

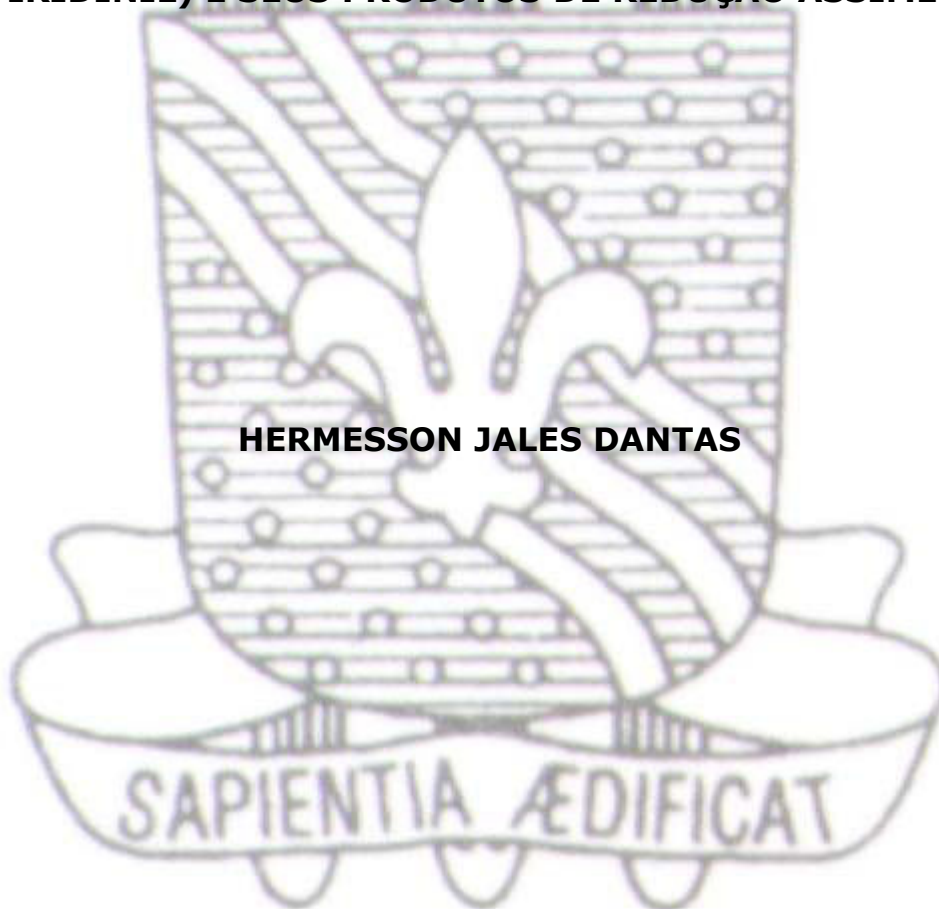


**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**TESE DE DOUTORADO**

**SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA E ESTUDO ESPECTROSCÓPICO  
DA (1R, 3R, 3'R, 4R)-3-[(3-PIRIDINIL)-HIDROXIMETIL]-1,7,7-  
TRIMETIL BICICLO[2.2.1]HEPTAN-2-ONA, DO REGIOISÔMERO  
(4-PIRIDINIL) E SEUS PRODUTOS DE REDUÇÃO ASSIMÉTRICA**

**HERMESSON JALES DANTAS**



***João Pessoa – PB - Brasil  
Dezembro /2010***

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**TESE DE DOUTORADO**

**SÍNTESE DIASTEREOSSELETIVA E ESTUDO ESPECTROSCÓPICO DA  
(1R, 3R, 3'R, 4R)-3-[(3-PIRIDINIL)-HIDROXIMETIL]-1,7,7-  
TRIMETIL BICICLO[2.2.1]HEPTAN-2-ONA, DO REGIOISÔMERO (4-  
PIRIDINIL) E SEUS PRODUTOS DE REDUÇÃO ASSIMÉTRICA**

**Hermesson Jales Dantas\***

**Tese apresentada ao Centro de  
Ciências Exatas e da Natureza  
da Universidade Federal da  
Paraíba como requisito para a  
obtenção do título de Doutor  
em Química, área de  
concentração em Química  
Orgânica.**

**Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos**

**Co-orientadora: Juliana Alves Vale**

**\*Bolsista (CNPq)**

**João Pessoa – PB - Brasil  
Dezembro /2010**

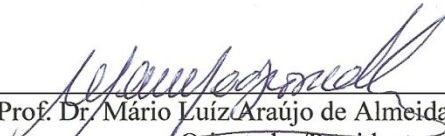
D192s Dantas, Hermesson Jales.  
Síntese diastereosseletiva e estudo espectroscópico da (1R, 3R, 3'R,4R)-3-[3-piridinil0-hidroximetil]-1,7,7-trimetil biciclo[2.2.1] heptan-2-ona, do regioisômero (4-piridinil e seus produtos de redução assimétrica / Hermesson Jales Dantas. João Pessoa , 2010.  
146f. :Il.  
Tese (Doutorado) – UFPB/CCEN  
Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos  
Co-orientadora: Juliana Alves Vale  
1. Química Orgânica. 2. Síntese Diastereoseletiva. 3. Estudo espectroscópicos. 4. Derivados da R-(+) Cânfora.

