvente.....	67

<b>Esquema 19</b> – Mecanismo proposto para a reação de obtenção de oxazolidinonas através da ciclização de 1,2-aminoálcoois por CDI.....	68
<b>Esquema 20</b> – Tentativa de síntese de oxazolidinonas a partir dos álcoois primários.....	71
<b>Esquema 21</b> – Reação redox do sal de resazurina para resorufina.....	71
<b>Esquema 22</b> – Retrossíntese proposta por Kuwahara para a preparação das enoquipodinas A–D (2004, 2005) .....	81
<b>Esquema 23</b> – Síntese de uma cupareronina proposta por Hodson e colaboradores (2007) .....	81
<b>Esquema 24</b> – Reações de abertura de epóxidos por espécies enólicas .....	81
<b>Esquema 25</b> – Estudo de abertura de epóxidos descrito por Lalic (2000, 2001) .....	82
<b>Esquema 26</b> – Abertura regioseletiva da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (4a) .....	82
<b>Esquema 27</b> – Avaliação do escopo da reação de abertura de epóxidos por silil enóis éteres catalisada por TiCl <sub>4</sub> .....	83
<b>Esquema 28</b> – Síntese dos silil enóis éteres .....	87
<b>Esquema 29</b> – Testes de reação de abertura de epóxidos aromáticos de por silil enol éteres catalisada por TiCl <sub>4</sub> .....	88
<b>Esquema 30</b> – Síntese formal da enoquipodina A proposta por Nascimento (2013).....	90
<b>Esquema 31</b> – Obtenção do composto <b>32</b> proposta por Nascimento (2016) .....	91

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Regioquímica da reação de abertura de epóxidos não simétricos .....	16
<b>Figura 2</b> – Exemplos de aminoálcoois biologicamente ativos.....	18
<b>Figura 3</b> – Exemplos de oxazolidinonas com propriedades terapêuticas .....	20
<b>Figura 4</b> – Fármacos de primeira escolha anti-TB .....	23
<b>Figura 5</b> – Alguns fármacos de segunda escolha anti-TB.....	24
<b>Figura 6</b> – Primeiras oxazolidinonas desenvolvidas contra infecções bacterianas.....	25
<b>Figura 7</b> – Estruturas da eperezolina, linezolida e sutezolida.....	26
<b>Figura 8</b> – Padrão estrutural proposto para a síntese de oxazolidinonas .....	26
<b>Figura 9</b> – Estruturas das enoquipodinas .....	80
<b>Figura 10</b> – Espectros de HSQC do produto 23b' e 24 <sup>a</sup> .....	89

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Síntese dos N–alquil–b–aminoálcoois (5–7a–g).....	60
<b>Tabela 2</b> – Abertura do epóxido 4d por aminas aromáticas .....	63
<b>Tabela 3</b> – Abertura do epóxido 4b por aminas aromáticas .....	66
<b>Tabela 4</b> – Síntese de oxazolidinonas a partir de aminoálcoois derivados de aminas alifáticas.....	69
<b>Tabela 5</b> – Síntese de oxazolidinonas a partir de aminoálcoois derivados de aminas aromáticas .....	70
<b>Tabela 6</b> – Avaliação da atividade antimicobacteriana dos aminoálcoois derivados de aminas alifáticas .....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CC	Cromatografia em Coluna
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
CG-EM	Cromatógrafo a Gás acoplado ao Espectrômetro de Massas
DEPT	do inglês, <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
EMB	Etambutol
HSQC	do inglês, <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy</i>
IBX	do inglês, <i>2-Iodoxybenzoic acid</i>
INH	Isoniazida
IV	Infravermelho
MABA	do inglês, <i>Microplate Alamar Blue Assay</i>
MDR-TB	do inglês, <i>Multidrug-Resistant Tuberculosis</i> ou TB multirresistente
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCC	do inglês, <i>Pyridinium Chlorochromate</i>
P.f.	Ponto de Fusão
PZA	Pirazinamida
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RPM	Rifampicina
SN	Substituição Nucleofílica
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
TB	Tuberculose
TBAHS	do inglês, <i>Tetrabutylammonium Hydrogensulfate</i>
TEMPO	do inglês, <i>(2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl</i>
THF	Tetraidrofurano
XDR-TB	do inglês, <i>extensively drug-resistant tuberculosis</i> ou TB extremamente resistente

## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I</b>	Reações de abertura regioselectiva de epóxidos $\alpha$ -metilestirênicos: síntese, caracterização e avaliação do potencial antituberculose de aminoálcoois e oxazolidinonas.....	15
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1.1	REGIOSELETIVIDADE DAS REAÇÕES DE ABERTURA DE EPÓXIDOS .....	16
1.2	SÍNTESE DE AMINOÁLCOOIS PRECURSORES DE OXAZOLIDINONAS .....	17
1.3	SÍNTESE DE OXAZOLIDINONAS.....	19
1.4	OXAZOLIDINONAS E SEU POTENCIAL ANTITUBERCULOSE .....	22
1.5	PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DE OXAZOLIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA.....	26
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	28
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	28
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
<b>3</b>	<b>PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b> .....	29
3.1	MÉTODOS DE SECAGEM E PURIFICAÇÃO DE REAGENTES .....	29
3.2	MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO .....	29
3.3	REAÇÕES DE METILAÇÃO DE HIDROXILAS .....	29
3.4	REAÇÕES DE ACETILAÇÃO .....	30
3.5	REAÇÕES DE OLEFINAÇÃO DE WITTIG.....	32
3.6	REAÇÕES DE EPOXIDAÇÃO .....	34
3.7	REAÇÕES DE ABERTURA DE EPÓXIDOS: SÍNTESE DE AMINOÁLCOOIS .....	35
3.7.1	Abertura de Epóxidos Por Aminas Alifáticas .....	35
3.7.2	Abertura de Epóxidos Por Aminas Aromáticas.....	41
3.8	CICLIZAÇÃO DE AMINOÁLCOOIS .....	48
3.9	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICOBATERIANA.....	53
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	55
4.1	SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS OXIRÂNICOS (4A-D).....	55
4.2	SÍNTESE DE N-ALQUIL-B-AMINOÁLCOOIS .....	59
4.3	SÍNTESE DE N-ARIL-B-AMINOÁLCOOIS.....	61
4.4	SÍNTESE DE OXAZOLIDINONAS.....	67
4.5	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA.....	71

5	<b>CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b> .....	74
6	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	75
	<b>CAPÍTULO II – Síntese de centros quaternários benzílicos através da abertura regioseletiva de epóxidos <math>\alpha</math>-metilestirênicos sob catálise ácida: uma abordagem para a obtenção de sesquiterpenos do tipo cupareno</b> .....	79
1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	80
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	84
2.1	OBJETIVOS GERAIS .....	84
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	84
3	<b>PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS</b> .....	85
3.1	REAÇÕES DE ABERTURA DE EPÓXIDO POR SILIL ENÓIS ÉTERES SOB CATÁLISE ÁCIDA .....	85
3.1.1	Síntese de Silil Enóis Éteres .....	85
3.1.2	Reações de Abertura de Epóxidos Por Silil Enóis Éteres Catalisada Por $TiCl_4$ .....	86
4	<b>RESULTADOS</b> .....	87
4.1	REAÇÕES DE ABERTURA DE EPÓXIDO POR SILIL ENÓIS ÉTERES SOB CATÁLISE ÁCIDA .....	87
4.2	SÍNTESE FORMAL DA ENOQUIPODINA A .....	90
5	<b>CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS</b> .....	92
6	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	93
	<b>ANEXO</b> .....	95

# CAPÍTULO I

Reações de abertura regioseletiva de epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos: síntese, caracterização e avaliação do potencial antituberculose de aminoálcoois e oxazolidinonas

# 1 INTRODUÇÃO

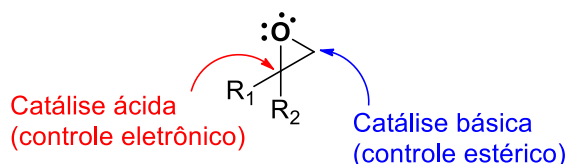
## 1.1 REGIOSSELETIVIDADE DAS REAÇÕES DE ABERTURA DE EPÓXIDOS

Epóxidos ou oxiranas são éteres cíclicos de três membros altamente versáteis como blocos de construção para a síntese de diferentes compostos orgânicos. As reações de abertura de epóxidos por nucleófilos são particularmente úteis considerando sua versatilidade para estabelecer novas ligações covalentes com diversas espécies, tais como álcoois, água, aminas, tióis, nucleófilos de carbono, entre outros.

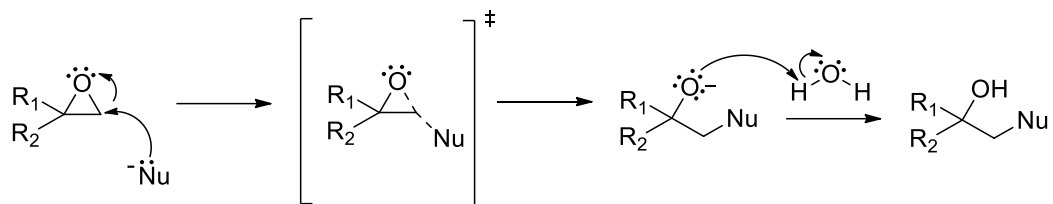
A abertura do anel oxirana pode ser feita por mecanismos do tipo-SN<sub>2</sub> ou tipo-SN<sub>1</sub>, dependendo da natureza do epóxido e das condições reacionais (CAREY; SUNDBERG, 2007). Se o epóxido não for simetricamente substituído, a reação geralmente resultará em regioisômeros cujas proporções relativas dependerão de fatores estereoeletrônicos conforme pormenorizado a seguir.

Nucleófilos aniônicos tendem a atacar o carbono menos bloqueado estericamente da oxirana não simétrica através de um controle estérico. Já o tratamento do epóxido com nucleófilos neutros sob catálise ácida leva ao desenvolvimento de um estado de transição catiônico, no qual o controle eletrônico predomina (Figura 1).

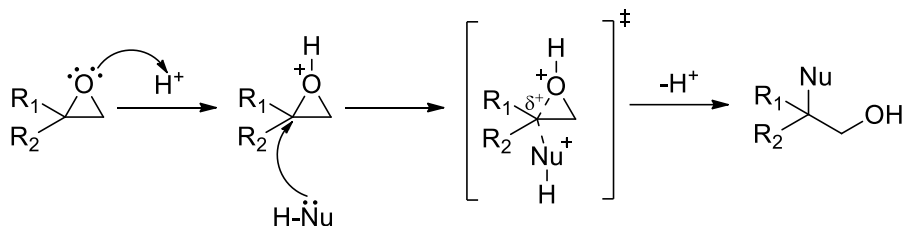
**Figura 1** - Regioquímica da reação de abertura de epóxidos não simétricos



No primeiro caso, há o ataque direto do nucleófilo no carbono menos substituído do epóxido. O estado de transição é caracterizado pela formação da ligação do nucleófilo com o carbono atacado e pela quebra da ligação deste carbono com o oxigênio da oxirana. O álcool correspondente é formado posteriormente à uma etapa de protonação (Esquema 1).

**Esquema 1** - Mecanismo proposto para a reação de abertura de epóxido sob catálise básica

Por sua vez, quando um epóxido reage com um nucleófilo neutro sob catálise ácida, o epóxido coordena-se ao próton ou ácido de Lewis, aumentando a eletrofilicidade do carbono mais substituído do anel da oxirana. Isto ocorre devido ao fato que, durante o ataque nucleofílico, há a formação de um estado de transição pentacoordenado e o desenvolvimento de uma carga parcial positiva no carbono que melhor suportá-la, ou seja, no carbono que carrega um maior número de grupos doadores de elétrons. Então, preferencialmente, o nucleófilo irá atacar o carbono mais substituído do epóxido (Esquema 2).

**Esquema 2** - Mecanismo proposto para a reação de abertura de epóxido sob catálise ácida

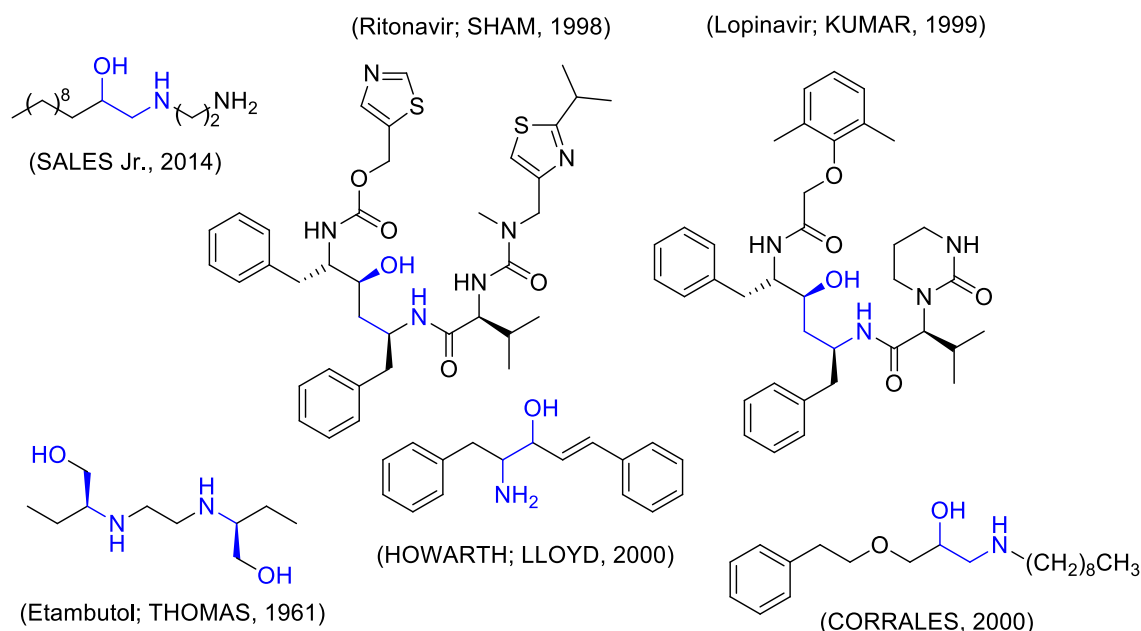
## 1.2 SÍNTESE DE AMINOÁLCOOIS PRECURSORES DE OXAZOLIDINONAS VIA ABERTURA DE EPÓXIDOS

Os aminoálcoois são compostos muito importantes e versáteis com aplicações significativas na química sintética e medicinal. Atualmente, um grande número de novas moléculas contendo o grupamento aminoálcool vêm sendo utilizadas contra diversas doenças, tais como malária (HOWARTH; LLOYD, 2000), doença de Chagas (SALES Jr., 2014), síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) (SHAM et al., 1998; KUMAR et al., 1999), leishmaniose (CORRALES et al., 2000) e tuberculose (THOMAS et al., 1961) (Figura 2).

A via mais simples para a síntese de 1,2-aminoálcoois é a abertura do anel oxirana com uma variedade de amins. A amina atua como nucleófilo atacando diretamente o carbono menos substituído do epóxido aromático via um controle estérico por catálise básica. Nesse contexto, o procedimento sintético mais trivial envolve a mistura do epóxido com

excesso de amina, sem solvente ou na presença de um solvente prótico. Todavia, esta abordagem pode possuir algumas limitações, tais como baixas velocidades reacionais devido ao baixo caráter nucleofílico de algumas aminas, labilidade dos epóxidos e redução da regioseletividade (SADDIQUE et al., 2016). Assim, a fim de melhorar estes problemas, uma variedade de materiais e catalisadores, tais como alumina (POSNER; ROGERS, 1977), líquidos iônicos (YADAV et al., 2003), gel de sílica sob condições isentas de solventes (CHAKRABORTI; RUDRAWAR; KONDASKAR, 2004) e mudanças de condições reacionais, como a utilização de ultrassom (KAMAL; ADIL; ARIFUDDIN, 2008) e micro-ondas (GUPTA et al., 1997) foram introduzidos.

**Figura 2** – Exemplos de aminoálcoois biologicamente ativos (*núcleo aminoálcool em azul*)

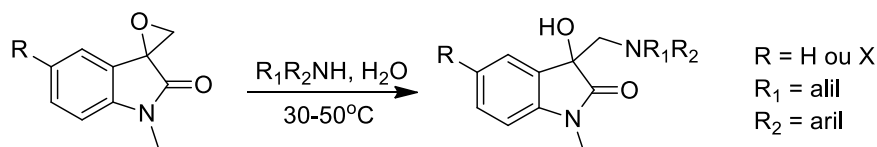


Alternativamente, metodologias ambientalmente amigáveis têm sido extensivamente exploradas tais como a utilização de água como solvente das reações de abertura de epóxidos por aminas. Além disso, outras propriedades favorecem a sua aplicação como solvente, como alta constante dielétrica, ponto de ebulição elevado, não inflamabilidade, capacidade de formação de ligações de hidrogênio e grande disponibilidade.

A busca por novos heterociclos bioativos levou Chouhan e colaboradores (2011) a sintetizar uma variedade de derivados de 3-hidroxi-3-aminometilindolin-2-onas a partir da aminólise regioseletiva de epóxidos. O uso de água como solvente e temperatura reacional de 50°C proporcionou a obtenção dos produtos em 85% de rendimento. Todas as

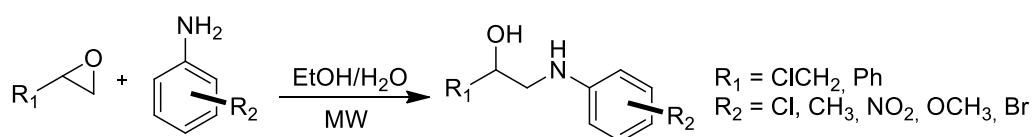
reações foram altamente regioespecíficas, favorecidas pelo ataque nucleofílico no carbono menos impedido (Esquema 3).

**Esquema 3** - Síntese de 3-hidroxi-3-aminometilindolin-2-onas através de aminólise de epóxidos proposta por Chouhan e colaboradores (2011)



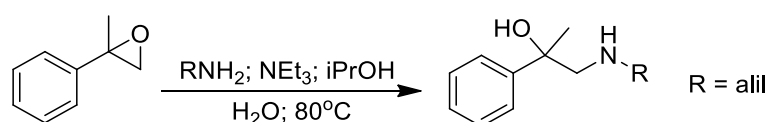
Em 2011, Du e colaboradores obtiveram total régio- e quimiosseletividade na abertura da epiclorigrina e do óxido de estireno com aminas aromáticas, sob irradiação de micro-ondas, sem qualquer catalisador, utilizando etanol aquoso como solvente (Esquema 4).

**Esquema 4** - Abertura de epóxidos por anilinas proposta por Du e colaboradores (2011)



Roberts e colaboradores (2011) propuseram a abertura do óxido de  $\alpha$ -metilestireno por aminas alifáticas, para a posterior síntese de sulfonamidas, propostas como agonistas seletivos de receptor  $\beta$  de estrogênio (Esquema 5). Os autores obtiveram exclusivamente os aminoálcoois advindos do controle estérico da reação de abertura do epóxido.

**Esquema 5** – Abertura de epóxidos por aminas proposta por Roberts e colaboradores (2011)

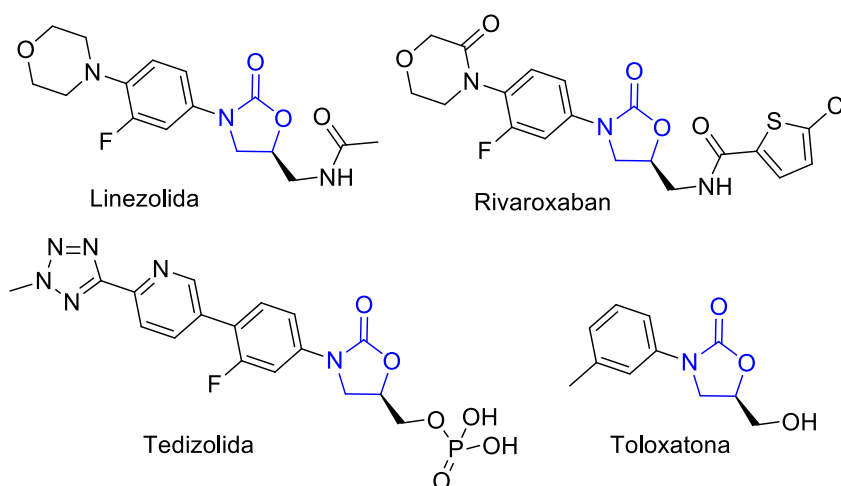


### 1.3 SÍNTESE DE OXAZOLIDINONAS

Usualmente, os aminoalcoóis são precursores sintéticos diretos de 1,3-oxazolidin-2-onas, moléculas heterocíclicas que contém um nitrogênio e um oxigênio contidos em um anel de cinco membros ligados em ponte com um grupo carbonila. Vale salientar que existem outras variações no arranjo dos membros e da carbonila que dão origem a outras

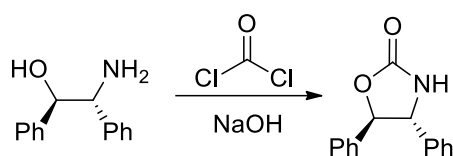
oxazolidinonas. Dentre todos esses heterociclos, as 1,3-oxazolidin-2-onas se destacam no campo da síntese orgânica e no desenvolvimento de substâncias bioativas, tais como os agentes antimicrobianos linezolida (BRICKNER et al., 2008) e tedizolida (BURDETTE; TROTMAN, 2015), o anticoagulante rivaroxaban (KUBITZA; PERZBOM; BERKOWITZ, 2013) e o antidepressivo toloxatona (BERLIN et al., 2013) (Figura 3). Por esta grande importância, a partir de então, as 1,3-oxazolidin-2-onas serão chamadas apenas de oxazolidinonas e serão o foco desse texto.

**Figura 3** - Exemplos de oxazolidinonas com propriedades terapêuticas (núcleo oxazolidinônico em azul)



Os métodos clássicos para a conversão de aminoálcoois em oxazolidinonas empregam o fosgênio (EVANS; BARTROLI; SHIH, 1981), um gás incolor, conhecida arma química usada na primeira guerra mundial devido à sua alta toxicidade (Esquema 6).

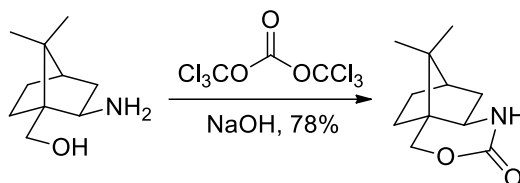
**Esquema 6** – Síntese de oxazolidinonas utilizando fosgênio proposta por Evans e colaboradores (1981)



Embora possua alta nocividade devido à decomposição a fosgênio a temperaturas elevadas e por reação com nucleófilos, o trifosgênio pode ser utilizado como alternativa mais segura em relação ao fosgênio. Isto ocorre, devido ao trifosgênio ser um sólido em temperatura ambiente, em oposição ao seu precursor gasoso. O trifosgênio, foi utilizado em

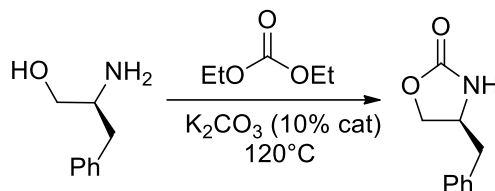
condições básicas para a síntese da oxazolidinona a partir do exo-aminoálcool correspondente (AHN; LEE; LIM, 1992) (Esquema 7).

**Esquema 7** – Síntese de oxazolidinonas utilizando trifosgênio proposta por Ahn e colaboradores (1992)



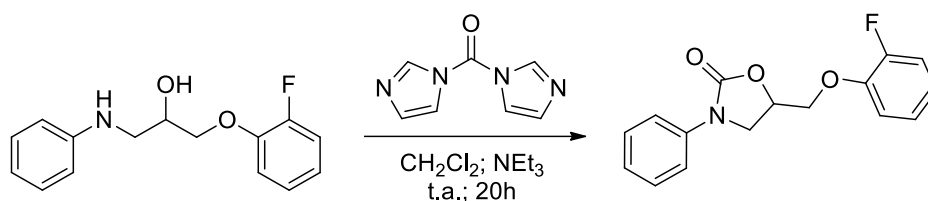
Os carbonatos de dialquila podem ser manuseados de forma segura sem as precauções especiais devido à sua toxicidade moderada em comparação com os agentes convencionais de carbonilação (fosgênio/trifosgênio). Conseqüentemente, a utilização de carbonatos de dialquila tornou-se predominante. Gage e Evans (1990) sintetizaram oxazolidinonas quirais a partir dos seus respectivos aminoálcoois, utilizando carbonato de dietila em meio básico sob aquecimento (Esquema 8).

**Esquema 8** - Síntese de oxazolidinonas utilizando carbonato de dietila proposta por Gage e Evans (1990)



Mais recentemente, a utilização de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) vem se mostrando a alternativa mais viável para a ciclização de aminoálcoois. Embora seja semelhante ao fosgênio, trifosgênio e carbonatos de dialquilo em sua utilidade sintética, o CDI além de mais eficiente, é de manuseio mais simples e requer condições reacionais mais brandas. Ang e colaboradores (2014) utilizaram esta metodologia para a obtenção de diferentes oxazolidinonas a partir de aminoalcoois (Esquema 9).

**Esquema 9** - Síntese de oxazolidinonas utilizando CDI proposta por Ang e colaboradores (2014)



#### 1.4 OXAZOLIDINONAS E SEU POTENCIAL ANTITUBERCULOSE

A tuberculose (TB), uma doença crônica, infecciosa e transmissível pelo ar a partir da inalação de micropartículas eliminadas por pessoas com tuberculose ativa, é causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*. Esta patologia afeta prioritariamente os pulmões (tuberculose pulmonar), embora possa ocorrer de forma extrapulmonar, em outros órgãos e sistemas, como rins, cérebro e coluna vertebral (FERREIRA et al., 2007).

Em meados dos anos 1960, devido à descoberta de fármacos eficientes para o tratamento da tuberculose e à melhoria das condições de vida da população, o número de mortes devido à doença nos países desenvolvidos diminuiu consideravelmente. Entretanto, no início da década de 1990, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença como uma emergência de saúde pública mundial em virtude da disseminação da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), da migração, das guerras, da diminuição de qualidade de vida e da falta de desenvolvimento de novos fármacos, o que acarretou um aumento alarmante no número de casos da doença ao redor do mundo (SOUZA, 2009).

Em 2016, estimou-se haver cerca de 10,4 milhões de novos casos de tuberculose em todo o mundo, dentre os quais 5,8 milhões (55%) de homens, 3,0 milhões (29%) mulheres e 1,6 milhão (16%) de crianças foram acometidas. Apesar de as mortes globais por tuberculose terem caído 22% entre 2000 e 2015, a doença foi uma das 10 principais causas de morte no mundo. Estima-se que 1,6 milhão de pessoas morreram em sua decorrência no ano de 2016 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

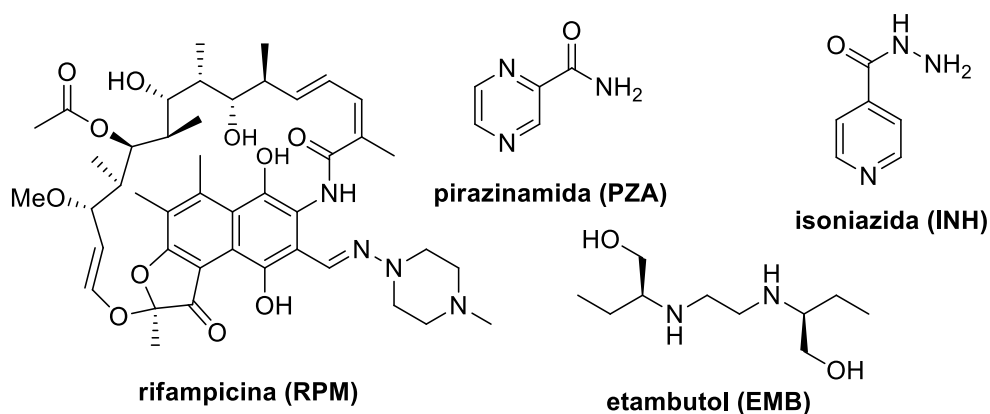
No Brasil, o cenário da tuberculose também é crítico, uma vez que compõe a lista dos 22 países que concentram 80% da carga de tuberculose do mundo. Em 2015, foram registrados mais de 66 mil casos novos e 4,5 mil óbitos pela doença em todo o território nacional (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

O tratamento padrão recomendado pela OMS é constituído em duas fases, com duração total de seis meses. Os dois primeiros meses são denominados como a fase

intensiva, onde acontece a administração simultânea de isoniazida (INH), rifampicina (RPM), pirazinamida (PZA) e etambutol (EMB) (Figura 4). Os quatro meses seguintes consistem na fase de manutenção, na qual o paciente é medicado apenas com INH e RPM (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2017).

Os medicamentos atualmente empregados apresentam muitos efeitos adversos potenciais. A PZA, por exemplo, é hepatotóxica e causa diminuição da secreção de ácido úrico na urina. Além de ser hepatotóxico, a INH causa neuropatia periférica. O uso de RPM, por sua vez, resulta na mudança de coloração de fluidos corporais, como saliva, lágrimas, suor e urina. Já o EMB causa neurite óptica ou neurite retrobulbolar (DALE et al., 2007). Esses e outros fatores fazem muitos pacientes abandonarem o tratamento, que é uma das causas mais relevantes para o desenvolvimento de cepas resistentes a esses fármacos (SOUZA, 2009).

**Figura 4 - Fármacos de primeira escolha anti-TB**

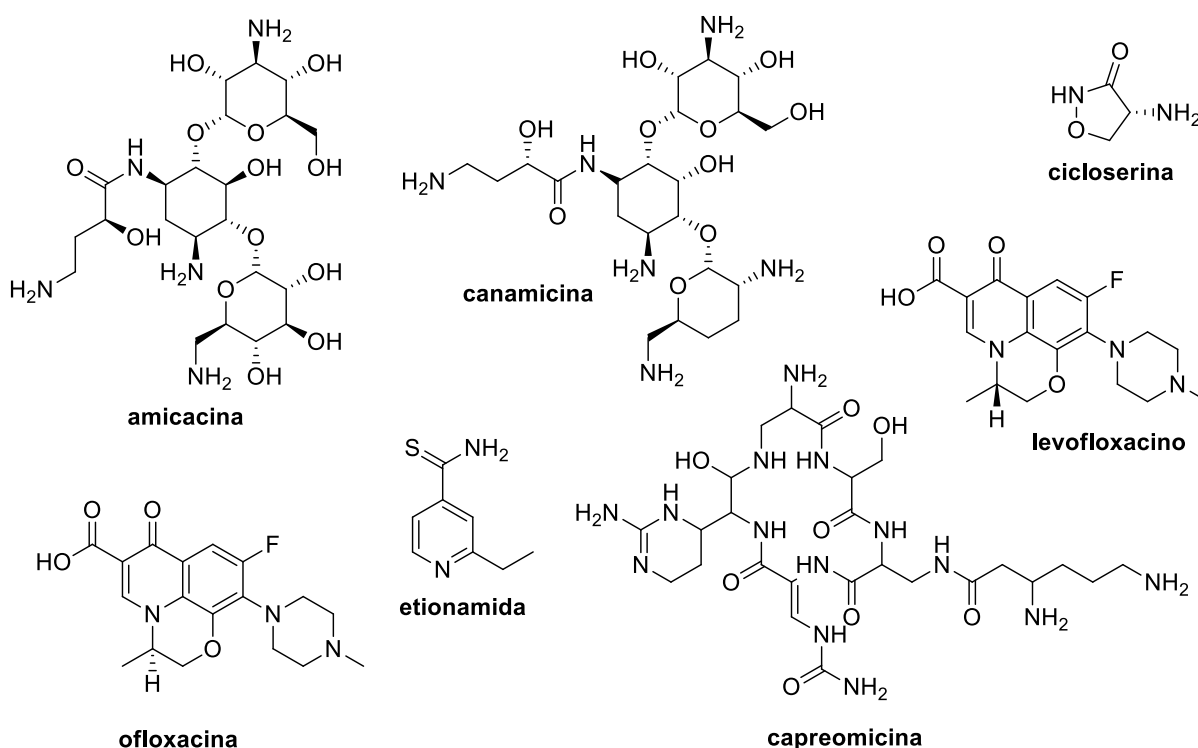


Quando a infecção se torna resistente aos dois principais fármacos utilizados no esquema terapêutico padrão, INH e RPM, a doença é classificada pela OMS como MDR-TB (do inglês, *multidrug-resistant tuberculosis* ou TB multirresistente) e o tratamento exige a utilização de fármacos de segunda escolha (Figura 5). No entanto, existem algumas desvantagens da utilização dos mesmos, como a longa duração de tratamento (18 a 24 meses), a toxicidade dos fármacos utilizados, baixa eficácia e os seus altos custos quando comparados aos fármacos de primeira escolha.

Segundo a OMS (2017), em 2016, foram estimados 490 mil novos casos de MDR-TB e um adicional de 110 mil pessoas com TB resistente à RPM que também foram recentemente elegíveis para tratamento de MDR-TB. Caso as cepas do tipo MDR-TB desenvolvam resistência a alguma fluorquinolona (ofloxacina ou levofloxacino) e a um dos três fármacos injetáveis de segunda escolha (capreomicina, canamicina ou amicacina), as mesmas passam a ser denominadas pela OMS como XDR-TB (do inglês, *extensively drug-resistant*

*tuberculosis* ou TB extremamente resistente). Neste mesmo ano, 72 países e territórios notificaram a existência de casos de XDR-TB. A OMS estima que em algumas regiões, cerca de 20% dos casos de MDR-TB são, na verdade, XDR-TB, cuja cura é possível normalmente em apenas 50-60% das pessoas afetadas.

**Figura 5 - Alguns fármacos de segunda escolha anti-TB**

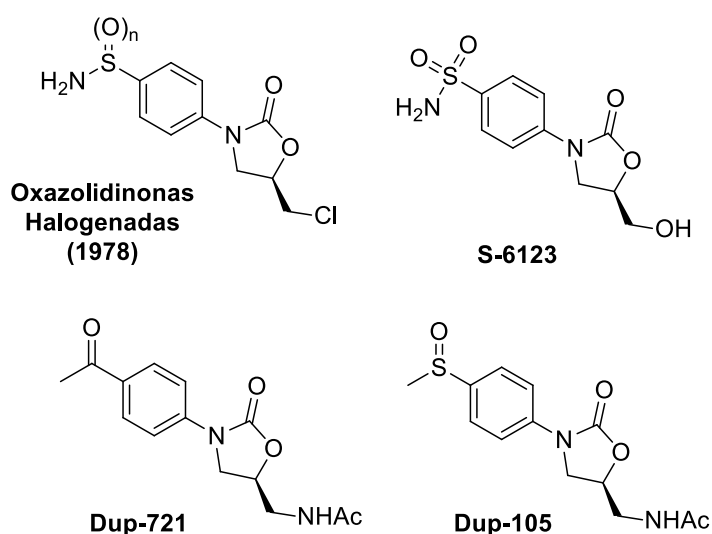


Tendo em vista o alarmante panorama mundial da tuberculose, bem como o advento de cepas resistentes ao tratamento atualmente disponível, faz-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos eficientes ao tratamento da doença, que possuam menos efeitos adversos, de baixo custo e menor tempo de tratamento.

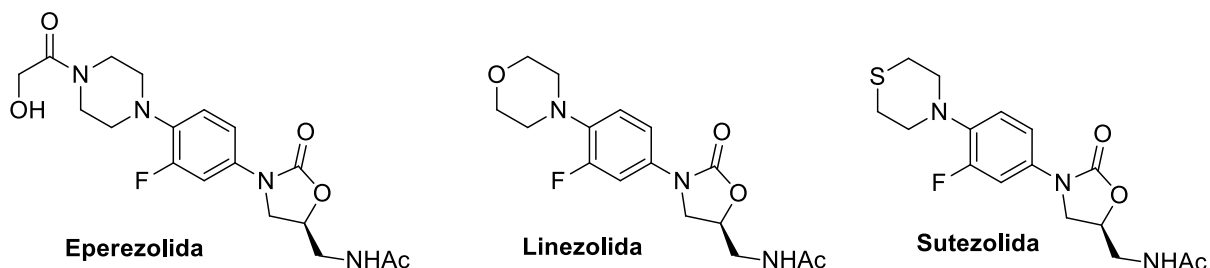
Com esse objetivo, em 1978, a EI DuPont de Nemours & Company desenvolveu algumas oxazolidinonas halogenadas com atividade contra patógenos de plantas, contudo, com atividade limitada contra patógenos humanos. Posteriormente, foi desenvolvida a substância S-6123, que apresentou baixa atividade *in vitro* contra certas bactérias presentes em seres humanos (DALY et al., 1988). Modificações deste composto forneceram, no final da década de 80, mais duas oxazolidinonas, a DuP 721 e a DuP 105 (SLEE et al., 1987), que apresentaram excelentes atividades antimicrobianas por via oral, todavia, com elevados níveis de toxicidade (Figura 6).

Apesar da toxicidade destas substâncias, a solubilidade, a farmacocinética, a síntese fácil e suas interessantes atividades antimicrobianas levaram a Pharmacia & Upjohn, Inc. (posteriormente Pharmacia Corporation e, atualmente, Pfizer) a prosseguir com o estudo dessa classe de compostos. Em meados da década de 90, foram sintetizadas algumas oxazolidinonas atóxicas: a eperezolina e a linezolida (Figura 7). Esta última foi comercializada sob o nome de Zyvox<sup>®</sup>, apresentando-se mais eficaz contra uma ampla gama de bactérias, inclusive as do tipo gram-positivas resistentes às demais oxazolidinonas (BOZDOGAN; APPELBAUM, 2004). Esse fármaco também apresentou bons resultados, tanto *in vitro* como *in vivo*, contra *M. tuberculosis*, porém propiciou a ocorrência de efeitos adversos devido ao longo tempo de tratamento necessário para a cura da doença (BRICKNER et al., 1996). Além disso, uma grande limitação desse medicamento é o seu alto custo no mercado brasileiro (cerca de R\$ 2.000,00 a caixa com 10 comprimidos) (“Clique Farma”, 2017).

**Figura 6** - Primeiras oxazolidinonas desenvolvidas contra infecções bacterianas

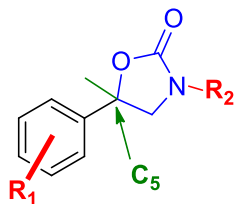


Posteriormente, o UpJohn desenvolveu a sutezolida (Figura 7) visando o aumento da atividade biológica, bem como a diminuição dos efeitos adversos da linezolida. Testes *in vitro* demonstraram que a sutezolida tem potencial comparável a INH e apresenta importante atividade frente a cepas de *M. tuberculosis* resistentes a diversos fármacos de primeira escolha (ALFFENAAR et al., 2011; BARRET, 2000). Os testes *in vivo* confirmam a superioridade da sutezolida sobre a linezolida (BARBACHYN; FORD, 2003). Atualmente, a sutezolida se encontra em fase II de testes clínicos contra a tuberculose (CLINICAL TRIALS, 2016).

**Figura 7** – Estruturas da eperezolina, linezolida e sutezolida

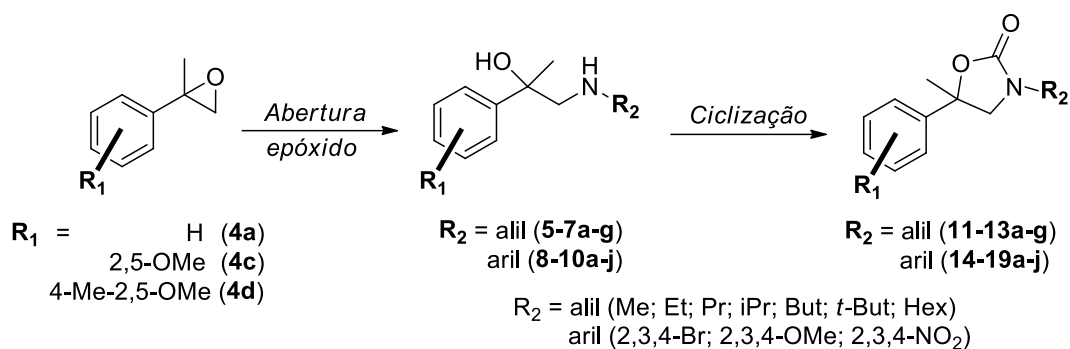
### 1.5 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL DE OXAZOLIDINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA

Devido aos resultados promissores das oxazolidinonas frente à *M. tuberculosis* conforme explanados no *item 1.4*, o planejamento estrutural proposto neste trabalho para a síntese de uma série de derivados visando o desenvolvimento de novas substâncias-protótipo eficientes contra a tuberculose, consiste na manutenção do grupo farmacofórico oxazolidinônico (Figura 8, *em azul*). Com o objetivo de se realizar um estudo de relação estrutura-atividade nessa classe de substâncias, foram avaliados diferentes grupos **R<sub>2</sub>** (Figura 8, *em vermelho*) ligado ao nitrogênio oxazolidinônico, incluindo grupos alifáticos e aromáticos de diferentes características estereoeletrônicas e também a introdução de diferentes grupos doadores **R<sub>1</sub>** de elétrons (Figura 8, *em vermelho*) no anel aromático ligado ao C<sub>5</sub>. Além disso, a ausência de estudos de oxazolidinonas com este padrão de substituição em C<sub>5</sub> (metila ligada ao carbono benzílico; Figura 8, *em verde*) possibilita a avaliação da influência deste grupo na atividade antimicobacteriana da série de interesse.

**Figura 8** – Padrão estrutural proposto para a síntese de oxazolidinonas

Algumas séries de oxazolidinonas foram sintetizadas a partir de epóxidos terminais do tipo  $\alpha$ -metilestirênicos. Assim, diferentes metodologias de abertura destes epóxidos com um conjunto de aminas alifáticas e aromáticas foram avaliadas, para a obtenção dos seus respectivos aminoálcoois, que, por sua vez, foram submetidos às condições de ciclização para conversão nas oxazolidinonas correspondentes (Esquema 10).

**Esquema 10** – Síntese de oxazolidinonas a partir da abertura de epóxidos



Tanto os aminoálcoois como as oxazolidinonas obtidas foram avaliados quanto à sua atividade biológica frente ao *Mycobacterium tuberculosis*, com o intuito de se realizar um estudo de relação estrutura-atividade nessa série de substâncias para mapear os aspectos estruturais chave para a atividade antimicobacteriana. Assim, espera-se identificar uma ou mais substâncias-líderes a serem submetidas a ensaios mais avançados.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

- ✓ Síntese de aminoálcoois e oxazolidinonas visando a avaliação do potencial antimicobacteriano.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Síntese de epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos de diferentes tendências eletrônicas.
- ✓ Avaliação de metodologias de abertura regioseletiva de epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos por amins alifáticas e aromáticas a fim de sintetizar diferentes aminoálcoois.
- ✓ Síntese de oxazolidinonas a partir de aminoálcoois através da reação de ciclização com 1,1-carbonildiimidazol (CDI).
- ✓ Avaliação do potencial antimicobacteriano dos aminoálcoois e oxazolidinonas sintetizadas e estudo da relação estrutura-atividade.

### 3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

#### 3.1 MÉTODOS DE SECAGEM E PURIFICAÇÃO DE REAGENTES

Os reagentes utilizados foram purificados e secos (quando informado) conforme metodologias descritas por Armarego e Chai (2003).

#### 3.2 MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO

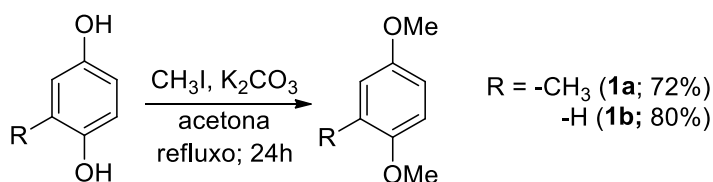
Os pontos de fusão (P.f.) dos compostos foram determinados em aparelho digital da Microquímica Ltda. mod. MQAPF-302.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos no laboratório multiusuário de espectroscopia (LABSPEC) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) no espectrofotômetro infravermelho por transformada de Fourier, marca Shimadzu, modelo IR PRESTIGE-21 e no espectrofotômetro infravermelho por transformada de Fourier, marca Shimadzu modelo FTIR-8300. Os números de onda das absorções foram expressos em  $\text{cm}^{-1}$ . Foram utilizadas pastilhas de KBr.

Os espectros de massas foram obtidos no cromatógrafo a gás acoplado ao espectrômetro de massas (CG-EM) Shimadzu modelo GCMS-QP5000, 99604 do Laboratório de Pesquisa em Moléculas Bioativas (LPMBA).

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram adquiridos no LABSPEC da Universidade Estadual de Londrina (UEL) em espectrômetro BRUKER AVANCE III operando a 400 MHz para  $^1\text{H}$  e 100 MHz para  $^{13}\text{C}$  à 25°C, equipado com sondas multinucleares de 5 mm e utilizando clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como solvente.

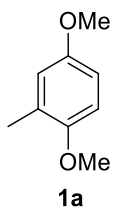
#### 3.3 REAÇÕES DE METILAÇÃO DE HIDROXILAS (PADURARO, 2007)



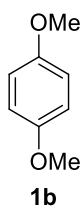
Em um balão de fundo redondo foram adicionados carbonato de potássio pulverizado (112,2 g; 806,0 mmol) e acetona (160 mL), previamente seca. A suspensão formada

foi mantida sob agitação vigorosa em atmosfera de argônio por 2 horas. Subsequentemente, foram adicionados o substrato hidroquinônico (80,6 mmol) e o iodeto de metila (15,2 mL; 242,0 mmol). Um condensador foi acoplado ao balão e a mistura foi mantida sob agitação e refluxo por 24 horas. Após esse período, a mistura obtida foi filtrada a vácuo e a solução resultante foi concentrada à pressão reduzida em rotaevaporador. O resíduo obtido foi dissolvido com éter etílico e lavado com solução aquosa de hidróxido de potássio  $2 \text{ mol.L}^{-1}$ , até que a fase aquosa permanecesse incolor. Então, a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos obtidos foram submetidos à purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e acetato de etila/hexano (2:1) como fase móvel. O processo de monitoramento da coluna foi realizado através de cromatografia camada delgada (CCD) utilizando vanilina sulfúrica como revelador.

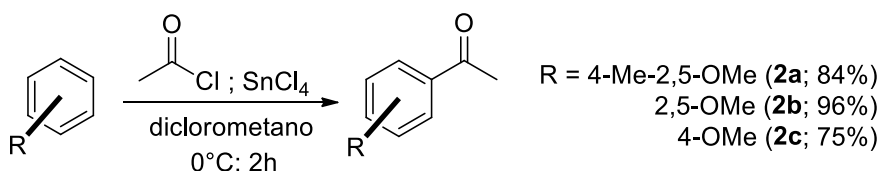
**2-metil-1,4-dimetoxibenzeno (1a):** 72%. Líquido marrom. **IV (KBr;  $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ):** 2998, 2944, 2825, 1508, 1459, 1288, 1226, 1056, 804, 708. **EM (m/e):** 152 (93%), 137 (100%), 121 (6%), 109 (42%), 79 (34%), 65 (36%), 53 (34%), 51 (37%). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 6,80 (1H; d;  $J$  3,1 Hz); 6,67 (1H; dd;  $J$  3,1, 8,8 Hz); 6,50 (1H; d,  $J$  8,8 Hz); 3,39 (3H; s); 3,36 (3H; s); 2,26 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,25; 151,90; 127,58; 116,88; 110,66; 110,51; 55,57; 55,33; 16,16.



**1,4-dimetoxibenzeno (1b):** 80%. Sólido amarelado. **P.f. ( $^{\circ}\text{C}$ ):** 52-54 $^{\circ}\text{C}$ . **IV (KBr;  $\nu_{\text{max}} / \text{cm}^{-1}$ ):** 2996, 1660, 1469, 1397, 1213, 1036, 885. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 6,84 (4H; s); 3,77 (6H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,72; 111,63; 55,71.



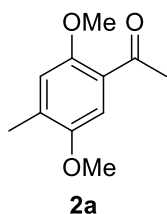
### 3.4 REAÇÕES DE ACETILAÇÃO (FUGANTI; SERRA, 2000)



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução do substrato aromático metoxilado (44,4 mmol) em diclorometano (100 mL), adicionou-se cloreto de acetila destilado (3,9 mL; 54,1 mmol). Em seguida, o balão foi colocado em banho de gelo e o tetracloreto de

estanho (5,1 mL; 44,4 mmol) foi adicionado à mistura, gota-a-gota. Após agitação a temperatura ambiente por duas horas, a mistura reacional foi transferida para um béquer contendo água destilada e gelo. Então, tal mistura foi extraída com éter etílico (2 x 60 mL) e a fase orgânica lavada com solução aquosa de bicarbonato de sódio (5%; 2 x 45 mL), seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Os produtos obtidos foram submetidos à purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (2:1) como fase móvel. O processo de monitoramento da coluna cromatográfica foi realizado através de cromatografia camada delgada (CCD) utilizando vanilina sulfúrica como revelador.

**4-metil-2,5-dimetoxi-acetofenona (2a):** 84%. Sólido amarelado. **P.f. (°C):** 73-76°C. **IV (KBr;**



**vmax /cm<sup>-1</sup>):** 2998, 2944, 2825, 1508, 1459, 1288, 1226, 1056, 804, 708.

**EM (m/e):** 194 (49%), 179 (100%), 164 (8%), 151(8%), 136 (12%), 121 (11%), 108 (4%), 91 (18%), 77 (15%), 65 (12%), 53 (13%). **RMN de <sup>1</sup>H**

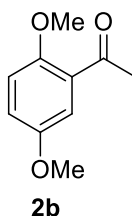
**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 7,30 (1H; s); 6,80 (1H; s); 3,88 (3H;

s); 3,83 (3H; s); 2,62 (3H; s); 2,27 (3H; s). **RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100**

**MHz) δ (ppm):** 198,74; 153,59; 151,58; 133,69; 125,29; 114,74; 110,92;

55,96; 55,75; 32,00; 16,73.

**2,5-dimetoxi-acetofenona (2b):** 96%. Líquido incolor. **IV (KBr; vmax /cm<sup>-1</sup>):** 3005, 2941,



2834, 1670, 1611, 1495, 1463, 1417, 1358, 1319, 1282, 1260, 1216, 1181,

1043, 1020, 977, 872, 819, 749, 700, 683, 591, 544. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>;**

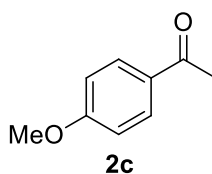
**400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 7,24 (1H; d, J 3,2 Hz); 6,96 (1H; dd; J 9,0,

3,2); 6,84 (1H; d; J 9,0); 3,80 (3H; s); 3,72 (3H; s); 2,56 (3H; s). **RMN de**

**<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 198,94; 153,24; 153,07; 127,98; 119,

92; 113,58; 112,90; 55,85; 55,42; 31,54.

**4-metoxi-acetofenona (2c):** 75%. Líquido incolor. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm)**

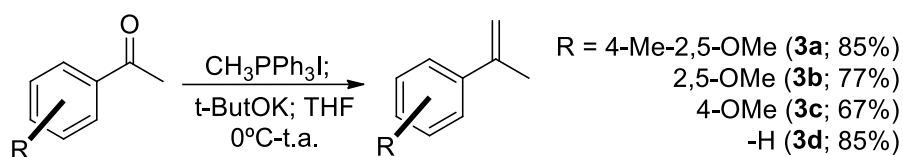


**J (Hz):** 7,96-7,91 (2H; m); 6,95-6,91 (2H; m); 3,87 (3H; s); 2,56 (3H; s).

**RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 196,78; 163,44; 130,55;

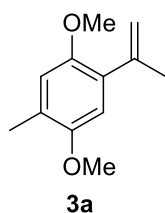
113,63; 55,41; 26,28.

## 3.5 REAÇÕES DE OLEFINAÇÃO DE WITTIG (BERENS; SCHARF, 1995)



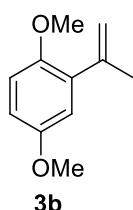
Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio, o *terc*-butóxido de potássio (6,5 g; 58,2 mmol) foi adicionado juntamente ao iodeto de trifenilmetilfosfônio (23,5 g; 58,2 mmol). A mistura foi solubilizada em THF seco (150 mL) e a mesma foi deixada em agitação por 6 horas. Após este período, o sistema foi resfriado em banho de gelo para a adição lenta da cetona aromática (37,4 mmol). Após a adição, a reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente durante 12 horas. A finalização da reação foi realizada através da adição de acetona (18 mL). A mistura resultante foi evaporada até cerca de um volume final de aproximadamente 10 mL. Ao concentrado, foram adicionados éter de petróleo (200 mL) e após 30 minutos sob agitação, a mistura foi filtrada a vácuo. O sólido restante foi macerado com éter de petróleo/éter etílico (85:15; 300 mL). Então, a mistura foi novamente filtrada a vácuo e as fases orgânicas foram reunidas e concentradas. Os produtos obtidos foram submetidos à purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (4:1) como fase móvel. O processo de monitoramento da coluna cromatográfica foi realizado através de cromatografia camada delgada (CCD) utilizando vanilina sulfúrica como revelador.

**2-metil-1,4-dimetoxi-5-(prop-1-en-2-il)benzeno (3a):** 85%. Líquido incolor. **IV (KBr;  $\nu_{\text{max}}$  / $\text{cm}^{-1}$ ):** 3080, 2019, 1633, 1505, 1463, 1393, 1209, 1046, 900, 868, 805, 742.

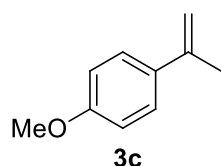


**EM (m/e):** 192 (100%), 177 (98%), 162 (42%). 149 (78%), 134 (18%), 119 (36%), 105 (16%), 91 (59%), 77(33%), 65 (25%), 51 (23%). **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 6,76 (1H; s); 6,75 (1H; s); 5,21-5,18 (1H; m); 5,14-5,12 (1H; m); 3,85 (3H; d;  $J$  1,0); 3,83 (3H; d;  $J$  1,0); 2,28 (3H; s); 2,19-2,17 (3H; m). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 151,46; 150,17; 144,32; 130,47; 126,09; 114,74 (-); 114,52 (+); 111,87 (+); 56,22 (+); 55,88 (+); 23,22 (+); 16,00 (+).

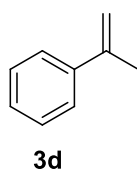
**1,4-dimetoxi-2-(prop-1-en-2-il)benzeno (3b):** 77%. Líquido incolor. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 6,84-6,73 (3H, m); 5,15-5,13 (1H, m); 5,08-5,06 (1H, m); 3,78 (3H, s); 3,76 (3H, s); 2,12-2,10 (3H, m). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,38; 150,79; 144,03; 133,71; 115,45 (+); 115,15 (-); 112,37 (+); 112,00 (+); 56,07 (+); 55,58 (+); 23,03 (+).



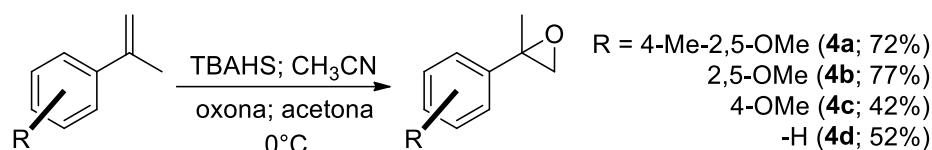
**1-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)benzeno (3c):** 67%. Líquido incolor. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,41 (2H; m); 6,86 (2H; m); 5,28 (1H; sext;  $J$  0,8); 4,98 (1H, quint;  $J$  1,5); 3,15 (3H, s); 2,13 (3H; dd;  $J$  1,5, 0,8). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 159,03; 142,53; 133,72; 126,57 (+); 113,51 (+); 110,64 (-); 55,25 (+); 21,89 (+).



**prop-1-en-2-ilbenzeno (3d):** 85%. Líquido incolor. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,48-7,44 (2H; m); 7,34-7,20 (3H; m); 5,36 (1H; dq;  $J$  1,5, 0,8); 5,07 (1H; quint;  $J$  1,5); 2,15 (3H; dd;  $J$  1,5, 0,8). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 143,25; 141,20; 128,19 (+); 127,37 (+); 125,46 (+); 112,38 (-); 21,79 (+).



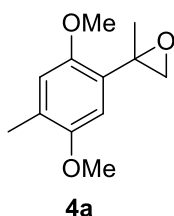
## 3.6 REAÇÕES DE EPOXIDAÇÃO (NASCIMENTO, 2013)



Em um balão de fundo redondo, o substrato olefínico aromático (5,2 mmol) foi adicionado sob agitação à uma solução de borato de sódio (3,36 g; 8,8 mmol) em  $\text{Na}_2(\text{EDTA})$   $4 \cdot 10^{-4}$  mol.L<sup>-1</sup> (176 mL). Em seguida, foram adicionados acetonitrila (260 mL), hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (0,22 g; 0,66 mmol) e acetona (1,3 mL; 15,6 mmol). O sistema foi resfriado em banho de gelo para adição simultânea (com o auxílio de uma bomba peristáltica de 2 canais) de uma solução de oxona (120 mL;  $1,95$  mol.L<sup>-1</sup>) em  $\text{Na}_2(\text{EDTA})$   $4 \cdot 10^{-4}$  mol.L<sup>-1</sup> e uma solução de carbonato de potássio (120 mL;  $0,845$  mol.L<sup>-1</sup>) em água destilada, durante 2 horas. A reação foi monitorada por CCD utilizando como eluente hexano/acetato de etila (4:1) e solução de ácido fosfomolibdico como revelador. Após o consumo total de material de partida, a reação foi finalizada com adição de água destilada (100 mL) gelada. Imediatamente, a fase orgânica foi extraída com hexano (4 x 40 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida.

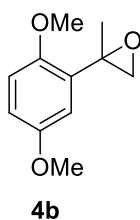
O epóxido **4a** foi purificado através de uma recristalização à frio com éter de petróleo. A forma pura do produto **4d** foi obtida através de coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (4:1) em 2% de trietilamina como fase móvel. Não foi necessária a purificação dos produtos **4b** e **4c**.

**2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (4a):** 72%. Sólido amarelo. **EM (m/e):** 208



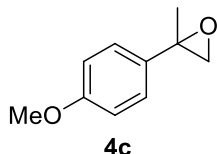
(48%), 179 (100%), 164 (68%), 149 (28%), 134 (9%) 117 (15%), 103 (12), 91 (53%), 77 (40%), 65 (18%), 53 (24%). **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 6,89 (1H; s); 6,69 (1H; s); 3,82 (3H; s); 3,81 (3H; s); 2,93 (1H; d; *J* 5,4); 2,75 (1H; d; *J* 5,4); 2,22 (3H; s); 1,63 (3H; s). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 151,51; 150,29; 127,82; 126,42; 113,69 (+); 109,49 (+); 56,71; 55,96 (+); 55,91 (+); 55,49 (-); 23,00 (+); 16,25 (+).

**2-metil-2-(2,5-dimetoxifenil)-oxirana (4b):** 77%. Líquido incolor. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



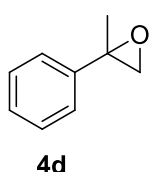
**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 6,97 (1H; dd;  $J$  2,2, 1,1); 6,79-6,77 (2H; m); 3,81 (3H; s); 3,76 (3H; s); 2,92 (1H; d;  $J$  5,4); 2,75 (1H; dd;  $J$  5,4, 0,6); 1,63 (3H, s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,31; 150,85; 130,85; 113,16 (+); 112,78 (+); 111,27 (+); 56,46; 55,58 (+); 55,46 (+); 54,98 (-); 22,56 (+).

**2-metil-2-(4-metoxifenil)-oxirana (4c):** 42%. Líquido incolor. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,33-7,28 (2H; m); 6,91-6,87 (2H; m); 3,81 (3H; s); 2,97 (1H; d;  $J$  5,3); 2,82 (1H; dd;  $J$  5,3, 0,6); 1,72 (3H; d;  $J$  0,6). **RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 160,45; 129,45; 126,58; 113,72; 57,02; 55,27; 53,45; 21,97.

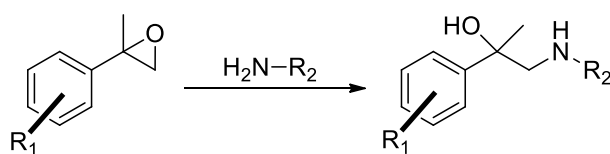
**2-fenil-2-metil-oxirana (4d):** 52%. Líquido incolor. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)**



**$J$  (Hz):** 7,39-7,23 (5H; m); 2,96 (1H; d;  $J$  5,4); 2,79 (1H; dd;  $J$  5,4, 0,7); 1,71 (3H; d;  $J$  0,7). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 141,13; 128,28 (+); 127,40 (+); 125,25 (+); 56,98 (-); 56,90; 21,76 (+).

### 3.7 REAÇÕES DE ABERTURA DE EPÓXIDOS: SÍNTESE DE AMINOÁLCOOIS

#### 3.7.1 Abertura De Epóxidos Por Aminas Alifáticas



**4a, 4b e 4d**

**5a-g:**  $R_1 = \text{H}$ ;  $R_2 = \text{Me, Et, Pr, } i\text{-Pr, Bu, } t\text{-Bu ou Hex}$

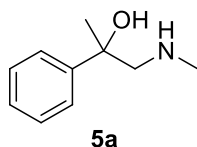
**6a-g:**  $R_1 = 2,5\text{-OMe}$ ;  $R_2 = \text{Me, Et, Pr, } i\text{-Pr, Bu, } t\text{-Bu ou Hex}$

**7a-g:**  $R_1 = 4\text{-Me-2,5-OMe}$ ;  $R_2 = \text{Me, Et, Pr, } i\text{-Pr, Bu, } t\text{-Bu ou Hex}$

Em um balão de fundo redondo contendo a amina (0,821-2,983 mmol), o epóxido correspondente (**4a**, **4b** ou **4d**; 0,746 mmol) foi adicionado lentamente. A reação foi mantida a temperatura ambiente por um período que variou de 3 a 14 dias, dependendo do substrato, sendo devidamente acompanhada por CCD, utilizando como eluente hexano/acetato de etila (3:1) e solução de ácido fosfomolibdico como revelador. Após o consumo de todo o material de partida, o excesso de amina foi evaporado, a mistura foi dissolvida em

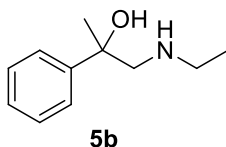
diclorometano, seca com sulfato de sódio anidro e concentrada, obtendo-se os produtos puros em rendimentos que variaram de 47 a 98%.

**2-fenil-1-(metilamino)-propan-2-ol (5a):** 68%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



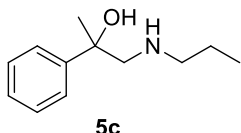
**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,46-7,42 (2H; m); 7,35-7,29 (2H; m); 7,24-7,19 (1H; m); 3,01 (1H; d;  $J$  11,7); 2,73 (1H; d;  $J$  11,7); 2,36 (3H; s); 1,49 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 146,61; 128,14 (+); 126,55 (+); 124,82 (+); 72,62; 62,49 (-); 36,33 (+); 28,23 (+).

**1-(etilamino)-2-fenilpropan-2-ol (5b):** 71%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



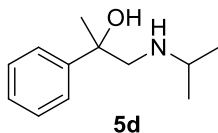
**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,40-7,35 (2H; m); 7,28-7,22 (2H; m); 7,18-7,11 (1H; m); 2,99 (1H; d;  $J$  11,7); 2,70 (1H; d;  $J$  11,7); 2,56 (2H; quart;  $J$  7,1); 1,42 (3H; s); 0,96 (3H; t;  $J$  7,1). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 146,71; 128,14 (+); 126,54 (+); 124,82 (+); 72,33; 59,77 (-); 44,03 (-); 28,25 (+); 14,63 (+).

**2-fenil-1-(propilamino)-propan-2-ol (5c):** 83%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



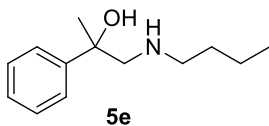
**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,50-7,44 (2H; m); 7,38-7,31 (2H; m); 7,28-7,21 (1H; m); 3,10 (1H; d;  $J$  12,1); 3,00 (1H; d;  $J$  12,1); 2,76-2,60 (2H; m); 1,63-1,55 (5H; m); 0,87 (3H; t;  $J$  7,2). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 145,93; 128,31 (+); 126,92 (+); 124,78 (+); 72,26; 59,34 (-); 51,19 (-); 28,23 (+); 21,33 (-); 11,26 (+).

**2-fenil-1-(isopropilamino)-propan-2-ol (5d):** 57%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,47-7,43 (2H; m); 7,36-7,20 (2H; m); 7,25-7,20 (1H; m); 3,04 (1H; d;  $J$  11,7); 2,80-2,70 (2H; m); 1,48 (3H; s); 1,03 (3H; d;  $J$  6,3); 0,99 (3H; d;  $J$  6,3). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 146,96; 128,15 (+); 126,49 (+); 124,90 (+); 72,14; 57,52 (-); 48,97 (+); 28,28 (+); 22,86 (+); 22,67 (+).

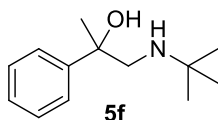
**1-(butilamino)-2-fenilpropan-2-ol (5e):** 90%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,48-7,43 (2H; m); 7,36-7,30 (2H; m); 7,27-7,20 (1H; m); 3,07 (1H; d;  $J$  12,0); 2,81 (1H; d;  $J$  12,0); 2,60 (2H; t; 7,4); 1,51 (3H; s); 1,47-1,37 (2H; m);

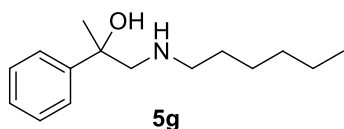
1,32-1,20 (2H; m); 0,86 (3H; t;  $J$  7,4). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 146,47; 128,15 (+); 126,62 (+); 124,78 (+); 72,29; 59,80 (-); 49,33 (-); 31,02 (-); 28,23 (+); 20,04 (-); 13,71 (+).

**1-(*t*-butilamino)-2-fenilpropan-2-ol (5f):** 53%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



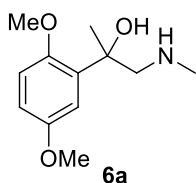
**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,49-7,45 (2H; m); 7,39-7,33 (2H; m); 7,28-7,23 (1H; m); 3,00 (1H; d;  $J$  11,8); 2,95 (1H; d;  $J$  11,8); 1,57 (3H; s); 1,09 (9H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 146,11; 128,39 (+); 126,89 (+); 124,98 (+); 71,70; 52,58 (-); 52,19; 28,50 (+); 27,90 (+).

**2-fenil-1-(hexilamino)-propan-2-ol (5g):** 67%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



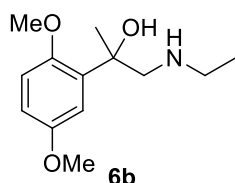
**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,49-7,45 (2H; m); 7,39-7,33 (2H; m); 7,26-7,22 (1H; m); 3,09 (1H; d;  $J$  11,8); 2,76 (1H; d;  $J$  11,8); 2,58 (2H; t;  $J$  7,2); 1,50 (3H; s); 1,29-1,20 (8H; m); 0,88 (3H; t;  $J$  7,0). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 146,90; 128,23 (+); 126,59 (+); 124,93 (+); 72,44; 60,18 (-); 49,90 (-); 31,61 (-); 29,73 (-); 28,33 (+); 26,70 (-); 22,55 (-); 13,99 (+).

**1-(metilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (6a):** 83%. Líquido amarelado. **RMN de**



**$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,22 (1H; d;  $J$  3,1); 7,15 (1H; dd;  $J$  3,1, 2,2); 6,82-6,68 (1H; m); 3,80 (3H; s); 3,75 (3H; s); 3,35 (1H; d;  $J$  11,6); 2,82 (1H; d;  $J$  11,6); 2,39 (3H; s); 1,57 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,59; 150,16; 134,58; 113,64 (+); 112,48 (+); 112,02 (+); 72,71; 59,78 (-); 55,61 (+); 55,56 (+); 36,15 (+); 25,76 (+).

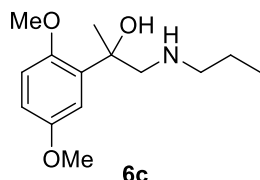
**1-(etilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (6b):** 98%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$**



**( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,25 (1H; d;  $J$  3,0); 6,79 (1H; d;  $J$  8,8); 6,74 (1H; dd;  $J$  8,8, 3,0); 3,78 (3H; s); 3,77 (3H; s); 3,39 (1H; d;  $J$  11,8); 2,75 (1H; dd;  $J$  11,8, 2,1); 2,60 (2H; quart;  $J$  7,1); 1,55 (3H; s); 1,04 (3H; t;  $J$  7,1). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,52; 150,13; 135,36; 113,67 (+); 112,29 (+); 111,92 (+);

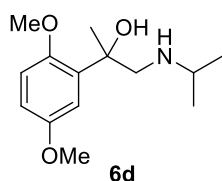
72,62; 57,23 (-); 55,56 (+); 55,52 (+); 43,99 (-); 25,71 (+);  
14,75 (+).

**2-(2,5-dimetoxifenil)-1-(propilamino)-propan-2-ol (6c):** 80%. Líquido amarelado. **RMN de**



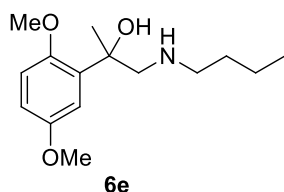
**$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,26 (1H; d;  $J$  3,0); 6,78-6,75 (1H; m); 6,74-6,71 (1H; m); 3,77 (3H; s); 3,75-3,73 (5H; m); 3,40 (1H; d;  $J$  12,1); 3,02 (1H; d;  $J$  12,1); 2,64-2,58 (2H; m); 1,64 (3H; s); 0,83 (3H; t;  $J$  7,3). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,56; 149,88; 135,36; 113,43 (+); 112,70 (+); 111,93 (+); 72,06; 56,53 (-); 55,48 (+); 50,88 (-); 25,87 (+); 21,18 (-); 11,14 (+).

**1-(isopropilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (6d):** 73%. Líquido amarelado. **RMN de**



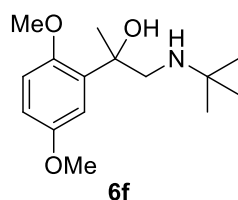
**$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,27 (1H; d;  $J$  3,1); 6,79 (1H; d;  $J$  8,9); 6,73 (1H; dd;  $J$  8,9, 3,1); 3,78 (3H; s); 3,77 (3H; s); 3,38 (1H; d;  $J$  11,6); 2,76-2,63 (2H; m); 1,54 (3H; s); 1,01 (3H; d;  $J$  6,3); 0,98 (3H; d;  $J$  6,3). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,51; 150,15; 135,71; 113,78 (+); 112,20 (+); 111,92 (+); 72,20; 55,58 (+); 55,53 (+); 54,97 (-); 48,84 (+); 25,70 (+); 23,01 (+); 22,76 (+).

**1-(butilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (6e):** 89%. Líquido amarelado. **RMN de**



**$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,27 (1H; d;  $J$  2,6); 6,81-6,72 (2H; m); 3,79 (3H; s); 3,77 (3H; s); 3,41 (1H; d;  $J$  12,1); 2,93 (1H; d;  $J$  12,1); 2,62 (2H; t;  $J$  7,2); 1,60 (3H; s); 1,52-1,43 (2H; m); 1,33-1,21 (2H; m); 0,86 (3H; t;  $J$  7,2). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,50; 149,92; 134,78; 113,50 (+); 112,46 (+); 111,87 (+); 72,19; 56,53 (-); 55,45 (+); 55,44 (+); 49,01 (-); 30,55 (-); 25,71 (+); 19,91 (-); 13,56 (+).

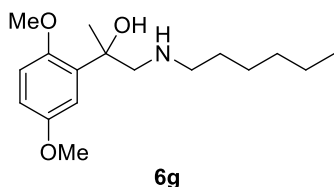
**2-(2,5-dimetoxifenil)- 1-(*t*-butilamino)-propan-2-ol (6f):** 86%. Líquido amarelado. **RMN de**



**$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,29 (1H; d;  $J$  3,0); 6,78 (1H; d;  $J$  8,8); 6,74 (1H; dd;  $J$  8,8, 3,0); 3,78 (6H; s); 3,34 (1H; d;  $J$  11,4); 2,26 (1H; d;  $J$  11,4); 1,54 (3H; s); 1,04 (9H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$**

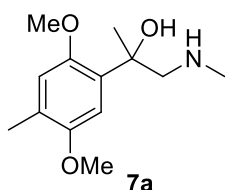
**(ppm):** 153,54; 150,11; 135,72; 113,99 (+); 112,28 (+); 111,96 (+); 71,82; 55,69; 55,63 (+); 55,57 (+); 50,37 (-); 28,86 (+); 25,75 (+).

**1-(hexilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (6g):** 70%. Líquido amarelado. **RMN de**



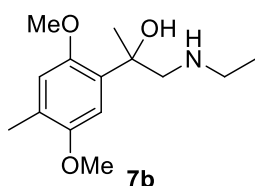
**<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 7,21-7,17 (1H; m); 6,79-6,76 (2H; m); 3,79-3,76 (6H; m); 3,27 (1H; d; J 13,3); 2,60 (1H; d; J 13,3); 1,45 (3H; s); 1,35-0,97 (8H; m); 0,85-0,77 (3H; m). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 153,74; 150,19; 136,43; 113,47 (+); 112,27 (+); 111,83 (+); 73,73; 63,40 (-); 57,02 (-); 55,55 (+); 55,50 (+); 31,73 (-); 31,68 (-); 26,83 (-); 26,34 (+); 22,56 (-); 14,00 (+).

**1-(metilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (7a):** 87%. Líquido amarelado.



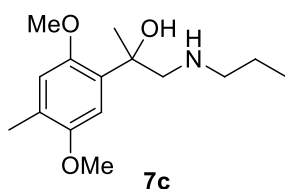
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 7,07 (1H; s); 6,63 (1H; s); 3,77 (3H; s); 3,75 (3H; s); 3,30 (1H; d; J 13,1); 2,68 (1H; d; J 13,1); 2,19 (3H; s); 2,17 (3H; s); 1,45 (3H; s). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 151,68; 149,53; 134,33; 125,60; 114,29 (+); 109,98 (+); 73,93; 69,40 (-); 55,97 (+); 55,67 (+); 46,30 (+); 26,42 (+); 15,95 (+).

**1-(etilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (7b):** 66%. Líquido amarelado.



**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 7,24 (1H; s); 6,71 (1H; s); 3,83 (3H; s); 3,82 (3H; s); 3,58 (1H; d; J 12,7); 3,45 (1H; d; J 12,7); 2,91 (2H; quart; J 7,3); 2,20 (3H; s); 1,72 (3H; s); 1,34 (3H; t; J 7,3). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 151,76; 148,90; 128,97; 126,92; 114,26 (+); 109,83 (+); 71,76; 56,01 (+); 55,64 (+); 55,23 (-); 43,45 (-); 26,53 (+); 16,06 (+); 10,78 (+).

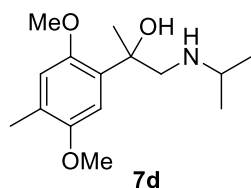
**2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-1-(propilamino)-propan-2-ol (7c):** 59%. Líquido amarelado.



**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 7,22 (1H; s); 6,69 (1H; s); 3,83-3,77 (8H; m); 3,46 (1H; d; J 12,1); 3,09 (1H; d; J 12,1); 2,73-2,59 (2H; m); 2,20 (3H; s); 1,63 (3H; s); 0,87 (3H; t; J 7,3). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135**

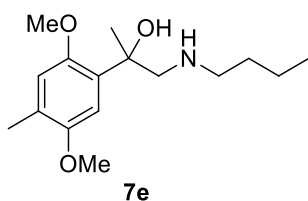
**(CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 151,67; 149,18; 130,82; 126,20; 114,29 (+); 110,05 (+); 72,11; 56,65 (-); 55,96 (+); 55,60 (+); 50,84 (-); 26,21 (+); 21,02 (-); 15,97 (+); 11,25 (+).

**1-(isopropilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (7d):** 55%. Líquido amarelado. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):**



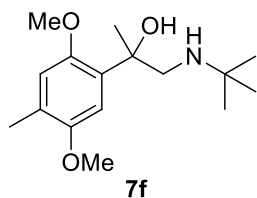
**(Hz):** 7,25 (1H; s); 6,70 (1H; s); 3,83 (3H; s); 3,80 (3H; s); 3,51 (1H; d; *J* 12,0); 3,14 (1H; d; *J* 12,0); 3,01 (1H; sept; *J* 6,5); 2,21 (3H; s); 1,61 (3H; s); 1,17 (3H; d; *J* 6,5); 1,15 (3H; d; *J* 6,5). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 151,88; 149,00; 130,36; 126,48; 114,39 (+); 110,33 (+); 71,83; 56,01 (+); 55,80 (+); 53,51 (-); 49,96 (+); 26,49 (+); 20,75 (+); 20,40 (+); 16,07 (+).

**1-(butilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (7e):** 64%. Líquido amarelado.



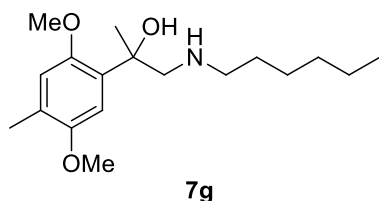
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 7,21 (1H; s); 6,68 (1H; s); 3,81 (3H; s); 3,78 (3H; s); 3,40 (1H; d; *J* 11,8); 2,84 (1H; d; *J* 11,8); 2,62-2,56 (2H; m); 2,20 (3H; s); 1,57 (3H; s); 1,47-1,40 (2H; m); 1,26 (2H; sext; *J* 7,3); 0,84 (3H; t; *J* 7,3). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 151,53; 149,31; 131,82; 125,08; 114,25 (+); 110,13 (+); 72,30; 57,28 (-); 55,84 (+); 55,64 (+); 47,23 (-); 31,11 (-); 25,99 (+); 20,05 (-); 15,86 (+); 13,71 (+).

**1-(*t*-butilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (7f):** 78%. Líquido amarelado.



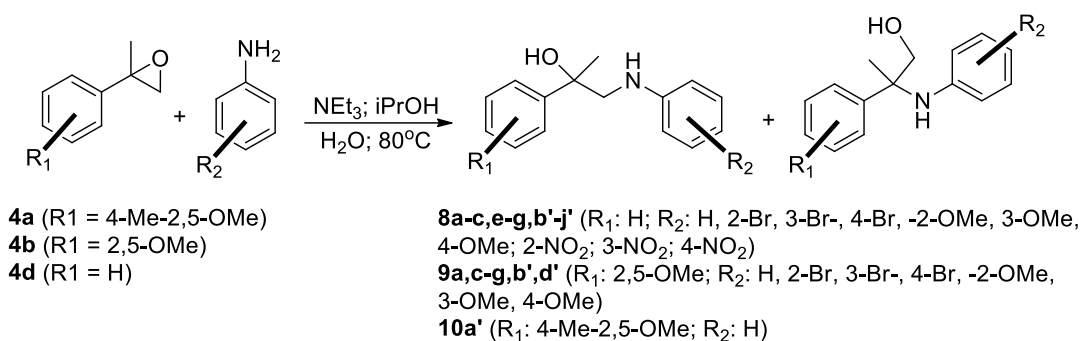
**RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) J (Hz):** 7,23 (1H; s); 6,70 (1H; s); 3,81 (3H; s); 3,80 (3H; s); 3,32 (1H; d; *J* 11,8); 3,23 (1H; d; *J* 11,8); 2,21 (3H; s); 1,62 (3H; s); 1,24 (9H; s). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 151,70; 149,12; 130,70; 126,35; 114,37 (+); 110,13 (+); 71,69; 55,95 (+); 55,75 (+); 54,50; 50,29 (-); 27,09 (+); 25,50 (+); 15,98 (+).

**1-(hexilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (7g):** 47%. Líquido amarelado.



**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,19 (1H; s); 6,68 (1H; s); 3,81 (3H; s); 3,78 (3H; s); 3,40 (1H; d;  $J$  11,8); 2,77 (1H; d;  $J$  11,8); 2,57 (2H; m); 2,20 (3H; s); 1,55 (3H; s); 1,46-1,39 (2H; m); 1,29-1,20 (6H; m); 0,86 (3H; t;  $J$  7,0). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 151,63; 149,43; 132,05; 125,74; 114, 37 (+); 110,28 (+); 72,44; 57,50 (-); 55,98 (+); 55,77 (+); 49,75 (-); 31,58 (-); 29,34 (-); 26,69 (-); 26,06 (+); 22,53 (-); 15,97 (+); 13,97 (+).

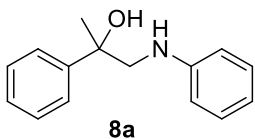
### 3.7.2 Abertura De Epóxidos Por Aminas Aromáticas (ROBERTS et al., 2011)



Em um balão de fundo redondo foi adicionado 0,5 mmol de epóxido em isopropanol (2 mL). Em seguida, foi adicionada a trietilamina (0,15 mL; 1,0 mmol), a amina aromática (0,5 mmol) e a água (0,5 mL). Um condensador foi acoplado ao balão e a reação foi colocada à 80°C e monitorada por CCD, utilizando como eluente hexano/acetato de etila (3:1) e solução de ácido fosfomolibdico como revelador. Após o consumo total do material de partida, em um tempo que variou de 1 a 5 dias, a mistura foi diluída com diclorometano e lavada com solução saturada de NaCl (1 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida.

Os produtos obtidos foram submetidos à purificação por coluna cromatográfica utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano/acetato de etila (4:1) como fase móvel. O processo de monitoramento da coluna cromatográfica foi realizado através de cromatografia camada delgada (CCD) utilizando solução de ácido fosfomolibdico como revelador.

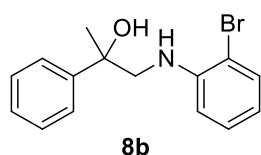
**1-(fenilamino)-2-fenilpropan-2-ol (8a):** 60%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400**



**MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,53-7,45 (2H; m); 7,43-7,35 (2H; m); 7,33-7,28 (1H; m); 7,19-7,12 (2H; m); 6,76-6,67 (1H; m); 6,67-6,62 (2H; m); 3,46 (2H; d;  $J$  2,2); 1,61 (3H; s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 148,24; 145,85; 129,26 (+); 128,53 (+); 127,16 (+); 124,96 (+); 118,38 (+), 113,78 (+); 74,09; 55,50 (-); 28,18 (+).

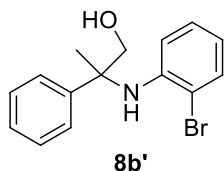
**1-(2-bromo-fenilamino)-2-fenil-propan-2-ol (8b):** 57%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



**( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,54-7,49 (2H; m); 7,42-7,36 (3H; m); 7,33-7,27 (1H; m); 7,17-7,11 (1H; m); 6,69 (1H; dd;  $J$  8,2, 1,3); 6,57 (1H; dt;  $J$  7,7, 1,3); 3,45 (2H; s); 1,66 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100**

**MHz)  $\delta$  (ppm):** 145,47; 145,10; 132,42 (+); 128,55 (+); 128,41 (+); 127,31 (+); 124,88 (+); 118,38 (+), 112,05 (+); 110,51; 74,09; 55,50 (-); 28,18 (+).

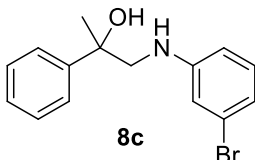
**2-(2-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (8b')**: 26%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



**( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,46-7,43 (3H; m); 7,40-7,35 (2H; m); 7,32-7,29 (1H; m); 6,88-6,83 (1H; m); 6,53-6,48 (1H; m); 6,13 (1H; dd;  $J$  8,3, 1,5); 3,84-3,73 (2H; m); 1,75 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100**

**MHz)  $\delta$  (ppm):** 142,76; 142,59; 132,53 (+); 128,84 (+); 127,53 (+); 127,20 (+); 126,30 (+); 117,91 (+), 115,13 (+); 111,22; 71,77 (-); 59,94; 22,25 (+).

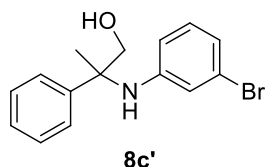
**1-(3-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-2-ol (8c):** 20%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



**( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,50-7,46 (2H; m); 7,41-7,36 (2H; m); 7,32-7,27 (1H; m); 7,00-6,95 (1H; m); 6,84-6,79 (1H; m); 6,75 (1H; t;  $J$  1,9); 6,52 (1H; ddd;  $J$  8,4, 2,2; 0,8); 3,41 (2H; d;  $J$  1,9); 1,61 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e**

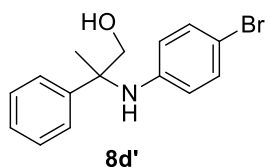
**DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 149,60; 145,50; 130,43 (+); 128,58 (+); 127,31 (+); 124,87 (+); 123,21; 120,82 (+); 116,06 (+), 112,26 (+); 74,17; 55,08 (-); 28,12 (+).

**2-(3-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (8c')**: 40%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



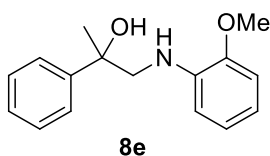
**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,45-7,39 (2H; m); 7,35 (2H; t;  $J$  7,3); 7,27 (1H; tt;  $J$  7,3, 1,2); 6,83-6,80 (1H; m); 6,75-6,71 (1H; m); 6,62-6,67 (1H; m); 6,22 (1H; ddd;  $J$  8,2, 2,3, 0,7); 3,69 (1H; d;  $J$  10,7); 3,63 (1H; d;  $J$  10,7); 1,68 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 147,80; 142,63; 129,97 (+); 128,82 (+); 127,23 (+); 126,28 (+); 122,59; 120,15 (+), 118,24 (+); 113,87; 71,79 (-); 59,60; 21,85 (+).

**2-(4-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (8d')**: 60%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



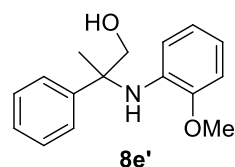
**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,45-7,40 (2H; m); 7,38-7,33 (2H; m); 7,31-7,26 (1H; m); 7,11-7,06 (2H; m); 6,28-6,23 (2H; m); 3,71 (1H; d;  $J$  10,8); 3,66 (1H; d;  $J$  10,8); 1,68 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 144,70; 142,76; 131,49 (+); 128,84 (+); 127,23 (+); 126,34 (+); 117,13 (+); 109,27, 71,70 (-); 59,62; 21,87 (+).

**2-fenil-1-(2-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (8e)**: 63%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



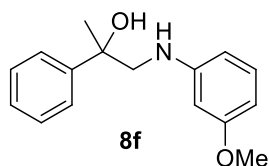
**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,51-7,47 (2H; m); 7,38-7,33 (2H; m); 7,29-7,23 (1H; m); 6,86-6,80 (1H; m); 6,72 (1H; dd;  $J$  7,6, 1,4); 6,69-6,64 (2H; m); 3,73 (3H; s); 3,41 (2H; s); 1,60 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 147,12; 146,02; 138,23; 128,32 (+); 126,94 (+); 124,89 (+); 121,15 (+); 117,23 (+), 110,77 (+); 109,58; 74,13; 55,32 (+); 55,31 (-); 27,89 (+).

**2-fenil-2-(2-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (8e')**: 31%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



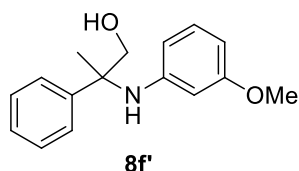
**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,46-7,42 (2H; m); 7,36-7,31 (2H; m); 7,27-7,22 (1H; m); 6,77 (1H; dd;  $J$  7,8, 1,6); 6,60 (1H; dd;  $J$  7,8, 1,6); 6,54 (1H; dd;  $J$  7,6, 1,6); 6,05 (1H; dd;  $J$  7,8, 1,6); 3,88 (3H; s); 3,82 (1H; d;  $J$  10,8); 3,72 (1H; d;  $J$  10,8); 1,68 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 147,53; 143,61; 135,13; 128,63 (+); 126,88 (+); 126,32 (+); 120,44 (+); 116,66 (+), 114,05 (+); 109,46; 70,93 (-); 59,35; 55,46 (+); 23,08 (+).

**2-fenil-1-(3-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (8f):** 35%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



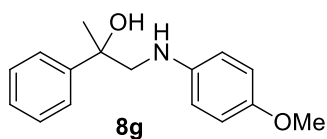
**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm) *J* (Hz):** 7,49-7,44 (2H; m); 7,39-7,33 (2H; m); 7,29-7,24 (1H; m); 7,03 (1H; t; *J* 8,2); 6,27 (1H; dd; *J* 8,2, 2,3); 6,21 (1H; dd; *J* 8,2, 2,3); 6,16 (1H; t; *J* 2,3); 3,71 (3H; s); 3,42 (1H; d; *J* 12,5); 3,38 (1H; d; *J* 12,5); 1,58 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 160,68; 149,67; 145,78; 129,90 (+); 128,43 (+); 127,07 (+); 124,90 (+); 106,53 (+), 103,37 (+); 99,54 (+); 74,07; 55,28 (-); 55,01 (+); 28,05 (+).

**2-fenil-2-(3-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (8f')**: 25%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



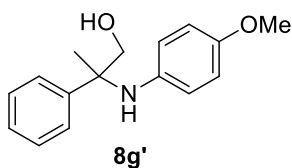
**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm) *J* (Hz):** 7,48-7,42 (2H; m); 7,37-7,30 (2H; m); 7,28-7,22 (1H; m); 6,92 (1H; t; *J* 8,1); 6,20 (1H; ddd; *J* 8,1, 2,3, 0,7); 6,00 (1H; ddd; *J* 8,1, 2,3, 0,7); 5,91 (1H; t; *J* 2,3); 3,72 (1H; d; *J* 10,8); 3,64 (1H; d; *J* 10,8); 3,58 (3H; s); 1,68 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 160,13; 147,07; 143,41; 129,42 (+); 128,66 (+); 126,97 (+); 126,33 (+); 108,61 (+), 102,78 (+); 101,50; 71,51 (-); 59,56; 55,01 (+); 23,08 (+).

**2-fenil-1-(4-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (8g):** 17%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



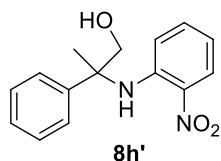
**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm) *J* (Hz):** 7,56-7,50 (2H; m); 7,45-7,38 (2H; m); 7,35-7,29 (1H; m); 6,82-6,76 (2H; m); 6,66-6,60 (2H; m); 3,76 (3H; s); 3,46 (1H; d; *J* 12,2); 3,39 (1H; d; *J* 12,2); 1,65 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 152,68; 145,95; 142,23; 128,40 (+); 126,40 (+); 124,92 (+); 115,24 (+), 114,72 (+); 73,80; 56,65 (+); 55,66 (-); 28,12 (+).

**2-fenil-2-(4-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (8g')**: 65%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm) *J* (Hz):** 7,41-7,35 (2H; m); 7,29-7,22 (2H; m); 7,20-7,15 (1H; m); 6,55-6,50 (2H; m); 6,32-6,25 (2H; m); 3,66 (1H; d; *J* 10,8); 3,60-3,45 (4H; m); 1,54 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 152,42; 143,79; 139,25; 128,63 (+); 126,98 (+); 126,44 (+); 117,67 (+), 114,34 (+); 71,10 (-); 59,98; 55,66 (+); 22,58 (+).

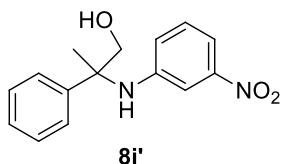
**2-fenil-2-(2-nitro-fenilamino)-propan-1-ol (8h')**: 63%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,37-7,30 (3H; m); 7,29-7,24 (2H; m); 7,22-7,16 (1H; m); 6,99 (1H; t;  $J$  8,2); 6,58 (1H; ddd;  $J$  8,2, 2,3, 0,7); 6,56 (1H; ddd;  $J$  8,2, 2,3, 0,7); 3,62 (1H; d;  $J$  10,8); 3,57 (1H; d;  $J$  10,8); 1,64 (3H; s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 148,77; 146,72; 141,98; 129,16 (+); 128,90 (+); 127,40 (+); 126,20 (+); 120,78 (+), 111,08 (+); 109,41 (+); 71,96 (-); 59,70; 21,00 (+).

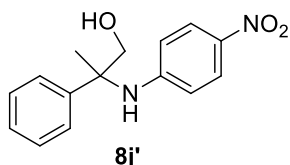
**2-fenil-2-(3-nitro-fenilamino)-propan-1-ol (8i')**: 98%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 8,18 (2H; dd;  $J$  8,6, 1,7); 7,50-7,28 (4H; m); 7,08 (1H; ddd;  $J$  8,6, 7,1, 1,7); 6,57 (2H; ddd;  $J$  8,6, 7,1, 1,1); 3,81 (1H; d;  $J$  10,8); 3,76 (1H; d;  $J$  10,8); 1,84 (3H; s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 143,75; 141,80; 135,00; 134,84 (+); 129,08 (+); 127,59 (+); 126,12 (+); 118,70, 117,03 (+); 115,46 (+); 72,42 (-); 60,33; 21,64 (+).

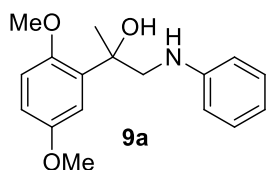
**2-fenil-2-(4-nitro-fenilamino)-propan-1-ol (8j')**: 72%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,93-7,88 (2H; m); 7,41-7,28 (4H; m); 7,33-7,28 (1H; m); 6,34-6,29 (2H; m); 3,71 (1H; d;  $J$  11,5); 3,68 (1H; d;  $J$  11,5); 1,78 (3H; s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 151,60; 141,34; 137,87; 129,07 (+); 127,68 (+); 126,33 (+); 125,75, 113,74 (+); 72,25 (-); 60,09; 21,07 (+).

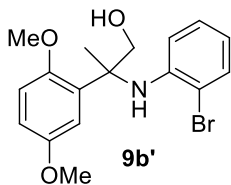
**1-fenilamino-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (9a)**: 47%. Líquido marrom. **RMN de  $^1\text{H}$**



**(CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,29 (1H; d;  $J$  3,2); 7,16-7,10 (2H; m); 6,84 (1H; d;  $J$  8,9); 6,97 (1H; dt;  $J$  8,9, 3,2); 6,67 (1H; tt;  $J$  7,3; 1,0); 6,63-6,58 (2H; m); 3,78 (3H; s); 3,75 (3H; s); 3,62 (1H; d;  $J$  12,1); 3,38 (1H; d;  $J$  12,1); 1,63 (3H; s).

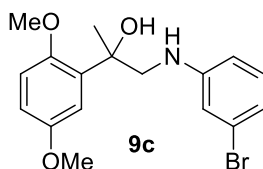
**RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,70; 150,75; 148,62; 134,03; 129,08 (+); 117,34 (+); 114,00 (+); 113,71 (+); 113,11 (+); 112,22 (+); 74,52; 55,70 (+); 55,59 (+); 53,02 (-); 25,68 (+).

**2-(2-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (9b')**: 34%. Líquido marrom.



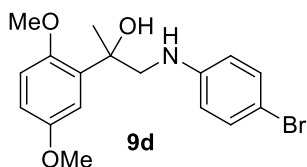
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,41 (1H; dd;  $J$  7,9, 1,5); 6,94 (1H; d;  $J$  2,8); 6,90-6,84 (1H; m); 6,77 (1H; d;  $J$  8,5); 6,74 (1H; dd;  $J$  8,5, 2,8); 6,64 (1H; dt;  $J$  7,9, 1,5); 6,36 (1H; dd;  $J$  8,5, 1,5); 4,09 (1H; d;  $J$  10,9); 3,95 (1H; d;  $J$  10,9); 3,68 (3H; s); 3,67 (3H; s); 1,75 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,55; 151,12; 142,92; 132,35 (+); 132,17; 127,43 (+); 117,99 (+); 115,04 (+); 112,80 (+); 112,28 (+); 111,33; 68,21 (-); 60,39; 55,80 (+); 55,58 (+); 24,01 (+).

**1-(3-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (9c)**: 72%. Líquido marrom.



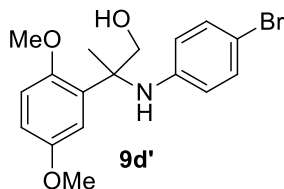
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 6,99-6,94 (2H; m); 6,86 (1H; d;  $J$  8,9); 6,80-6,75 (2H; m); 6,72 (1H; t;  $J$  2,2); 6,50 (1H; ddd;  $J$  8,2, 2,4, 0,9); 3,86 (3H; s); 3,76 (3H; s); 3,58 (1H; d;  $J$  12,2); 3,33 (1H; d;  $J$  12,2); 1,56 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,83; 150,87; 149,93; 133,67; 130,34 (+); 123,21; 120,00 (+); 115,46 (+); 114,07 (+); 112,33 (+); 112,18 (+); 111,95 (+); 74,63; 55,84 (+); 55,51 (+); 52,81 (-); 25,83 (+).

**1-(4-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (9d)**: 16%. Líquido marrom.



**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,23-7,18 (2H; m); 6,98 (1H; d;  $J$  3,1); 6,85 (1H; d;  $J$  8,9); 6,78 (1H; dd;  $J$  8,9, 3,1); 6,50-6,45 (2H; m); 3,84 (3H; s); 3,76 (3H; s); 3,57 (1H; d;  $J$  11,9); 3,32 (1H; d;  $J$  11,9); 1,62 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,80; 150,84; 147,65; 131,97; 131,79 (+); 114,65 (+); 114,06 (+); 112,27 (+); 112,20 (+); 108,80; 74,63; 55,83 (+); 55,68 (+); 53,05 (-); 25,85 (+).

**2-(4-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (9d')**: 44%. Líquido marrom.

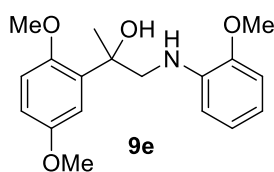


**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,11 (2H; d;  $J$  8,8); 6,94 (1H; d;  $J$  3,1); 6,80 (1H; d;  $J$  8,7); 6,75 (1H; dd;  $J$  8,7, 3,1); 6,40 (2H; d;  $J$  8,8); 4,02 (1H; d;  $J$  10,9); 3,86 (1H; d;  $J$  10,9); 3,72 (3H; s); 3,68 (3H; s); 1,68 (3H;

s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):**

153,53; 151,09; 144,98; 131,32 (+); 131,22; 117,98 (+);  
115,87 (+); 112,95 (+); 112,25 (+); 109,83; 68,04 (-); 60,31;  
55,84 (+); 55,58 (+); 23,41 (+).

**1-(2-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (9e):** 45%. Líquido marrom.

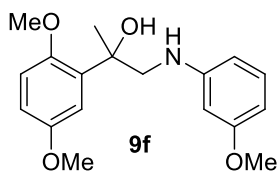


**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,05

(1H; d;  $J$  3,1); 6,84-6,79 (2H; m); 6,76 (1H; dd;  $J$  8,9, 3,1);  
6,72 (1H; dd;  $J$  8,4, 1,4); 6,65-6,50 (2H; m); 3,80 (3H; s);  
3,76 (3H; s); 3,73 (3H; s); 3,56 (1H; d;  $J$  12,2); 3,42 (1H; d;  
 $J$  12,2); 1,65 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ;**

**100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,92; 151,87; 142,92; 132,21;  
127,43; 121,25 (+); 116,56 (+); 114,02 (+); 112,42 (+);  
112,19 (+); 110,31 (+); 109,57; 74,21; 55,83 (+); 55,75 (+);  
55,42 (+); 53,21 (-); 25,66 (+).

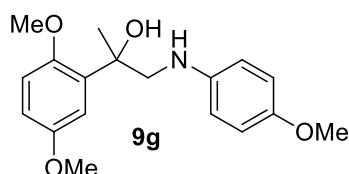
**1-(3-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (9f):** 42%. Líquido marrom.