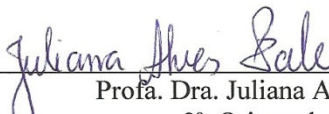
UFPB/BC


CDU: 547(043)


**Síntese Diastereosseletiva e Estudo Espectroscópico da  
(1R, 3R, 3'R, 4R)-3-[(3-Piridinil)-Hidroximetil]-1,1,7-  
Trimetil Bíciclo [2.2.1]Heptan-2-ona, do Regioisômero  
(4-Piridinil) e seus Produtos de Redução Assimétrica.**

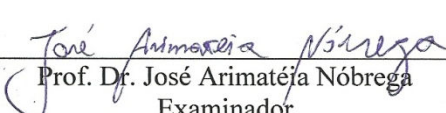
Aprovada pela banca examinadora:


  
Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos  
Orientador/Presidente

  
Prof.ª. Dra. Juliana Alves Vale  
2ª. Orientadora

  
Prof. Dr. Sebastião José de Melo  
Examinador

  
Prof. Dr. Bruno Freitas Lira  
Examinador

  
Prof. Dr. José Arimatéja Nóbrega  
Examinador

  
Prof. Dr. José Rodrigues de Carvalho Filho  
Examinador

Aos meus pais,  
Por todo o carinho, atenção e pelas palavras de incentivo  
nesta longa jornada, enfim todo o amor.

## **Agradecimentos**

Ao professor Mario Vasconcelos pela orientação, pela confiança no meu trabalho e sobretudo pela amizade.

A professora Juliana Alves pela orientação, empenho e amizade.

Aos amigos do laboratório LASOM: Saulo(Zé Maranhão), Júnior, Fabio, Ticiano(Tici), Suervy(Chuchu), Edilson(Pedro de Lara), Sara, Natalia, Yen, Priscila, Ramon e Fernanda.

A mamãe 2 (Inaci) pela alegria transmitida e fé.

Aos amigos de velhos tempos: Junior, Fabio, Marcolany, Leo, Walber, Felício, Rogério, Vania, Nilson e Gil.

Aos amigos acadêmicos: Roberlucia, Marcos, Soraia, Cristiano, Manuel Calixto, Denis e Nilton.

Aos meus irmãos que sempre estiveram comigo.

Ao CNPq por ter concedido a bolsa.

Ao Presidente da República Luis Inácio Lula da Silva por ter incentivado e investido nas universidades e na pesquisa.

Aos amigos da Babilônia de Macau-RN.

A todos que indiretamente contribuíram para realização desse trabalho!

## RESUMO

Desenvolvemos neste trabalho a síntese de novos ligantes e / ou organocatalisadores quirais em potenciais para serem inicialmente utilizados na reação de Morita-Baylis-Hillman e / ou em outras reações enantiosseletivas. As preparações dos quatro compostos quirais inéditos (**31**, **32**, **33**, **34**) foram realizadas a partir dos aldeídos piridínicos comerciais derivados e da R-(+)-cânfora (**21a**). Os adutos quirais (**31** e **32**) foram obtidos pela reação entre **21a** e o aldeído **35** ou **36** em bons rendimentos químicos (80%-85%). A síntese de **31** foi feita em 86% de excesso de diastereoisomérico. Os novos Dióis **33** e **34** foram preparados a partir da redução diastereosseletiva dos correspondentes aldóis **31** e **32**, em altos rendimentos (88-90%) e **33** foi preparado em d.e. = 77%. A determinação dos excessos diastereoisoméricos foi feita a partir de estudos de RMN de hidrogênio. Apresentamos também aqui, estudos espectroscópicos de forma rigorosa, a partir de técnicas de espectroscopia de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , incluindo COSY H,H; HETCOR e NOESY. A avaliação preliminar de **31** como organocatalisador foi investigado através da reação de Morita-Baylis-Hillman entre o acrilato de metila ou acrilonitrila e o *p*-nitrobenzaldeído. Esta tese "abre fronteiras", para o nosso grupo de pesquisas, na área de síntese enantiosseletiva.

**Palavras-chave:** Síntese Diastereosseletiva, Estudos espectroscópicos, Derivados da R-(+)-Cânfora.



## ABSTRACT

We developed in this study the total synthesis of new potential ligands and / or chiral organocatalysts to be initially used in the Morita-Baylis-Hillman reaction and / or in other enantioselective reactions. The preparation of four new chiral unpublished compounds (**31**, **32**, **33**, **34**) derivatives of pyridine and of R-(+)-camphor (**21a**) were performed. The chiral aldol adducts (**31** and **32**) were obtained by the reaction between **21a** and aldehyde **35** or **36** in good chemical yields (80%-85%). The synthesis of **31** was done in 86% of diastereoisomeric excess. The new diastereoisomers **33** and **34** were prepared from diastereoselective reduction of the corresponding aldol of **31** and **32** in high yield (88-90%) and **33** was prepared in *de*=77%. Determination of *de* were performed from hydrogen NMR studies. We also present here, a thorough study from spectroscopic techniques of <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, including COSY H,H; HETCOR and NOESY. The preliminary evaluation of **31** as organocatalysts was investigated from the Morita-Baylis-Hillman reaction between the methyl acrylate or acrylonitrile and *p*-nitrobenzaldehyde. This study opens borders, for our group of researches, in the area of synthesis enantioselective.