**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,05

(1H; dd;  $J$  8,0, 2,3); 6,84 (1H; d;  $J$  8,8); 6,78 (1H; dd;  $J$  8,0,  
3,3); 6,30 (1H; dt;  $J$  8,0, 2,3); 6,29-6,20 (2H; m); 6,16 (1H;  
t;  $J$  2,1); 3,75 (3H; s); 3,74 (3H; s); 3,73 (3H; s); 3,60 (1H;  
d;  $J$  12,3); 3,36 (1H; d;  $J$  12,3); 1,62 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$**   
**e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 160,70; 153,71;  
150,04; 147,72; 133,98; 129,81 (+); 113,99 (+); 112,25 (+);  
112,12 (+); 103,84 (+); 102,68 (+); 98,96 (+); 74,54; 55,74  
(+); 55,61 (+); 54,97 (+); 52,99 (-); 25,68 (+).

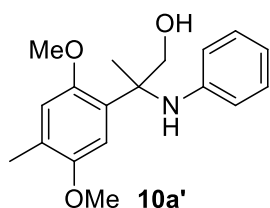
**1-(4-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (9g):** 68%. Líquido marrom.



**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,07

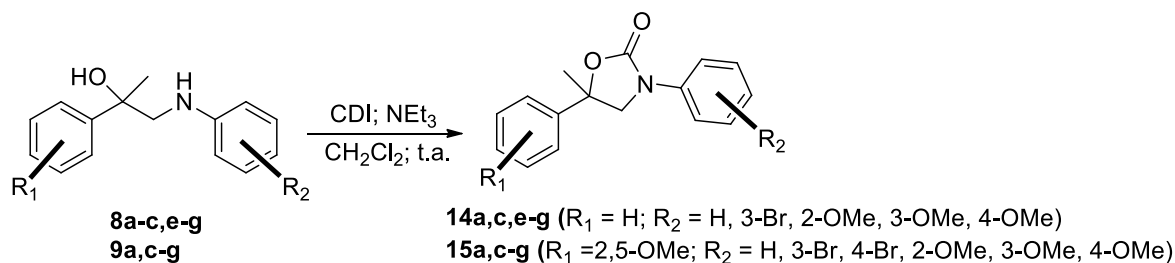
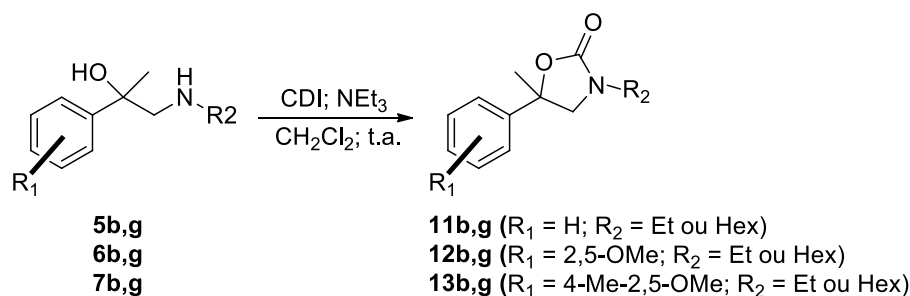
(1H; d;  $J$  2,9); 6,84 (1H; d;  $J$  8,7); 6,79 (1H; d;  $J$  2,9); 6,76-  
6,72 (2H; m); 6,66-6,54 (2H; m); 3,82 (3H; s); 3,77 (3H; s);  
3,73 (3H; s); 3,60 (1H; d;  $J$  12,0); 3,31 (1H; d;  $J$  12,0); 1,63  
(3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$**   
**(ppm):** 153,73; 152,18; 150,72; 142,86; 134,21; 114,76  
(+); 114,62 (+); 114,06 (+); 112,29 (+); 112,11 (+); 74,54;  
55,75 (+); 55,64 (+); 54,24 (-); 25,70 (+).

**2-fenilamino-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (10a')**: 45%. Líquido marrom.



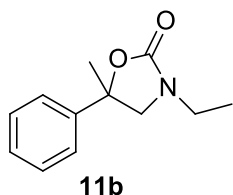
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,09-7,02 (2H; m); 6,94 (1H; s); 6,71-6,65 (2H; m); 6,59-6,55 (2H; m); 4,06 (1H; d;  $J$  10,8); 3,92 (1H; d;  $J$  10,8); 3,75 (3H; s); 3,61 (3H; s); 2,19 (3H; s); 1,69 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,34; 152,51; 145,43; 133,15; 128,65 (+); 121,35; 118,07 (+); 116,73 (+); 115,19 (+); 112,43 (+); 67,99 (-); 56,02 (+); 56,01 (+); 50,99; 23,84 (+); 15,94 (+).

### 3.8 CICLIZAÇÃO DE AMINOÁLCOOIS (ANG et al., 2014)



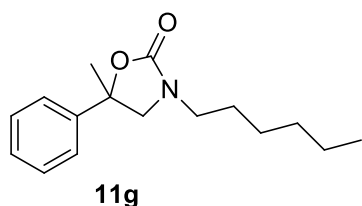
Em um balão de fundo redondo contendo o aminoálcool (0,1 mmol) em diclorometano (0,84 mL), foi adicionada a trietilamina (0,021 mL; 0,15 mmol) e o CDI (0,032 g; 0,2 mmol). A reação foi monitorada por CCD. A mistura permaneceu em agitação e temperatura ambiente até o consumo total de material de partida, em um tempo que variou de 1 a 5 dias. Posteriormente, a mistura reacional foi tratada com 10 mL de HCl 10% e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 20 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida, obtendo-se os produtos puros em rendimentos que variaram de 72 a 100%.

**3-etil-5-fenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (11b):** 92%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;**



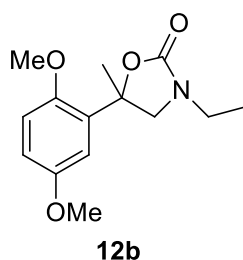
**400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,41-7,35 (4H; m); 7,34-7,28 (1H; m); 3,64 (2H; s); 3,43-3,24 (2H; m); 1,75 (3H; s); 1,13 (3H; t;  $J$  7,1). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 156,93; 143,82; 128,56 (+); 127,70 (+); 123,88 (+); 79,59; 57,17 (-); 38,66 (-); 28,65 (+); 12,41 (+).

**5-fenil-3-hexil-5-metil-oxazolidin-2-ona (11g):** 72%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$**



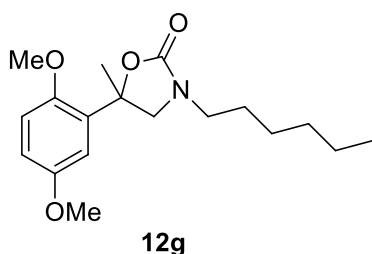
**( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,41-7,29 (5H; m); 3,62 (2H; s); 3,35-3,17 (2H; m); 1,75 (3H; s); 1,29-1,23 (8H; m); 1,13 (3H; t;  $J$  7,1). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 157,26; 143,85; 128,60 (+); 127,75 (+); 123,90 (+); 79,69; 57,76 (-); 43,93 (-); 31,27 (-); 28,64 (+); 27,17 (-); 26,10 (-); 22,38 (-); 13,85 (+).

**3-etil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (12b):** 90%. Líquido amarelado. **RMN**



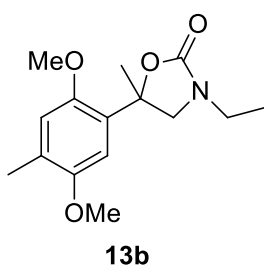
**de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,18 (1H; d;  $J$  2,8); 7,09 (1H; s); 6,83-6,81 (1H; m); 3,81 (3H; s); 3,77 (3H; s); 3,72 (1H; d;  $J$  9,2); 3,64 (1H; d;  $J$  9,2); 3,40 (1H; dq;  $J$  7,2); 3,26 (1H; dq;  $J$  7,2); 1,71 (3H; s); 1,15 (3H; t;  $J$  7,2). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 156,69; 153,66; 148,78; 132,72; 113,81 (+); 111,88 (+); 111,04 (+); 79,30; 56,28 (-); 55,76 (+); 55,58 (+); 38,58 (-); 26,95 (+); 12,46 (+).

**3-hexil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (12g):** 100%. Líquido amarelado.



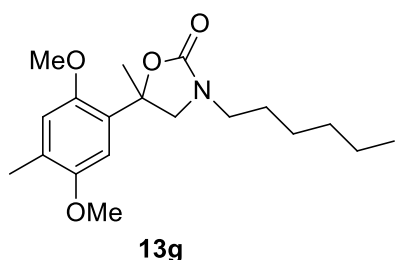
**RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,58-7,47 (1H; m); 7,38-7,30 (1H; m); 6,87-6,80 (1H; m); 3,91-3,71 (8H; m); 3,54-3,42 (2H; m); 1,34-1,07 (11H; m); 0,90-0,33 (3H; m). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 155,64; 153,82; 149,02; 128,39; 114,28 (+); 113,74 (+); 113,16 (+); 82,33; 56,02 (+); 55,84 (+); 55,71 (-); 55,61 (-); 29,65 (-); 28,02 (-); 26,29 (+); 22,64 (-); 22,35 (-); 14,08 (+).

**3-etil-5-metil-5-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (13b):** 72%. Líquido



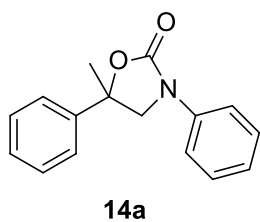
amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,28 (1H; s); 6,69 (1H; s); 3,81 (6H; s); 3,75-3,60 (2H; m); 3,30-3,20 (1H; m); 3,02-2,93 (1H; m); 2,20 (3H; s); 1,18-1,09 (3H; m); 0,97 (3H; t;  $J$  6,5). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 160,02; 151,73; 149,15; 132,36; 125,52; 114,07 (+); 110,78 (+); 79,39; 56,89 (-); 56,97 (+); 55,70 (+); 43,60 (-); 25,92 (+); 15,95 (+); 12,49 (+).

**3-hexil-5-metil-5-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (13g):** 94%. Líquido



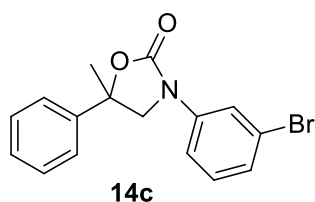
amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,10 (1H; s); 6,72 (1H; s); 3,81 (3H; s); 3,80 (3H; s); 3,71 (1H; d;  $J$  9,2); 3,61 (1H; d;  $J$  9,2); 3,36-3,27 (1H; m); 3,21-3,10 (1H; m); 2,21 (3H; s); 1,69 (3H; s); 1,57-1,48 (2H; m); 1,32-1,26 (6H; m); 0,89-0,83 (3H; m). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 156,95; 151,59; 148,05; 129,70; 126,51; 113,94 (+); 107,83 (+); 79,38; 57,02 (-); 56,00 (+); 55,60 (+); 43,86 (-); 31,31 (-); 27,19 (-); 27,13 (+); 26,16 (-); 22,41 (-); 16,09 (+); 13,86 (+).

**3,5-difenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (14a):** 100%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;**



**400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,57-7,32 (9H; m); 7,15 (1H; t;  $J$  7,2); 4,17 (1H; d;  $J$  8,8); 4,13 (1H; d;  $J$  8,8); 1,88 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 154,19; 143,32; 138,24; 129,03 (+); 128,81 (+); 128,09 (+); 124,08 (+); 123,99 (+); 118,30 (+); 79,43; 58,43 (-); 28,77 (+).

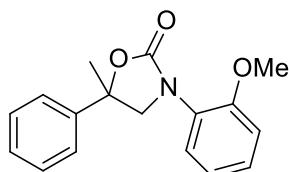
**3-(3-bromofenil)-5-fenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (14c):** 72%. Líquido amarelado. **RMN de**



**$^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,67 (1H; s); 7,53 (1H; s); 7,48-7,39 (4H; m); 7,37-7,30 (1H; m); 7,25-7,18 (2H; m); 4,13 (1H; d;  $J$  8,9); 4,09 (1H; d;  $J$  8,9); 1,87 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,86; 143,03; 139,55; 130,32 (+); 128,89 (+); 128,23 (+);

126,99 (+); 123,93 (+); 122,80; 121,03 (+); 116,70 (+);  
79,97; 58,24 (-); 28,76 (+).

**5-fenil-5-metil-3-(2-metoxifenil)-oxazolidin-2-ona (14e):** 83%. Líquido amarelado. **RMN de**

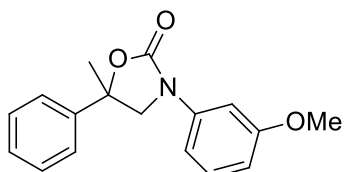


14e

**$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,57 (1H; d;  $J$  8,4);  
7,47 (2H; d;  $J$  7,6); 7,31 (2H; d;  $J$  7,6); 7,24 (1H; d;  $J$  7,2);  
7,17 (1H; d;  $J$  7,2); 6,98-6,82 (2H; m); 3,81 (3H; d;  $J$  2,2);  
3,77 (1H; d;  $J$  12,4); 3,49 (1H; d;  $J$  12,4); 1,76 (3H; s).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):**  
154,89; 150,72; 144,20; 128,59 (+); 128,34 (+); 127,79 (+);  
127,32 (+); 124,82 (+), 124,11 (+); 121,27 (+); 111,53 (+);  
80,68; 61,35 (-); 56,05; 28,36 (+).

**5-fenil-5-metil-3-(3-metoxifenil)-oxazolidin-2-ona (14f):** 100%. Líquido amarelado. **RMN**

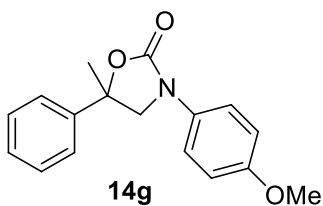


14f

**de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,47-7,38 (4H;  
m); 7,36-7,30 (1H; m); 7,27-7,21 (2H; m); 7,00 (1H; dd;  $J$   
8,2, 1,7); 6,67 (1H; dd;  $J$  8,2, 2,1); 4,12 (1H; d;  $J$  8,8); 4,09  
(1H; d;  $J$  8,8); 3,81 (3H; s); 1,85 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e**

**DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 160,15; 154,08;  
143,27; 139,47; 129,69 (+); 128,79 (+); 128,07 (+); 123,95  
(+); 110,28 (+); 109,68 (+); 104,43 (+); 79,38; 58,48 (-);  
55,32; 28,70 (+).

**5-fenil-5-metil-3-(4-metoxifenil)-oxazolidin-2-ona (14g):** 75%. Líquido amarelado. **RMN de**

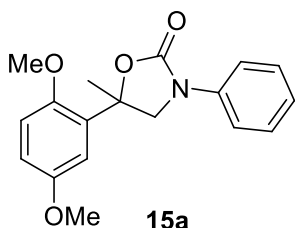


14g

**$^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,48-7,37 (6H;  
m); 7,36-7,30 (1H; m); 6,89 (2H; d;  $J$  9,7); 4,11 (1H; d;  $J$   
8,7); 4,09 (1H; d;  $J$  8,7); 3,79 (3H; s); 1,85 (3H; s). **RMN**

**de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 156,35;  
154,49; 143,42; 131,37; 128,76 (+); 128,01 (+); 123,97 (+);  
120,24 (+); 114,23 (+); 79,37; 58,88 (-); 55,46 (+); 28,72  
(+).

**3-fenil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (15a):** 97%. Líquido amarelado.

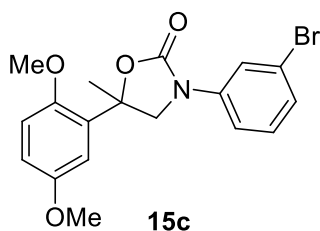


15a

**RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):** 7,53  
(2H; d;  $J$  8,0); 7,35 (2H; t;  $J$  7,6); 7,29 (1H; d;  $J$  3,2); 7,11  
(1H; t;  $J$  7,3); 7,03 (1H; dd;  $J$  9,0, 3,2); 6,91 (1H; d;  $J$  9,0);  
4,19 (1H; d;  $J$  10,1); 4,15 (1H; d;  $J$  10,1); 3,79 (6H; s); 1,88  
(3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz)  $\delta$**

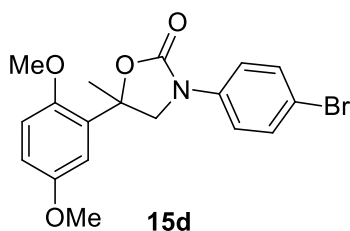
**(ppm):** 153,86; 153,72; 153,26; 148,97; 138,58; 128,90 (+); 123,95 (+); 118,51 (+); 113,70 (+); 111,99 (+); 111,12 (+); 78,94; 57,34 (-); 55,82 (+); 55,74 (+); 28,77 (+).

**3-(3-bromofenil)-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (15c):** 73%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):**



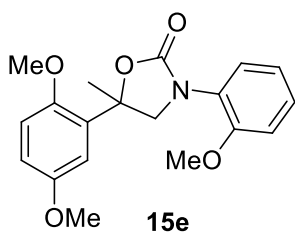
**(Hz):** 7,69 (1H; s); 7,58-7,54 (1H; m); 7,25-7,19 (3H; m); 6,87 (1H; d;  $J$  8,9); 6,83 (1H; dd;  $J$  8,9, 2,7); 4,16 (1H; d;  $J$  9,5); 4,12 (1H; d;  $J$  9,5); 3,87 (3H; s); 3,79 (3H; s); 1,88 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,83; 153,61; 152,58; 139,80; 131,94; 130,25 (+); 126,82 (+); 122,73; 121,01 (+); 116,78 (+); 114,15 (+); 112,07 (+); 111,16 (+); 79,22; 57,21 (-); 55,88 (+); 55,79 (+); 27,14 (+).

**3-(4-bromofenil)-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (15d):** 73%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):**



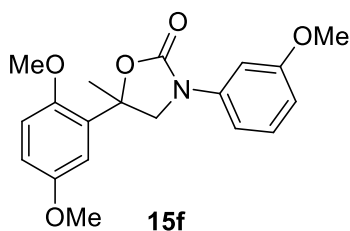
**(Hz):** 7,46 (2H; s); 7,23-7,19 (2H; m); 6,89-6,83 (2H; m); 6,48 (1H; d;  $J$  8,9); 4,15 (1H; d;  $J$  10,4); 4,13 (1H; d;  $J$  10,4); 3,85 (3H; s); 3,79 (3H; s); 1,81 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 153,82; 153,71; 148,77; 132,03; 131,89; 131,81 (+); 119,78 (+); 114,72 (+); 114,12 (+); 112,07 (+); 111,16 (+); 79,12; 57,26 (-); 55,88 (+); 55,79 (+); 27,20 (+).

**5-metil-3-(2-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (15e):** 86%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):**



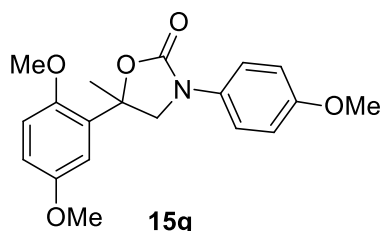
**(Hz):** 7,33-7,25 (3H; m); 6,99-6,92 (2H; m); 6,85-6,82 (2H; m); 4,15 (1H; d;  $J$  9,4); 4,01 (1H; d;  $J$  9,4); 3,82 (3H; s); 3,80 (3H; s); 3,77 (3H; s); 1,83 (3H; s). **RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$  (ppm):** 155,88; 155,07; 153,67; 148,82; 132,66; 128,79 (+); 128,49 (+); 125,90; 120,81 (+); 113,79 (+); 111,95 (+); 111,86 (+); 111,11 (+); 80,29; 59,12 (-); 55,78 (+); 55,60 (+); 55,58 (+); 26,83 (+).

**5-metil-3-(3-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (15f):** 100%. Líquido amarelado. **RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz):**



**(Hz):** 7,27-7,25 (2H; m); 7,22 (1H; d; *J* 2,7); 7,06 (1H; dd; *J* 8,1, 1,3); 6,85 (1H; d; *J* 8,9); 6,82 (1H; dd; *J* 8,9, 2,7); 6,68 (1H; dd; *J* 8,1, 2,2); 4,16 (1H; d; *J* 9,6); 4,13 (1H; d; *J* 9,6); 3,84 (3H; s); 3,82 (3H; s); 3,78 (3H; s); 1,83 (3H; s). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 160,07; 153,83; 153,75; 153,54; 139,64; 132,18; 129,61 (+); 113,96 (+); 111,98 (+); 111,14 (+); 110,46 (+); 109,29 (+); 104,62 (+); 78,97; 57,47 (-); 55,83 (+); 55,72 (+); 55,33 (+); 27,11 (+).

**5-metil-3-(4-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (15g):** 99%. Líquido amarelado. **RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>; 400 MHz) δ (ppm) *J***



**(Hz):** 7,44 (2H; d; *J* 7,9); 7,24 (1H; d; *J* 2,2); 6,89-6,85 (2H; m); 6,85-6,80 (2H; m); 4,15 (1H; d; *J* 10,1); 4,11 (1H; d; *J* 10,1); 3,84 (3H; s); 3,79 (6H; s); 1,81 (3H; s). **RMN de <sup>13</sup>C e DEPT 135 (CDCl<sub>3</sub>; 100 MHz) δ (ppm):** 156,19; 154,14; 153,71; 148,74; 132,32; 131,54; 120,38 (+); 114,14 (+); 113,96 (+); 111,95 (+); 110,66 (+); 78,87; 57,90 (-); 55,84 (+); 55,75 (+); 55,49 (+); 27,10 (+).

### 3.9 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA (REIS et al., 2014)

Os testes de atividade antimicobacteriana foram realizados sob responsabilidade da pesquisadora Maria Cristina da Silva Lourenço no Departamento de Bacteriologia do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/FIOCRUZ – Rio de Janeiro).

A cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 (American Type Culture Collection, Rockville, Md.) foi subcultivada no ágar Middlebrook 7H10 (Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, Md.). A suspensão foi preparada em 0,02% (v/v) de Tween 80 e 0,2% de albumina de soro bovino (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) e ajustada à uma turbidez correspondente a 1,0 da escala de McFarland. Posteriormente, a mistura foi diluída 1:25 em caldo 7H9GC (base de caldo Middlebrook 7H9) e casitona (Difco, Detroit, Michigan). As soluções dos compostos foram diluídas em meio 7H9GC até duas vezes o máximo da concentração final desejada no teste, antes da adição às microplacas. Subsequentemente, foram adicionados 200 µL de água deionizada e esterilizada em todo o

perímetro exterior das placas de micropoços esterilizados (Nunclo<sup>TM</sup>; Nunc A/S, Roskilde, Denmark), a fim de minimizar a evaporação do meio durante o período de incubação dos testes. As microplacas contendo 96 poços foram organizadas pelas linhas B a G, com colunas numeradas de 2 a 11, para receber 100  $\mu\text{L}$  de meio 7H9GC. Em seguida, 100  $\mu\text{L}$  de solução dos compostos teste foram adicionados nos poços das linhas B a G, nas colunas 2 e 3, utilizando uma pipeta de multicanal, sendo o conteúdo de cada poço homogeneizado posteriormente. As diluições idênticas de 1:2 em série foram realizadas através das colunas restantes (exceto a coluna 11). Os intervalos de concentração final de composto foram de 100 a 3,2  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

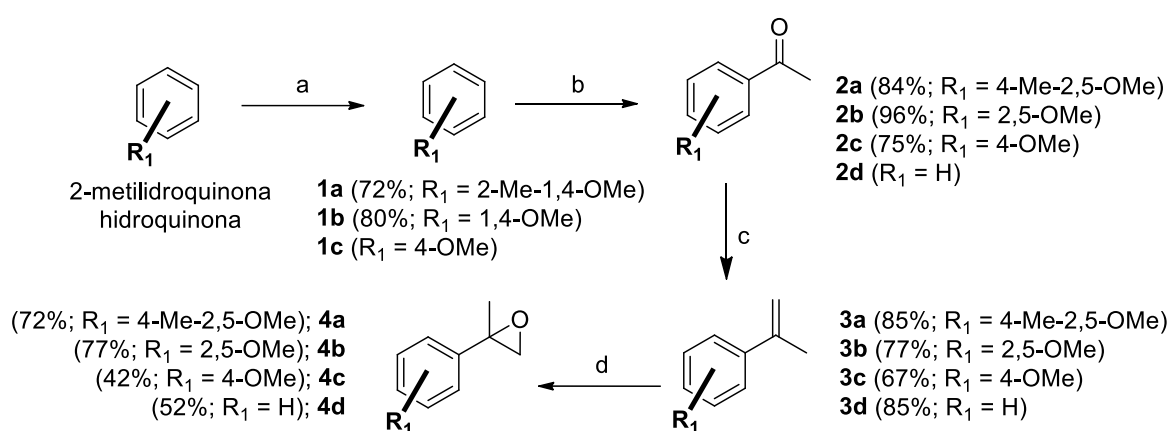
A inoculação do *M. tuberculosis* foi realizada através da adição de 100  $\mu\text{L}$  de inóculo aos poços nas filas B a G nas colunas 2 a 11 utilizando uma pipeta de repetição, originando um volume final de 200  $\mu\text{L}$  por poço. As placas (realizadas em triplicata) foram na sequência seladas com Parafilm® e incubadas a 37 °C durante 5 dias. O reagente de Alamar Blue e 10% de Tween 80 foram adicionados à coluna B11 (controle de viabilidade celular) e as placas reincubadas a 37 °C por 24h. Se o poço B11 adquiriu a coloração rosa, a mistura do reagente foi adicionada a todos os poços restantes das microplacas, sendo novamente vedadas com Parafilm® e incubadas durante mais 24 h a 37° C. Após este período, as cores de todos os poços registradas. A concentração inibitória mínima (CIM) foi definida como a menor concentração de substância-teste que impediu uma mudança de cor de azul para rosa.

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS OXIRÂNICOS (4a-d)

Os epóxidos **4a** e **4b** foram obtidos em 4 etapas de síntese a partir dos produtos comercialmente disponíveis 2-metilhidroquinona e hidroquinona; **4c** foi sintetizado através de 3 etapas utilizando anisol (metoxibenzeno); por fim, **4d** foi produzido a partir da acetofenona em 2 etapas (Esquema 11).

**Esquema 11** – Rota sintética para os intermediários oxirânicos (**4a-d**)



Condições reacionais: a) CH<sub>3</sub>I, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetona, refluxo, 24h; b) AcCl, SnCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 2h; c) CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>I, *t*-ButOK, THF, 0°C-t.a.; d) KHSO<sub>5</sub>, acetona, TBAHS, CH<sub>3</sub>CN, 0°C.

A utilização de iodeto de metila e carbonato de potássio em acetona para a metilação das hidroxilas da 2-metilhidroquinona forneceu o produto **1a** em bom rendimento (72%), conforme metodologia descrita por Paduraro e colaboradores (2008) no *item 3.3*. Os dados espectroscópicos foram semelhantes aos disponíveis na literatura (MARAŠ; POLANC; KOČEVAR, 2008). A ausência das bandas de OH fenólicas em 3250 cm<sup>-1</sup> foi observada no espectro no IV do produto purificado. O espectro de massas apresentou o pico do íon molecular (*m/e* 152) e pico base em *m/e* 137 indicando a perda de -CH<sub>3</sub> da metoxila. A estrutura do produto foi confirmada com o espectro de RMN de <sup>1</sup>H que evidenciou a presença dos hidrogênios das metoxilas cujos sinais ocorreram em δ 3,36 (s, 3H) e 3,39 (s, 3H).

A aplicação da metodologia para a metilação das hidroxilas da hidroquinona forneceu o produto **1b** com 80% de rendimento. O ponto de fusão do sólido obtido foi semelhante ao da literatura (54-56°C) (MARAŠ; POLANC; KOČEVAR, 2008). Sua estrutura foi comprovada por RMN de <sup>1</sup>H, por meio do simpleto em δ 3,75 com integral correspondente

a 6 hidrogênios e ao sinal de  $\delta$  55,66 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  referente às duas metoxilas presentes na estrutura.

A utilização de cloreto de acetila e tetracloreto de estanho como catalisador sobre o substrato **1a** levou a formação regioseletiva da 4-metil-2,5-dimetoxiacetofenona (**2a**) com alto rendimento (84%), conforme a metodologia descrita no *item 3.4* (FUGANTI; SERRA, 2000; MACEDO et al., 2011). A formação de um único isômero foi confirmada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) espectroscopia no IV e de RMN. Além disso, o P.f. do produto purificado foi concordante com o descrito em literatura (72-73°C) (FUGANTI; SERRA, 2000). O espectro de massas revelou o pico de íon molecular ( $m/e$  194) correspondente ao peso molecular do produto esperado. A presença da carbonila foi confirmada pela banda intensa em  $1660\text{ cm}^{-1}$  no espectro no IV e pelo sinal em  $\delta$  198,74 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Ademais, a metila  $\alpha$ -carbonila foi evidenciada pelos sinais  $\delta_{\text{H}}$  2,62 (s, 3H) e  $\delta_{\text{C}}$  32,00. Finalmente, no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , foi possível observar os sinais de dois hidrogênios aromáticos em  $\delta$  6,69 e  $\delta$  6,89.

A aplicação da mesma metodologia para o substrato **1b** levou à formação da 2,5-dimetoxiacetofenona (**2b**) em alto rendimento (96%). A elucidação estrutural do produto foi realizada através das técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e espectroscopia no IV. A presença de carbonila foi confirmada através da banda em  $1670\text{ cm}^{-1}$  no espectro no IV e do sinal em  $\delta$  198,94 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . A metila ligada a carbonila foi evidenciada pelos sinais em  $\delta_{\text{H}}$  2,56 (s; 3H) e  $\delta_{\text{C}}$  31,54; A presença de três hidrogênios aromáticos foi assentida pelos sinais em  $\delta$  7,24 (1H; d,  $J$  3,25) - na posição *orto* em relação à carbonila,  $\delta$  6,96 (1H; dd;  $J$  9,05, 3,25) – na posição *para* à carbonila e  $\delta$  6,84 (1H; d;  $J$  9,05) – na posição *meta* em relação à carbonila no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

A reação de acetilação do anisol resultou na formação do regioisômero majoritário **2c** com 75% de rendimento. O grupo acetila foi caracterizado pelo sinal em  $\delta$  196,74 no RMN de  $^{13}\text{C}$  e pela banda em  $1678\text{ cm}^{-1}$  referentes à carbonila; e pelo pico  $\delta_{\text{C}}$  26,27, referente ao carbono do grupo metila ligado à mesma. Além disso, a presença de quatro hidrogênios aromáticos foi confirmada pelos sinais em  $\delta$  6,90 (2H; d;  $J$  8,7 Hz) e  $\delta$  6,90 (2H; d;  $J$  8,7 Hz).

A olefinação de Wittig, descrita no *item 3.5* e, aplicada ao produto **2a**, utilizando iodeto de trifenilmetilfosfônio na presença de *terc*-butóxido de potássio, resultou na formação da olefina **3a** em bom rendimento (85%). Através da análise por CG-EM, o espectro de massas mostrou a presença do pico do íon molecular  $m/e$  192, correspondente à massa molecular do produto **3a**. Os sinais em  $\delta_{\text{H}}$  5,09 (1H; dquart;  $J$  2,3, 0,9 Hz) e  $\delta_{\text{H}}$  5,16 (1H; dquart;

$J$  2,3, 1,4 Hz) e a existência de uma banda forte de absorção no espectro de IV em  $742\text{ cm}^{-1}$ , proveniente da deformação angular de um grupo  $=\text{CH}_2$ , evidencia a presença de dois hidrogênios olefínicos terminais, juntamente com único sinal negativo em  $\delta$  114,78 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  DEPT 135. Finalmente, foi possível confirmar a presença da metila ligada a um dos carbonos da olefina vinílica pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  observando-se o sinal em  $\delta$  2,15 (3H; dd;  $J$  1,4, 0,9 Hz).

As condições reacionais do *item 3.4* aplicadas ao substrato acetilado **2b** resultaram na obtenção do produto **3b** com 77% de rendimento. Os multipletos entre  $\delta$  5,15-5,13 e  $\delta$  5,08-5,06 no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  evidenciam a formação do metileno terminal olefínico. Ademais, a presença do multipletos em 2,12-2,10 no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e do sinal em  $\delta$  23,04 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , caracteriza-se a metila ligada ao carbono  $\text{sp}^2$ .

A reação de olefinação do substrato **2c** forneceu o produto **3c** em bons rendimentos (67%). A formação do produto foi confirmada através dos sinais em  $\delta_{\text{H}}$  5,28 e  $\delta_{\text{H}}$  4,98, respectivamente, referentes aos hidrogênios metilênicos terminais. O carbono olefínico foi observado pelo sinal em  $\delta_{\text{C}}$  110,64. A metila ligada ao outro carbono olefínico terminal apresentou sinal duplo duplete ( $J$  1,48; 0,80) com deslocamento químico  $\delta$  2,13 e sinal em  $\delta$  21,89 nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , respectivamente.

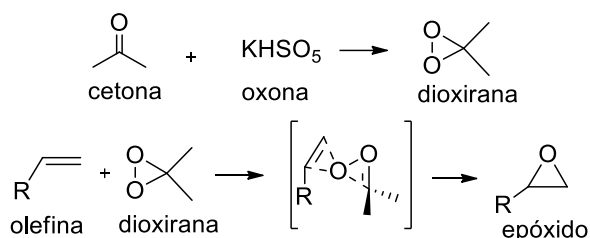
A utilização desta metodologia aplicada ao produto comercial acetofenona resultou na formação da olefina **3d** com 85% de rendimento. O espectro de massas do produto mostrou o pico do íon molecular  $m/z$  118, correspondente ao seu peso molecular. A formação da ligação dupla terminal foi confirmada pela presença dos sinais em 5,37 (1H; dquart;  $J$  1,47, 0,80) e 5,09 (1H; quint;  $J$  1,47) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e do sinal em  $\delta$  112,14 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os sinais observados em  $\delta$  2,17 no RMN de  $^1\text{H}$  e em  $\delta$  21,57 no RMN de  $^{13}\text{C}$  foram atribuídos à metila ligada ao carbono vinílico ( $\delta_{\text{C}}$  143,06).

Estudos realizados anteriormente no nosso grupo de pesquisa (NASCIMENTO, 2013), culminaram no desenvolvimento de um protocolo modificado a partir da metodologia de Shi (1997) para a obtenção de epóxidos através de olefinas terminais. Esta reação ocorre através da transferência de um átomo de oxigênio pela dioxirana gerada *in situ* a partir da reação de cetonas com monopersulfato de potássio (oxona) (Esquema 12).

O pH é um fator importante para o sucesso na epoxidação com dioxiranas geradas *in situ*. Shi *et al.* (1997) relata maiores rendimentos para esta metodologia quando realizada em valores elevados de pH ( $> 10$ ) através da adição de uma solução de carbonato de potássio. Nestes valores, a nucleofilicidade da oxona é maior, aumentando assim a reatividade para a reação com a cetona. Além disso, epóxidos são geralmente mais estáveis sob estas

condições. A alta faixa de pH é mantida com a adição simultânea da solução de oxona e uma solução de carbonato de potássio à mistura da olefina com hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (TBHAS), em acetonitrila e tampão borato.

### Esquema 12 - Epoxidação de olefinas por dioxiranas



Assim, foi possível obter o epóxido **4a** a partir de **3a** em bom rendimento (72%) através da metodologia descrita no *item 3.6*. O seu espectro de RMN de <sup>1</sup>H mostrou o simpleto referente à metila aromática ( $\delta$  2,22; 3H) e um sinal em  $\delta$  1,63 (3H), evidenciando a presença da outra metila ligada ao carbono quaternário. Além disso, foi possível observar dois dupletos ( $\delta$  2,76; 1H;  $J$  5,4 Hz e  $\delta$  2,95; 1H;  $J$  5,4 Hz) que foram atribuídos aos dois hidrogênios diastereotópicos do –CH<sub>2</sub> do epóxido desejado. O sinal de fase negativa em  $\delta$  55,49 foi atribuído ao carbono metilênico da oxirana. O sinal em  $\delta_C$  56,71 foi atribuído ao carbono carbinólico ligado ao oxigênio do epóxido, confirmando a estrutura da oxirana desejada.

Esta metodologia foi aplicada à olefina **3b**, obtendo-se o epóxido **4b** com 77% de rendimento. A formação da oxirana foi confirmada através de experimentos de RMN. Os sinais dos hidrogênios metilênicos foram observados no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, sendo estes dois dupletos em  $\delta$  2,92 (1H;  $J$  5,3 Hz) e  $\delta$  2,76 (1H;  $J$  5,3 Hz). O sinal do carbono metilênico foi observado com fase negativa no DEPT 135 em  $\delta$  54,98. O sinal do carbono quaternário foi observado no RMN de <sup>13</sup>C em  $\delta$  56,46. Por fim, a metila ligada ao carbono benzílico foi atribuída ao simpleto em  $\delta_H$  1,62 (3H) e ao sinal em  $\delta_C$  22,56 com fase positiva no espectro de DEPT 135.

A reação de epoxidação aplicada para o substrato **3c** forneceu o produto **4c** com rendimentos razoáveis (42%). Sua estrutura foi elucidada através dos experimentos de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H, os sinais dos hidrogênios metilênicos diastereotópicos do epóxido foram observados nos deslocamentos químicos de 2,97 (1H; d;  $J$  5,32) e 2,82 (1H; dd;  $J$  5,32, 0,65). O desdobramento do sinal em  $\delta$  2,82 é resultante dos acoplamentos entre os hidrogênios metilênicos ( $J$  5,35 Hz) e do acoplamentos com os hidrogênios metílicos ( $J$  0,65 Hz).

A olefina **3d** foi convertida no epóxido **4d** com 52% de rendimento. Os sinais em  $\delta$  2,96 e  $\delta$  2,79 no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  foram atribuídos aos hidrogênios diasterotópicos do carbono metilênico ( $\delta_{\text{C}}$  56,98). Os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  21,26 e  $\delta_{\text{H}}$  1,71 se referem à metila ligada ao carbono benzílico ( $\delta_{\text{C}}$  56,90). A presença dos 5 hidrogênios aromáticos foram confirmadas pelos multipletos na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  7,46-7,29.

#### 4.2 SÍNTESE DE *N*-ALQUIL- $\beta$ -AMINOÁLCOOIS

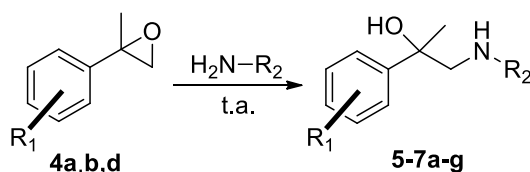
Os *N*-alquil-*N*-2-fenilpropil- $\beta$ -aminoálcoois (série 1; **5-7a-g**; Tabela 1) foram obtidos a partir das reações dos epóxidos **4a**, **4b** e **4d** com diversas amins alifáticas através da metodologia descrita no *item* 3.7.1 com 47 a 98% de rendimento (Tabela 1). As reações foram relativamente mais rápidas para as amins de cadeias manores e para epóxidos com anéis aromáticos menos substituídos. Esta série de aminoálcoois foi elucidada estruturalmente pelas técnicas de RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 e todas reações foram regioespecíficas com a obtenção do produto advindo do controle estérico reacional.

Os produtos **5a-g** (sub-série 1A) apresentaram carbonos benzílicos  $\text{C}_0$  em  $\delta$  72,62-71,70 nos respectivos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os metilenos ligados a estes carbonos mostraram um sinal negativo no espectro de DEPT 135 entre  $\delta$  62,49-52,19, como também dois dupletos com constantes de acoplamento  $^2J$  entre 11,7-12,0 Hz e deslocamentos entre  $\delta$  3,10-2,99 e  $\delta$  3,01-2,70, referentes aos seus hidrogênios diasterotópicos. As metilas ligadas ao  $\text{C}_0$  benzílico apresentaram sinais positivos no DEPT 135 em torno de  $\delta$  28,50-28,23; e simpleto em  $\delta$  1,63-1,42 nos respectivos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . O  $\text{C}_0$  aromático apresentou sinal no RMN de  $^{13}\text{C}$  próximo à  $\delta$  146. Os três metinos da porção aromática apresentaram deslocamentos químicos na faixa de  $\delta$  128,39-124,78 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ .

Os aminoálcoois **6a-g** (sub-série 1B) foram sintetizados através da reação do epóxido **4b** com amins alifáticas. Esta série de compostos apresentou os sinais de  $\text{C}_0$  benzílicos nos respectivos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  entre  $\delta$  73,73-71,82. As metilas ligadas a este carbono apresentaram um simpleto entre  $\delta_{\text{H}}$  1,64-1,45 (3H) e um sinal por volta de  $\delta$  26,34-25,70 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os metilenos ligados ao  $\text{C}_0$  benzílico e ao nitrogênio foi confirmado na estrutura pelo sinal de fase negativa no DEPT 135 entre  $\delta$  59,78-50,37 e pelos dupletos de constante de acoplamento  $^2J$  de 11,4-13,3 Hz com deslocamentos químicos na faixa de  $\delta$  3,75-3,27 e  $\delta$  3,02-2,26 no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Os grupamentos aromáticos foram elucidados pela presença de três sinais de  $\text{C}_0$  em torno de  $\delta$  153,74-153,50,  $\delta$  150,19-149,88 e  $\delta$  136,43-

134,58 juntamente com outros três sinais de fase positiva na faixa de  $\delta$  113,99-111,83 no espectro de DEPT 135. Os sinais dos hidrogênios aromáticos foram exibidos entre  $\delta_{\text{H}}$  7,29-6,68. As metoxilas ligadas ao anel aromático apresentaram dois simpletos entre  $\delta_{\text{H}}$  3,80-3,73, bem como dois picos em torno de  $\delta$  55,61-55,44 no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

**Tabela 1** - Síntese dos N-alkil- $\beta$ -aminoálcoois (**5-7a-g**)



Entrada	Substância	Epóxido (R <sub>1</sub> )	Amina (R <sub>2</sub> )	Tempo reacional (dias)	Rendimento (%)
1	5a	H	metil	2,7	68
2	5b	H	etil	2,7	71
3	5c	H	propil	11,0	83
4	5d	H	isopropil	7,1	57
5	5e	H	butil	11,2	90
6	5f	H	<i>t</i> -butil	3,0	53
7	5g	H	hexil	5,0	67
8	6a	2,5-OMe	metil	4,8	83
9	6b	2,5-OMe	etil	4,8	98
10	6c	2,5-OMe	propil	11,7	80
11	6d	2,5-OMe	isopropil	14,2	73
12	6e	2,5-OMe	butil	11,7	89
13	6f	2,5-OMe	<i>t</i> -butil	11,0	86
14	6g	2,5-OMe	hexil	11,7	70
15	7a	4-Me-2,5-OMe	metil	6,0	87
16	7b	4-Me-2,5-OMe	etil	6,0	66
17	7c	4-Me-2,5-OMe	propil	20,0	59
18	7d	4-Me-2,5-OMe	isopropil	7,1	55
19	7e	4-Me-2,5-OMe	butil	20,0	64
20	7f	4-Me-2,5-OMe	<i>t</i> -butil	20,0	78
21	7g	4-Me-2,5-OMe	hexil	20,0	47

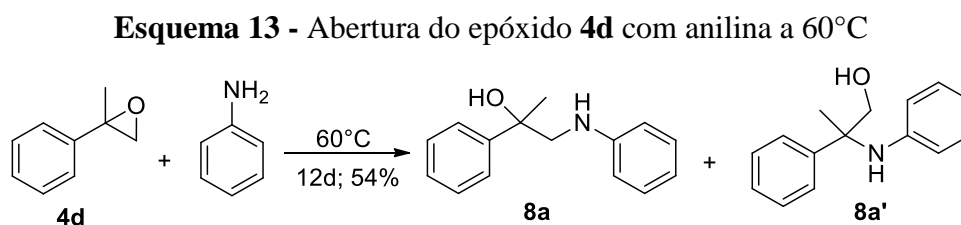
Os derivados **7a-g** (sub-série 1C) foram sintetizados a partir do epóxido **4d** apresentaram os sinais dos carbonos C<sub>0</sub> benzílicos nos deslocamentos químicos entre  $\delta$  73,93-71,69 nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$ . Os sinais positivos nos espectros de DEPT 135 de aproximadamente  $\delta$  27,09-25,99, juntamente com os simpletos (3H) presentes entre  $\delta$  1,72-1,45 no RMN de  $^1\text{H}$ , confirmaram a presença das metilas ligadas aos carbonos benzílicos. Ademais, os metilenos ligados a estes carbonos foram caracterizados pelos sinais de fases negativas no

DEPT 135 entre  $\delta$  69,40-50,29 e pelos dois dupletos ( $^2J$  11,8-13,1 Hz) nos espectros de RMN de  $^1H$  com deslocamentos químicos entre  $\delta$  3,58-3,30 e  $\delta$  3,45-2,68. Os sinais de carbonos aromáticos  $C_0$  foram observados na faixa de  $\delta$  151,88-151,53,  $\delta$  149,53-148,90,  $\delta$  134,33-128,97 e  $\delta$  126,92-125,08 no espectro de RMN de  $^{13}C$ . Os dois sinais presentes em, aproximadamente,  $\delta_C$  114,39-114,25 (+) e  $\delta_C$  110,33-109,83 (+) foram atribuídos aos carbonos não substituídos do grupo aromático. Os sinais de hidrogênios aromáticos apresentaram faixas de  $\delta_H$  7,25-7,07 e  $\delta_H$  6,71-6,63. Os sinais das metilas da posição *para* do anel aromático foram observadas em torno de  $\delta_H$  2,21-2,17 e  $\delta_C$  16,07-15,86. As presenças das metoxilas foram constatadas pelos dois simpletos entre  $\delta$  3,83-3,75 nos espectros de RMN de  $^1H$  e pelos dois sinais de fase positiva no DEPT 135 em torno de  $\delta$  56,01-55,60. Os deslocamentos químicos observados nos espectros de RMN para os grupamentos aquila ligados ao nitrogênio, derivados das aminas alifáticas, foram semelhantes tanto em **5a-g**, tanto na série de **6a-g** e na série **7a-g**.

#### 4.3 SÍNTESE DE *N*-ARIL- $\beta$ -AMINOÁLCOOIS

A síntese de *N*-aril-*N*-2-fenilpropil- $\beta$ -aminoálcoois (série 2) foi realizada via reação de abertura dos epóxidos **4a**, **4b** e **4d** por diversas aminas aromáticas de diferentes efeitos eletrônicos.

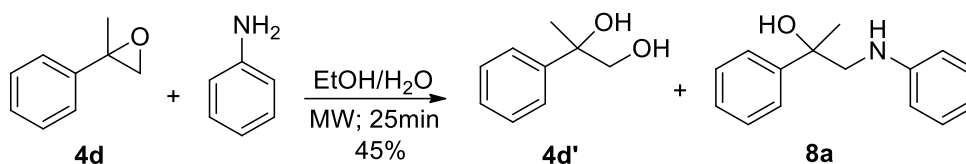
Primeiramente, foi feito um teste reacional utilizando uma mistura do epóxido **4d** com anilina a 60°C com ausência de solvente. A reação foi acompanhada por CCD e CG-EM. Após 12 dias, todo o material de partida foi consumido e obteve-se dois regioisômeros (**8a** e **8a'**) com 54% de rendimento na proporção 1:1 (Esquema 13).



Com o objetivo de se estudar a regioseletividade da reação e seu tempo reacional, os mesmos reagentes foram utilizados na presença de etanol como solvente a 60°C. Todavia, não houve mudança em relação a proporção de formação dos regioisômeros, nem diminuição significativa nos tempos reacionais.

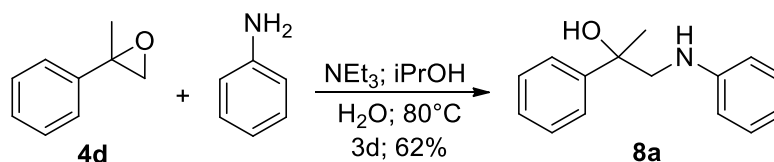
Com base na proposta de Du e colaboradores (2011) descrita no *item 1.2*, submeteu-se a mistura do epóxido **4d** e da anilina em etanol/água (1:1) sob irradiação de micro-ondas, a fim de se obter o aminoálcool desejado **8a**. Após o consumo total do material de partida (25 minutos de reação), o produto principal obtido foi o diol **4d'**, proveniente da hidrólise do material de partida. Foi obtida uma pequena quantidade de **8a**, em uma proporção (95:5) (Esquema 14) medida por técnicas de cromatografia gasosa.

**Esquema 14** - Abertura do epóxido **4d** com anilina sob micro-ondas



Seguindo a metodologia proposta por Roberts e colaboradores (2011) para a abertura do óxido de  $\alpha$ -metilestireno por aminas alifáticas (relatada no *item 1.2*), o epóxido **4d** foi submetido à reação com anilina em isopropanol, trietilamina e água a 80°C (Esquema 15). O aminoálcool **8a**, proveniente do controle estérico reacional, foi obtido como único regioisômero da reação com 62% de rendimento após três dias de reação (Tabela 2, Entrada 1).

**Esquema 15** - Abertura do epóxido **4d** por anilina utilizando trietilamina, isopropanol e água a 80°C



Assim, esta metodologia foi aplicada para a abertura do epóxido **4d** com uma série de aminas aromáticas de diferentes efeitos estereoelétrônicos, objetivando-se a obtenção dos seus respectivos aminoálcoois (Tabela 2).

As reações do epóxido **4d** com anilinas bromo e nitro-substituídas foram mais lentas (5 dias) quando comparadas às reações do mesmo epóxido com anilina e metoxi-anilinas (3 dias). Isso se deve ao fato que substituintes retiradores de elétrons (-Br e -NO<sub>2</sub>) diminuiriam a nucleofilicidade do grupo -NH<sub>2</sub> e substituintes doadores de elétrons (-OMe) promovem no efeito contrário. A utilização de 2-bromoanilina na reação com o epóxido **4d** em isopropanol, água e trietilamina (Tabela 2, Entrada 2) resultou na obtenção dos produtos **8b** e **8b'** na proporção de 5:2, mostrando a formação predominante do produto proveniente do ataque da

amina no carbono menos substituído do epóxido. Na reação da mesma oxirana com 3-bromoanilina (Tabela 2, Entrada 3), contrariamente ao esperado, os produtos **8c** e **8c'** formaram-se a proporção 1:2, sendo o produto majoritário resultante do ataque nucleofílico no carbono mais substituído do anel oxirânico. Por fim, na reação de **4d** com a 4-bromoanilina, a reação foi totalmente regioseletiva, com a obtenção exclusiva do produto **8d'** (Tabela 2, Entrada 4).

**Tabela 2** - Abertura do epóxido **4d** por aminas aromáticas

Entrada	R	Tempo (dias)	Regioisômero 1 8a-g (%)	Regioisômero 2 8a'-g' (%)	Proporção
1	H	3	<b>8a</b> 60	<b>8a'</b> 0	1:0
2	2-Br	5	<b>8b</b> 57	<b>8b'</b> 26	2.3:1
3	3-Br	5	<b>8c</b> 20	<b>8c'</b> 40	1:2
4	4-Br	5	<b>8d</b> 0	<b>8d'</b> 60	0:1
5	2-OMe	3	<b>8e</b> 63	<b>8e'</b> 31	2:1
6	3-OMe	3	<b>8f</b> 35	<b>8f'</b> 25	1.4:1
7	4-OMe	3	<b>8g</b> 17	<b>8g'</b> 65	1:4
8	2-NO <sub>2</sub>	5	<b>8h</b> 0	<b>8h'</b> 63	0:1
9	3-NO <sub>2</sub>	5	<b>8i</b> 0	<b>8i'</b> 98	0:1
10	4-NO <sub>2</sub>	5	<b>8j</b> 0	<b>8j'</b> 72	0:1

Na reação do mesmo substrato com 2-metoxianilina, formou-se predominantemente o produto **8e**, em uma proporção 2:1 em comparação com o outro regioisômero, **8e'** (Tabela 2, Entrada 5). A mistura de **4d** com a 3-metoxianilina promoveu a formação majoritária de **8f** (1.4:1) (Tabela 2, Entrada 6). Finalmente, a amina metoxilada na posição *para* promoveu a formação dos dois aminoálcoois **8g** e **8g'**, este último em maiores quantidades (1:4) (Tabela 2, Entrada 7).

Assim, pode-se concluir que bloqueio estérico ao redor do grupo –NH<sub>2</sub> a influencia na regioseletividade de abertura da oxirana **4d** na metodologia utilizada. Para ainas com o grupo –NH<sub>2</sub> mais impedido (como nas substituídas na posição *orto*), o controle estérico predomina na reação. Por outro lado, para ainas menos impedidas (como nas substituídas na posição *para*), forma-se, prioritariamente, o produto do controle eletrônico. Para a 3-

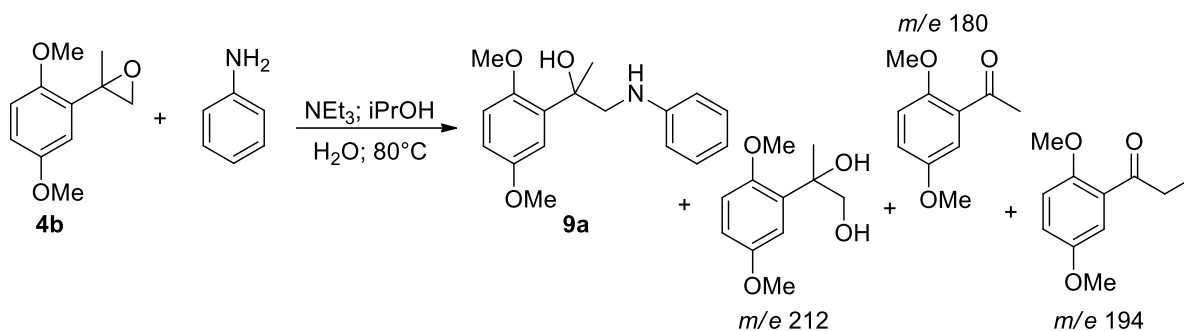
metoxianilina e 3-bromoanilina, ambas reações são medianamente regioseletivas, todavia, com produtos majoritários oriundos de ataques nucleofílicos em posições diferentes: na reação com 3-bromoanilina, formou-se majoritariamente o regioisômero 2 (**8c'**), enquanto a reação com a 3-metoxianilina resultou no regioisômero 1 (**8f**) em maiores quantidades. Na reação do epóxido **4d** com nitro-anilinas (Tabela 2; Entradas 8-10), o único regioisômero obtido foi o resultante do controle eletrônico da reação. Assim, pode-se dizer que para aminas aromáticas com grupos fortemente retiradores de elétrons (-NO<sub>2</sub>), o ataque nucleofílico ocorre no carbono mais impedido da oxirana.

Os aminoálcoois **8a**, **8b**, **8c**, **8e**, **8f** e **8g** (sub-série 2A) resultantes do ataque nucleofílico das aminas no carbono menos substituído do anel do epóxido **4d**, apresentaram o C<sub>0</sub> benzílico em torno de  $\delta$  74,17-73,80 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C. O grupamento metila, ligado a este carbono, exibiu deslocamentos químicos em torno de  $\delta$  28,18-27,89 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C e  $\delta$  1,65-1,58 no espectro de RMN de <sup>1</sup>H. O metileno vizinho ao C<sub>0</sub> e ao nitrogênio apresentaram um sinal de fase negativa em torno de  $\delta$  55,66-55,08 no espectro de DEPT 135 e um simpleto de integração 2H para os compostos **8a**, **8b**, **8c** e **8e** com deslocamento químico em aproximadamente  $\delta$  3,46-3,41 e dois dupletos de integração 1 hidrogênio com deslocamentos químicos entre  $\delta$  3,46-3,39 de constante de acoplamento <sup>2</sup>J 12 Hz no espectro de RMN de <sup>1</sup>H para as substâncias **8f** e **8g**.

Os regioisômeros **8b'-j'** (sub-série 2A') foram sintetizados a partir do ataque da amina no carbono mais substituído do epóxido. O carbono benzílico tetrassubstituído apresentou deslocamento químico em  $\delta$  60,33-59,35 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C. O metileno presente entre o C<sub>0</sub> benzílico e a hidroxila exibiu um sinal de fase negativa em torno de  $\delta$  72,42-70,93 no DEPT 135 e dois dupletos de *J*<sub>2</sub> 11,5-10,8 Hz e de deslocamentos químicos entre  $\delta$  3,84-3,41 no espectro de RMN de <sup>1</sup>H. A metila ligada ao C<sub>0</sub> benzílico apresentou um singlete entre  $\delta$ <sub>H</sub> 1,84-1,54 (3H) e  $\delta$ <sub>C</sub> 23,08-21,00.

A metodologia de abertura foi testada para o epóxido **4b** com a anilina. Embora tenha-se obtido produtos minoritários provenientes da hidrólise (*m/z* 212) e de rearranjos (*m/z* 180; *m/z* 194) de **4b** (observados na análise do produto bruto por CG-EM), a reação foi regioespecífica, obtendo-se o regioisômero **9a**, proveniente do ataque da amina no carbono menos impedido do epóxido, com 47% de rendimento (Esquema 16).

**Esquema 16** - Reação de abertura do epóxido **4b** com anilina utilizando trietilamina, isopropanol e água a 80°C



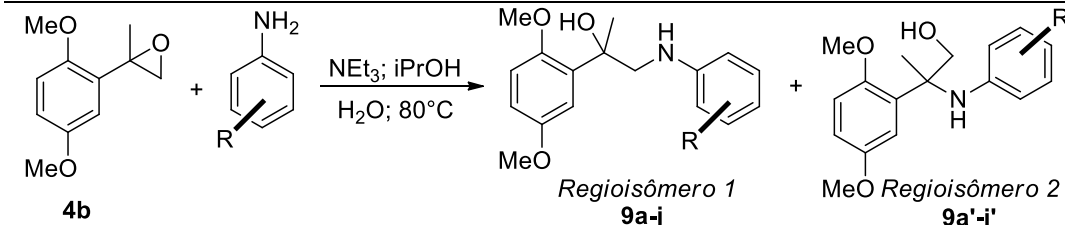
Assim, a abertura do epóxido **4b** foi realizada com outras aminas aromáticas de diferentes efeitos eletrônicos (Tabela 3). Apesar de todas as reações apresentarem a formação dos mesmos três subprodutos da reação com a anilina, as mesmas foram regioseletivas para a abertura do epóxido pela amina correspondente. Na reação com a 2-bromoanilina, o único regioisômero obtido foi oriundo do ataque da amina no carbono mais substituído da oxirana (**9b'**; 34%; Tabela 3, Entrada 2). Já para a abertura de **4b** com a 3-bromoanilina, ataque nucleofílico aconteceu exclusivamente no carbono menos substituído do epóxido, resultando no produto **9c** com 72% de rendimento (Tabela 3, Entrada 3). Finalmente, para reação com 4-bromoanilina os dois regioisômeros foram obtidos, todavia em uma proporção maior (3:1) para o composto **9d'** proveniente da quebra da ligação no carbono mais impedido da oxirana (Tabela 3, Entrada 4). Isso indica que, para reações de epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos que possuem grupos fortemente doadores de elétrons no anel aromático com anilinas substituídas por bromo nas posições *orto* e *para* tendem a formar preferencialmente o produto de abertura resultante do ataque da amina na posição mais substituída do epóxido.

Já para a reação de **4b** com metoxianilinas (Tabela 3, Entradas 5-7), todas as reações foram totalmente regioseletivas resultando na formação dos aminoálcoois **9e**, **9f** e **9g**, provenientes do controle estérico da reação. Estes resultados designam que aminas aromáticas substituídas com grupos doadores de elétrons tendem a atacar o carbono de menor substituição de epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos com grupos doadores de elétrons.

Nas reações do epóxido **4b** com nitroanilinas não foi observada a formação dos produtos de abertura, mesmo após tempos reacionais extensivos. Por análise por CG-EM, foram observados, além do material de partida e da amina aromática, somente os produtos de rearranjo e de hidrólise de **4b**. Assim, pode-se concluir que esta metodologia não é compatível

quando aplicada para epóxidos com grupos altamente doadores de elétrons e aminas aromáticas com grupos fortemente retiradores de elétrons.

**Tabela 3** - Abertura do epóxido **4b** por aminas aromáticas



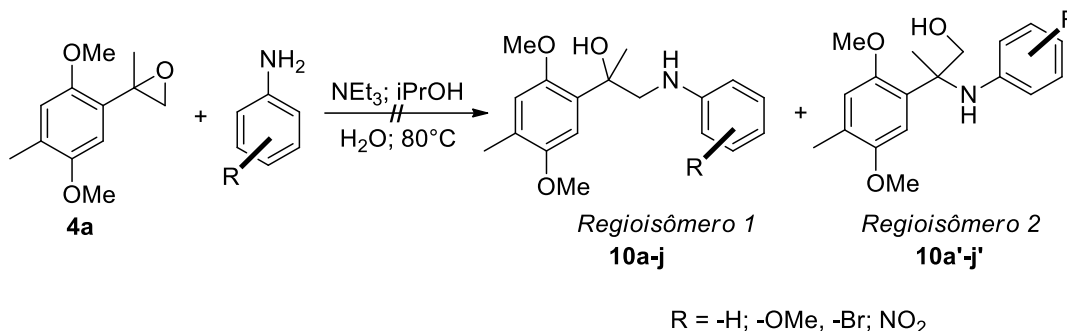
Entrada	R	Tempo (dias)	Regioisômero 1 9a-g (%)	Regioisômero 2 9a'-g' (%)	Proporção
1	H	3	9a 47	9a' 0	1:0
2	2-Br	5	9b 0	9b' 34	0:1
3	3-Br	5	9c 72	9c' 0	1:0
4	4-Br	5	9d 16	9d' 44	1:3
5	2-OMe	3	9e 45	9e' 0	1:0
6	3-OMe	3	9f 42	9f' 0	1:0
7	4-OMe	3	9g 68	9g' 0	1:0
8	2-NO <sub>2</sub>	15	9h -	9h' -	-
9	3-NO <sub>2</sub>	15	9i -	9i' -	-
10	4-NO <sub>2</sub>	15	9j -	9j' -	-

Os produtos **9a**, **9c**, **9d**, **9e**, **9f** e **9g** (sub-série 2B) apresentaram sinais característicos nos espectros de RMN. O carbono benzílico tetrassubstituído foi observado pelo sinal em  $\delta$  74,63-74,21 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C. O metileno presente em sua estrutura foi elucidado através do sinal de fase negativa entre  $\delta_C$  54,24-52,81 no DEPT 135 e pelos dois dupletos de constante de acoplamento <sup>2</sup>J 12,0 Hz na região de  $\delta$  3,62-3,31 no espectro de RMN de <sup>1</sup>H. A metila ligada ao C<sub>0</sub> benzílico apresentou um simpleto em  $\delta_H$  1,65-1,56 e sinal positivo no DEPT 135 em torno de  $\delta$  25,83-25,66. Por outro lado, os aminoálcoois **9b'** e **9d'** (sub-série 2B') apresentaram seu sinal de C<sub>0</sub> benzílico em aproximadamente  $\delta$  60,39-60,31 no espectro de RMN de <sup>13</sup>C. A presença do metileno entre o carbono benzílico e o nitrogênio foi observado pelo sinal de fase negativa no DEPT 135 em  $\delta$  68,21-68,04 e pelos dupletos de <sup>2</sup>J 10,9 Hz entre  $\delta_H$  4,09-3,86. A metila ligada ao carbono benzílico foi observada pelos deslocamentos químicos entre  $\delta$  1,75-1,68 e  $\delta$  24,01-23,41 nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, respectivamente.

A mesma metodologia foi testada com o epóxido **4a**, porém os produtos de abertura não foram obtidos em nenhuma das reações com as aminas aromáticas (Esquema 17). Os produtos brutos foram analisados por CG-EM, onde foi observada somente a formação de compostos provenientes da hidrólise e de rearranjos do material de partida. Acredita-se que o

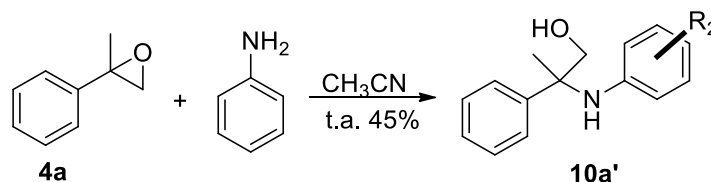
meio aquoso e altas temperaturas não são compatíveis com a estabilidade de epóxidos com grupos doadores de elétrons.

**Esquema 17** – Reação de abertura de epóxido **4a** com aminas aromáticas utilizando trietilamina, isopropanol e água à 80°C



Na tentativa de obtenção dos produtos de abertura resultantes da reação de **4b** com nitroanilinas e de **4a** com todas as aminas aromáticas (sub-série 2C'), foram feitos testes utilizando a mistura da amina aromática e do epóxido a temperatura ambiente utilizando acetonitrila como solvente. A acetonitrila foi escolhida devido à mesma ser utilizada na própria reação de epoxidação e manter a estabilidade do epóxido. As reações foram acompanhadas por CCD e CG-EM. Todos estes testes reacionais, mesmo após extensivos tempos reacionais, ainda mostraram a presença de material de partida, amina e traços do diol proveniente da hidrólise do material de partida, exceto na reação entre o epóxido **4a** com anilina (Esquema 18) que apresentou a formação de um único regioisômero: álcool primário **10a'**.

**Esquema 18** - Abertura do epóxido **4a** por anilina utilizando acetonitrila como solvente

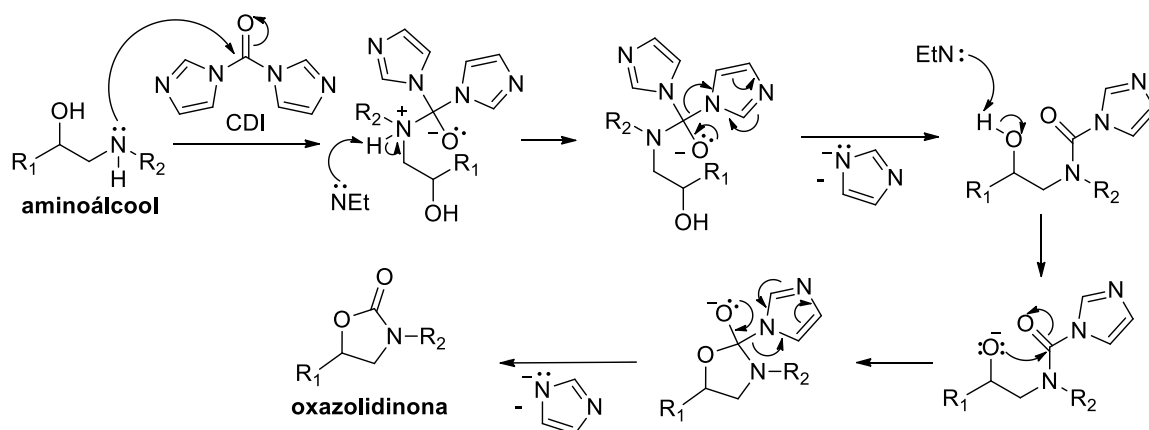


A estrutura do produto **10a'** foi confirmada por sinais característicos no espectro de RMN, como o carbono quaternário presente em  $\delta_C$  50,99, o metileno ligado à hidroxila pelo sinal em  $\delta_C$  67,99 e pelos dupletos de  $^2J$  10,8 Hz em  $\delta_H$  4,06 e  $\delta_H$  3,92 e pela metila ligada ao carbono quaternário mostrada em  $\delta_C$  23,84 e  $\delta_H$  1,69.

#### 4.4 SÍNTESE DE OXAZOLIDINONAS

A conversão dos aminoálcoois sintetizados em suas oxazolidinonas correspondentes foi realizada utilizando carbonildiimidazol (CDI) em meio básico, conforme metodologia proposta por Ang e colaboradores (2014) e descrita no *item 3.8*. No mecanismo apresentado (Esquema 19), ocorre primeiramente o ataque do nitrogênio do aminoálcool na carbonila do CDI. Posteriormente, acontece a desprotonação do nitrogênio pela trietilamina. Assim, após a saída de uma molécula de imidazol, ocorre a formação de um intermediário carbonilimidazólico hidroxilado. Por fim, após uma desprotonação da hidroxila, ocorre a ciclização pelo ataque intramolecular do oxigênio à carbonila. A ligação  $\pi$  entre os átomos de carbono e oxigênio é regenerada, acompanhada pela saída de outra molécula de imidazol, formando a oxazolidinona correspondente.

**Esquema 19** - Mecanismo proposto para a reação de obtenção de oxazolidinonas através da ciclização de 1,2-aminoálcoois por CDI

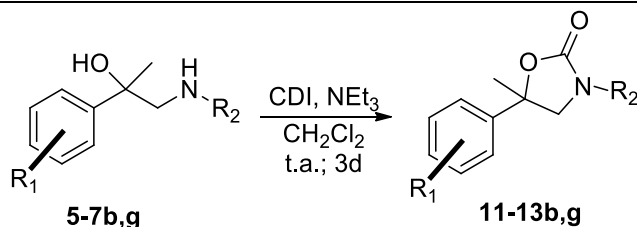


A primeira série de oxazolidinonas (série 3) foi obtida utilizando os aminoálcoois **5b**, **5g**, **6b**, **6g**, **7b** e **7g**, derivados de aminas alifáticas (etilamina e hexilamina) em altos rendimentos (72-100%) (Tabela 4).

As estruturas dos seis produtos formados foram elucidadas por experimentos de RMN. Foi observada a presença de um sinal a mais no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  entre  $\delta$  160,02-148,05 quando comparado ao espectro do material de partida, referente à carbonila da oxazolidinona. O carbono benzílico tetrassubstituído mostrou sinal entre  $\delta_{\text{C}}$  82,33-79,30, o que relata um aumento em torno de 5 ppm em relação ao carbono benzílico dos aminoálcoois de partida. O metileno de sua estrutura apresentou sinal de fase negativa no DEPT 135 com  $\delta$  57,76-55,71, juntamente com os sinais de 2 hidrogênios presente nos deslocamentos químicos

de  $\delta$  3,91-3,62 no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . A metila ligada ao carbono benzílico apresentou sinais entre  $\delta_{\text{H}}$  1,75-1,07 e  $\delta_{\text{C}}$  28,65-25,92.

**Tabela 4** - Síntese de oxazolidinonas a partir de aminoálcoois derivados de aminas alifáticas.



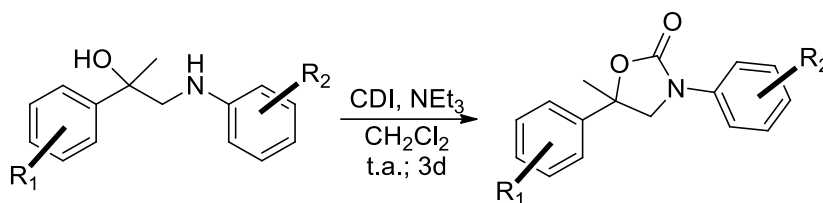
Entrada	Material de partida	Substância	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimento (%)
1	5b	11b	H	Etil	92
2	5g	11g	H	Hexil	72
3	6b	12b	2,5-OMe	Etil	90
4	6g	12g	2,5-OMe	Hexil	100
5	7b	13b	4-Me-2,5-OMe	Etil	72
6	7g	13g	4-Me-2,5-OMe	Hexil	94

A ciclização dos aminoálcoois derivados do ataque nucleofílico de aminas aromáticas no epóxido **4d** (**8a**, **8b**, **8c**, **8e**, **8f** e **8g** – sub-série 2A) utilizando CDI foi realizada a fim de se obter as oxazolidinonas correspondentes (Tabela 5, Entradas 1-6). Todas reações apresentaram bons rendimentos (72-100%), exceto para a reação com **8b** (Tabela 5, Entrada 2), onde o material de partida permaneceu sem conversão, mesmo após a extensão do tempo reacional. Acredita-se que o bromo na posição *orto* ao nitrogênio do aminoálcool, prejudique estericamente a aproximação do imidazol ou a estabilidade do intermediário imidazólico proposto no mecanismo reacional.

A confirmação da formação de **14a**, **14c**, **14e**, **14f** e **14g** (sub-série 4A) foi realizada por RMN. O sinal característico da carbonila da oxazolidinona foi observado em torno de  $\delta$  154,89-153,86. Pode-se observar também um aumento do deslocamento químico do carbono benzílico, em relação aos materiais de partida, da faixa de  $\delta$  74,17-73,80 para  $\delta$  80,68-79,37 no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . O carbono do metileno apresentou um sinal de fase negativa entre  $\delta_{\text{C}}$  61,35-58,24 no DEPT 135, juntamente com seus hidrogênios, que também apresentaram elevação nos deslocamentos químicos, presentes no material de partida na região de  $\delta_{\text{H}}$   $\delta$  3,46-3,41 e no produto com os dois dupletos na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  3,77-3,49 ( $^2J$  12,4) para **14e** e  $\delta_{\text{H}}$  4,17-4,09 ( $^2J$  8,7-8,9) para **14a**, **14c**, **14f** e **14g**. A metila ligada ao carbono benzílico

mostrou um simpleto entre  $\delta_H$  1,88-1,76 (3H) e um sinal de fase positiva no DEPT 135 em torno de  $\delta$  28,77-28,36 para as cinco oxazolidinonas. Os sinais dos grupamentos aromáticos permaneceram semelhantes aos dos respectivos materiais de partida.

**Tabela 5** - Síntese de oxazolidinonas a partir de aminoálcoois derivados de aminas aromáticas



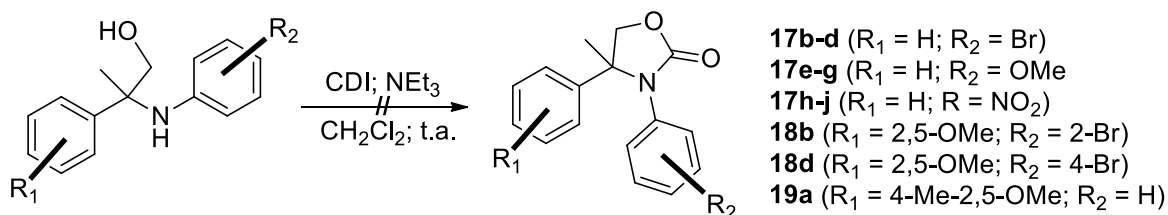
Entrada	Material de partida	Substância	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rendimento (%)
1	8a	14a	H	H	100
2	8b	14b	H	2-Br	-
3	8c	14c	H	3-Br	72
4	8e	14e	H	2-OMe	83
5	8f	14f	H	3-OMe	100
6	8g	14g	H	4-OMe	75
7	9a	15a	2,5-OMe	H	97
8	9c	15c	2,5-OMe	3-Br	73
9	9d	15d	2,5-OMe	4-Br	73
10	9e	15e	2,5-OMe	2-OMe	86
11	9f	15f	2,5-OMe	3-OMe	100
12	9g	15g	2,5-OMe	4-OMe	99

A conversão dos aminoálcoois **9a**, **9c**, **9d**, **9e**, **9f** e **9g** (sub-série 2B), derivados da reação de abertura do epóxido **4b** para suas oxazolidinonas correspondentes (**15a**, **15c**, **15d**, **15e**, **15f** e **15g** – sub-série 4B) foi realizada com sucesso. A elucidação dos produtos mostrou a presença de um carbono quaternário na faixa de  $\delta$  80,29-78,94 no RMN de <sup>13</sup>C, relativo ao carbono benzílico. A presença do metileno contido em sua estrutura foi confirmada pelo sinal negativo no DEPT 135 em  $\delta_C$  59,12-57,21 e pelos dois dupletos de constante de acoplamento  $J_2$  9,4-10,4 Hz na faixa de  $\delta_H$  4,19-4,01 referente aos hidrogênios diastereotópicos. A metila ligada ao carbono benzílico apresentou deslocamento químico em torno de  $\delta_H$  1,88-1,81 (3H; s) e  $\delta_C$  28,77-26,83 (+).

Os aminoálcoois derivados do ataque nucleofílico das aminas aromáticas no carbono mais substituído do epóxido (**8b'**, **8c'**, **8d'**, **8e'**, **8f'**, **8g'**, **9b'** e **9d'**) foram submetidos as condições do *item* 3.8 (Esquema 20). As reações foram monitoradas por CG-EM e mesmo após a adição de mais 2 equivalentes de CDI e da extensão do tempo reacional (de 3 para 10

dias), apenas traços dos produtos desejados (<1%) foram formados. Alguns motivos podem explicar a falta de sucesso na reação: a ligação entre o carbono benzílico tetrassubstituído e o nitrogênio faz com que a estrutura do aminoálcool esteja mais comprometida estericamente, isso pode prejudicar tanto o ataque nucleofílico deste nitrogênio na carbonila do CDI, bem como diminuir a estabilidade dos intermediários formados.

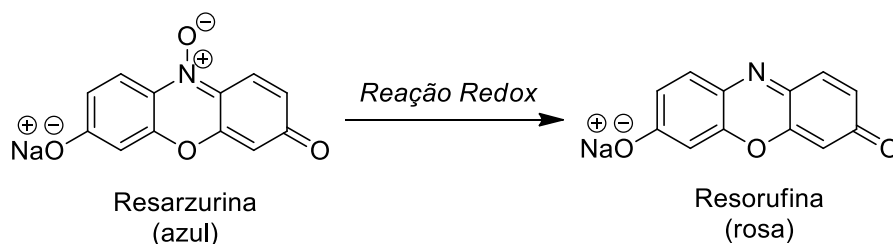
**Esquema 20** – Tentativa de síntese de oxazolidinonas a partir dos álcoois primários



#### 4.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA

A determinação das atividades antimicobacterianas frente *M. tuberculosis* ATTC 27294 de todos os derivados sintetizados foi realizada através do método MABA (do inglês, Microplate Alamar Blue Assay), que utiliza Alamar Blue® (sal de resazurina) como indicador de viabilidade celular. A sua forma oxidada é azul (não fluorescente/célula não viável), enquanto sua forma reduzida é rósea (fluorescente/célula viável) (Esquema 21).

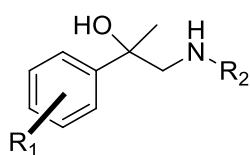
**Esquema 21** – Reação redox do sal de resazurina para resorufina



Essa substância funciona como substrato cromogênico de enzimas desidrogenases, agindo como indicador de oxi-redução, sendo reduzido por flavinas ligadas a enzimas relacionadas com o sistema de transporte durante o metabolismo celular (FERREIRA, 2008). Sendo assim, após o período de incubação necessário, a concentração inibitória mínima (CIM), em  $\mu\text{g/mL}$ , é a menor concentração do fármaco capaz de inibir o crescimento celular do *M. tuberculosis* H37Rv (ATTC27294) e impedir a mudança de cor de azul para rosa

(CANETTI; RIST; GROSSET, 1963). Os valores de CIM obtidos em  $\mu\text{g/mL}$  foram convertidos para  $\mu\text{M}$ , propiciando a realização do estudo de relação estrutura-atividade, bem como garantindo uma comparação mais adequada entre os valores gerados pelo teste e o fármaco utilizado como referência (EMB).

**Tabela 6** - Avaliação da atividade antimicobacteriana dos aminoálcoois derivados de aminas alifáticas



Entrada	Substância	R <sub>1</sub>	Amina R <sub>2</sub>	CIM ( $\mu\text{g/mL}$ )	CIM ( $\mu\text{M}$ )
1	5a	H	metil	Resistente	-
2	5b	H	etil	Resistente	-
3	5c	H	propil	Resistente	-
4	5d	H	isopropil	Resistente	-
5	5e	H	butil	100	482
6	5f	H	t-butil	Resistente	-
7	5g	H	hexil	100	425
8	6a	2,5-OMe	metil	Resistente	-
9	6b	2,5-OMe	etil	6,25	26
10	6c	2,5-OMe	propil	Resistente	-
11	6d	2,5-OMe	isopropil	Resistente	-
12	6e	2,5-OMe	butil	Resistente	-
13	6f	2,5-OMe	t-butil	Resistente	-
14	6g	2,5-OMe	hexil	100	338
15	7a	4-Me-2,5-OMe	metil	Resistente	-
16	7b	4-Me-2,5-OMe	etil	100	395
17	7c	4-Me-2,5-OMe	propil	Resistente	-
18	7d	4-Me-2,5-OMe	isopropil	Resistente	-
19	7e	4-Me-2,5-OMe	butil	Resistente	-
20	7f	4-Me-2,5-OMe	t-butil	Resistente	-
21	7g	4-Me-2,5-OMe	hexil	50	162
22	EMB	-	-	-	17

<sup>a</sup>Concentração máxima testada igual a 100  $\mu\text{g/mL}$ , considerando qualquer valor acima desse como resistente.

Os valores de CIM obtidos para substâncias **5a-g** (sub-série 1A) indicam a influência do fator tamanho da cadeia (lipofilicidade) na atividade antimicobacteriana: **5a-d** (com cadeias de 1 a 3 carbonos) não foram ativas frente ao *M. tuberculosis* (Tabela 6; Entradas 1-4); **5e** e **5g**, com grupo R<sub>2</sub> com 4 e 6 carbonos, apresentaram melhores atividades nesta série

(Tabela 6; Entradas 5 e 7). A ausência de atividade para aminoálcool **5f** pode estar relacionada ao efeito estérico do grupo *t*-butila (Tabela 6; Entrada 6). A presença de grupos doadores de elétrons no grupo fenila (**6a-g** – sub-série 1B) parece contribuir para melhora da atividade. Observou-se que há um aumento da atividade antimicobacteriana em ambos os derivados ativos **6b** e **6g** quando comparados aos seus correspondentes na sub-série 1A (Tabela 6; Entradas 9 e 14). A presença de uma metila no grupo aromático (**7a-g** – sub-série 1C) não favorece a atividade (fator estérico e/ou eletrônico) para R<sub>2</sub> com cadeias menores, mas parece contribuir ligeiramente quando a cadeia R<sub>2</sub> é maior (Tabela 6; Entradas 16 e 21).

Nas três sub-séries (1A-C), para cadeias longas (hexil: **5g**, **6g** e **7g**) existe uma relação com o grau de substituição do anel aromático: quanto mais grupos doadores de elétrons, maior a atividade biológica observada (Tabela 6; Entradas 7, 14 e 21). Na comparação com os derivados que contém o grupo etila em R<sub>2</sub> (**5b**, **6b**, **7b**), a presença de muitos grupos doadores não é tão tolerada: a adição de dois grupos doadores no grupo fenila (Tabela 6; Entrada 9) resulta na melhor atividade da série; todavia, a inclusão de uma metila no anel aromático torna menor a potência antimicobacteriana (Tabela 6; Entrada 16). Por fim, o derivado **6b** é o mais potente da série com um MIC cerca de 1,5 vezes maior do que o EMB, o que pode ser considerado um resultado promissor nesse momento.

O estudo de relação estrutura-atividade preliminar relatado acima, permitiu identificar os derivados mais promissores (**6b**, **6g**, **7b** e **7g**). Esses foram então selecionados para sofrerem reações de ciclização com CDI, obtendo-se as oxazolidinonas correspondentes (**11b**, **11g**, **12b**, **12g**, **13b** e **13g**), com o intuito de se verificar a influência da presença desse anel heterocíclico na atividade antimicobacteriana destas substâncias. Esta série de oxazolidinonas (série 3), bem como os aminoálcoois derivados de aminas aromáticas (série 2) e suas respectivas oxazolidinonas (série 4) foram enviados para avaliação de suas atividades antimicobacterianas e, no presente momento, estamos no aguardo destes resultados.

## 5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os epóxidos **4a-d** foram sintetizados em bons rendimentos globais (21-45%; 2 a 4 etapas) a partir de produtos comerciais acessíveis através de uma rota curta, envolvendo um protocolo de epoxidação com dioxirana modificado em trabalhos anteriores no nosso grupo de pesquisa.

A obtenção dos 21 aminoálcoois (**5-7a-g**) através da reação de abertura dos epóxidos **4a**, **4b** e **4d** por sete diferentes aminas alifáticas se mostrou eficiente tanto quanto a rendimentos (47-98%), quanto à regioseletividade esperada para um controle estérico, o que demonstra a viabilidade de obtenção de substratos para a síntese de uma ampla série de oxazolidinonas. Destas 21 substâncias, 6 (**11-13b,d**) foram convertidas em oxazolidinonas em altos rendimentos (72-100%)

A reação dos epóxidos **4a**, **4b** e **4d** com nove aminas aromáticas diferentes mostrou-se variável quanto a reatividade e regioseletividade conforme as propriedades eletrônicas dos epóxidos e estereoelétrônicas das aminas. Assim, foi possível obter 24 aminoálcoois diferentes, provenientes tanto do controle eletrônico e controle estérico das reações de abertura em rendimentos que variaram de 17 a 98%.

Todos os aminoálcoois foram testados para a sua conversão em oxazolidinonas. A ciclização com CDI dos regioisômeros advindos do ataque da amina no carbono mais impedido da oxirana não foi eficiente devido ao impedimento estérico em relação à aproximação do imidazol ou a estabilidade do intermediário imidazólico proposto no mecanismo reacional. Todavia, a ciclização dos aminoálcoois oriundos do ataque da amina no carbono menos impedido do epóxido foi eficiente, sendo possível a obtenção de 17 oxazolidinonas em altos rendimentos (72-100%).

Os 45 aminoálcoois e 17 oxazolidinonas foram elucidados espectroscopicamente por RMN e estes, quando publicados, serão fonte de dados da literatura. Todas estes compostos foram testados frente a *M. tuberculosis*. Na série 1 de aminoálcoois (**5a-g**, **6a-g** e **7a-g**), 6 substâncias apresentaram atividade, sendo que **6b** apresentou valores de CIM ( $\mu\text{M}$ ) comparáveis com o EMB com inibição cerca de 1,5 vezes menor.

Os aminoálcoois derivados de aminas aromáticas (série 2) e oxazolidinonas (séries 3 e 4) foram enviados para teste de atividade antimicobacteriana e, no presente momento, estamos no aguardo destes resultados. Entre as perspectivas deste trabalho, estão a conclusão dos estudos de relação estrutura-atividade das substâncias sintetizadas e avaliação da citotoxicidade das substâncias com maiores atividades antimicobacterianas.

## 6 REFERÊNCIAS

AHN, K. H.; LEE, S.; LIM, A. Asymmetric aldol reactions employing a camphor-derived chiral oxazinone auxiliary. **The Journal Of Organic Chemistry**, v. 57, n. 19, p. 5065–5066, 1992.

ALFFENAAR, J. W. C. et al. Susceptibility of clinical Mycobacterium tuberculosis isolates to a potentially less toxic derivate of linezolid, PNU-100480. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 55, n. 3, p. 1287–1289, 2011.

ANG, W. et al. Discovery of novel bis-oxazolidinone compounds as potential potent and selective antitubercular agents. **Bioorganic And Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 6, p. 1496–1501, 2014.

ARMAREGO, W. L. F.; CHAI, C. L. L. **Purification of laboratory chemicals**. 5. ed. Burlington: Butterworth-Heinemann, 2003.

BARBACHYN, M. R.; FORD, C. W. Oxazolidinone structure-activity relationships leading to linezolid. **Angewandte Chemie International**, v. 42, n. 8, p. 2010–2023, 2003.

BERENS, U.; SCHARF, H.D. The First Stereoselective Synthesis of Racemic .beta.-Multistriatin: A Pheromone Component of the European Elm Bark Beetle Scolytus multistriatus (Marsh.). **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 16, p. 5127–5134, 1995.

BERLIN I. et al. Comparison of the monoamine oxidase inhibiting properties of two reversible and selective monoamine oxidase-A inhibitors moclobemide and toloxatone, and assessment of their effect on psychometric performance in healthy subjects. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 30, p. 805–816, 1990.

BOZDOGAN, B.; APPELBAUM, P. C. Oxazolidinones: Activity, mode of action, and mechanism of resistance. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, v. 23, n. 2, p. 113–119, 2004.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Situação Epidemiológica - Dados**. Disponível em: <[portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/741-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/tuberculose/11485-situacao-epidemiologica-dados](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/741-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/tuberculose/11485-situacao-epidemiologica-dados)>. Acesso em: 20 out. 2016.

BRICKNER, S. J. et al. Linezolid (ZYVOX®), the first member of a completely new class of antibacterial agents for the treatment of serious gram-positive infections. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, p. 1981–1990, 2008.

BRICKNER, S. J. et al. Synthesis and antibacterial activity of U-100592 and U-100766, two oxazolidinone antibacterial agents for the potential treatment of multidrug-resistant gram-positive bacterial infections. **Journal Of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 3, p. 673–9, 1996.

BURDETTE, S. D., TROTMAN, R. Tedizolid: the first once-daily oxazolidinone class antibiotic. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, p. 1315–1321, 2015.

BURGESS, L. E.; ELIZABITHE, K. M.; JURKA, J. O. The Preparation of alpha-Substituted,

beta-Hydroxy Piperidines and Pyrrolidines: The Total Synthesis of Febrifugine. **Tetrahedron Letters**, v. 37, n. 19, p. 3255–3258, 1996.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Polar Addition and Elimination Reactions. In: **Advanced Organic Chemistry**. 5. ed. New York: Springer, 2007. p. 511–514.

CHAKRABORTI, A. K.; RUDRAWAR, S.; KONDASKAR, A. An efficient synthesis of 2-amino alcohols by silica gel catalysed opening of epoxide rings by amines. **Organic & Biomolecular Chemistry**. v. 2, p. 1277-1280, 2004.

CHOUHAN, M. et al. Regiospecific epoxide opening: a facile approach for the synthesis of 3-hydroxy-3-aminomethylindolin-2-one derivatives. **Green Chemistry**, v. 13, p. 2553-2560, 2011.

CLINICAL TRIALS: U.S. National Library of Medicine - 2016. Identifier NCT01225640. PNU-100480 In Newly Diagnosed, Drug Sensitive Patients With Pulmonary TB; Early Bactericidal Activity; Whole Blood Assay. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01225640?term=sutezolid&cond=Tuberculosis&phase=12&rank=1>>. Acesso em 17 fev. 2018.

**Clique Farma**. Disponível em: <<http://www.cliquefarma.com.br/preco/zyvox>>. Acesso em: 20 ago. 2017.

CORRALES, R. N. R. et al. Synthesis and Antileishmanial Activity of Lipophilic Aromatic Aminoalcohols. **The Scientific World Journal**. v. 10, p. 1067–1072, 2010.

DALE, M. M. et al. **Rang & Dale's Pharmacology**. 6. ed. New York: Churchill Livingstone, 2007.

DALY, J. S. et al. Mechanism of action and in vitro and in vivo activities of S-6123, a new oxazolidinone compound. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 32, n. 9, p. 1341–1346, 1988.

DU, Z. et al. Microwave-enhanced catalyst-free aminolysis of epoxides with aniline. **Journal Of Chemical Research**. p. 726-728, 2011.

EVANS, D. A.; BARTROLI, J.; SHIH, T. L. Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates. **Journal Of The American Society**, v. 103, p. 2127–2129, 1981.

FERREIRA, M. L. et al. Tuberculose infantil: tratamento e problemas relacionados. **Revista Brasileira De Farmácia**, v. 88, p. 38–44, 2007.

FUGANTI, C.; SERRA, S. Baker's yeast-mediated enantioselective synthesis of the bisabolane sesquiterpenes (+)-curcuphenol, (+)-xanthorrhizol, (–)-curcuquinone and (+)-curcuhydroquinone. **Journal of the Chemical Society**, Perkin Transactions 1, p. 3758–3764, 2000.

GAGE, J. R.; EVANS, D. A. (S)-4-(Phenylmethyl)-2-Oxazolidinone. **Organic Syntheses**, v. 68, p. 77, 1990.

GHOSH, A.K.; BILCER, G., B.; SCHILTZ, G. Syntheses of FDA approved HIV protease inhibitors. **Synthesis**, n. 15, p. 2203–2229, 2001.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D.; OLIVA, G. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81–98, 2010.

GUPTA, R. et al. Opening of oxirane ring with *N*-nucleophiles under microwave irradiation. **Indian Journal of Chemistry**, v. 36B, p. 281-283, 1997.

HOWARTH, J.; LLOYD, D. G. Simple 1,2-aminoalcohols as strain-specific antimalarial agents. **The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 46, n. 4, p. 625–8, 2000.

JADHAVAR, P. S. Oxazolidinones as Anti-tubercular Agents: Discovery, Development and Future Perspectives. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, p. 4379–4397, 2015.

KAMAL, A.; ADIL, S. F.; ARIFUDDIN, M. Ultrasonic activated efficient method for the cleavage of epoxides with aromatic amines. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 12, p. 429-431, 2005.

KUBITZA, D., PERZBOM E., BERKOWITZ S.D. The discovery of rivaroxaban: translating preclinical assessments into clinical practice. **Frontiers in Pharmacology**, v. 4, p. 1–9, 2013.

MACEDO, F. C. et al. Regioselectivity in the acylation of methylhydroquinone dimethyl ether: An unprecedented case of indirect steric hindrance. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 14, p. 1612–1614, 2011.

MARAS, N; POLANC, S.; KOCEVAR, M. Microwave-assisted methylation of phenols with tetramethylammonium chloride in the presence of  $K_2CO_3$  or  $Cs_2CO_3$ . **Tetrahedron**, v. 64, p. 11618, 2008.

MELO, M. R. Et al. Influence of *Flammulina velutipes* mycelia culture conditions on antimicrobial metabolite production. **Mycoscience**, v. 50, p. 78-81, 2009.

NASCIMENTO, C. B. **Construção de centro quaternário benzílico via abertura regioseletiva da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana sob catálise ácida: uma estratégia para a síntese da enoquipodina A**. 2013. Dissertação de mestrado. Departamento de Química, Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global Tuberculosis Report 2016**.

PADURARU, P. M. et al. Synthesis of substituted alkoxy benzene minilibraries, for the discovery of new insect olfaction or gustation inhibitors. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 123–134, 2008.

POSNER, G. H.; ROGERS, D. Z. Organic reactions at alumina surfaces. Mild and selective opening of epoxides by alcohols, thiols, benzeneselenol, amines, and acetic acid. **Journal Of The American Society**, v. 99, p. 8208-8214, 1977.

REIS, R. S. et al. Comparison of flow cytometric and Alamar Blue tests with the proportional method for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to rifampin and isoniazid. **Journal Clinical Microbiology**, v. 42, n. 5, 2004, p. 2247-2248.

ROBERTS, L. R. et al. Sulfonamides as selective oestrogen receptor  $\beta$ -agonists. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, p. 5680–5683, 2011.

SADDIQUE, F. A. et al. **Synthetic Communications**, v. 46, n. 10, p. 831-868, 2016.

SALES Jr, P.A. et al. The in vitro activity of fatty diamines and amino alcohols against mixed amastigote and trypomastigote *Trypanosoma cruzi* forms. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 109, p. 362-364, 2014.

SAVOIA, D.; ALLICE, T.; TOVO, P.-A. Antileishmanial activity of HIV protease inhibitors. **International Journal Of Antimicrobial Agents**, v. 26, n. 1, p. 92–94, 2005.

SHAW, H. L. et al. ABT-378, a Highly Potent Inhibitor of the Human Immunodeficiency Virus Protease. **Antimicrobial agentes and chemotherapy**, v. 42, p. 3218–3224, 1998.

SLEE, A. M. et al. Oxazolidinones, a New Class of Synthetic Antibacterial Agents: In Vitro and In Vivo Activities of DuP 105 and DuP 721. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, v. 31, n. 11, p. 1791–1797, 1987.

SOUZA, M. V. N. Promising Current Drug Candidates in Clinical Trials and Natural Products Against Multidrug-Resistant Tuberculosis. In: AHMAD, I.; AQIL, F. (Eds.). **New Strategies Combating Bacterial Infection**. Wiley-VCH ed. Weinheim: 3, 2009. p. 71–87.

THOMAS, J. P. et al. New synthetic compound with antituberculosis action on mice: Ethambutol. **The American Review of Respiratory Disease**, v. 83, p. 891-893, 1961.

YADAV, J. S. et al.  $\text{BF}_4$  ionic liquid: a novel reaction medium for the synthesis of  $\beta$ -amino alcohols. **Tetrahedron Letters**, v. 44, p. 1047-1050, 2003.

WANG Z. et al. An Efficient Catalytic Asymmetric Epoxidation Method. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 119, p. 11224-11235, 1997.

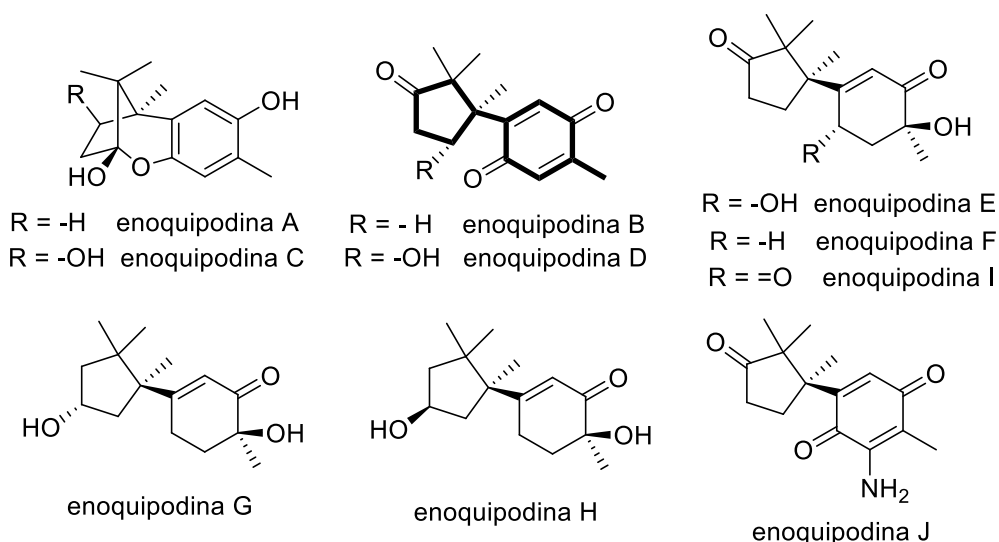
## CAPÍTULO II

Síntese de centros quaternários benzílicos através da abertura regioseletiva de epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos sob catálise ácida: uma abordagem para a obtenção de sesquiterpenos do tipo cupareno

## 1 INTRODUÇÃO

Enoquipodinas são sesquiterpenos do tipo cupareno, opticamente ativas, que possuem centros quaternários com impedimento estérico. Estes produtos naturais (Figura 9) mostram um espectro diverso de atividades biológicas. As enoquipodinas A-D mostraram boa atividade antimicrobiana frente a *Cladosporium herbarum* e bactérias Gram-positivas de patogenicidade conhecida para humanos, como *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (ISHIKAWA, 2000, 2001). Da mesma forma, enoquipodinas I e J apresentaram atividades antimicrobianas contra *B. subtilis* e as enoquipodinas F, I e G apresentaram atividades antifúngicas frente a *Aspergillus fumigatus*. Enquanto que, propriedades antioxidantes foram atribuídas à enoquipodinas J (ISHIKAWA, 2005; MELO, 2009).

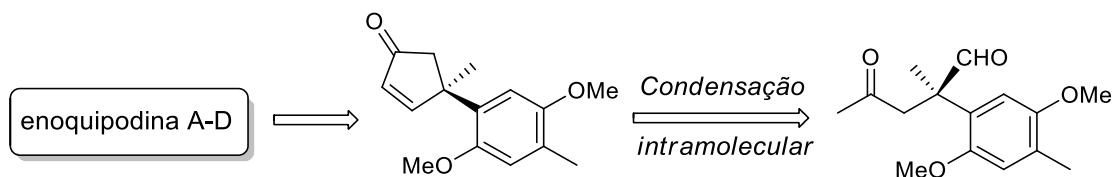
**Figura 9** – Estruturas das enoquipodinas  
(*nucleo cuparênico destacado em negrito*)



Devido ao amplo espectro de atividades biológicas relacionadas a esta classe de produtos naturais, foram relatadas várias sínteses totais de sesquiterpenos de tipo cupareno. Em cada caso, a construção do centro quaternário com impedimento benzílico tem sido considerada um processo especialmente desafiador, ao qual uma diversidade de métodos foi usada, incluindo protocolos enantiosseletivos bem sucedidos (NASCIMENTO, 2014).