**Keywords:** Diastereoselective synthesis, Spectroscopy studies, 1R-(+)-Camphor derivatives.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.1</b> Configuração absoluta e resposta biológica.....	02
<b>Figura 1.2</b> Isômeros da Talidomida.....	03
<b>Figura 1.3</b> <i>Geração talidomida</i> (acessado em: < <a href="http://pt.wikipedia.org/wiki/Talidomida">http://pt.wikipedia.org/wiki/Talidomida</a> > acessado em:27 de agosto de 2010.....	04
<b>Figura 1.4</b> Rotas para obter compostos enantiomericamente puros....	05
<b>Figura 1.5</b> Indução assimétrica na reação entre HCN e benzaldeído. Asterisco em azul indica o centro assimétrico gerado.....	07
<b>Figura 1.6</b> A evolução da organocatálise nos últimos anos. (ScinFider® <a href="http://www.scifinder.com">www.scifinder.com</a> , acessado em: 06 de setembro de 2010).....	09
<b>Figura 1.7</b> Estrutura da L-Prolina.....	10
<b>Figura 1.8</b> Estado de transição proposto, envolvendo formação de intermediário carbonolamina.....	13
<b>Figura 1.9</b> Estado de transição proposto, envolvendo formação do derivado enamínio.....	13
<b>Figura 1.10</b> Estado de transição proposto, contendo duas moléculas de L-Prolina.....	14
<b>Figura 1.11</b> Mecanismo proposto por List e Barbas III.....	15
<b>Figura 1.12</b> Mecanismo para acilação de álcool pela Catálise de DMAP.....	16
<b>Figura 1.13</b> Reação de obtenção do <i>DMAP quiral</i> (-)- <b>20a</b> e (-)- <b>20b</b> .....	17
<b>Figura 1.14</b> Cânfora <b>21</b> e sua numeração oficial do carbonos.....	19
<b>Figura 1.15</b> Formas Enantioméricas da Cânfora e o seu precursor sintético d-(+)-borneol (natural).....	20
<b>Figura 1.16</b> Reação de MBH assimétrica catalisada por $\beta$ -ICD <b>30a</b> .....	23
<b>Figura 3.1</b> Algumas piridinas substituídas e suas relativas nucleofilidades.....	29
<b>Figura 3.2</b> Comparação das nucleofilidades de piridinas com outros nucleófilos .....	30
<b>Figura 3.3</b> Aldeídos piridínicos 35 e 36.....	31
<b>Figura 4.1</b> Resultado na síntese de <b>31</b> .....	35
<b>Figura 4.2</b> Análise por CCDA, eluente = hexano/acetato de etila (1:1);	

A= padrão aldeído piridinico <b>35</b> .....	36
<b>Figura 4.3</b> Cromatograma (CGMS) da reação aldólica após separação dos diastereoisômeros, TR= 18,8 min.....	37
<b>Figura 4.4</b> Espectro de massas da reação aldólica após separação dos diastereoisômeros; Produto majoritário TR= 18,8 min.....	37
<b>Figura 4.5</b> Espectro de massas (CG-MS) Principais fragmentos propostos neste trabalho para o produto majoritário da reação aldólica e suas respectivas abundâncias relativas.....	38
<b>Figura 4.6</b> Mass Spectrometry Data Center Collection (C) 2008; MS número de espectro 151971.....	39
<b>Figura 4.7</b> Expansão do espectro de RMN <sup>1</sup> H do aldol, ed=86%.....	41
<b>Figura 4.8</b> Possível formação de quatro diastereoisômeros possíveis....	43
<b>Figura 4.9</b> Correlação do ângulo teórico e o valor da constante de Karplus.....	44
<b>Figura 4.10</b> Conformações mais estáveis das estruturas <i>exo-1</i> e <i>exo-2</i> calculadas pelo programa Gaussian 2009.....	45
<b>Figura 4.11</b> Conformações mais estáveis das estruturas <i>endo-1</i> e <i>endo-2</i> calculadas pelo programa Gaussian 2009.....	46
<b>Figura 4.12</b> Espectro Infravermelho do aldol <b>31</b> .....	47
<b>Figura 4.13</b> Ligação de hidrogênio intramolecular em <b>41</b> e <b>42</b> , R = Ph, <i>p</i> -NO <sub>2</sub> Ph; <i>p</i> -MeOPh; Et; R <sub>1</sub> = H, OH, <i>o</i> -alquil, <i>i</i> -pr.....	50
<b>Figura 4.14</b> Equilíbrio conformacional dos <i>syn</i> e <i>anti</i> aldóis.....	51
<b>Figura 4.15</b> Medidas de RMN <sup>1</sup> H do <b>P<sub>maj</sub></b> em campo de 200 MHz.....	52
<b>Figura 4.16</b> Correlação de Karplus.....	53
<b>Figura 4.17</b> Diastereoisômeros possíveis para serem <b>P<sub>maj</sub></b> .....	54
<b>Figura 4.18</b> Composto majoritário <b>31</b> .....	54
<b>Figura 4.19</b> Espectro de NOESY do produto majoritário caracterizado completamente como <b>31</b> .....	54