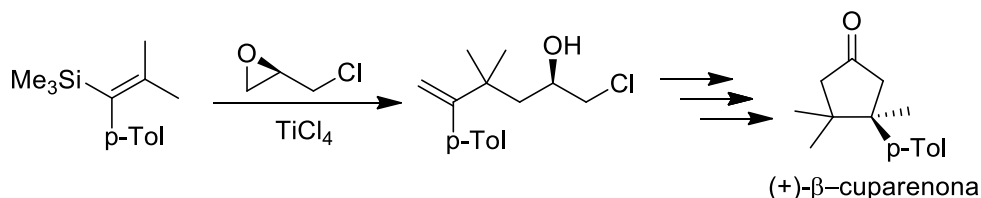
Na primeira síntese total enantiosseletiva das enoquipodinas A-D (Esquema 22), Kuwahara e colaboradores (2004, 2005) usaram o protocolo de alquilação de Meyers para a construção de uma  $\beta$ -formil-cetona quiral. Posteriormente, este intermediário sintético foi convertido em sua respectiva porção cuparenona através de uma condensação intramolecular.

**Esquema 22** - Retrossíntese proposta por Kuwahara para a preparação das enoquipodinas A-D (2004, 2005)



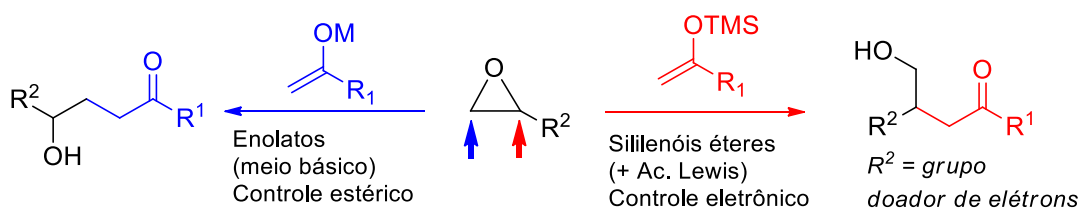
Destaca-se em outro estudo (Esquema 23), que o carbono quaternário da porção cuparenona foi construído pela adição de um alilsilano tetrasubstituído ao carbono menos impedido da epicloridrina sob a catálise com tetracloreto de titânio ( $\text{TiCl}_4$ ) (HODGSON et al., 2007).

**Esquema 23** - Síntese de uma cuparenona proposta por Hodson e colaboradores (2007)



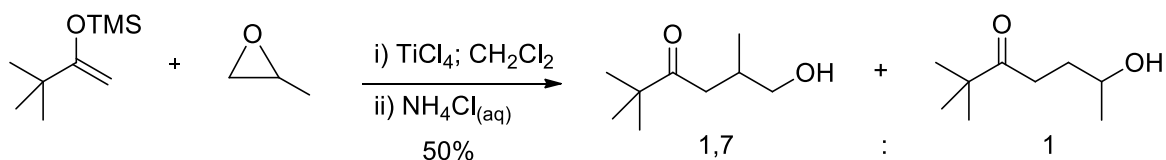
A utilização de enolatos de cetonas como nucleófilos nas reações de abertura de epóxidos tem sido empregada esporadicamente para a síntese de adutos do tipo homoaldol (CHINI et al., 1991; SCHREIBER, 1980; TAYLOR, 2000). Estas transformações são frequentemente acompanhadas por altas regioseletividades em favor do ataque do ânion ao carbono menos substituído do anel oxirânico, seguindo a tendência geral para o ataque de nucleófilos a estas substâncias. A mesma reação, porém empregando-se espécies enólicas neutras como nucleófilos para fornecer 4-hidroxicetonas com a regioquímica inversa, representa uma estratégia ainda menos explorada (HERNANDEZ-CERVANTES et al., 2014). (Esquema 24).

**Esquema 24** - Reações de abertura de epóxidos por espécies enólicas



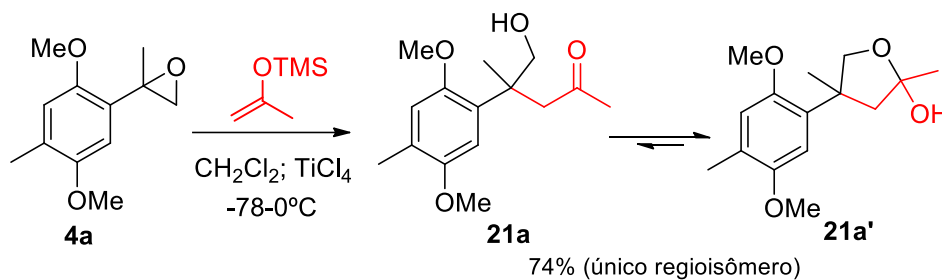
Lalic e colaboradores (LALIC et al., 2000, 2001) descreveram resultados sugestivos para a abertura de epóxidos alifáticos por silil enóis éteres quando o tetracloreto de titânio é utilizado como ácido de Lewis (Esquema 25). O acoplamento promovido com silil enol éteres e epóxidos foi utilizado como um método para a síntese de produtos de homoaldol.

**Esquema 25** - Estudo de abertura de epóxidos descrito por Lalic (2000, 2001)



Durante estudos no nosso grupo de pesquisa visando a síntese das enoquipodinas (NASCIMENTO, 2013), a abertura regioselectiva da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana pelo silil enol éter da acetona catalisada por  $\text{TiCl}_4$  forneceu o produto homoaldol **21a** na sua forma hemiacetal (21a') como único regioisômero em bons rendimentos e alta reprodutibilidade (Esquema 26).

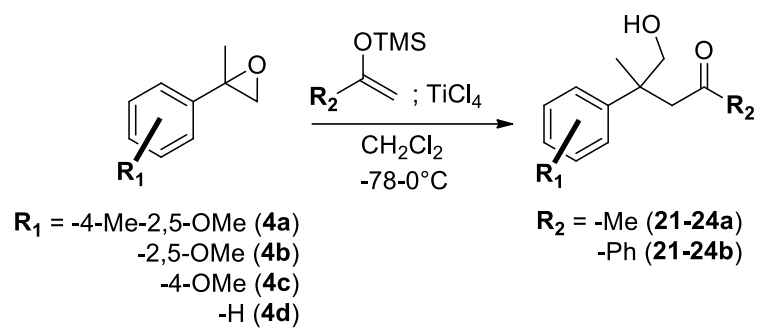
**Esquema 26** - Abertura regioselectiva da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (**4a**)



Motivados pelos resultados de abertura da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana (**4a**) pelo silil enol éter da acetona sob catalise ácida, propôs-se neste trabalho o mapeamento e o estudo da reatividade e da regioquímica desta metodologia, através de uma triagem de epóxidos aromáticos e silil enóis éteres de diferentes efeitos eletrônicos.

Para tanto, os epóxidos terminais do tipo  $\alpha$ -metilestirênicos sintetizados foram testados frente a reação de abertura por dois silil enol éteres, sob catálise por tetracloreto de titânio, nas mesmas condições otimizadas previamente no nosso grupo de pesquisa (NASCIMENTO, 2013) (Esquema 27).

**Esquema 27** - Avaliação do escopo da reação de abertura de epóxidos por silil enóis éteres catalisada por  $\text{TiCl}_4$



## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

- ✓ Avaliação da regioseletividade da metodologia de abertura de epóxidos por silil enóis éteres catalisada por ácido de Lewis e sua viabilidade para a síntese de sesquiterpenos naturais tipo cupareno.
- ✓ Síntese formal da enoquipodina A.

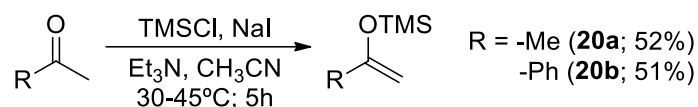
### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Mapeamento do escopo da metodologia de abertura de epóxidos por silil enóis éteres catalisada por tetracloreto de titânio através de uma triagem ampla de substratos similares.
- ✓ Avaliar o efeito de diferentes tendências stereoeletrônicas sobre a reatividade e a regioquímica dessa reação.

### 3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

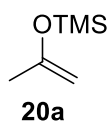
#### 3.1 REAÇÕES DE ABERTURA DE EPÓXIDO POR SILIL ENÓIS ÉTERES SOB CATÁLISE ÁCIDA

##### 3.1.1 Síntese De Silil Enóis Éteres



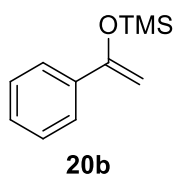
Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera inerte, foram adicionados trietilamina (10,31 mL; 74,4 mmol) e a cetona correspondente (60 mmol). A mistura foi agitada e aquecida a 30-35°C, então, o clorotrimetilsilano (9,4 g; 74,4 mmol) foi adicionado gota-a-gota por 15 minutos, com o auxílio de um funil de adição. Então, o sistema foi agitado a mesma temperatura por mais 30 minutos. Posteriormente, através de um funil de adição, uma solução de iodeto de sódio (11,1 g; 74,4 mmol) em acetonitrila (70 mL) foi adicionada ao sistema por 30 minutos. A mistura foi agitada por mais uma hora. Em seguida, o sistema foi aquecido a 40-45°C e continuou sob agitação por mais 2 horas. Por fim, a mistura foi resfriada a temperatura ambiente e 30 mL de hexano foram adicionados. Após isso, a mistura foi lavada com água gelada (60 mL) e extraída com hexano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada em evaporador rotativo. Para a purificação, os produtos brutos resultantes foram submetidos à destilação simples. Na purificação do produto **20a**, o mesmo foi recolhido na faixa de 80-84°C. Na destilação do produto **20b**, o mesmo foi obtido na fração final, pois apresenta alto ponto de ebulição (240°C).

**1-isopropeniloxi-trimetilsilano (20a):** IV (KBr;  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3113, 2961, 1652, 1634, 1443,



1374, 1279, 1253, 1046, 989, 899, 849, 756, 685. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz): 4,05 (2H; s); 1,77 (3H; s); 0,21 (9H; s).

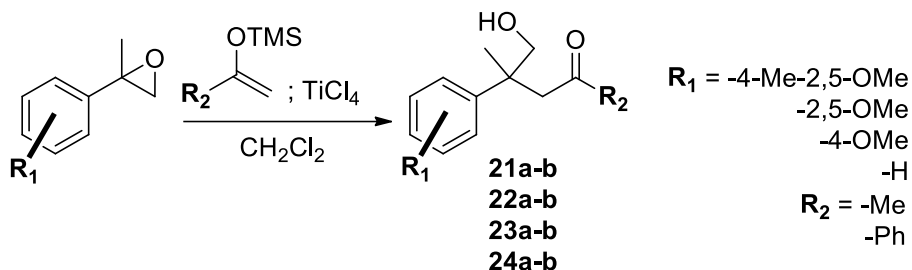
**(1-fenil-viniloxi)-trimetilsilano (20b):** IV (KBr;  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ ): 3121, 3084, 3055, 3027, 2961,



2897, 1685, 1618, 1577, 1491, 1361, 1315, 1308, 1265, 1253, 1111, 1074, 1006, 851, 773, 692. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz)  $\delta$  (ppm)  $J$  (Hz): 7,67-7,57 (2H; m); 7,40-7,26 (3H; m); 4,96 (1H, d,  $J$  1,6 Hz); 4,48 (1H, d,  $J$  1,6 Hz); 0,32 (9H, s). RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 100 MHz)  $\delta$

**(ppm):** 155,61;137,46; 128,16; 128,01; 125,16; 91,02; 0,04.

### 3.1.2 Reações De Abertura De Epóxidos Por Silil Enóis Éteres Catalisada Por $\text{TiCl}_4$



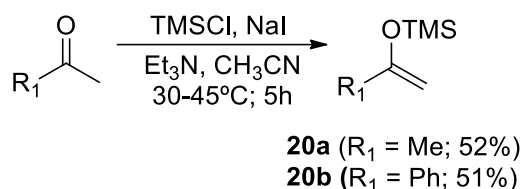
Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio, o epóxido correspondente (0,48 mmol) foi diluído em diclorometano seco (0,72 mL). A solução foi mantida sob agitação e atmosfera inerte. Posteriormente, a mistura foi colocada em banho de gelo seco em acetona ( $-78^\circ\text{C}$ ) e, após alguns minutos, o silil enol éter (0,48 mmol) foi adicionado lentamente. Por conseguinte, a solução de tetracloreto de titânio a  $1 \text{ mol.L}^{-1}$  (7,2 mL; 7,2 mmol) foi adicionada gota a gota à mistura. Posteriormente à 2 horas em banho de gelo seco em acetona, o mesmo foi substituído por um banho de gelo. Após a estabilização da temperatura a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ , foi adicionada água destilada ao balão reacional (10 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com diclorometano (2 x 15 mL), lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado (1 x 15 mL), seca com sulfato de sódio anidro e concentrada em evaporador rotativo. Os produtos brutos obtidos foram analisados por CG-EM.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 REAÇÕES DE ABERTURA DE EPÓXIDO POR SILIL ENÓIS ÉTERES SOB CATÁLISE ÁCIDA

Em virtude dos altos custos do produto comercial 1-isopropeniloxi-trimetilsilano (**20a**), utilizamos a metodologia proposta por Wang (1998) para sintetizá-lo. O procedimento reacional é simples, os reagentes utilizados são de fácil acesso e foi possível obter o produto reacional com 52% de rendimento (Esquema 28).

**Esquema 28** - Síntese dos silil enóis éteres



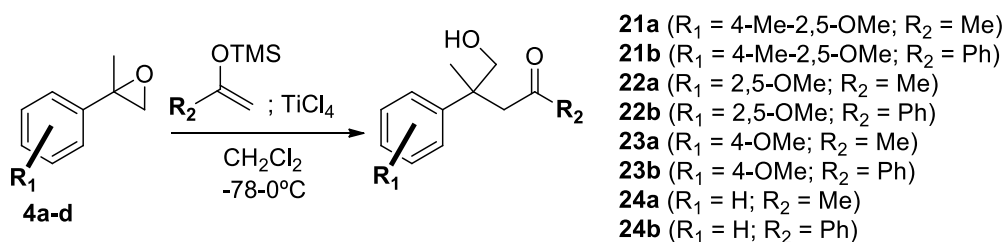
O espectro do produto **20a** na região do infravermelho apresentou uma banda pouco intensa em  $3113\text{ cm}^{-1}$  característica da ligação  $\text{sp}^2\text{ C-H}$ . A presença da olefina também pode ser confirmada com a presença de uma intensa banda em  $899\text{ cm}^{-1}$ . A ligação  $\text{Si-CH}_3$  é facilmente caracterizada pelas bandas fortes em  $1253\text{ cm}^{-1}$ ,  $849\text{ cm}^{-1}$  e  $756\text{ cm}^{-1}$ . A presença das três metilas ligadas ao átomo de silício é confirmada através do sinal de nove hidrogênios com deslocamento químico de  $\delta\ 0,21$  no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . A presença de um metileno em  $\delta\ 4,05$  e da metila em  $\delta\ 1,77$  foram evidenciadas através do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . A comparação destes dados com o espectro de IV e RMN de  $^1\text{H}$  descritos na literatura (Wang, 1998) confirmaram com sucesso a obtenção do produto desejado.

O tratamento do produto comercial acetofenona com cloreto de trimetilsilano e iodeto de sódio em acetonitrila em meio básico forneceu o produto **20b** em rendimentos moderados. A estrutura do produto **20b** foi comprovada por experimentos de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ . A presença das três metilas do grupo silil foram confirmadas através dos sinais em  $\delta_{\text{H}}\ 0,32$  (9H; s) e  $\delta_{\text{C}}\ 0,04$ . Os cinco hidrogênios aromáticos foram observados nos dois multipletos entre  $\delta\ 7,67\text{-}7,26$  no RMN de  $^1\text{H}$ . Os dois hidrogênios metilênicos foram evidenciados pelos dois dupletos de constante de acoplamento  $J\ 1,6\text{ Hz}$  em  $\delta_{\text{H}}\ 4,96$  e  $\delta_{\text{H}}\ 4,48$ .

A reação de abertura de epóxido empregando-se espécies enólicas neutras como nucleófilos para fornecer 4-hidroxicetonas, representa uma estratégia muito pouco explorada. A fim de explorar o escopo da regioselectividade desta metodologia e dando

continuidade nos estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa (NASCIMENTO, 2013), os epóxidos já obtidos para o planejamento de síntese das oxazolidinonas foram utilizados nos testes de reação de abertura de epóxidos aromáticos por silil enol éteres catalisada por  $\text{TiCl}_4$  (Esquema 29).

**Esquema 29** - Testes de reação de abertura de epóxidos aromáticos de por silil enol éteres catalisada por  $\text{TiCl}_4$



Os produtos brutos destes testes foram analisados por CG-EM (*vide anexo*) e mostraram a formação de um único regioisômero, todavia com a obtenção de uma grande quantidade de outros subprodutos, tais como produtos resultantes da dimerização do material de partida e isômeros de uma reação aldol dos produtos carbonilados de abertura com um segundo equivalente do silil enol éter da acetona.

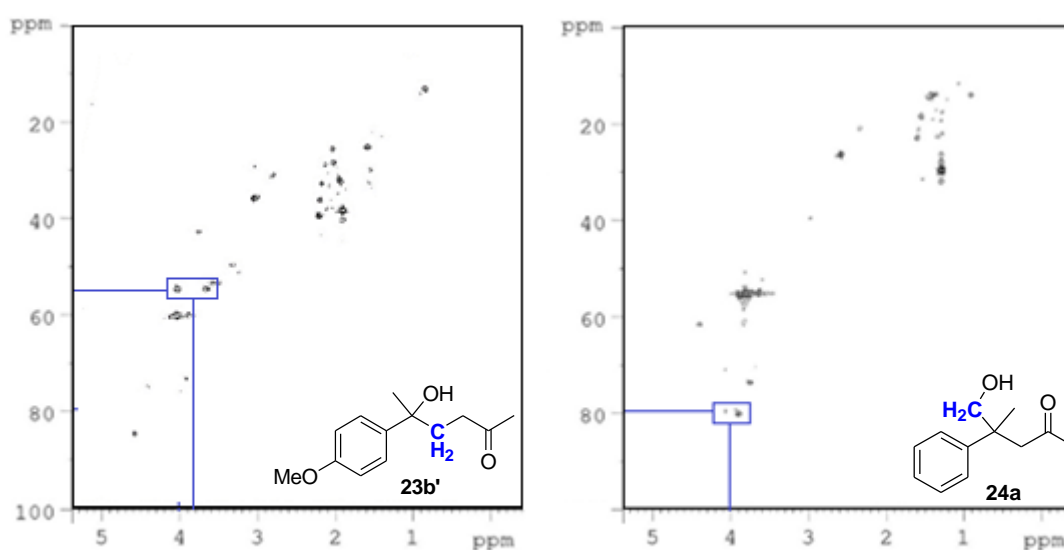
Além disso, nos deparamos com uma grande dificuldade de purificação destes produtos brutos. Foram realizadas tentativas de separação por cromatografia em coluna, cromatografia em placa preparativa e cromatografia líquida de alta eficiência, porém, sem sucesso. Acredita-se que isto ocorra em virtude, além da quantidade de produtos formados, ao equilíbrio dos produtos desejados na sua forma de hidroxicetona e sua forma hemicetálica, o que pode prejudicar a separação dos mesmos devido a sua mudança de polaridade entre uma forma e outra.

Devido a essas dificuldades cruciais de purificação, para investigar a presença do regioisômero desejado, decidimos fazer a análise dos produtos brutos por técnicas de RMN, como DEPT 135 e HSQC.

A correlação principal para a confirmação da formação do regioisômero formado pode observada no sinal no espectro de HSQC entre  $\delta_C$  80,99-70,10 e  $\delta_H$  4,56-3,52, referente ao metileno ligado a hidroxila primária da hidroxicetona. Em todas as análises dos produtos brutos por HSQC e DEPT 135, exceto para a reação de obtenção do produto **23b**, foram observados a presença desta correlação ou do metileno na região desejada, sugerindo assim a formação do regioisômero desejado.

Curiosamente, no espectro de HSQC para a reação do epóxido **4c** com o silil enol éter da acetofenona, não se observou a presença da correlação para o metileno ligado a hidroxila conforme o regioisômero desejado **23b'**. No espectro, em contrapartida há a presença de dois metilenos, um na correlação  $\delta_H$  3,21 e  $\delta_C$  49,00 (Figura 10). Assim, pode-se sugerir a presença do outro regioisômero proveniente do ataque do nucleófilo no carbono menos substituído.

**Figura 10** - Espectros de HSQC do produto **23b'** e **24a**  
(correlação dos metilenos em azul)

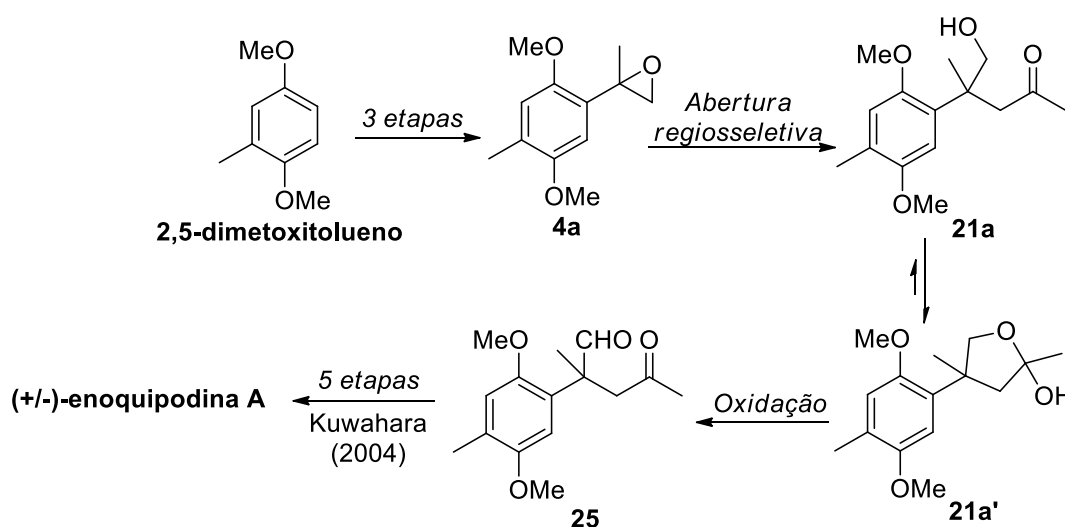


Embora os testes de abertura dos epóxidos tenham apresentado bons resultados relacionados à regioseletividade das reações, devido a formação de muitos produtos não desejados e à grande dificuldade purificação dos produtos brutos, conclui-se que as condições reacionais da metodologia de abertura do epóxido **4a** pelo silil enol éter da acetona, otimizada anteriormente no nosso grupo de pesquisa, não é aplicável para o silil enol éter derivado da acetofenona e para epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos menos grupos doadores de elétrons. Diante destes resultados e da identificação de sinais de RMN que poderiam ser utilizados como marcadores dos adutos regioisoméricos de abertura, a quantificação dos produtos através do monitoramento do produto bruto por técnicas de RMN de  $^1H$  e experimentos 2D parece ser uma alternativa viável. Outra alternativa, seria a avaliação individual para cada metodologia, através de mudanças brandas nas condições reacionais para cada substrato, avaliando fatores como a influência da temperatura e número de equivalentes dos reagentes utilizados.

## 4.2 SÍNTESE FORMAL DA ENOQUIPODINA A

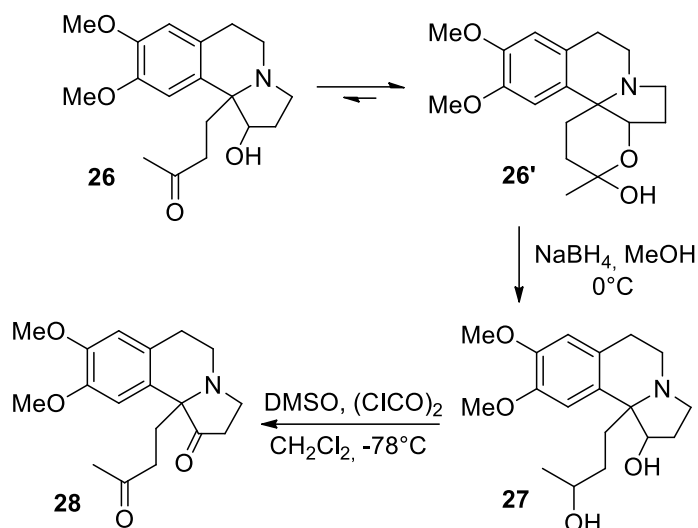
Em virtude dos bons resultados obtidos em trabalhos anteriores no nosso grupo de pesquisa para a abertura regioseletiva do epóxido **4a** em meio ácido (NASCIMENTO, 2013; NASCIMENTO et al, 2018) e baseando-nos nos estudos descritos por Kuwahara e Saito (2004) para a síntese da enoquipodina A, idealizamos uma rota sintética alternativa para preparação do intermediário chave **25** partindo do 2,5-dimetoxitolueno (Esquema 30).

**Esquema 30** - Síntese formal da enoquipodina A proposta por Nascimento (2013)



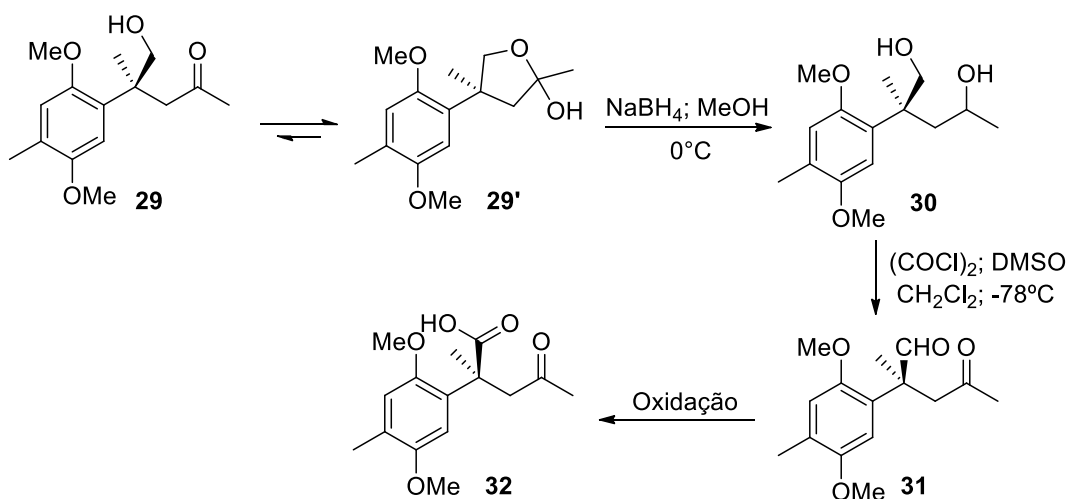
Assim, com a obtenção do produto **21a**, foram realizados alguns testes de reações de oxidação para a obtenção do aldeído **25** com diversos agentes oxidantes como PCC-alumina, TEMPO e IBX, bem como foram utilizadas metodologias clássicas como Dess-Martin e Swern. Embora uma ampla gama de protocolos de oxidação tenha sido utilizada, as análises dos produtos brutos por CG-EM não mostraram a formação do produto **25**, sendo observada a presença do material de partida **21a** e outros vários subprodutos. Atribuímos o insucesso destes teste ao equilíbrio químico dos produtos **21a/21a'** estar deslocado predominantemente na formação do hemicetal **21a'**, impossibilitando a oxidação do álcool primário.

Wasserman e Amici (1989), também enfrentaram problemas na conversão direta do hemicetal **26'** para o composto dicarbonilado **28**. Assim, acrescentaram uma etapa de redução com boroidreto de sódio em metanol, resultando no diol **27**, que foi então oxidado pelo protocolo de Swern para produzir a dicetona desejada **28**.



Os estudos preconizados por Wasserman e Amici (1989) foram aplicados em outro trabalho realizado no nosso grupo de pesquisa para a redução do hemicetal enantiomericamente enriquecido **29'** e sua posterior oxidação na sua forma para a obtenção do produto **31** (NASCIMENTO, 2016). Embora nesse trabalho tenha sido realizado somente um teste com uma pequena quantidade de **29a'**, que dificultou a purificação dos produtos obtidos, a análise por CG-EM do produto bruto da reação de oxidação mostrou o consumo total de material de partida. Foram observados cinco picos no cromatograma e nenhum deles apresentou o pico do íon molecular ou fragmentos compatíveis com o produto desejado. Um destes picos, obtido com 21% da área do cromatograma, apresentou o pico do íon molecular em 280 m/e, equivalente a massa do ácido carboxílico **32**, proveniente da oxidação do grupo formila do composto **31**, evidenciando que houve a formação do aldeído desejado, seguida por uma oxidação posterior às condições reacionais da metodologia de Swern, que pode ser atribuída pela reação com o oxigênio do ar na manipulação do produto.

**Esquema 31** – Obtenção do composto **32** proposta por Nascimento (2016)



## 5 CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Os métodos espectrométricos e espectroscópicos utilizados no estudo da reação de abertura destes epóxidos sob catálise por  $\text{TiCl}_4$  com silil enóis éteres, sugerem a formação do regioisômero esperado de acordo com um controle eletrônico. No entanto, o produto de abertura foi acompanhado por uma grande quantidade de produtos laterais conforme verificado por CG-EM. Todas tentativas de purificação com cromatográfica foram realizadas sem sucesso, demonstrando limitações para a quantificação dos produtos de abertura e, portanto comprometendo a investigação do curso regioquímico desta metodologia. Diante destes resultados, conclui-se que as condições reacionais da metodologia de abertura do epóxido altamente ativado **4a** pelo silil enol éter da acetona, otimizada anteriormente no nosso grupo de pesquisa, não é aplicável para o silil enol éter derivado da acetofenona e para epóxidos  $\alpha$ -metilestirênicos com menos grupos doadores de elétrons no anel aromático.

O insucesso das reações de oxidação direta do hemicetal **21a'** bem como os resultados obtidos por Nascimento (2016) pela reação de redução do hemicetal **29'** seguida pela oxidação para obtenção do intermediário **31** sugerem a viabilidade da rota sintética para a síntese formal da enoquipodina A na sua forma racêmica, quando aplicada na redução de **21a'** seguida pela oxidação do diol formado para a obtenção do intermediário **25**.

## 6 REFERÊNCIAS

- CHINI, M. et al. Synthesis of  $\alpha,\beta$ -hydroxy ketones by LiClO<sub>4</sub>-catalyzed addition of lithium enolates to 1,2-Epoxides. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 51, p. 7583–7586, 1991.
- HERNANDEZ-CERVANTES, C. et al. Addition of Allylsilanes and Silyl Enol Ethers to Small Oxygenated Rings: New Tools for Organic Synthesis. **Current Organic Chemistry**, v. 18, n. 5, p. 525–546, 2014.
- HODGSON D. M. et al. Intramolecular Cyclopropanation of Unsaturated Terminal Epoxides and Chlorohydrins. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 129, p. 4456–4462, 2007.
- ISHIKAWA, N. K. et al. Antimicrobial Cuparene-Type Sesquiterpenes, Enokipodins C and D, from a Mycelial Culture of *Flammulina velutipes*. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 7, p. 932–934, 2001.
- ISHIKAWA, N. K. et al. Highly oxidized cuparene-type sesquiterpenes from a mycelial culture of *Flammulina velutipes*. **Phytochemistry**, v. 54, n. 8, p. 777–782, 2000.
- ISHIKAWA, N. K. et al. Production of enokipodins A, B, C, and D: a new group of antimicrobial metabolites from mycelial culture of *Flammulina velutipes*. **Mycoscience**, v. 46, p. 39–45, 2005.
- KUWAHARA, S.; SAITO, M. Enantioselective total synthesis of enokipodins A–D. **Tetrahedron Letters**, v. 45, p. 5047–5049, 2004.
- KUWAHARA, S.; SAITO, M. Enantioselective Total Synthesis of Enokipodins A–D, Antimicrobial Sesquiterpenes Produced by the Mushroom, *Flammulina velutipes*. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 69, n. 2, p. 374–381, 2005.
- LALIC, G. et al. Alkylation of carbonyl compounds in the TiCl<sub>4</sub>-promoted reaction of trimethylsilyl enol ethers with ethylene oxide. **Tetrahedron Letters**, v. 41, p. 763–766, 2000.
- LALIC, G. et al. Alkylation of carbonyl compounds in the TiCl<sub>4</sub>-promoted reaction of trimethylsilylenol ethers with epoxides. **Tetrahedron**, v. 57, p. 583–591, 2001.
- MELO, M. R. Et al. Influence of *Flammulina velutipes* mycelia culture conditions on antimicrobial metabolite production. **Mycoscience**, v. 50, p. 78–81, 2009.
- NASCIMENTO, C. B. **Construção de centro quaternário benzílico via abertura regioseletiva da 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-2-metiloxirana sob catálise ácida: uma estratégia para a síntese da enoquipodina A**. 2013. Dissertação de mestrado. Departamento de Química, Universidade Estadual de Londrina, Londrina.
- NASCIMENTO C. B.; MACEDO Jr., F. C. Sínteses totais das enoquipodinas. **Química Nova**, v. 37, n. 8, p. 1377–1381, 2014.
- NASCIMENTO C. B. et al. Synthetic approach towards cuparene-type sesquiterpenes via highly regioselective epoxide opening under acid catalysis. **Monatshefte für Chemie**. No prelo.

NASCIMENTO, F. C. **Abertura regioselectiva e estereoespecífica de epóxidos por sililenol éter: um estudo visando a síntese assimétrica da enoquipodina A**. 2016. Dissertação de mestrado. Departamento de Química, Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

SCHREIBER, S. L. Fragmentation reactions of  $\alpha$ -alkoxy hydroperoxides and application to the synthesis of the macrolide (+-)-recifeiolide. **Journal Of The American Chemical Society**, v. 102, n. 19, p. 6163–6165, 1980.

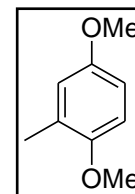
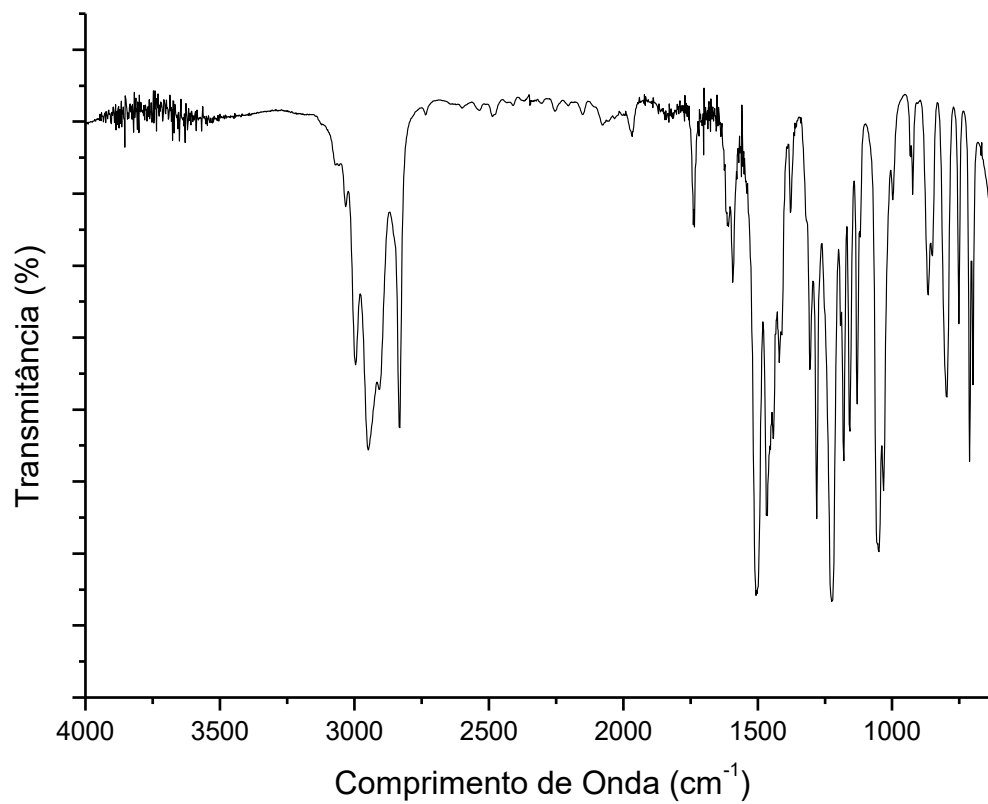
TAYLOR, S. K. Reactions of epoxides with ester, ketone and amide enolates. **Tetrahedron**, v. 56, n. 9, p. 1149–1163, 2000.

WANG, H.; NG, T. B.; OOI, V. E. C. Lectins from mushrooms. **Mycological Research**, v. 102, p. 897-906, 1998.

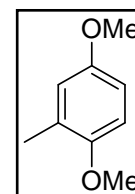
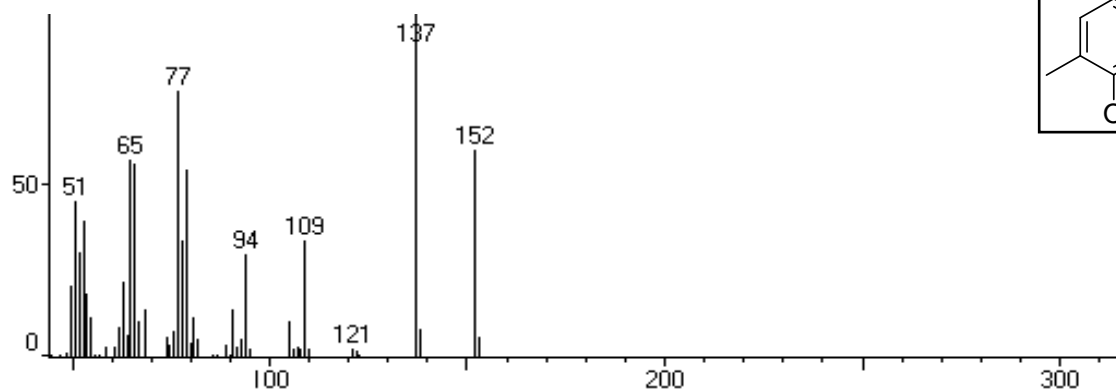
WASSERMAN, H. H.; AMICI, R. M. The Chemistry of Vicinal Tricarbonyls. A Total Synthesis of (&)-3-Demethoxyerythratidinone. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 54, p. 5843-5844, 1989.

## ANEXO

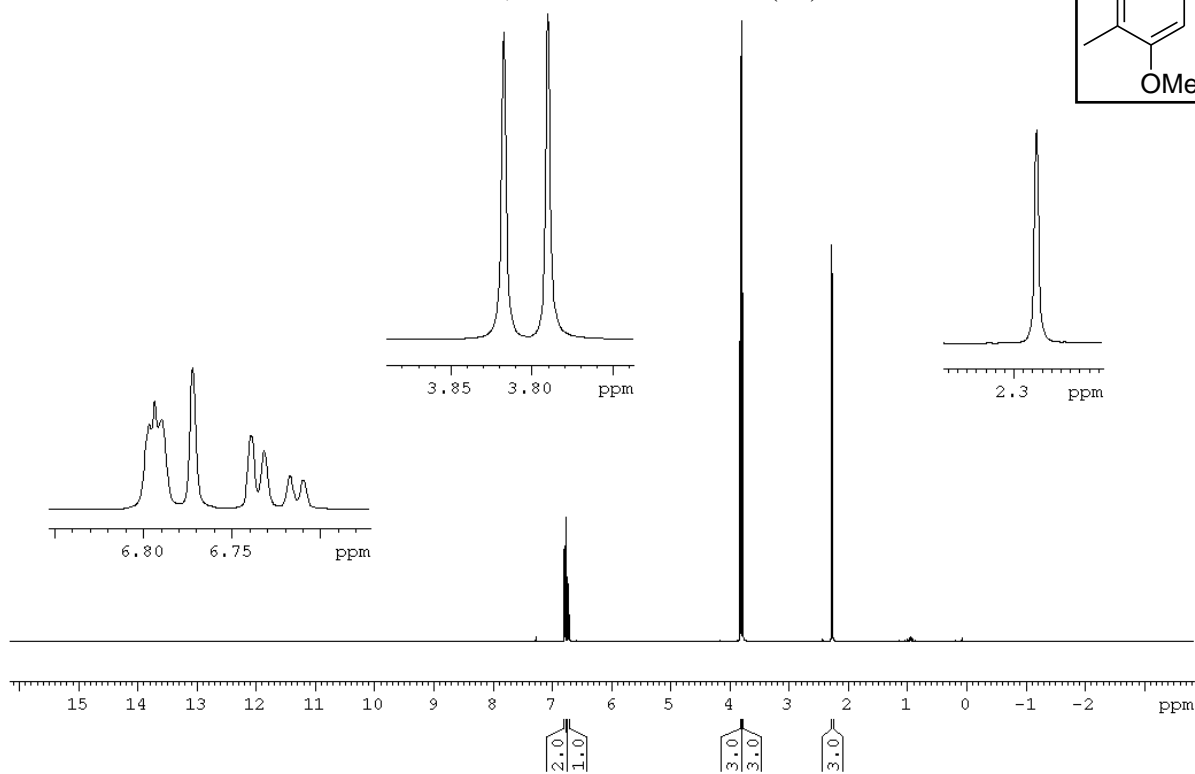
**Figura 11** - Espectro na região do infravermelho do 2-metil-1,4-dimetoxibenzeno (**1a**)



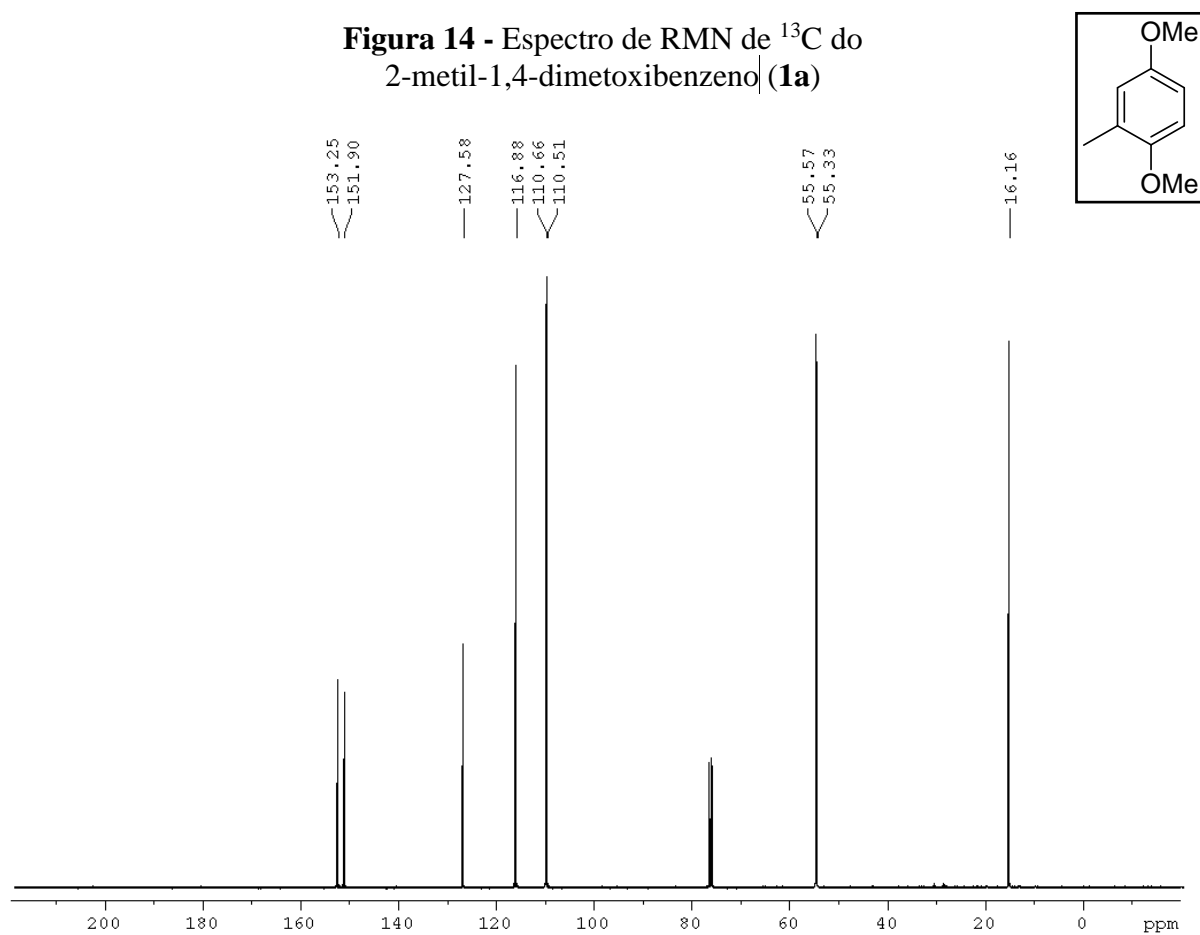
**Figura 12** - Espectro de massas do 2-metil-1,4-dimetoxibenzeno (**1a**)



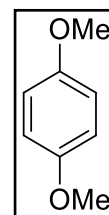
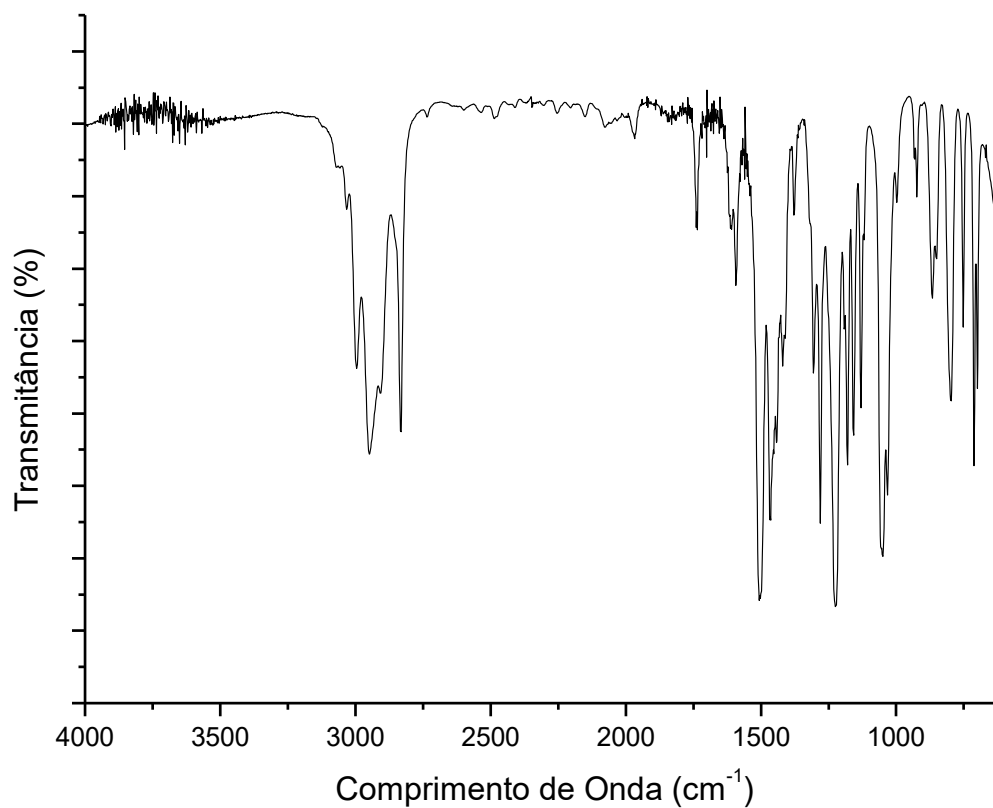
**Figura 13** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-metil-1,4-dimetoxibenzeno (**1a**)



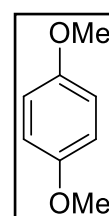
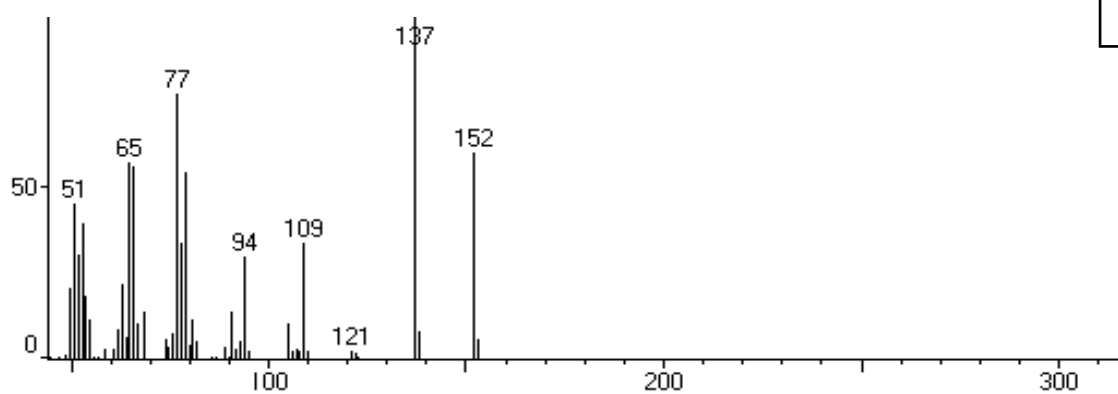
**Figura 14** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-metil-1,4-dimetoxibenzeno (**1a**)

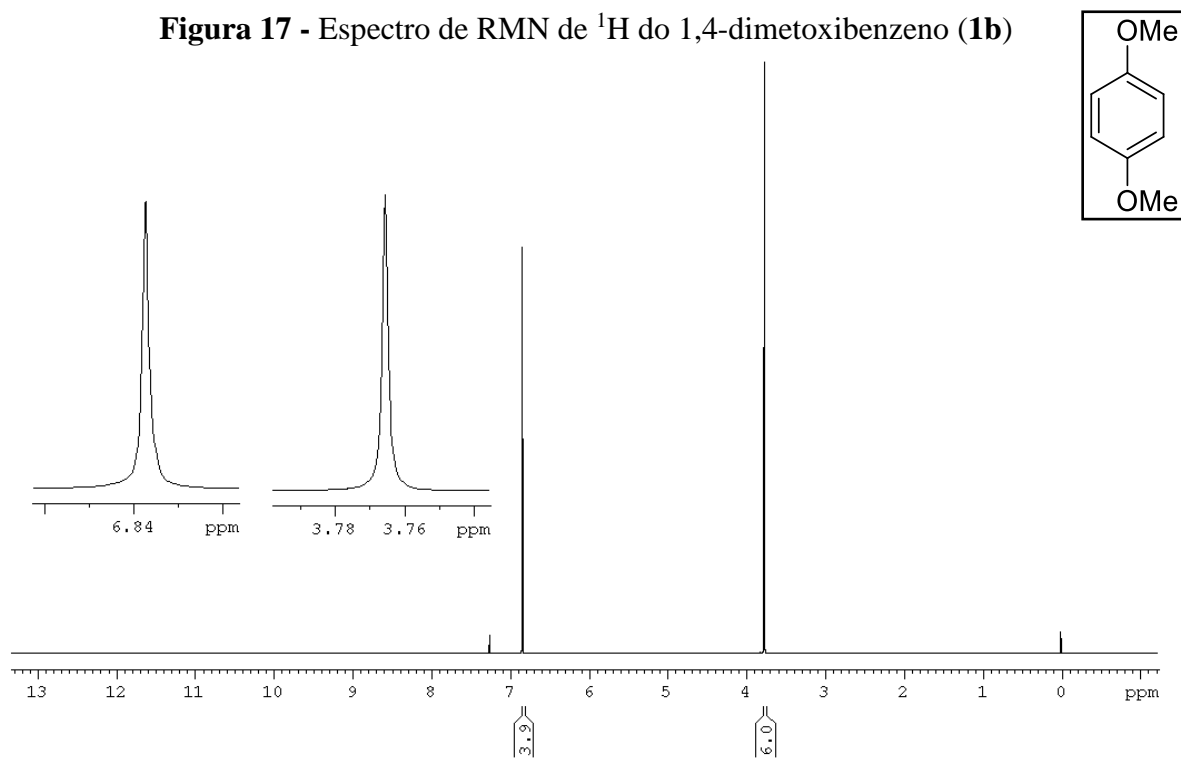
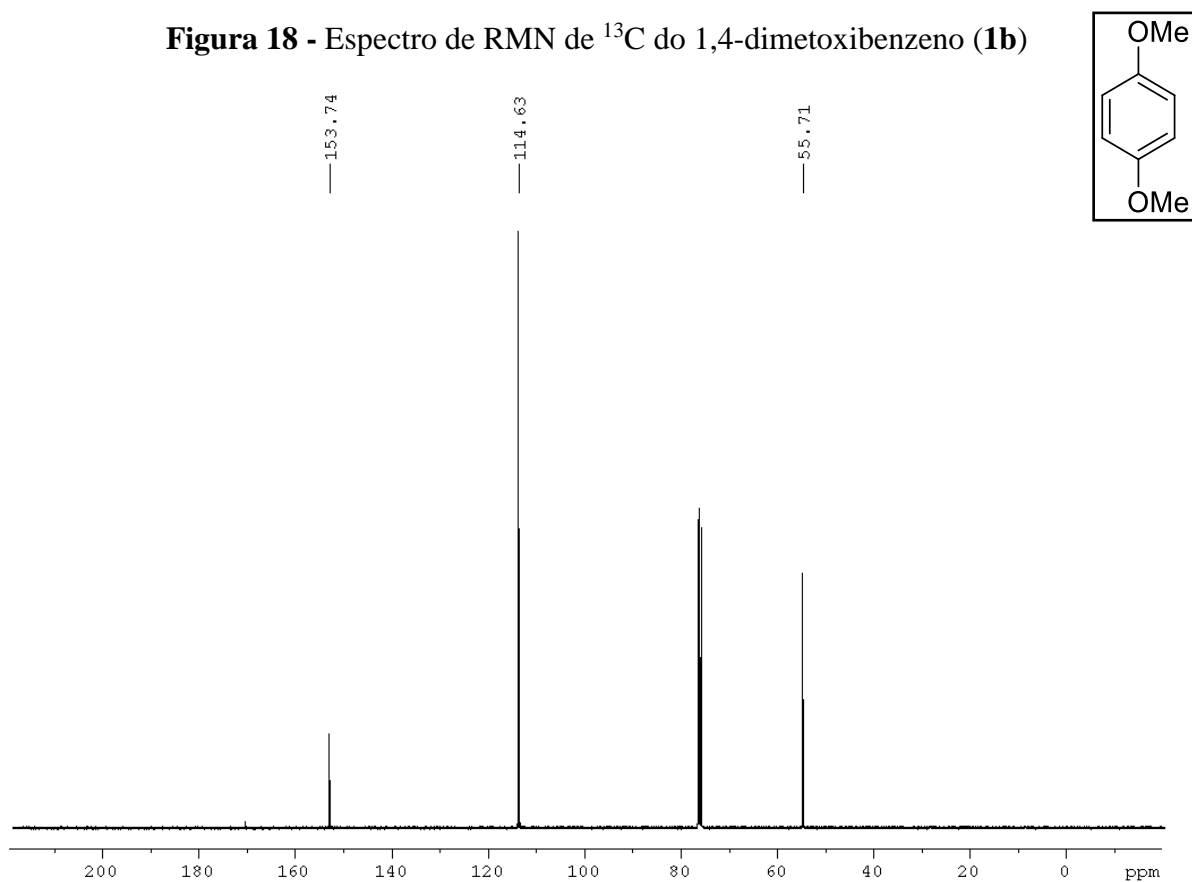


**Figura 15** - Espectro na região do infravermelho do 1,4-dimetoxibenzeno (**1b**)

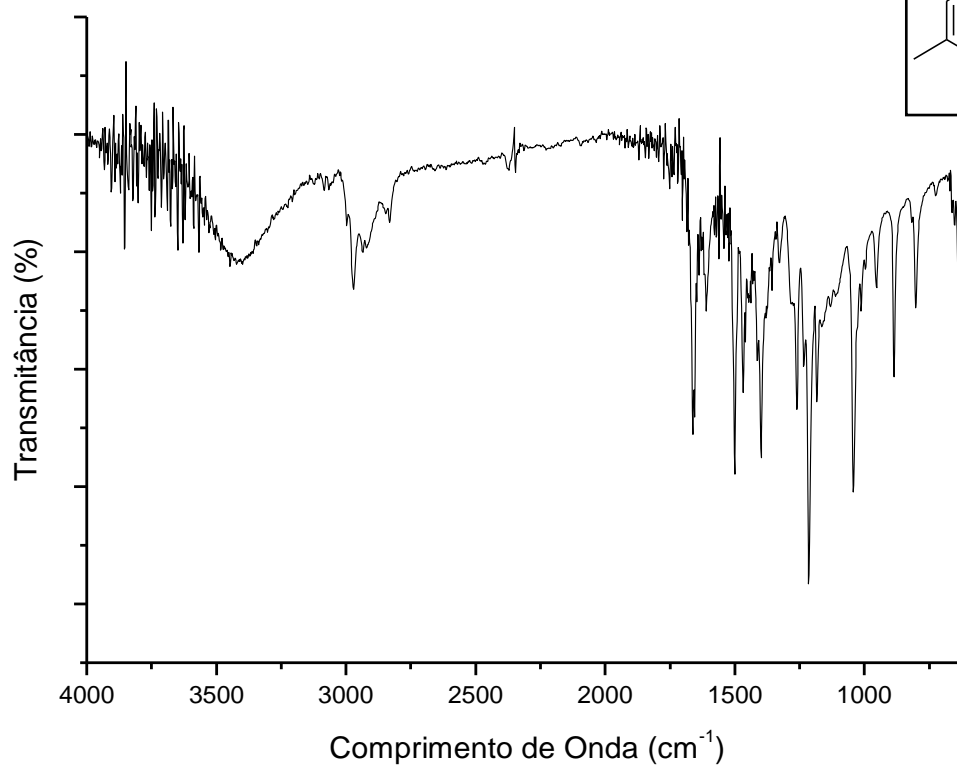


**Figura 16** - Espectro de massas do 1,4-dimetoxibenzeno (**1b**)

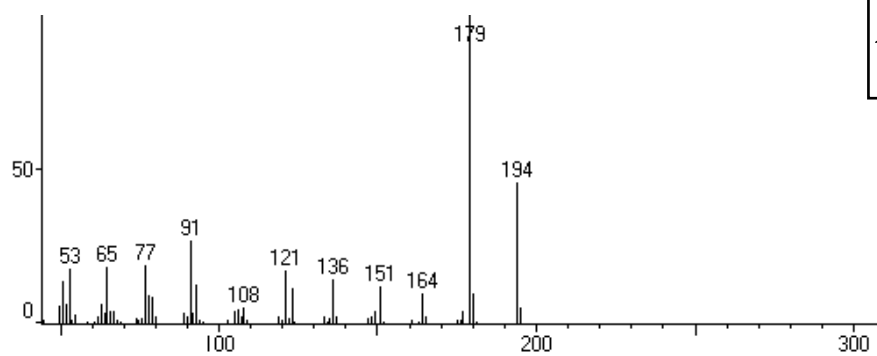


**Figura 17 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1,4-dimetoxibenzeno (**1b**)****Figura 18 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1,4-dimetoxibenzeno (**1b**)**

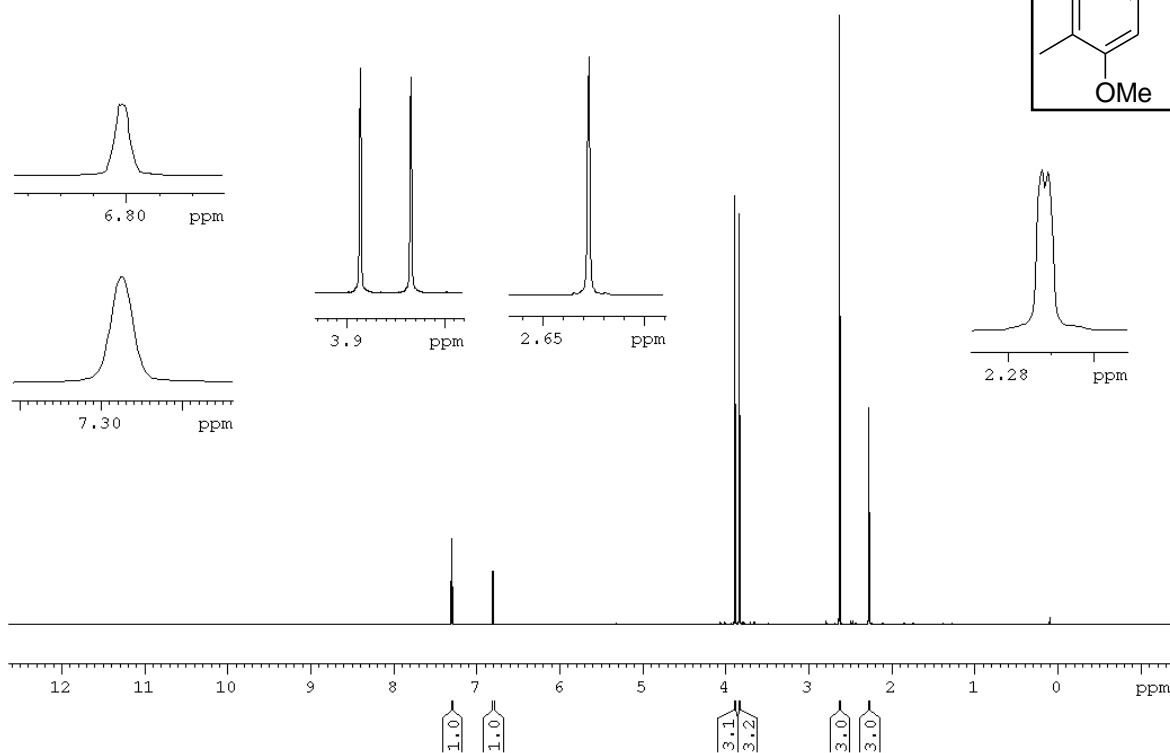
**Figura 19** - Espectro na região do infravermelho da 4-metil-2,5-dimetoxi-acetofenona (**2a**)



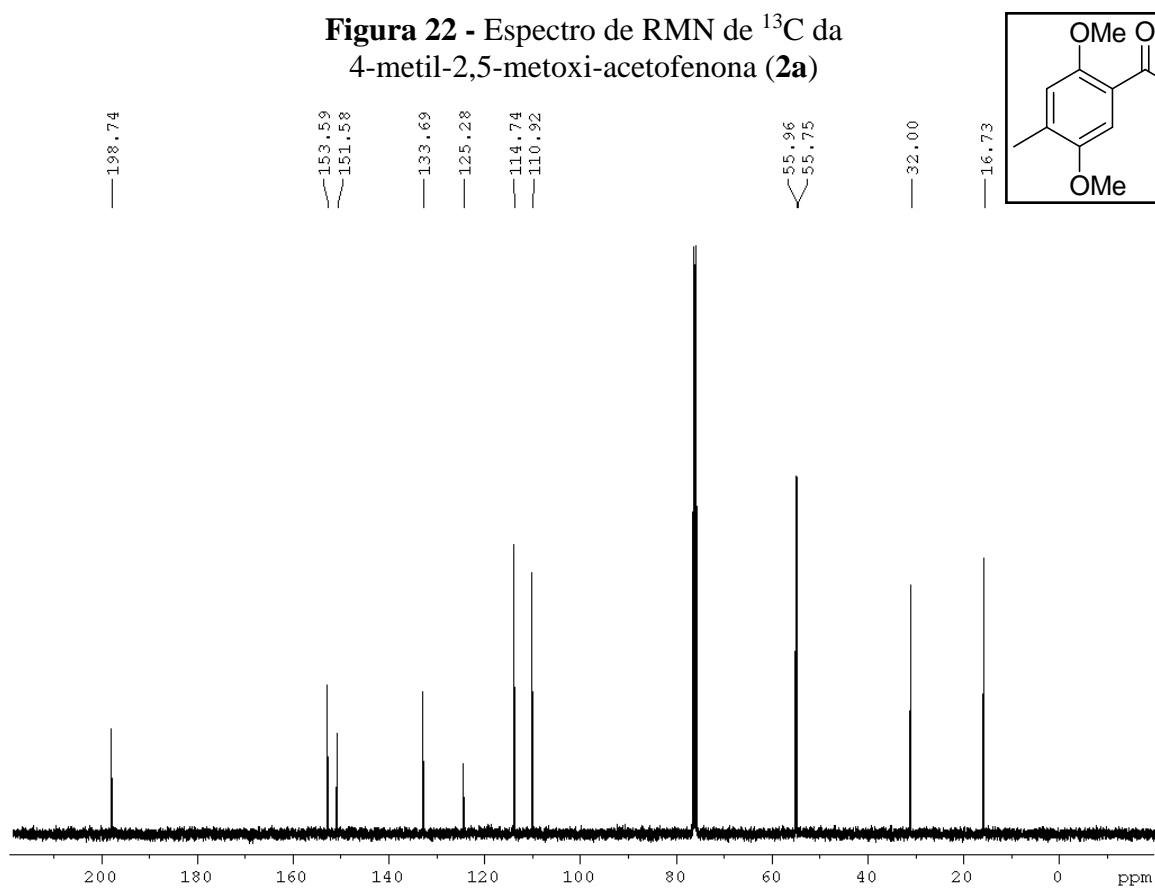
**Figura 20** - Espectro de massas da 4-metil-2,5-dimetoxi-acetofenona (**2a**)



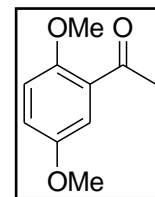
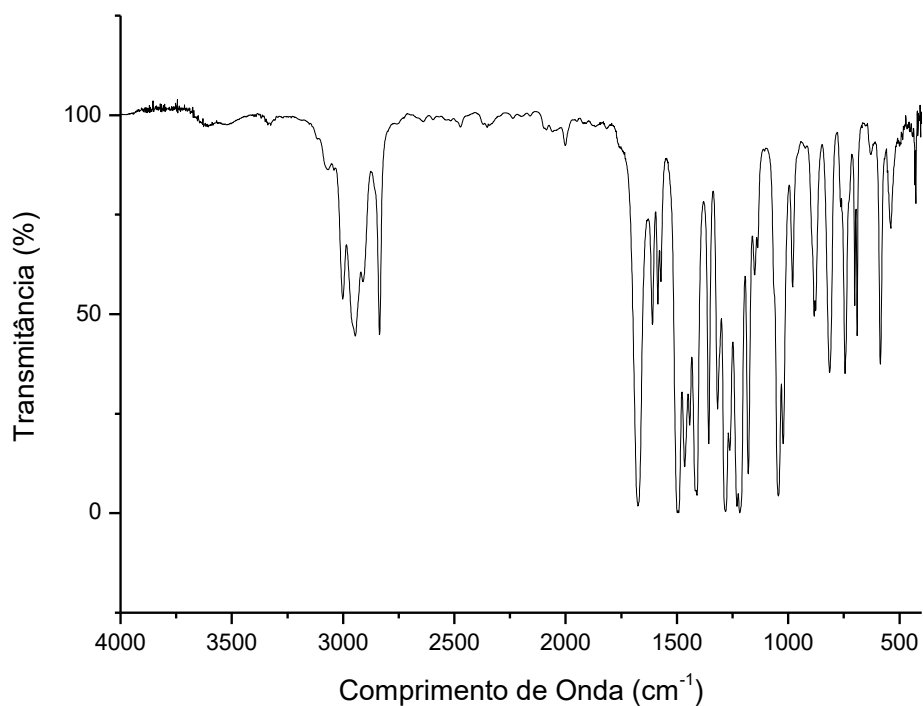
**Figura 21** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 4-metil-2,5-dimetoxi-acetofenona (**2a**)



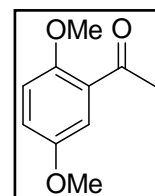
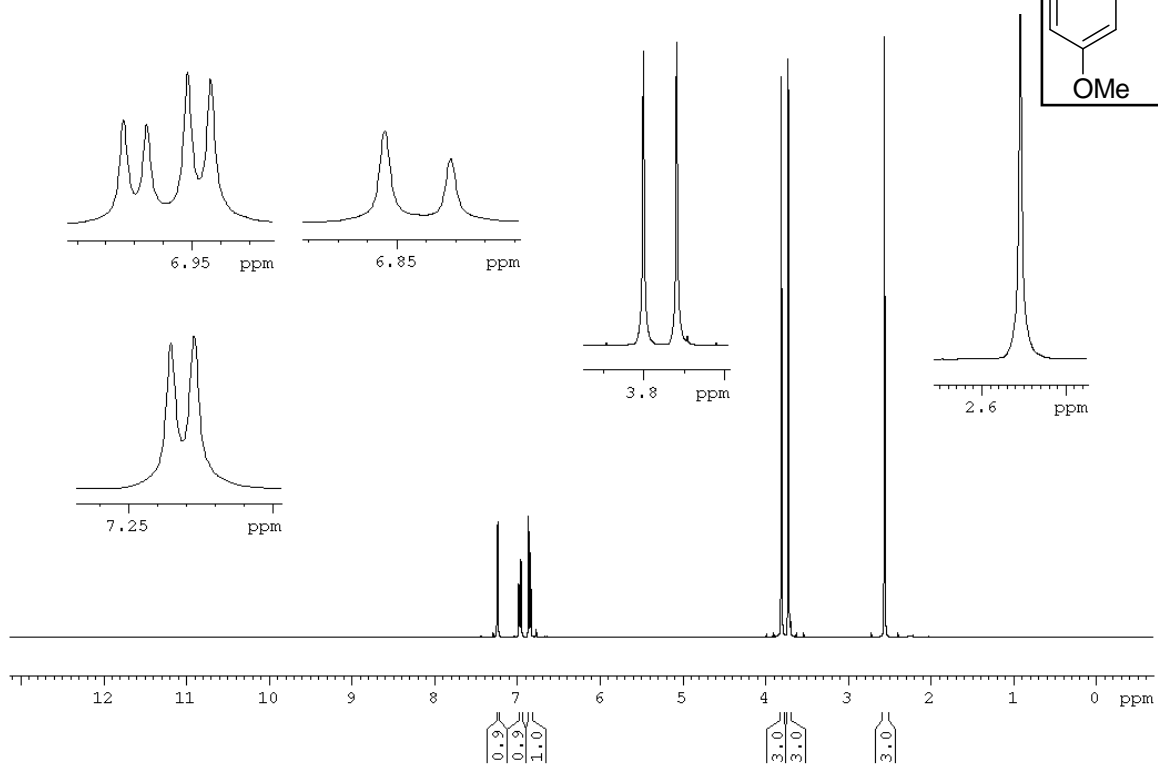
**Figura 22** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 4-metil-2,5-metoxi-acetofenona (**2a**)



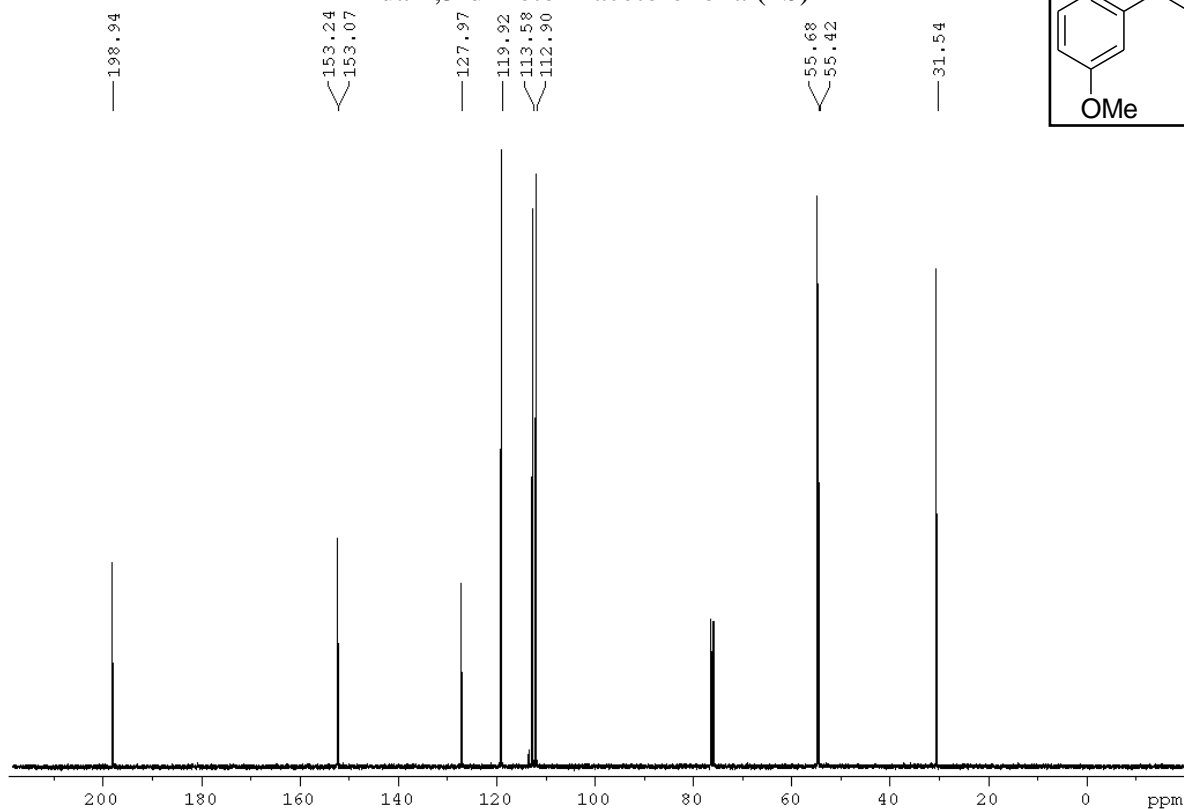
**Figura 23** - Espectro na região do infravermelho do 1,4-dimetoxi-benzeno (**2b**)



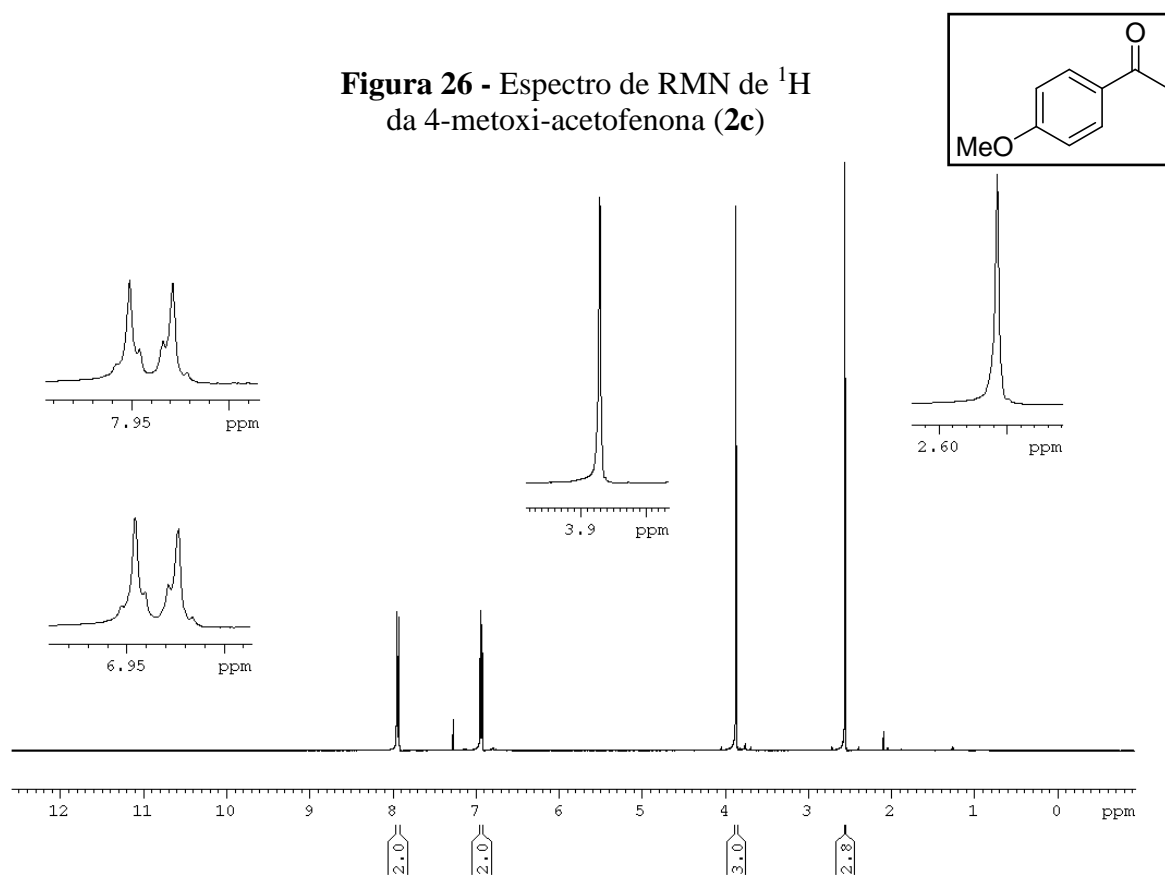
**Figura 24** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 2,5-dimetoxi-acetofenona (**2b**)



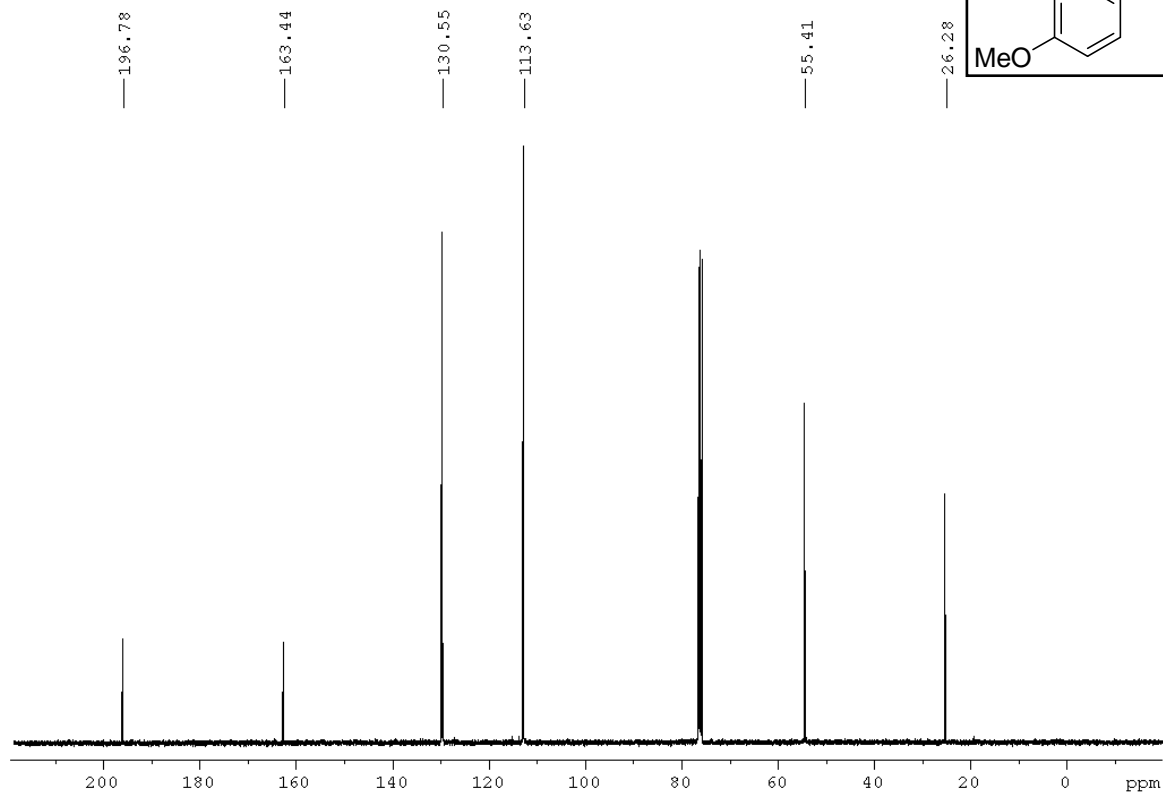
**Figura 25** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
da 2,5-dimetoxi-acetofenona (**2b**)



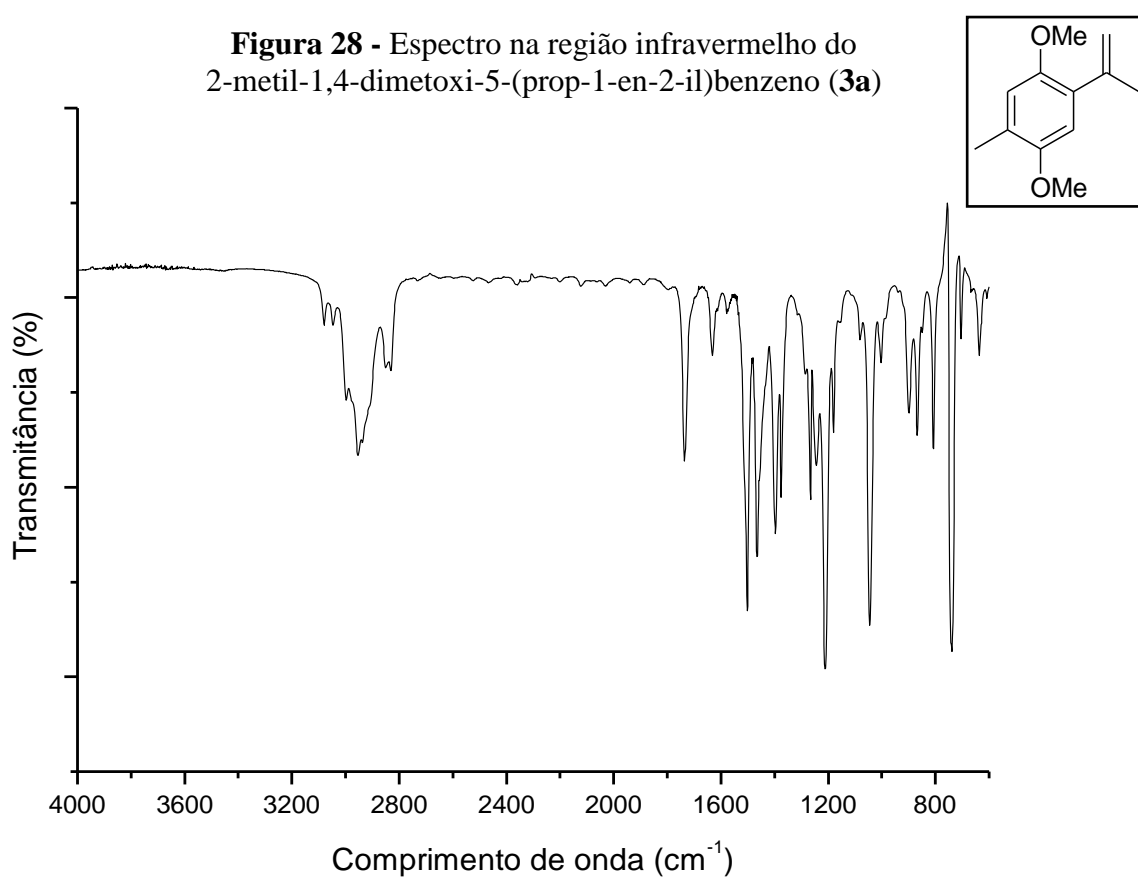
**Figura 26** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
da 4-metoxi-acetofenona (**2c**)



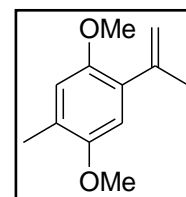
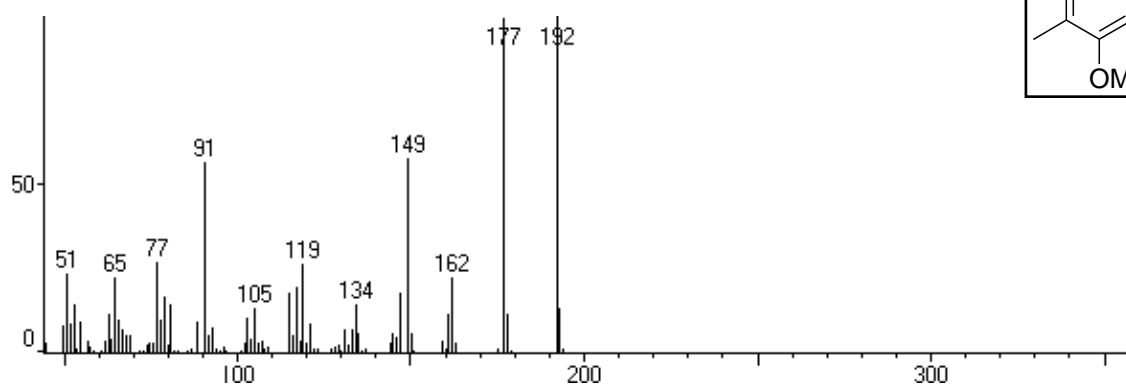
**Figura 27** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
da 4-metoxi-acetofenona (**2c**)



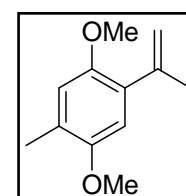
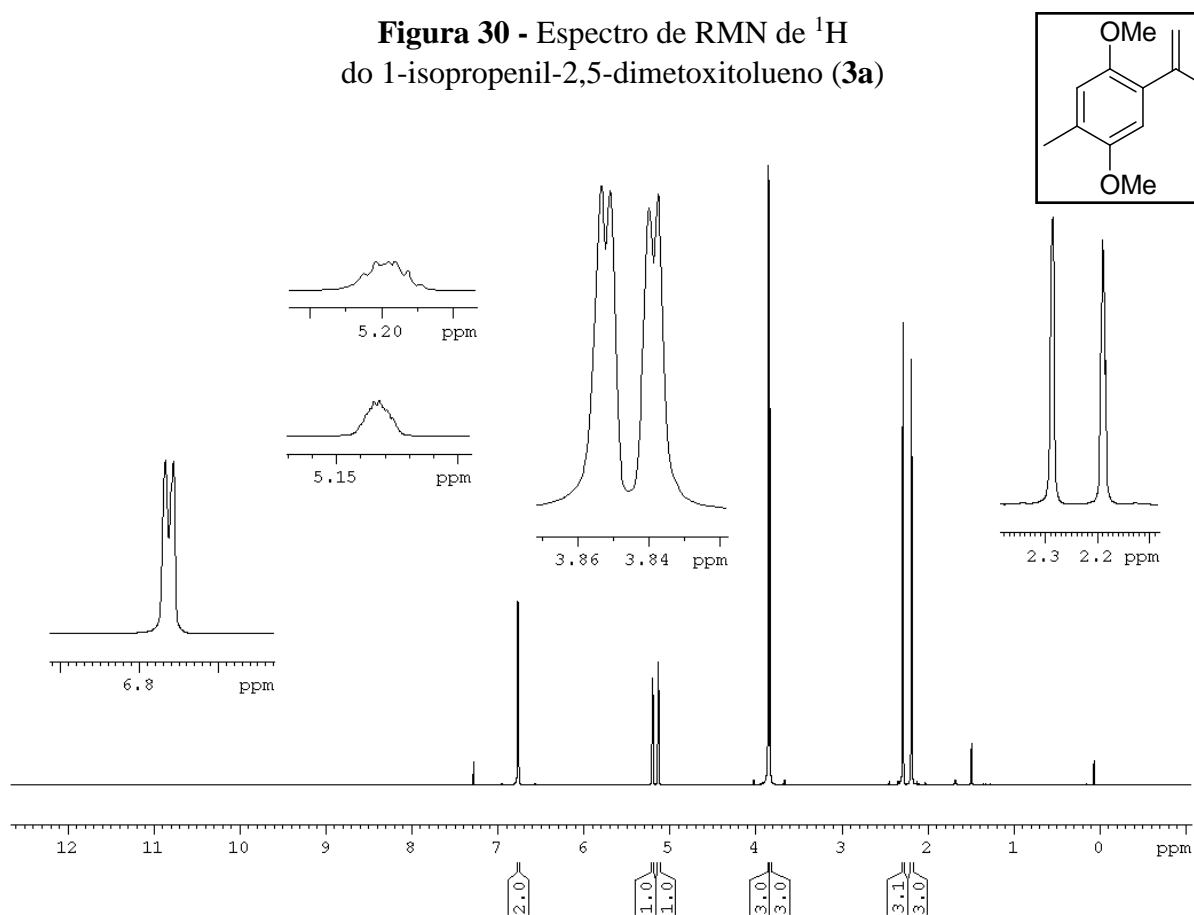
**Figura 28** - Espectro na região infravermelho do  
2-metil-1,4-dimetoxi-5-(prop-1-en-2-il)benzeno (**3a**)



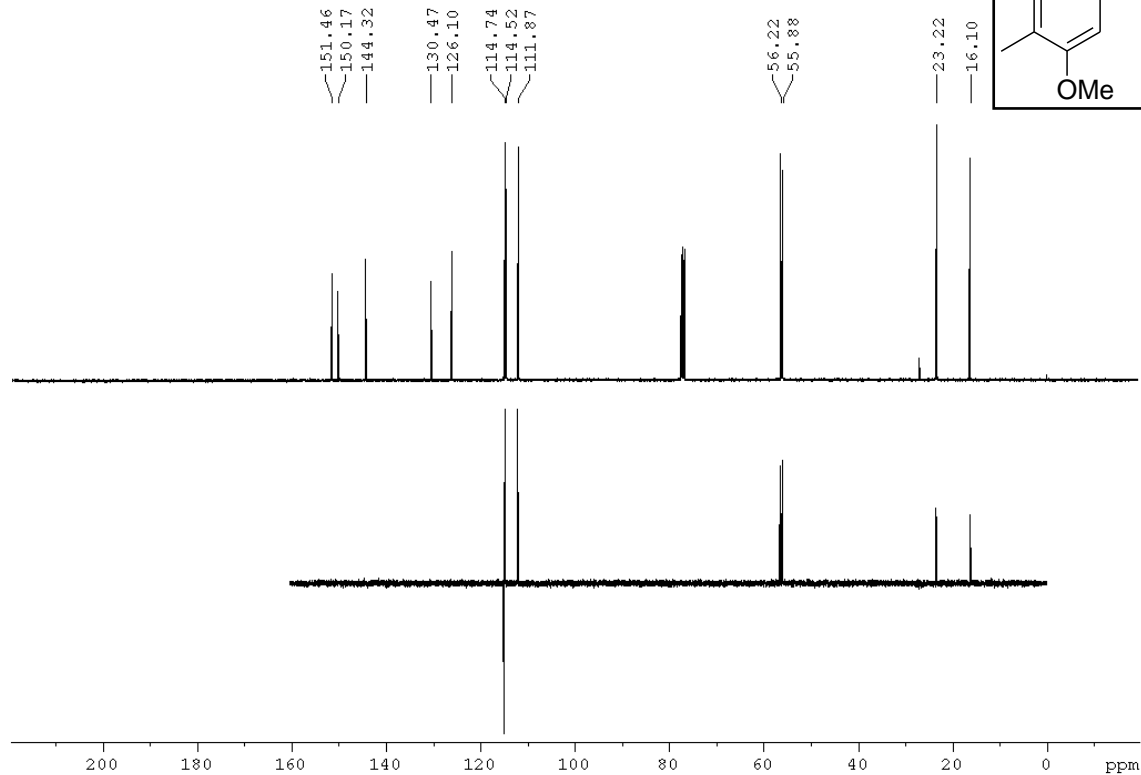
**Figura 29** - Espectro de massas do 1-isopropenil-2,5-dimetoxitolueno (**3a**)



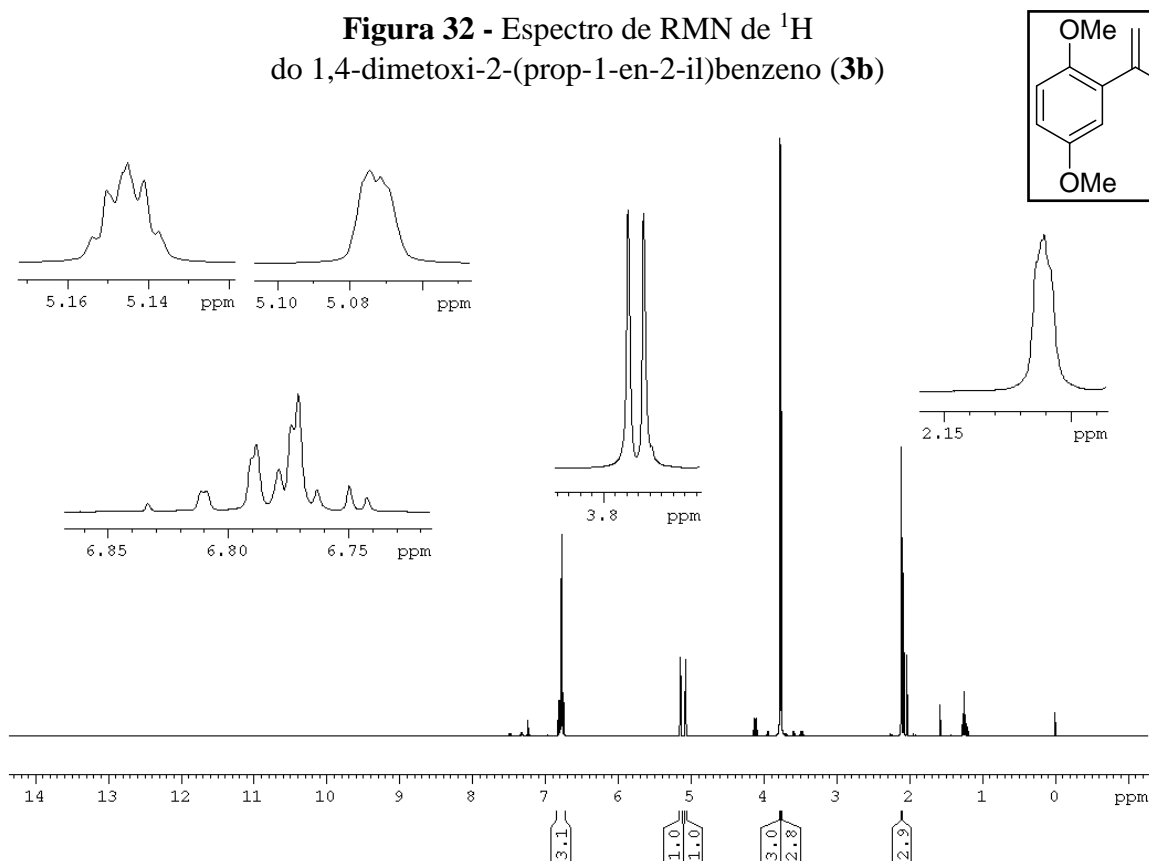
**Figura 30** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-isopropenil-2,5-dimetoxitolueno (**3a**)



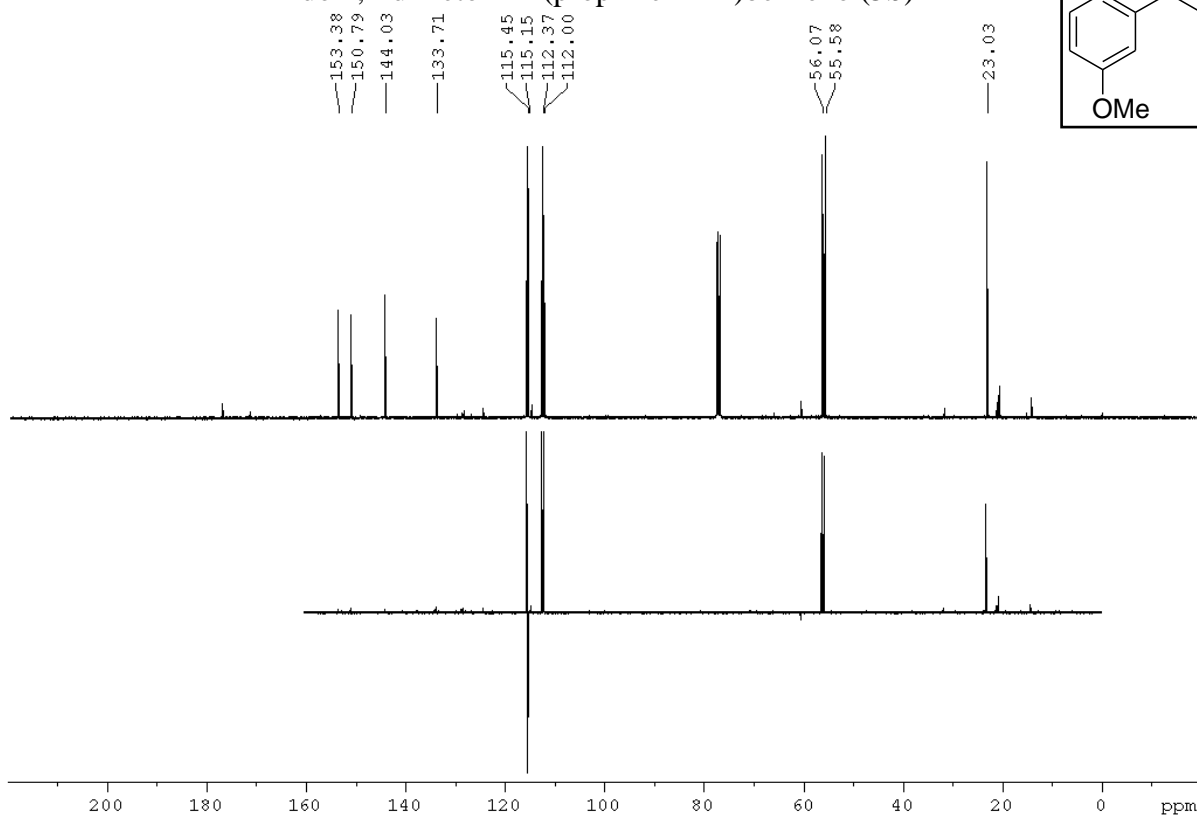
**Figura 31** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
do 1-isopropenil-2,5-dimetoxitolueno (**3a**)



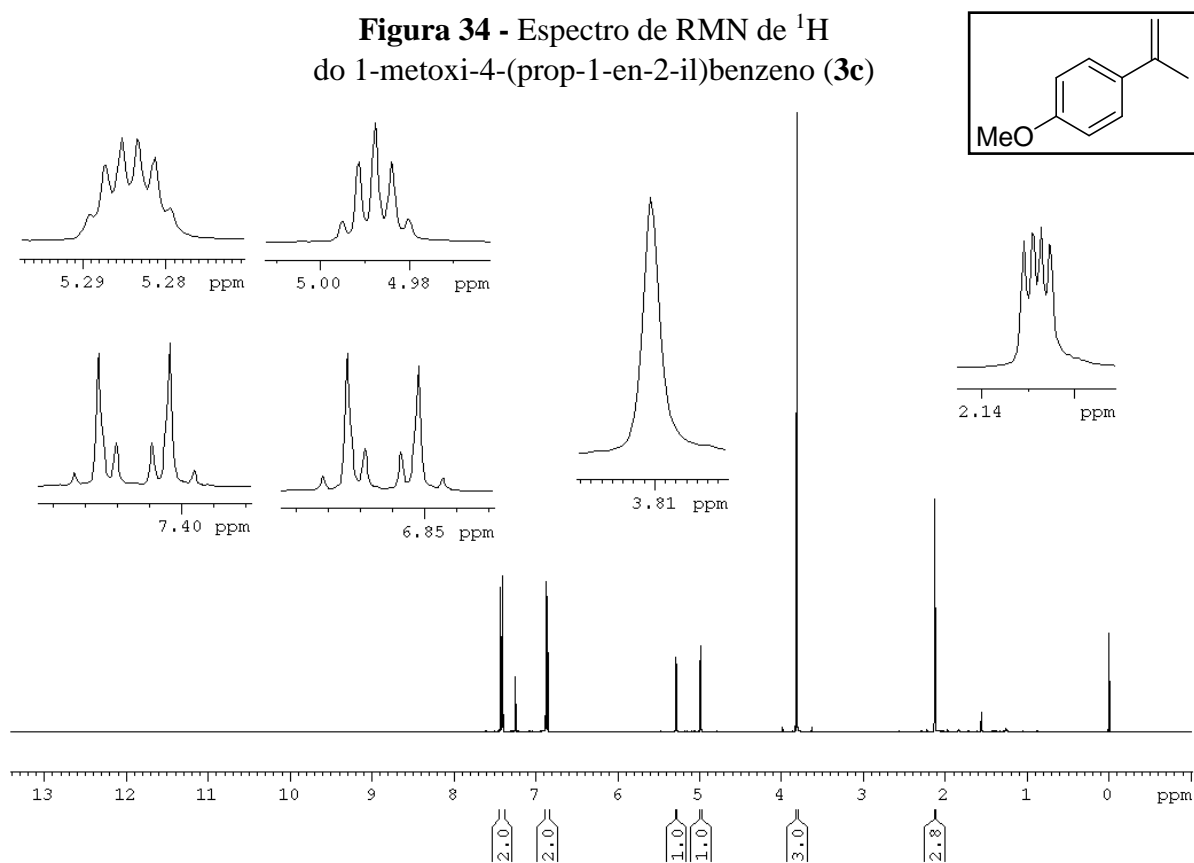
**Figura 32** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
do 1,4-dimetoxi-2-(prop-1-en-2-il)benzeno (**3b**)