<b>Figura 4.20</b> Preparação do diol <b>33</b> e <b>33a</b> .....	59
<b>Figura 4.21</b> Análise por CCDA. eluente = Hexano/acetato de etila (1:1); A = padrão aldol <b>31</b> , B = Diastereoisômero majoritário puro; C = Diastereoisômero minoritário puro. D=produto bruto da redução do <b>31</b> ...	60
<b>Figura 4.22</b> Cromatograma do <b>P<sub>maj</sub></b> da redução de <b>31</b> , após purificação por CC. Espectro de massas deste <b>P<sub>maj</sub></b> , que apresenta o sinal <i>m/e</i> =241, entre outros sinais bem característicos da série.....	61
<b>Figura 4.23</b> Infravermelho do diol <b>33</b> .....	62
<b>Figura 4.24</b> Conformações mais estáveis das estruturas dos dois dióis <i>exo-exo</i> e <i>exo-endo</i> (oriundas da redução da cetona <b>31</b> , que foi separada por cromatografia em coluna) calculadas pelo programa Gaussian 2009....	63
<b>Figura 4.25</b> Relação ângulo diedro $H_{11}-H_{10}-H_{12}-H_{13}$ ( <i>exo-exo</i> ) = 7° e $H_{12}-$ $C_{11}-C_{10}-H_{40}$ ( <i>exo-endo</i> ) = 131.6° com a constante de Karplus.....	64
<b>Figura 4.26</b> Espectro de expansão do diol majoritário e minoritário da redução de <b>31</b> .....	65
<b>Figura 4.27</b> Ataque do íon hidreto.....	66
<b>Figura 4.28</b> Resultado da síntese estereosseletiva de <b>32-32c</b> .....	66
<b>Figura 4.29</b> Análise por CCDA do produto bruto da reação aldólica da R(+)-cânfora <b>21a</b> .....	67
<b>Figura 4.30</b> Cromatograma da reação de formação do <b>32</b> ou <b>32a</b> (FR=17.5 min.).....	68
<b>Figura 4.31</b> Expansão do espectro de RMN-1H do diastereoisômero <b>32</b> ...	68
<b>Figura 4.32</b> Conformação mais estável da estrutura do aldol <b>32</b> , calculadas pelo programa Gaussian 2009, pela teoria DFT, no nível de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p).....	69
<b>Figura 4.33</b> Composto <b>32</b> .....	69
<b>Figura 4.34</b> Expansão espectro de NOESY do composto <b>32</b> .....	70
<b>Figura 4.35</b> Expansão do espectro COSY (H,H) do composto <b>32</b> .....	71

<b>Figura 4.36</b> Reação de redução do aldol <b>32</b> .....	71
<b>Figura 4.37</b> Expansão do espectro de RMN- <sup>1</sup> H do <b>H<sup>3'</sup></b> do diol <b>34</b> .....	72
<b>Figura 4.38</b> Conformações mais estáveis das estruturas dos dois dióis <i>exo-exo</i> <b>34</b> (oriunda da redução da cetona <b>32</b> , que foi separada por cromatografia em coluna) calculada pelo programa Gaussian 2009, pela teoria DFT, no nível de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p).....	72
<b>Figura 4.39</b> Reação Enantiosseletiva de Morita-Baylis-Hillman do <i>p</i> -nitrobenzaldeído com o acrilato de metila.....	73
<b>Figura 4.40</b> Reação Enantiosseletiva de Morita Morita-Baylis-Hillman do <i>p</i> -nitrobenzaldeído com o acrilato de metila.....	75
<b>Figura 5.1</b> Aldol <b>31</b> .....	83
<b>Figura 5.2</b> Diol <b>33</b> .....	98
<b>Figura 5.3</b> Aldol <b>32</b> .....	108
<b>Figura 5.4</b> Diol <b>34</b> .....	129

## LISTA DE TABELA

<b>Tabela 1.1</b> L-Prolina e derivados da L-Prolina testados na reação aldólica assímetria entre a acetona com o 4-nitrobenzaldeído <sup>a</sup> .....	11
<b>Tabela 1.2</b> Reação de adição de Michael catalizada por (-)-20a,b.....	18
<b>Tabela 1.3</b> Custos de algumas substâncias naturais. Catalogo Handbook of Fine Chemical.....	20
<b>Tabela 4.1</b> Razões entre os adutos 37:38: a) rendimentos referentes a mistura isomérica; b) razões determinadas por RMN <sup>1</sup> H.....	49
<b>Tabela 4.2</b> Jvic (3J) em Hexanéis <sup>a</sup> .....	53
<b>Tabela 4.3</b> Tabela de resultados da reação enantiosseletiva de Morita-Morita-Baylis-Hillman do p-nitrobenzaldeído com o acrilato de metila.....	73
<b>Tabela 4.4</b> Tabela de resultados da reação enantiosseletiva de Morita-Baylis-Hillman do p-nitrobenzaldeído com acrilonitrila.....	75

## LISTA DE ESQUEMA

<b>Esquema 1.1</b>	Catálise da reação aldólica através da amina quiral.....	10
<b>Esquema 1.2</b>	Reação aldólica organocatalisada com amina quiral <b>7</b> .....	12
<b>Esquema 1.3</b>	Resultados obtidos por List e Barbas III na reação.....	14
<b>Esquema 1.4</b>	Esquema geral para a reação de MBH.....	22
<b>Esquema 1.5</b>	Mecanismo geral da reação de MBH.....	23
<b>Esquema 3.1</b>	Análise Retrossintética.....	33
<b>Esquema 4.1</b>	Formação do Enolato E.....	42
<b>Esquema 4.2</b>	Estados de transição para os quatro possíveis aldóis diastereoisoméricos.....	48
<b>Esquema 4.3</b>	Síntese de Albizati.....	49
<b>Esquema 4.4</b>	Mecanismo de redução de carbonilas por NaBH <sub>4</sub> .....	56
<b>Esquema 4.5</b>	Reduções de cicloexanos substituídos: R = o-alkil.....	56
<b>Esquema 4.6</b>	Trajectoria de Burgi-Dunitz.....	58
<b>Esquema 4.7</b>	Reduções diastereosseletivas do <b>31</b> .....	58
<b>Esquema 4.8</b>	Face de ataque côncava e convexa.....	58