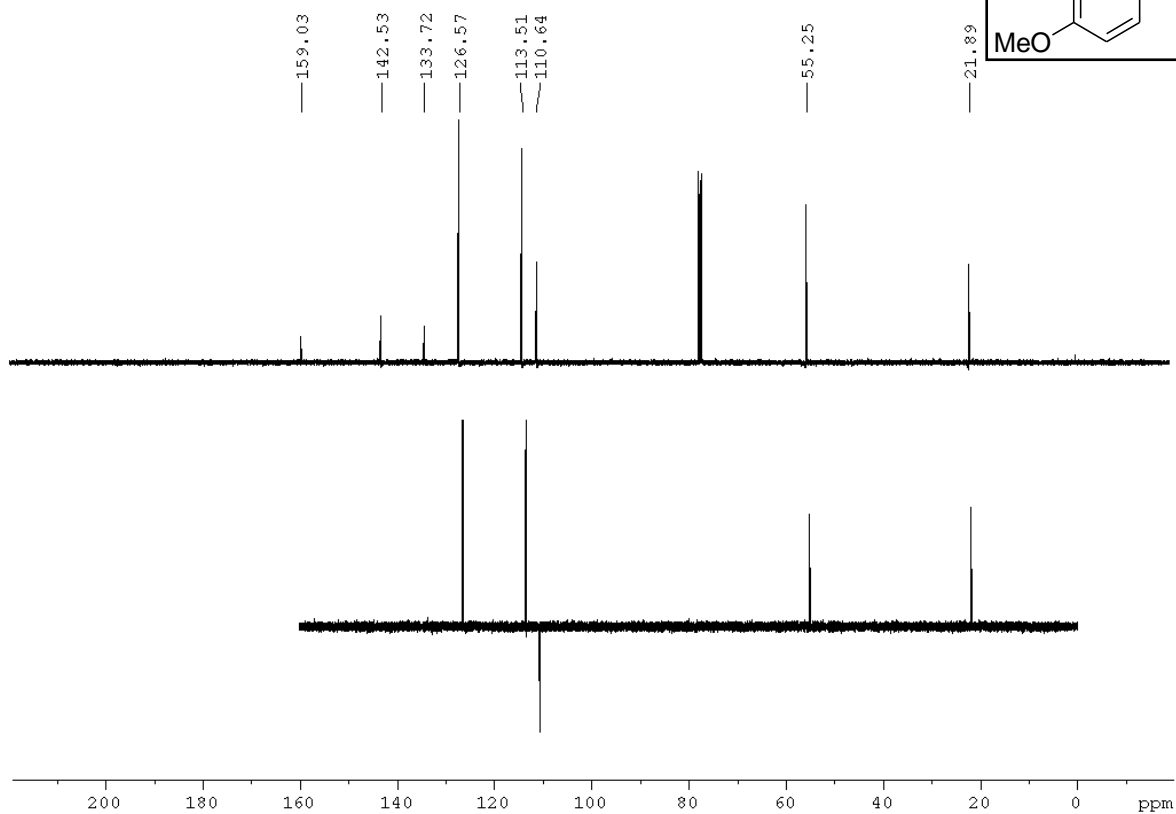
**Figura 33** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
do 1,4-dimetoxi-2-(prop-1-en-2-il)benzeno (**3b**)



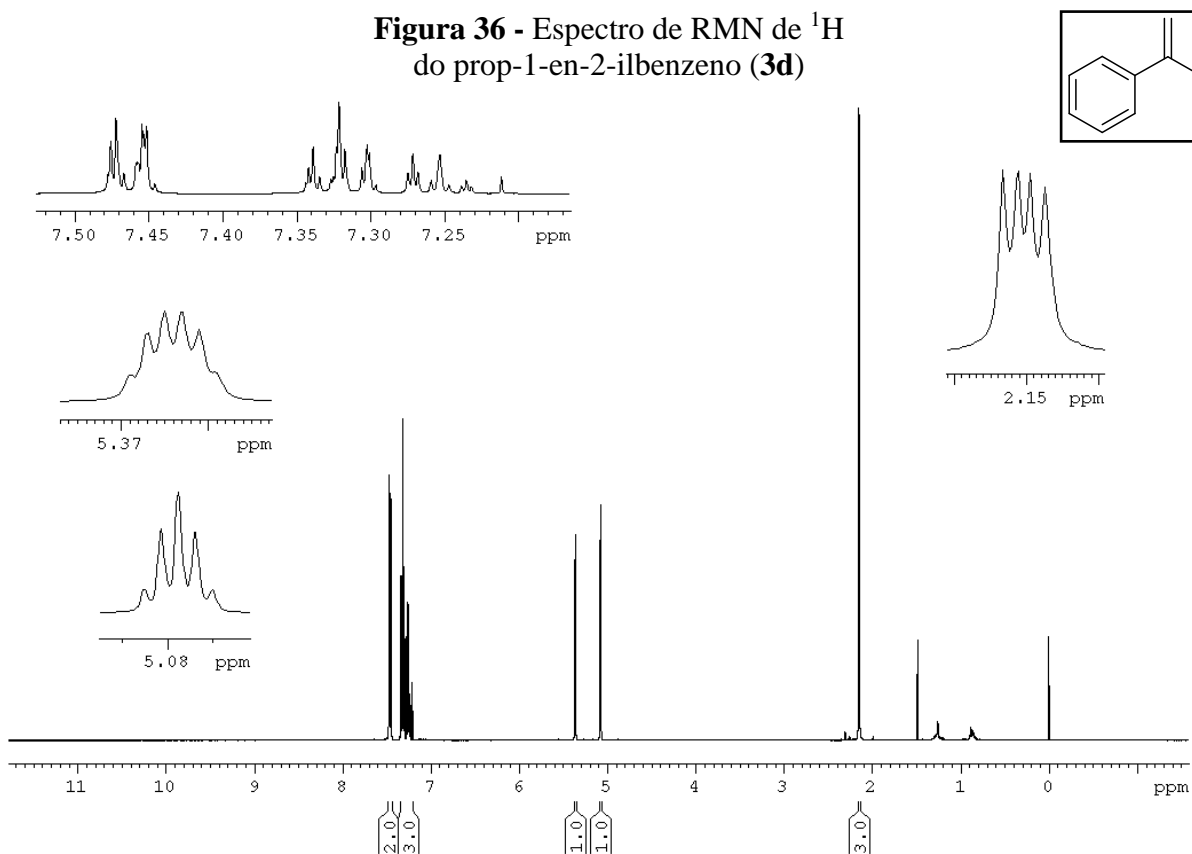
**Figura 34** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
do 1-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)benzeno (**3c**)



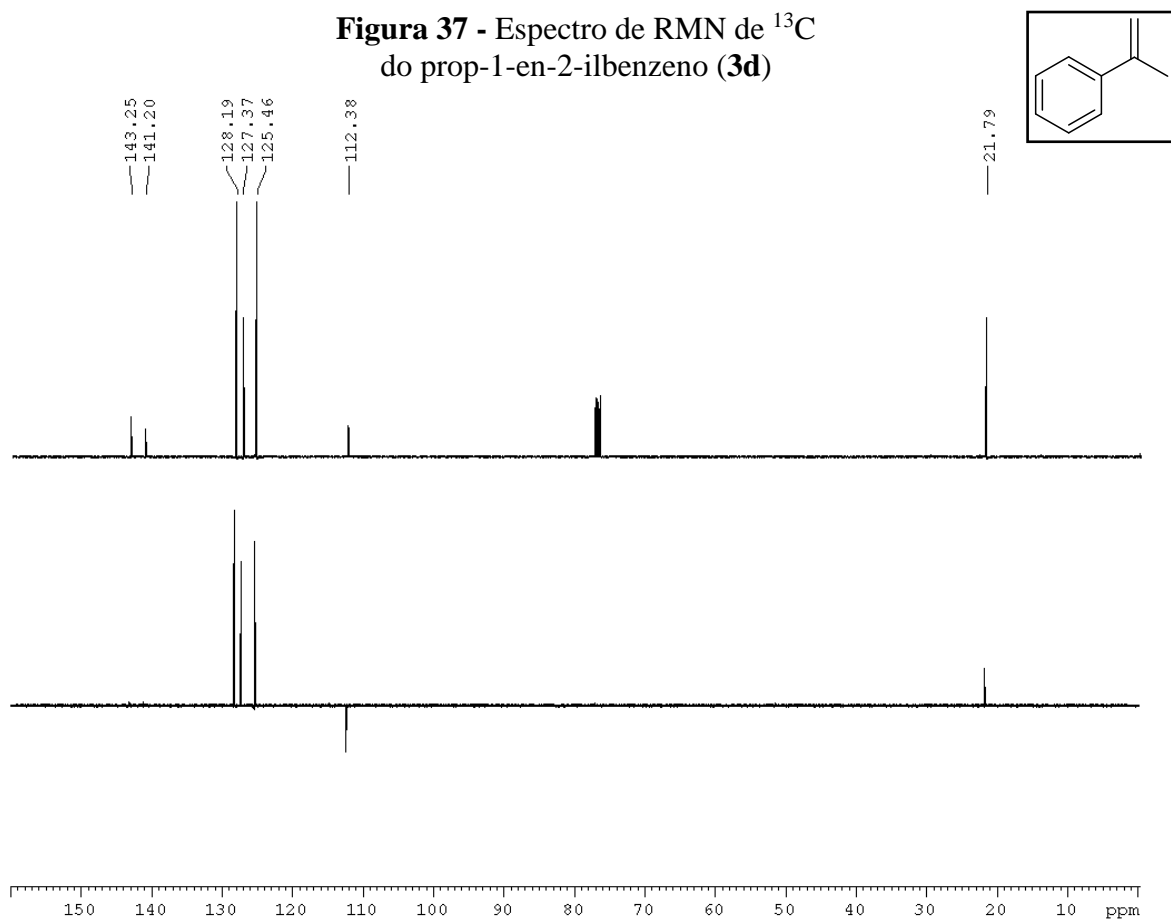
**Figura 35** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
do 1-metoxi-4-(prop-1-en-2-il)benzeno (**3c**)



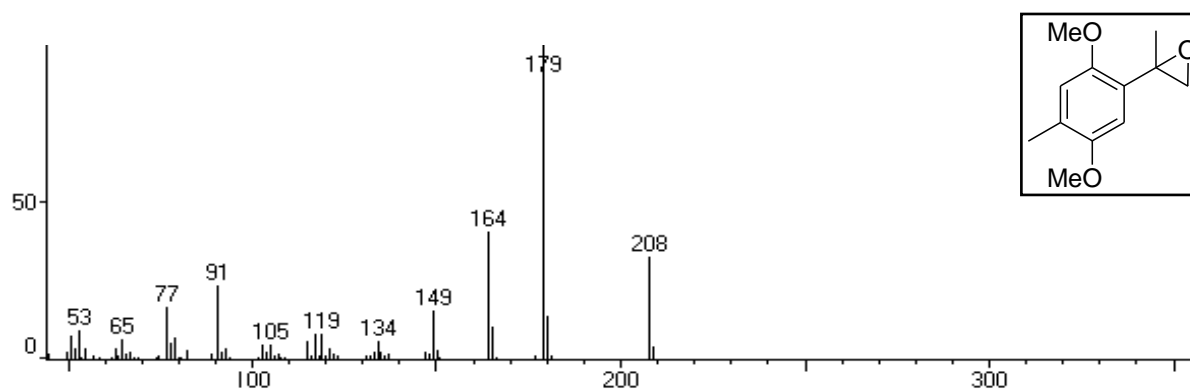
**Figura 36** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
do prop-1-en-2-ilbenzeno (**3d**)



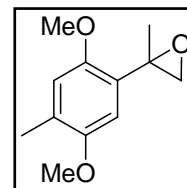
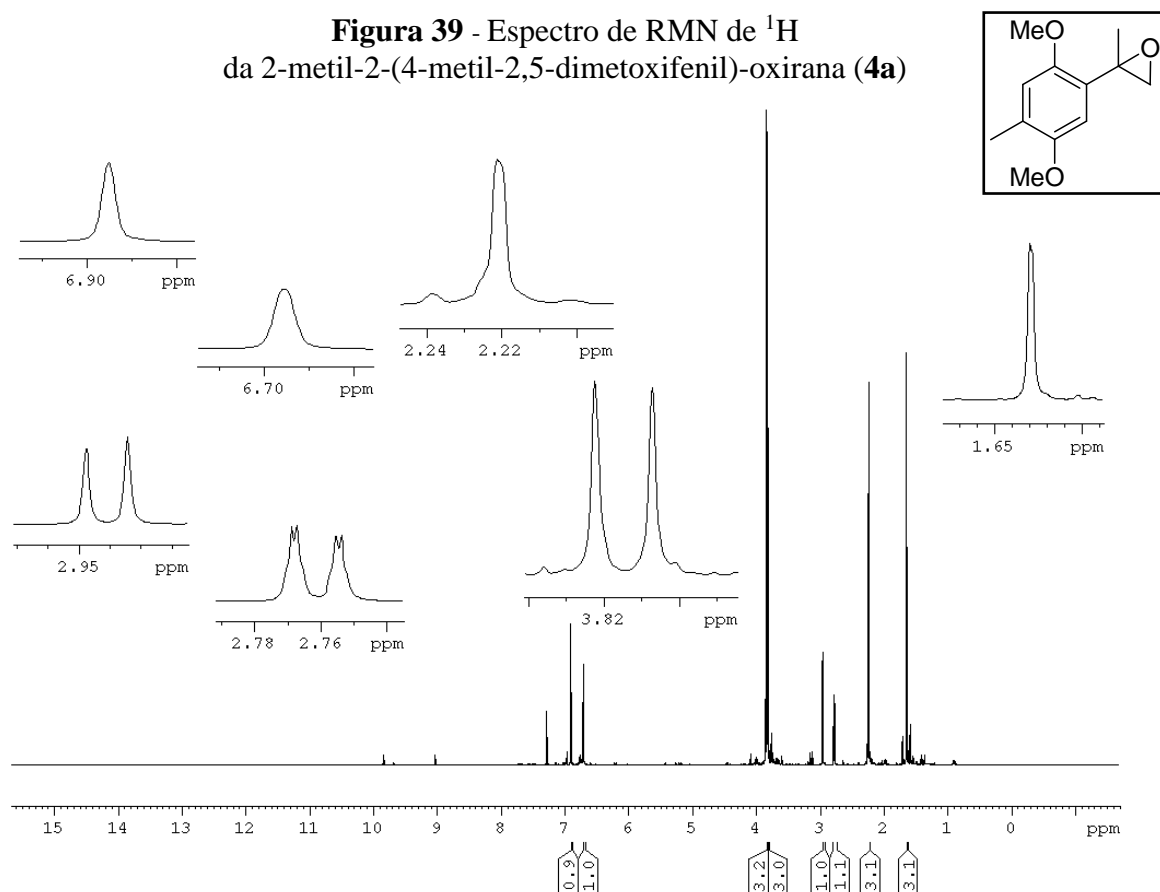
**Figura 37** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do prop-1-en-2-ilbenzeno (**3d**)



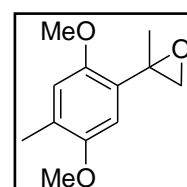
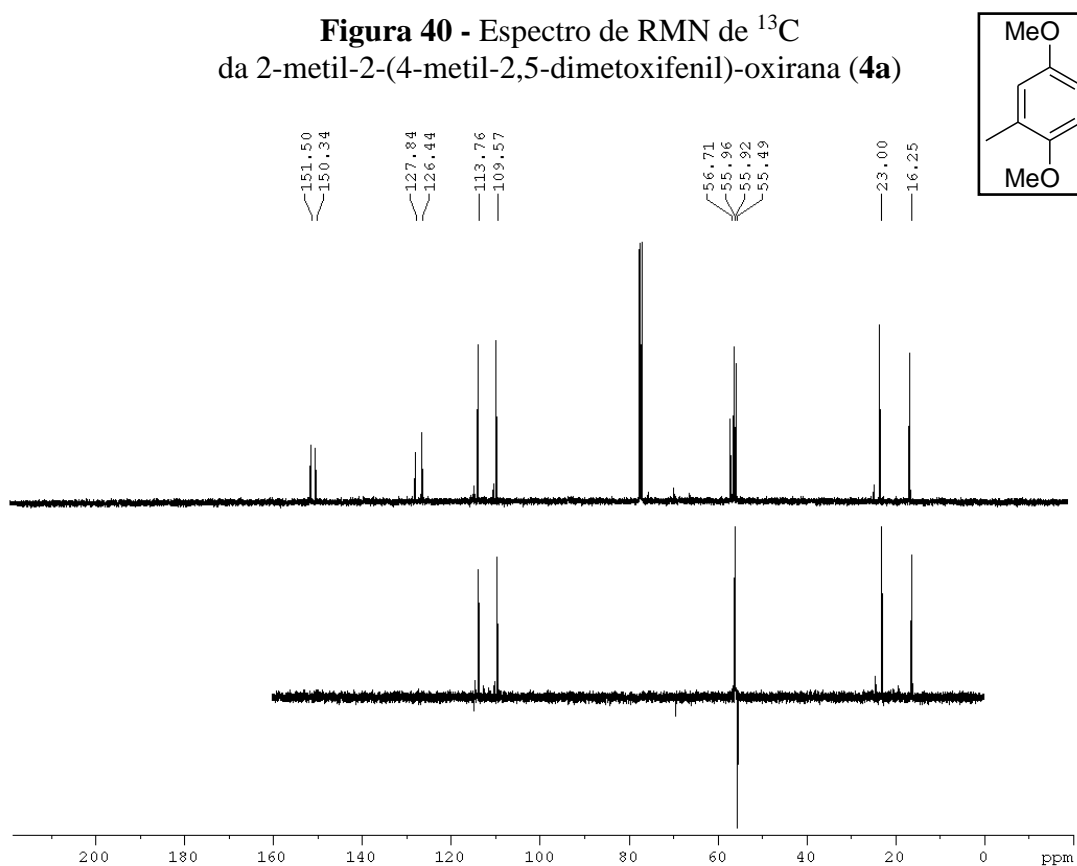
**Figura 38** - Espectro de massas da 2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4a**)



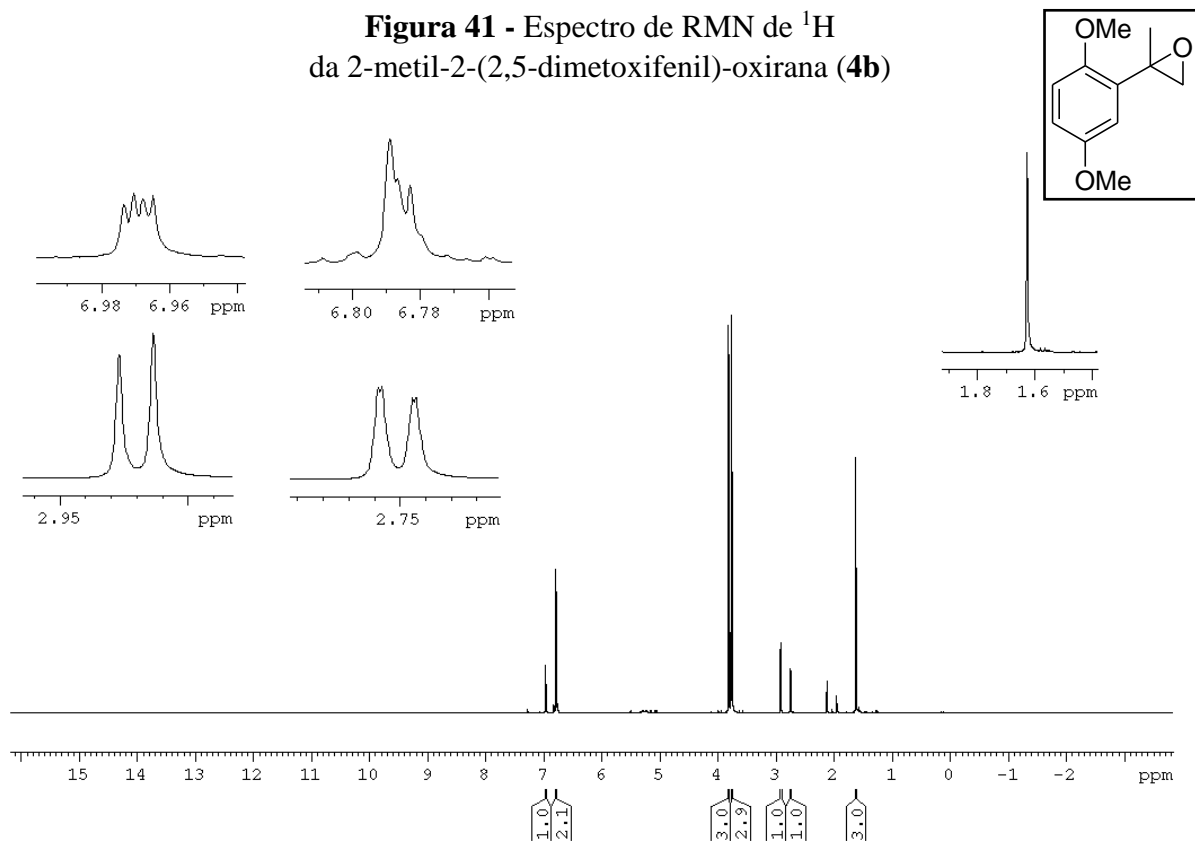
**Figura 39** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
da 2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4a**)



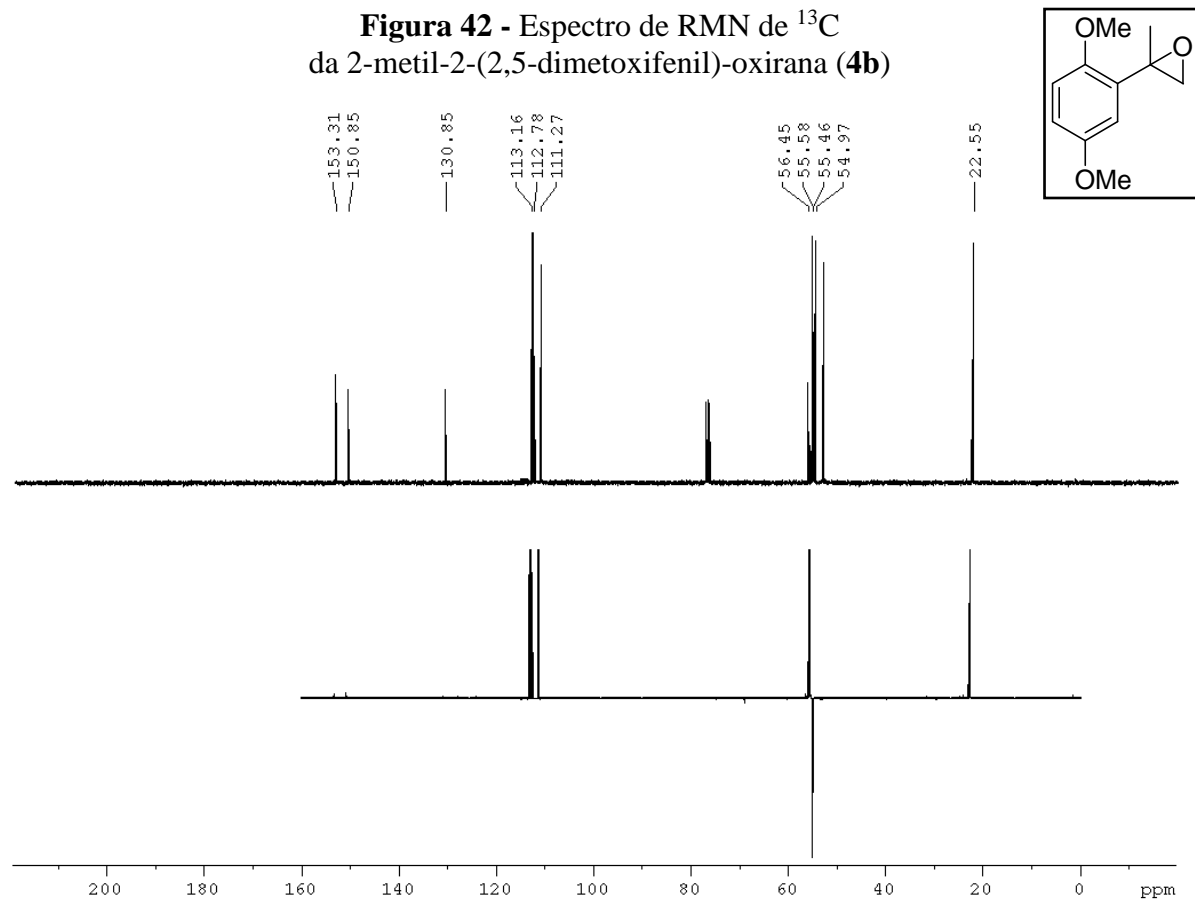
**Figura 40** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
da 2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4a**)



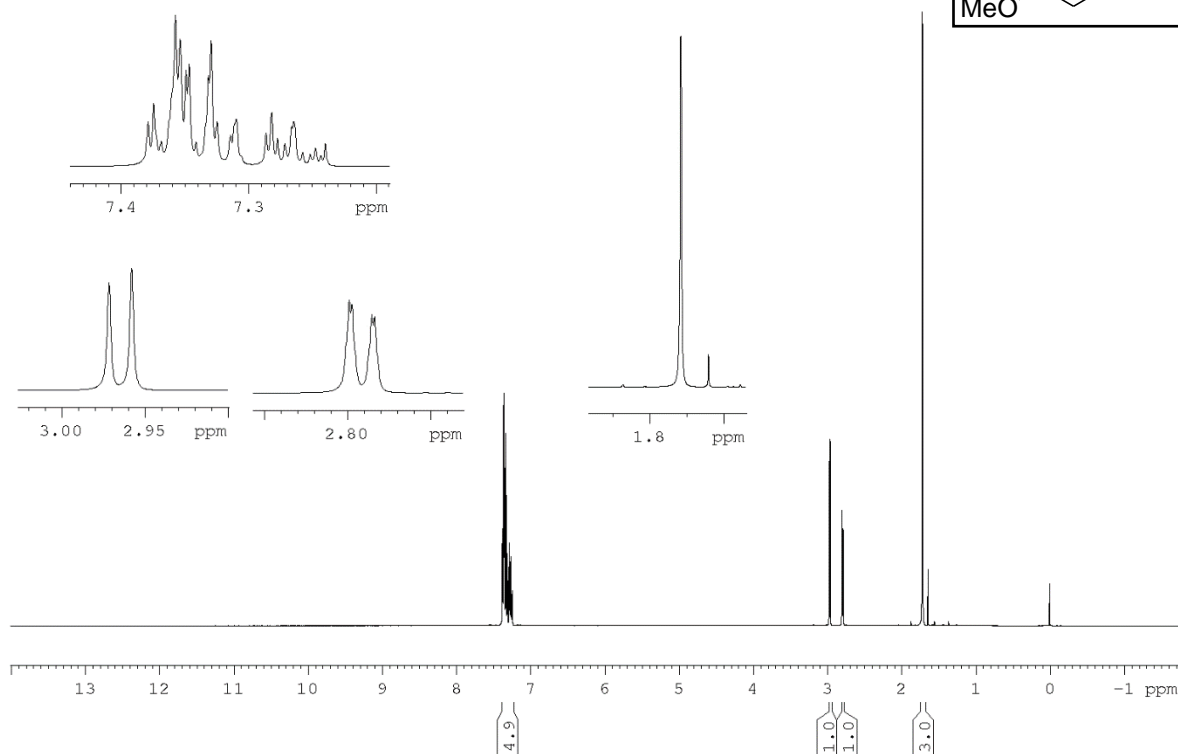
**Figura 41** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
da 2-metil-2-(2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4b**)



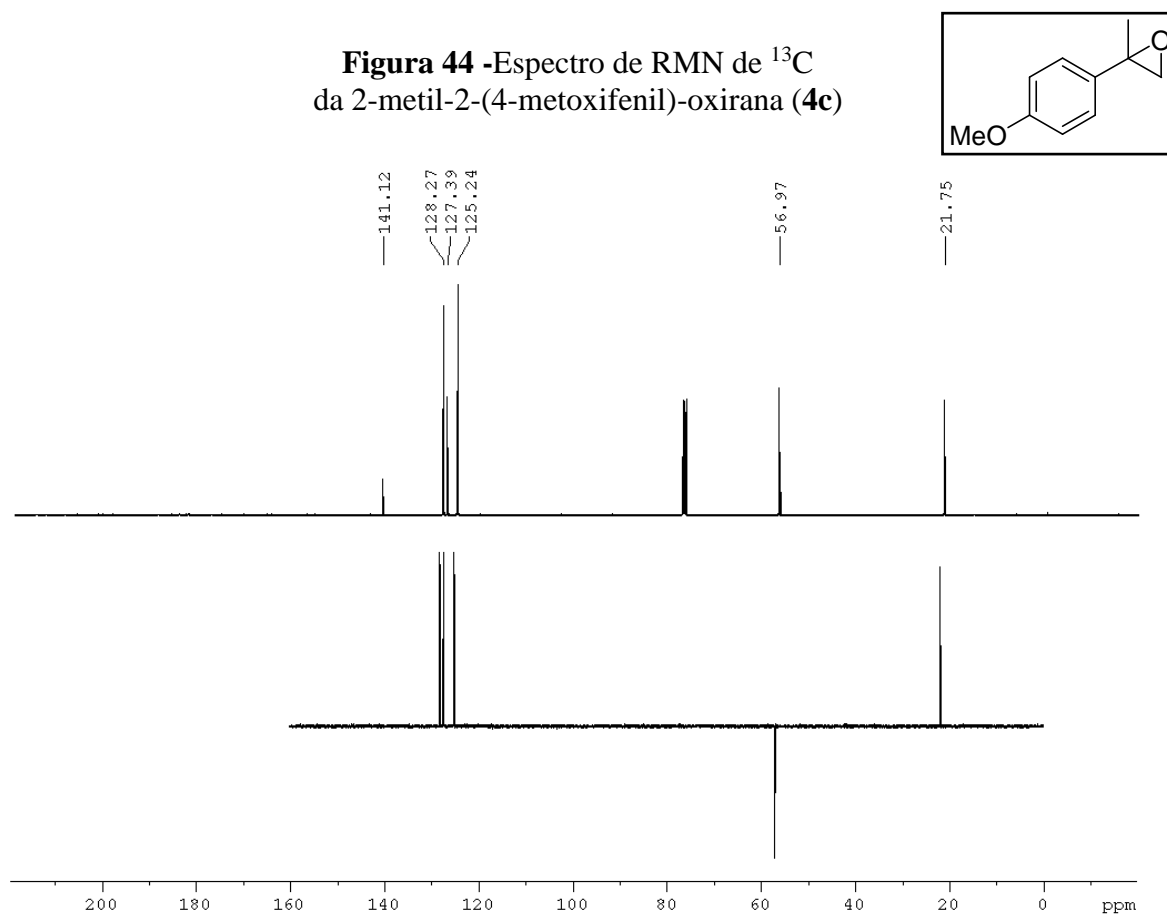
**Figura 42** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
da 2-metil-2-(2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4b**)



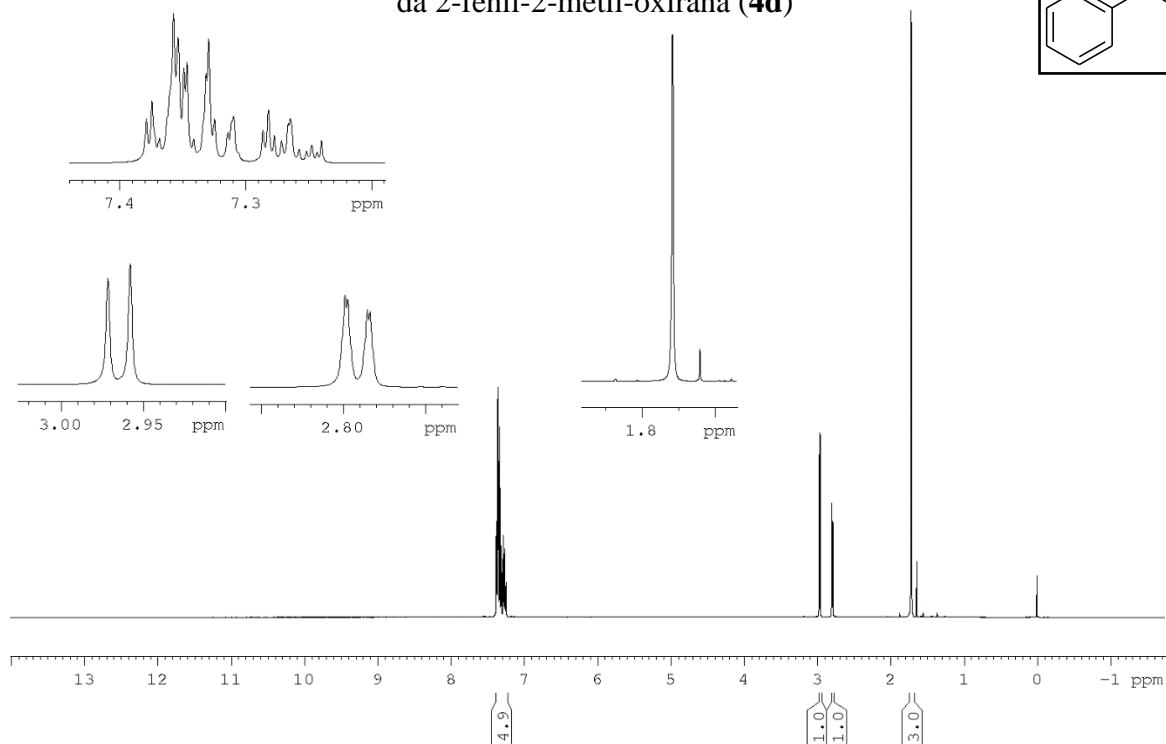
**Figura 43** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
da 2-metil-2-(4-metoxifenil)-oxirana (**4c**)



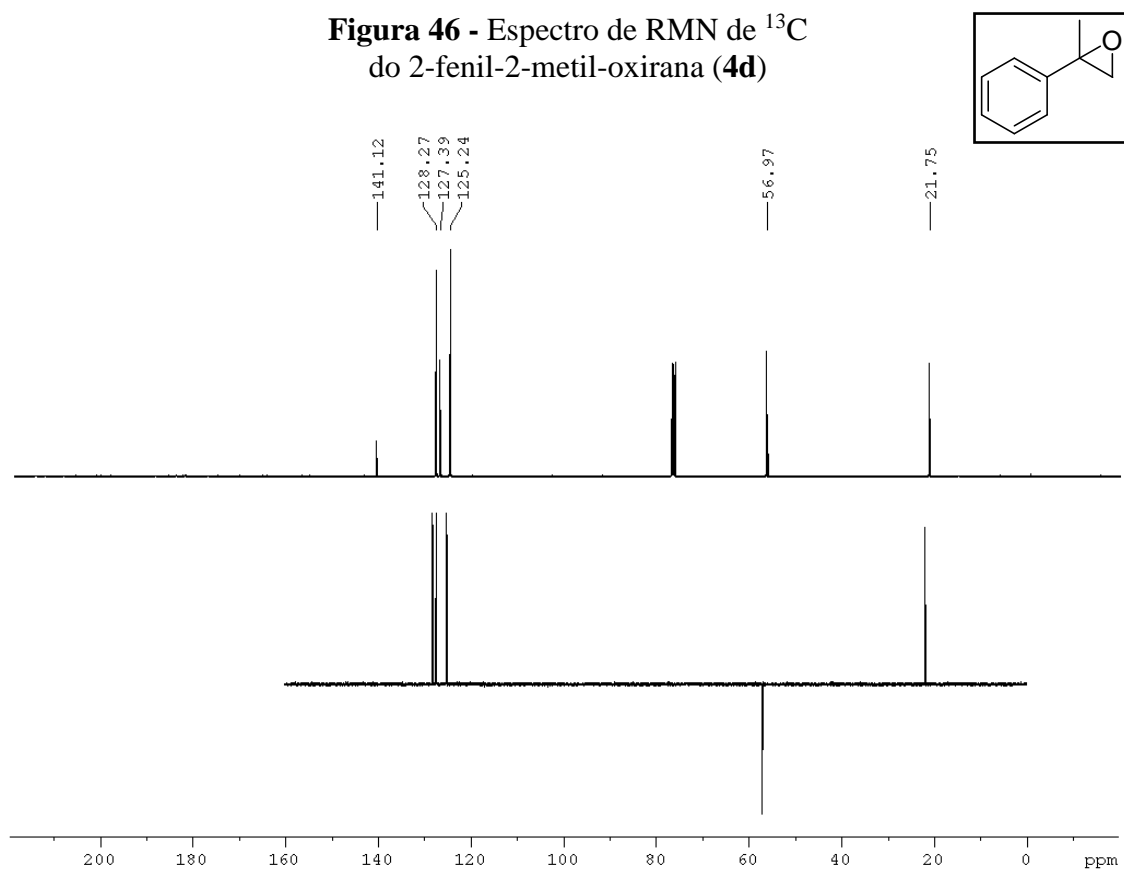
**Figura 44** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
da 2-metil-2-(4-metoxifenil)-oxirana (**4c**)



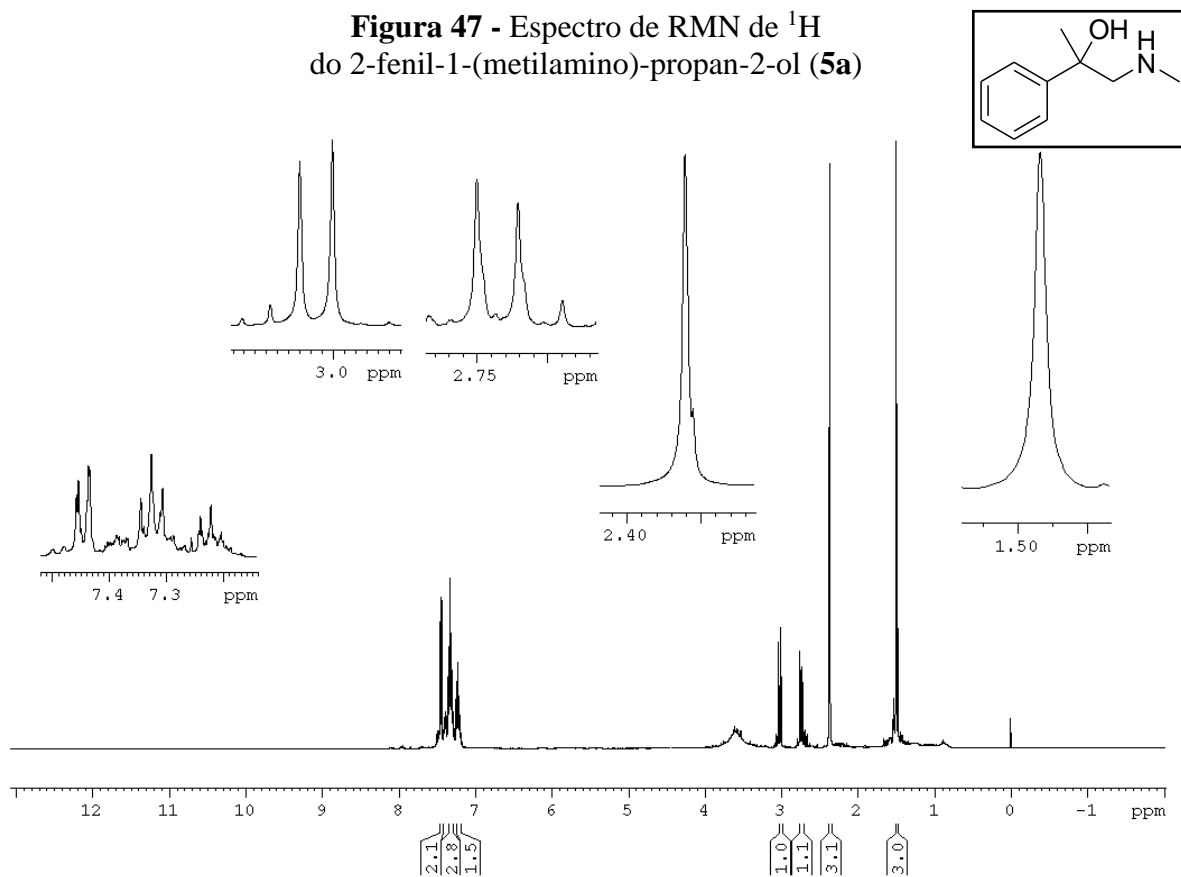
**Figura 45** -Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
da 2-fenil-2-metil-oxirana (**4d**)



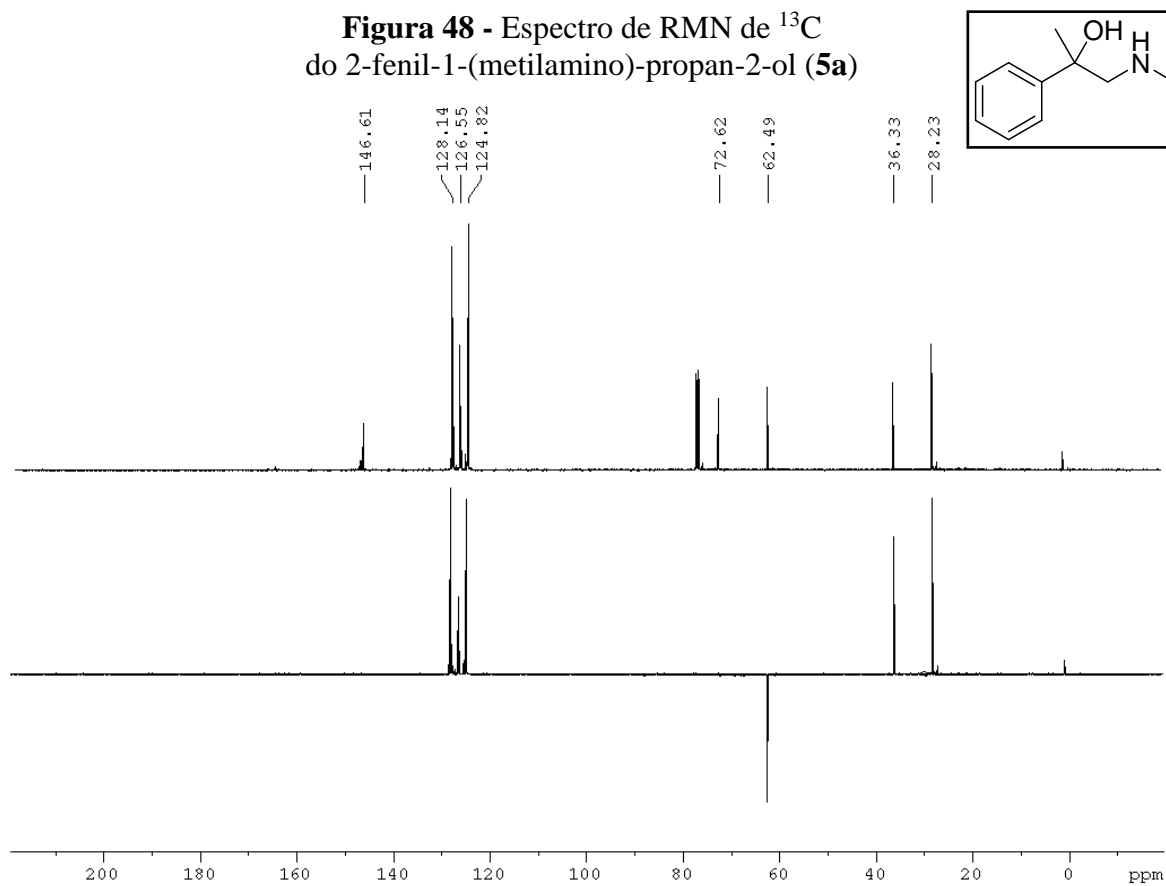
**Figura 46** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
do 2-fenil-2-metil-oxirana (**4d**)



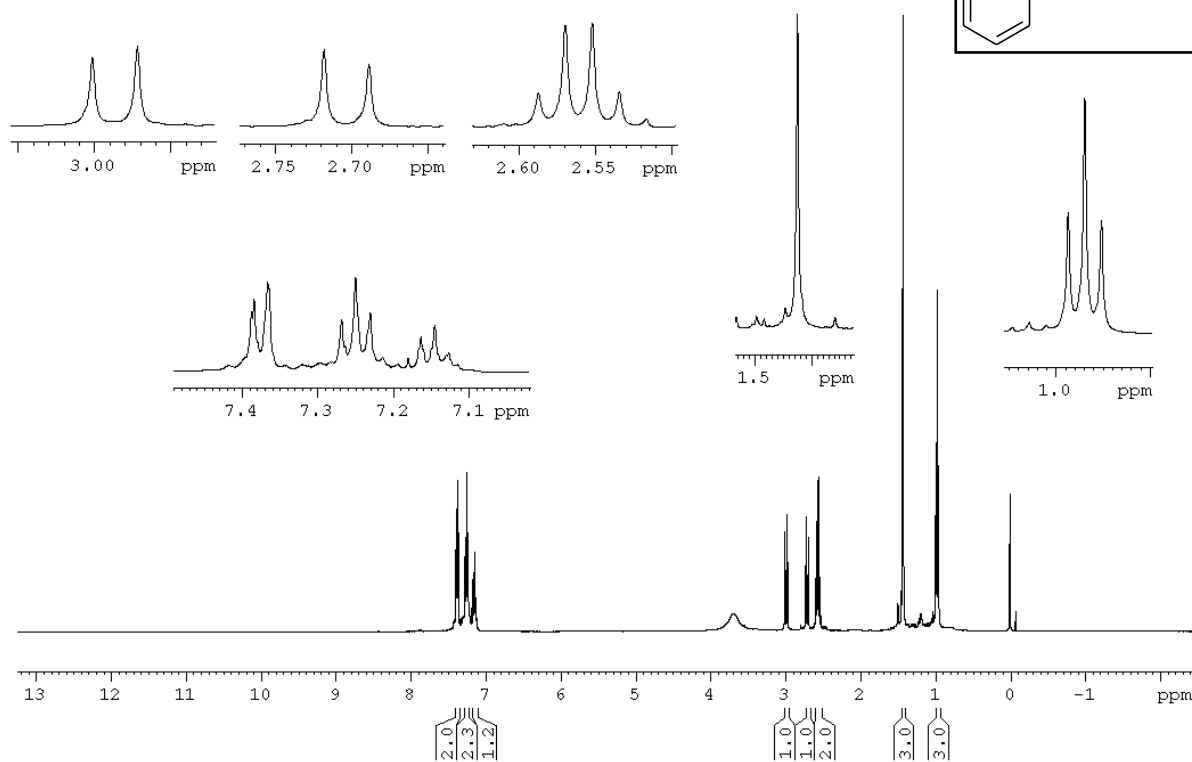
**Figura 47 -** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
do 2-fenil-1-(metilamino)-propan-2-ol (**5a**)



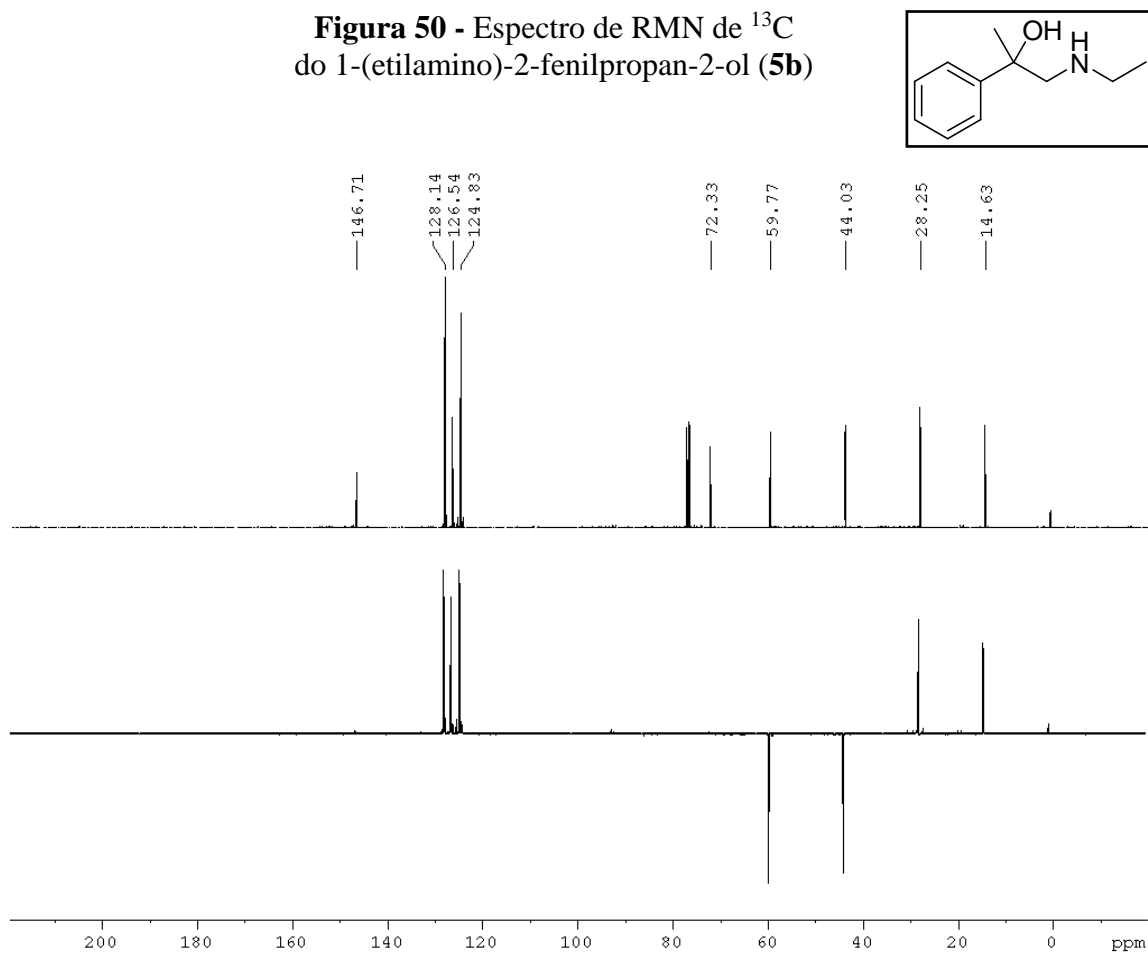
**Figura 48 -** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
do 2-fenil-1-(metilamino)-propan-2-ol (**5a**)



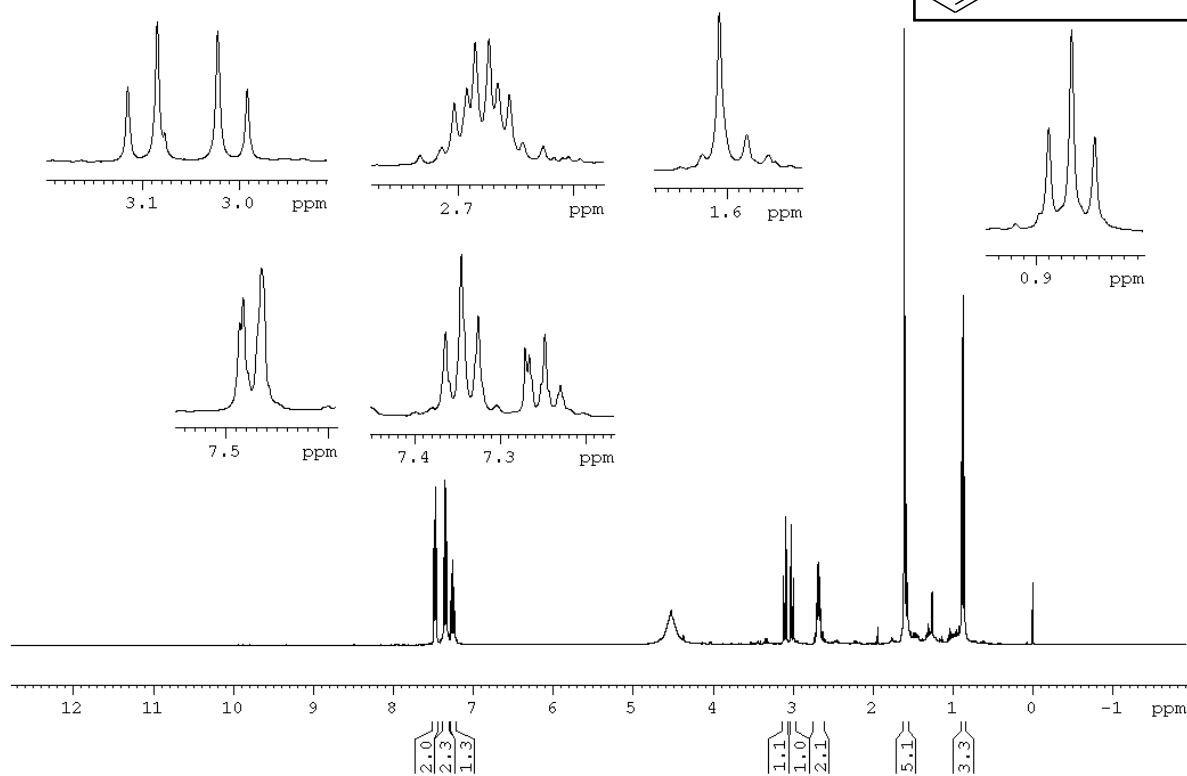
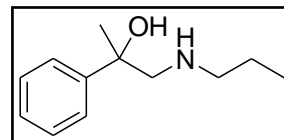
**Figura 49** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(etilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**5b**)



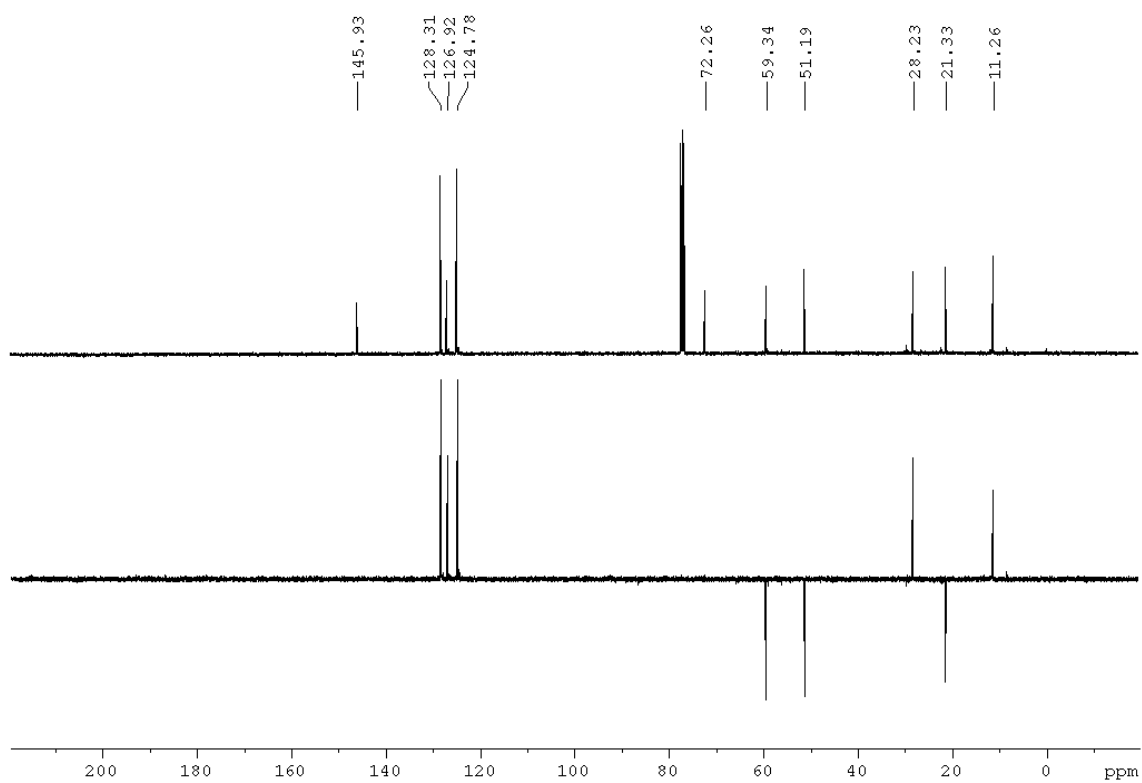
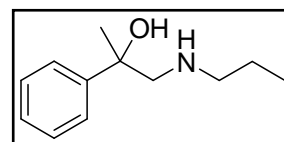
**Figura 50** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(etilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**5b**)



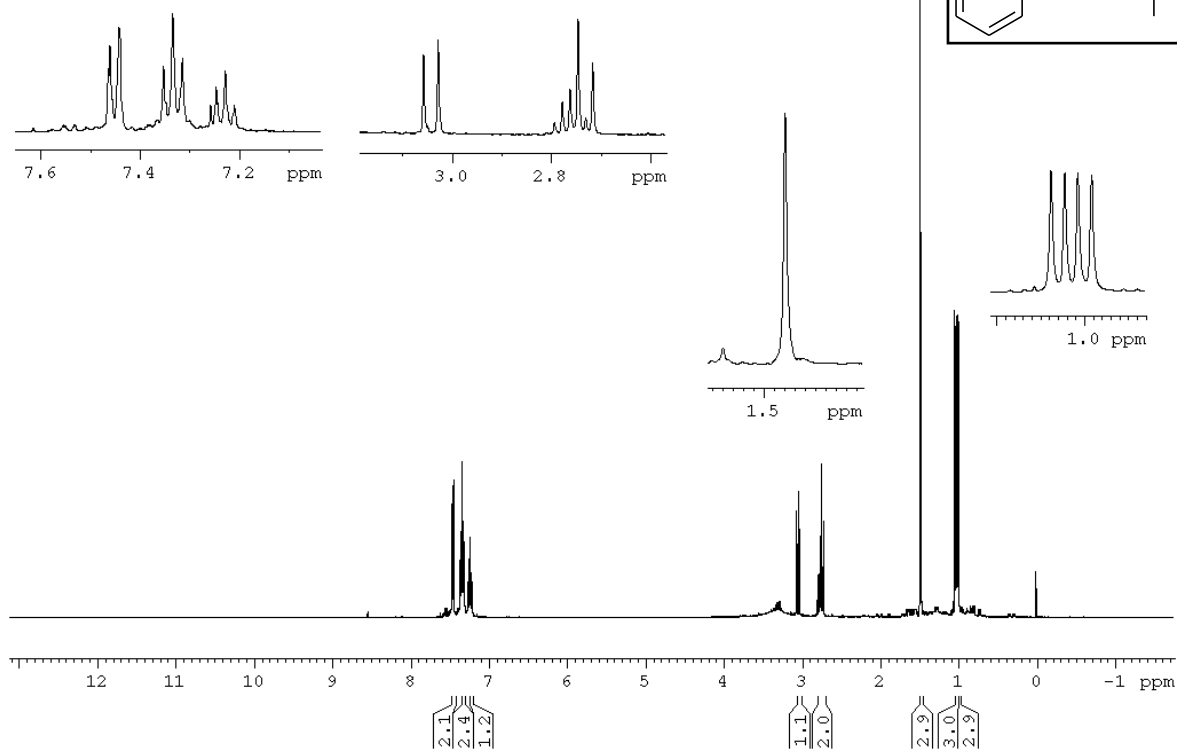
**Figura 51** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
do 2-fenil-1-(propilamino)-propan-2-ol (**5c**)



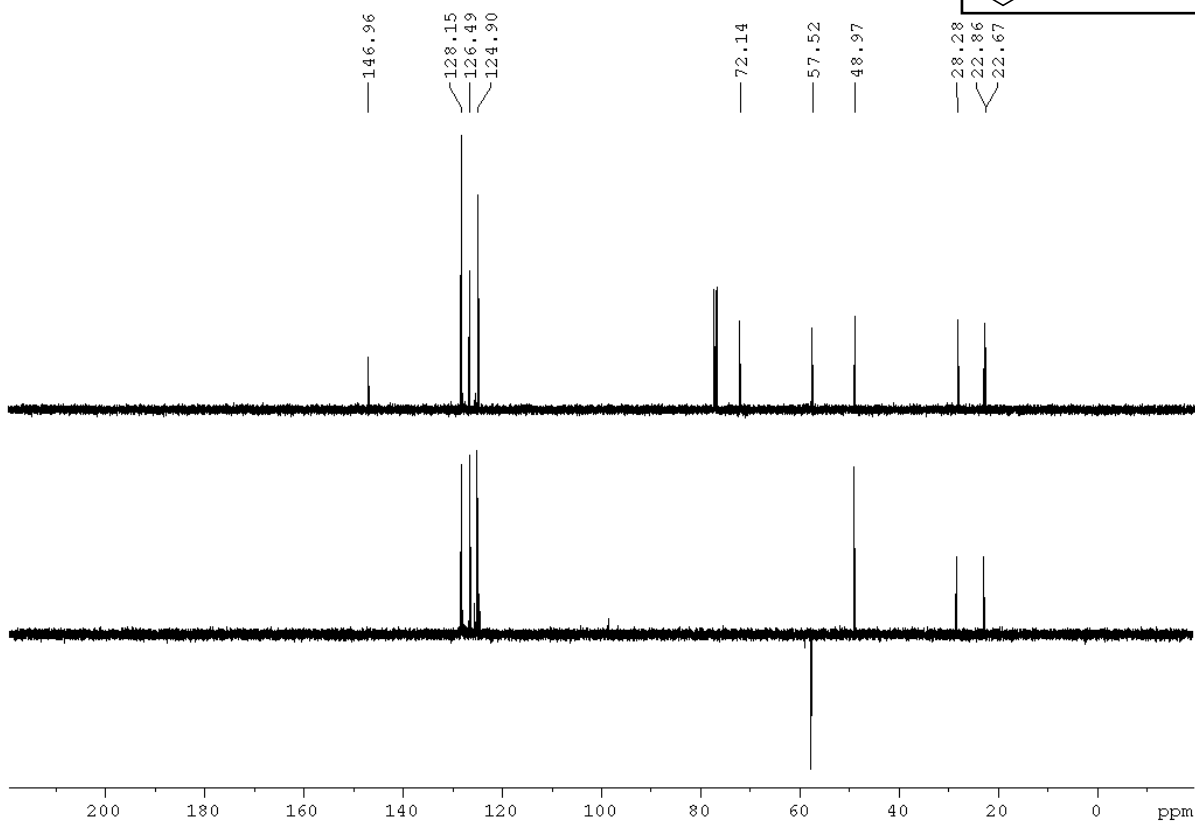
**Figura 52** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
do 2-fenil-1-(propilamino)-propan-2-ol (**5c**)



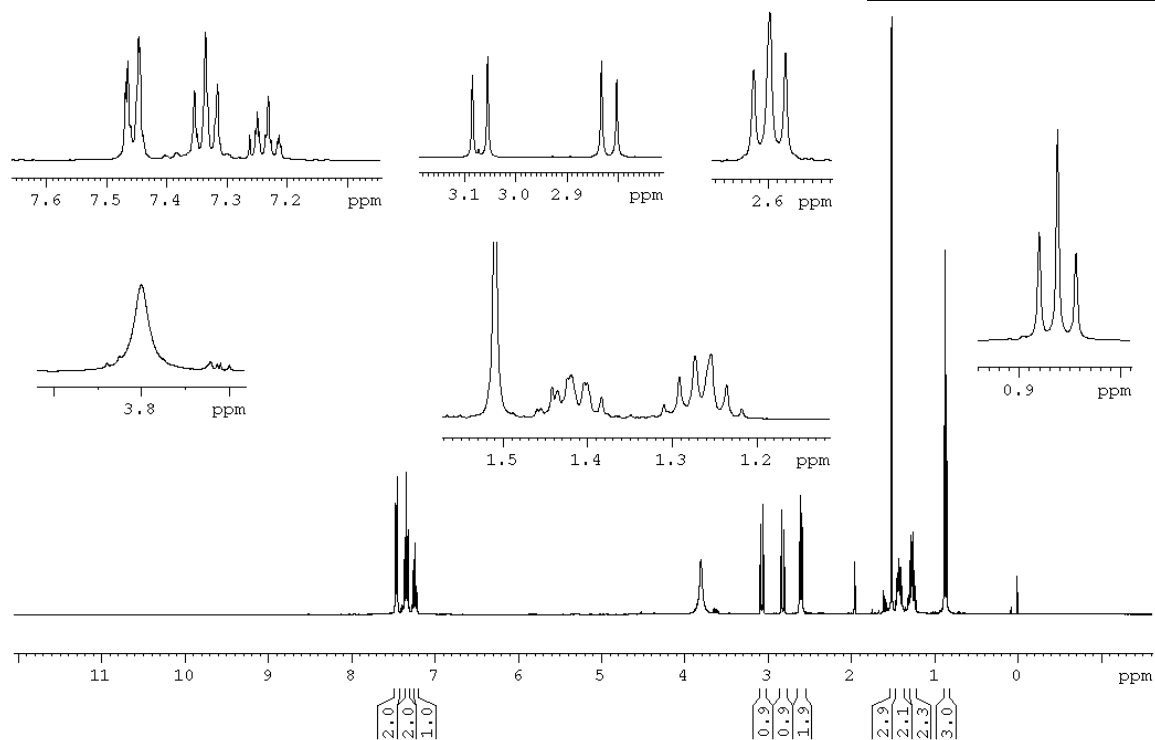
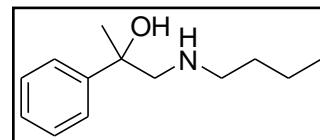
**Figura 53** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-1-(isopropilamino)-propan-2-ol (**5d**)



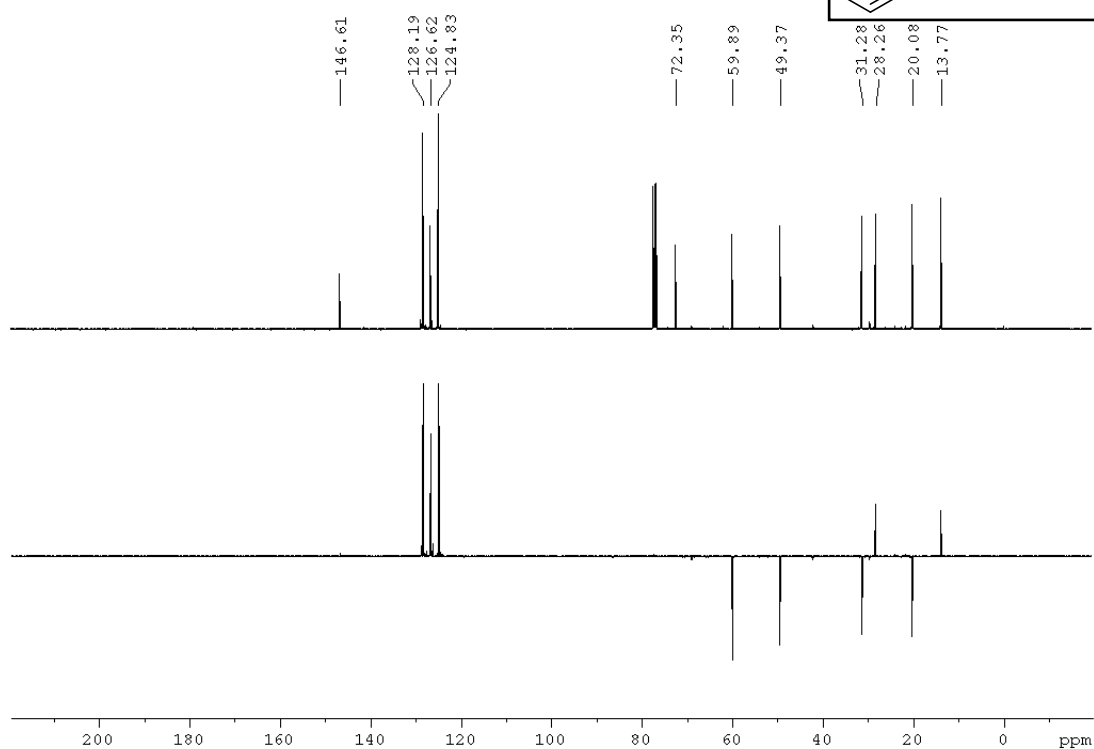
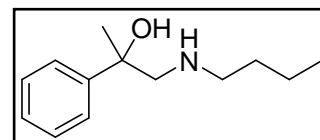
**Figura 54** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-1-(isopropilamino)-propan-2-ol (**5d**)



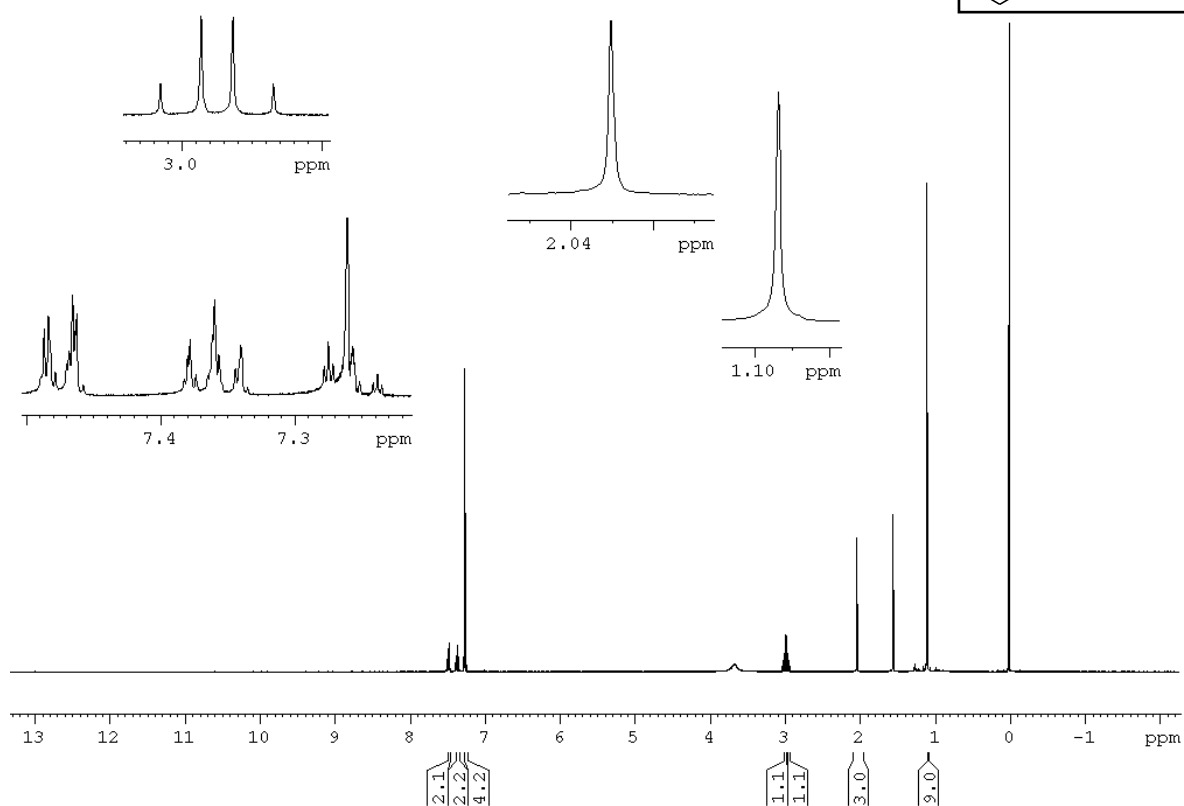
**Figura 55** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(butilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**5e**)



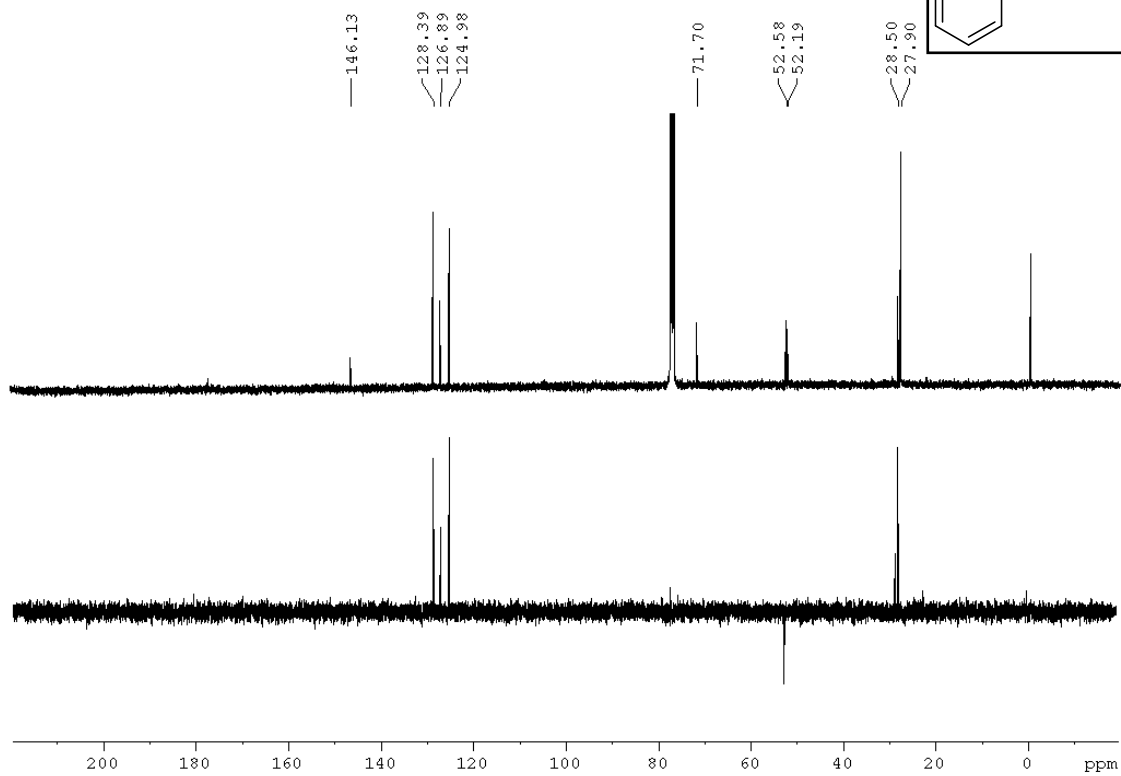
**Figura 56** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(butilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**5e**)



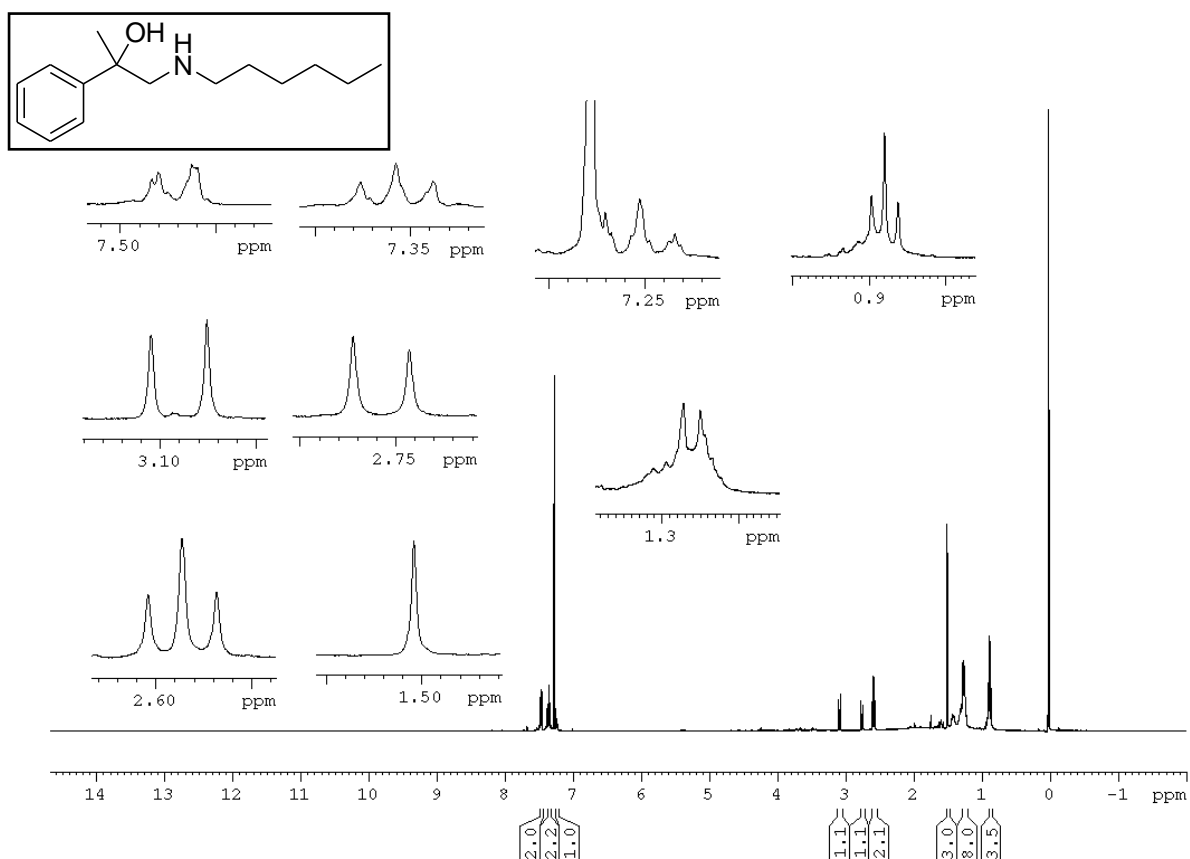
**Figura 57** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(t-butilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**5f**)



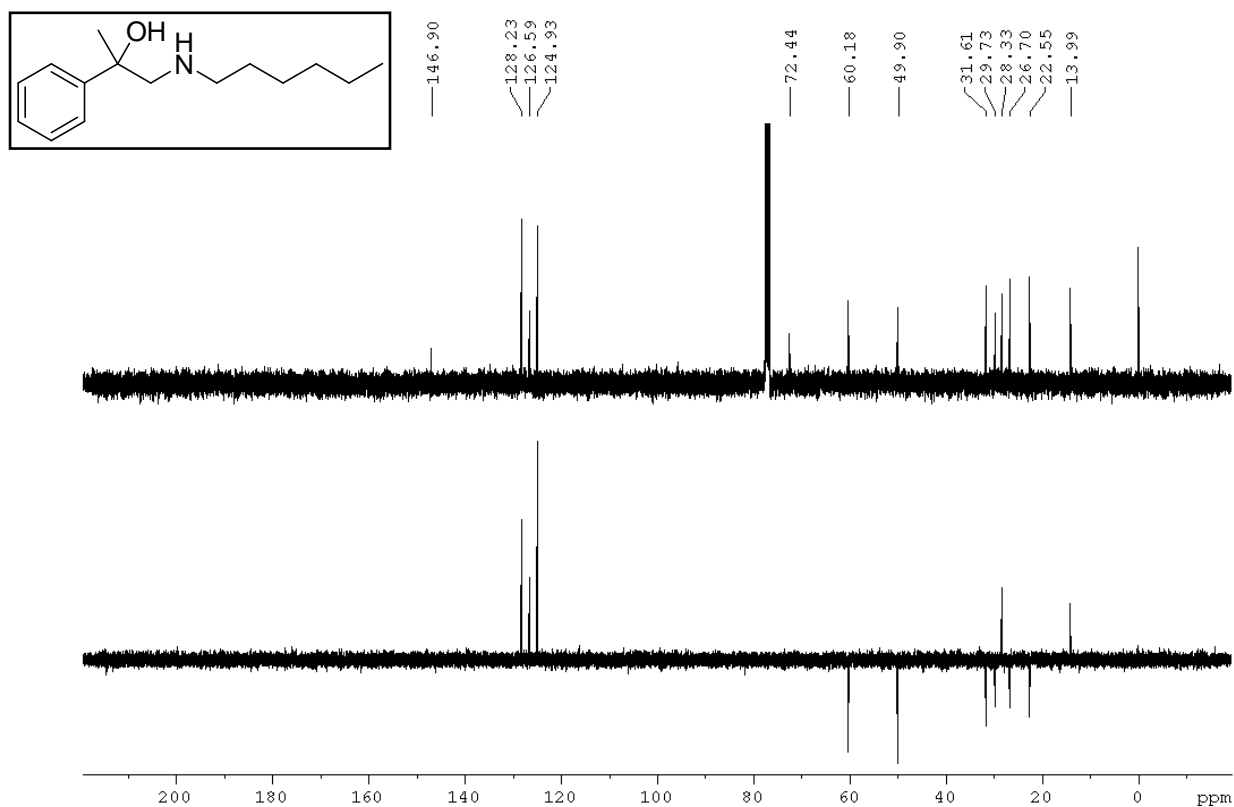
**Figura 58** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(t-butilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**5f**)

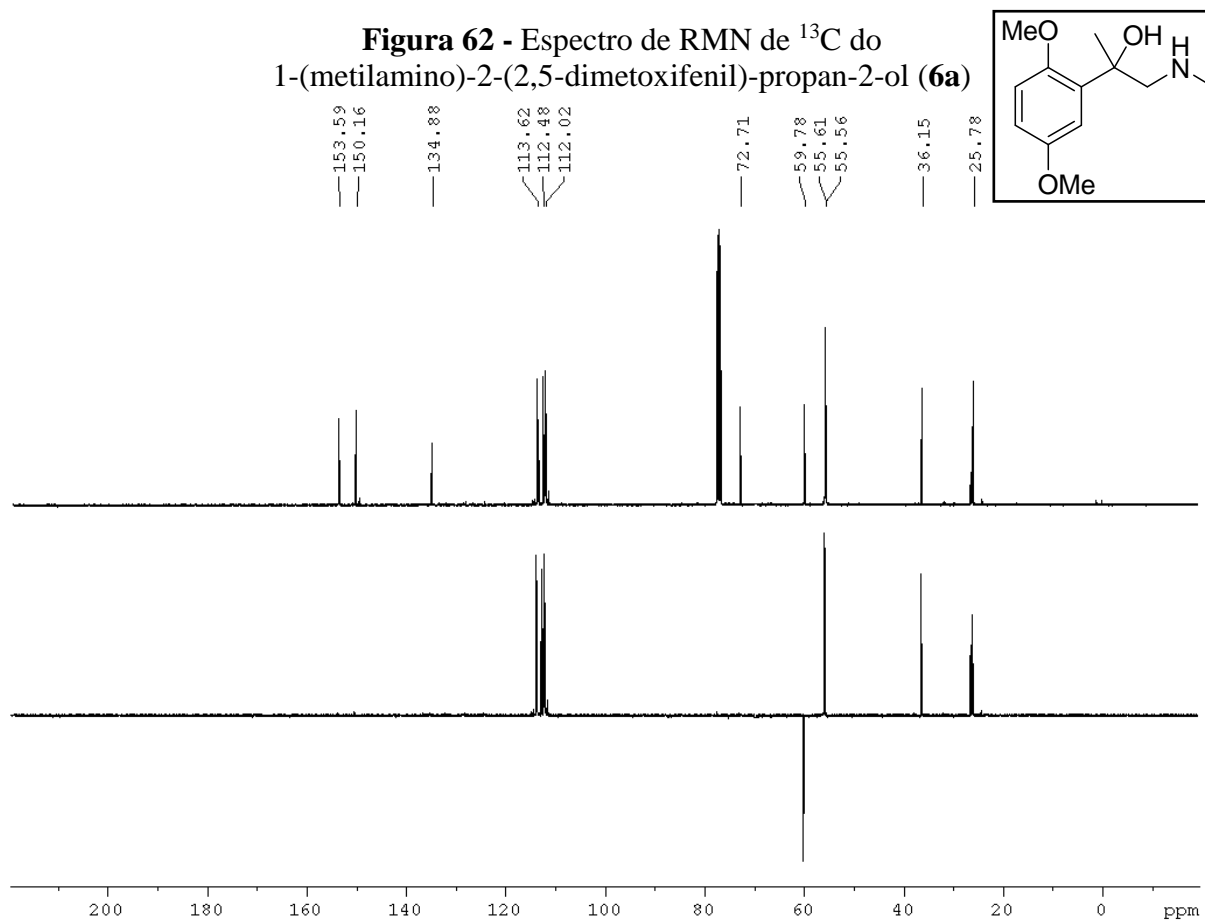
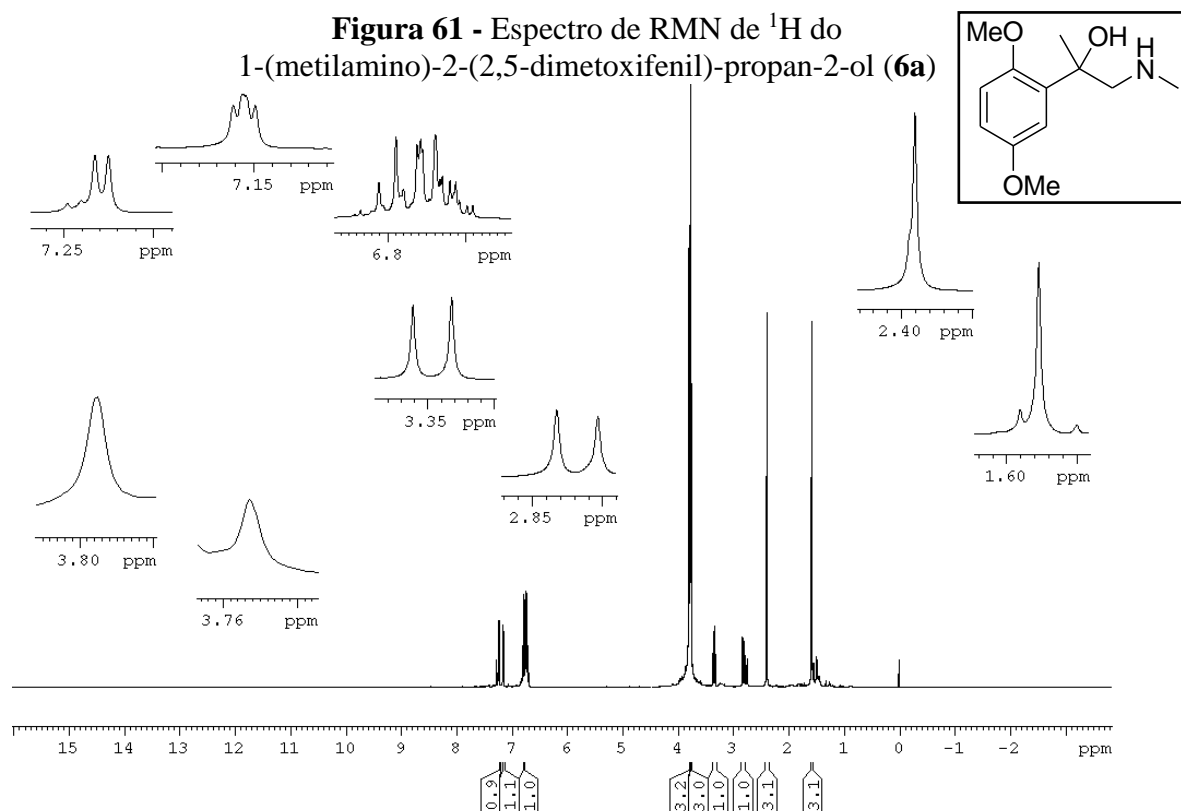


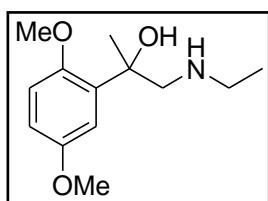
**Figura 59** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil1-(hexilamino)-propan-2-ol (**5g**)



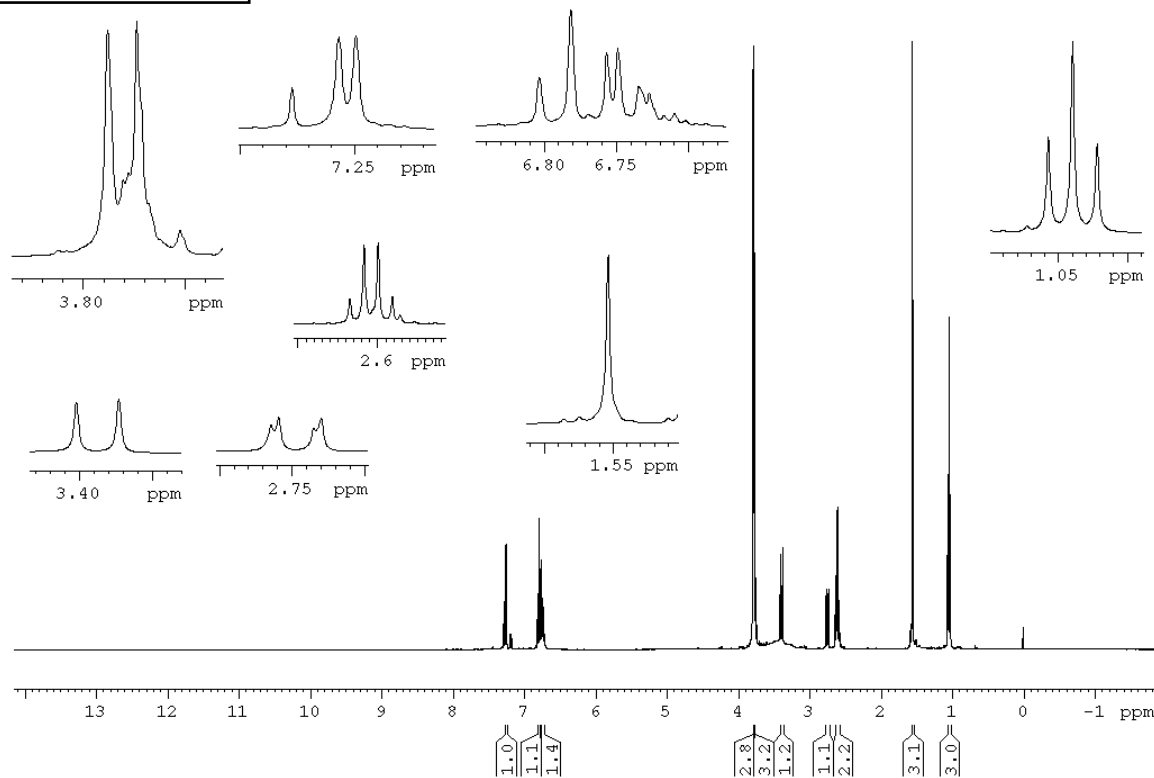
**Figura 60** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil1-(hexilamino)-propan-2-ol (**5g**)



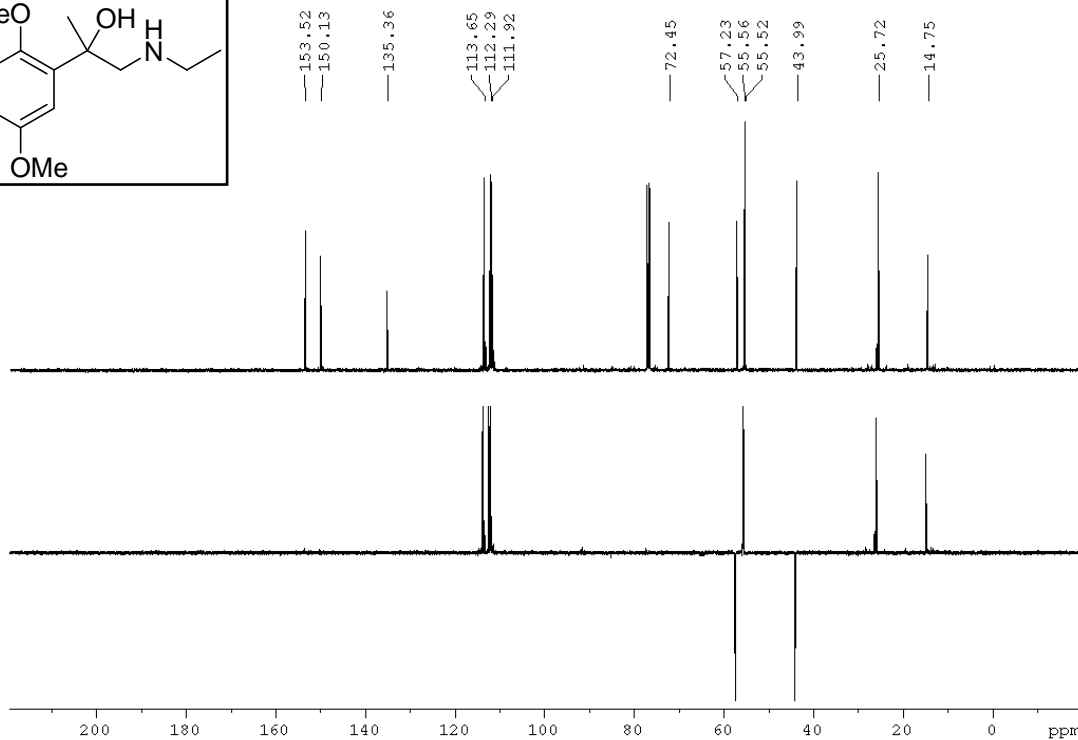
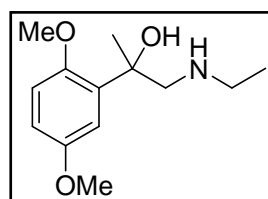




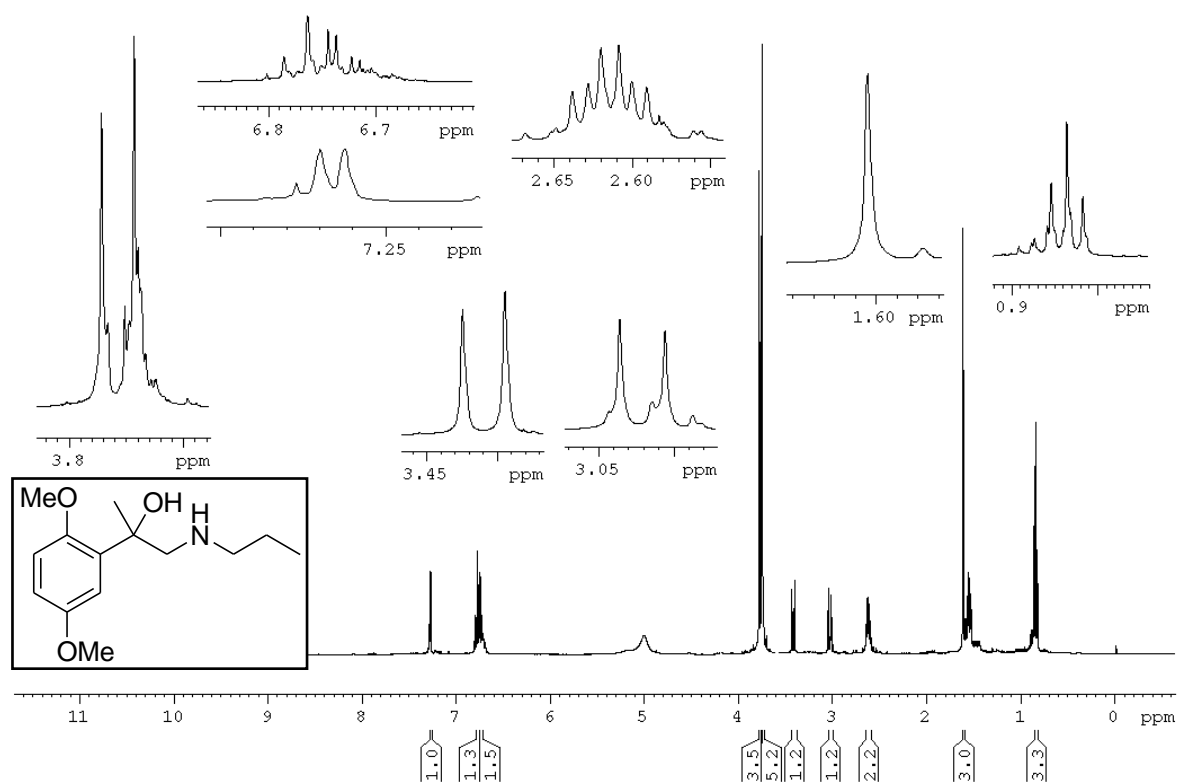
**Figura 63** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(etilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**6b**)



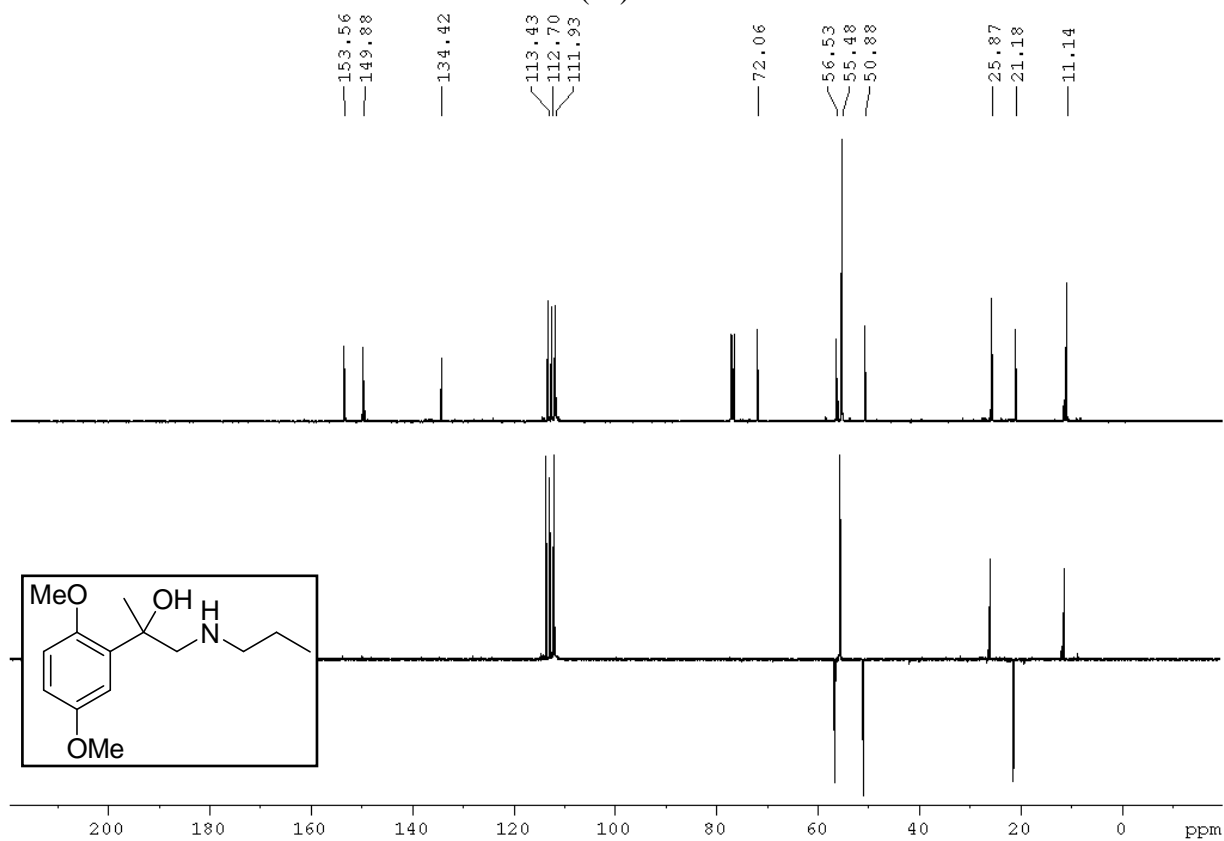
**Figura 64** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(etilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**6b**)