## LISTA DE ESPECTROS

<b>Espectro 6.1</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de <b>31</b> .....	86
<b>Espectro 6.2</b> Expansão do Espectro RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de <b>31</b> região de 6.00 a 8.70 ppm.....	87
<b>Espectro 6.3</b> Expansão do Espectro RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) de <b>31</b> na região de 2.00 a 5.20 ppm.....	88
<b>Espectro 6.4</b> Expansão do Espectro RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) de <b>31</b> na região de 0.20 a 2.00 ppm.....	88
<b>Espectro 6.5</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>31</b> .....	89
<b>Espectro 6.6</b> Expansão do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>31</b> na região de 0,000 a 34,000 ppm.....	90
<b>Espectro 6.7</b> Expansão do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>31</b> na região de 40,000 a 85,000 ppm.....	90
<b>Espectro 6.8</b> Expansão do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>31</b> na região de 40,000 a 85,000 ppm.....	91
<b>Espectro 6.9</b> Espectro Bidimensional de COSY H, H de <b>31</b> .....	92
<b>Espectro 6.10</b> Espectro Bidimensional de NOESY H, H de <b>31</b> .....	93
<b>Espectro 6.11</b> Espectro Bidimensional de HMQC de <b>31</b> .....	94
<b>Espectro 6.12</b> Cromatograma da reação de obtenção do aldol <b>31</b> .	95
<b>Espectro 6.13</b> Espectro de Infravermelho do <b>31</b> em $\text{cm}^{-1}$ .....	96
<b>Espectro 6.14</b> Espectro de massa do <b>31</b> .....	97
<b>Espectro 6.15</b> Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do diol <b>33</b> ...	100
<b>Espectro 6.16</b> Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) de <b>33</b> na região de 3,8 a 5,50 ppm.....	101
<b>Espectro 6.17</b> Espectro de RMN- $^1\text{H}$ (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do <b>33</b> .....	102
<b>Espectro 6.18</b> Espectro do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT(50MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>33</b> na região de 0,000 a 39,000 ppm.....	103
<b>Espectro 6.19</b> Expansão do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>33</b> na região de 45,000 a 85,000 ppm.....	103
<b>Espectro 6.20</b> Expansão do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,	



CDCl <sub>3</sub> ) de <b>33</b> na região de 45,000 a 85,000 ppm.....	104
<b>Espectro 6.21</b> Espectro de Infravermelho do diol <b>33</b> em cm <sup>-1</sup> .....	105
<b>Espectro 6.22</b> Cromatograma da reação bruta do diol.....	106
<b>Espectro 6.23</b> Espectro de massa do diol <b>33</b> .....	107
<b>Espectro 6.25</b> Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) do <b>32</b> .....	111
<b>Espectro 6.26</b> Expansão do Espectro RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz) de <b>32</b> na região de 7.00 a 9.00 ppm.....	112
<b>Espectro 6.27</b> Expansão do Espectro RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz) de <b>32</b> na região de 2.00 a 5.50 ppm.....	112
<b>Espectro 6.28</b> Expansão do Espectro RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 200MHz) de <b>32</b> na região de 0.00 a 2.00 ppm.....	113
<b>Espectro 6.29</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>32</b> ....	114
<b>Espectro 6.30</b> Expansão do Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>32</b> na região de 100,000 a 231,000 ppm.....	115
<b>Espectro 6.31</b> Expansão do Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>32</b> na região de 50,000 a 93,000 ppm.....	115
<b>Espectro 6.32</b> Expansão do Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT (50 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) de <b>32</b> na região de 10,000 a 45,000 ppm.....	116
<b>Espectro 6.33</b> Espectro Bidimensional de COSY H, H de <b>32</b> .....	117
<b>Espectro 6.34</b> Expansão do Espectro Bidimensional de COSY H, H de <b>32</b> .....	118
<b>Espectro 6.35</b> Espectro Bidimensional de NOESY do <b>35</b> .....	119
<b>Espectro 6.36</b> Expansão do Espectro Bidimensional de NOESY do <b>32</b> .....	120
<b>Espectro 6.37</b> Espectro Bidimensional de HMQC do <b>32</b> .....	121
<b>Espectro 6.38</b> Expansão do Espectro Bidimensional de HMQC do <b>32</b> .....	122
<b>Espectro 6.39</b> Expansão do Espectro Bidimensional de HMQC do <b>32</b> .....	123
<b>Espectro 6.40</b> Espectro Bidimensional de HMBC do <b>32</b> .....	124
<b>Espectro 6.41</b> Expansão do Espectro Bidimensional de HMBC do <b>32</b> .....	125

<b>Espectro 6.42</b> Expansão do Espectro Bidimensional de HMBC do <b>32</b> .....	126
<b>Espectro 6.43</b> Espectro de massa do <b>32</b> .....	127
<b>Espectro 6.44</b> Espectro Infravermelho do <b>32</b> em $\text{cm}^{-1}$ .....	128
<b>Espectro 6.45</b> Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do <b>34</b> .....	131
<b>Espectro 6.46</b> Expansão do Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do <b>34</b> em 0.550 a 2.200 ppm.....	132
<b>Espectro 6.47</b> Expansão do Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do <b>34</b> em 2.200 a 5.200 ppm.....	133
<b>Espectro 6.48</b> Expansão do Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do <b>34</b> em 8.550 a 6.000 ppm.....	134
<b>Espectro 6.49</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>37</b> ...	135
<b>Espectro 6.50</b> Expansão do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>34</b> na região de 0,000 a 40,000 ppm.....	136
<b>Espectro 6.51</b> Expansão do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>34</b> na região de 40,000 a 90,000 ppm.....	137
<b>Espectro 6.52</b> Expansão do Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de <b>34</b> na região de 100,000 a 150,000 ppm.....	138
<b>Espectro 6.53</b> Espectro de Infravermelho do diol <b>34</b> em $\text{cm}^{-1}$ .....	139