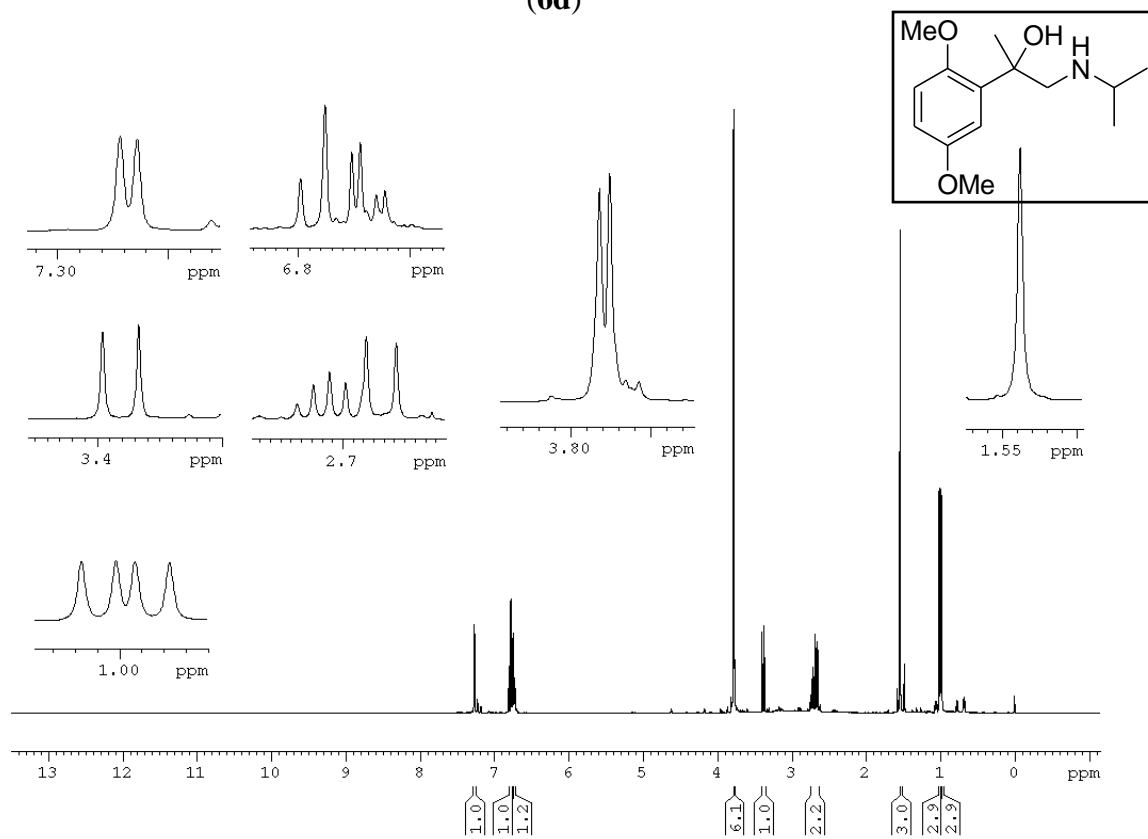
**Figura 65** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(2,5-dimetoxifenil)-1-(propilamino)-propan-2-ol (**6c**)



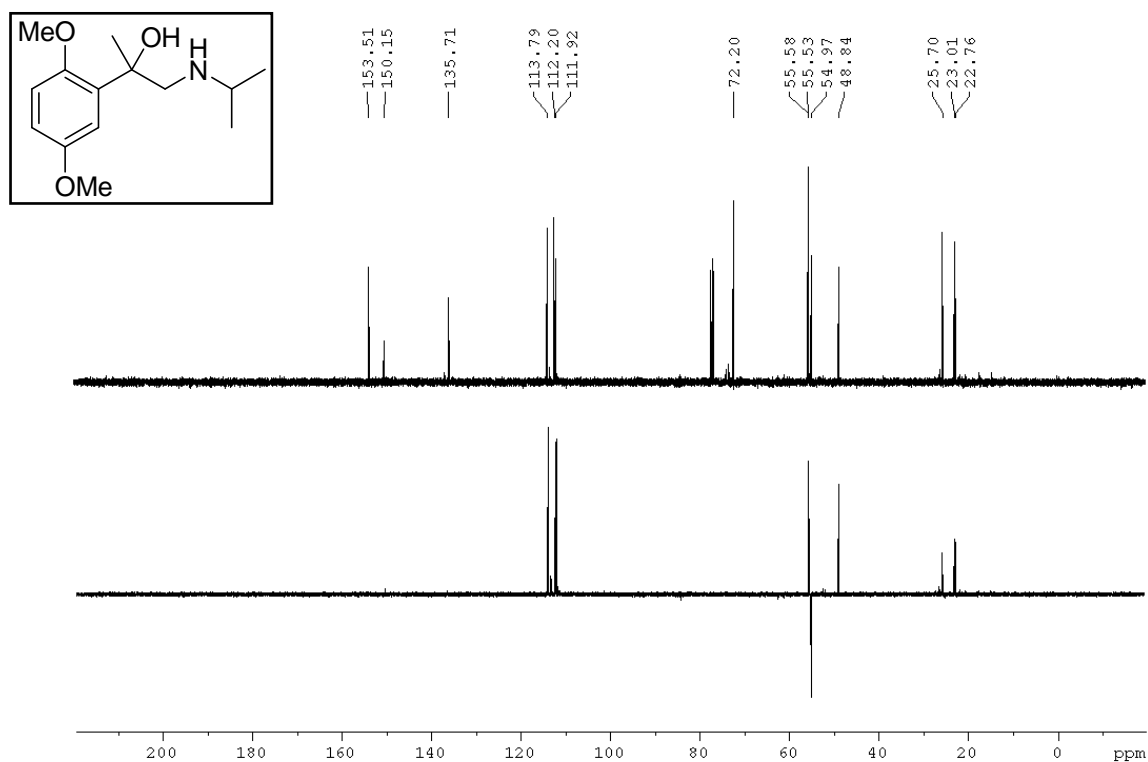
**Figura 66** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-(2,5-dimetoxifenil)-1-(propilamino)-propan-2-ol (**6c**)

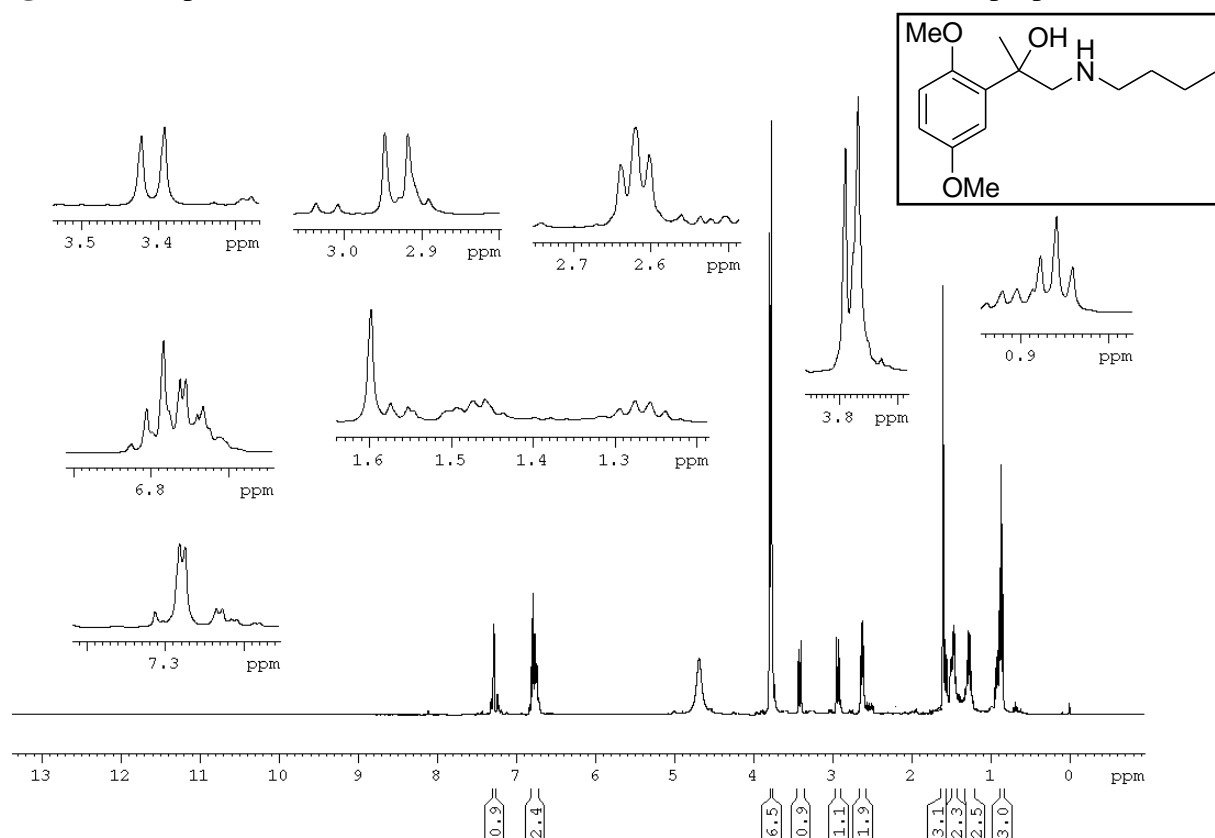
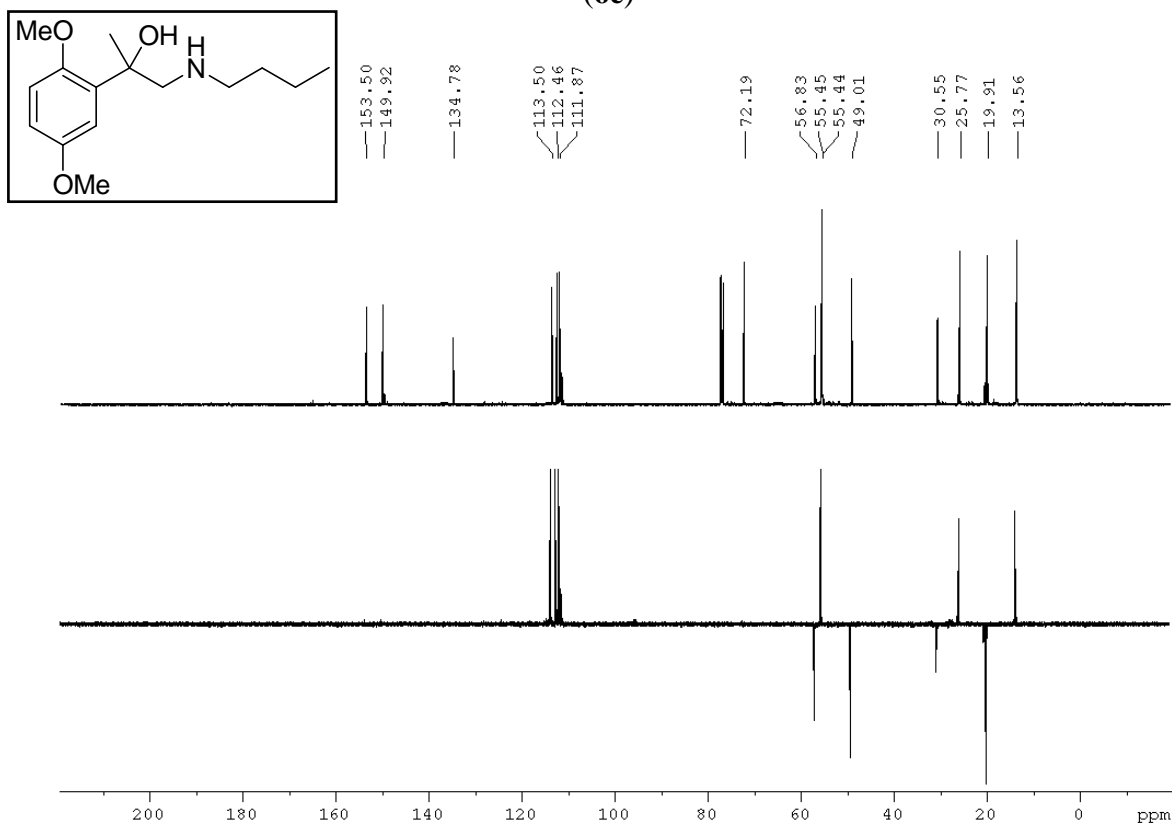


**Figura 67** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(isopropilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**6d**)

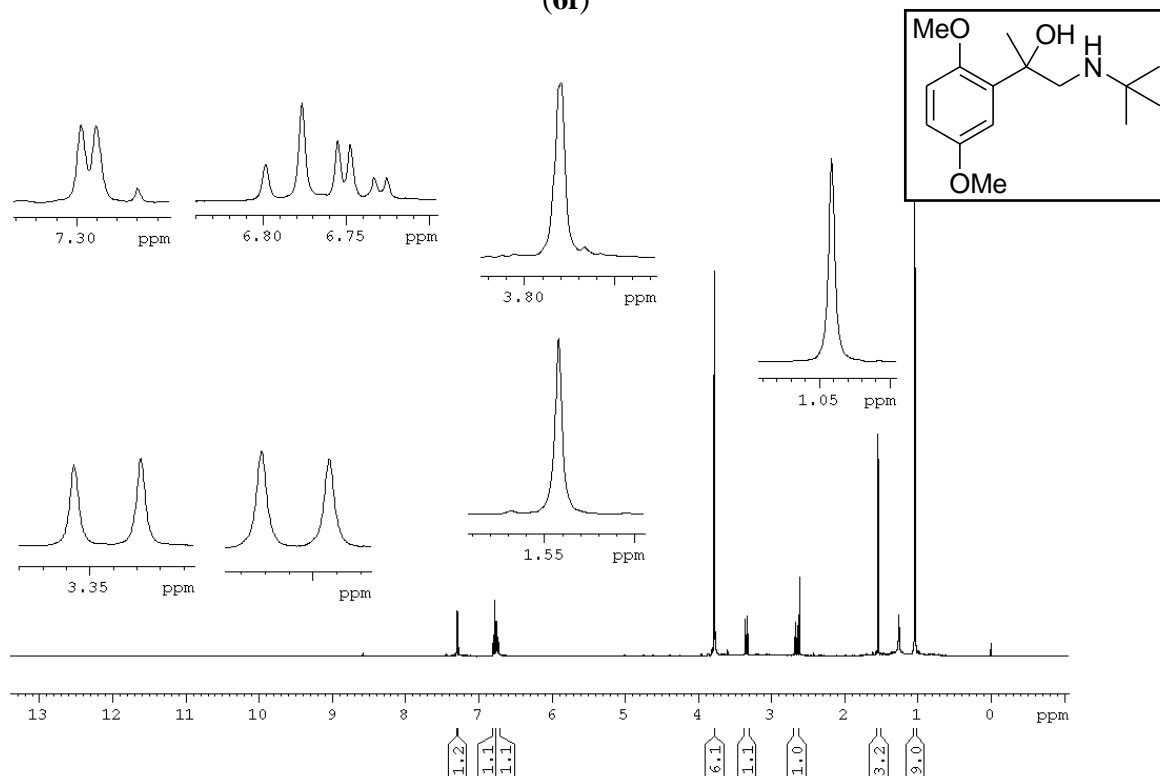


**Figura 68** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(isopropilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**6d**)

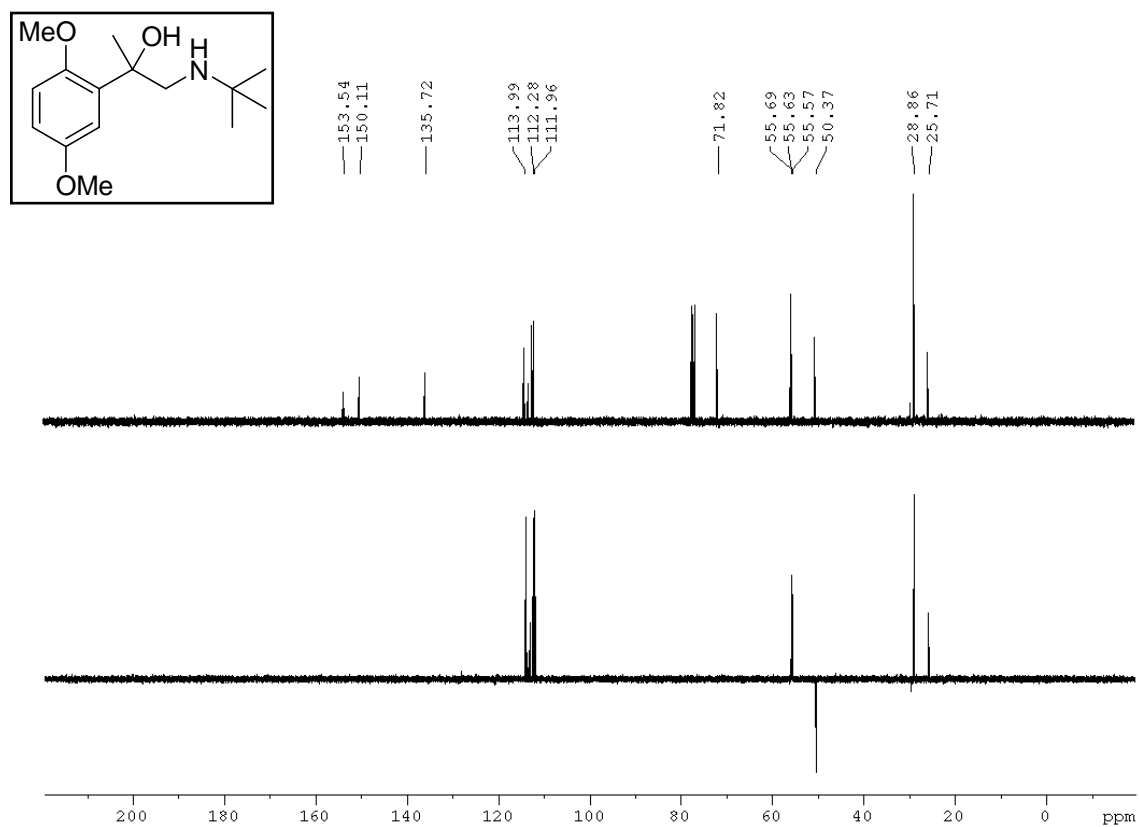


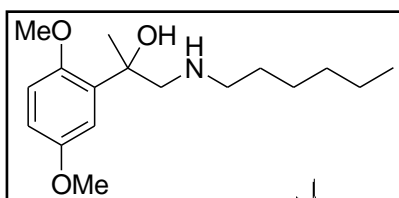
**Figura 69** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(butilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**6e**)**Figura 70** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(butilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**6e**)

**Figura 71** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(2,5-dimetoxifenil)- 1-(t-butilamino)-propan-2-ol  
(6f)

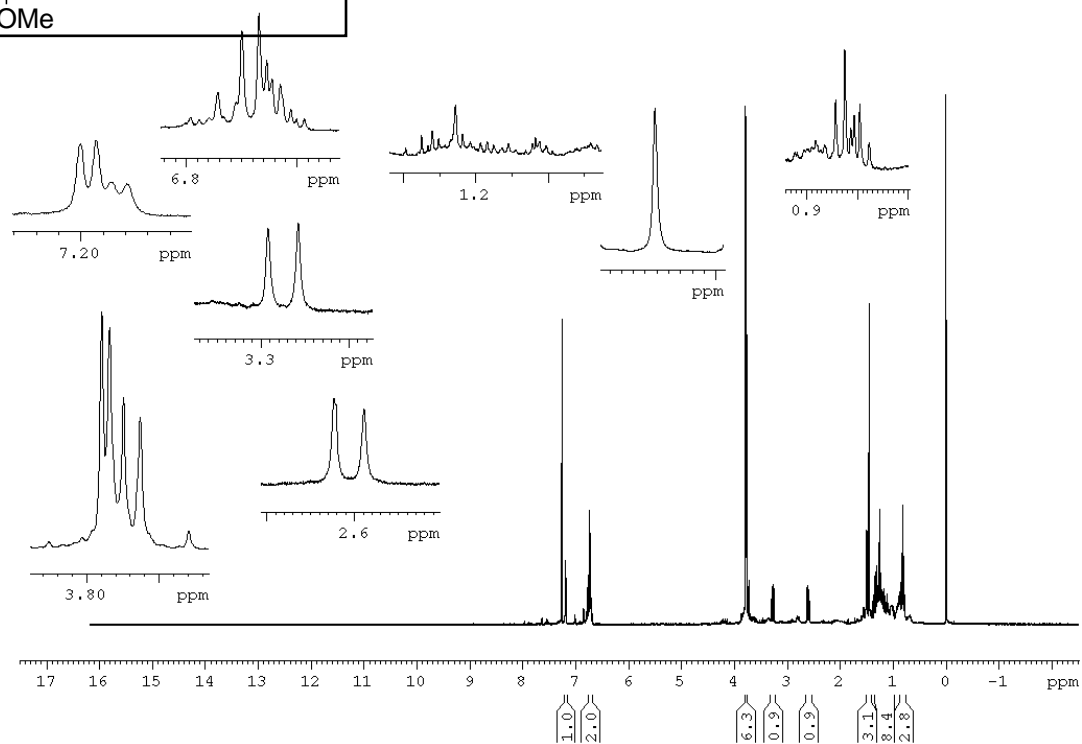


**Figura 72** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-(2,5-dimetoxifenil)- 1-(t-butilamino)-propan-2-ol  
(6f)

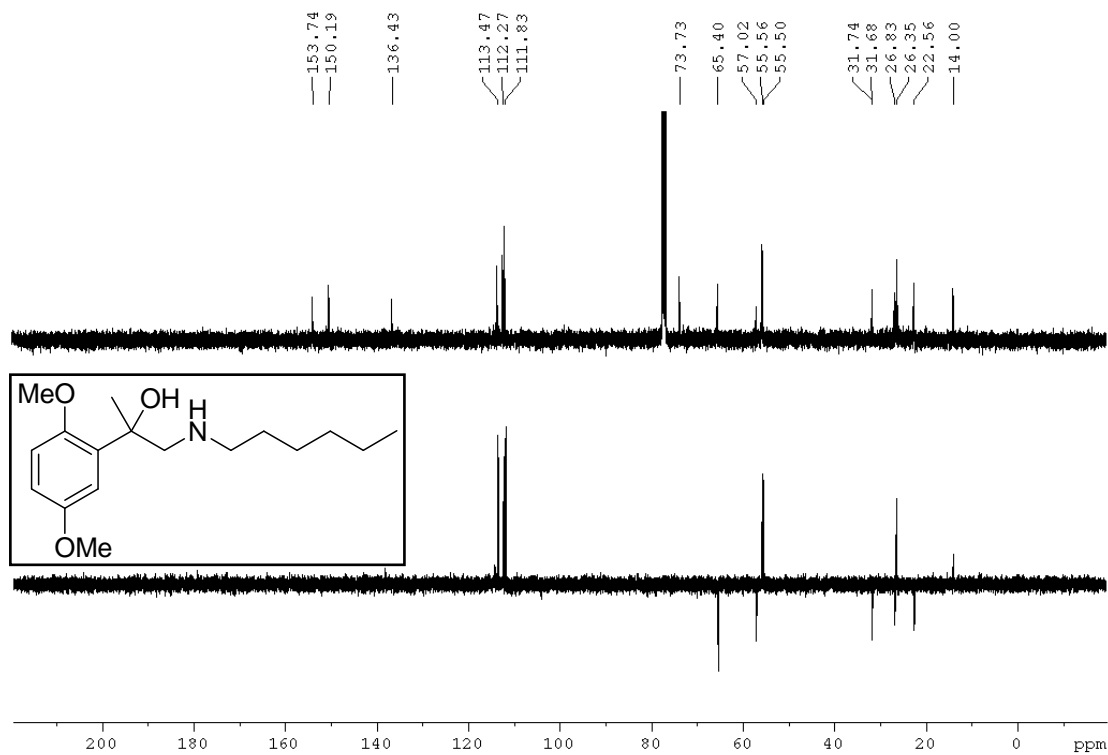




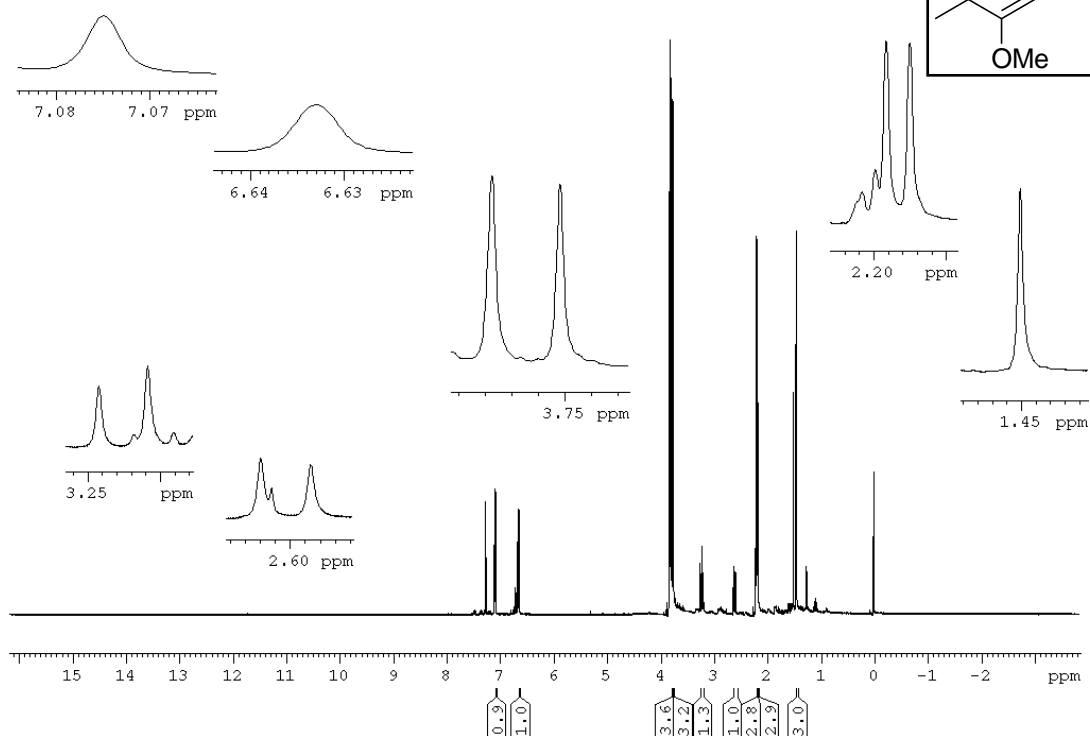
**Figura 73** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(hexilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**6g**)



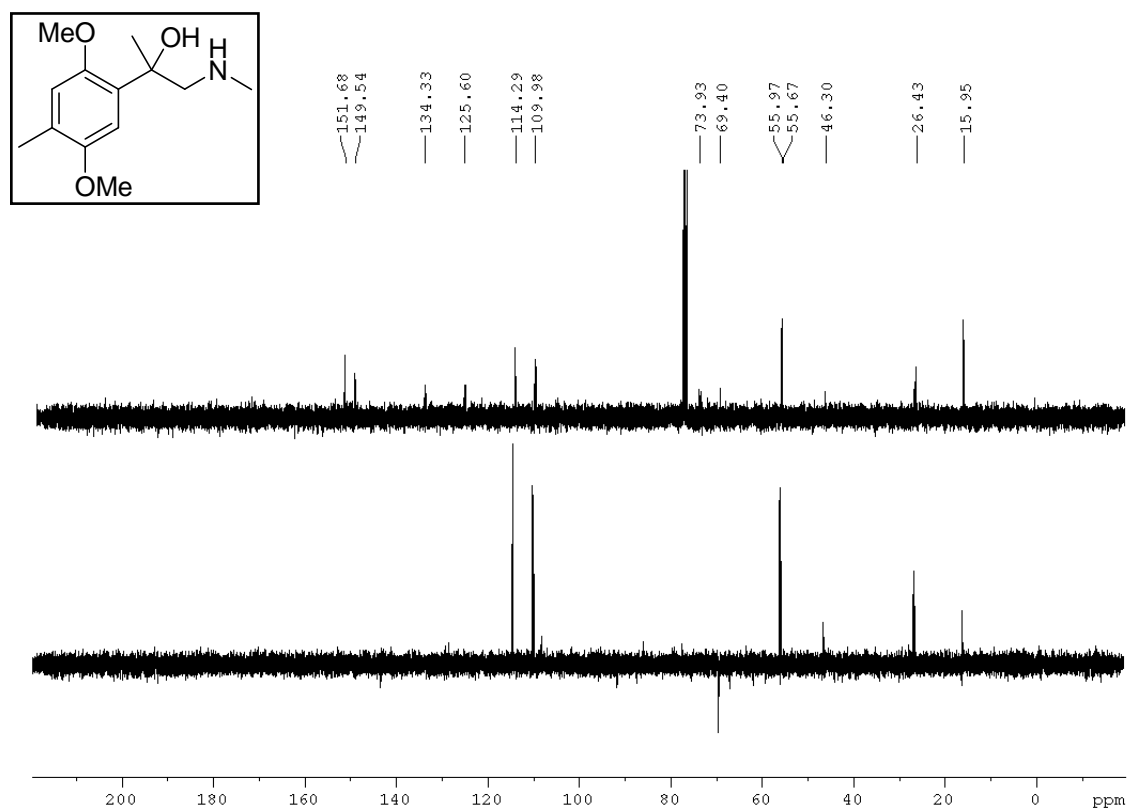
**Figura 74** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(hexilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**6g**)



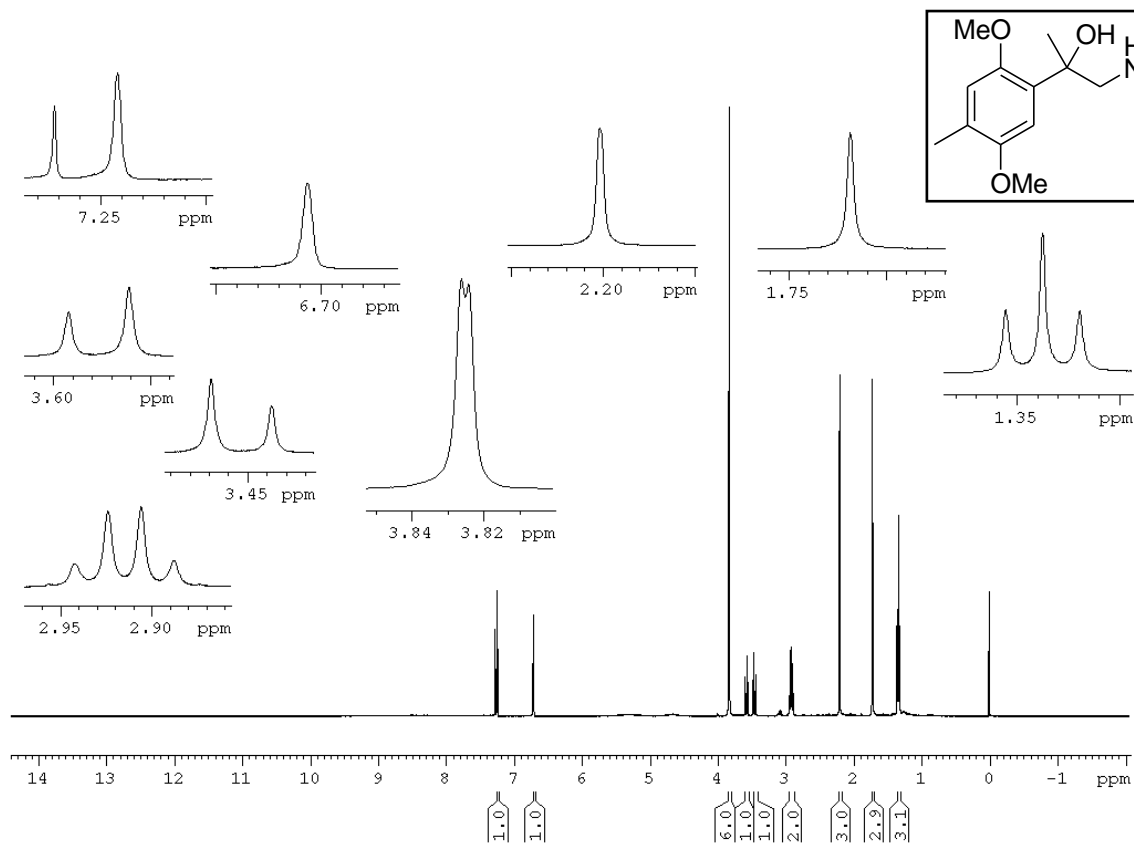
**Figura 75** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$   
do 1-(metilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)  
propan-2-ol (**7a**)



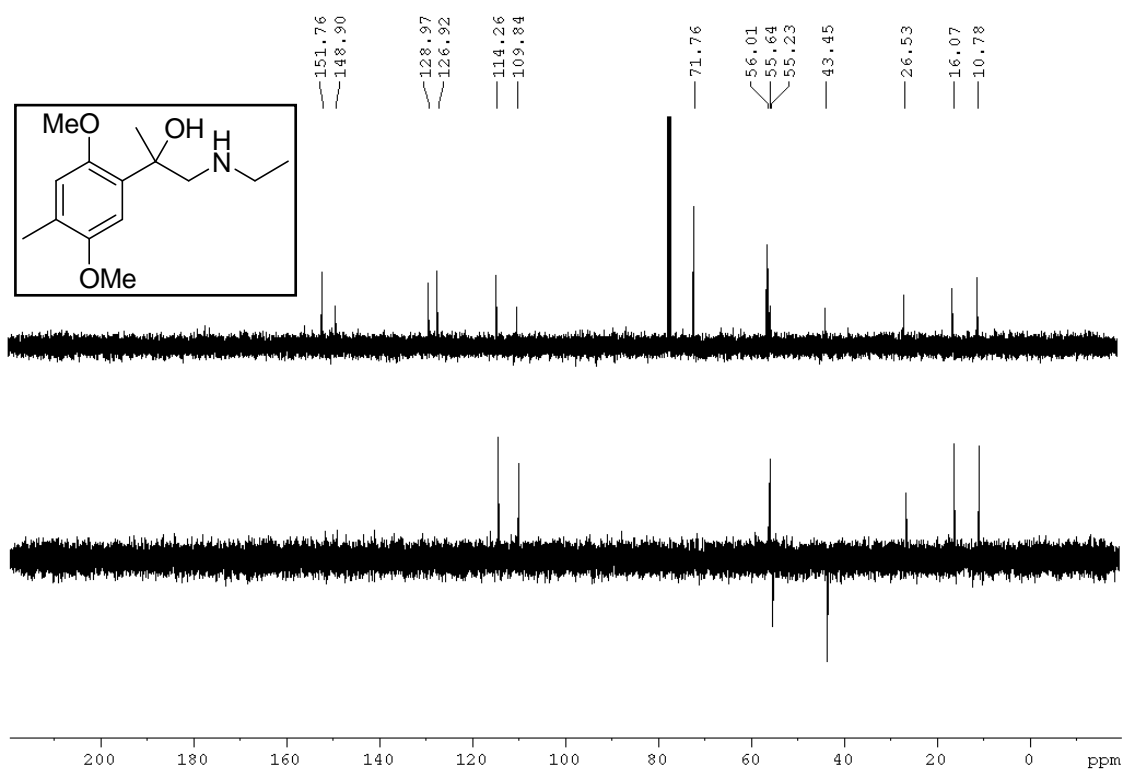
**Figura 76** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$   
do 1-(metilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7a**)

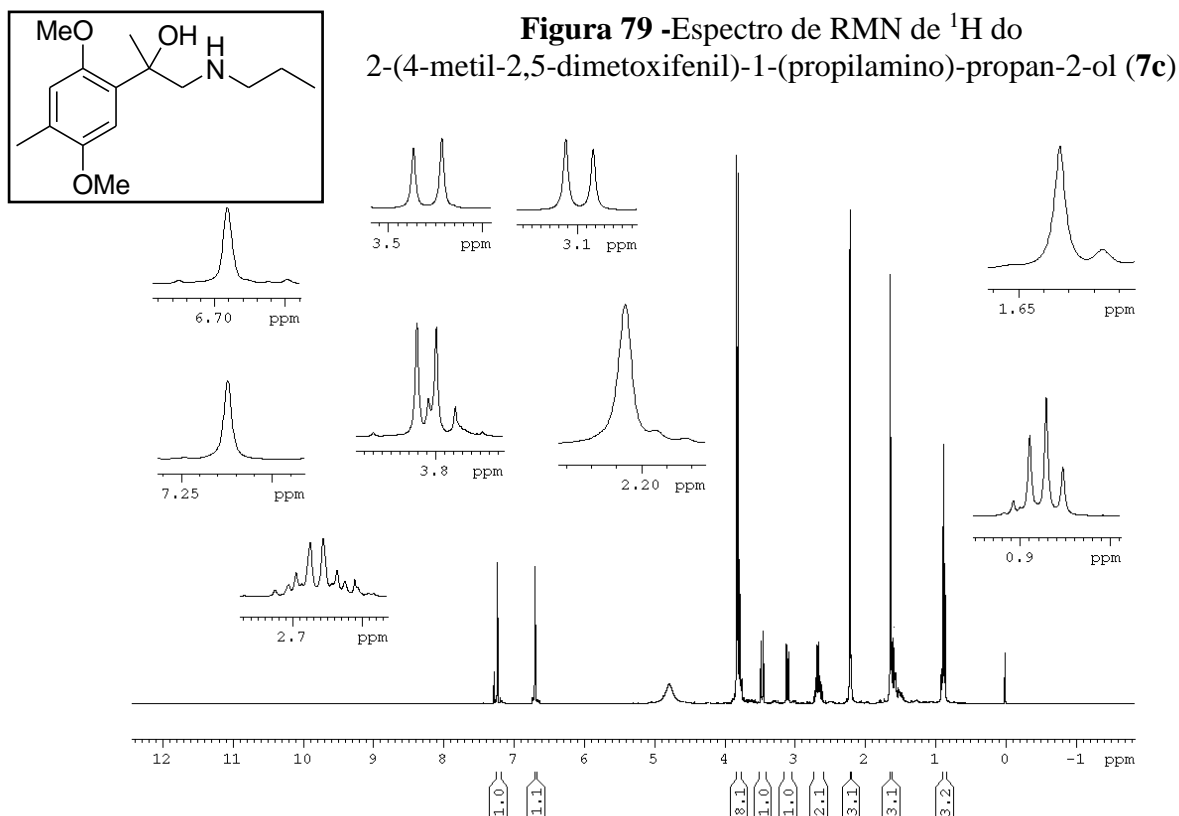


**Figura 77 - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$**   
do 1-(etilamino)- 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7b**)

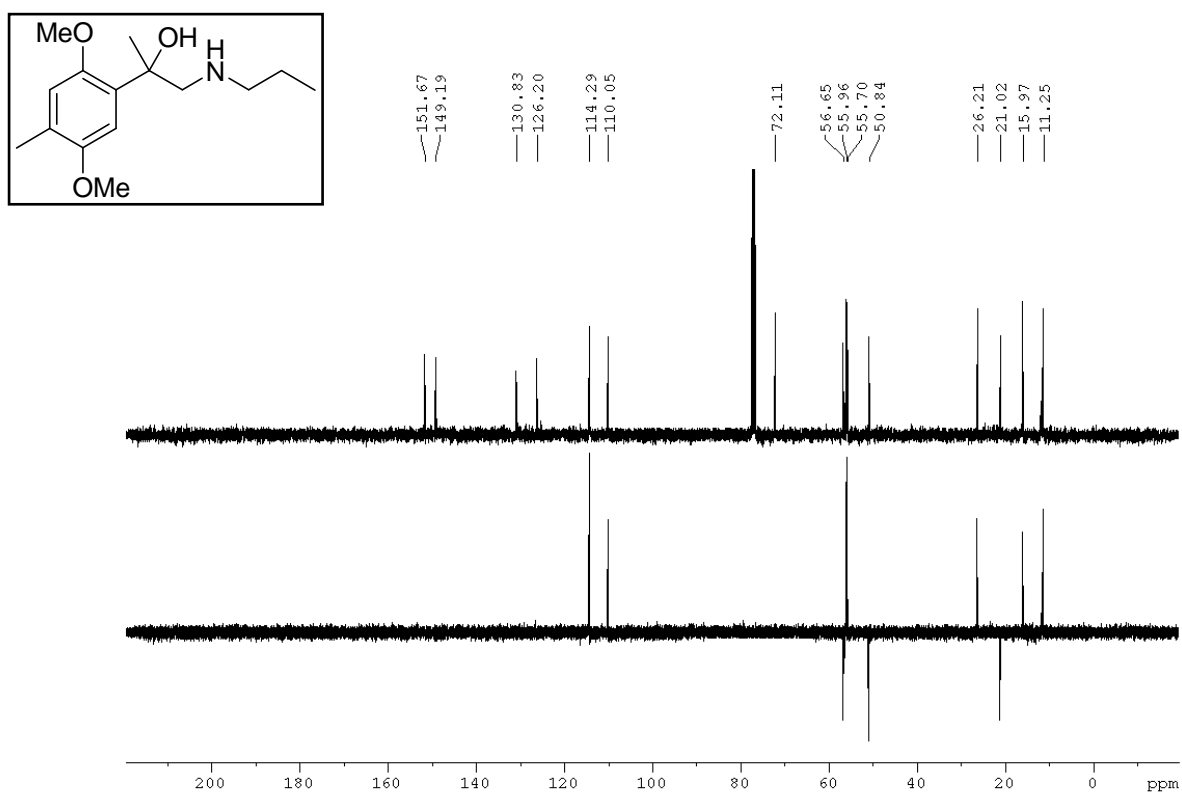


**Figura 78 - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$**   
do 1-(etilamino)- 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7b**)

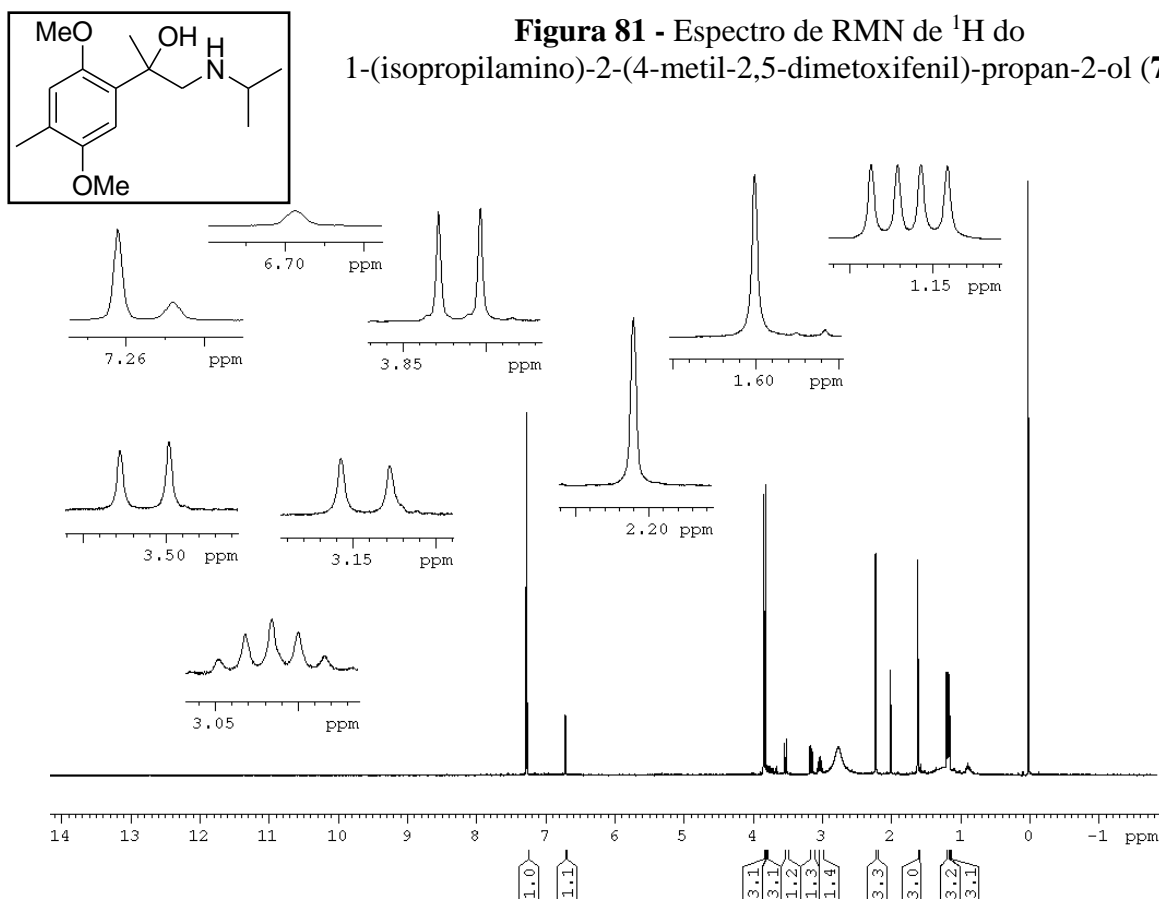




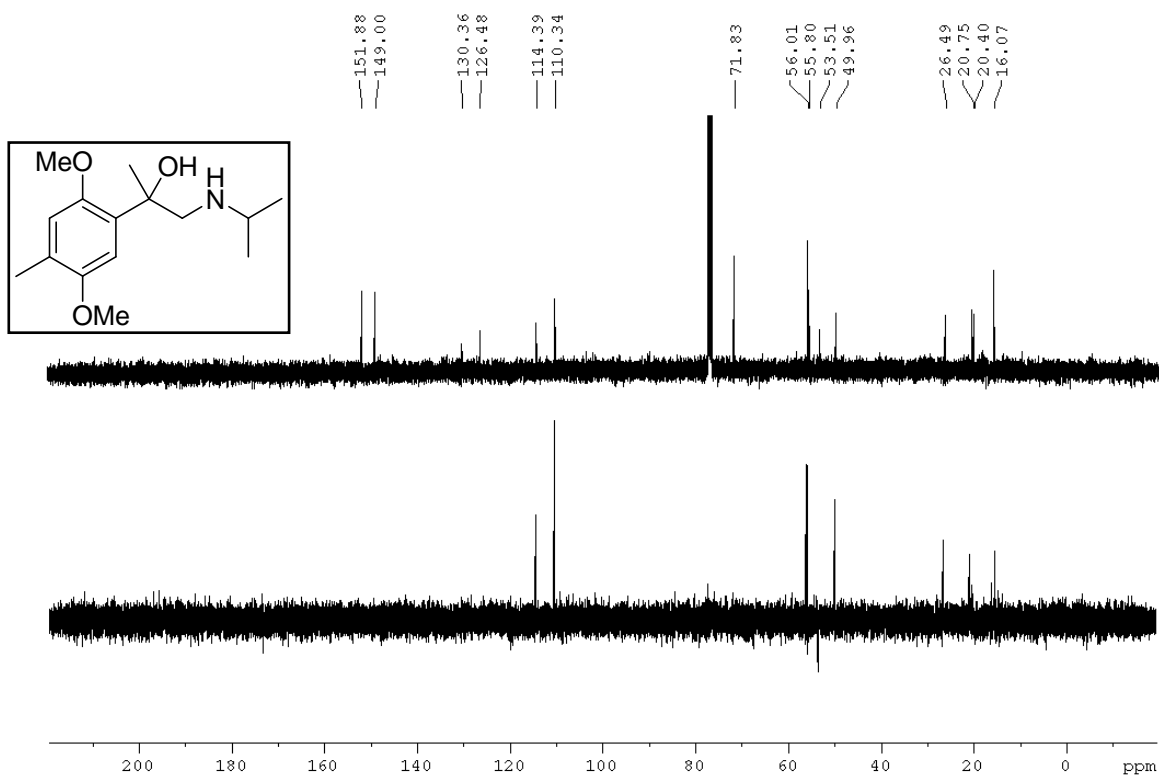
**Figura 80** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-1-(propilamino)-propan-2-ol (**7c**)



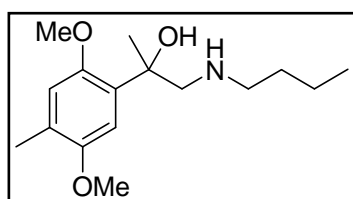
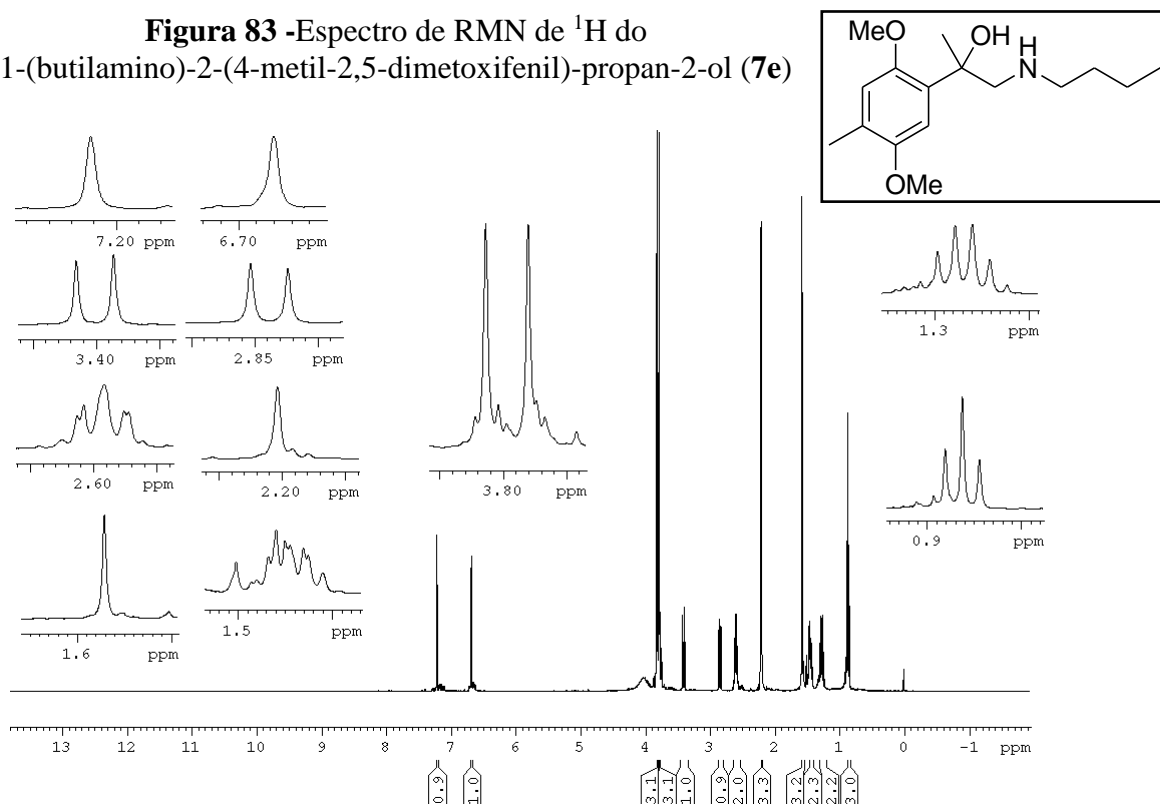
**Figura 81** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(isopropilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7d**)



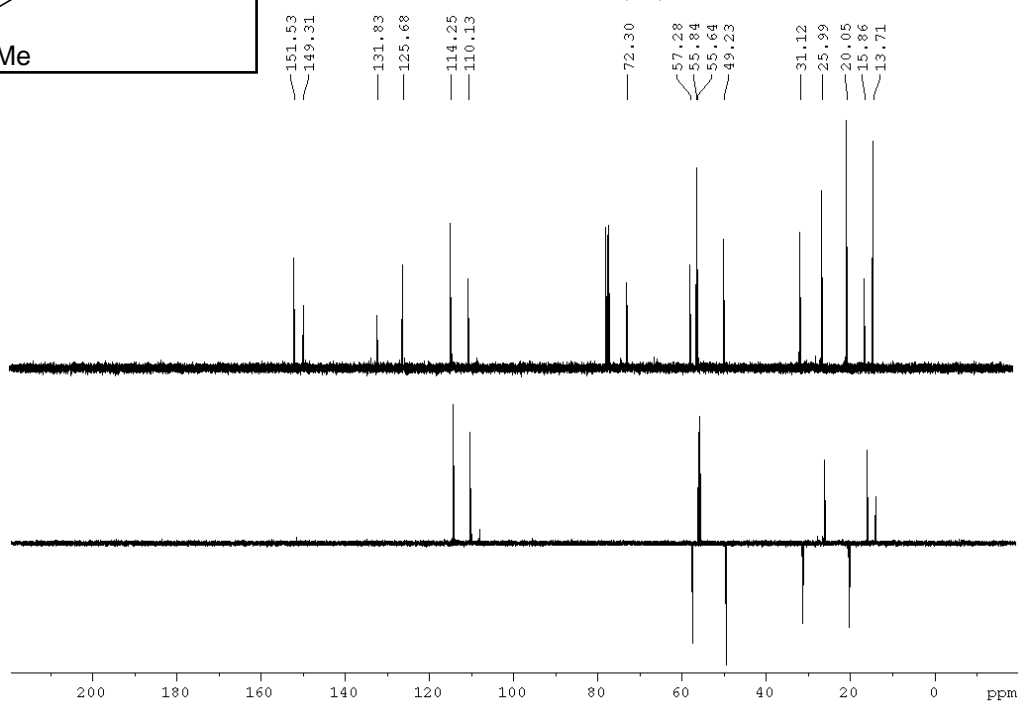
**Figura 82** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(isopropilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7d**)



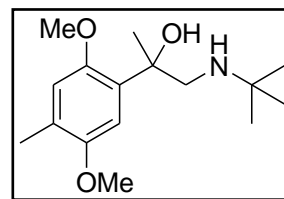
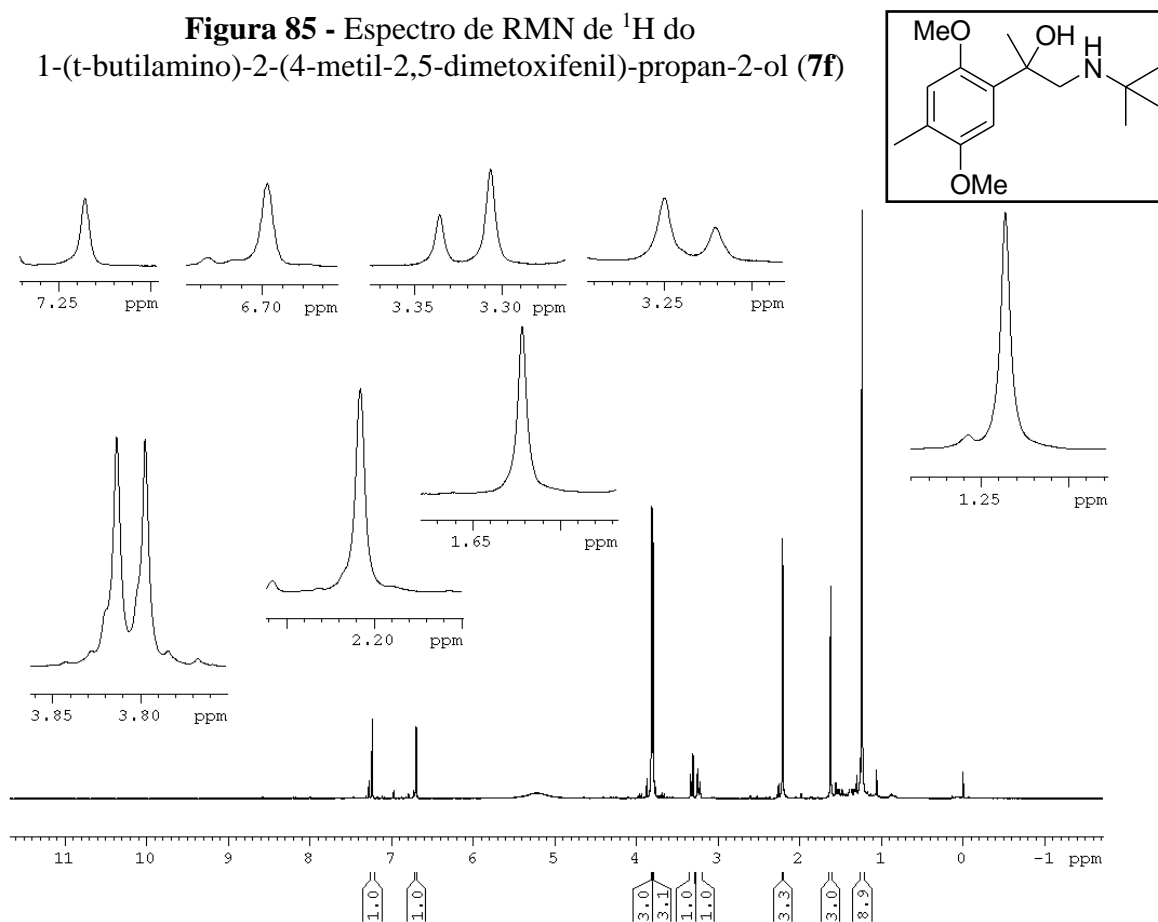
**Figura 83** -Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  
1-(butilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7e**)



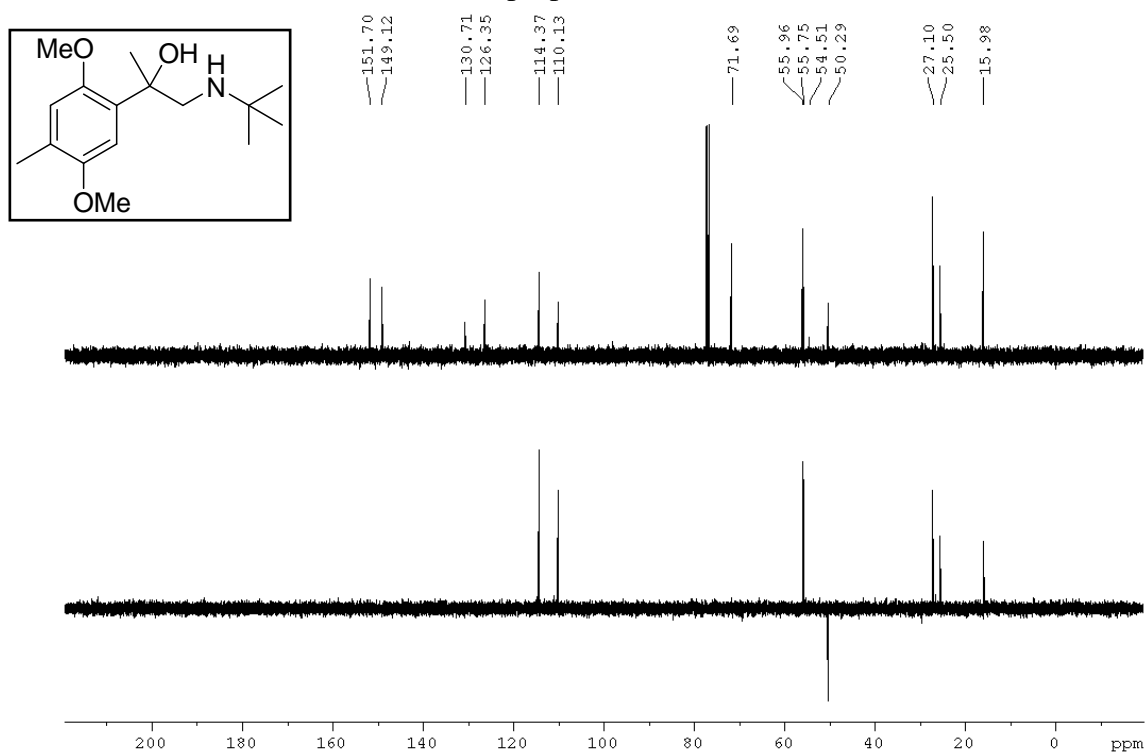
**Figura 84** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  
1-(butilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol  
(**7e**)

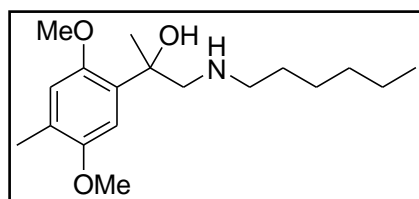


**Figura 85** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(t-butilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7f**)

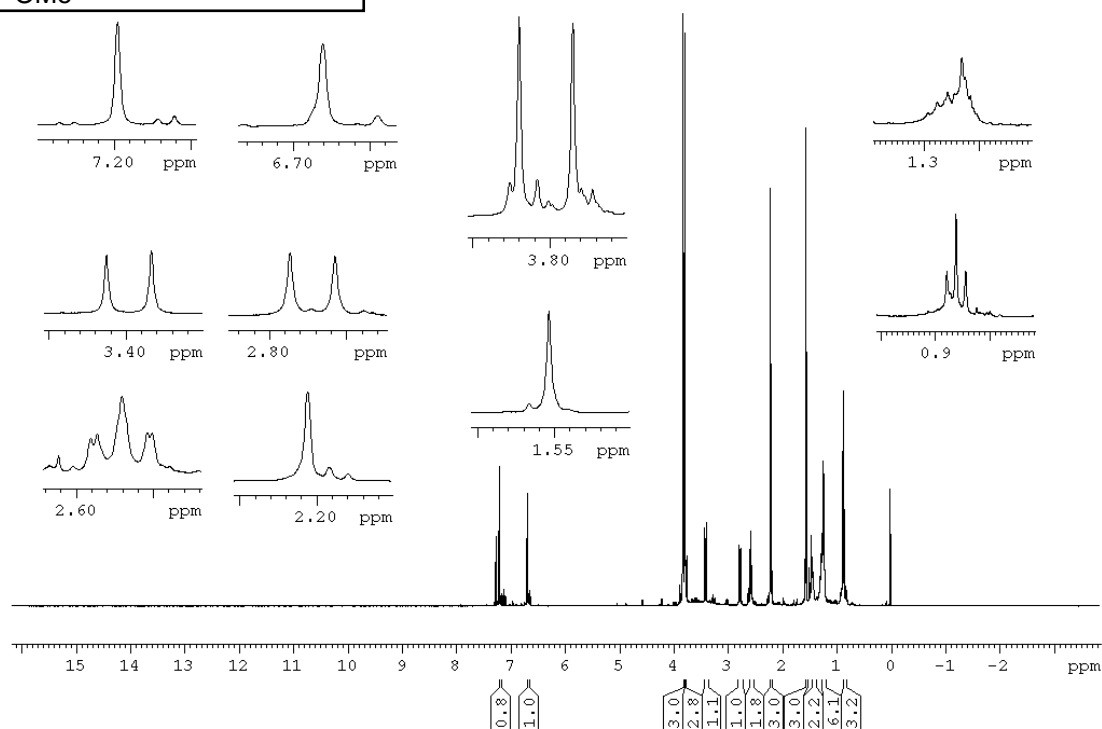


**Figura 86**- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(t-butilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7f**)

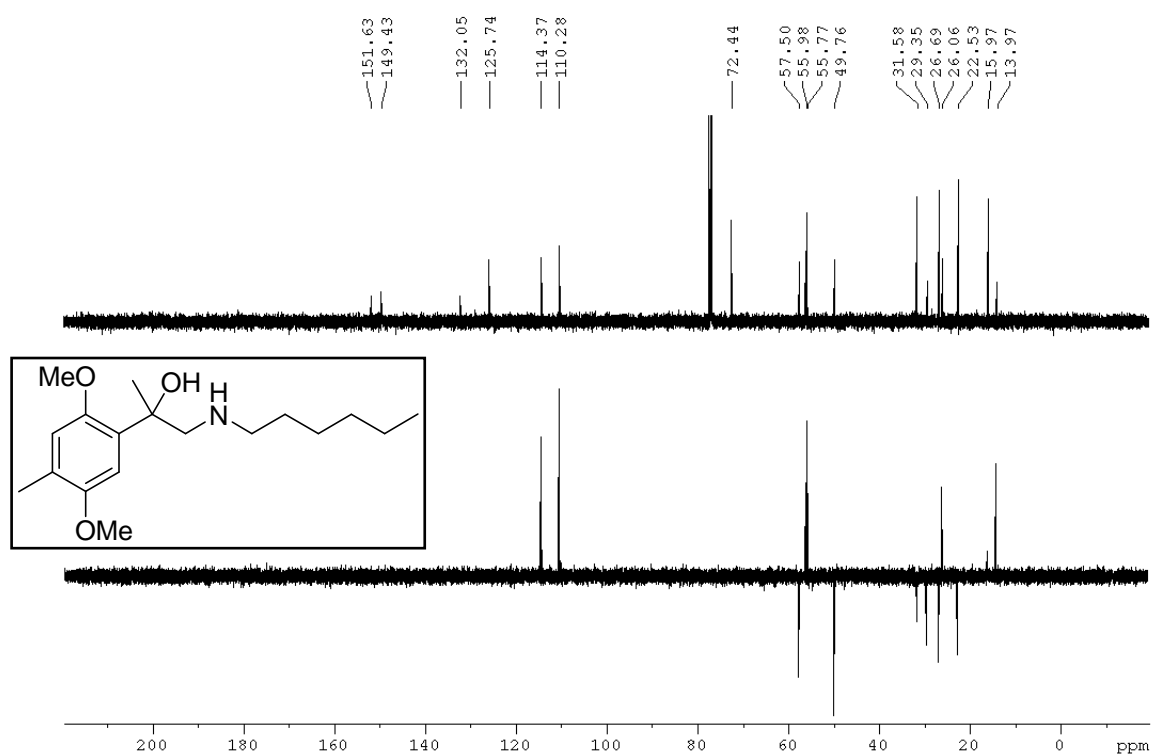




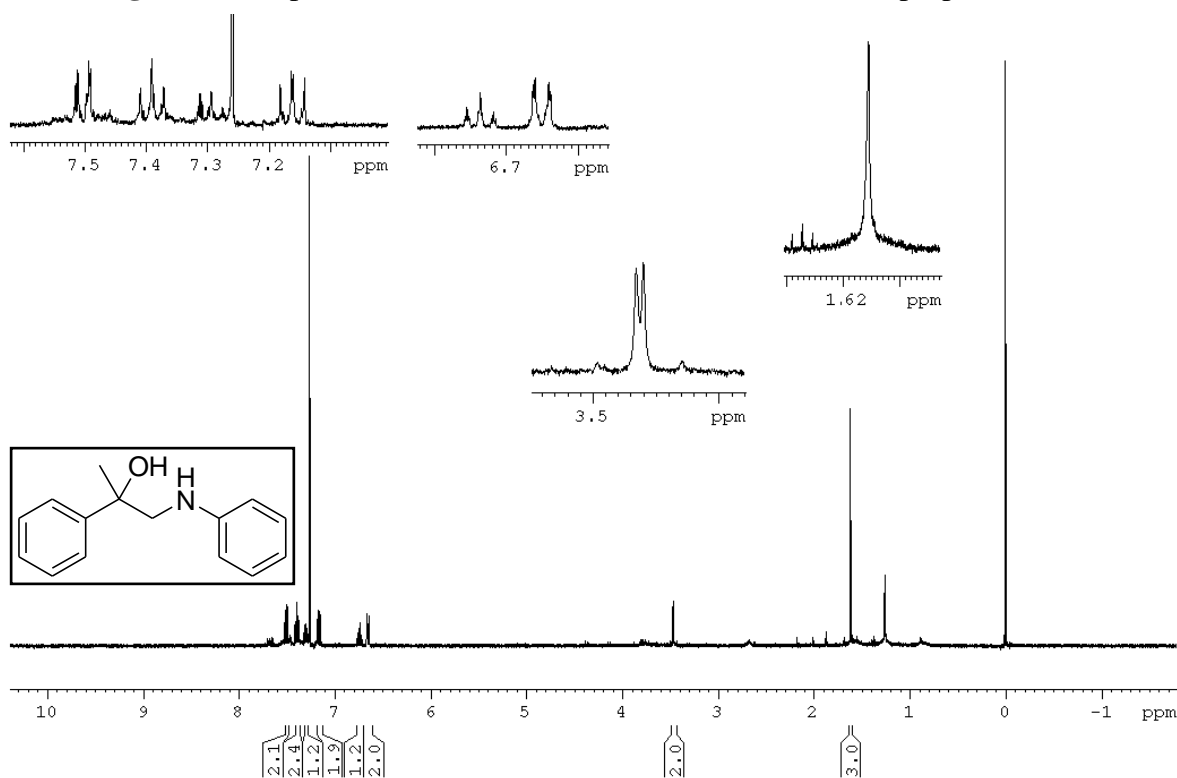
**Figura 87** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(hexilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7g**)



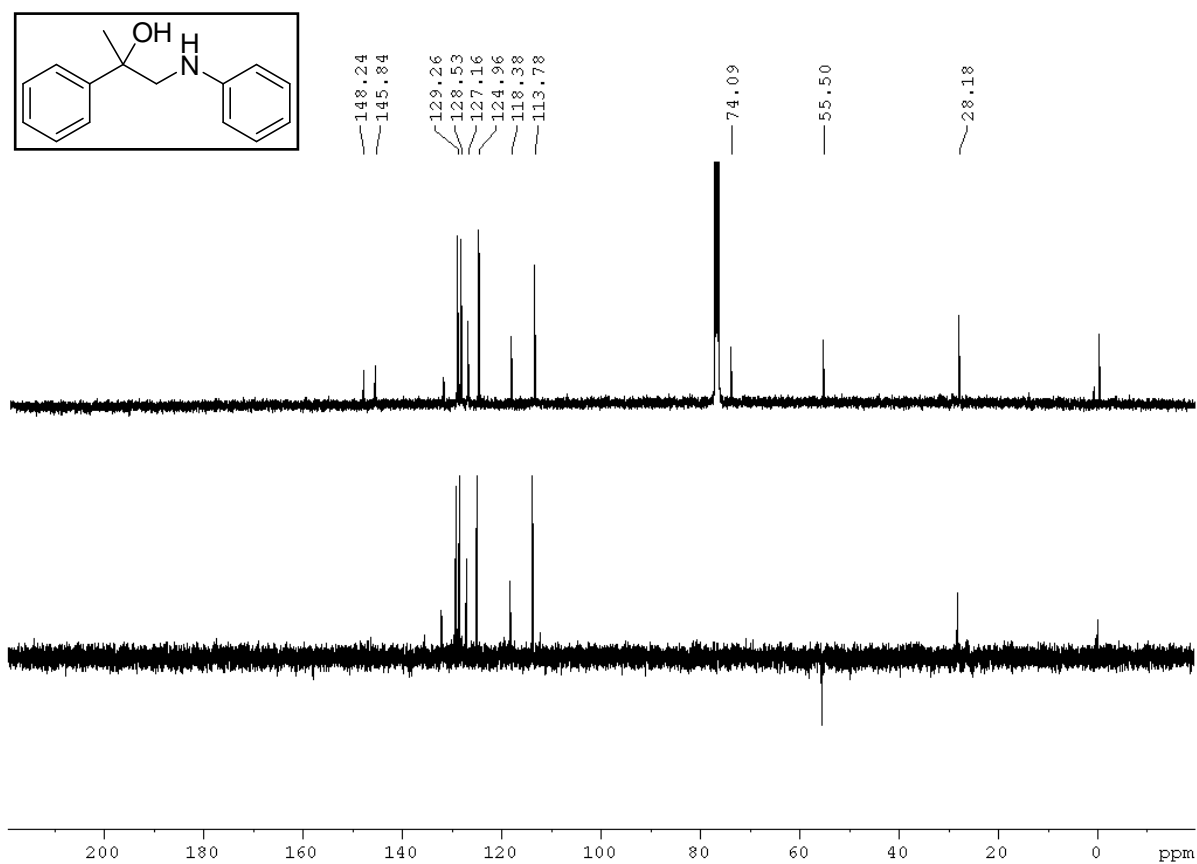
**Figura 88** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(hexilamino)-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**7g**)

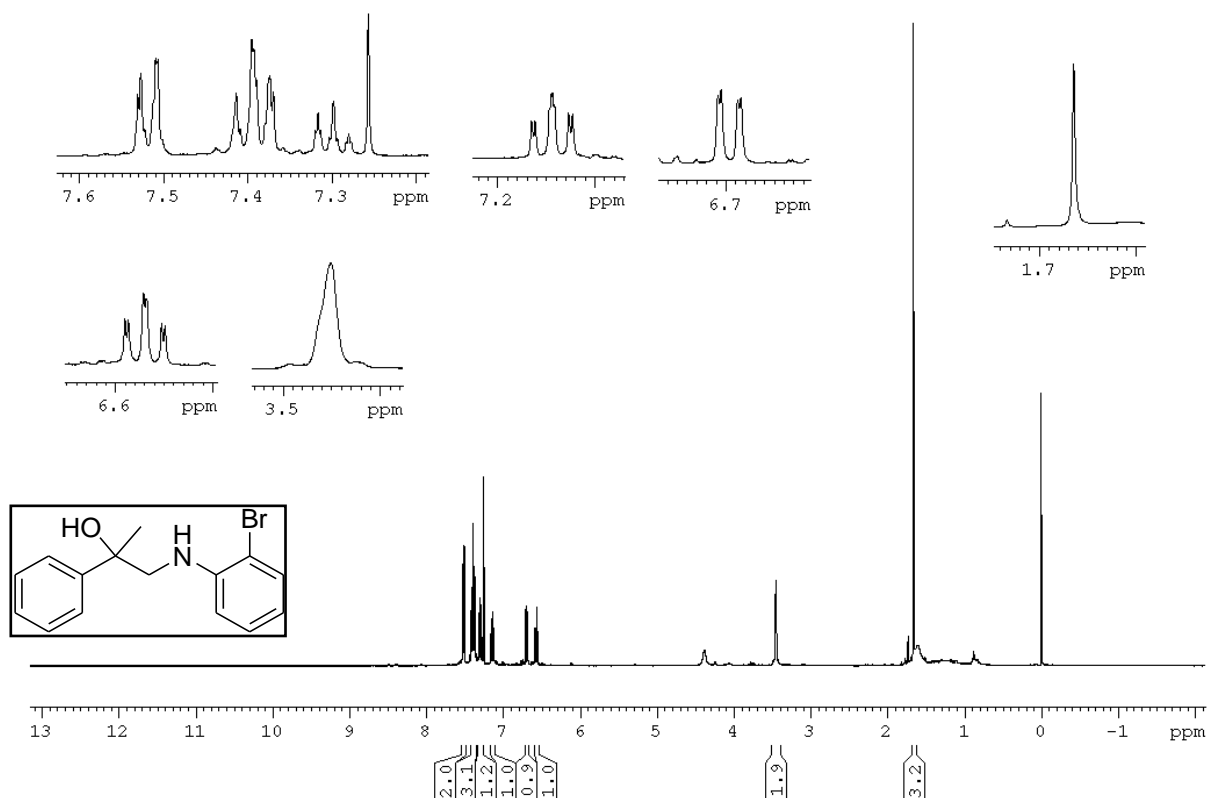
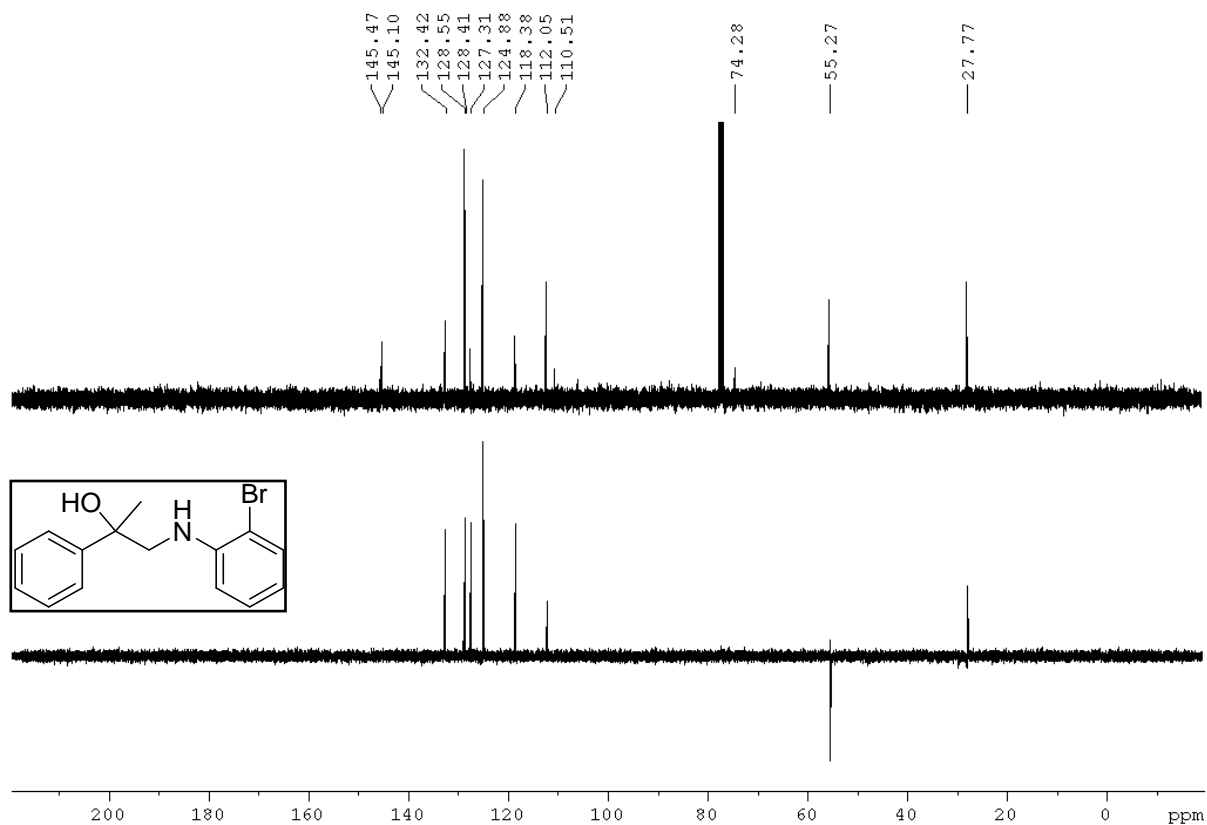


**Figura 89** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(fenilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**8a**)

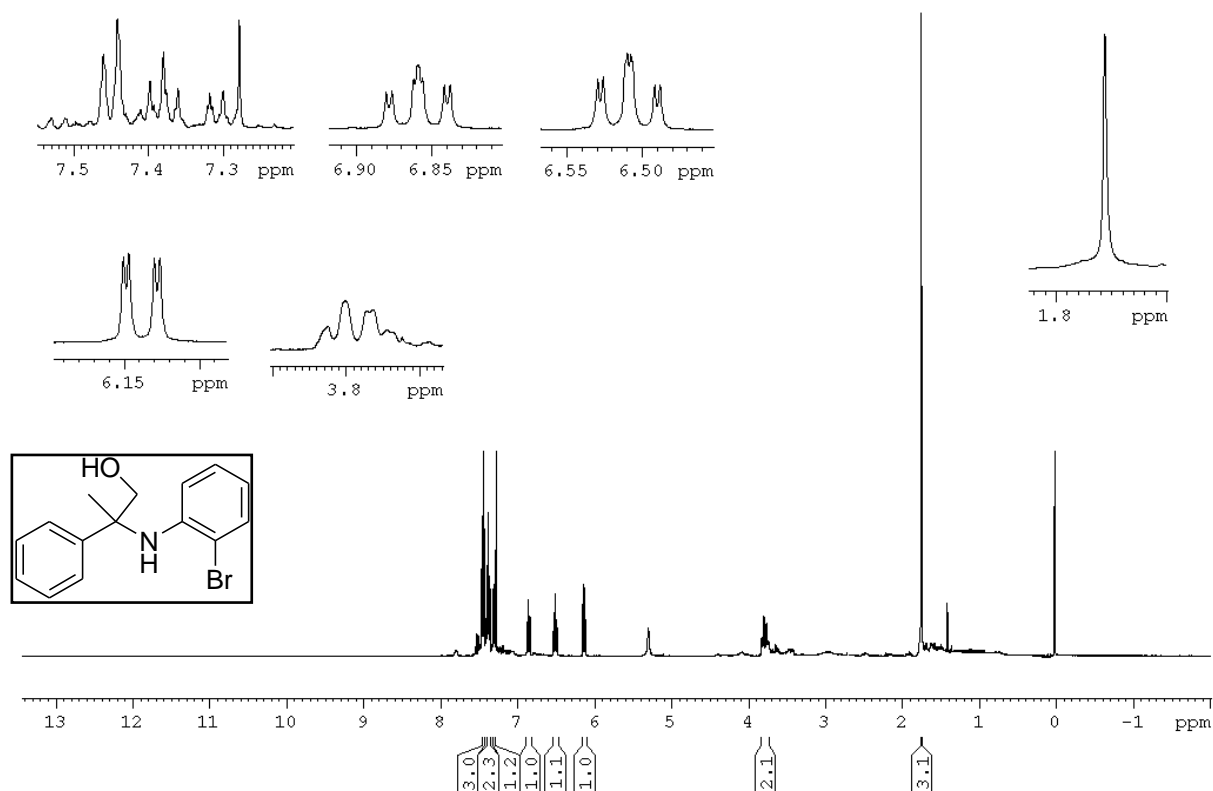


**Figura 90** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(fenilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**8a**)

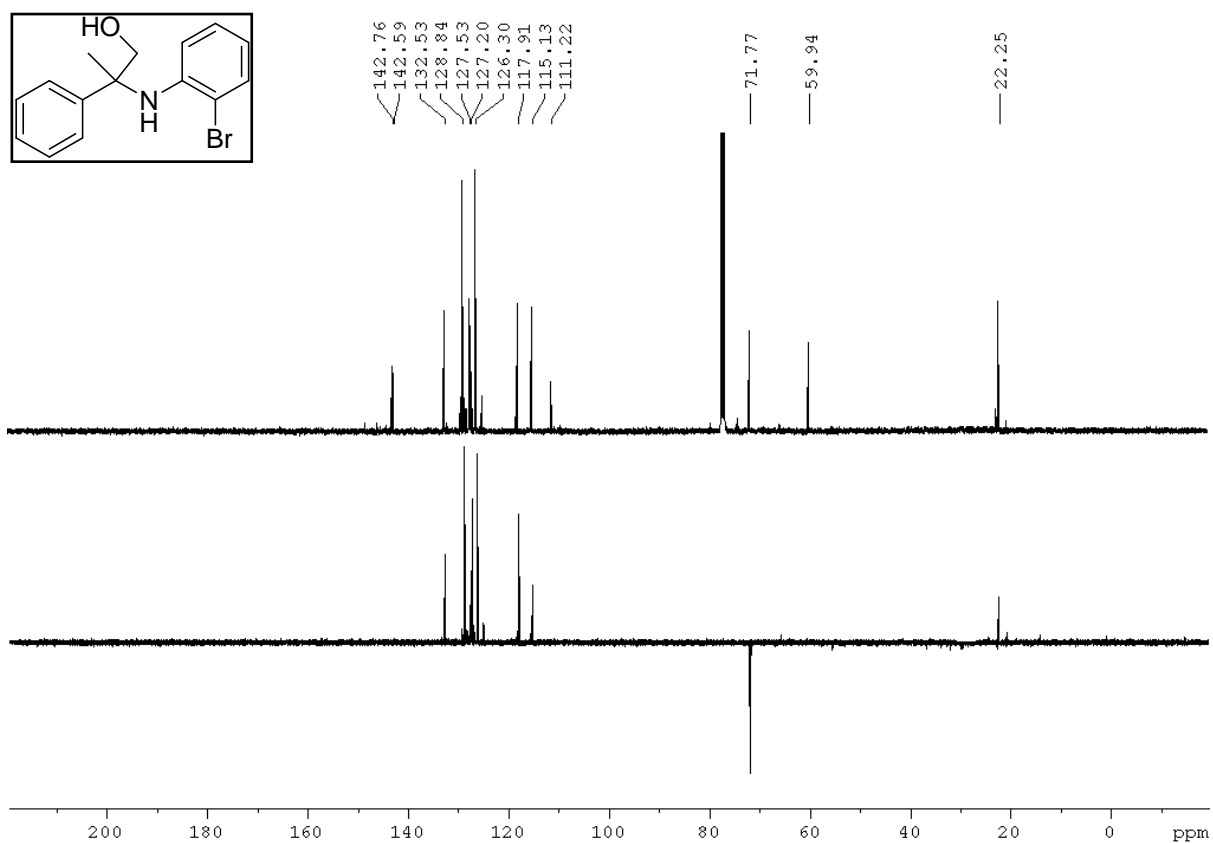


**Figura 91** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(2-bromo-fenilamino)-2-fenil-propan-2-ol (**8b**)**Figura 92** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(2-bromo-fenilamino)-2-fenil-propan-2-ol (**8b**)

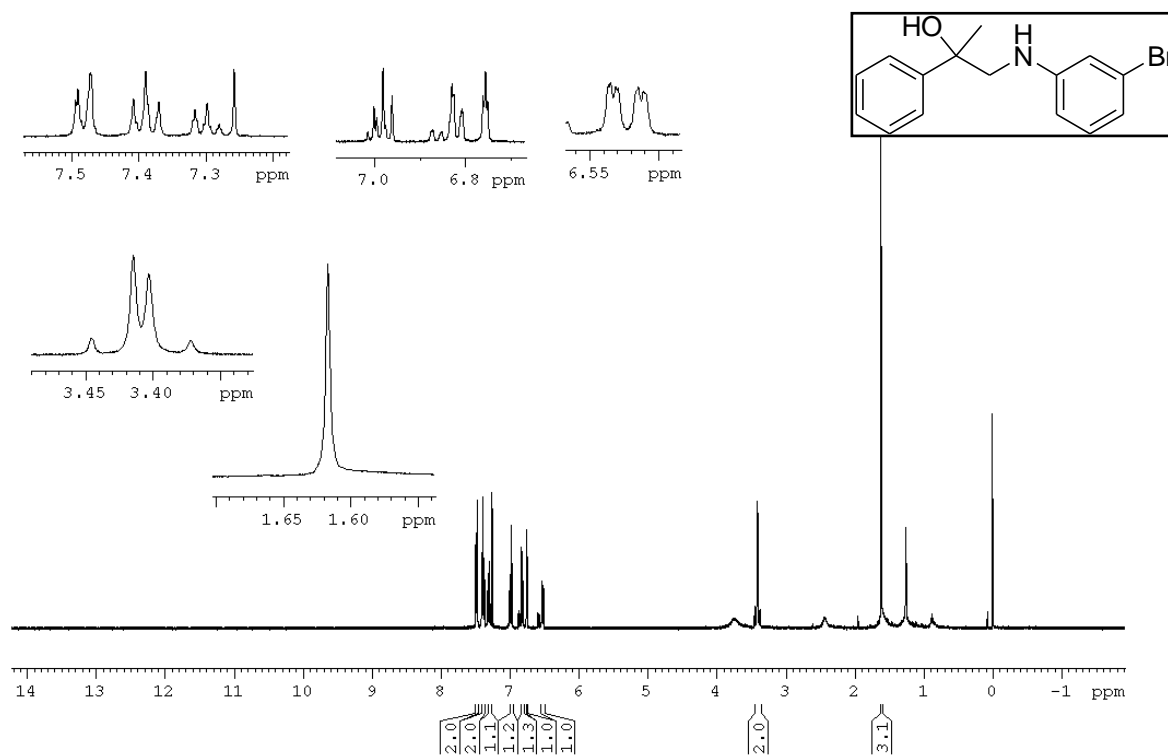
**Figura 93** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(2-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (**8b'**)



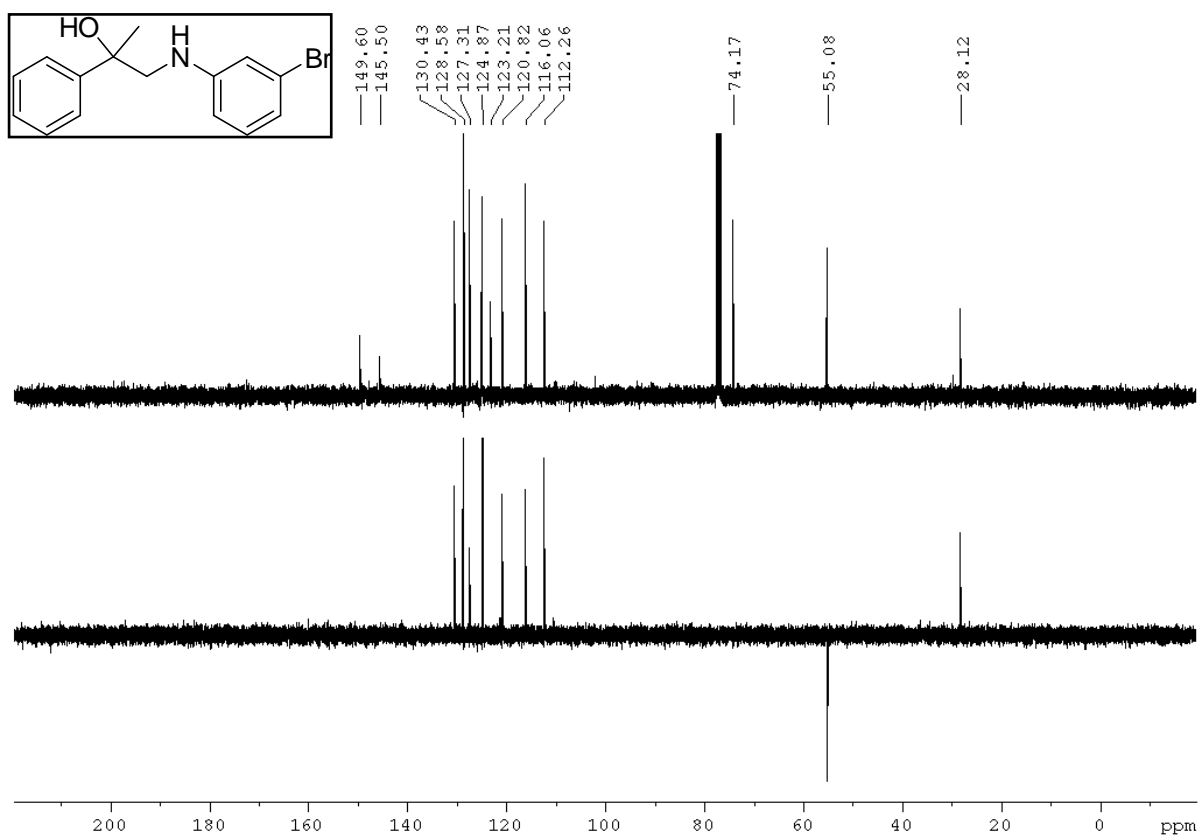
**Figura 94** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-(2-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (**8b'**)



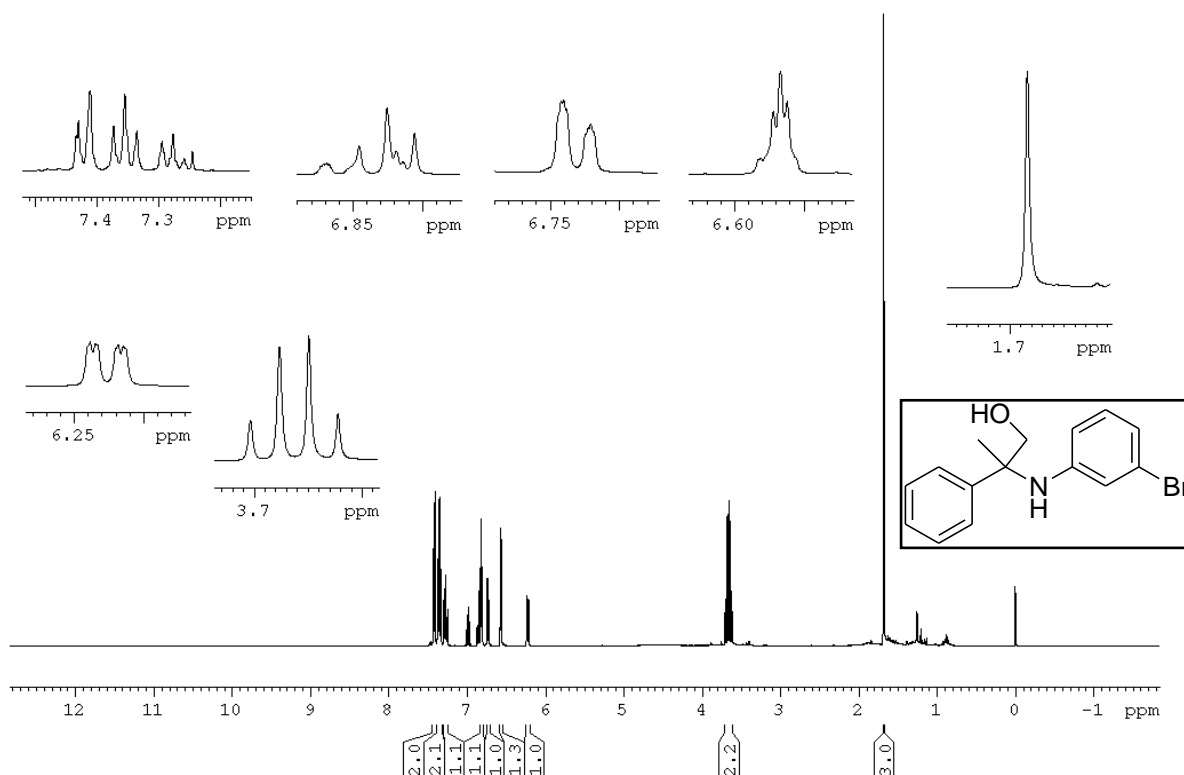
**Figura 95** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-(3-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**8c**)



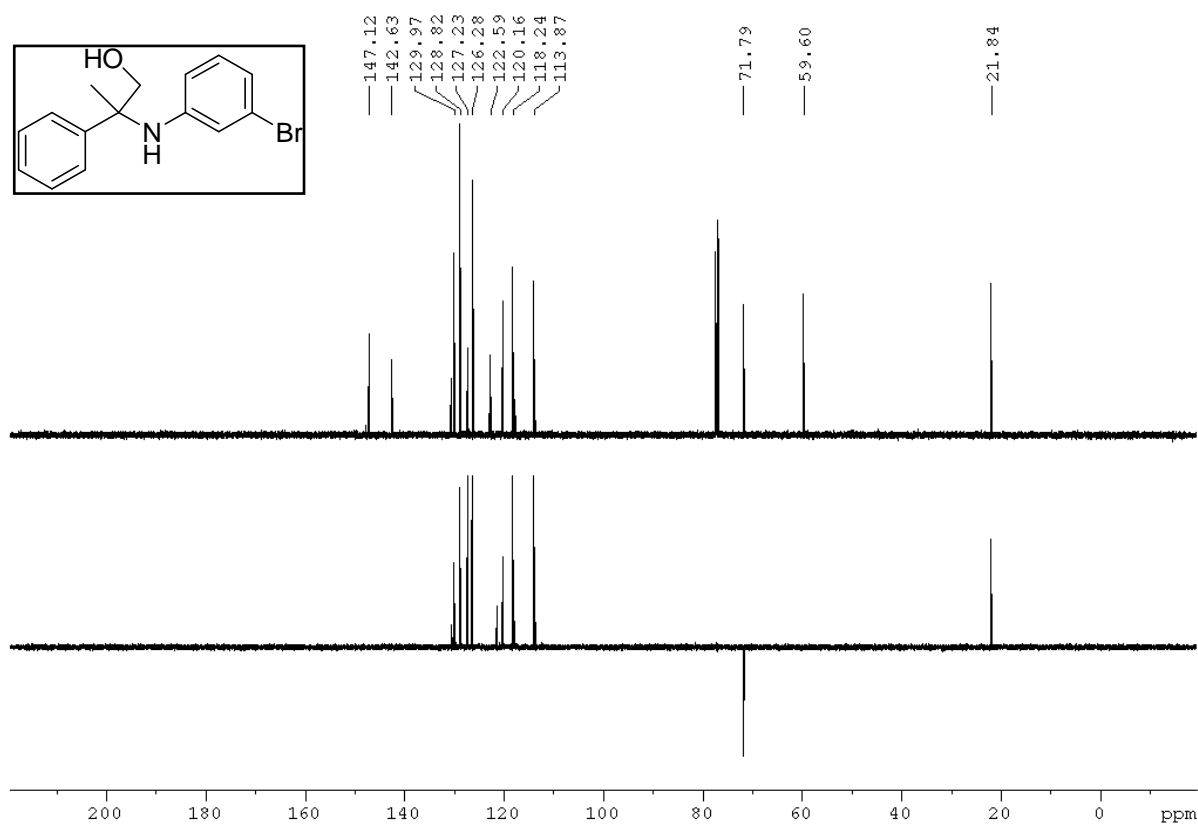
**Figura 96** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-(3-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-2-ol (**8c**)



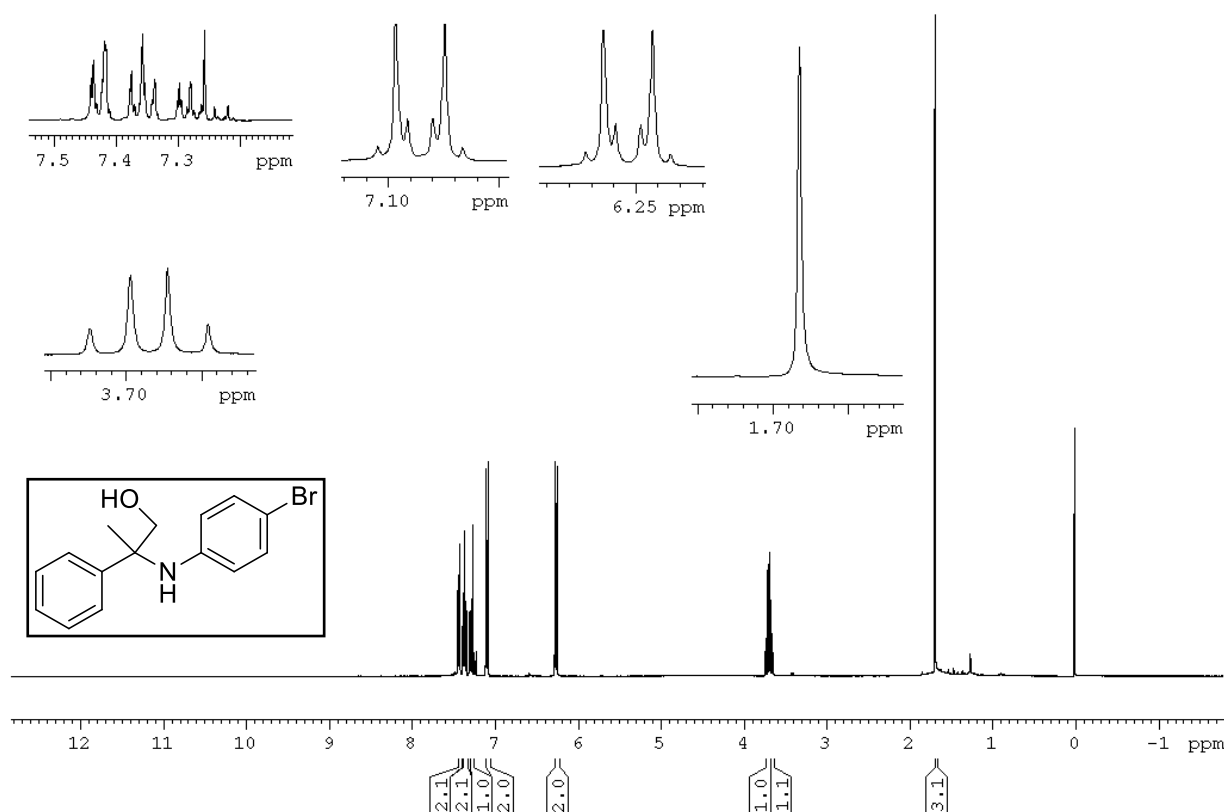
**Figura 97** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(3-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (**8c'**)



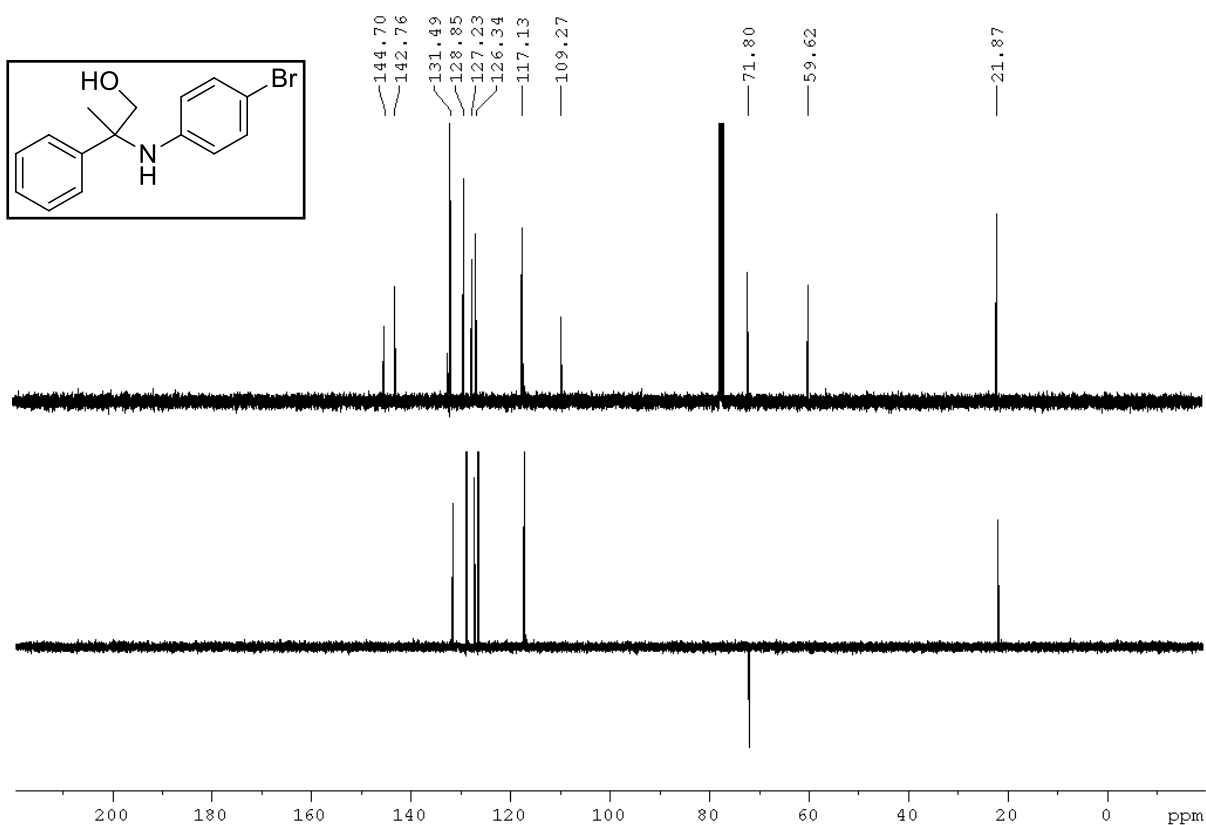
**Figura 98** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-(3-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (**8c'**)



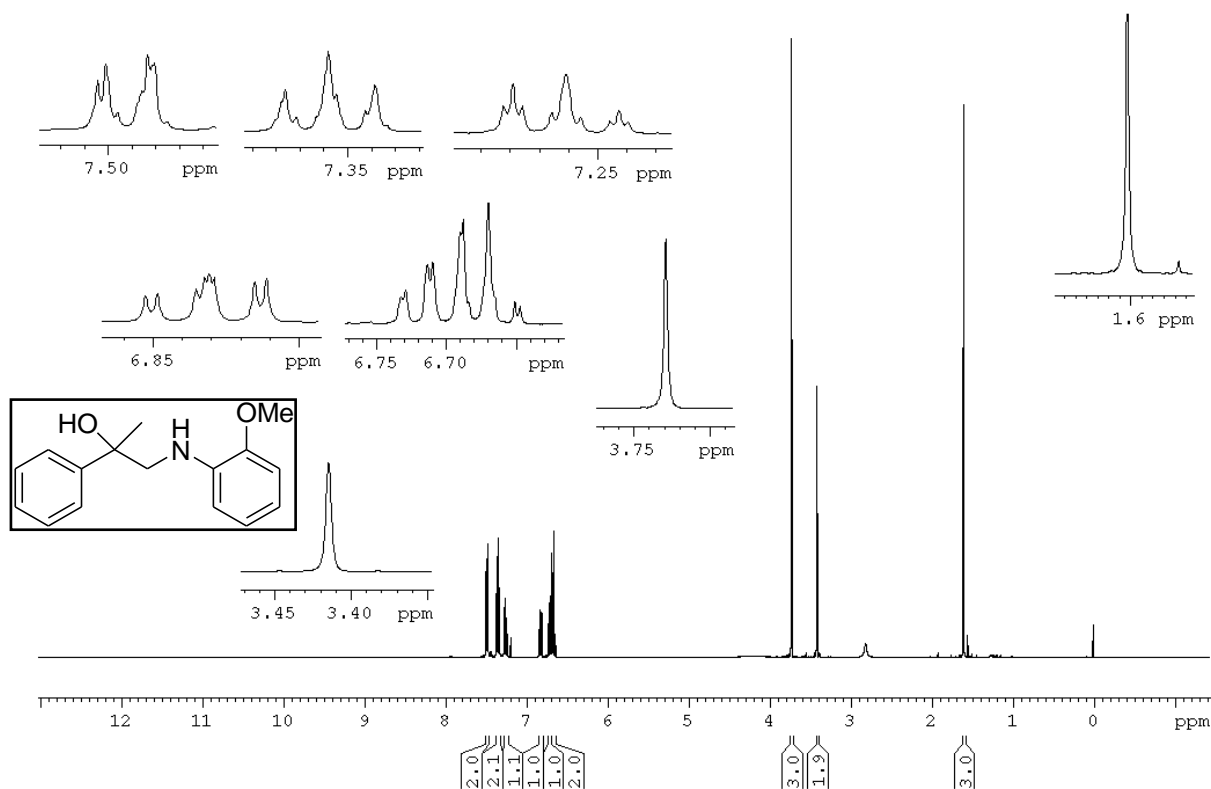
**Figura 99** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(4-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (**8d'**)



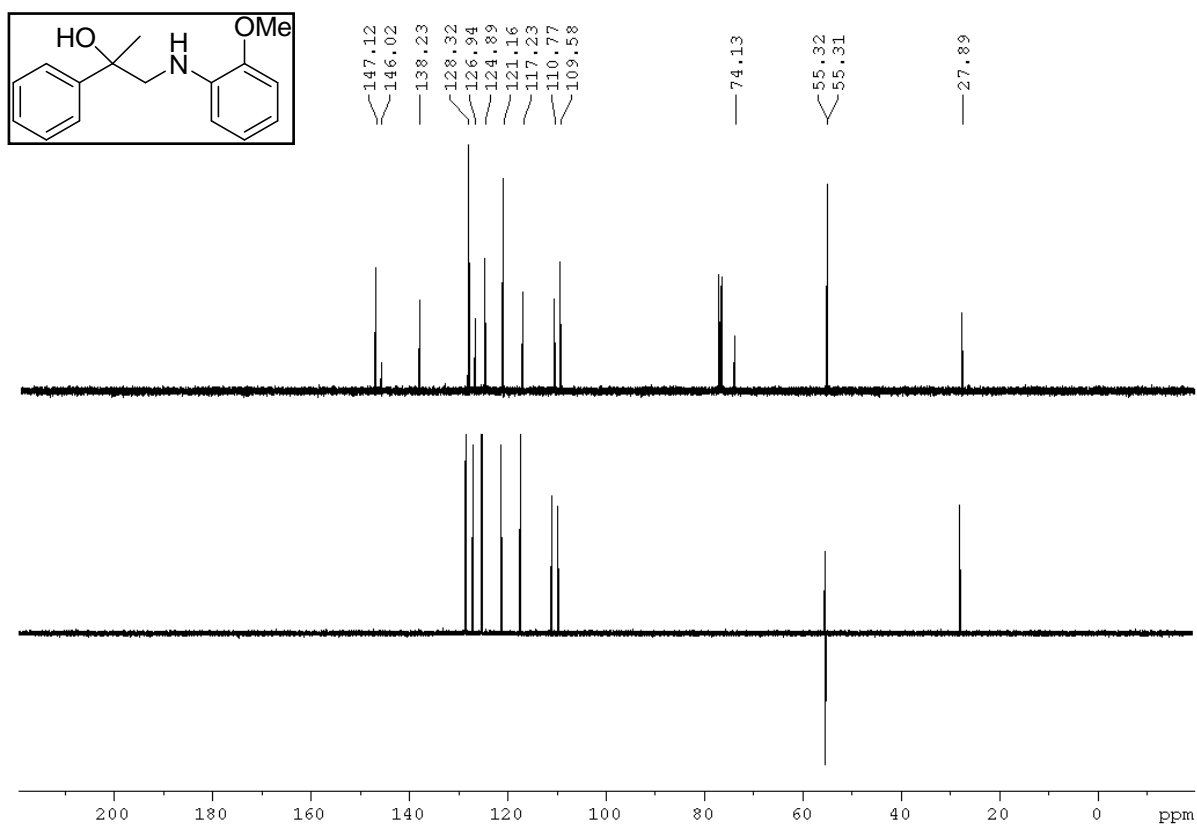
**Figura 100** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-(4-bromo-fenilamino)-2-fenilpropan-1-ol (**8d'**)



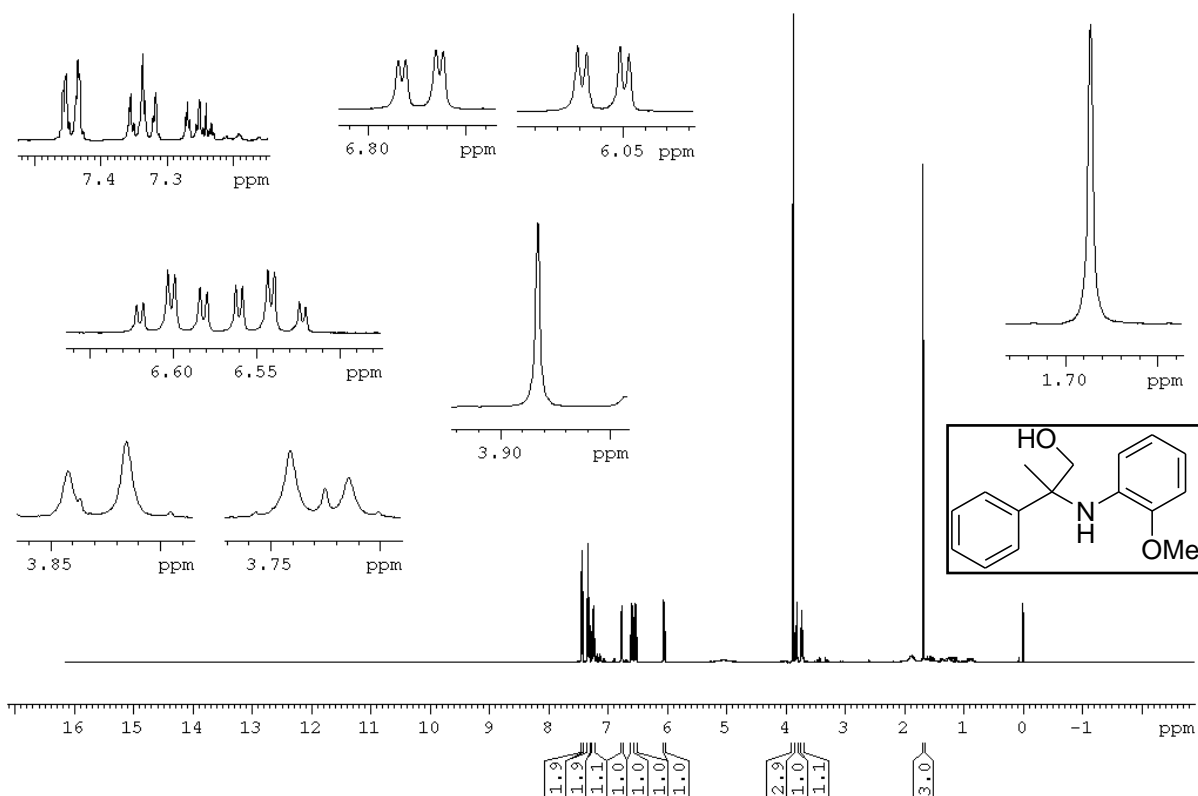
**Figura 101** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-1-(2-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (**8e**)



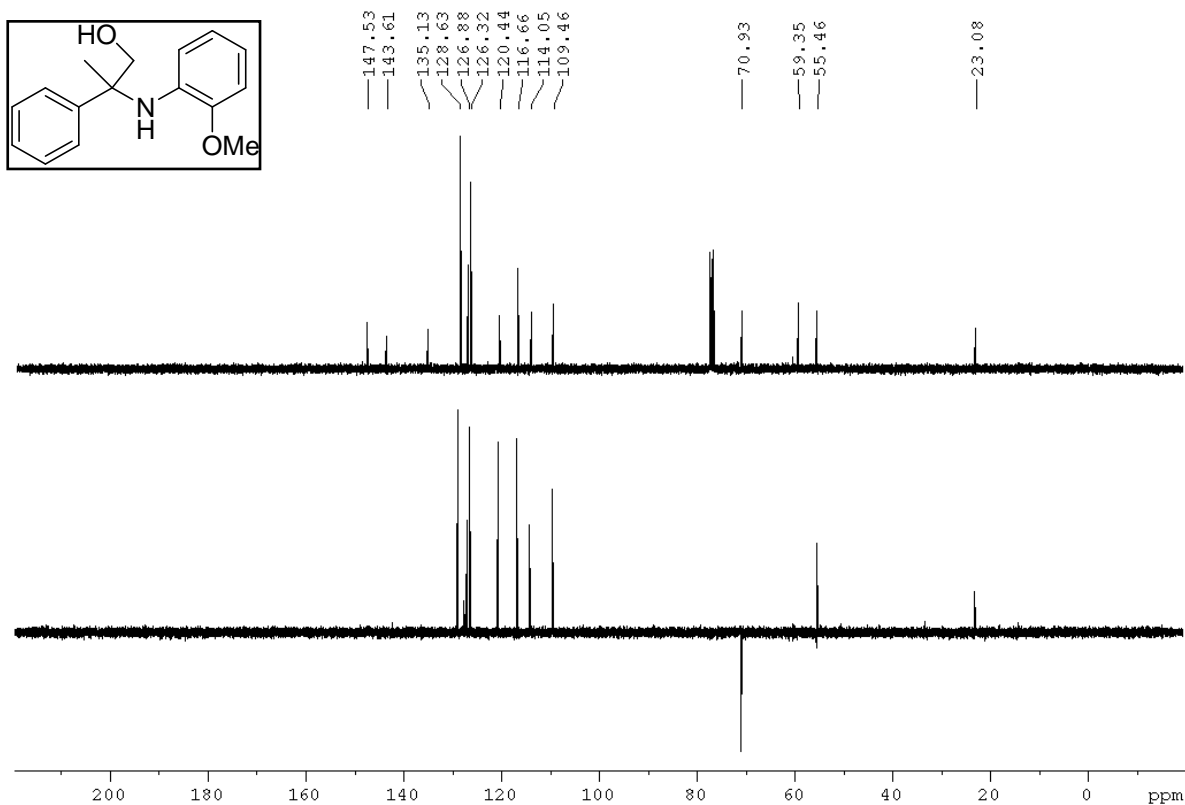
**Figura 102** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-1-(2-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (**8e**)



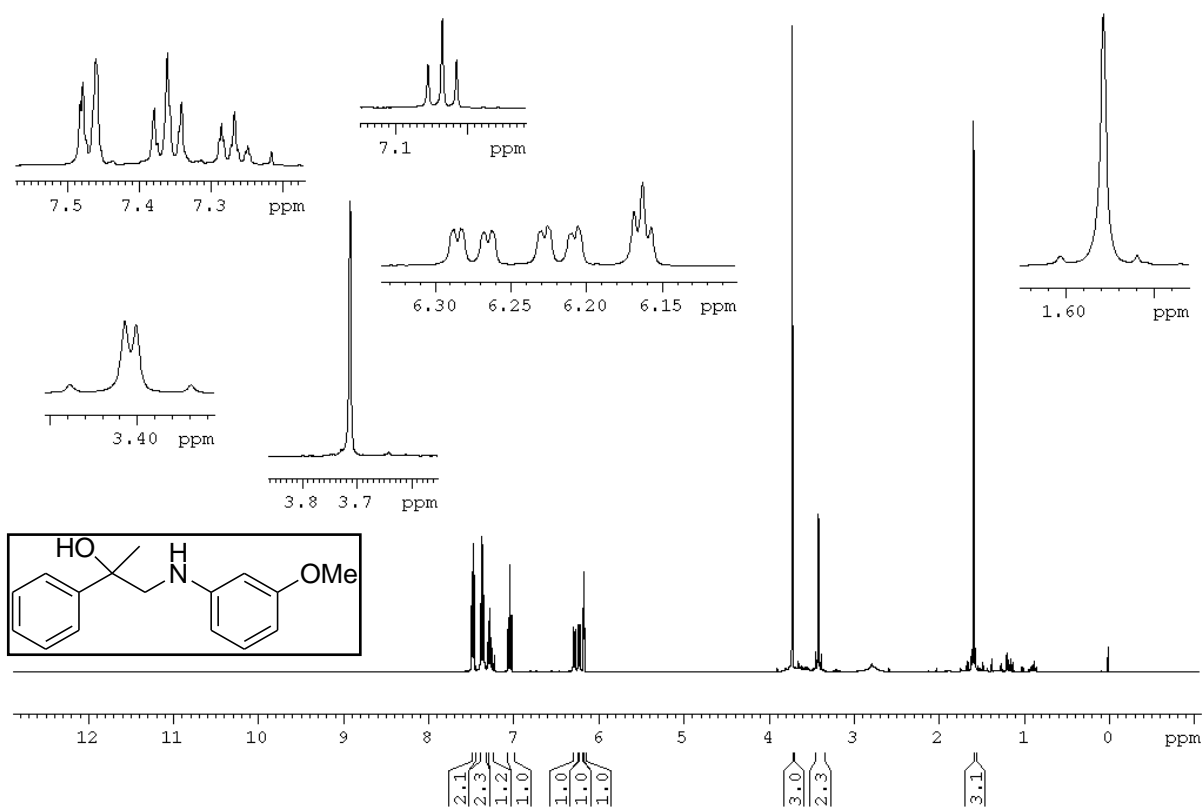
**Figura 103** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-2-(2-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (**8e'**)



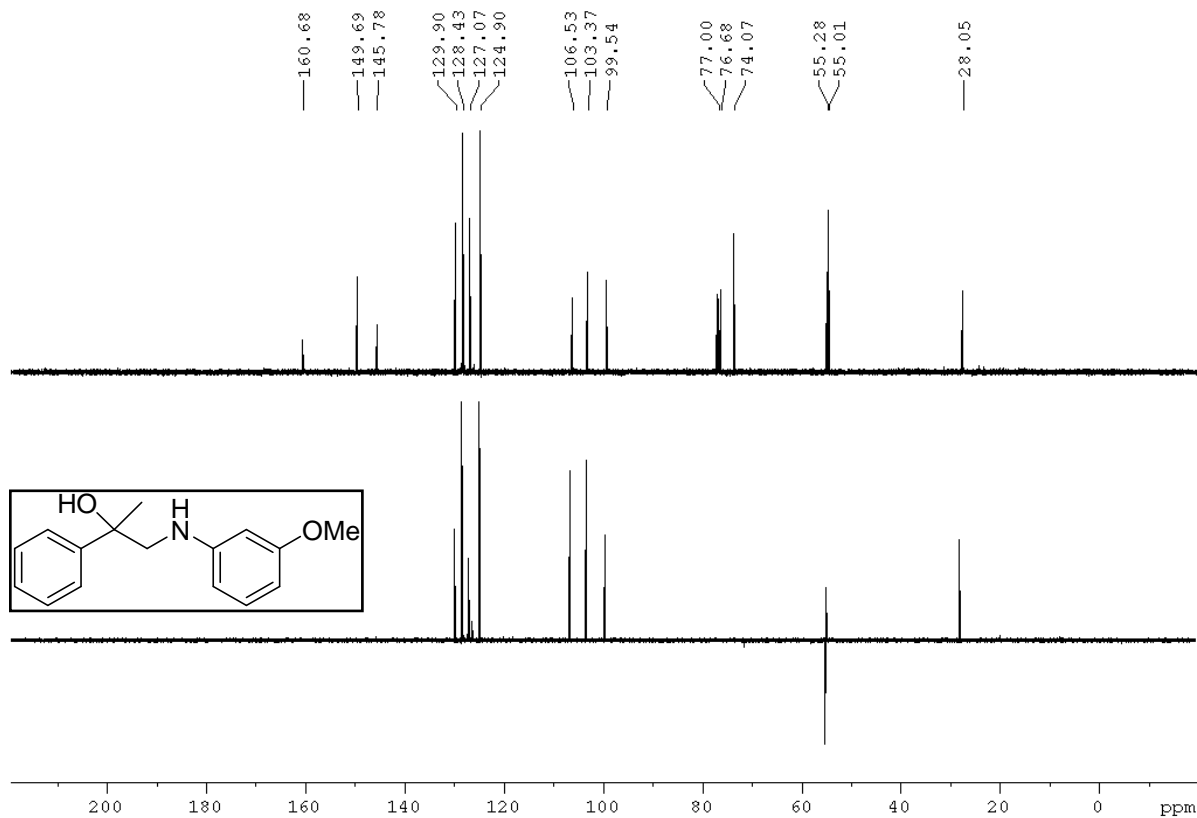
**Figura 104** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-2-(2-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (**8e'**)



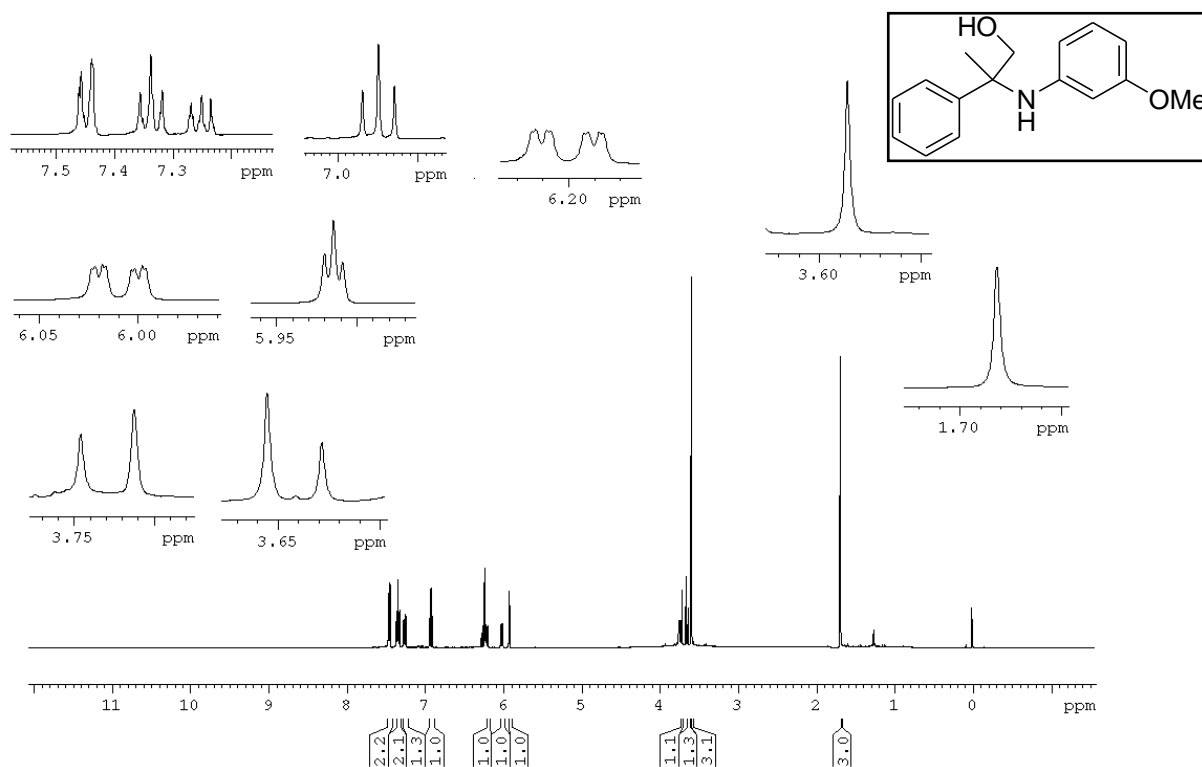
**Figura 105** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-1-(3-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (**8f**)



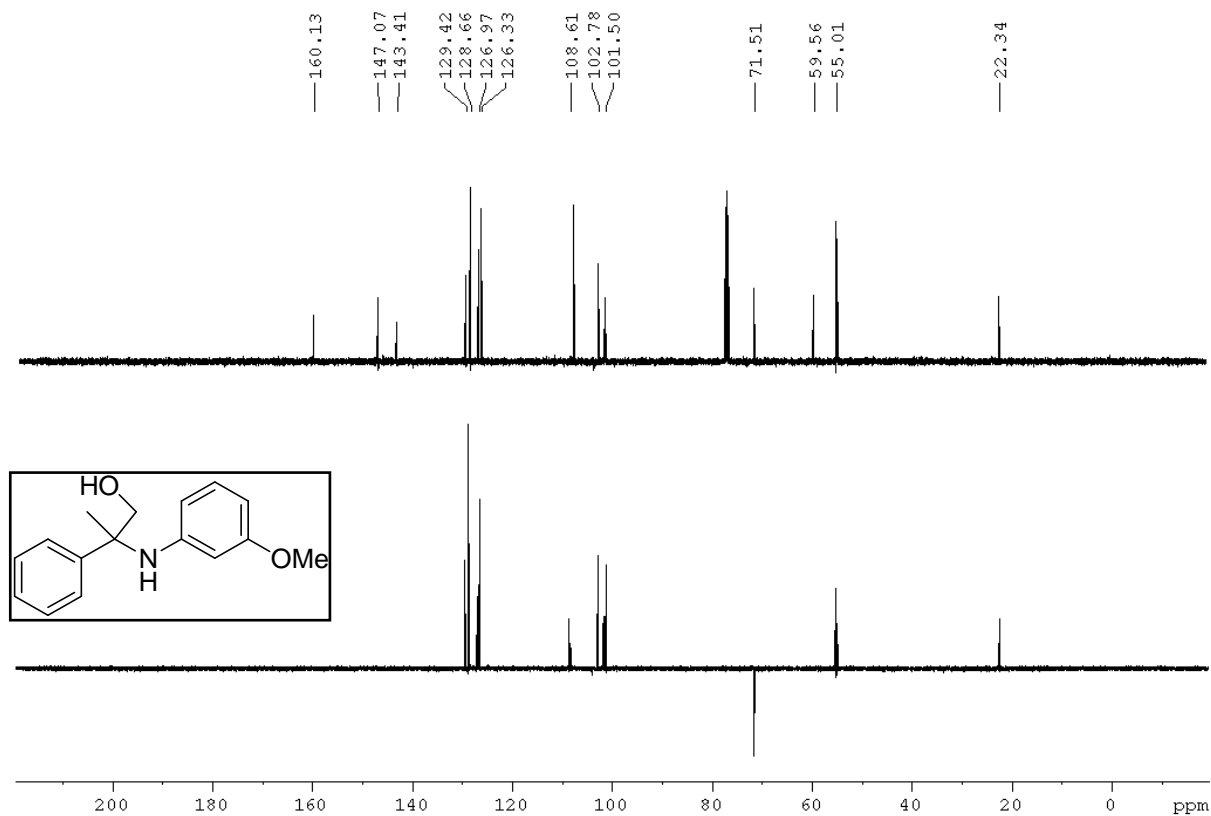
**Figura 106** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-1-(3-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (**8f**)



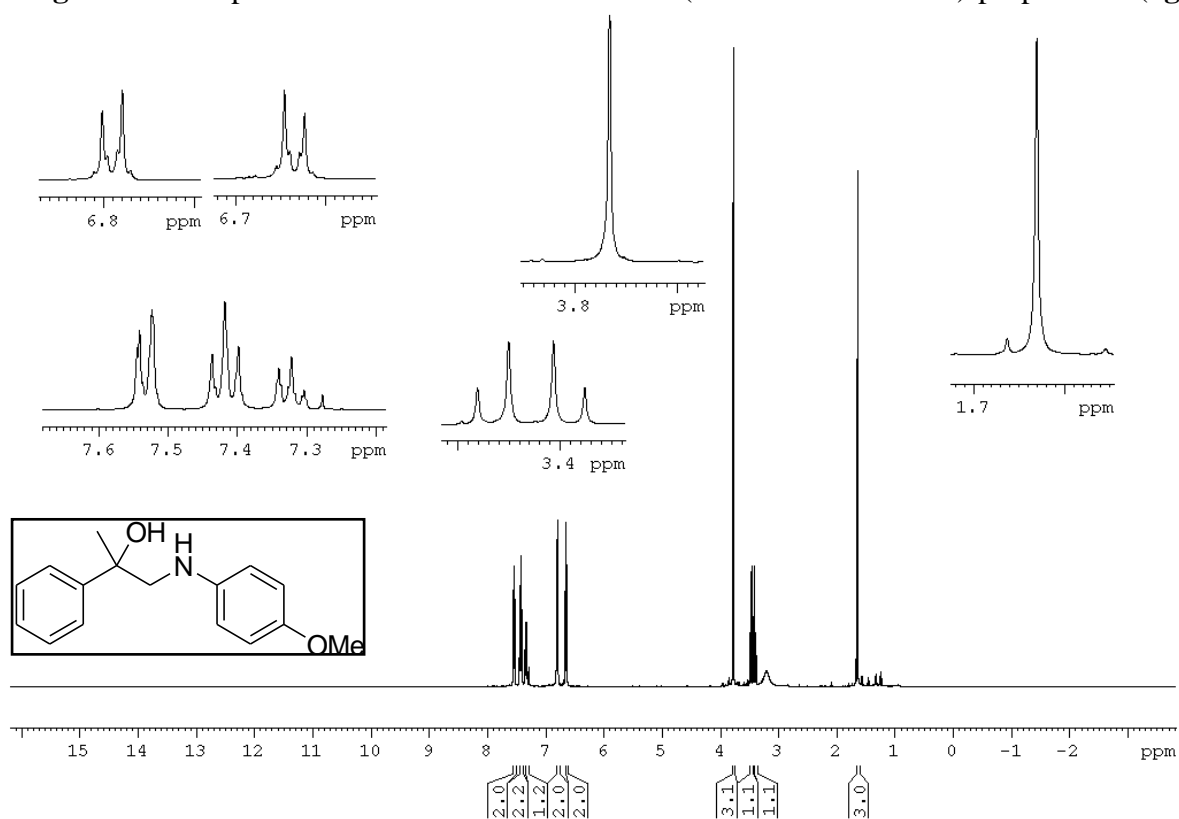
**Figura 107** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-2-(3-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (**8f'**)



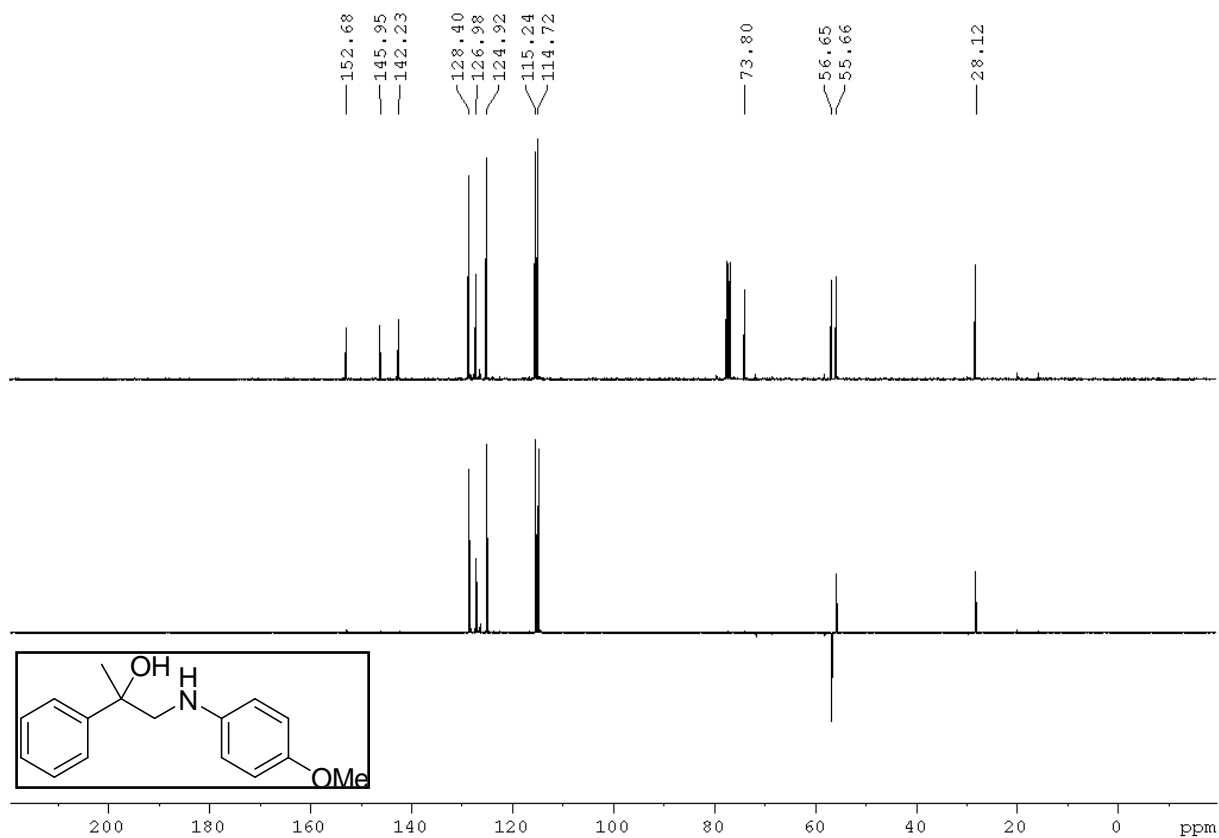
**Figura 108** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-2-(3-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (**8f'**)



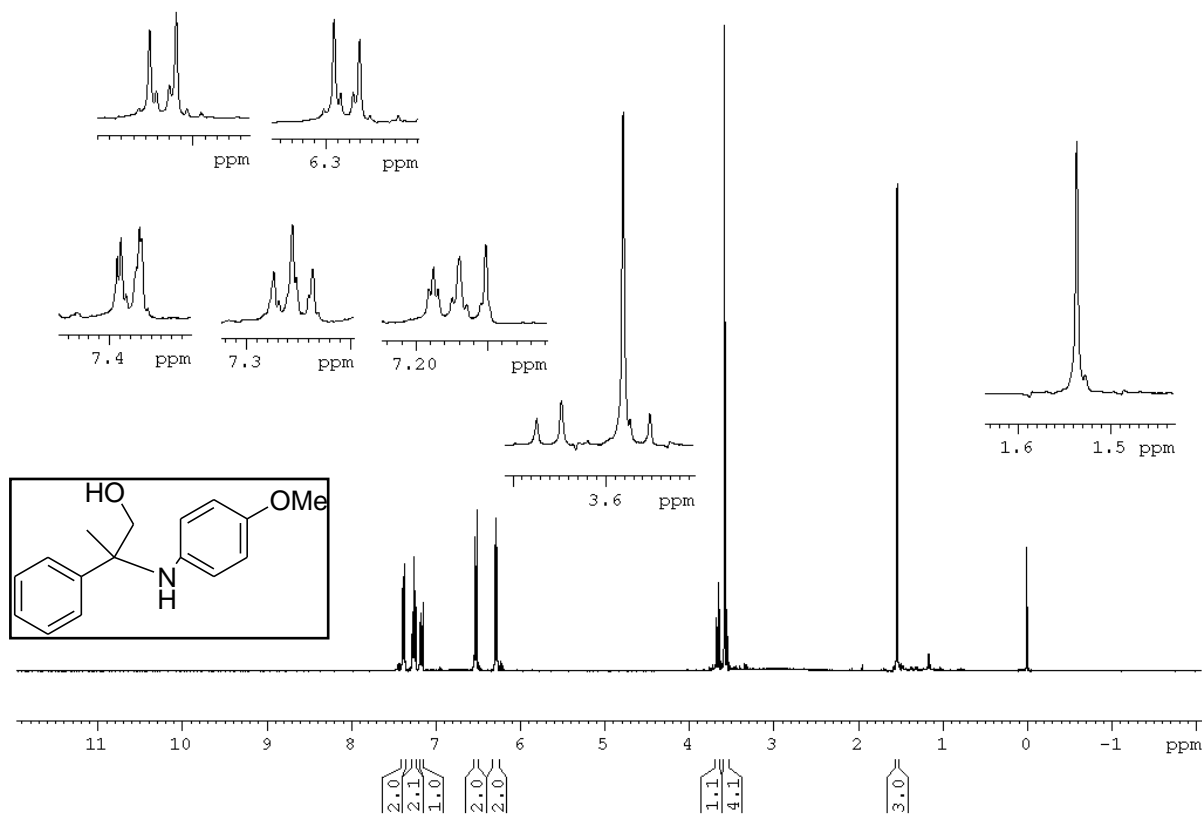
**Figura 109** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-1-(4-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (**8g**)



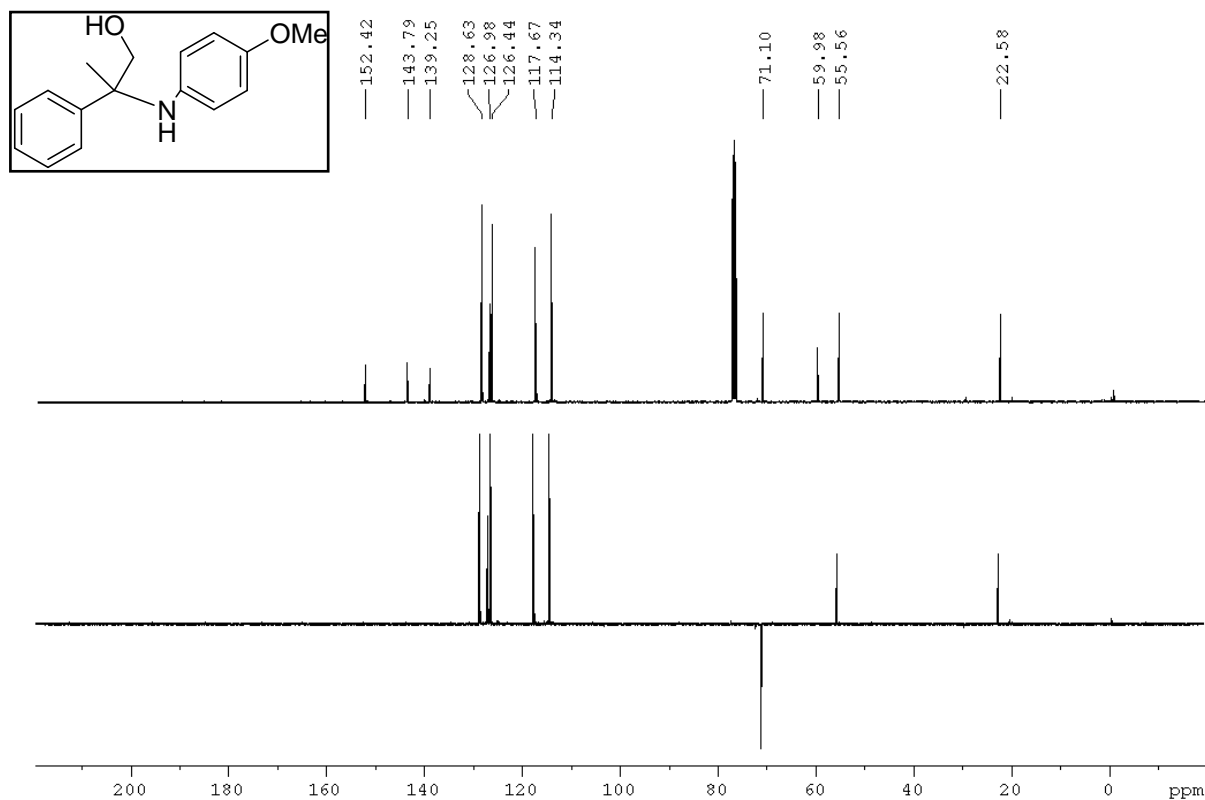
**Figura 110** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-1-(4-metoxi-fenilamino)-propan-2-ol (**8g**)



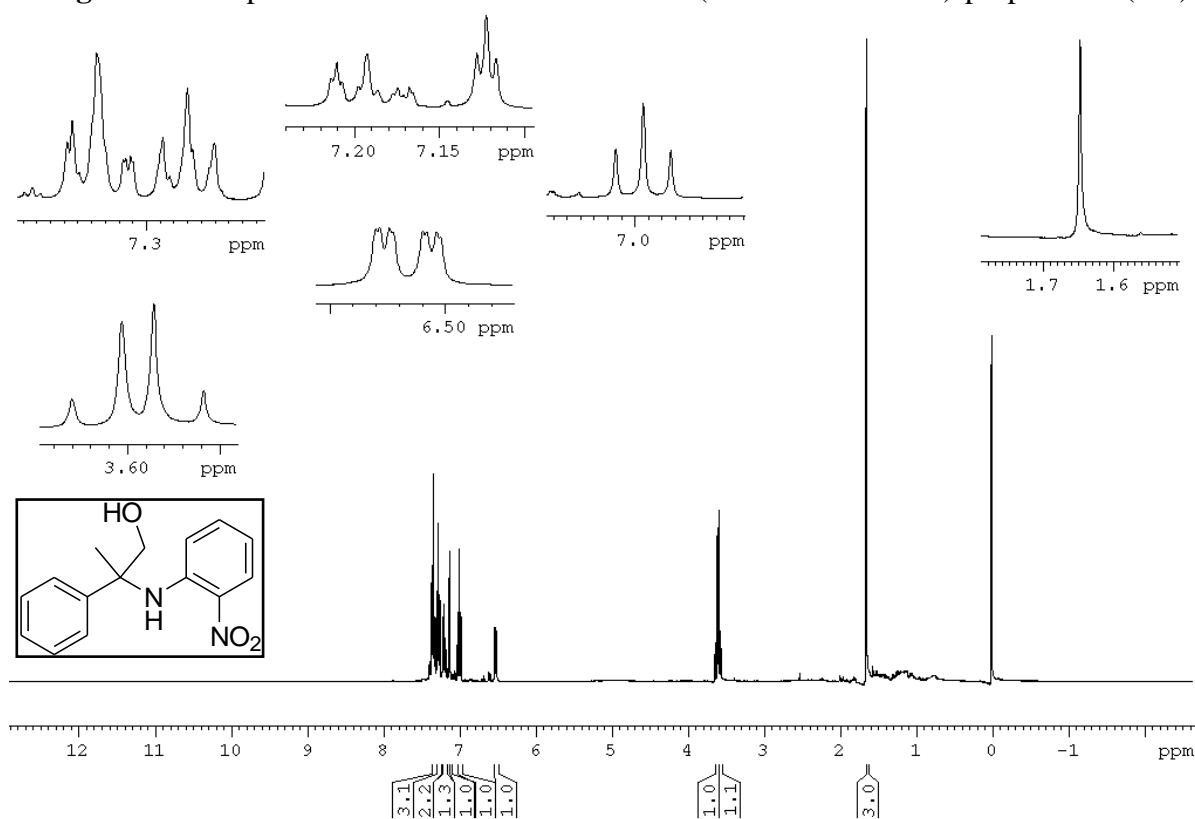
**Figura 111** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-2-(4-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (**8g'**)



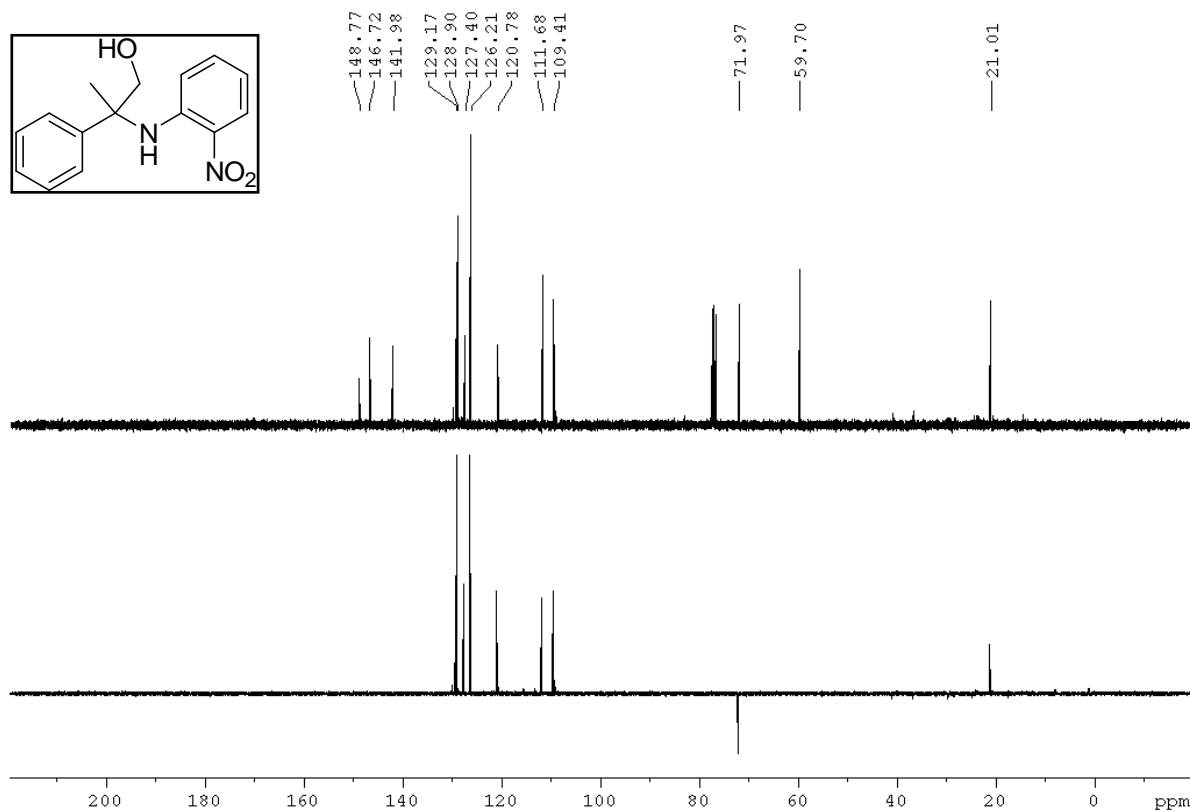
**Figura 112** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-2-(4-metoxi-fenilamino)-propan-1-ol (**8g'**)



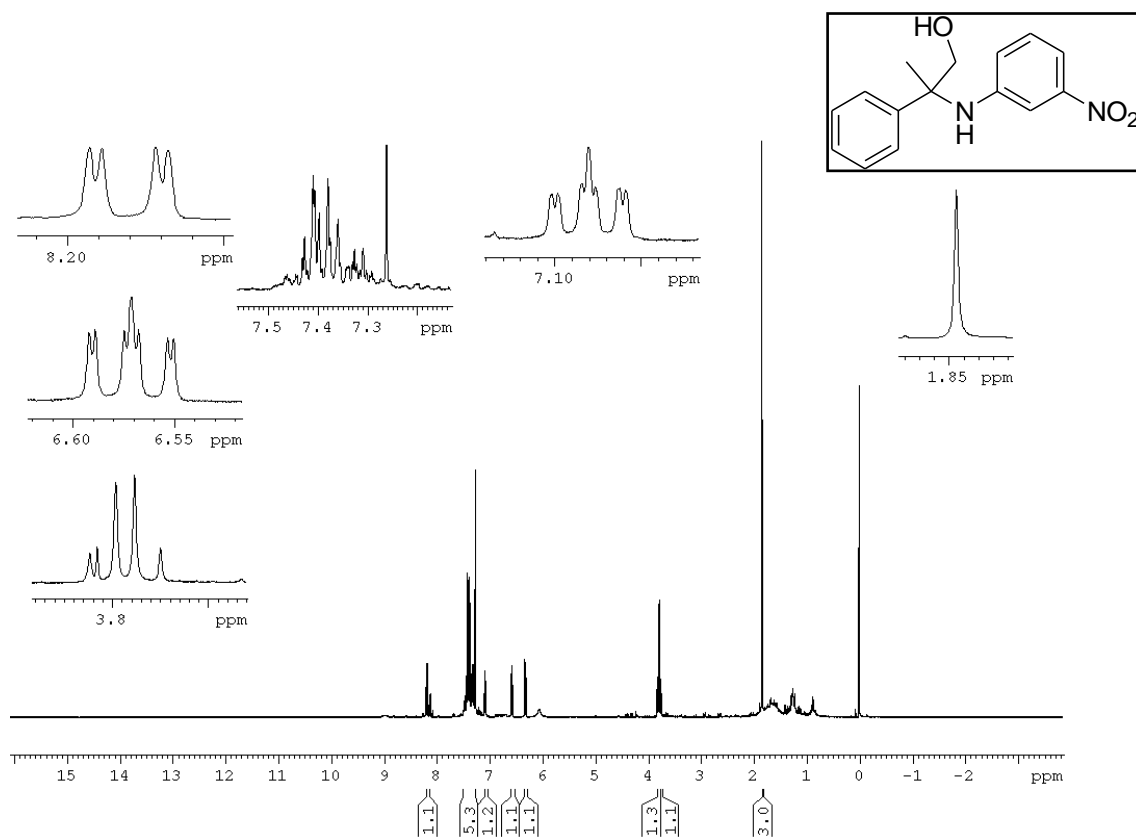
**Figura 113** -Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-2-(2-nitro-fenilamino)-propan-1-ol (**8h'**)



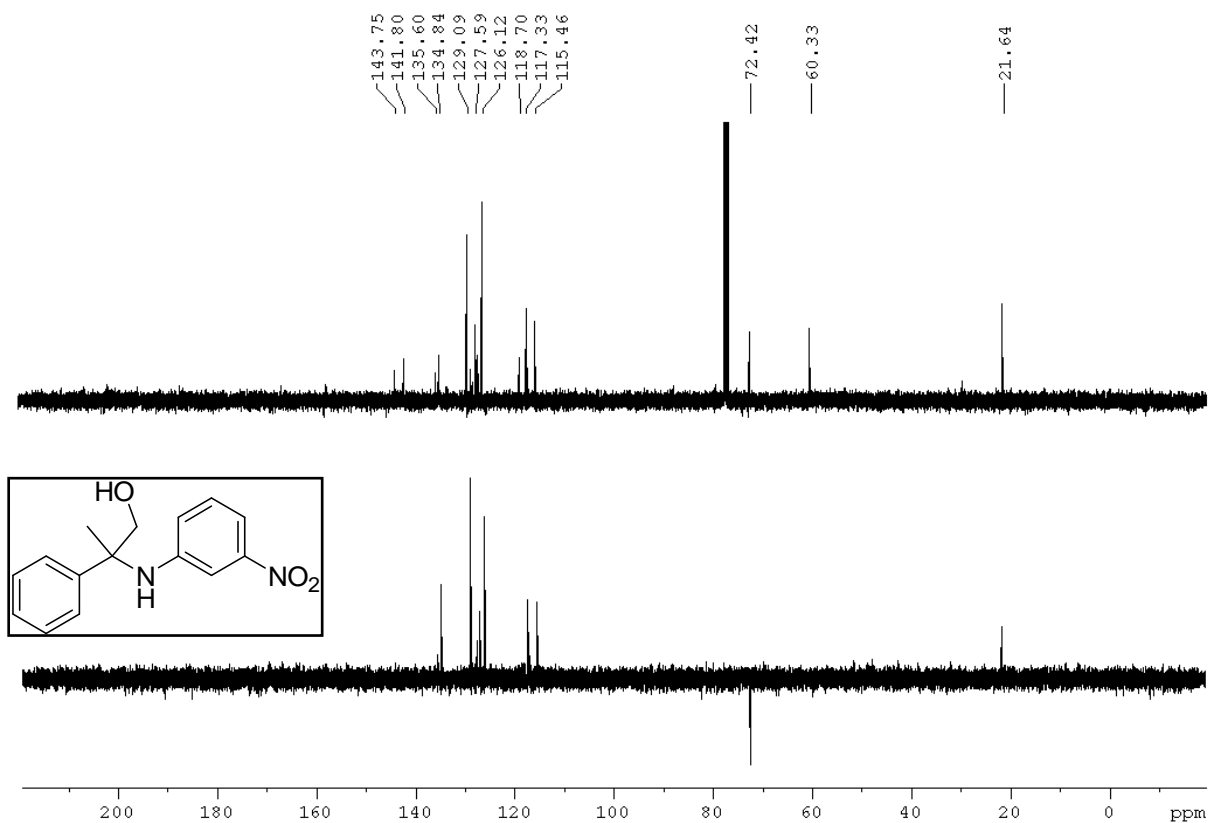
**Figura 114** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-2-(2-nitro-fenilamino)-propan-1-ol (**8h'**)



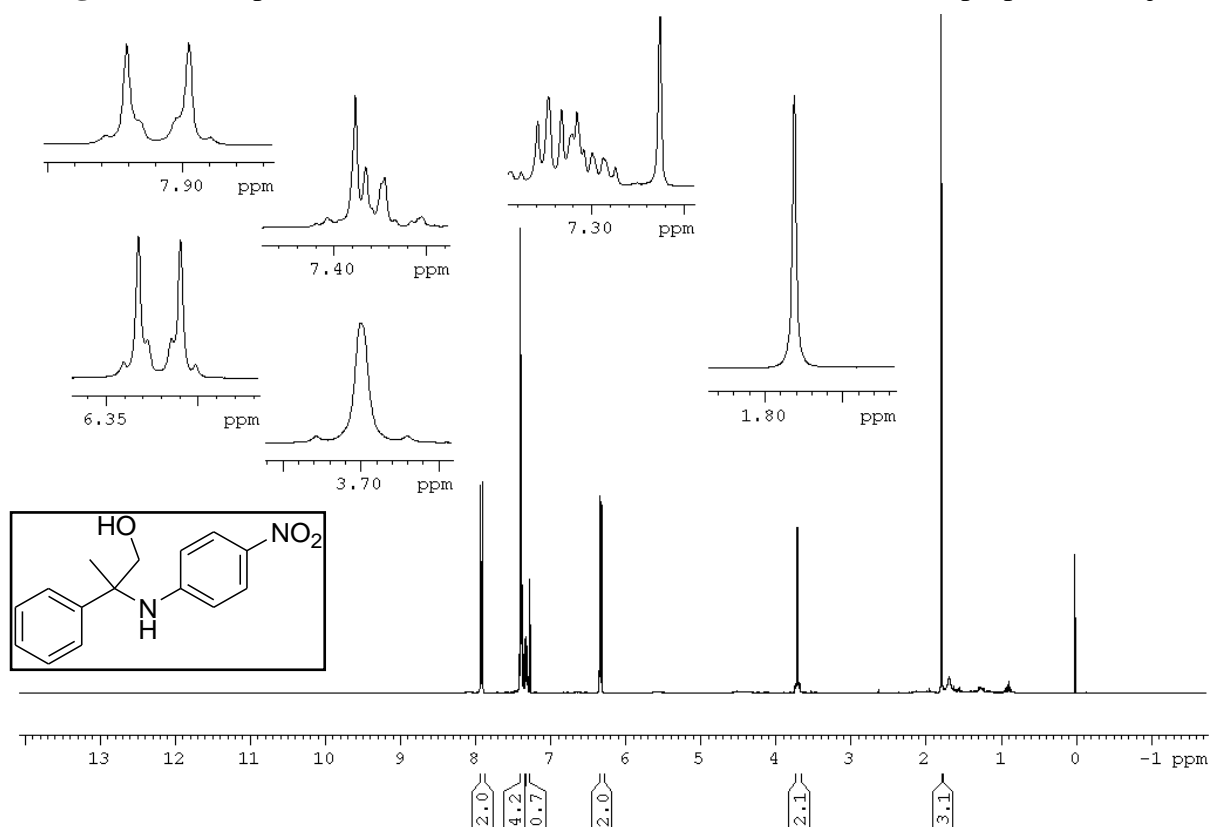
**Figura 115** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-2-(3-nitro-fenilamino)-propan-1-ol (**8i'**)



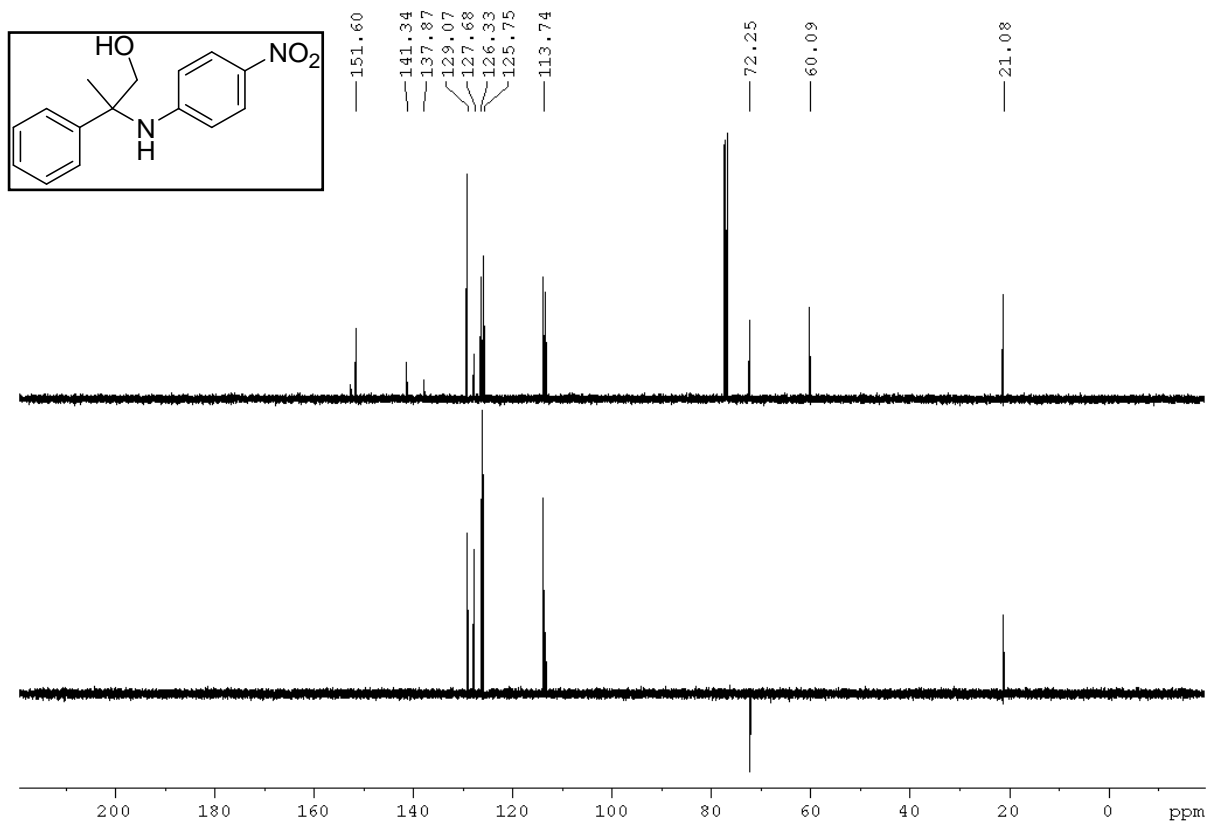
**Figura 116** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-2-(3-nitro-fenilamino)-propan-1-ol (**8i'**)



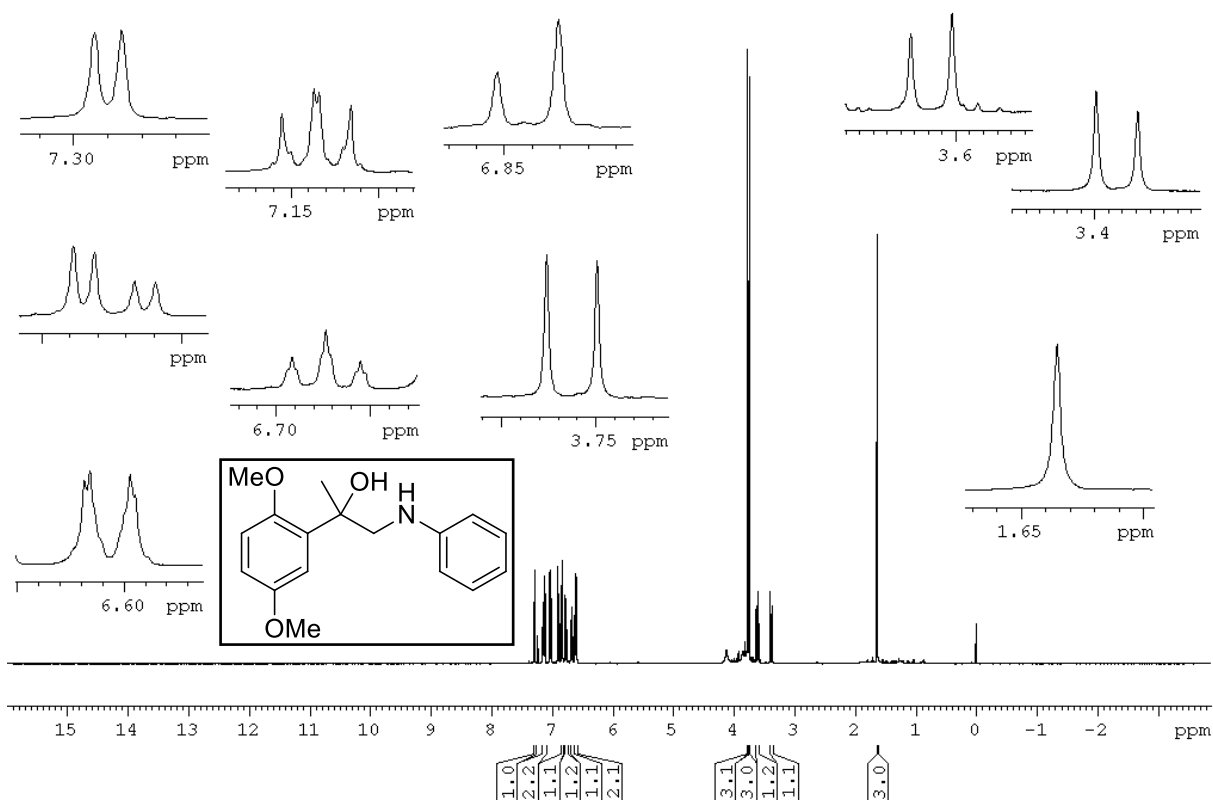
**Figura 117** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenil-2-(4-nitrofenilamino)-propan-1-ol (**8j'**)



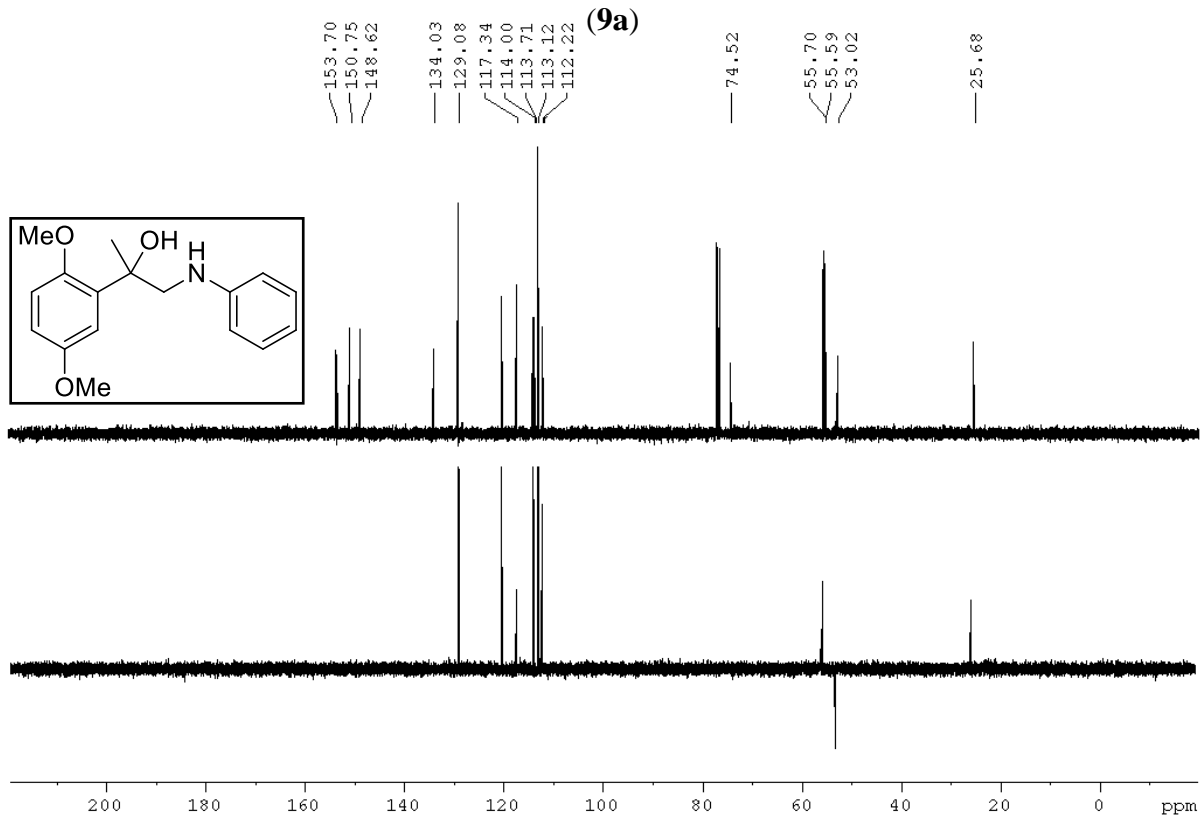
**Figura 118** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenil-2-(4-nitrofenilamino)-propan-1-ol (**8j'**)



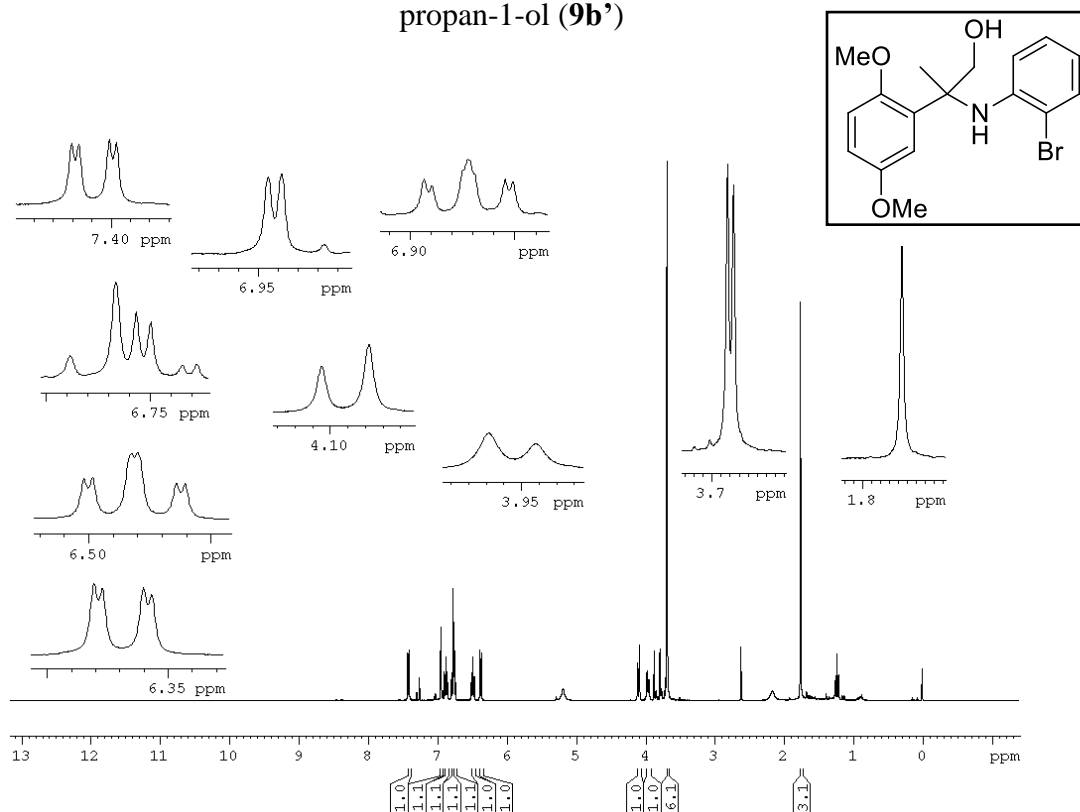
**Figura 119** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 1-fenilamino-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9a**)



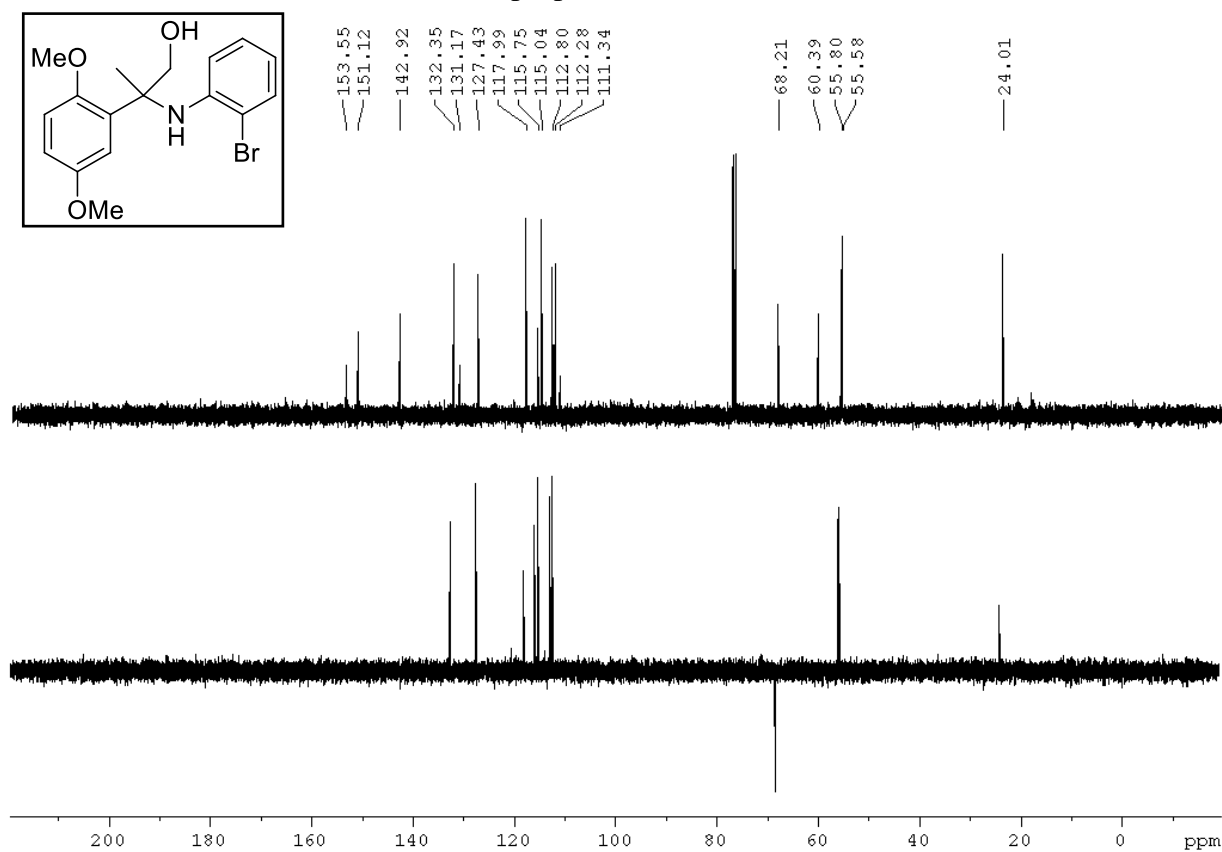
**Figura 120** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 1-fenilamino-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9a**)



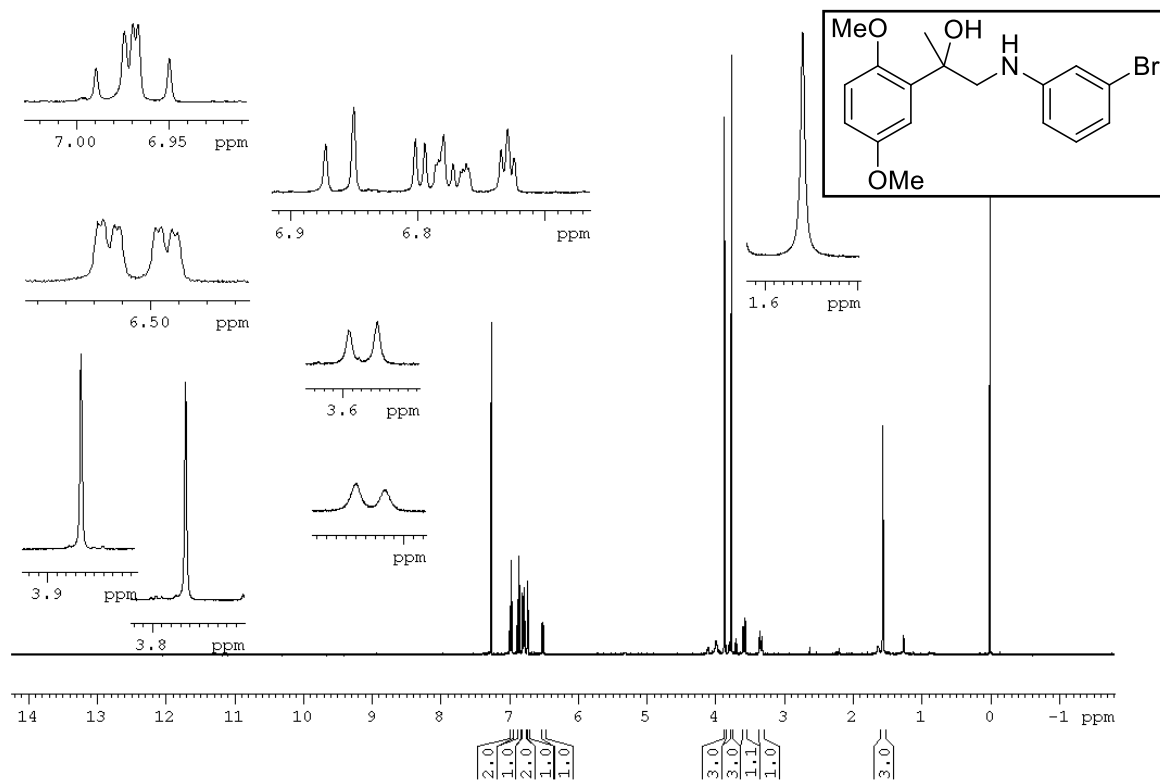
**Figura 121** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-(2-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (**9b'**)



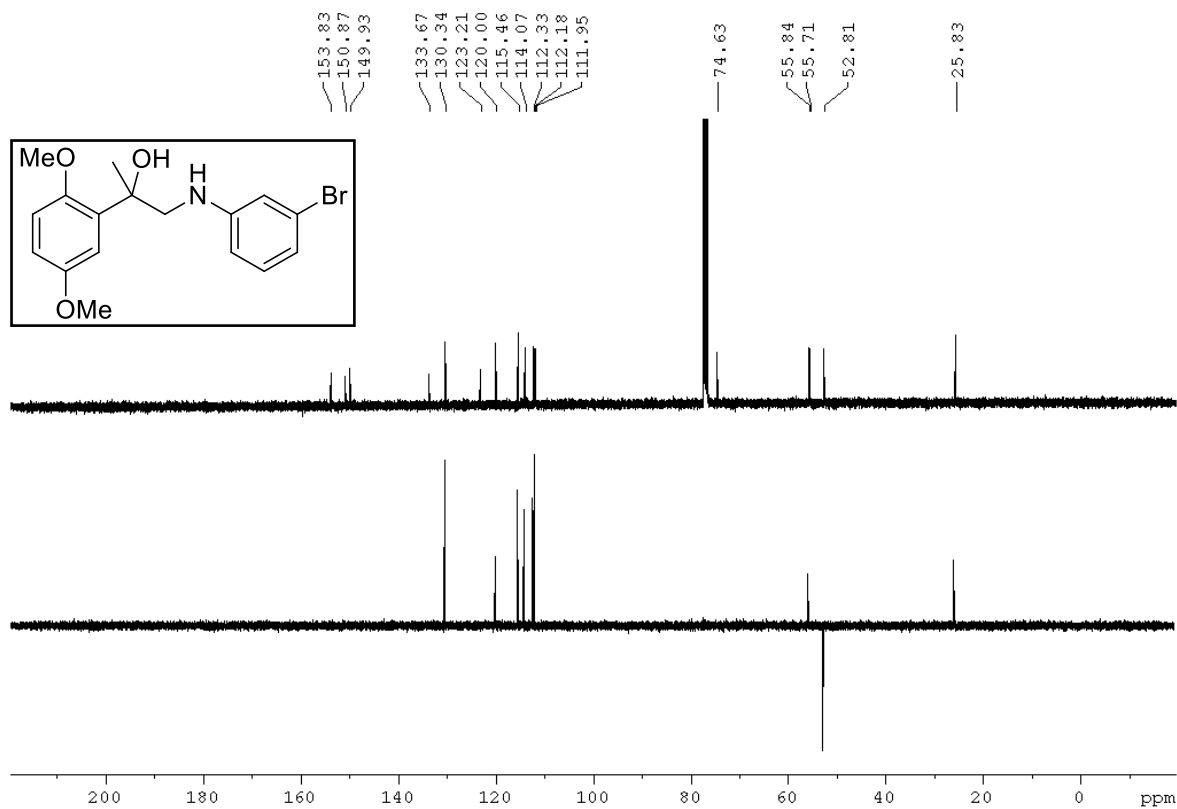
**Figura 122** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-(2-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (**9b'**)



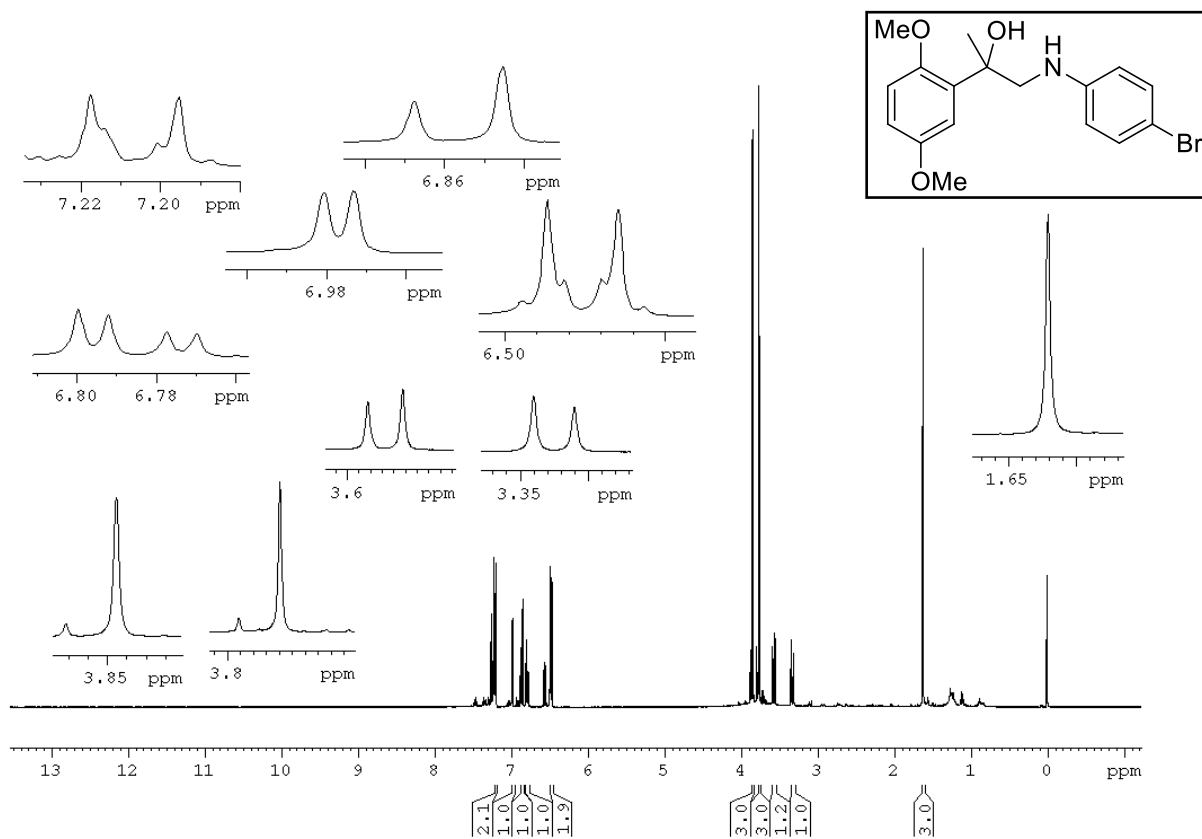
**Figura 123** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  
1-(3-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9c**)



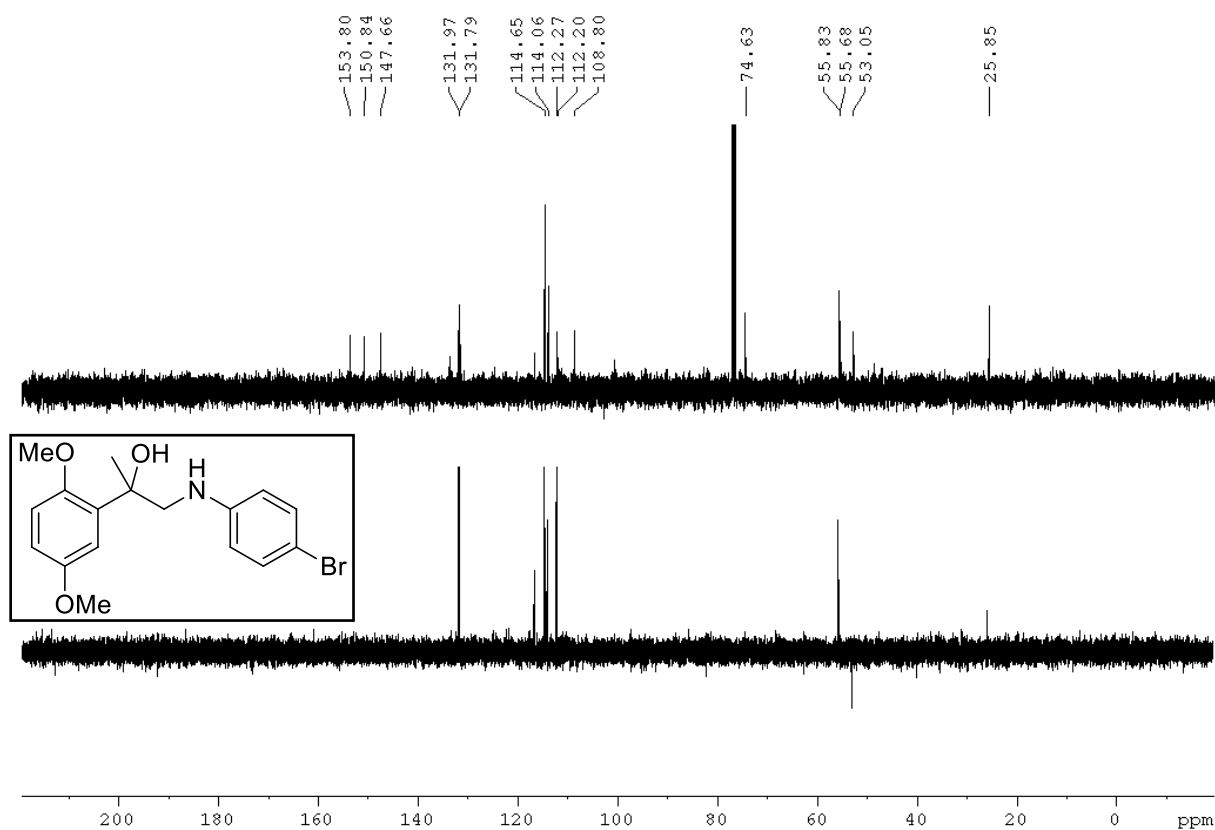
**Figura 124** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  
1-(3-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9c**)



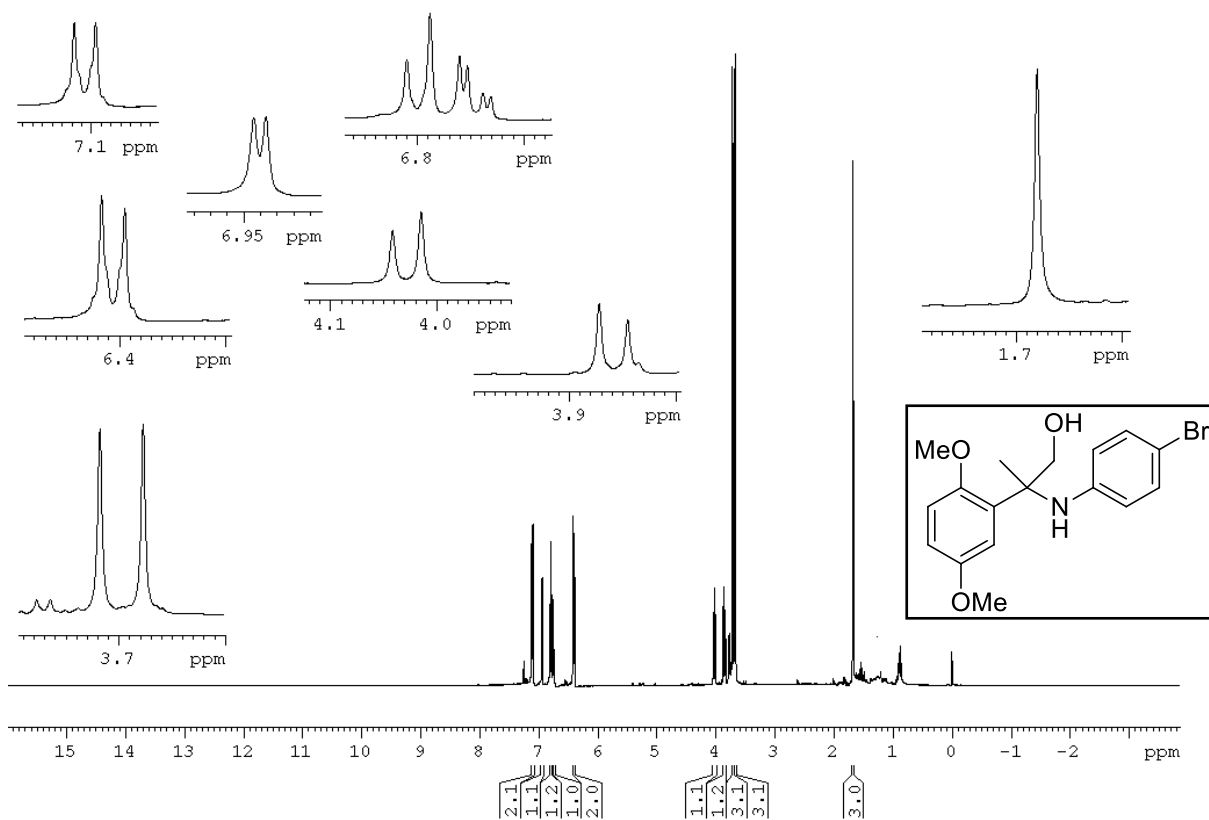
**Figura 125** -Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  
1-(4-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9d**)



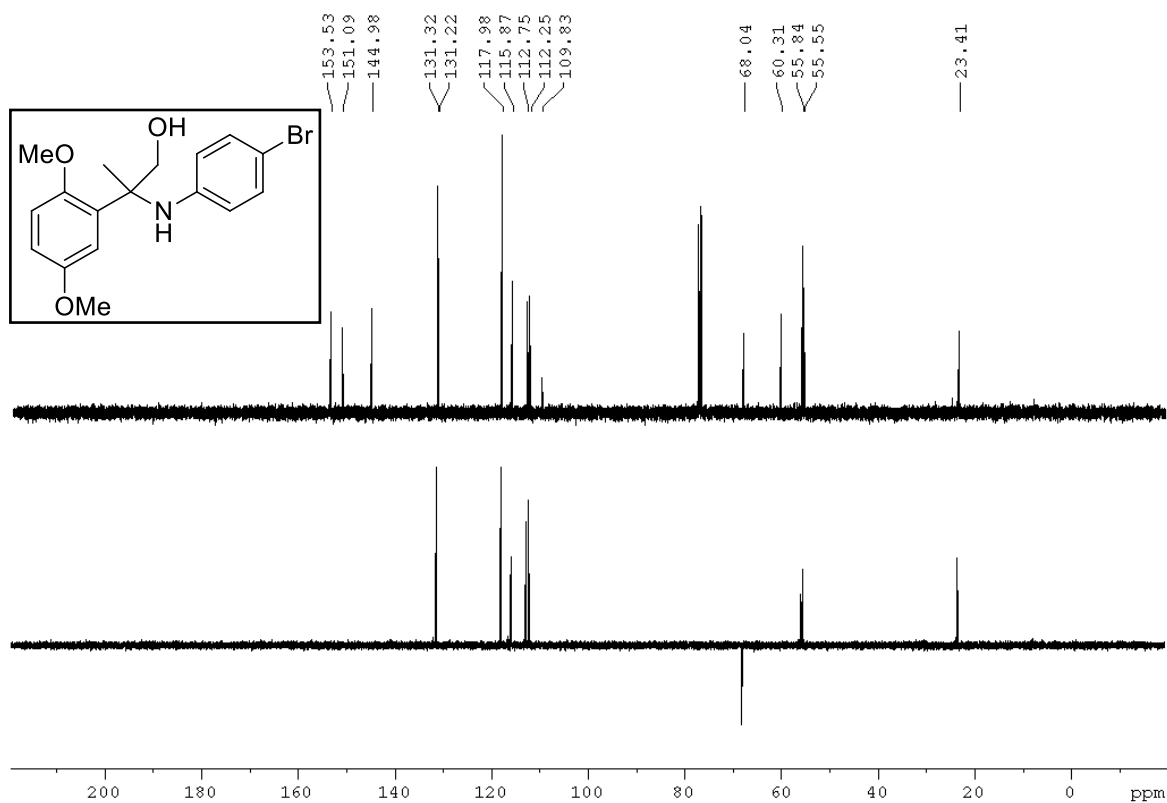
**Figura 126** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  
1-(4-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9d**)



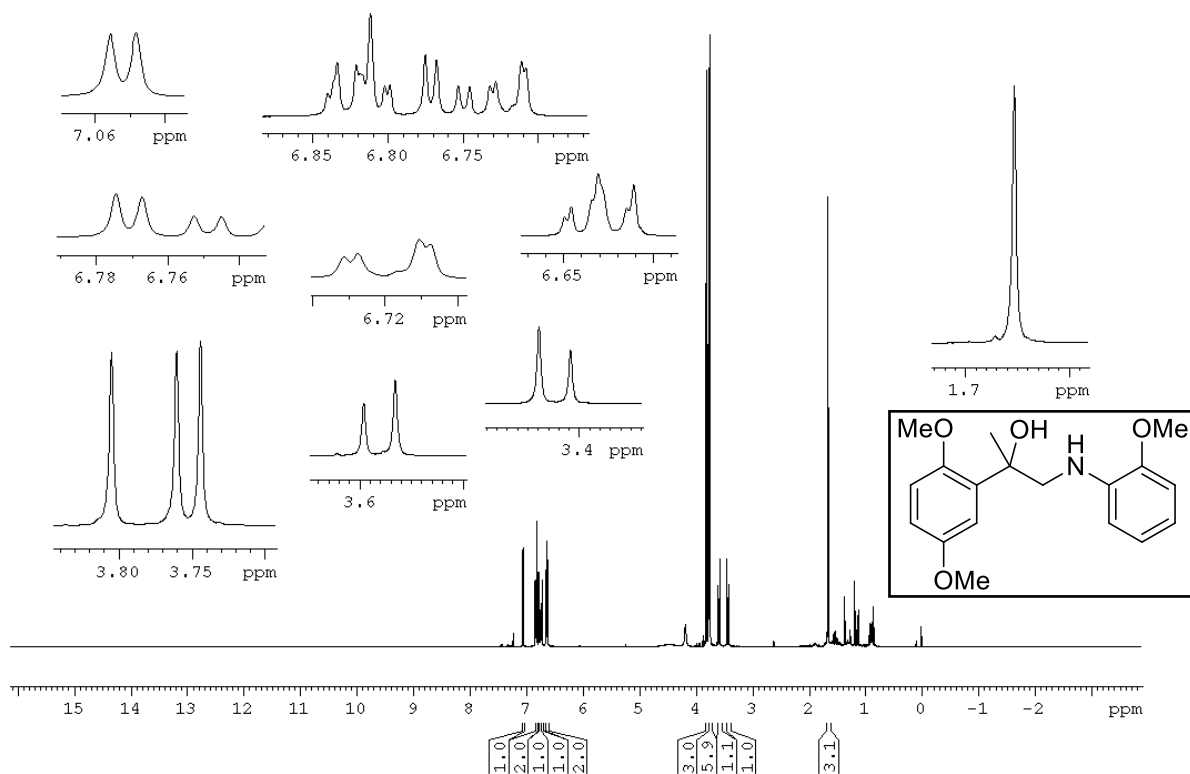
**Figura 127** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  
2-(4-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (**9d'**)



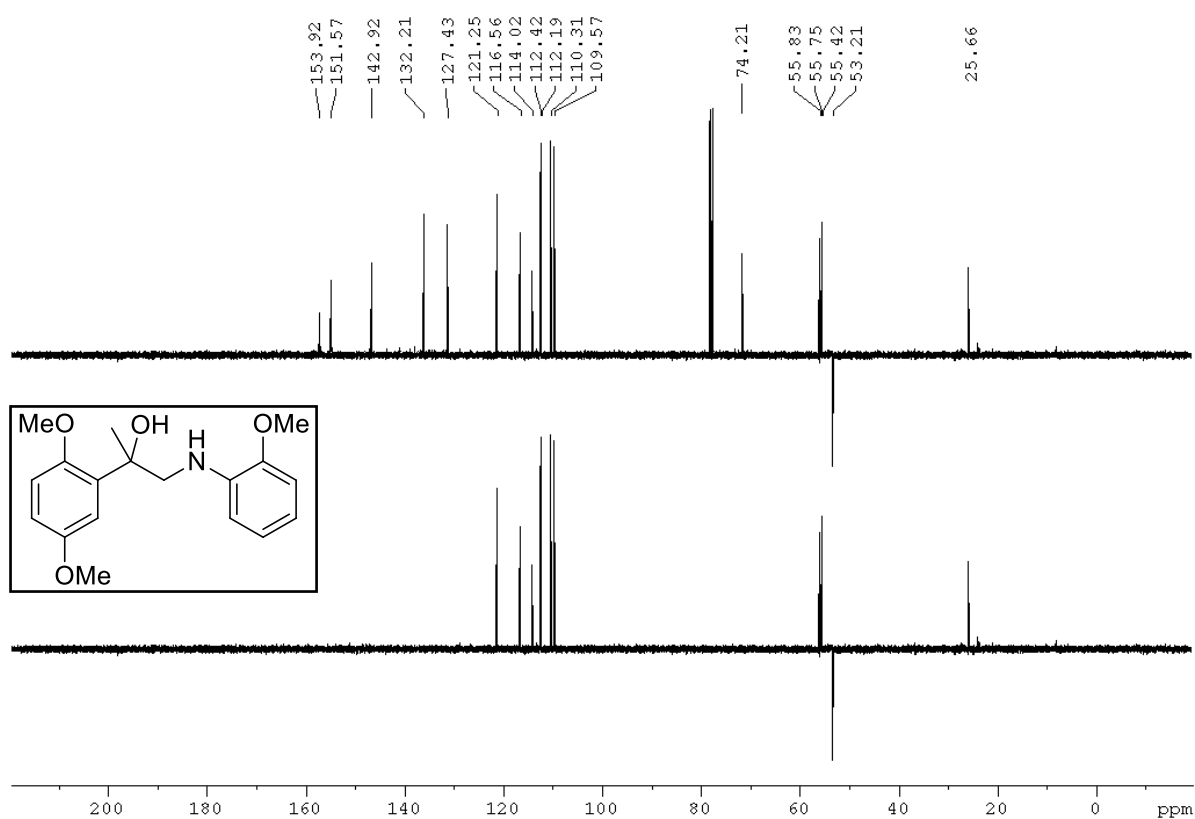
**Figura 128** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  
2-(4-bromo-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (**9d'**)



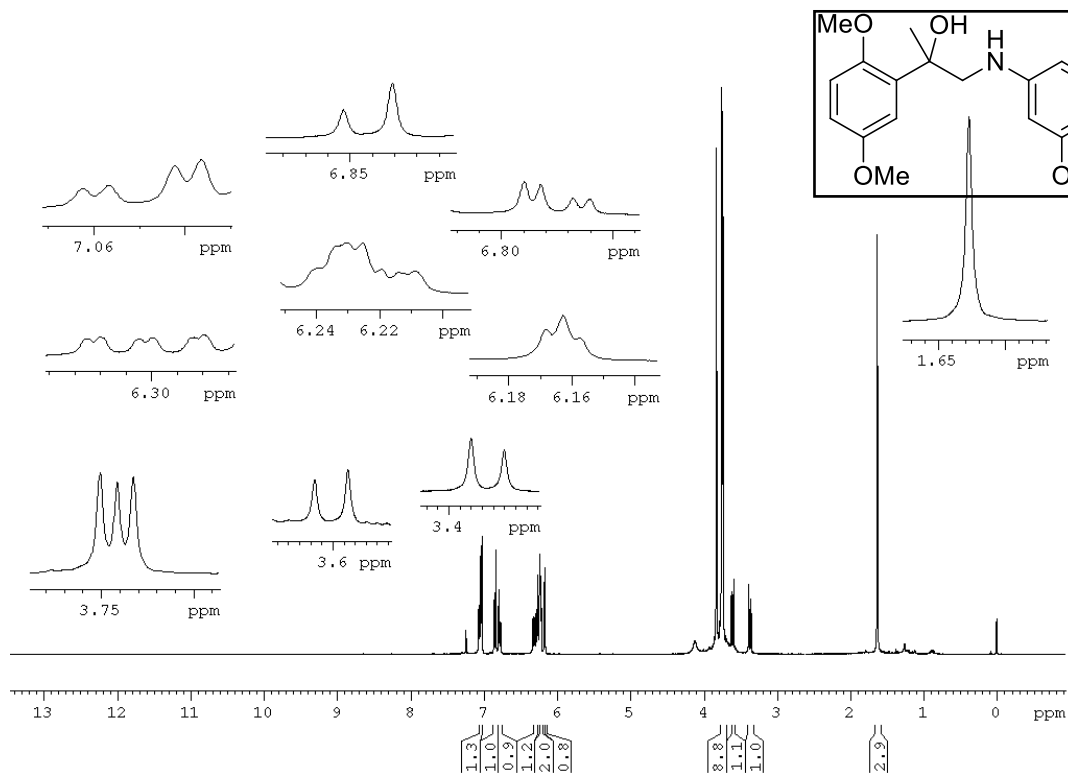
**Figura 129** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  
1-(2-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9e**)



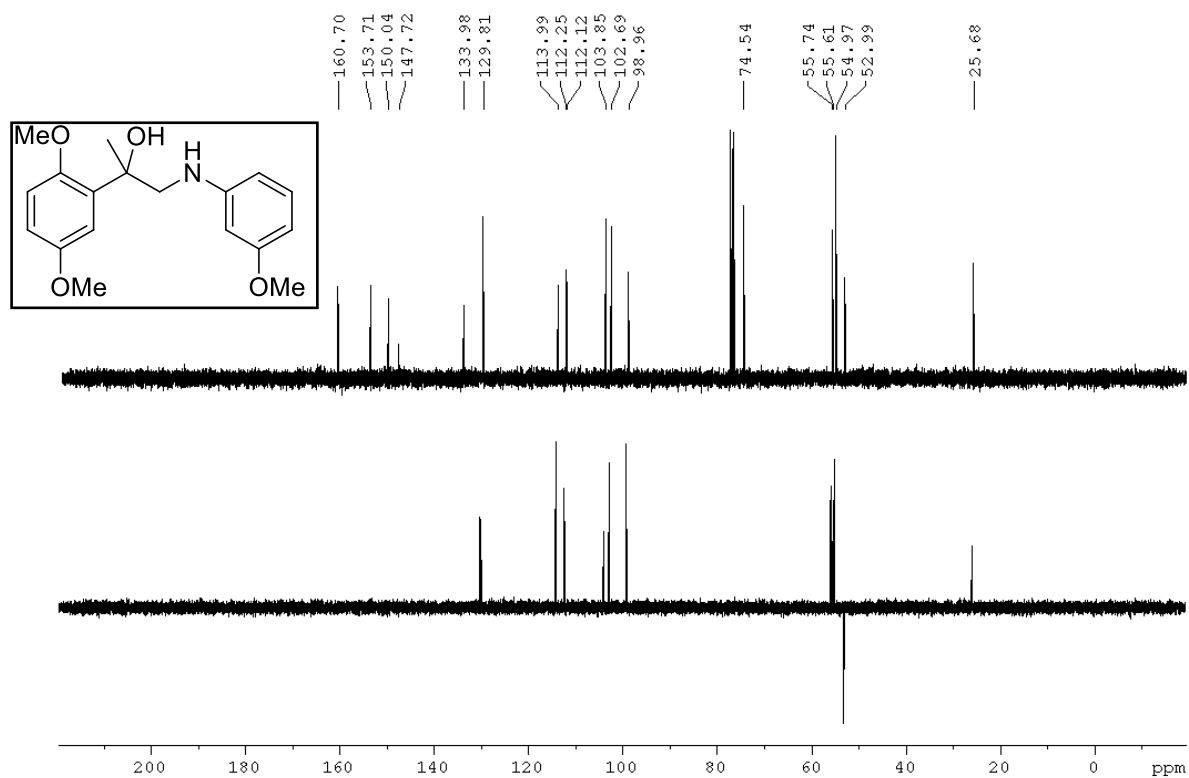
**Figura 130** -Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  
1-(2-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9e**)