## LISTA DE ABREVIATURA

- AMBH** - Adutos de Morita-Baylis-Hillman
- CCDA** - Cromatografia de camada delgada analítica
- CGMS**- Cromatografia gasosa acoplada com espectrômetro de massas
- CLAE** – Cromatografia líquida de alta eficiência
- CNPq** - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- $\delta$  - Deslocamento químico
- d** – Dubleto
- DABCO** - 1,4 - diazabicyclo [2.2.2]octano
- dd** - Duplo dubleto
- ddd** – Duplo dubleto duplo
- ed** – excesso diastereoisomérico
- ee** – excesso enantiomérico
- ESI-MS** - Espectrometria de massas com ionização electrospray
- FR** – Fator de retenção cromatográfico
- Hz** – Hertz
- IBH** – Ligação de hidrogênio intramolecular
- IUPAC** - União internacional de química pura e aplicada (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*)
- J** – Constante de acoplamento escalar
- LDA**– diisopropil amideto de lítio
- m** – multiplete
- ppm** – partes por milhão
- RMBH** – Reação de Morita-Baylis-Hillman
- RMN** – Ressonância Magnética Nuclear
- s** – Singleto
- sex** - sexteto
- sl** – Singleto largo
- t** - tripleto
- TMS** – Tetrametilsilano
- U.V.** – Ultravioleta visível
- vic** - vicinal

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	01
1.1 Importâncias das Substâncias Enantiomericamente Puras (SEP)..	01
1.1.1 Tragédia da Talidomida.....	02
1.2 Catálise Assimétrica.....	05
1.2.1 Organocatálise.....	06
1.2.1.1 Organocatálise de Aminas Quirais nas Reações Aldólica, Anelação de Robinson, Manich, adição de Michael, de MBH e Dominó.....	12
1.2.1.1.1 Reação Aldólica e a Anelação de Robinson.....	12
1.3 Catálise Nucleofílica.....	16
1.3.1 Derivados da piridina quirais em Catálise nucleofílica.....	17
1.4 Cânfora e seus derivados.....	18
1.5 Reação de Morita-Baylis-Hillman(MBH): desenvolvimento de versão assimétrica.....	22
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	25
2.1 Objetivos Específicos.....	25
<b>3 ESTRATÉGIAS</b> .....	28
3.1 As Nucleofilidades absolutas (N) entre derivados de piridinas e outros nucleófilos.....	28
3.2 Estudos para a obtenção dos novos catalisadores quirais.....	31
3.3 Derivados quirais da piridina.....	32
<b>4 RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	35
4.1 Rota sintética 1a.....	35
4.1.1 Possibilidades Estruturais para os aldóis.....	42
4.2 Rota sintética 2a.....	55
4.3 Rota sintética 1b.....	66
4.4 Rota sintética 2b.....	71
4.1 Estudo preliminar em organocatálise.....	73
<b>5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVA</b> .....	78
<b>6 PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	81
6.1 Materiais e Métodos.....	81
6.2 Experimentos e Espectros.....	83
6.2.1 Preparação do (1R, 3S,3'R,4R) -3-[(3-Piridinil) hidroximetil-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1]heptan-2-ona ( <b>31</b> ).....	84
6.2.2 Preparação do (1R,3S,3R, 3'R,4R) - 3 -[(3-Piridinil) hidroximetil-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1]heptan-2-ol ( <b>33</b> ).....	99
6.2.3 Preparação do (1R,3S,3'R,4R) - 3 -[(4-Piridinil) hidroximetil-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1]heptan-2-ona ( <b>32</b> ).....	109
6.2.4 Preparação do (1R,3S,3'R,4R) - 3 -[(4-Piridinil) hidroximetil-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1]heptan-2-ol ( <b>34</b> ).....	130
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	141

# 1 INTRODUÇÃO

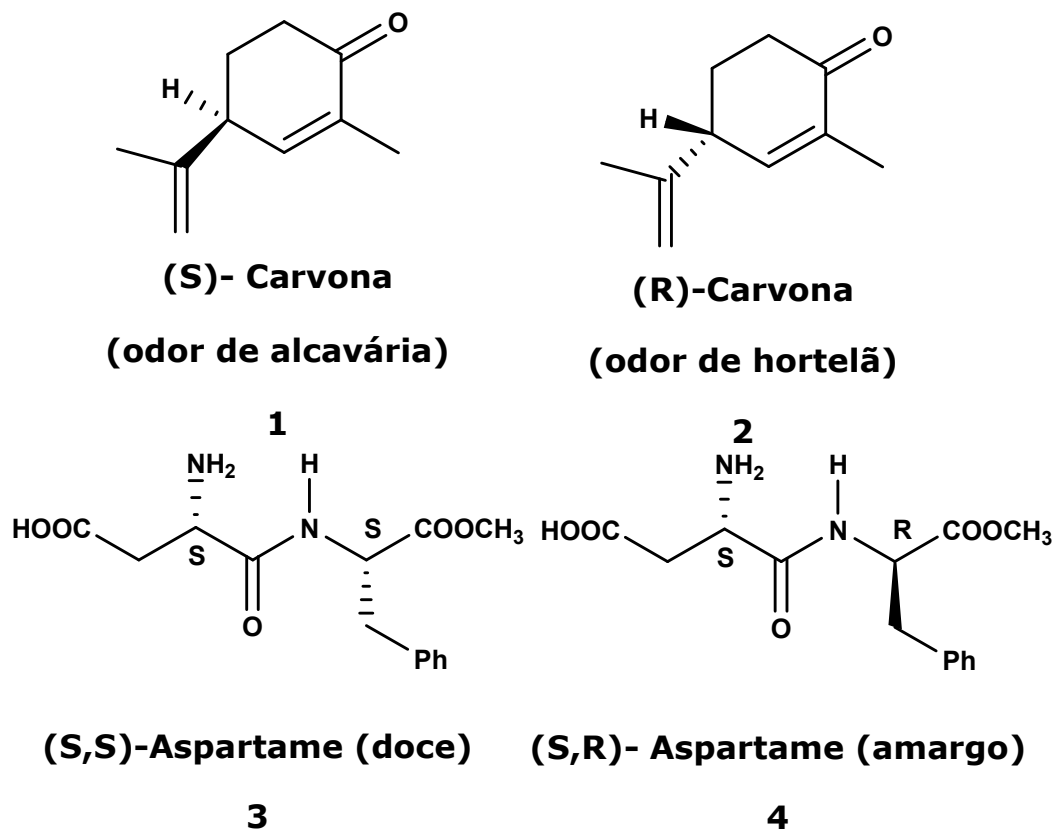
## 1.1 Importância das Substâncias Enantiomericamente Puras (SEP)