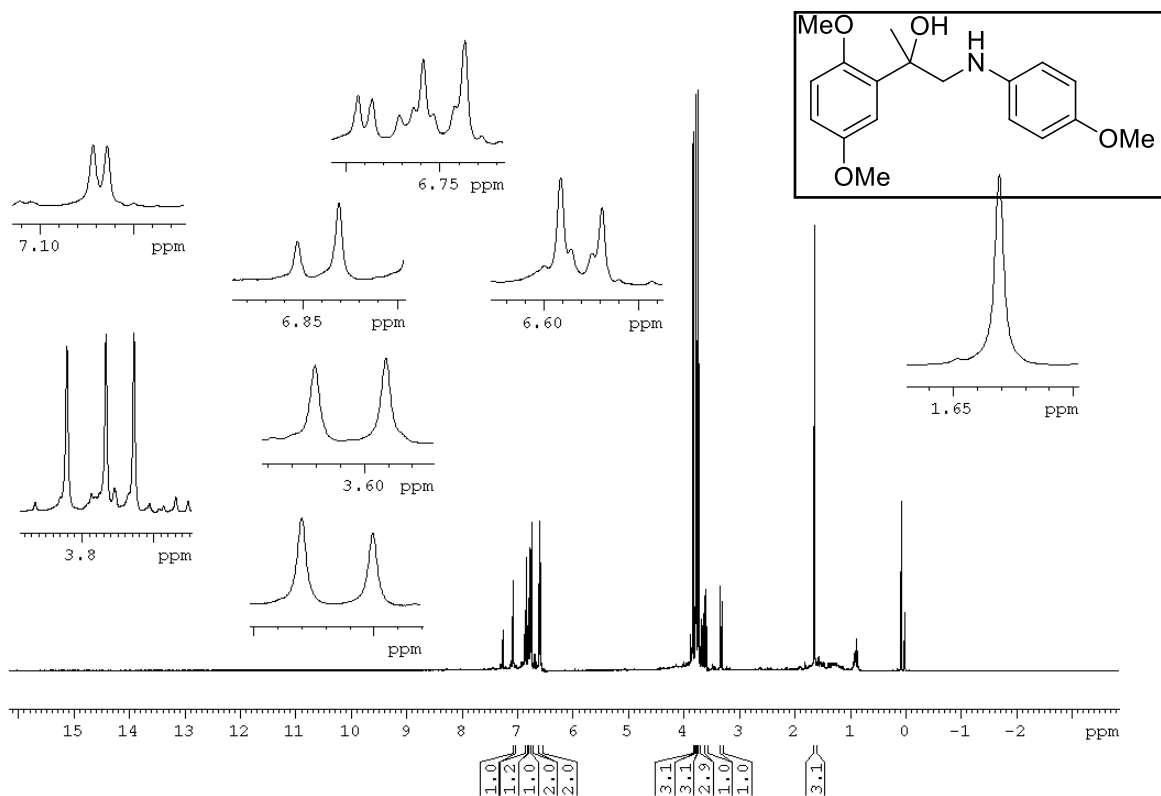
**Figura 131** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  
1-(3-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9f**)



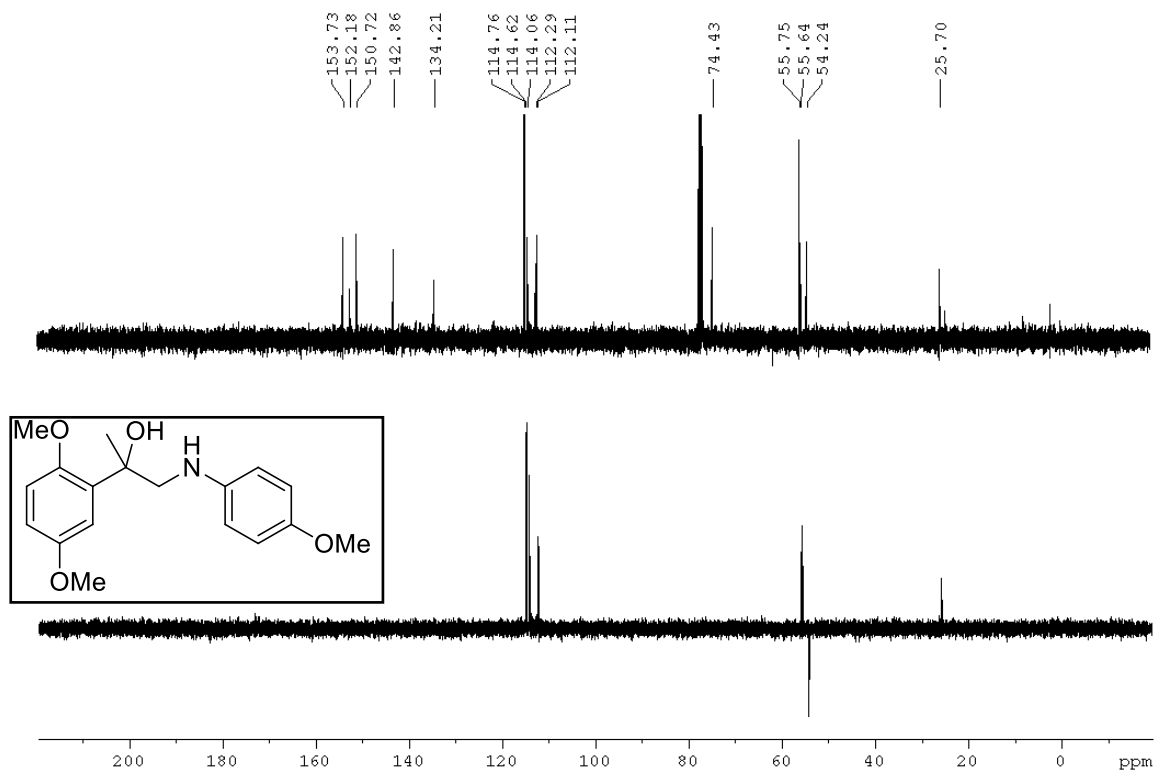
**Figura 132** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  
1-(3-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9f**)



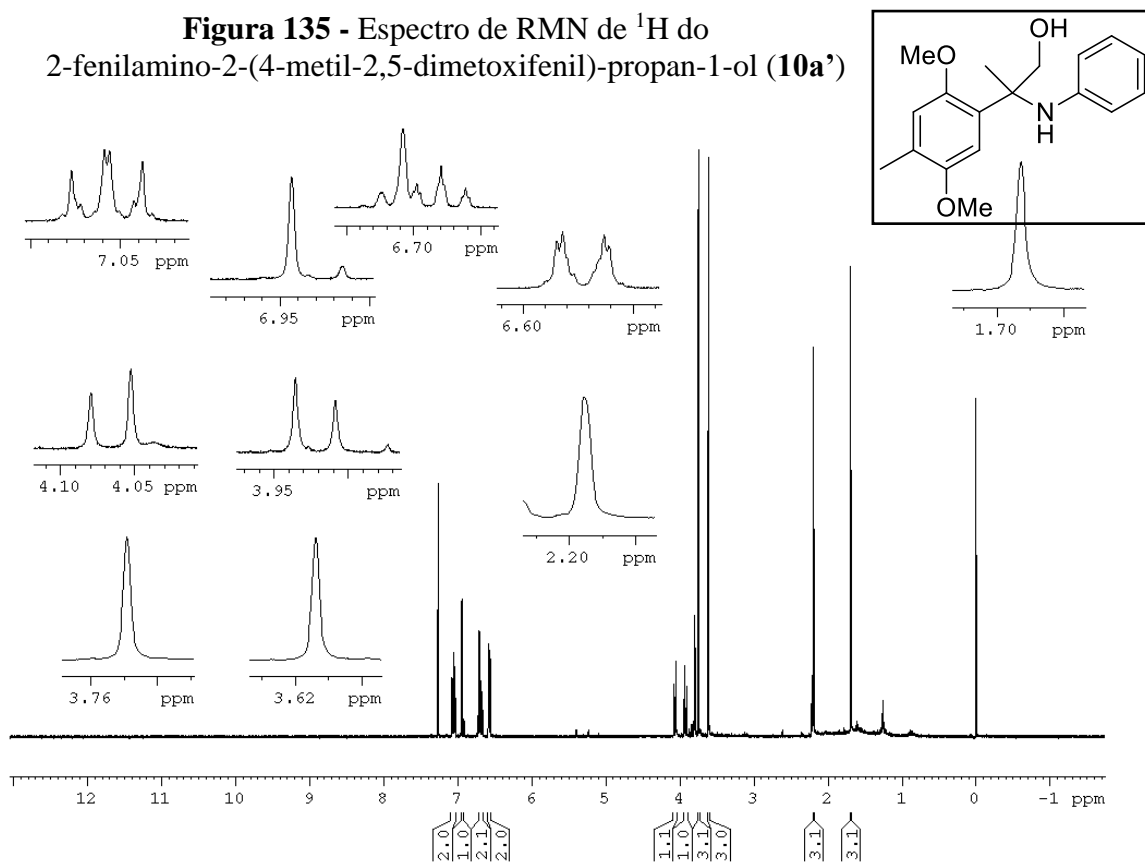
**Figura 133** -Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do  
1-(4-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9g**)



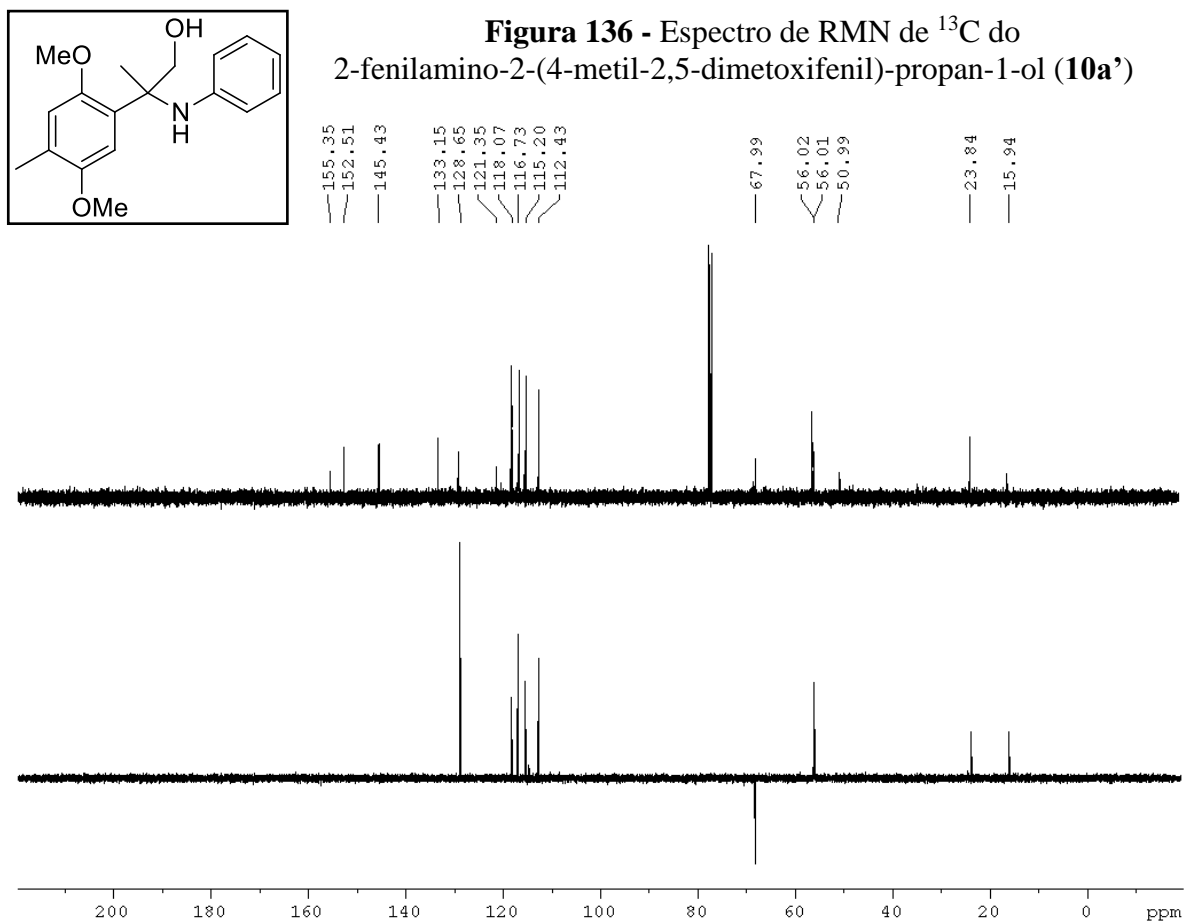
**Figura 134** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do  
1-(4-metoxi-fenilamino)-2-(2,5-dimetoxifenil)-propan-2-ol (**9g**)



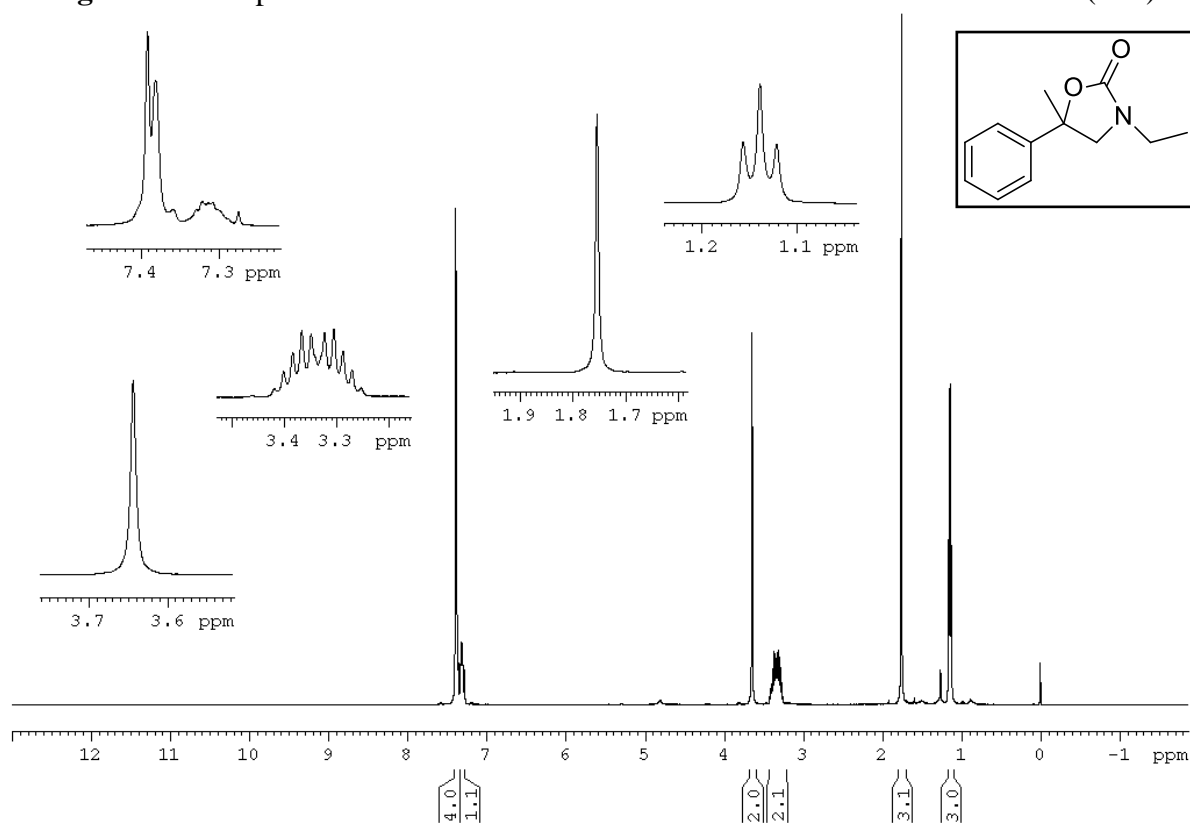
**Figura 135** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 2-fenilamino-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (**10a'**)



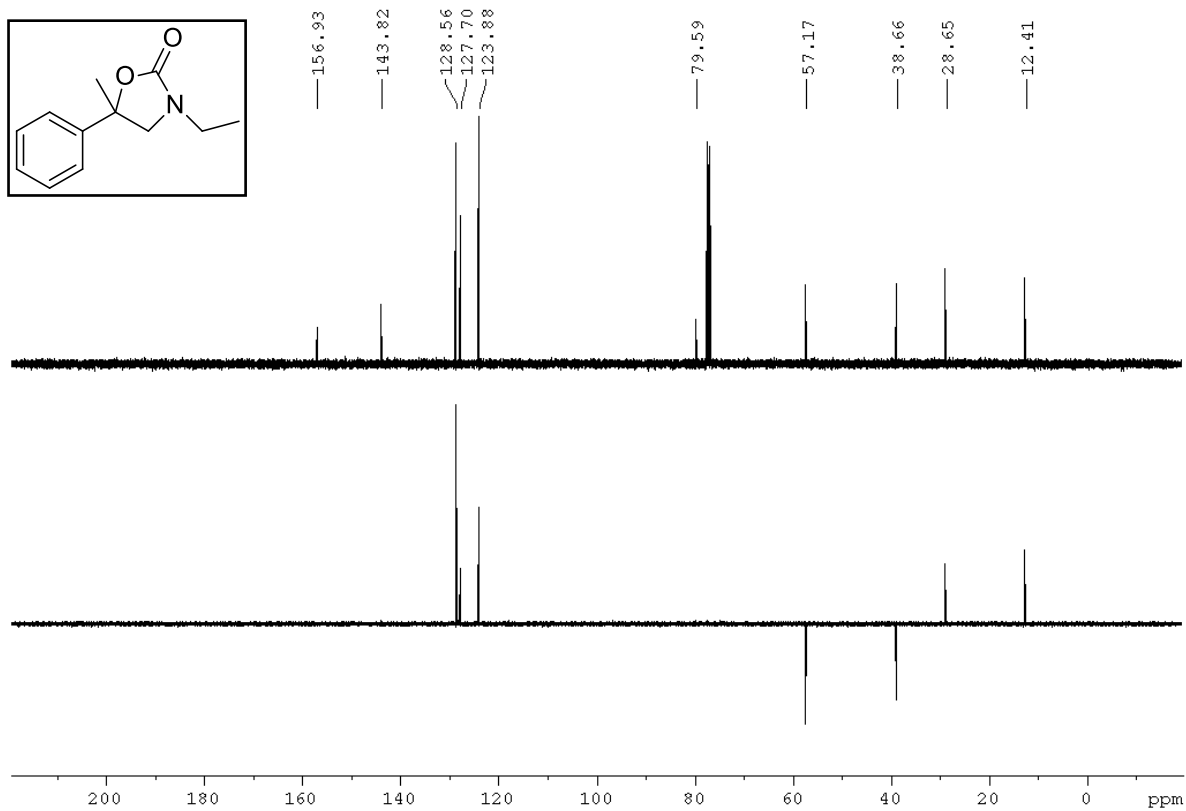
**Figura 136** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 2-fenilamino-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-propan-1-ol (**10a'**)

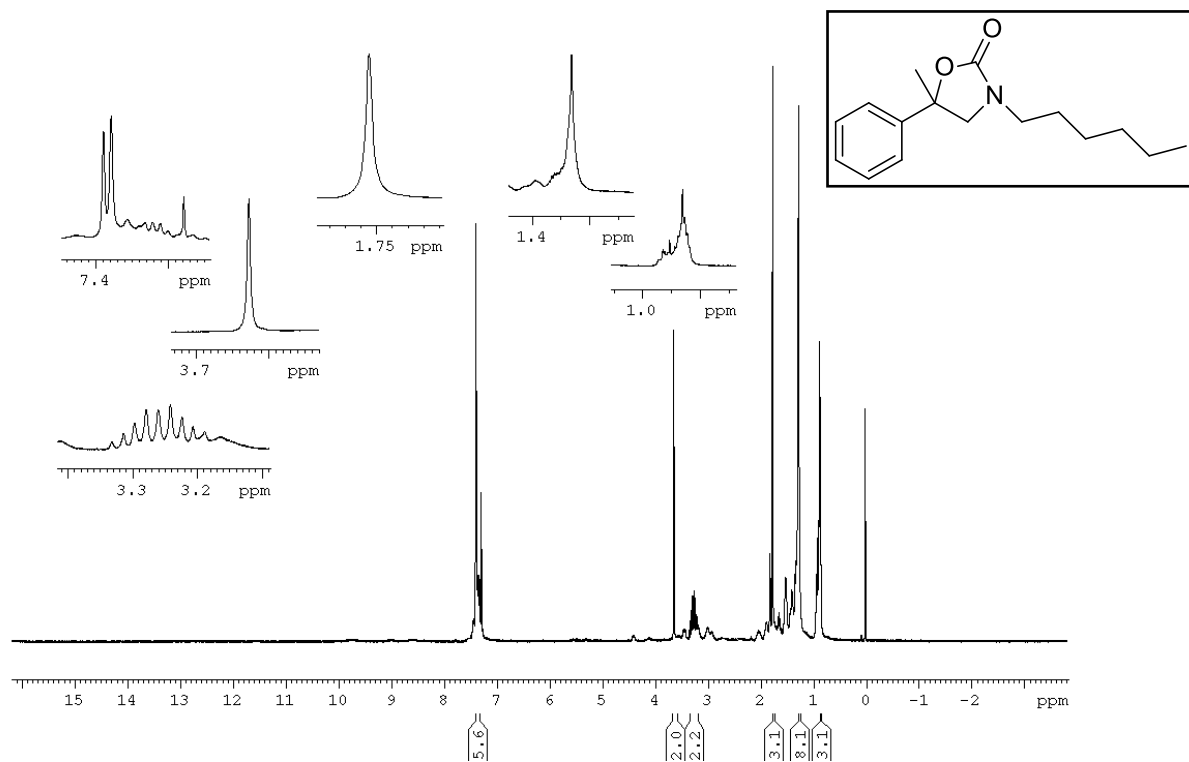
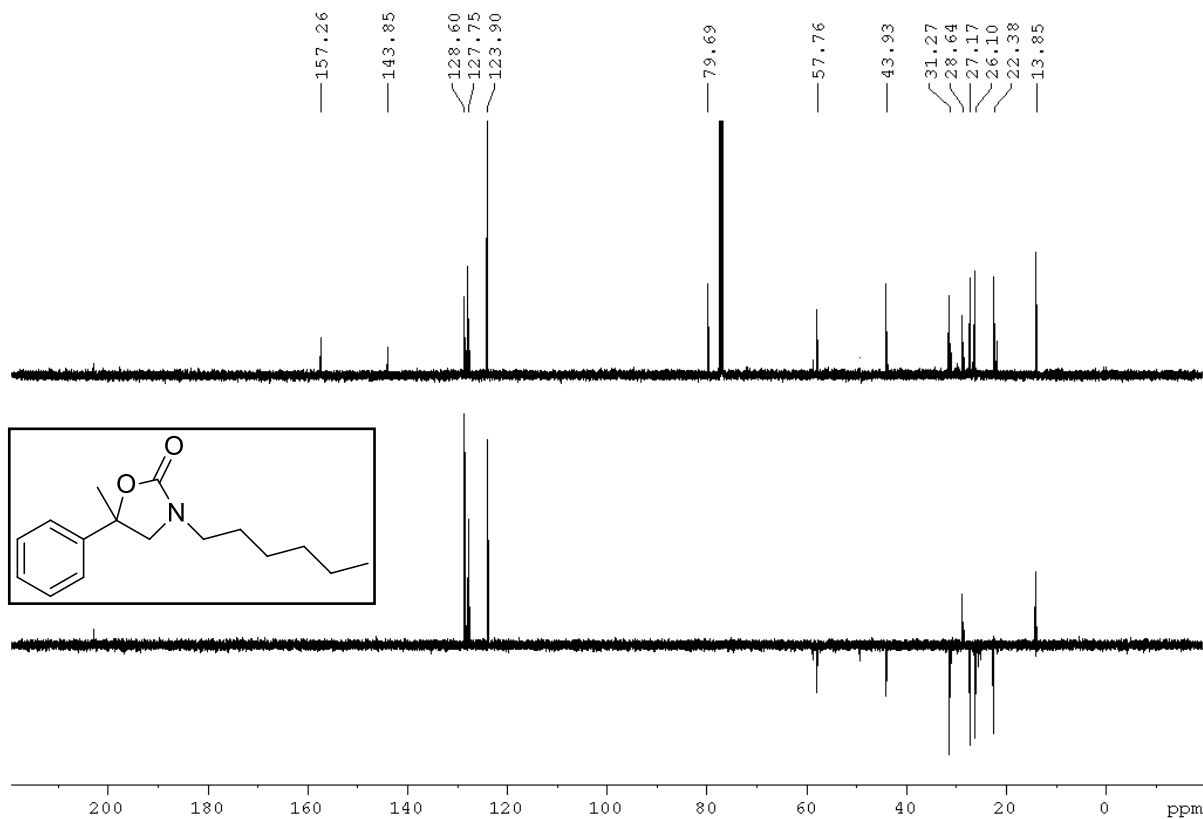


**Figura 137** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-etil-5-fenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (**11b**)

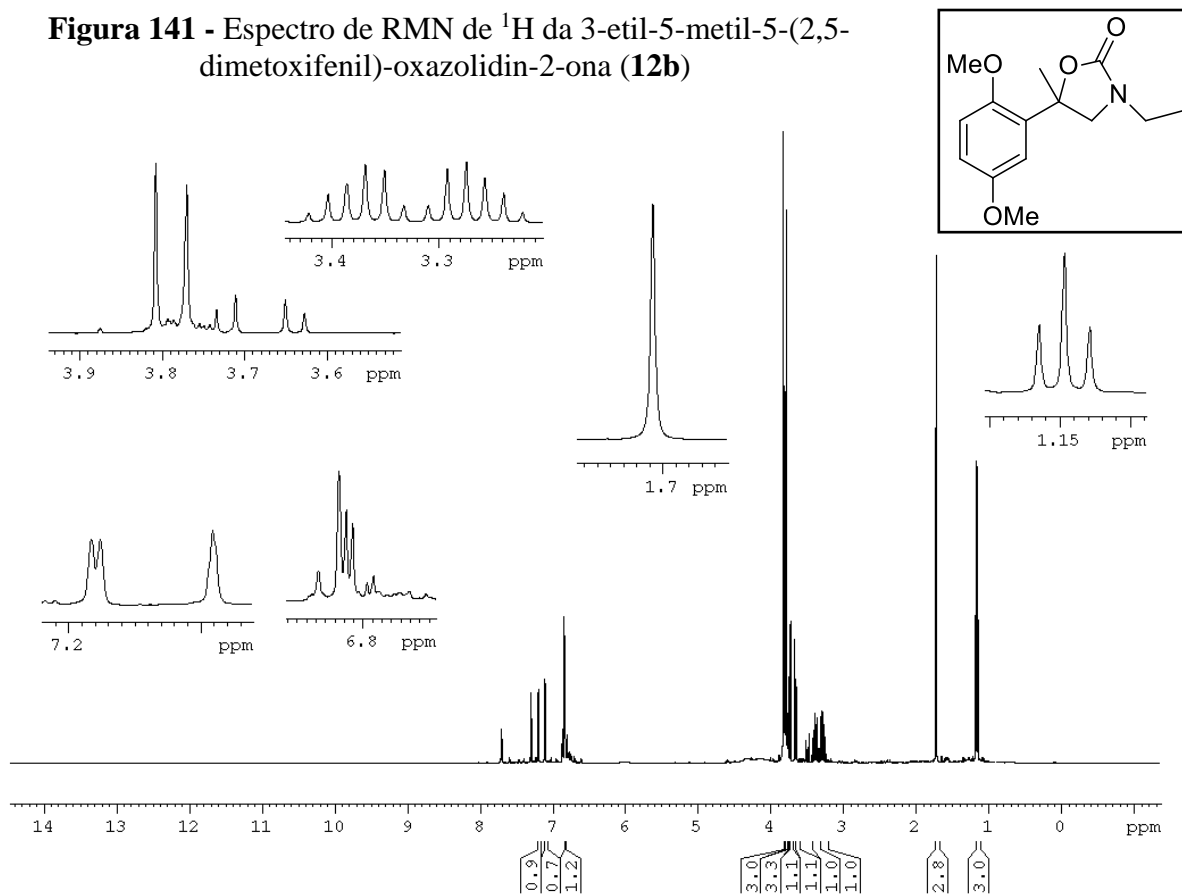


**Figura 138** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-etil-5-fenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (**11b**)

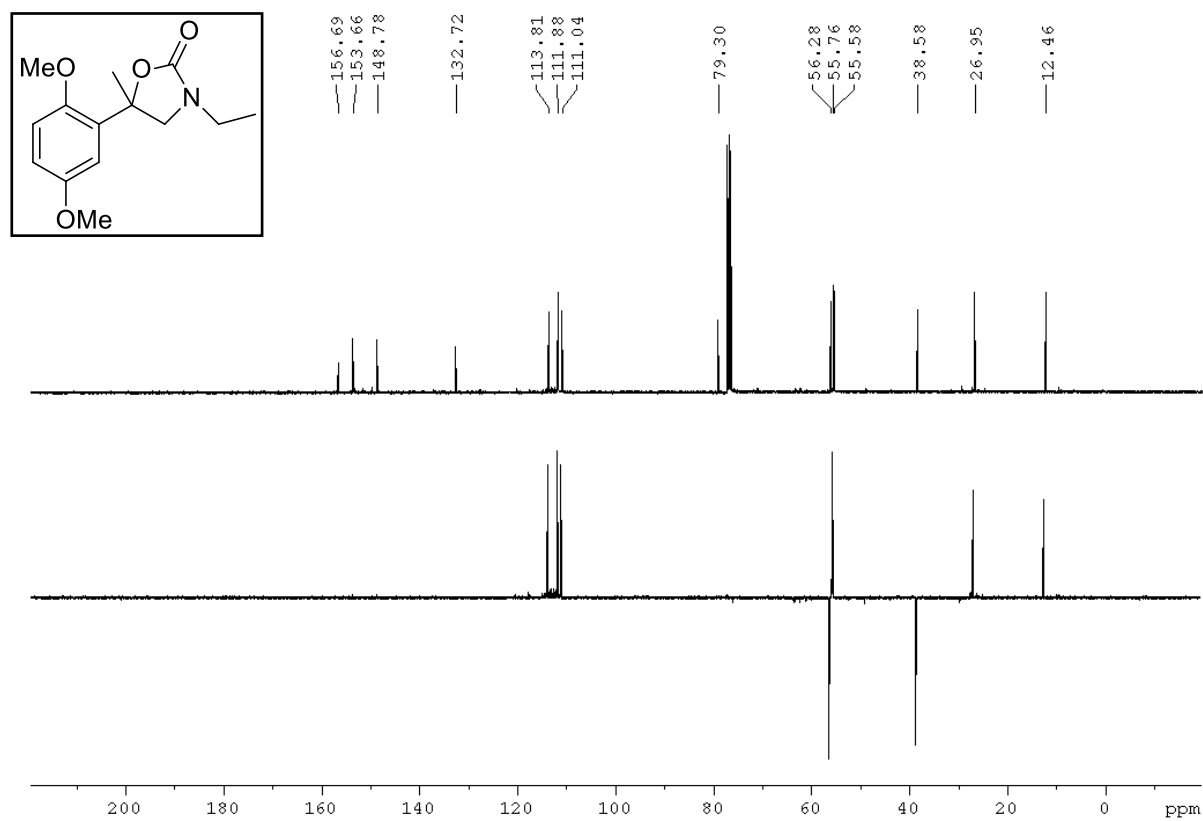


**Figura 139** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-fenil-3-hexil-5-metil-oxazolidin-2-ona (**11g**)**Figura 140** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-fenil-3-hexil-5-metil-oxazolidin-2-ona (**11g**)

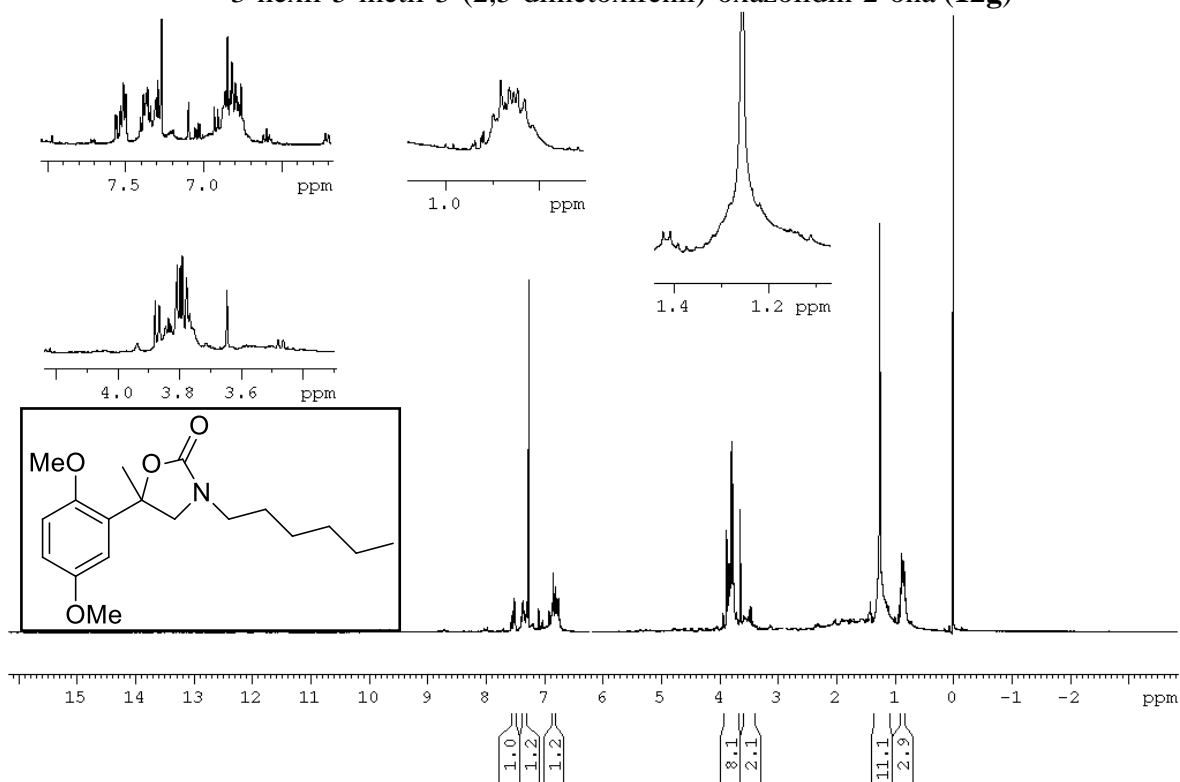
**Figura 141** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-etil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**12b**)



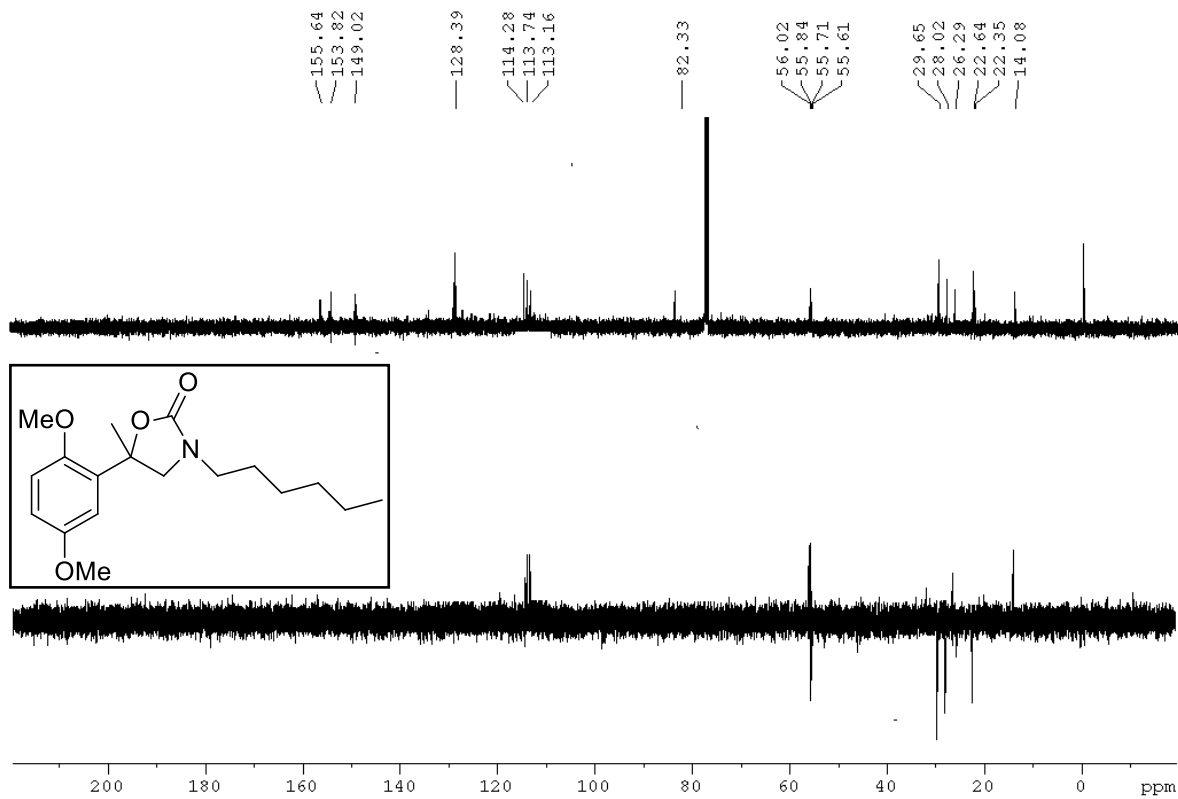
**Figura 142** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-etil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**12b**)



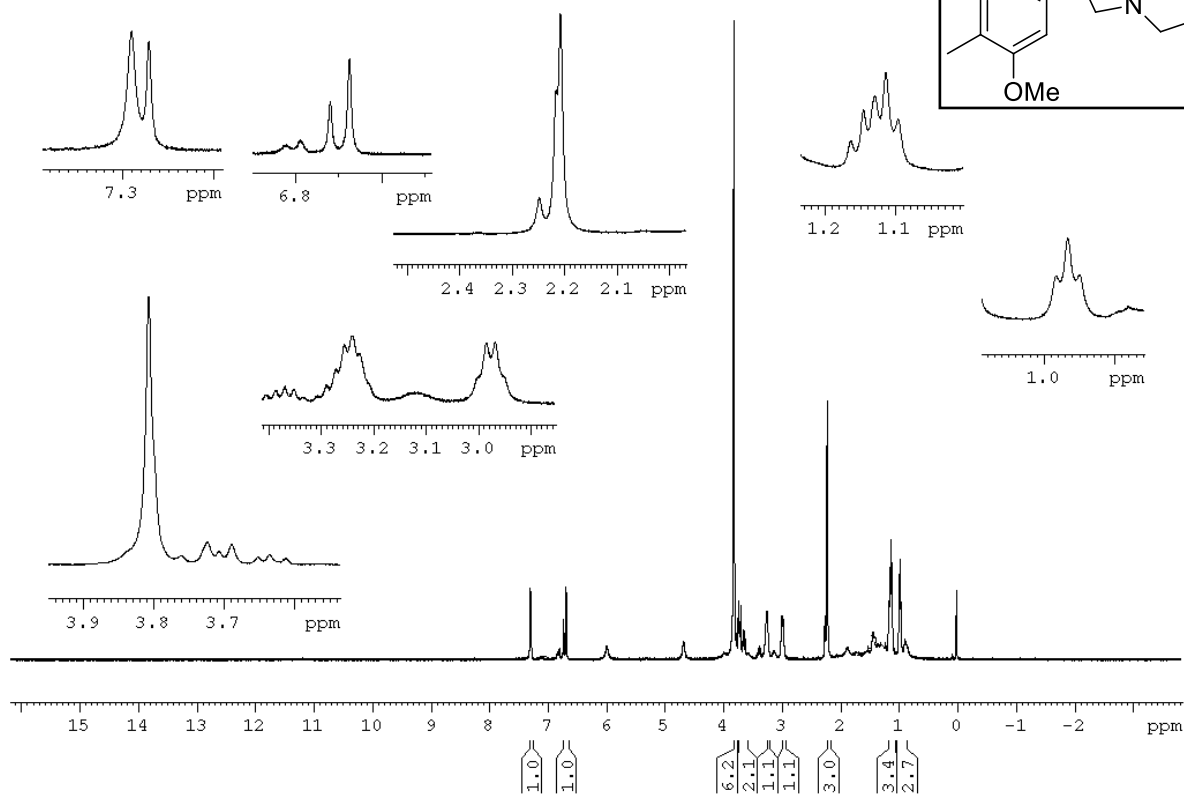
**Figura 143** -Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  
3-hexil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**12g**)



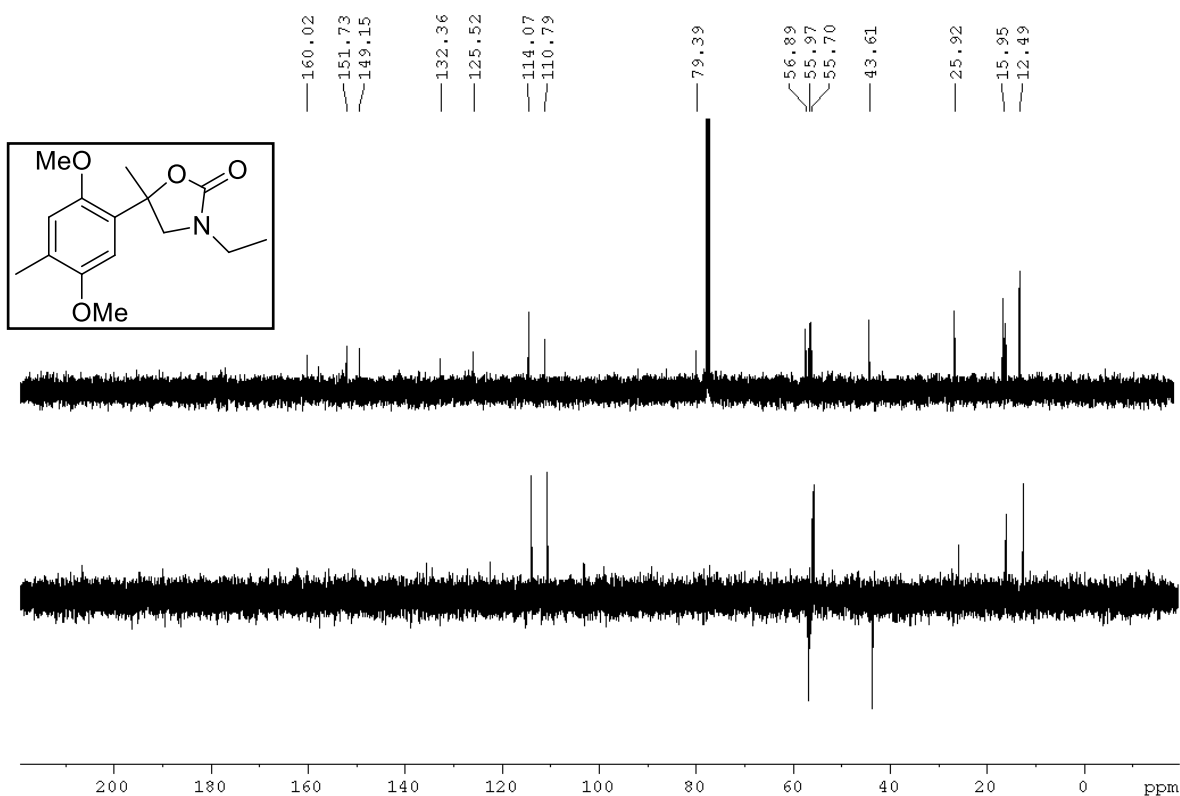
**Figura 144** -Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da  
3-hexil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**12g**)



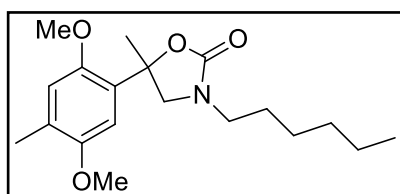
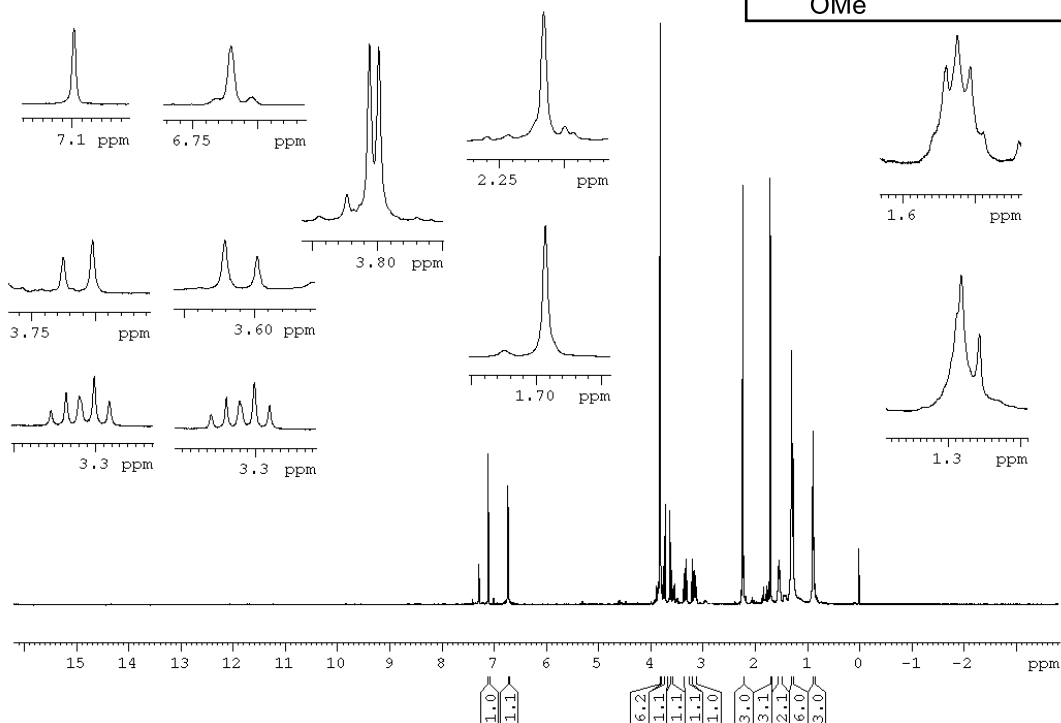
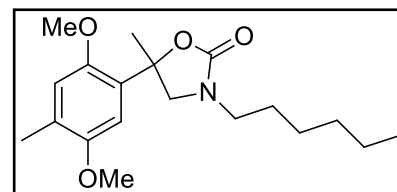
**Figura 145** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-etil-5-metil-5-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**13b**)



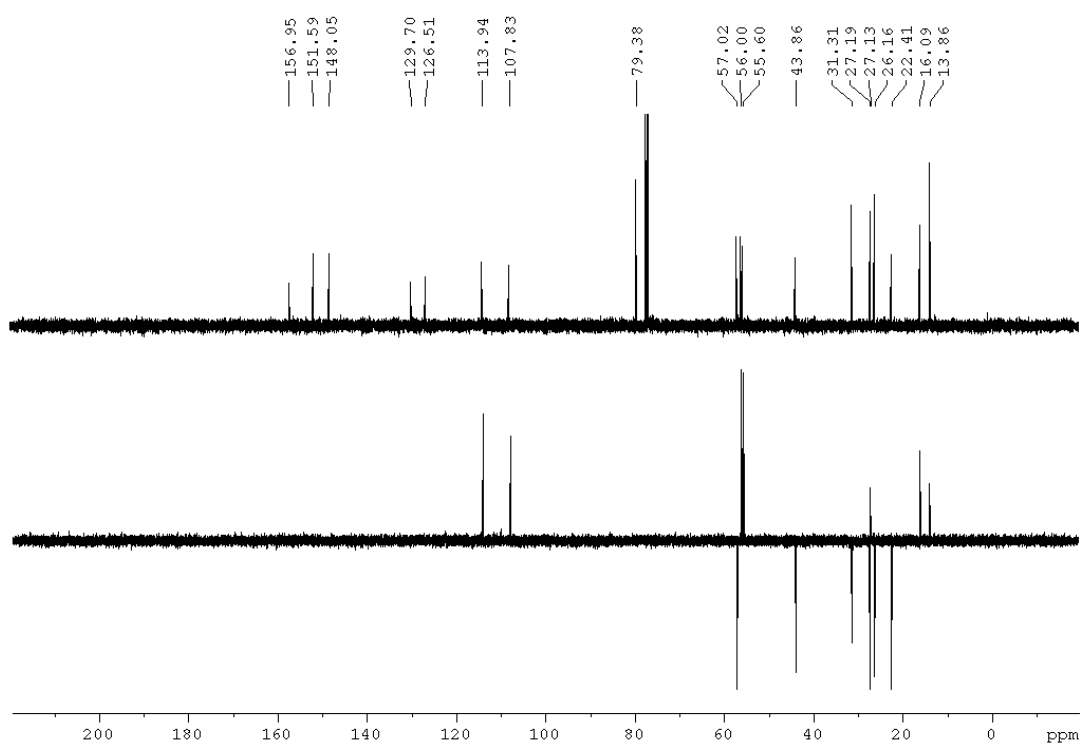
**Figura 146** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-etil-5-metil-5-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**13b**)



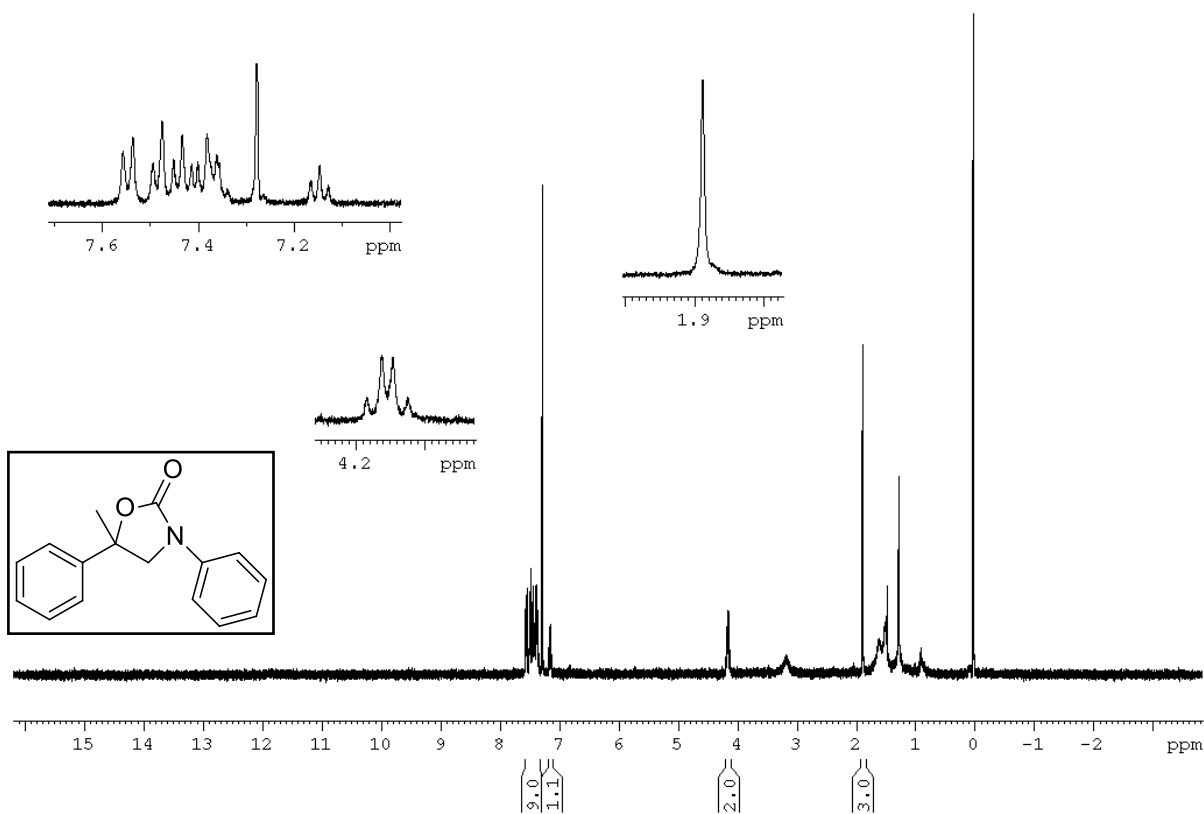
**Figura 147** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-hexil-5-metil-5-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**13g**)



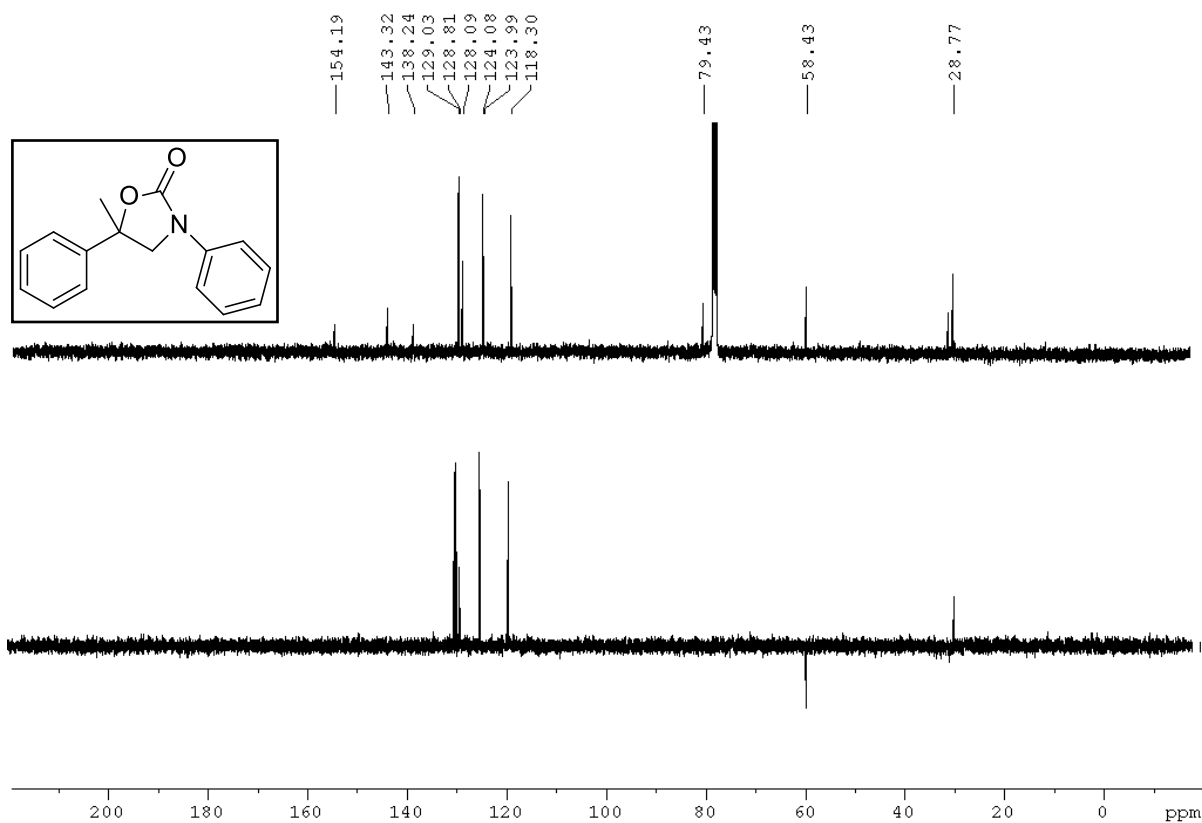
**Figura 148** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-hexil-5-metil-5-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**13g**)



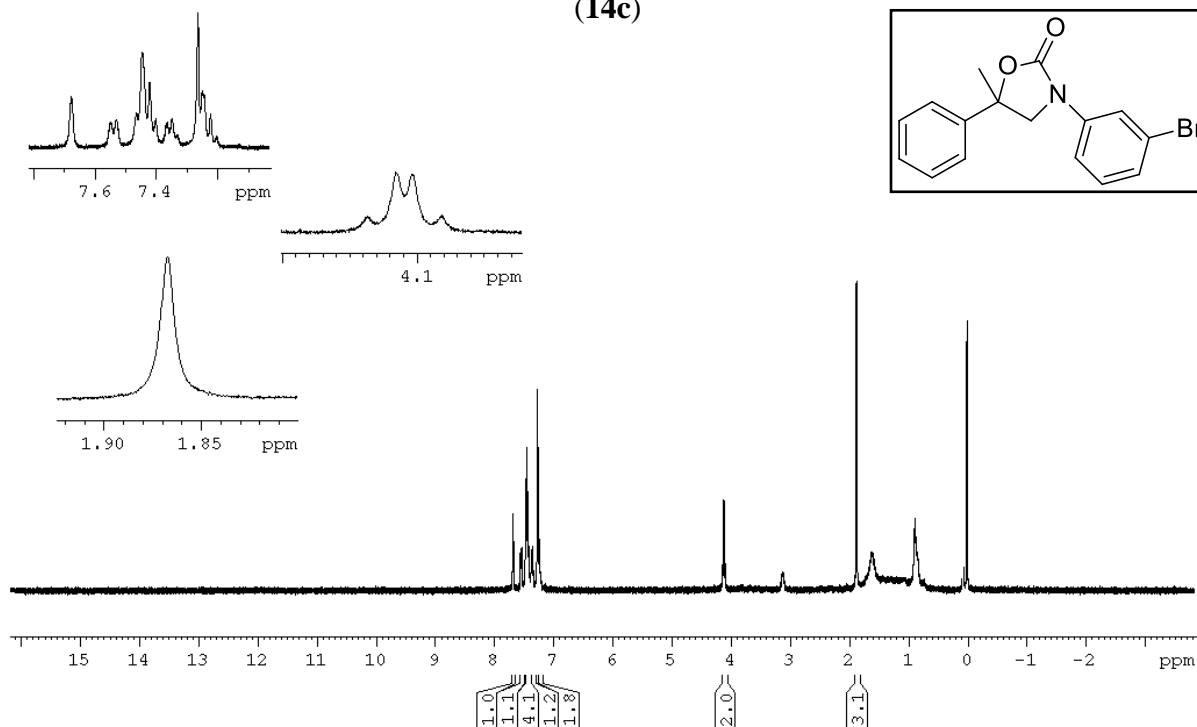
**Figura 149** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3,5-difenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (**14a**)



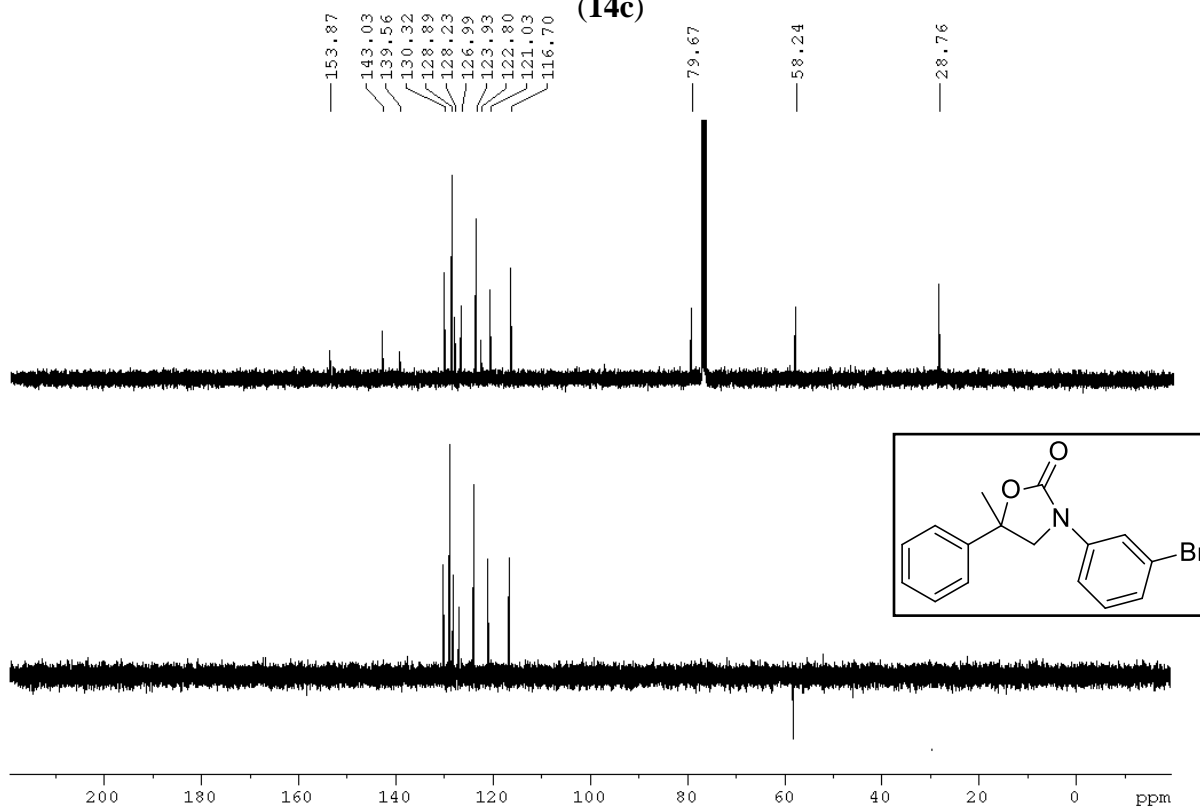
**Figura 150** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3,5-difenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (**14a**)

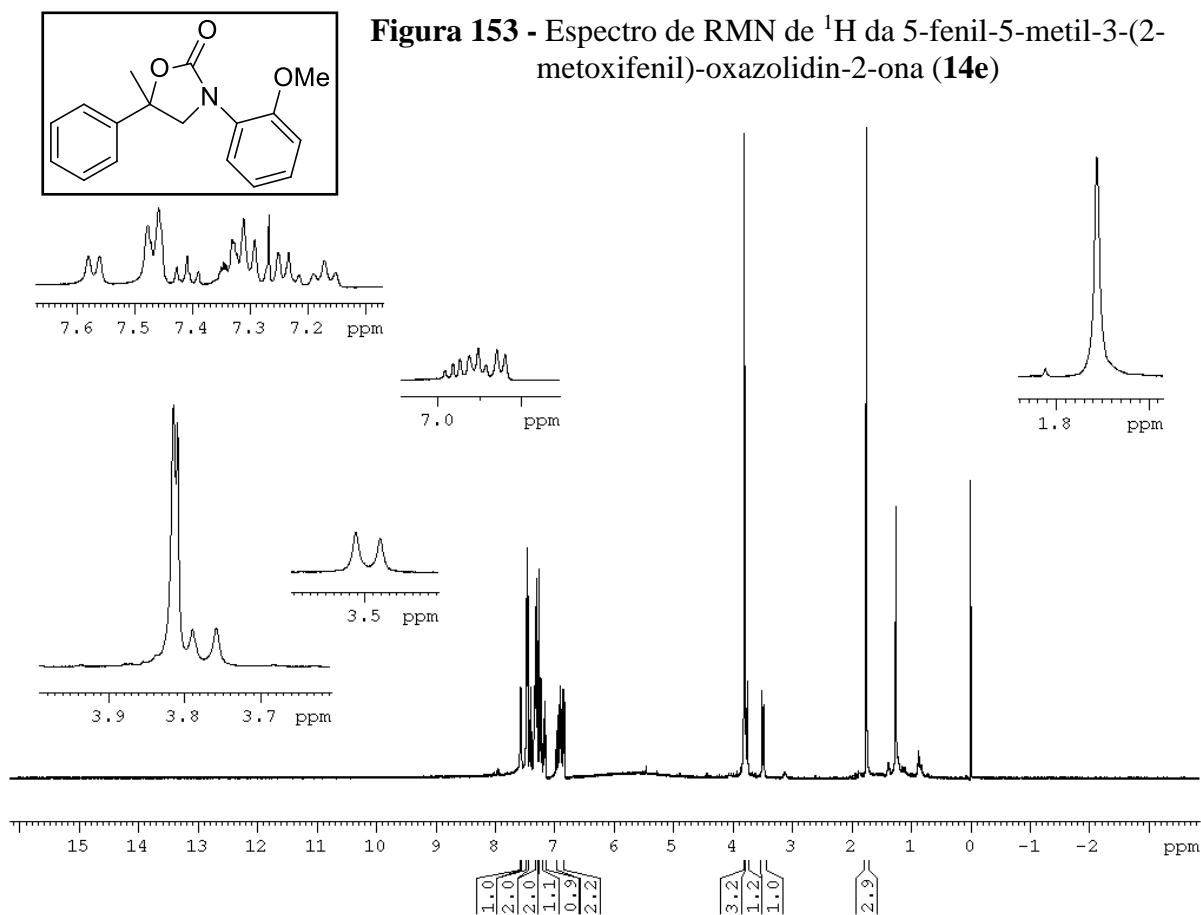


**Figura 151** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(3-bromofenil)-5-fenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (**14c**)

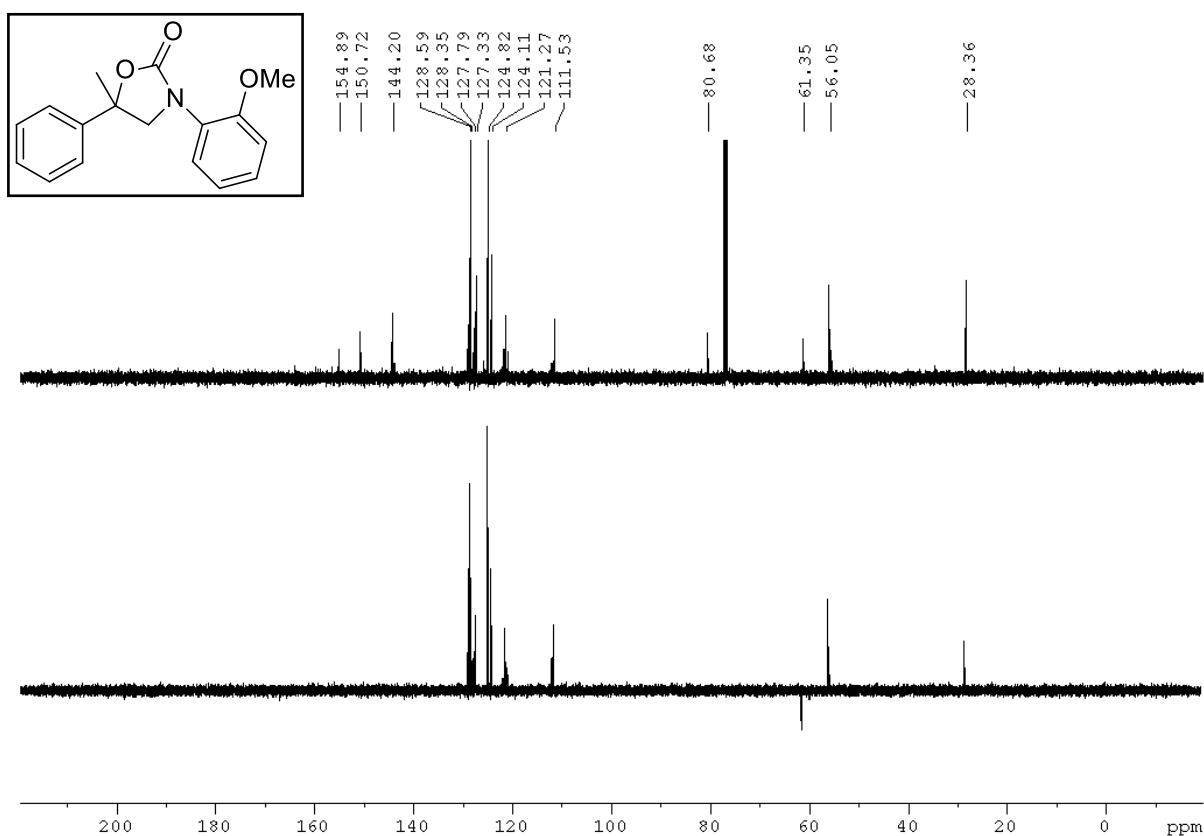


**Figura 152** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(3-bromofenil)-5-fenil-5-metil-oxazolidin-2-ona (**14c**)

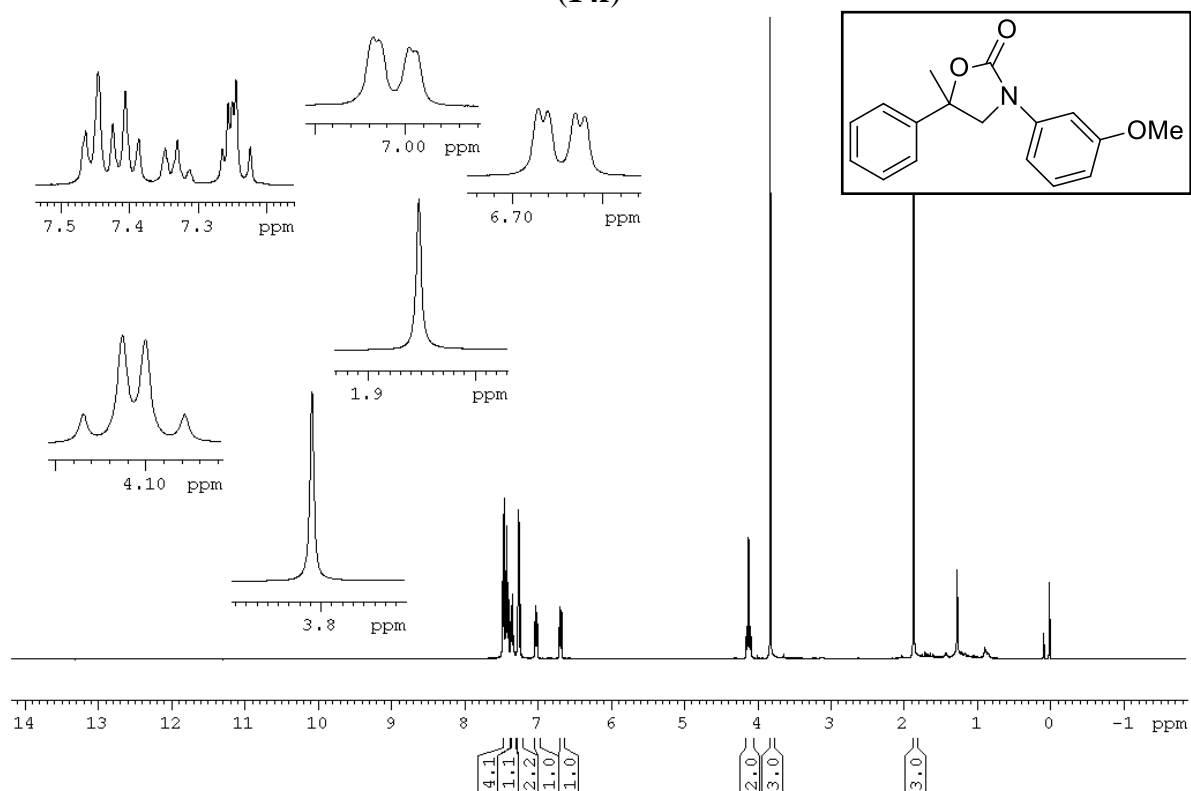




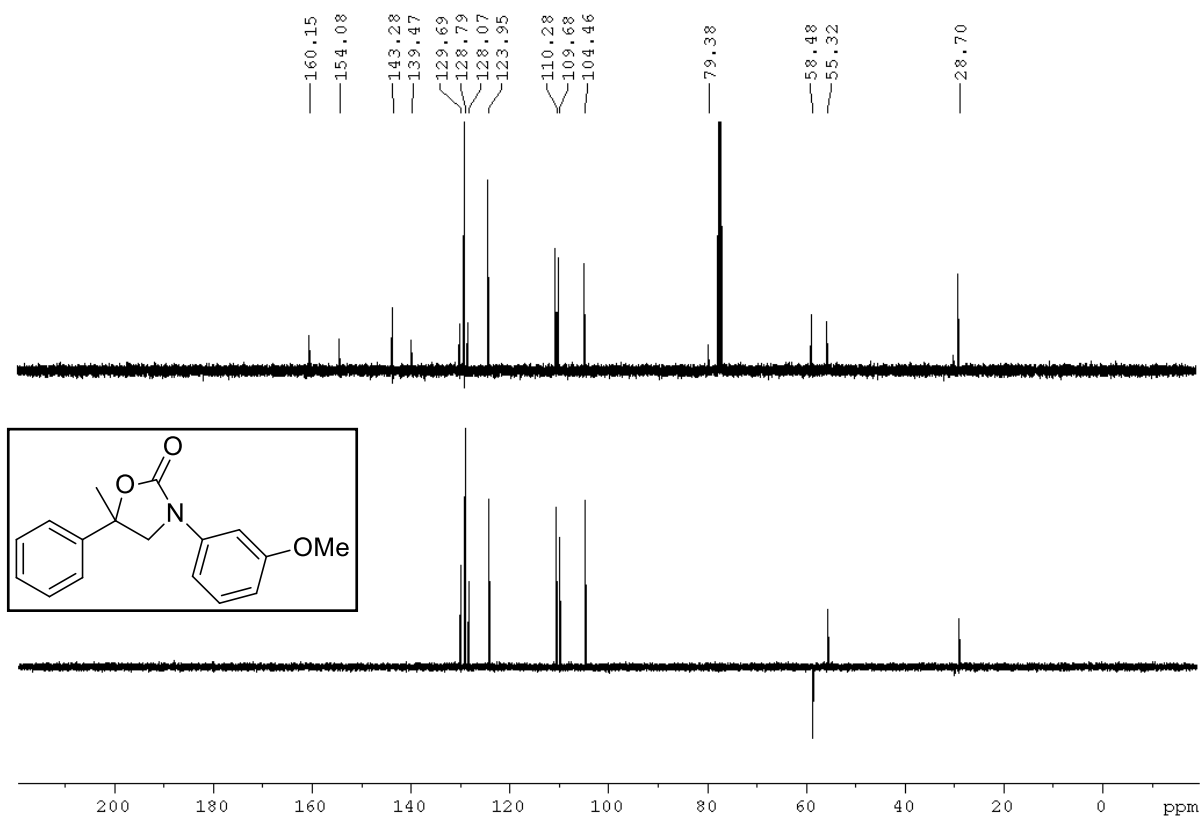
**Figura 154** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-fenil-5-metil-3-(2-metoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**14e**)



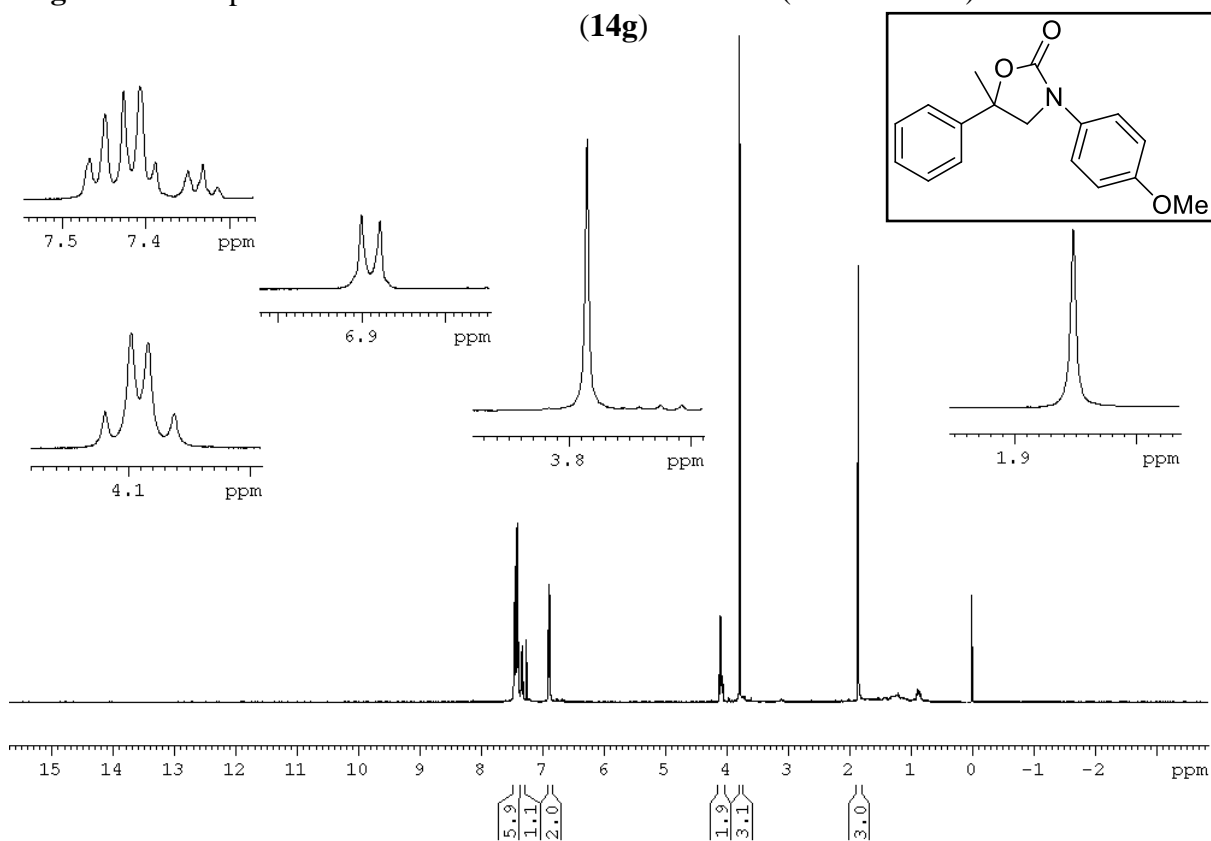
**Figura 155** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-fenil-5-metil-3-(3-metoxifenil)-oxazolidin-2-ona (14f)



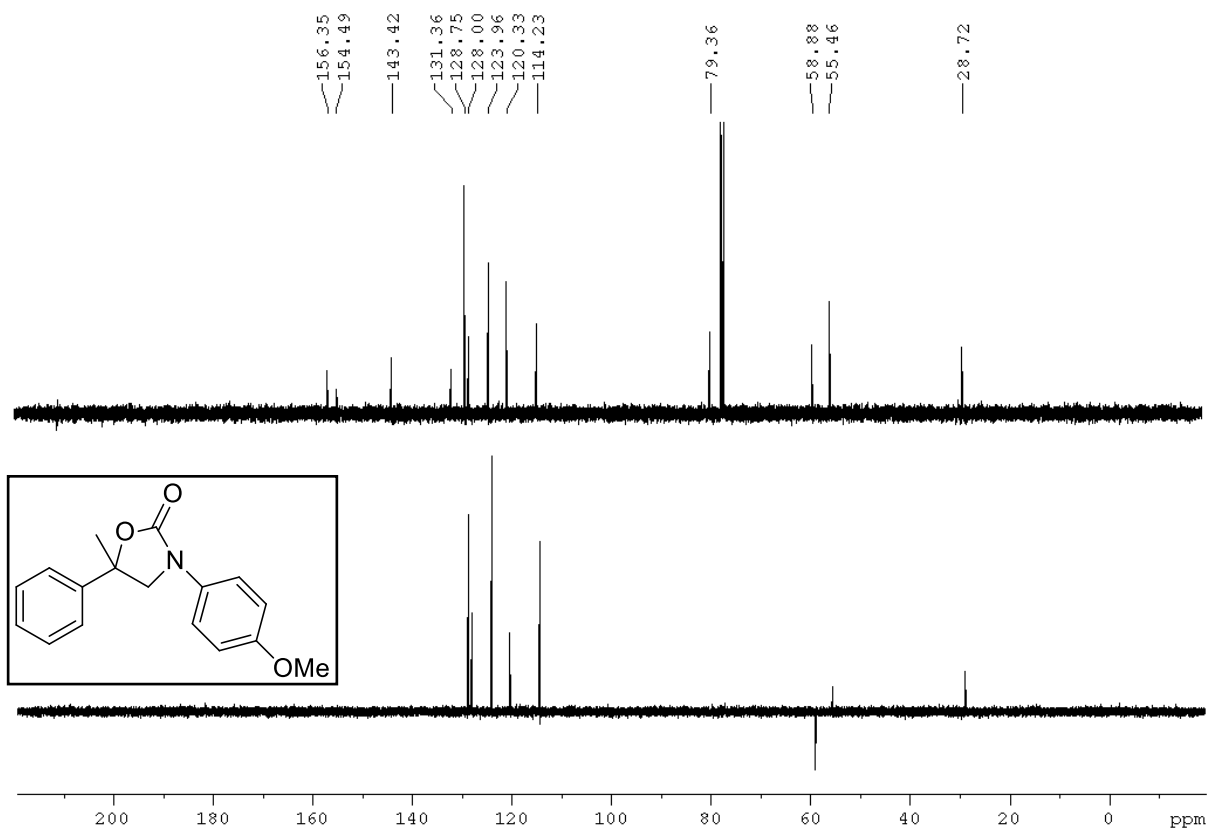
**Figura 156** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-fenil-5-metil-3-(3-metoxifenil)-oxazolidin-2-ona (14f)



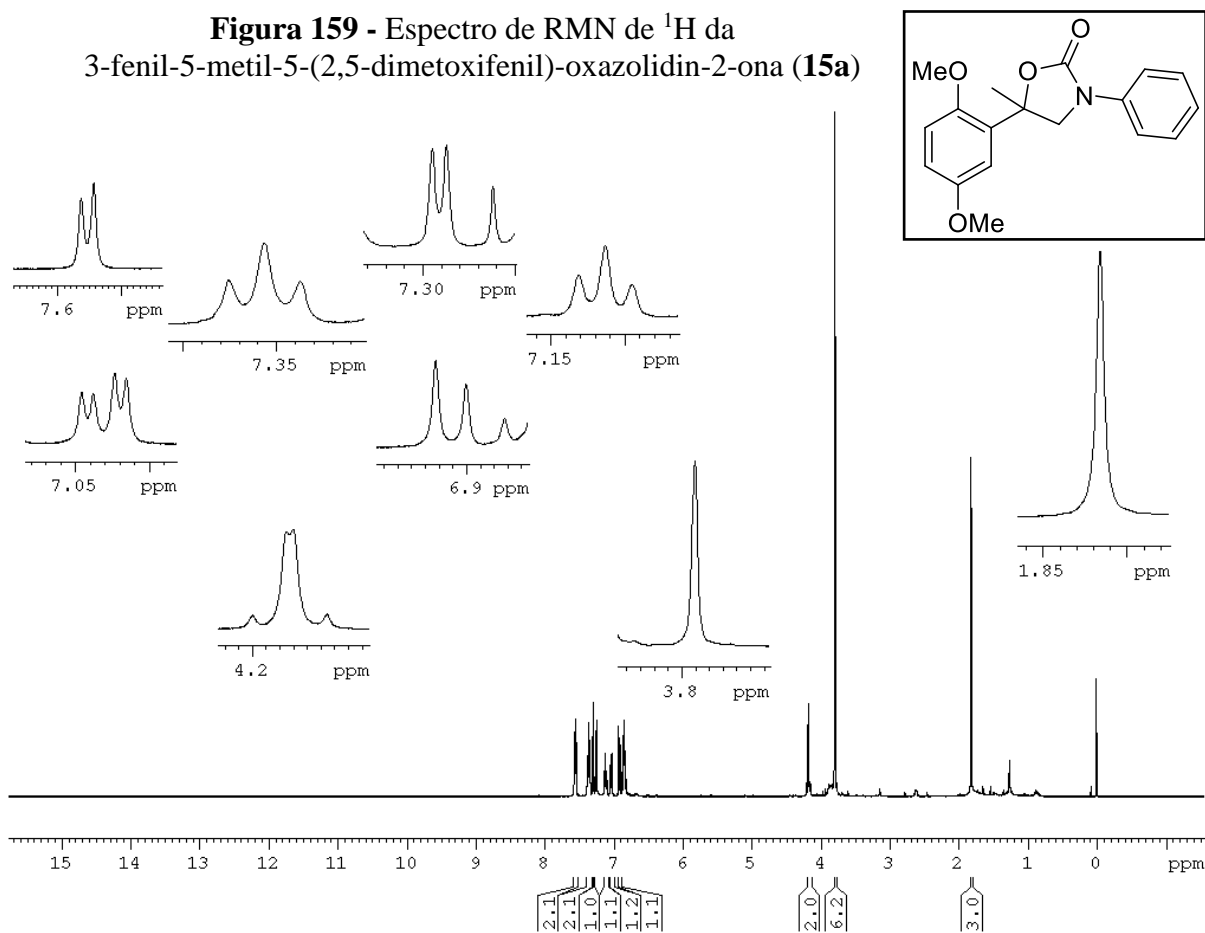
**Figura 157** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-fenil-5-metil-3-(4-metoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**14g**)



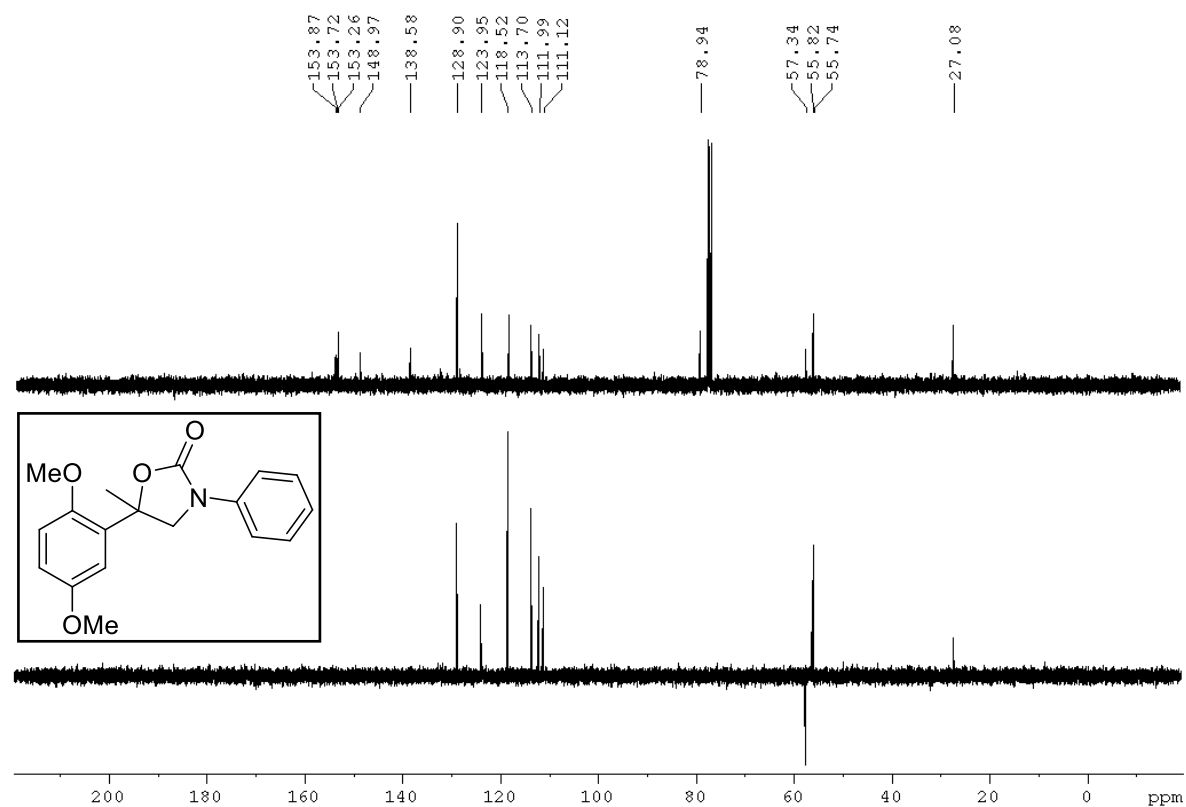
**Figura 158** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-fenil-5-metil-3-(4-metoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**14g**)



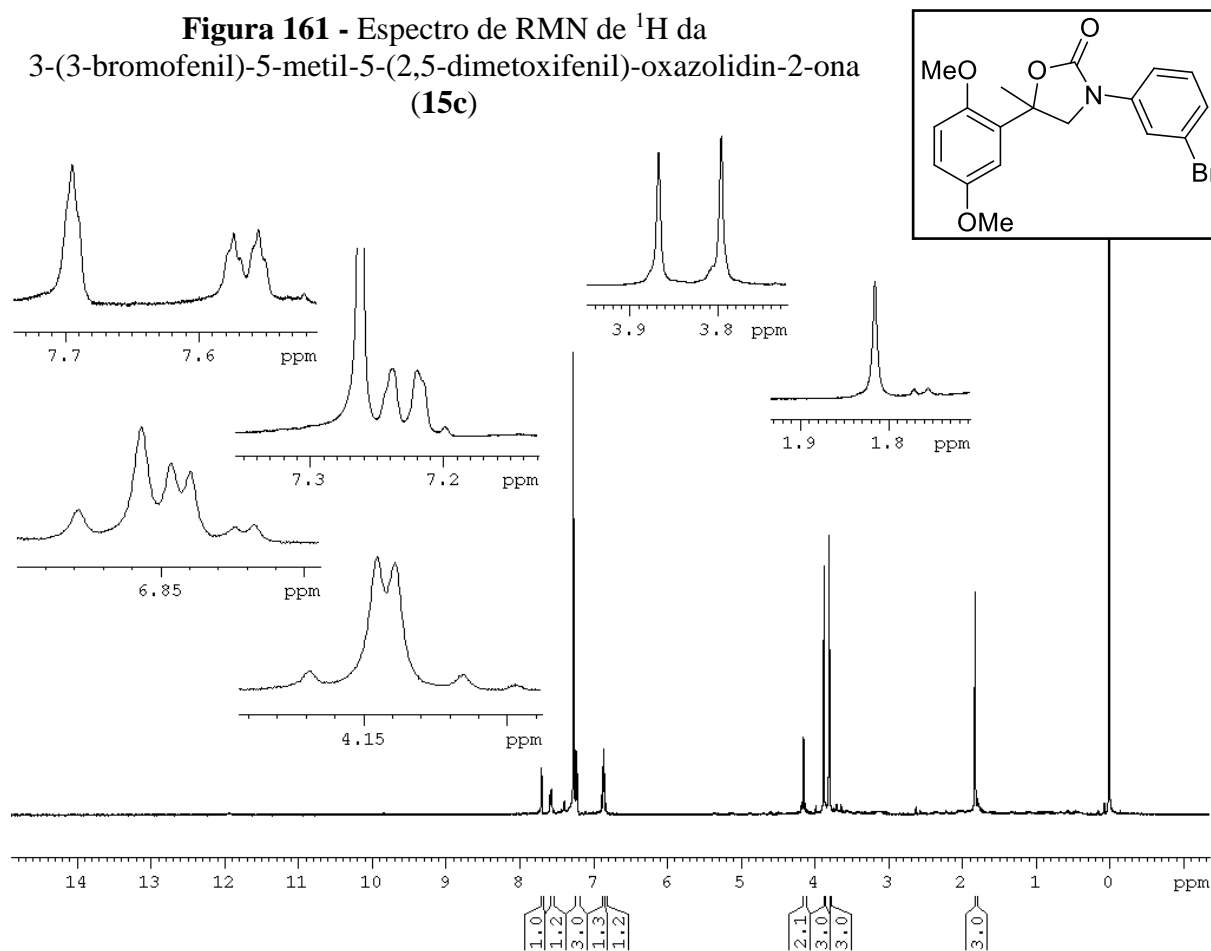
**Figura 159** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  
3-fenil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15a**)



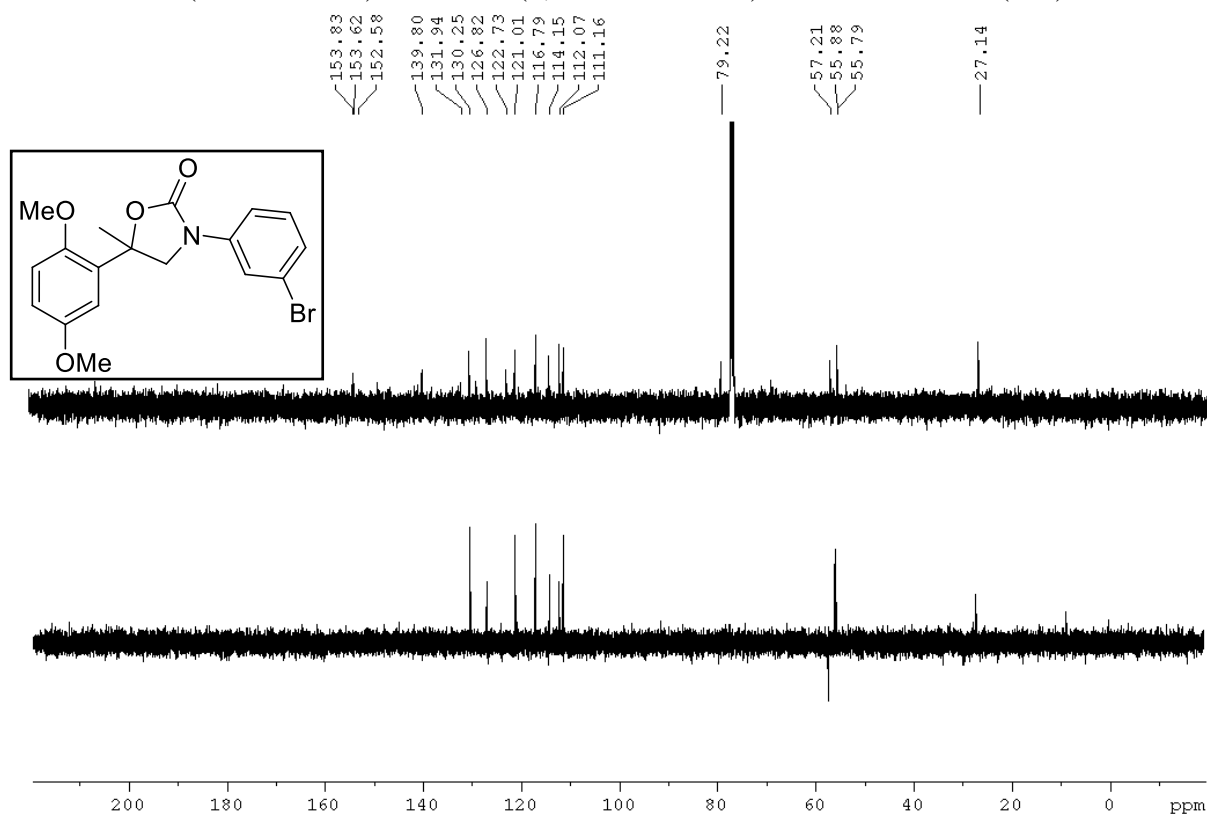
**Figura 160** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da  
3-fenil-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15a**)



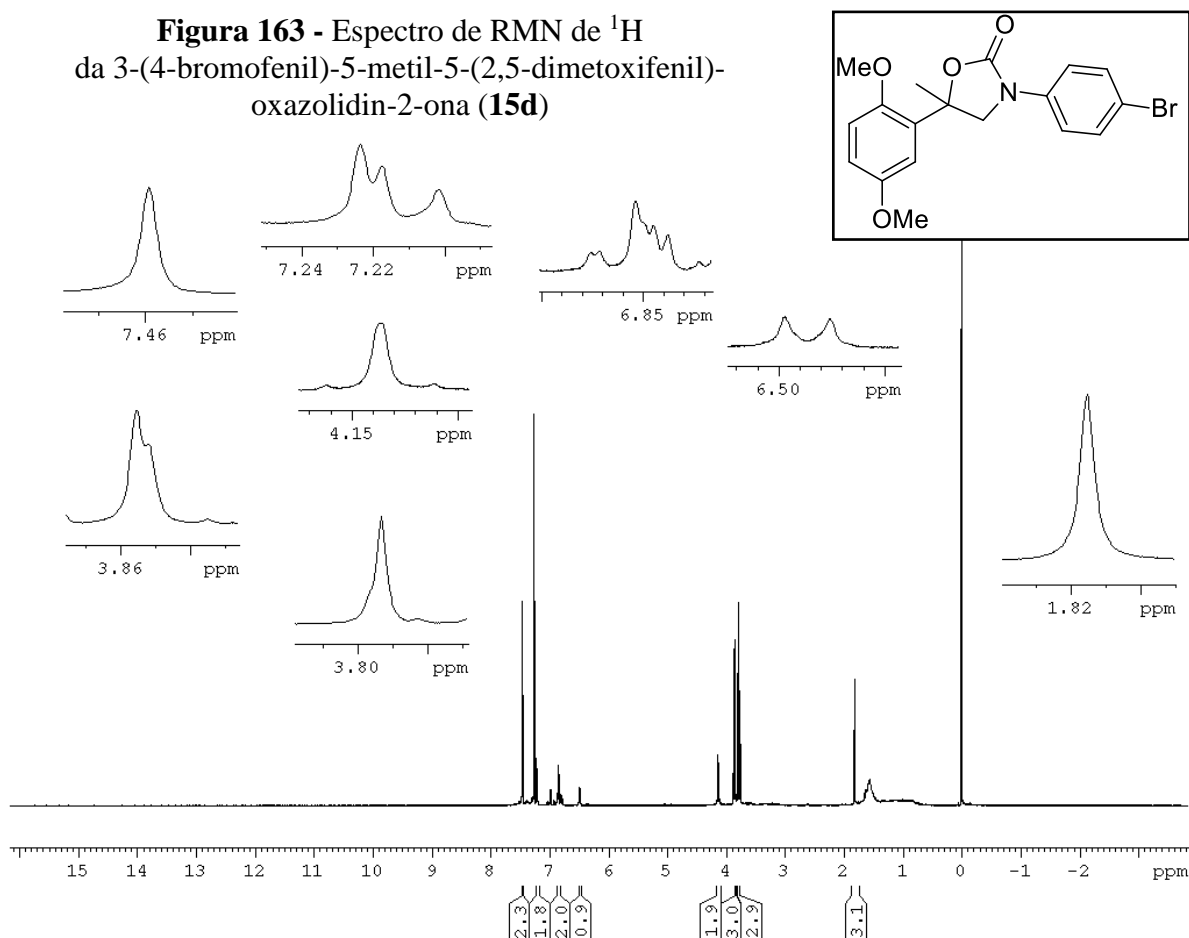
**Figura 161** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  
3-(3-bromofenil)-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona  
(**15c**)



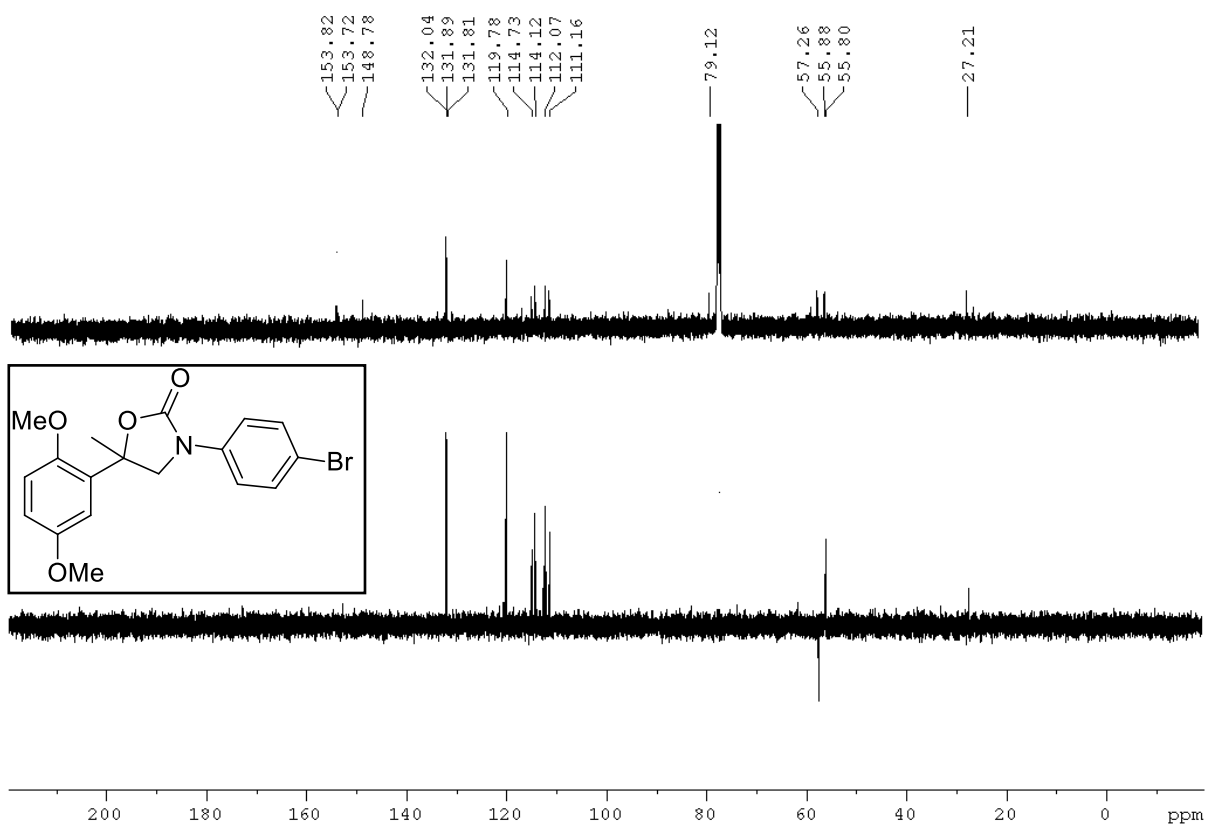
**Figura 162** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da  
3-(3-bromofenil)-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15c**)



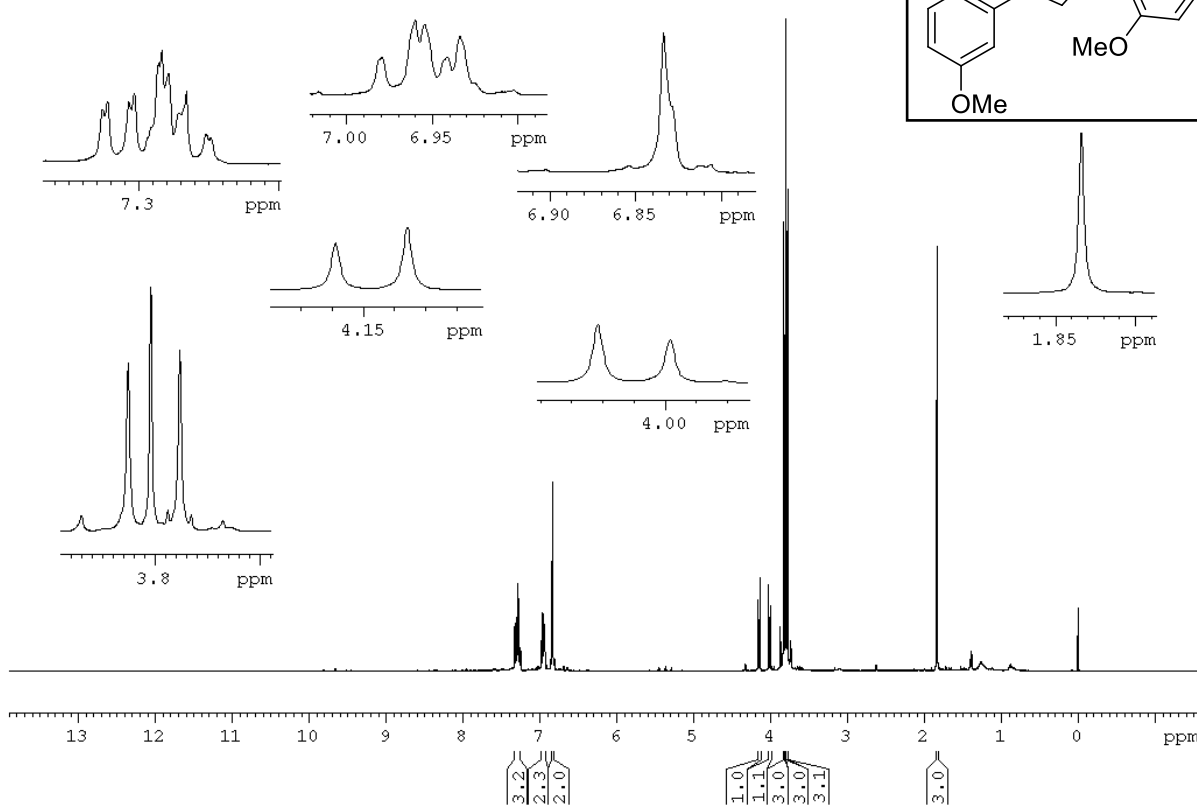
**Figura 163** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-(4-bromofenil)-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15d**)



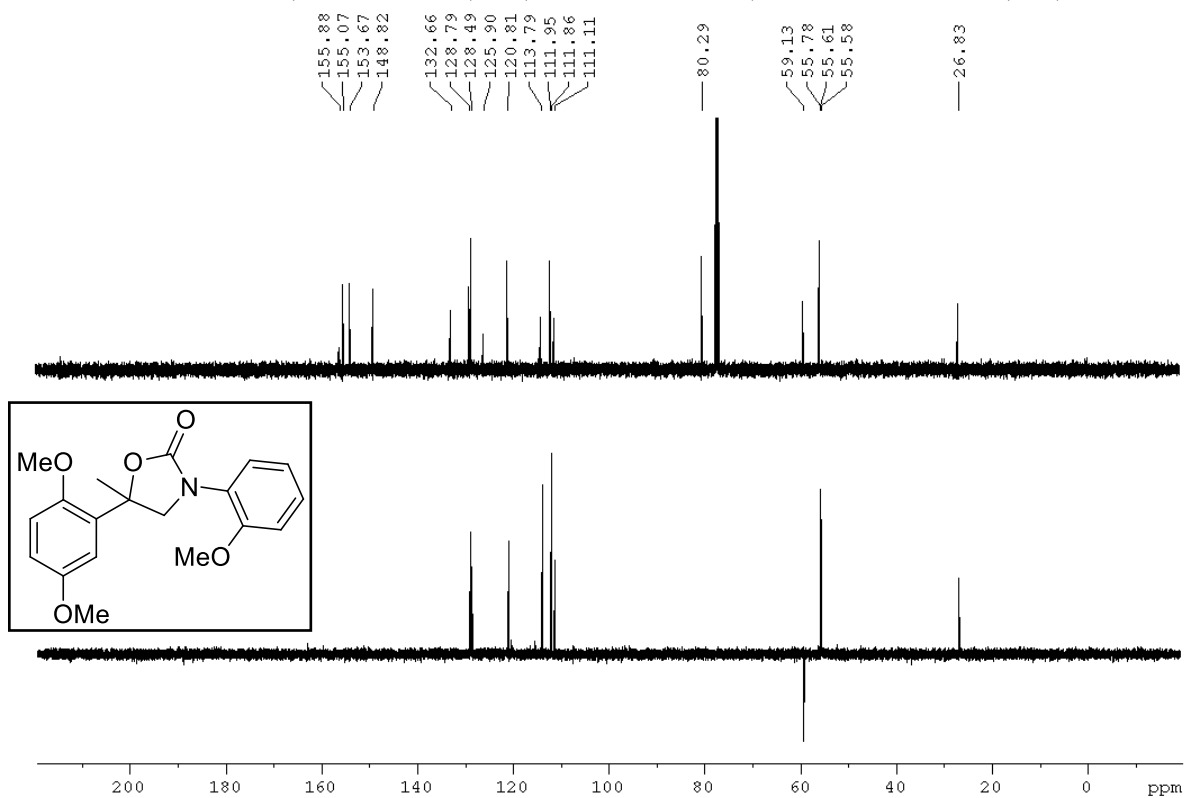
**Figura 164** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-(4-bromofenil)-5-metil-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15d**)



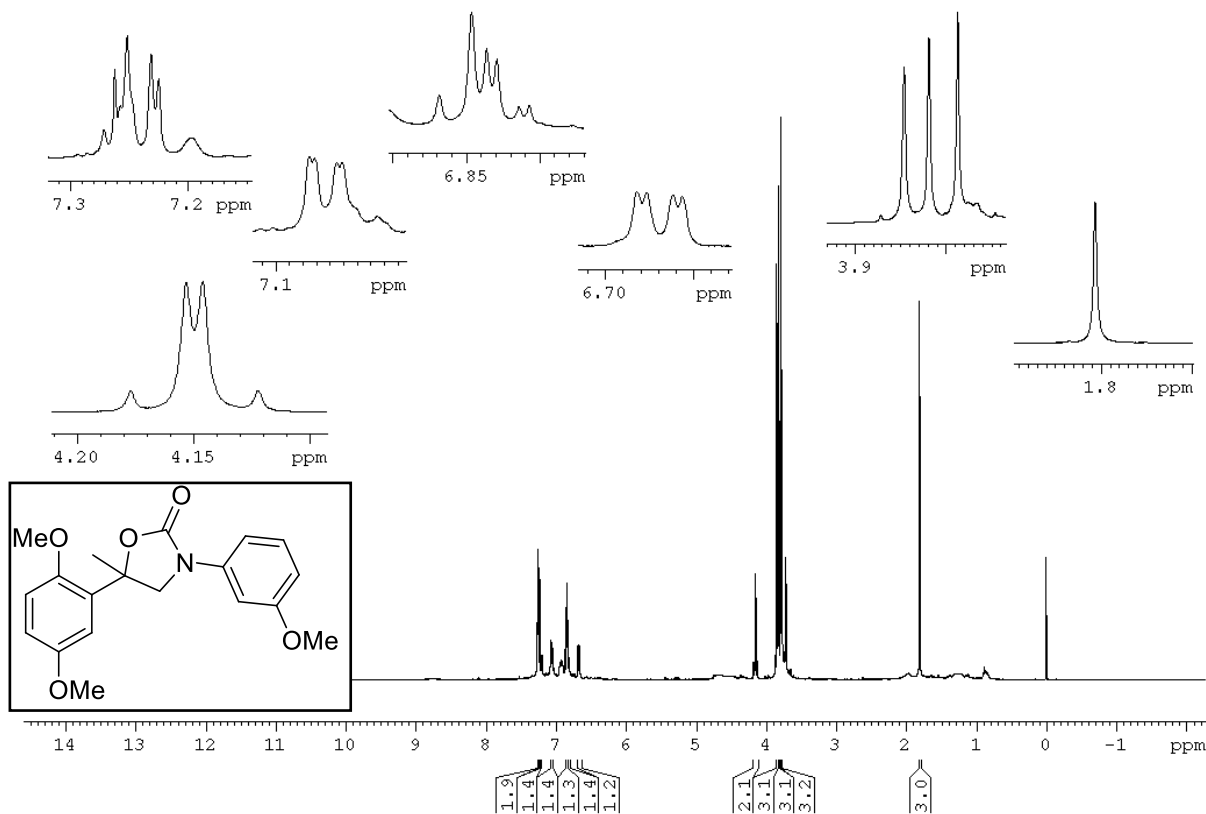
**Figura 165** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  
5-metil-3-(2-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona  
(**15e**)



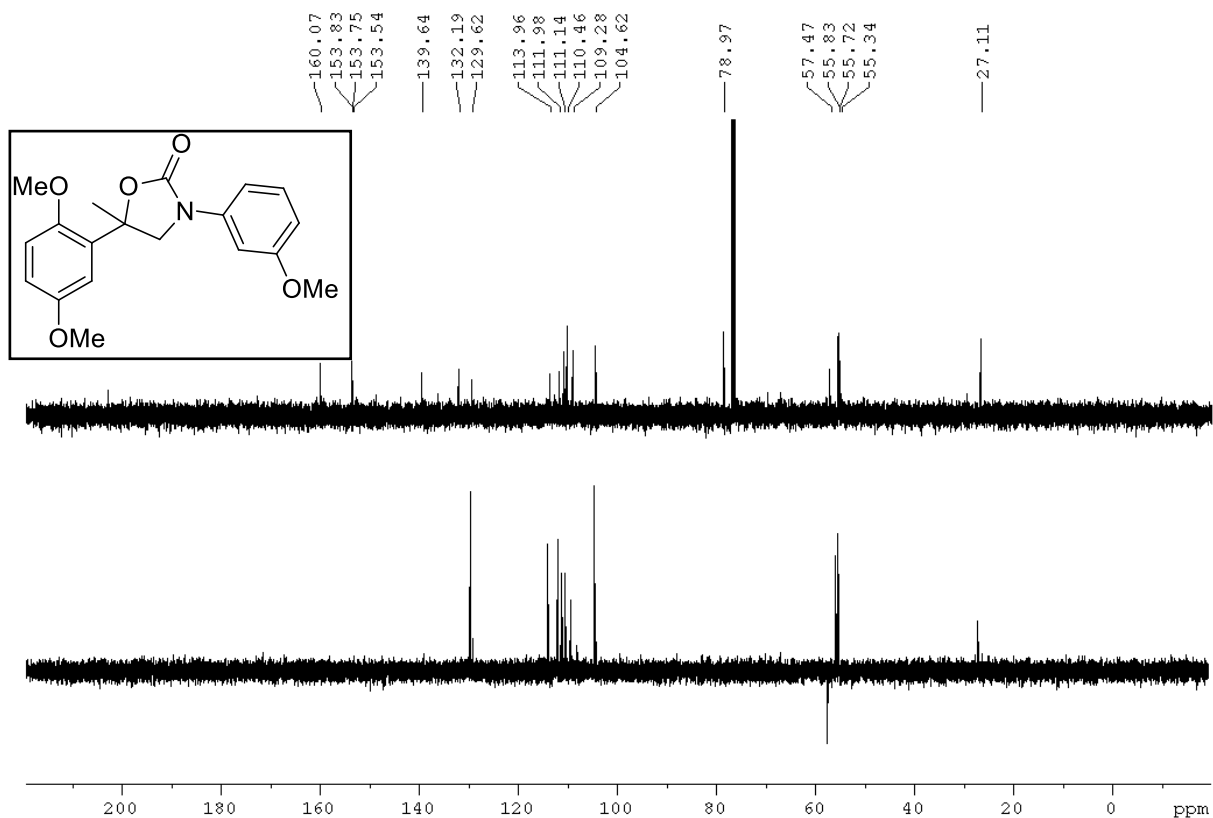
**Figura 166** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da  
5-metil-3-(2-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15e**)



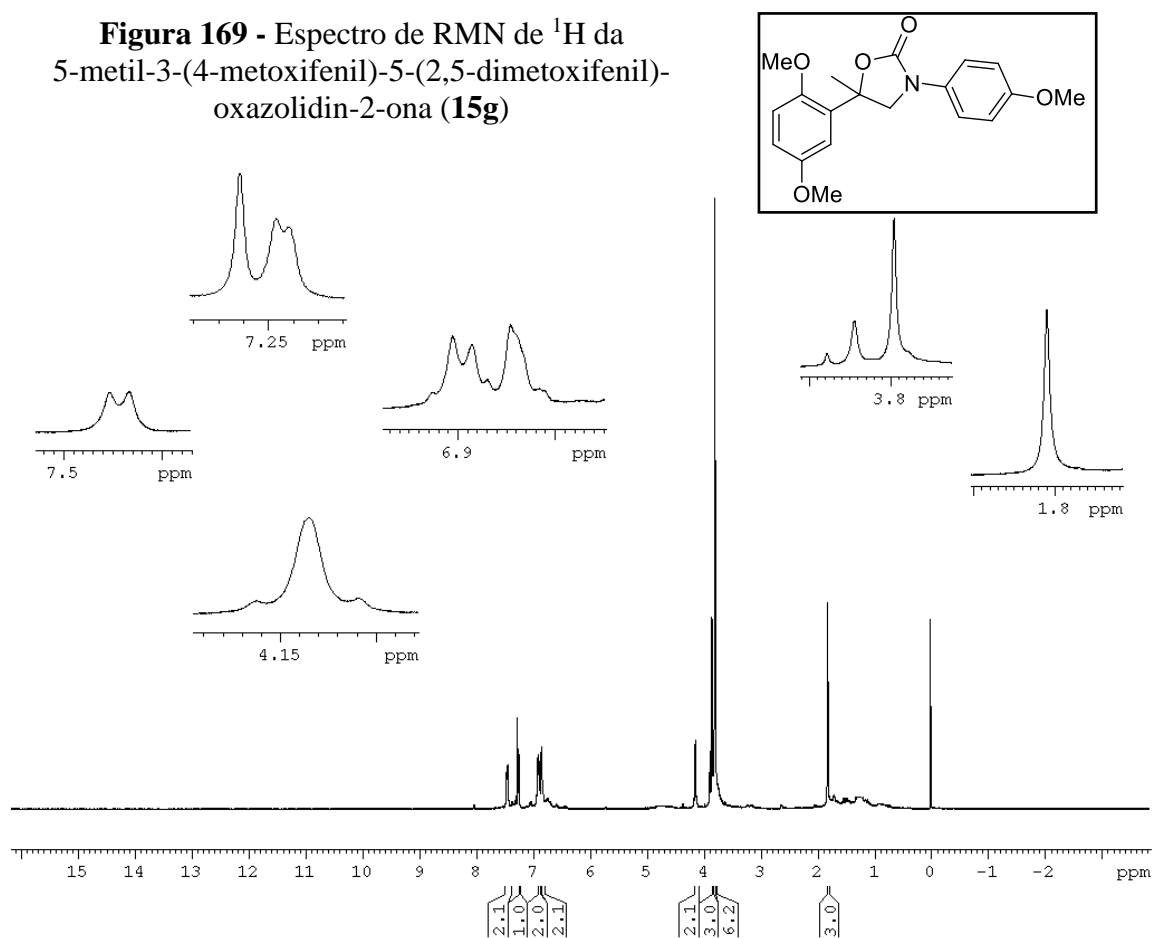
**Figura 167** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  
5-metil-3-(3-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15f**)



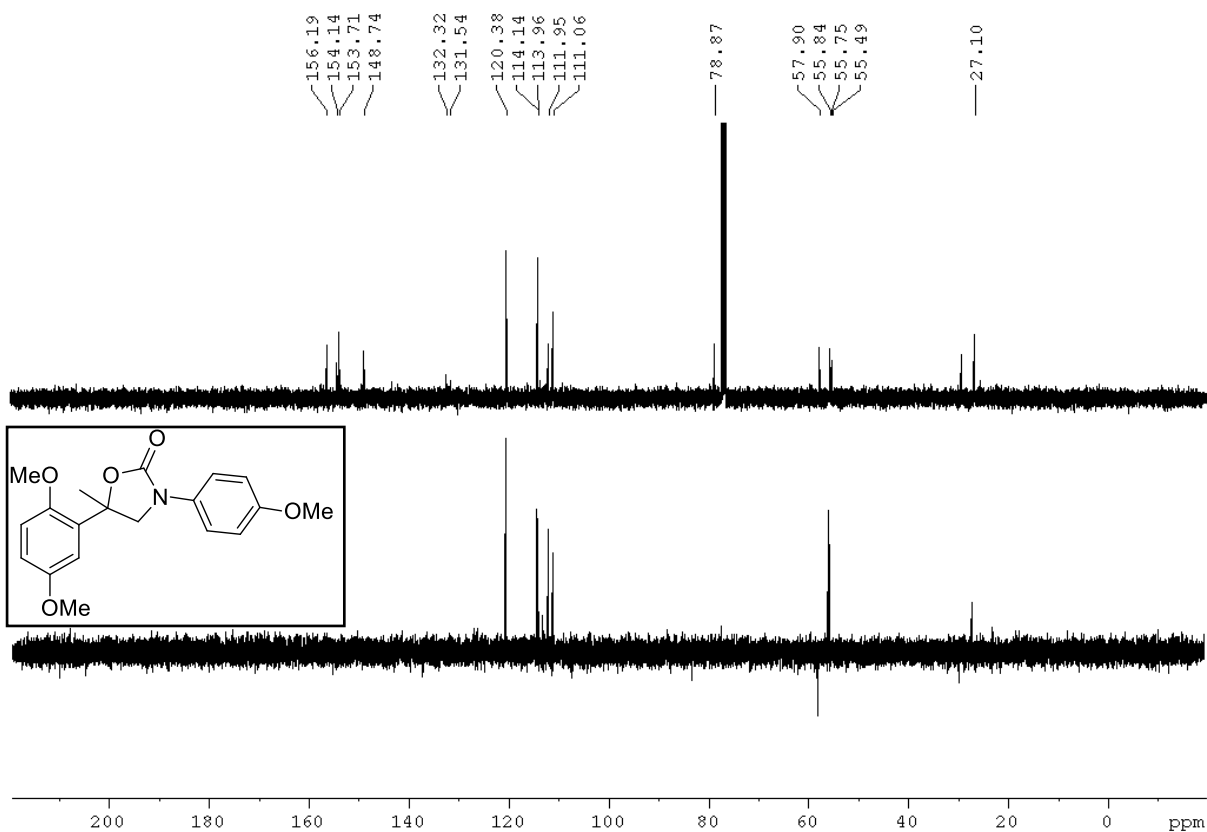
**Figura 168** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da  
5-metil-3-(3-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15f**)



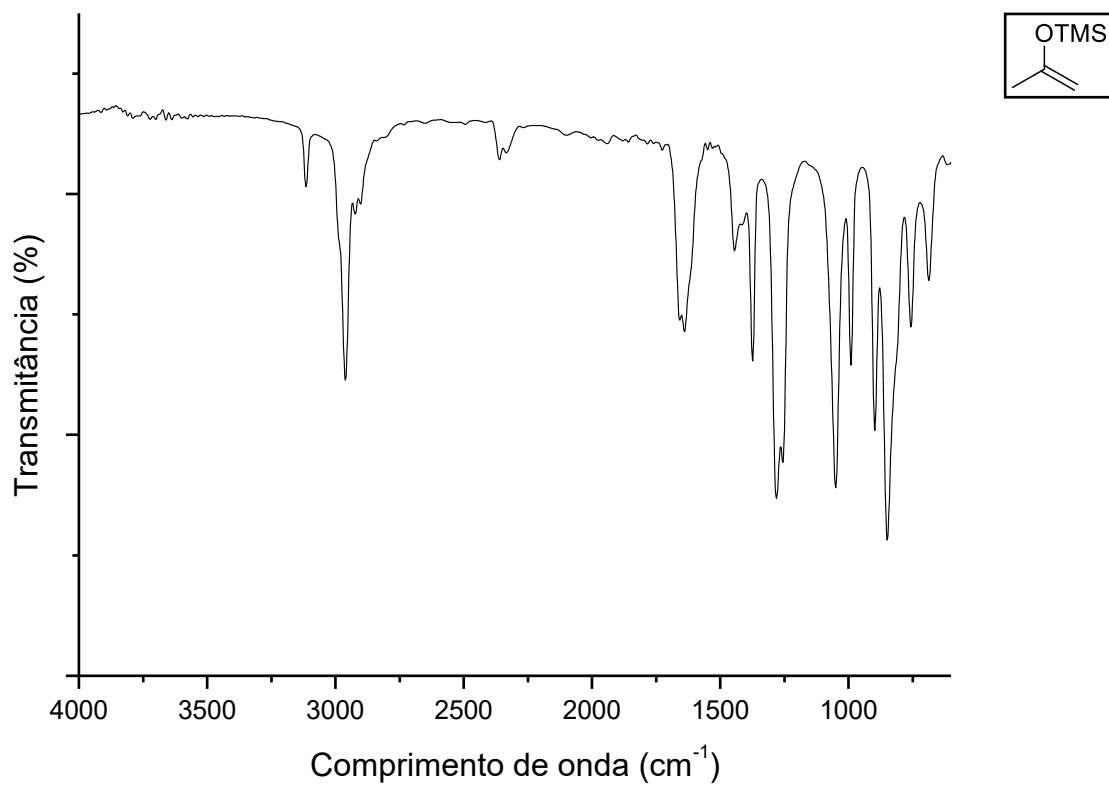
**Figura 169** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-metil-3-(4-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15g**)



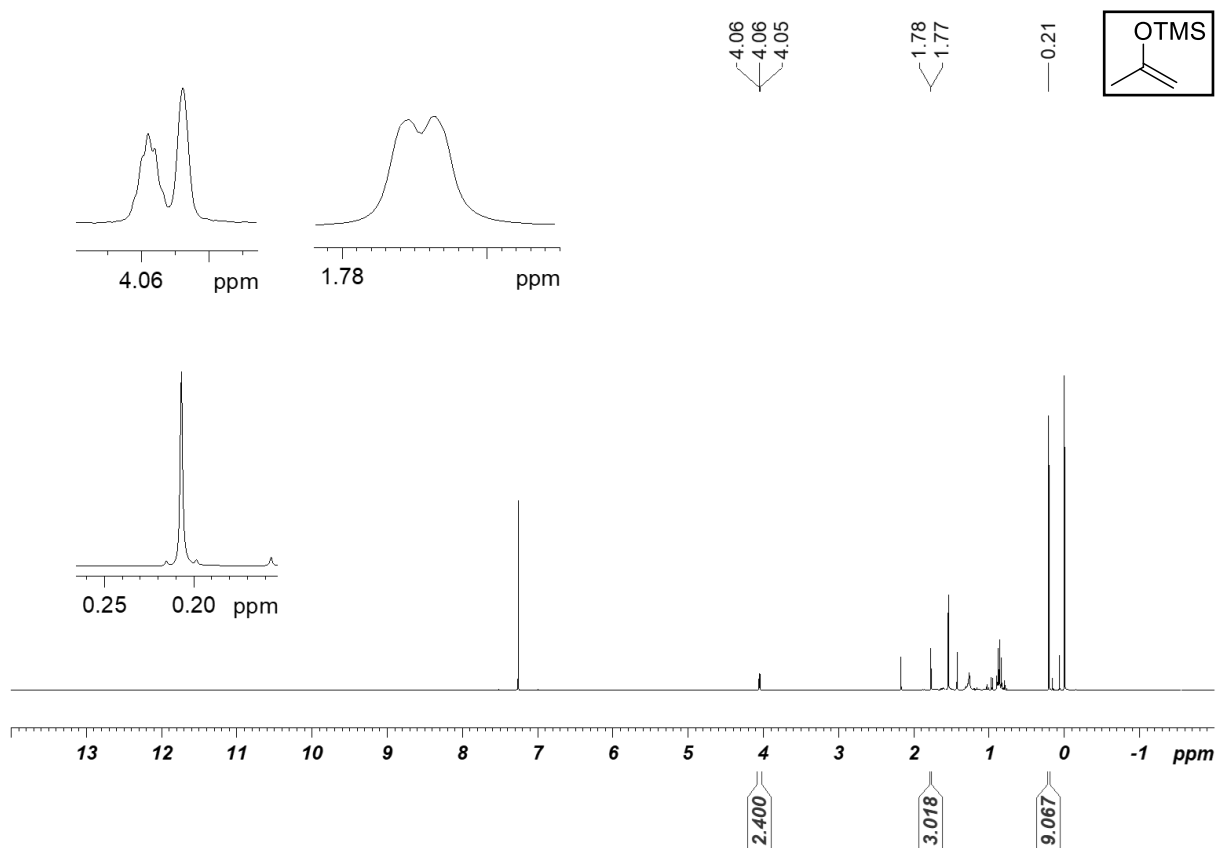
**Figura 170** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-metil-3-(4-metoxifenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-oxazolidin-2-ona (**15g**)

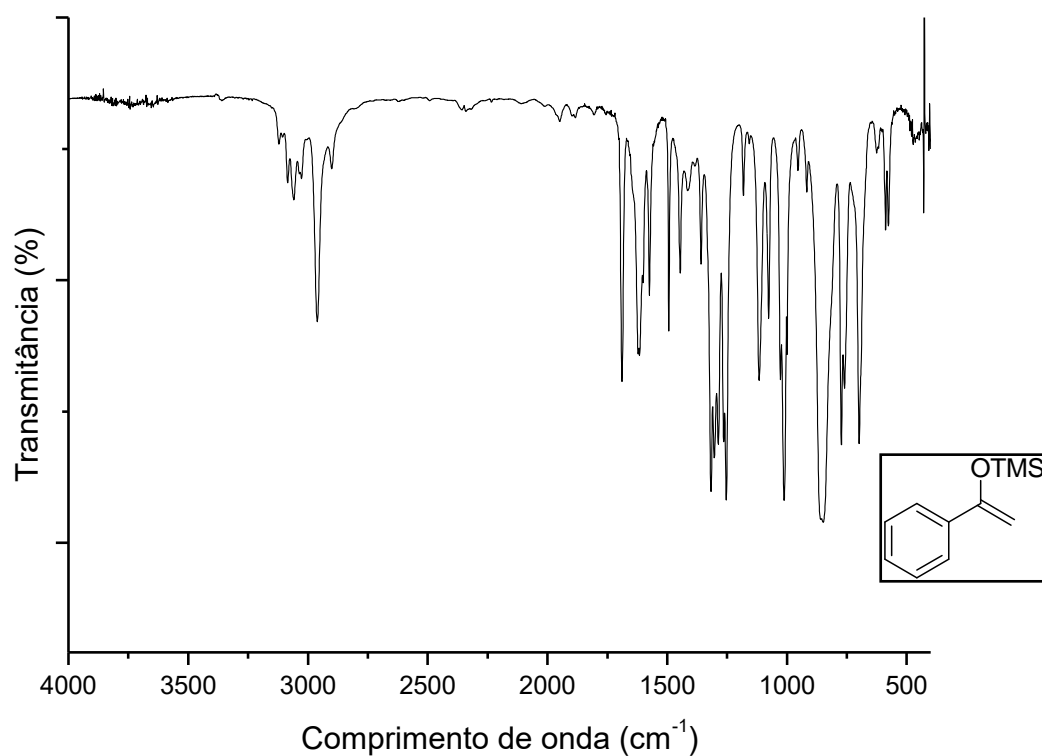
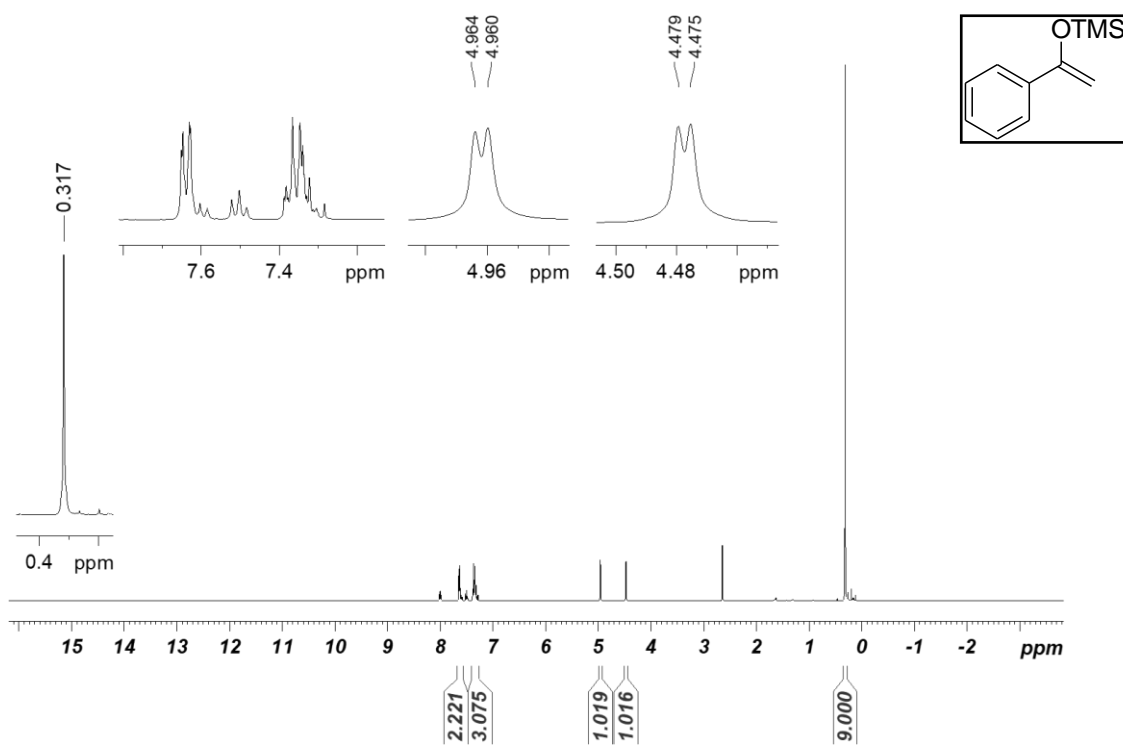


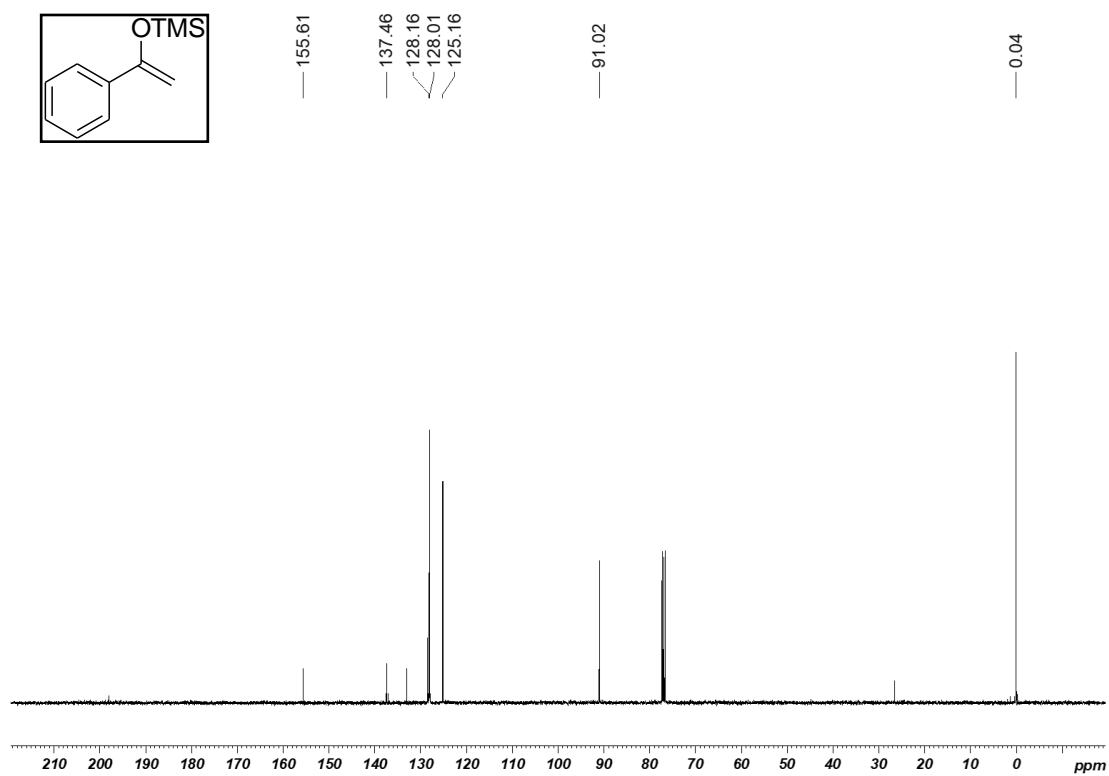
**Figura 171** - Espectro na região do infravermelho do isopropeniloxi-trimetilsilano (**20a**)



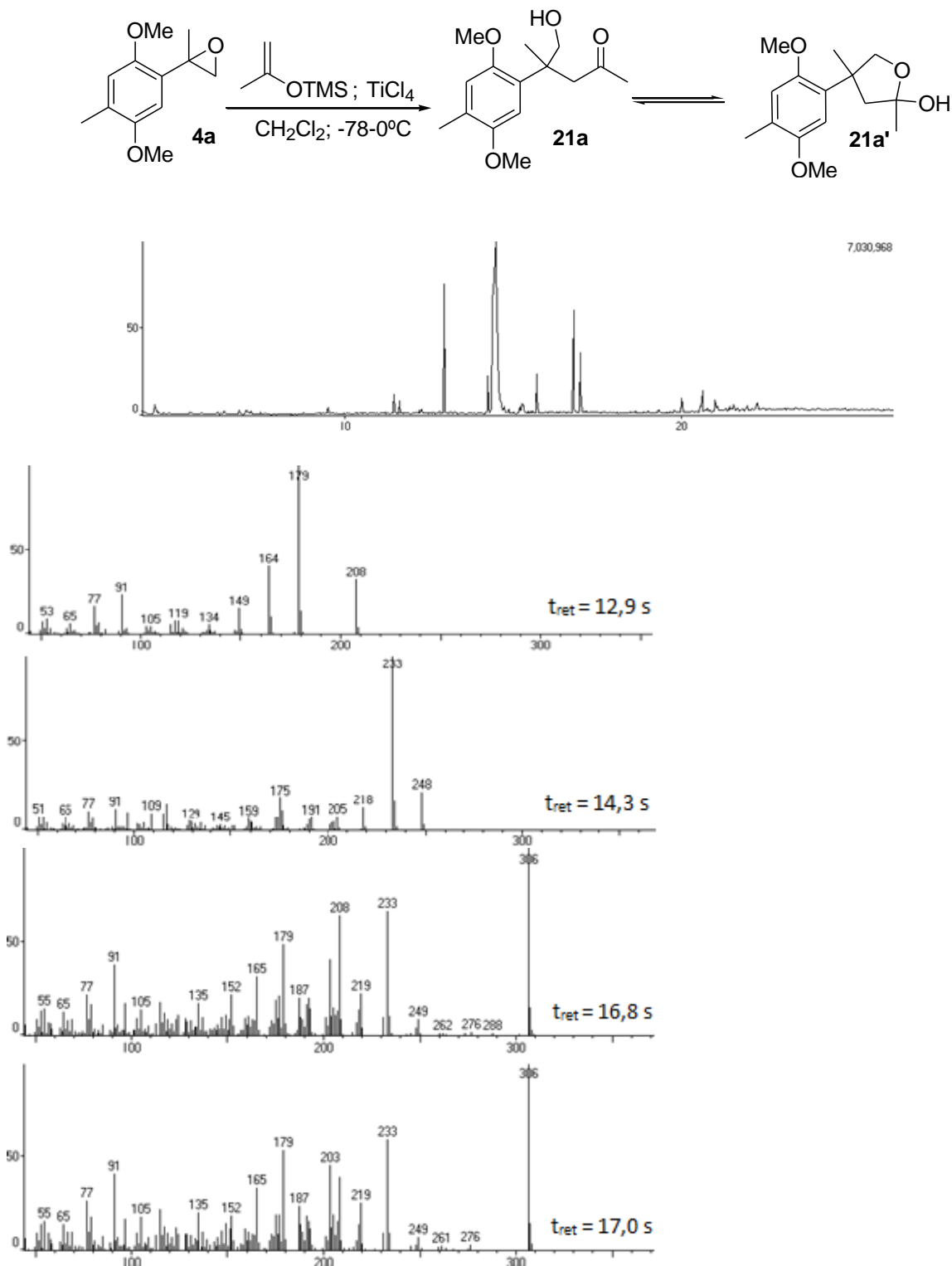
**Figura 172** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do isopropeniloxi-trimetilsilano (**20a**)



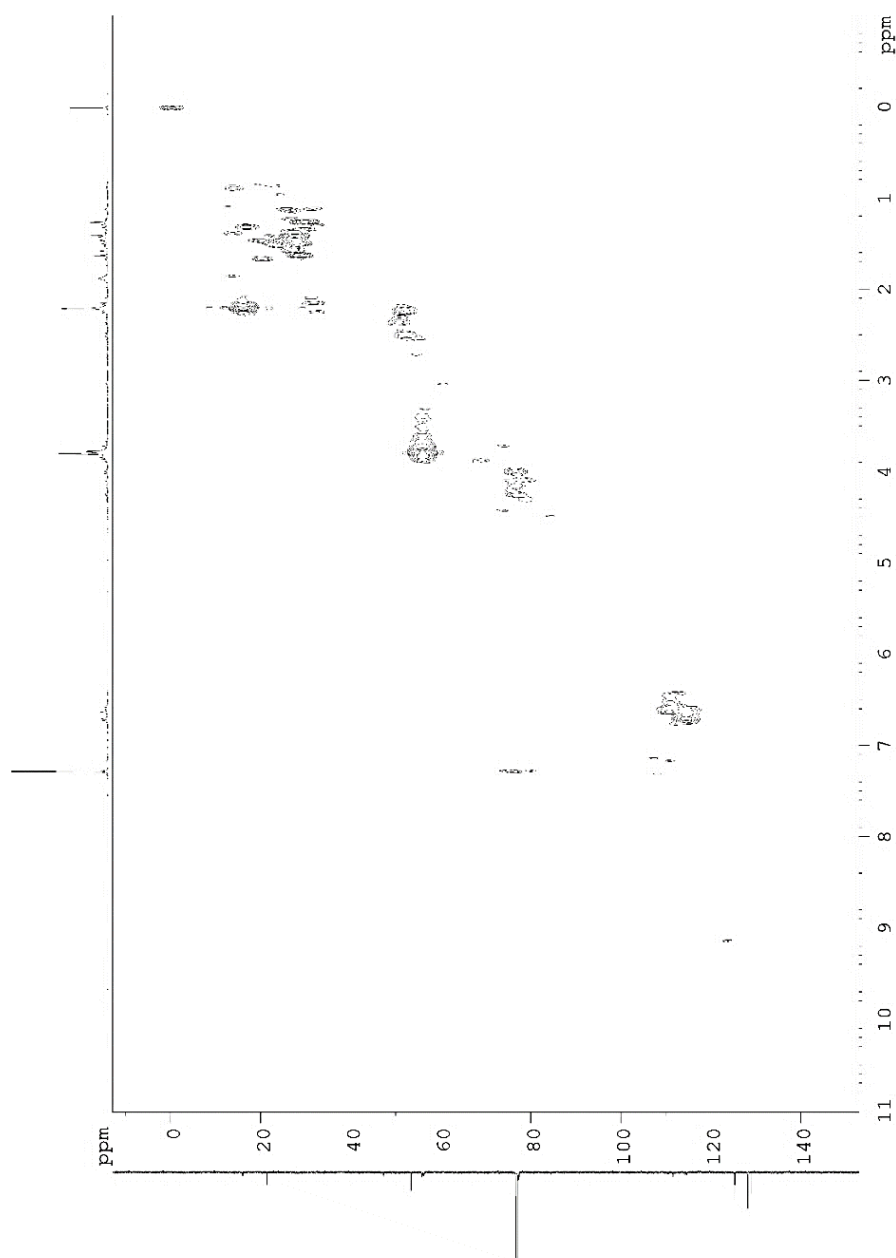
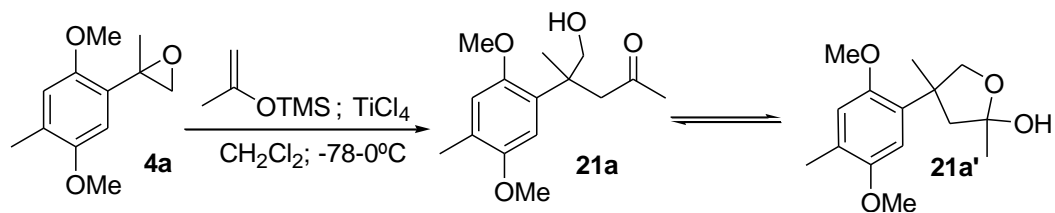
**Figura 173** -Espectro na região do infravermelho do (1-fenil-viniloxi)-trimetilsilano (**20b**)**Figura 174** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do (1-fenil-viniloxi)-trimetilsilano (**20b**)

**Figura 175** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (1-fenil-viniloxi)-trimetilsilano (**20b**)

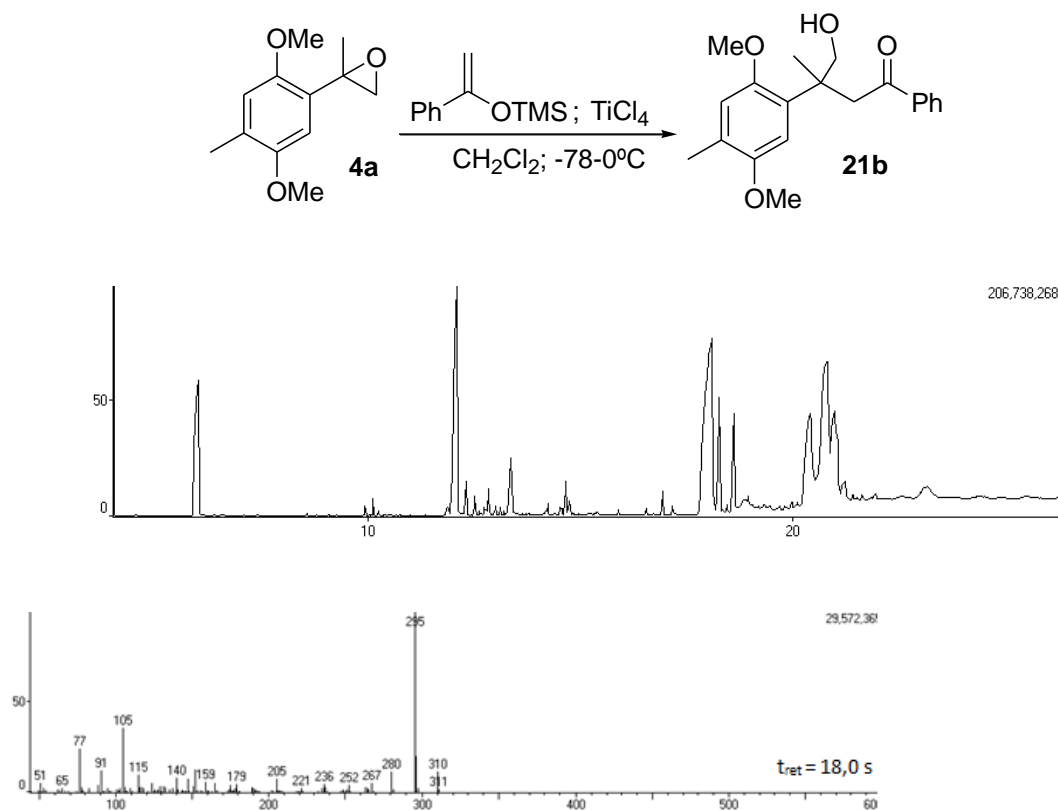
**Figura 176** - Cromatograma e espectros de massas da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4a**) com silil enol éter da acetona (**20a**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



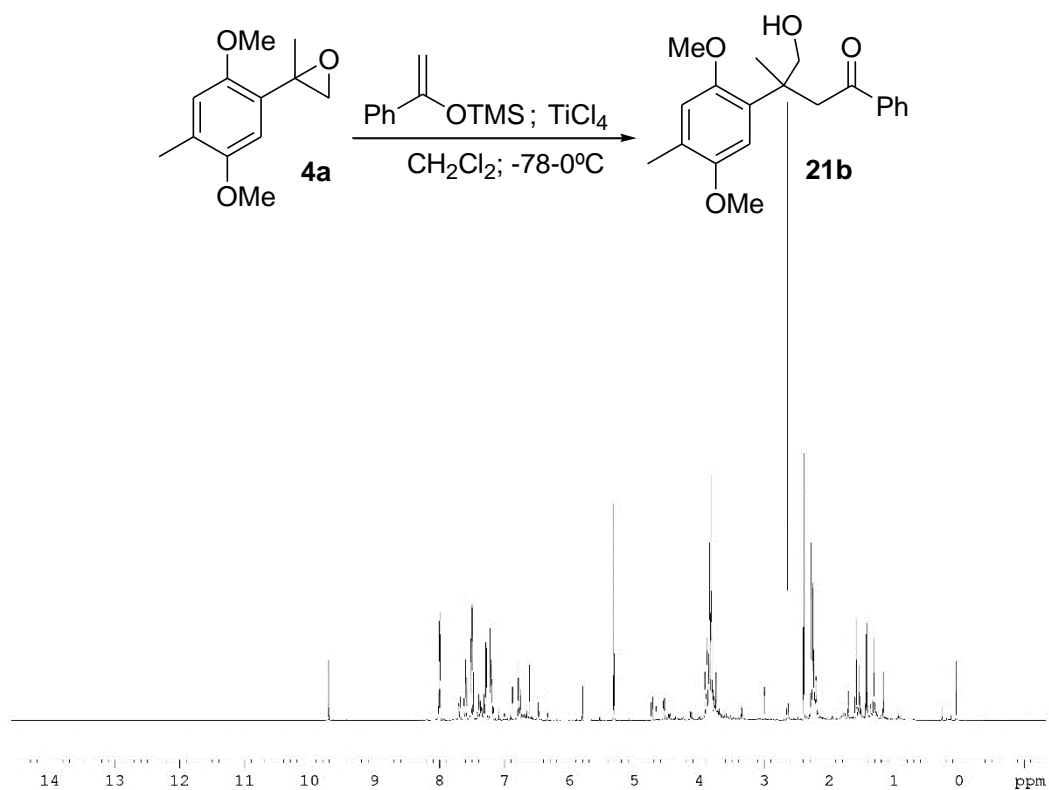
**Figura 177** - Espectro de HSQC da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4a**) com silil enol éter da acetona (**20a**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



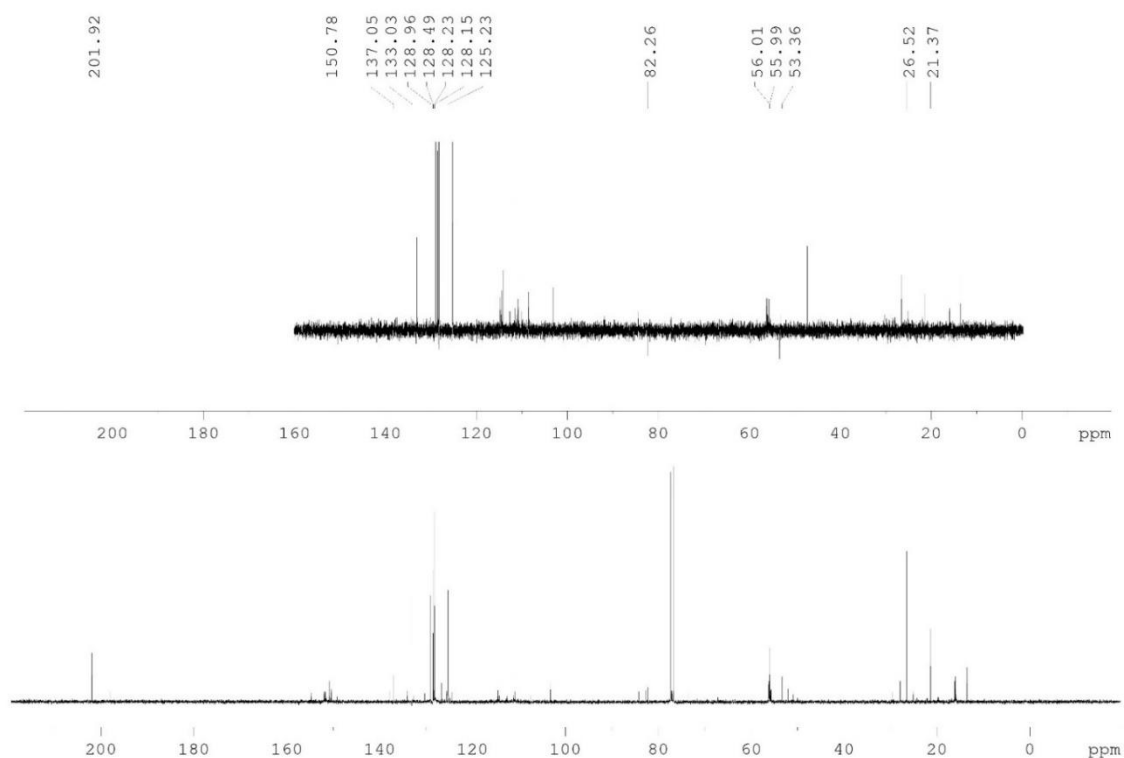
**Figura 178** - Cromatograma e espectro de massas da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4a**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



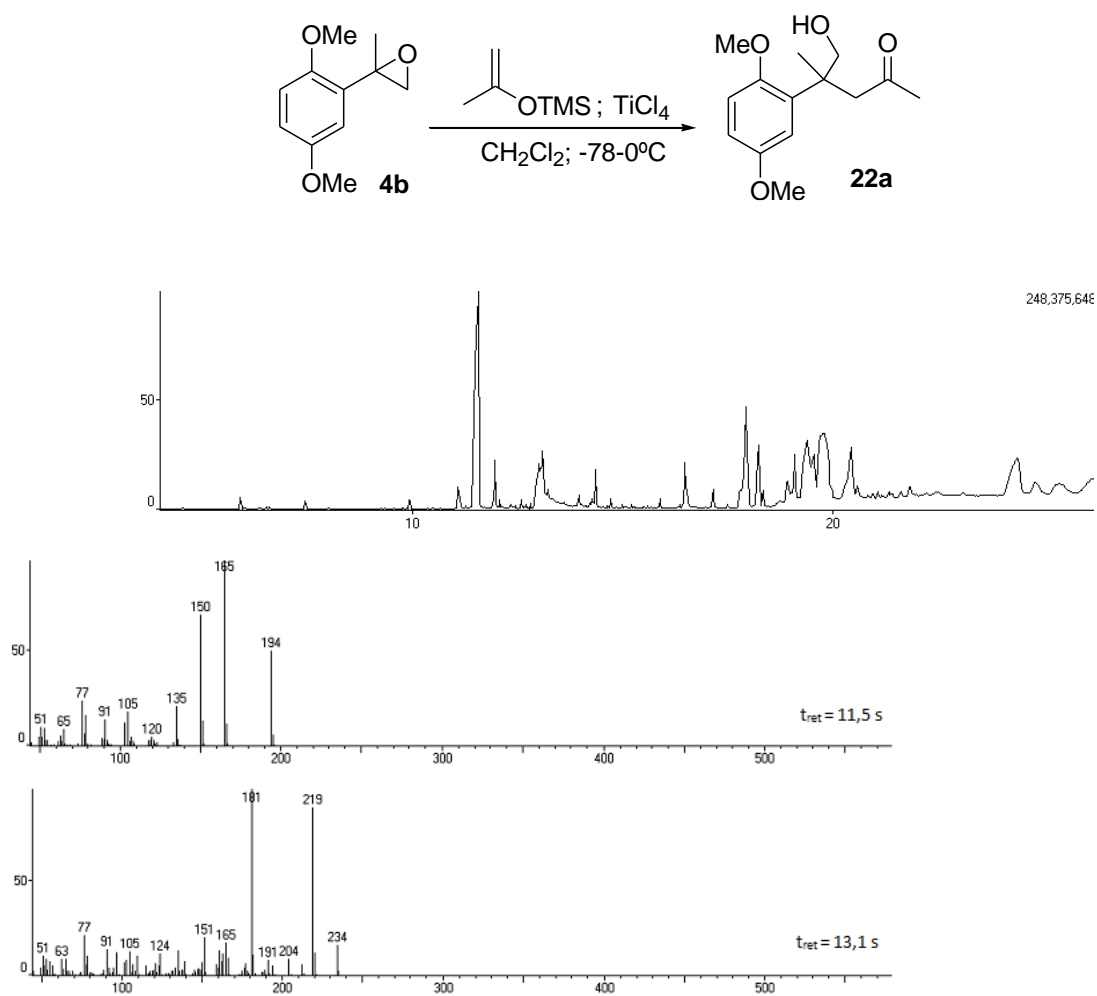
**Figura 179** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4a**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



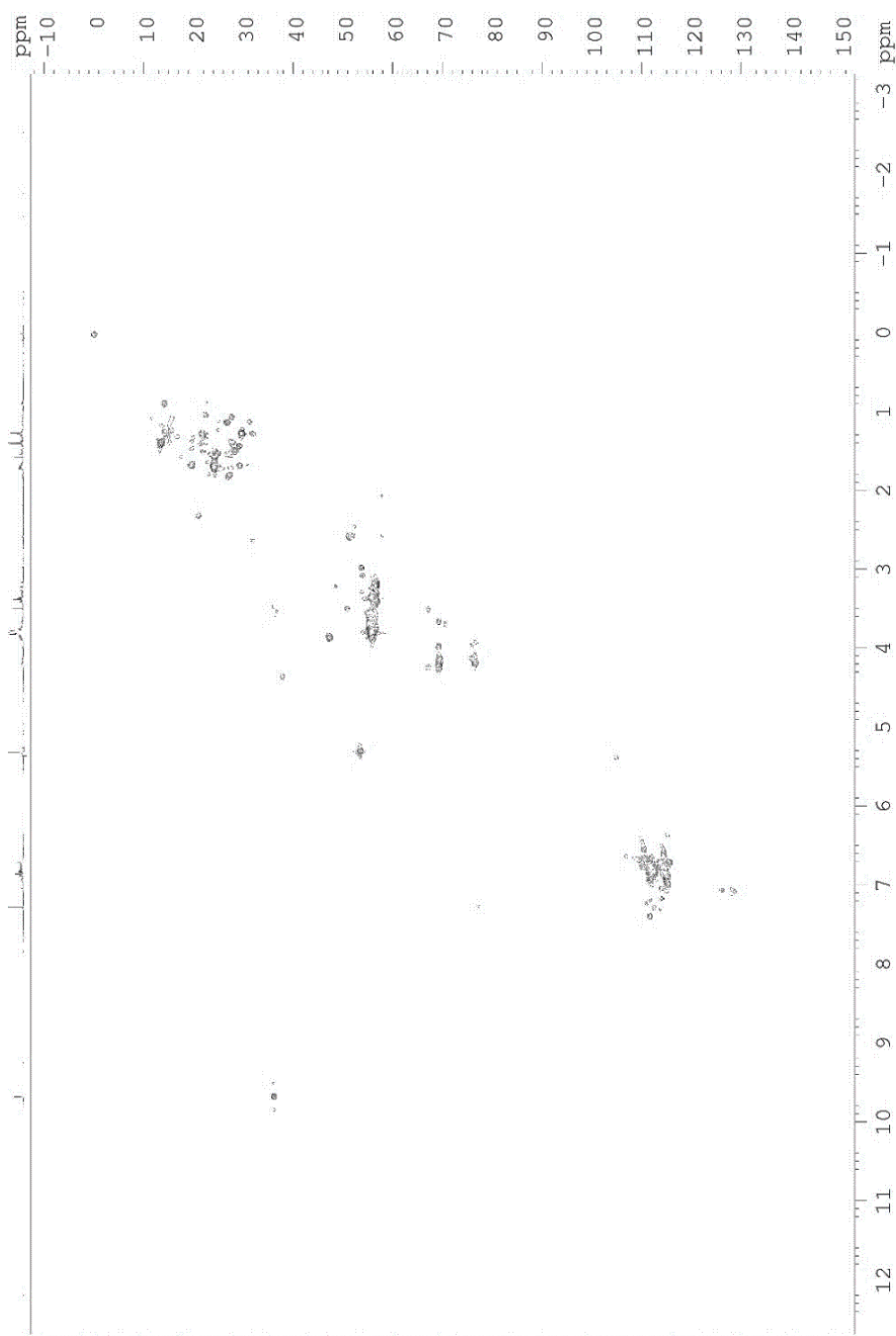
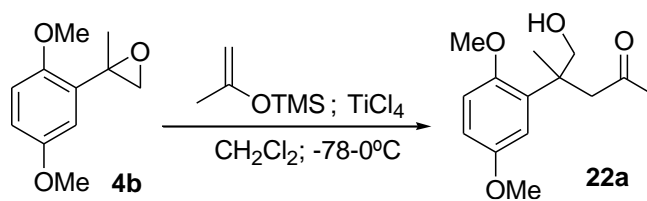
**Figura 180** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metil-2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4a**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



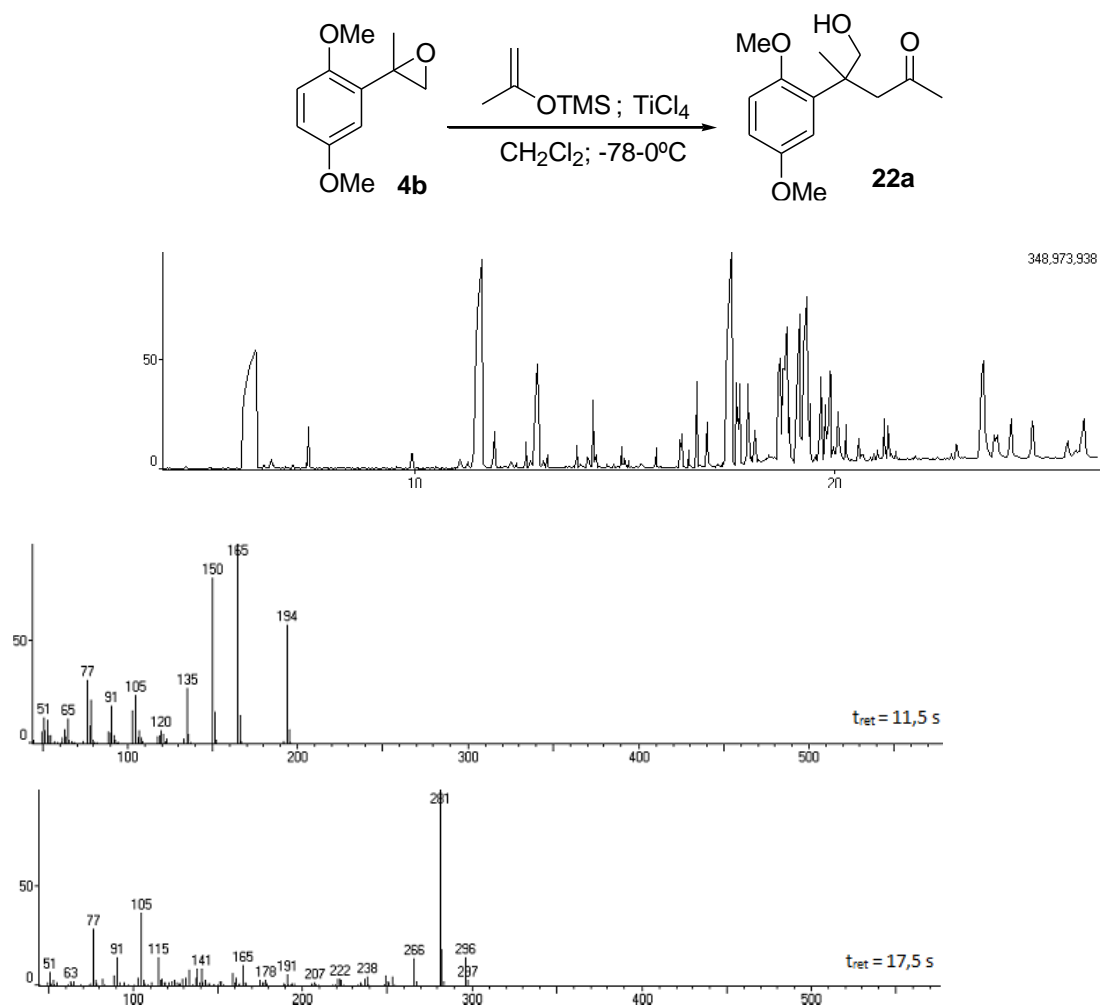
**Figura 181** - Cromatograma e espectro de massas da reação de abertura da 2-metil-2-(2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4b**) com silil enol éter da acetona (**20a**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



**Figura 182** - Espectro de HSQC da reação de abertura da 2-metil-2-(2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4b**) com silil enol éter da acetona (**20a**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$

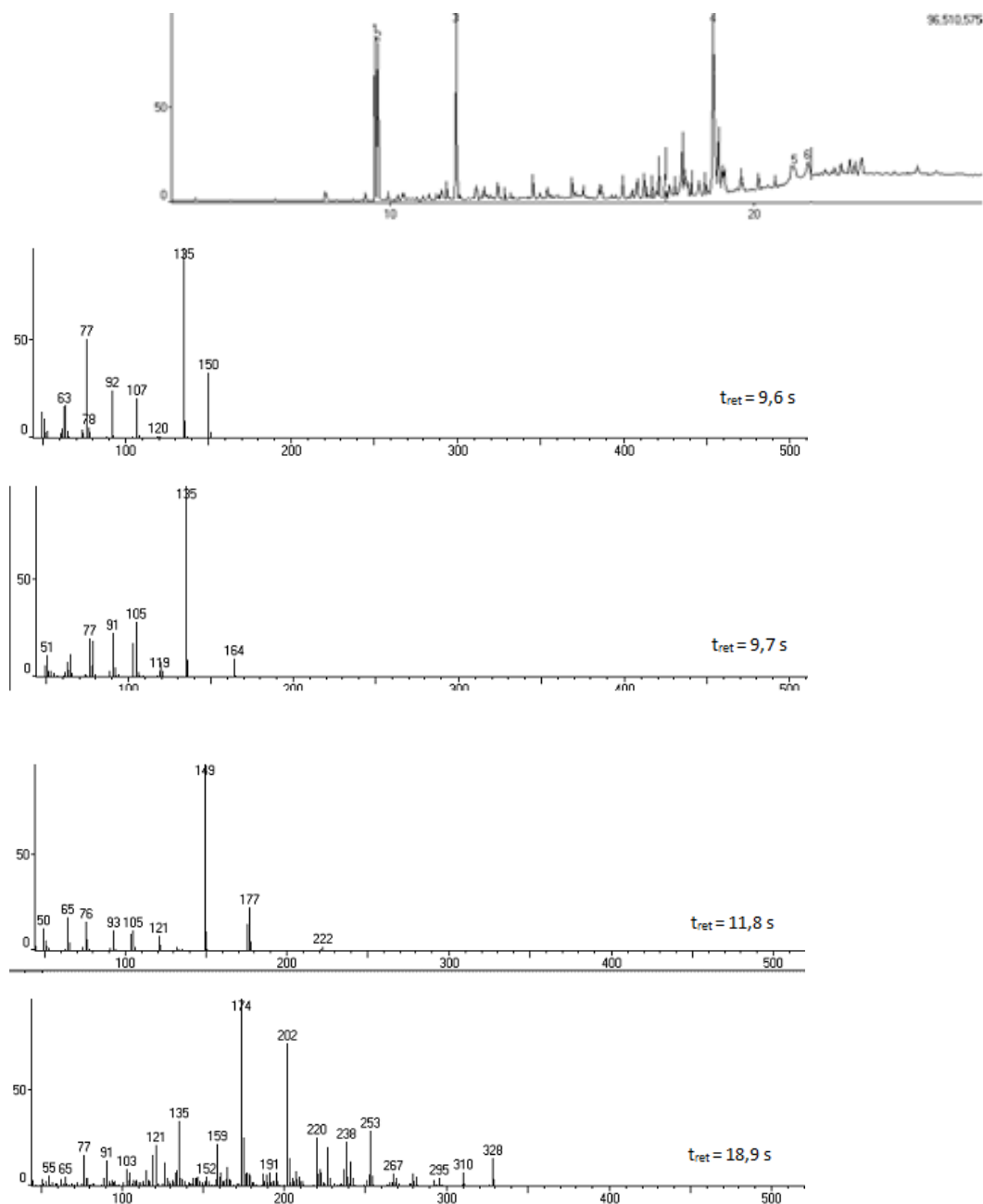
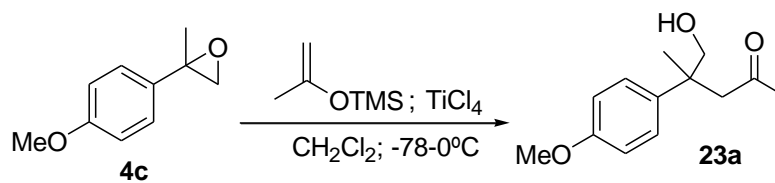


**Figura 183** - Cromatograma e espectro de massas da reação de abertura da 2-metil-2-(2,5-dimetoxifenil)-oxirana (**4b**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$

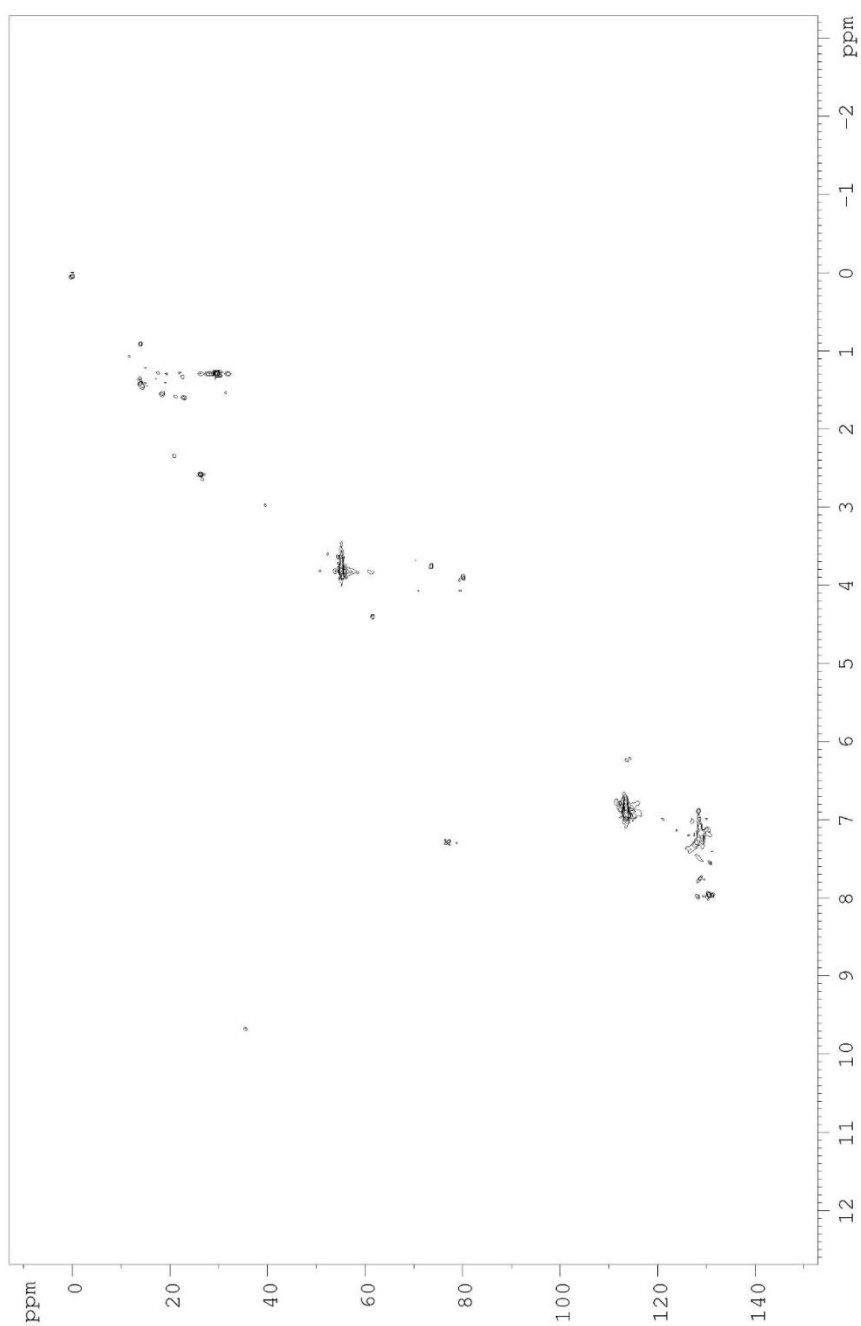
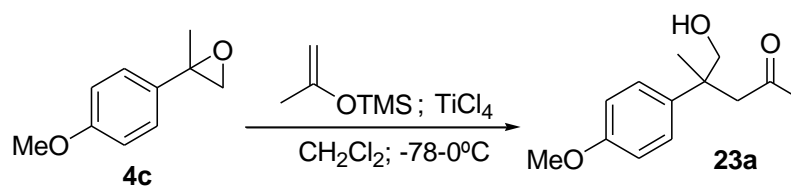




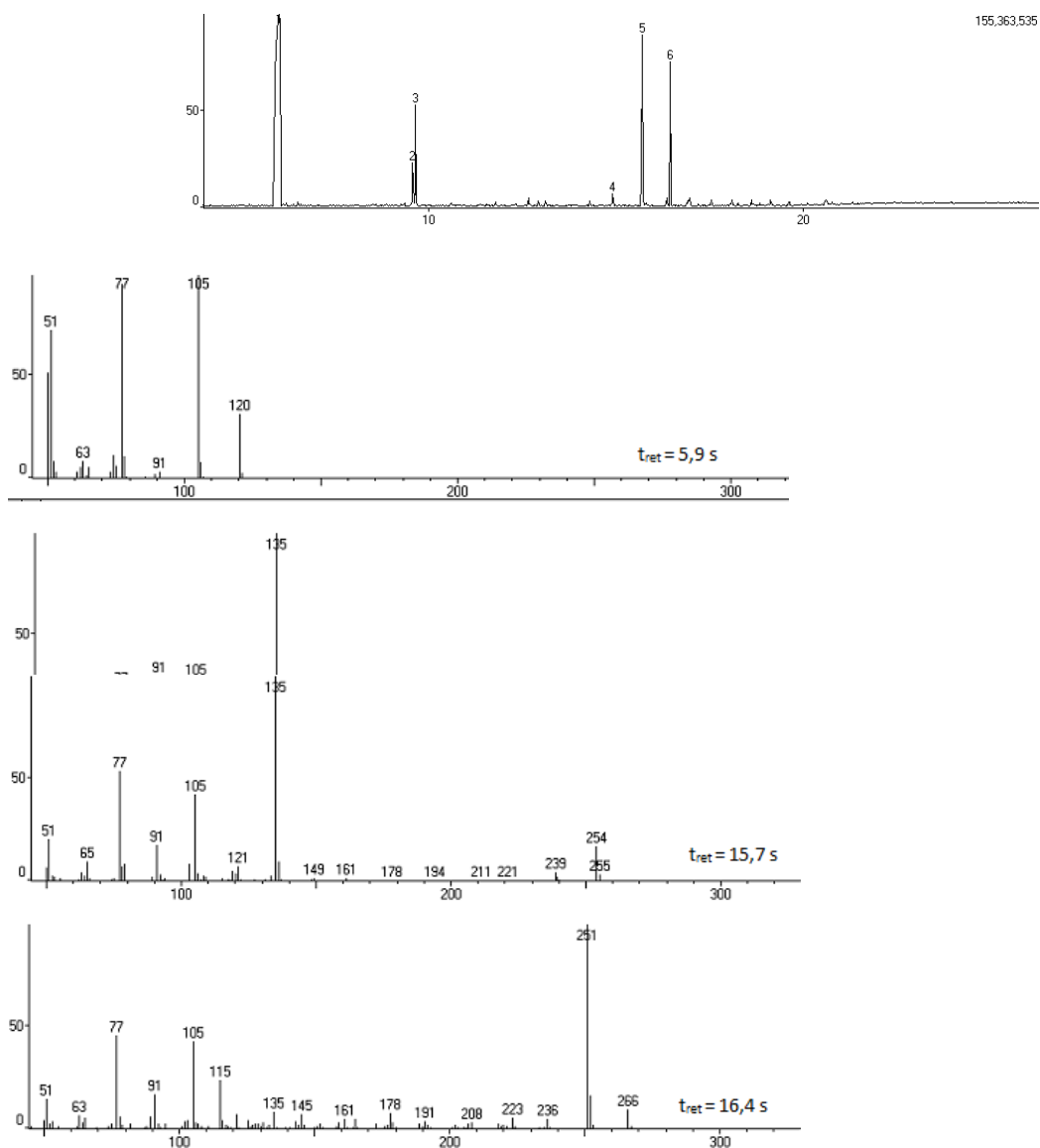
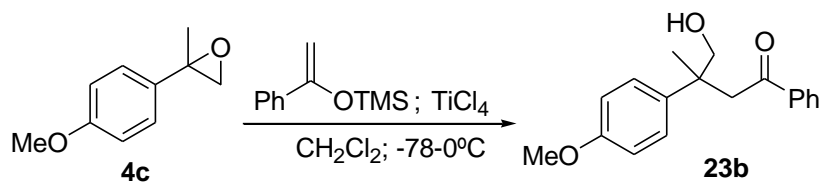
**Figura 185** - Cromatograma e espectro de massas da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metoxifenil)-oxirana (**4c**) com silil enol éter da acetona (**20a**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



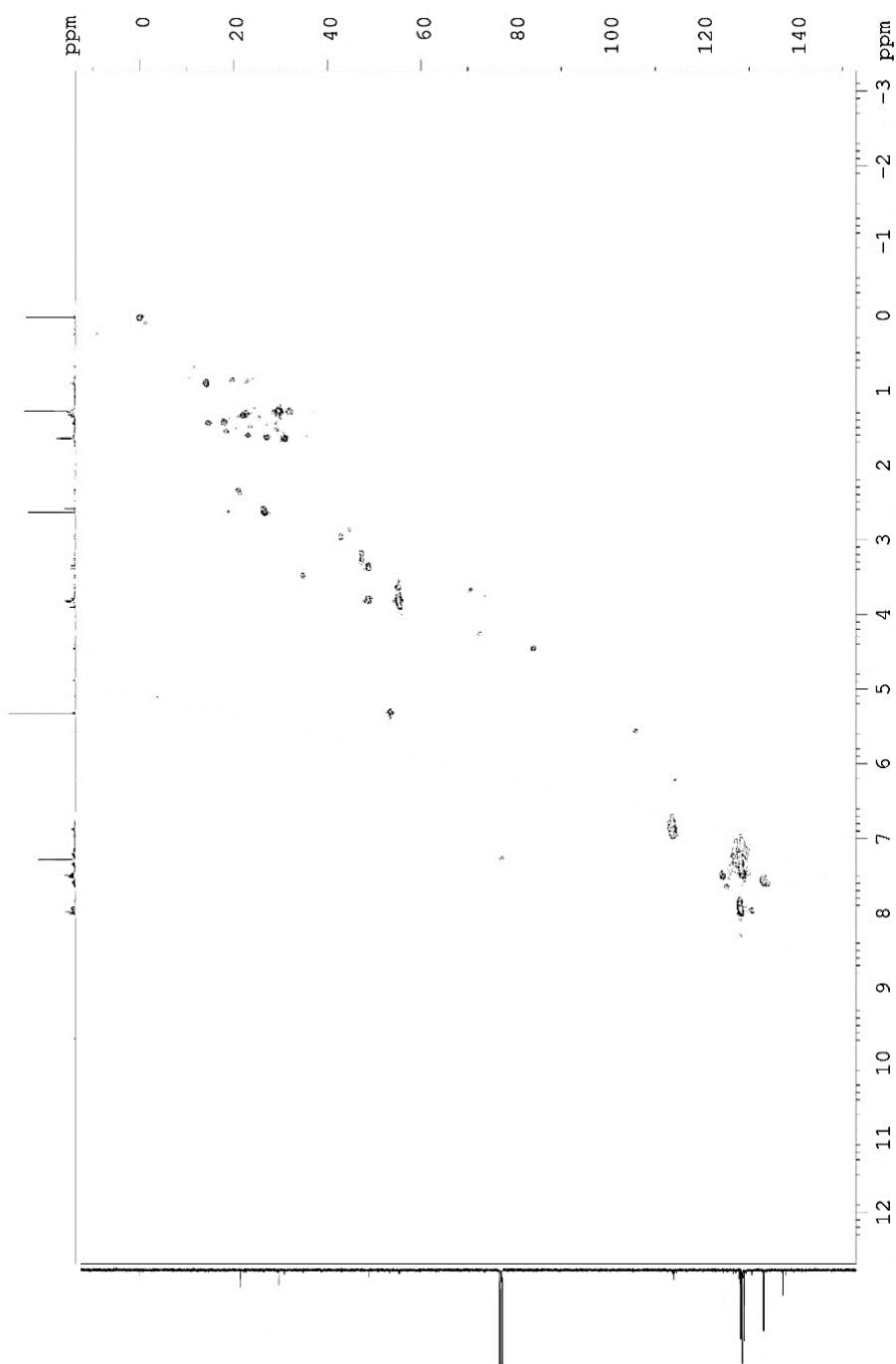
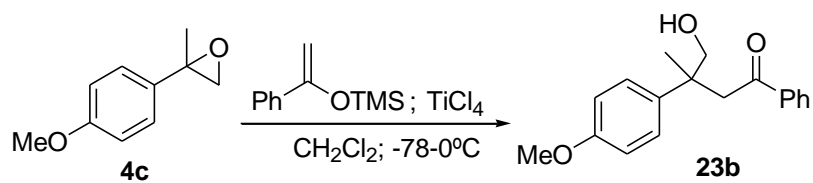
**Figura 186** - Espectro de HSQC da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metoxifenil)-oxirana (**4c**) com silil enol éter da acetona (**20a**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



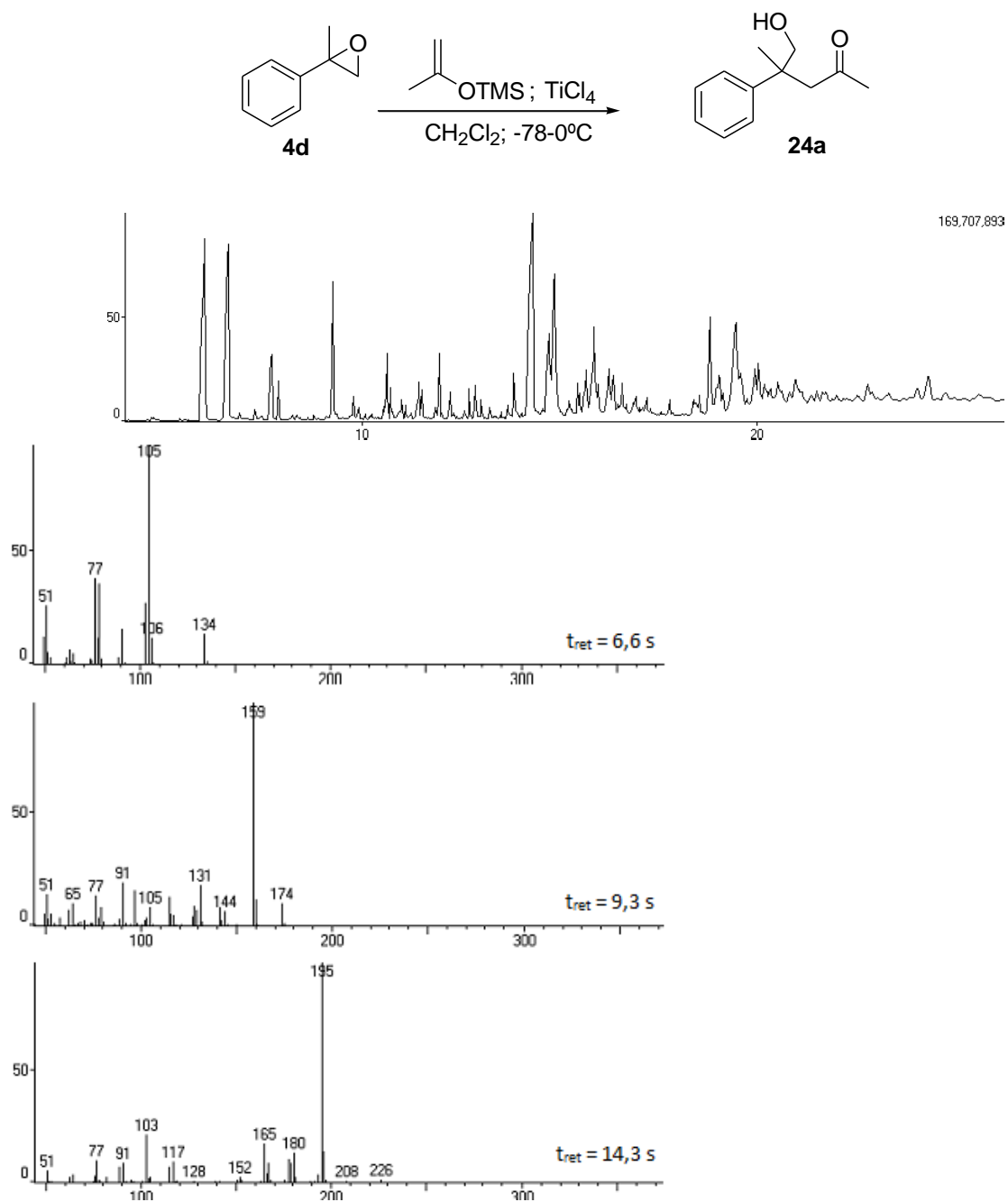
**Figura 187** - Cromatograma da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metoxifenil)-oxirana (**4c**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



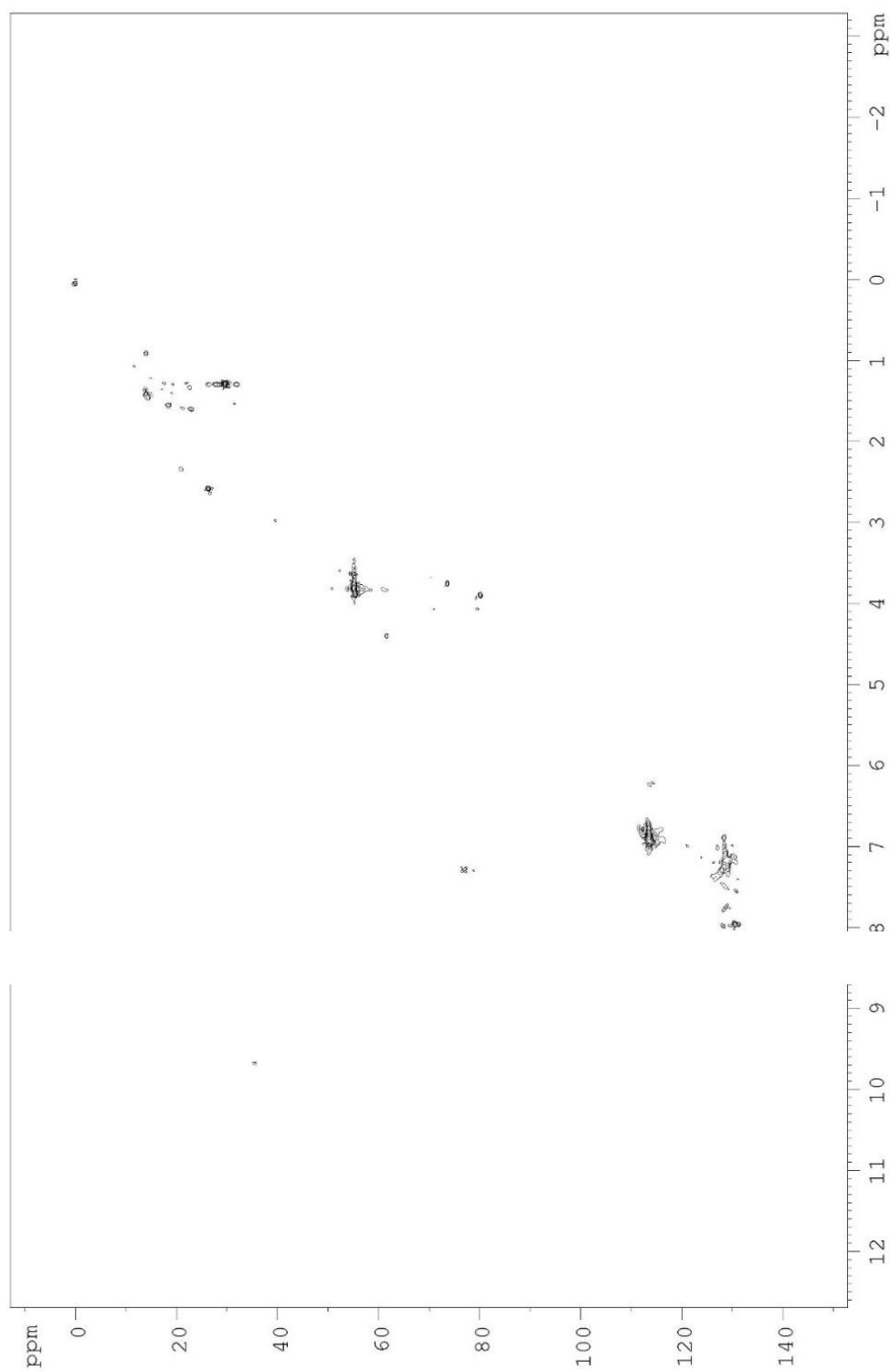
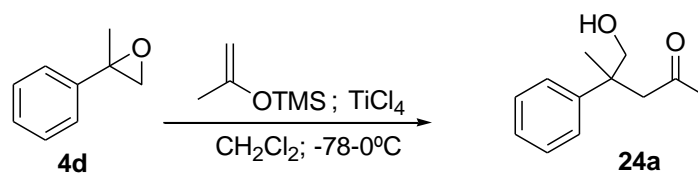
**Figura 188** - Espectro de HSQC da reação de abertura da 2-metil-2-(4-metoxifenil)-oxirana (**4c**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



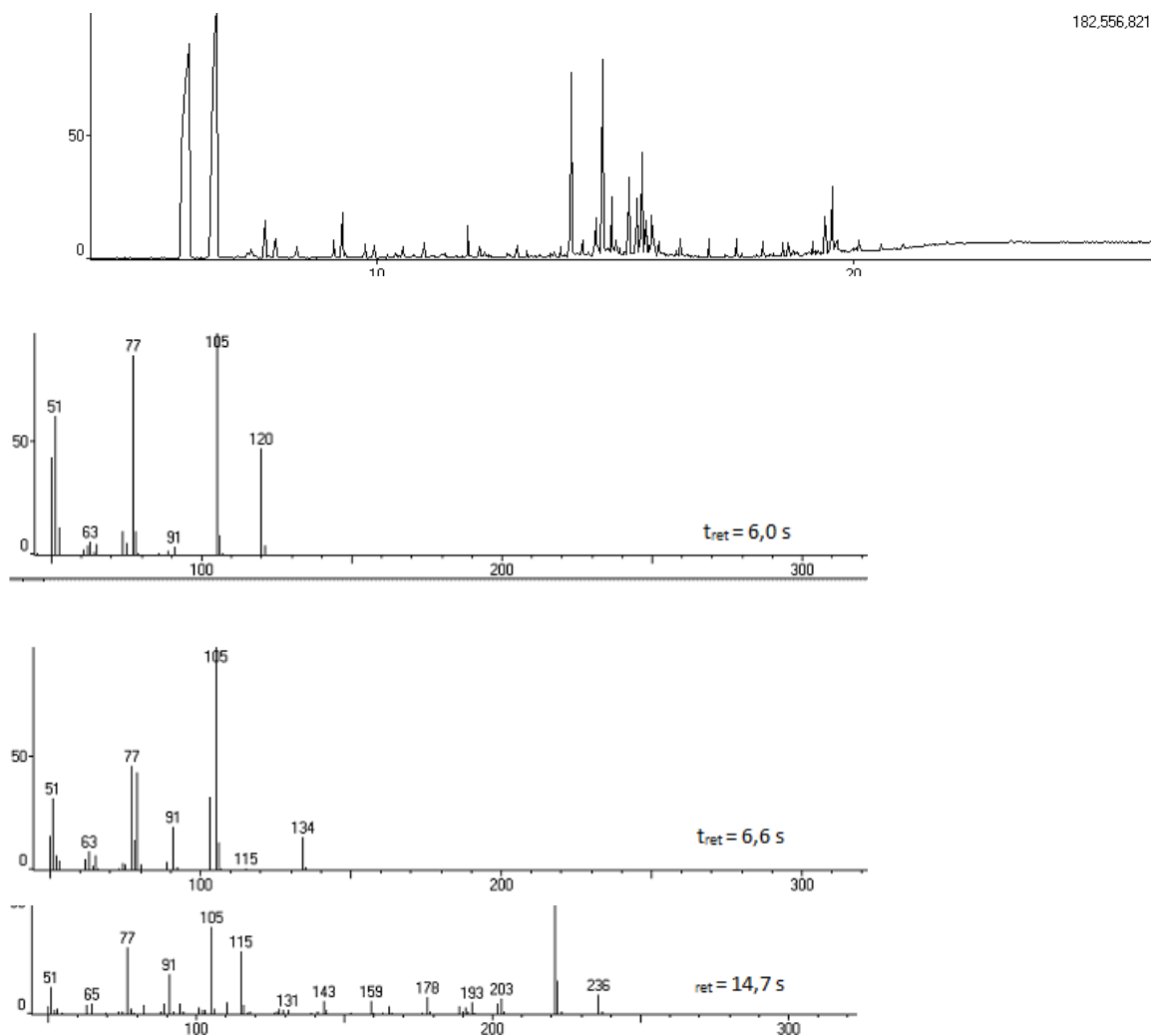
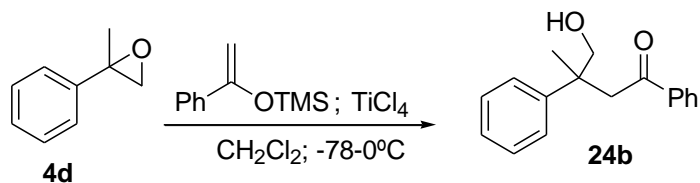
**Figura 189** - Cromatograma da reação de abertura da 2-fenil-2-metil-oxirana (**4d**) com silil enol éter da acetona (**20a**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



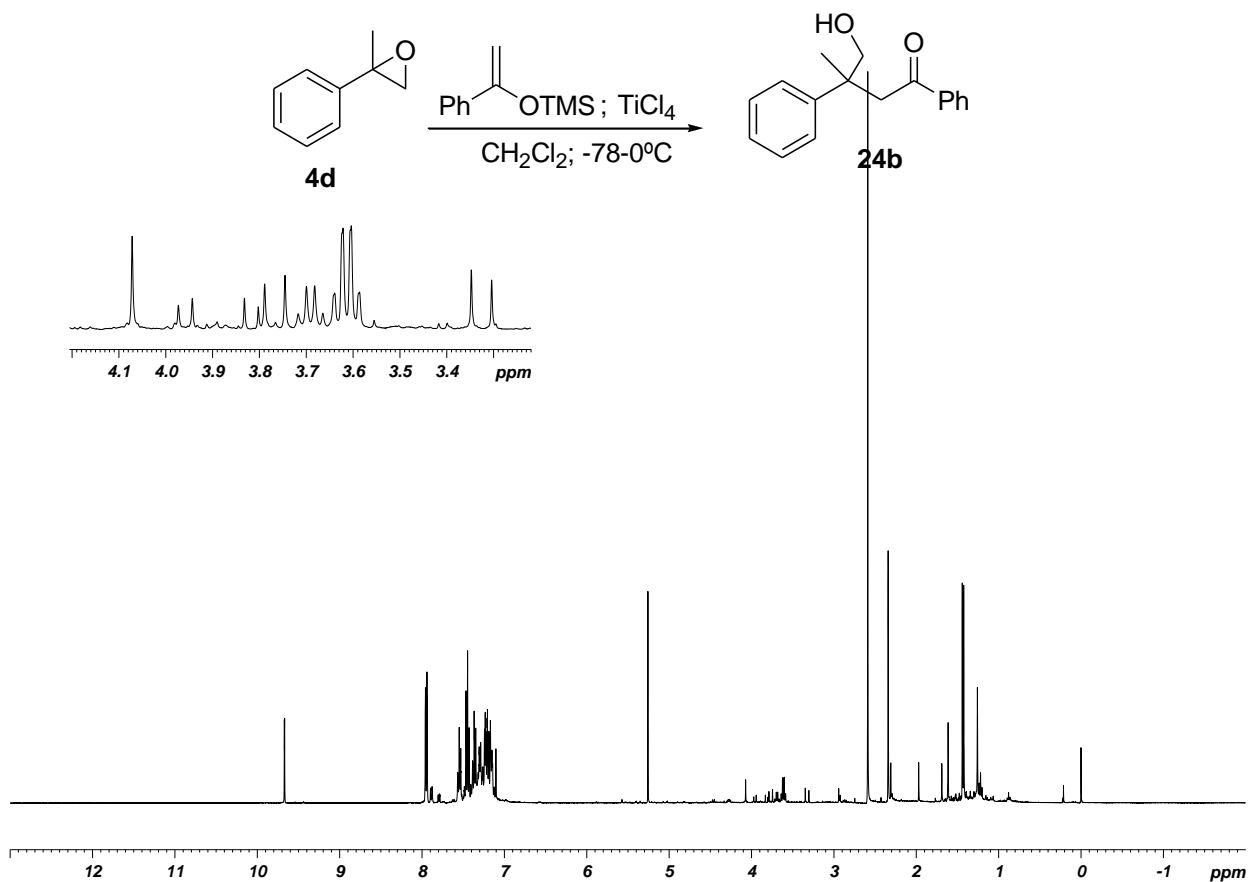
**Figura 190** - Espectro de HSQC da reação de abertura da 2-metil-2-fenil-oxirana (**4d**) com silil enol éter da acetona (**20a**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



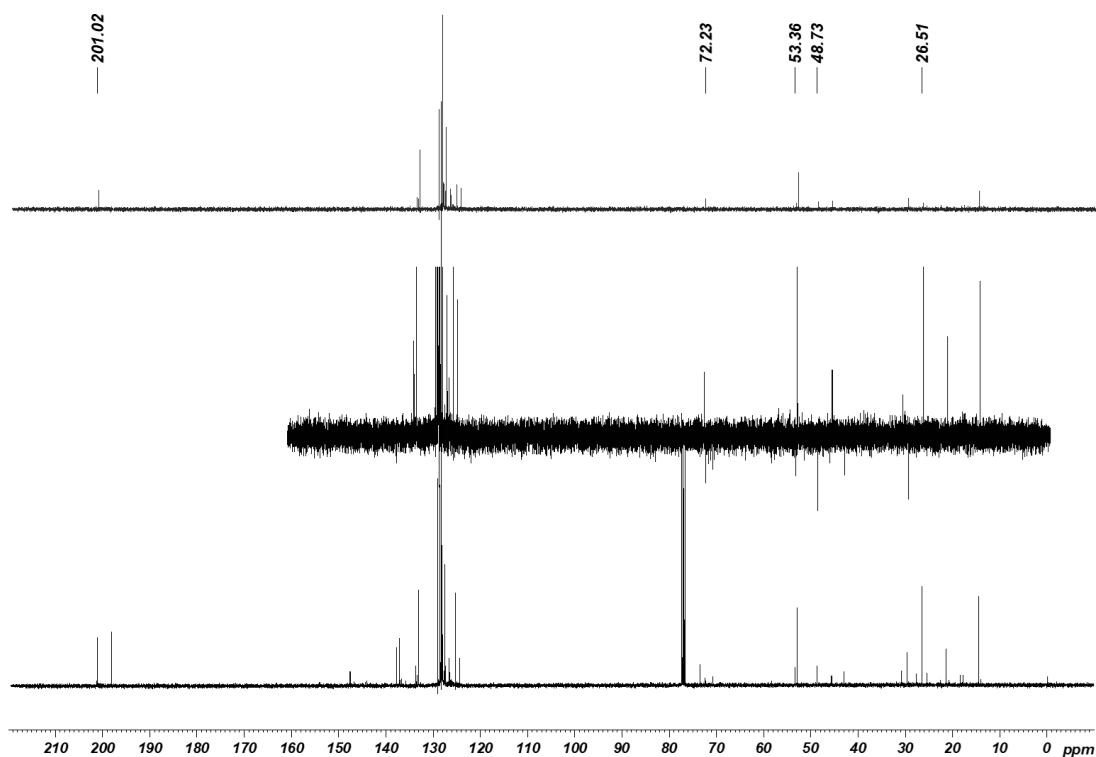
**Figura 191** - Cromatograma da reação de abertura da 2-metil-2-fenil-oxirana (**4d**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



**Figura 192** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da reação de abertura da 2-metil-2-fenil-oxirana (**4d**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



**Figura 193** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da reação de abertura da 2-metil-2-fenil-oxirana (**4d**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$



**Figura 194** - Espectro de HSQC da reação de abertura da 2-metil-2-fenil-oxirana (**4d**) com silil enol éter da acetofenona (**20b**) catalisada por  $\text{TiCl}_4$