Em uma breve análise na literatura publicada nos últimos anos em revistas científicas de química orgânica, química farmacêutica, farmacológica, medicinal e outras áreas afins, vêm se evidenciando um crescente interesse por substâncias enantiomericamente puras (SEP). Esta tendência é observada, tanto na comunidade acadêmica quanto no setor químico industrial. Atualmente a maior demanda por SEP provém principalmente das indústrias farmacêuticas, seguida pelas indústrias de defensivos agrícolas. A origem dessa demanda está intrinsecamente ligada ao número crescente de estudos relacionando propriedades biológicas com quiralidade molecular. Sendo assim, a causa deste desenvolvimento singular origina-se no fato que diferentes enantiômeros de uma mistura racêmica interagem diferentemente com sistemas biológicos (BARREIRO *et al*, 1997), ou seja, a propriedade química que diferencia dois enantiômeros é a sua distinta reatividade perante substâncias que sejam, elas próprias quirais.

Os seres vivos são formados, em grande parte, por substâncias quirais de baixo peso molecular, e por macromoléculas constituídas de monômeros quirais. Em adição à quiralidade dos monômeros e como conseqüências delas, as macromoléculas apresentam uma quiralidade resultante do arranjo tridimensional em suas estruturas terciárias (CHAMPBEL, 1991).

Como conseqüência de sua estrutura molecular quiral, os seres vivos são capazes de diferenciar pares de enantiômeros. O mesmo fenômeno está também envolvido no reconhecimento molecular, pelo organismo, do sabor e aroma. Sabe-se que estas propriedades organolépticas são extremamente dependentes da quiralidade. Por exemplo, a (S)-carvona **1**, um monoterpene, tem cheiro de alcavária enquanto que (R)-carvona **2**, tem um odor de hortelã. Já o adoçante

artificial não calórico aspartame, com configuração absoluta (S,S)-**3**, tem sabor doce, enquanto que seu epímero (S,R)-**4** tem sabor amargo (Figura 1.1).

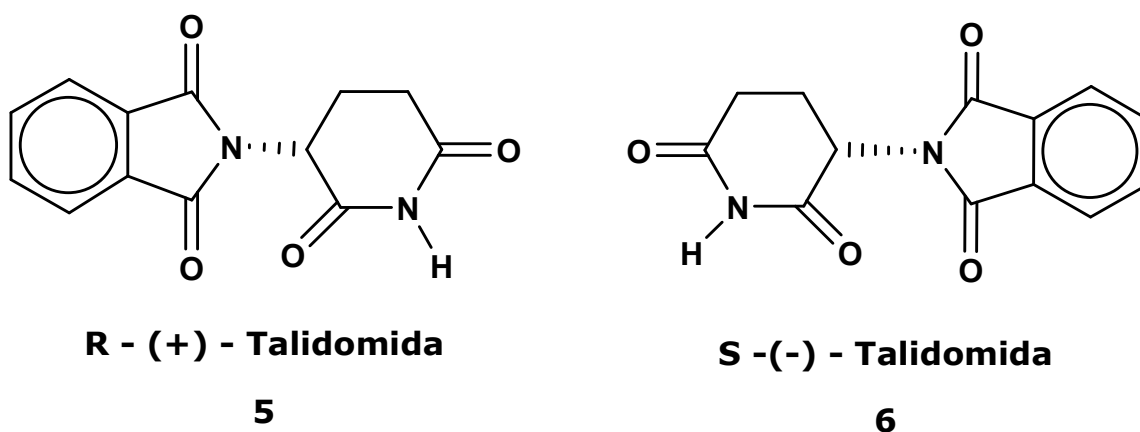


**Figura 1.1** Configuração absoluta e resposta biológica.

### 1.1.1 Tragédia da Talidomida

Em primeiro de outubro de mil novecentos e cinquenta e sete chegou ao mercado alemão a (±)-Talidomida (Figura 1.2), a qual foi comercializada como um sedativo e hipnótico com poucos efeitos colaterais. A indústria farmacêutica que a desenvolveu acreditou que o medicamento era tão seguro que era propício para prescrever a mulheres grávidas, para combater enjôos matinais. Foi rapidamente prescrita a milhares de mulheres e espalhada para todas as partes do mundo (46 países), sem circular no mercado norte-americano. No final

dos anos 1950, foram descritos na Alemanha, Reino Unido e Austrália os primeiros casos de malformações congênitas onde crianças passaram a nascer com focomielia, mas não foi imediatamente óbvio o motivo para tal doença. Os bebês nascidos desta tragédia são chamados de "bebês da talidomida", ou "geração talidomida" (Figura 1.3). Em 1962, quando já havia mais de 10.000 casos de defeitos congênitos a ela associados em todo o mundo, a Talidomida foi removida da lista de remédios indicados.



**Figura 1.2** Isômeros da Talidomida.

Contudo, considerou-se durante muito tempo que uma mistura racêmica biologicamente ativa, um dos enantiômeros seria responsável pela ação (eutômero) e o outro inativo (distômero). Ficou evidenciado posteriormente que apenas o isômero R (eutômero, **5**) apresentava as propriedades sedativas e hipnóticas propostas pelo medicamento. Por outro lado, o isômero S (distômero, **6**) apresentava uma forte atividade teratogênica (FABROS et al, 1990).

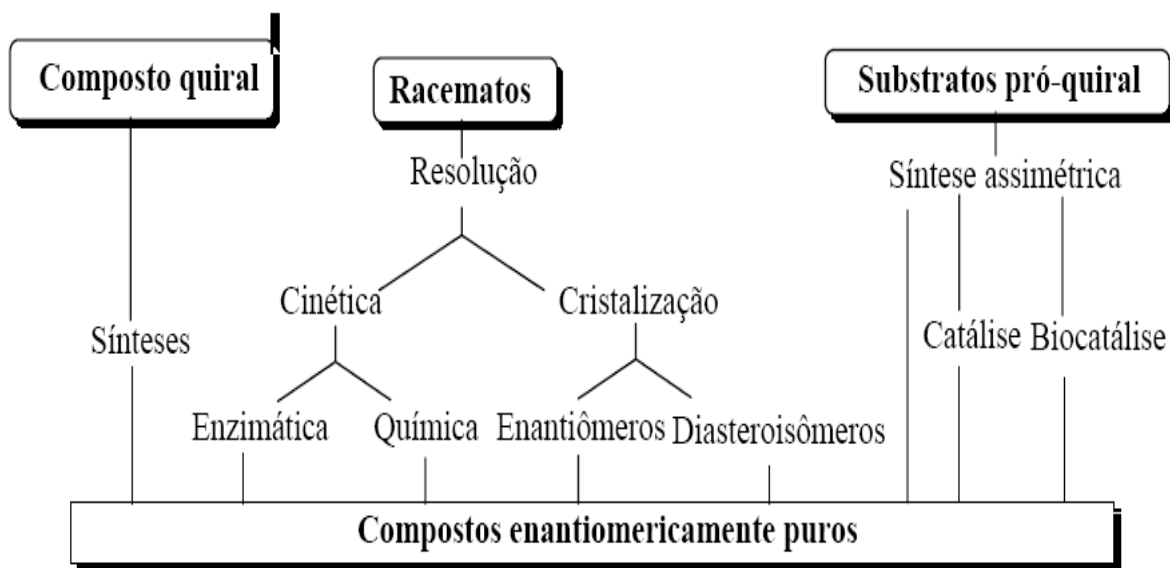


**Figura 1.3** *Geração talidomida* (acessado em: <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Talidomida>> acessado em:27 de agosto de 2010).

Diante desses fatos ocorridos, o licenciamento pela *Food and Drug Administration* (FDA) para a comercialização de novos medicamentos na sua forma racêmica é somente permitido, após cuidadosas avaliações farmacológicas dos enantiômeros isoladamente e sendo comprovado que o distômero não possui efeito colateral prejudicial à saúde do paciente. No Brasil, a proibição da Talidomida somente aconteceu em 1965 e no mesmo ano, um médico israelense percebeu que o remédio era muito eficiente no tratamento de pacientes com hanseníase (Lepra). Como o Brasil é um dos países do mundo com grande número de casos de Lepra, a talidomida continua a ser vendida e consumida.

Um enantiômero puro pode ser preparado por três caminhos principais, que consiste do uso de um composto quiral, da separação de materiais racêmicos e de sínteses assimétricas (Figura 1.4) (QUEIROZ, 2002).





**Figura 1.4** Rotas para obter compostos enantiomericamente puros.

## 1.2 Catálise Assimétrica

A Catálise assimétrica é uma das categorias para obtenção de compostos enantiomericamente puros, e esta mesma é subdividida em catálise organometálica, catálise enzimática (biocatálise) e organocatálise.

Pasteur, em seus trabalhos pioneiros, demonstrou a existência de dois tipos de cristais, em amostra de tártarato de sódio e amônia racêmica, obtidas em laboratório, sendo por isso considerado fundador da disciplina estereoquímica. Pasteur separou, com auxílio de pinças e lupa, os dois tipos de cristais e verificou que os cristais de um tipo eram imagem especular não-sobreponíveis do outro (propriedade denominada de enantiomerismo ou quiralidade)(PILLI, 2001)

Até então, por volta de 1970, a maioria dos químicos orgânicos recorria à técnica de resolução de racematos, quando era necessário obter compostos enantiomericamente puros. Posteriormente, o uso de matérias-primas quirais produzidos pela natureza passou a ser a

abordagem mais empregada até a segunda metade daquela década, quando se iniciou o desenvolvimento de reagentes quirais que permitiram a obtenção exclusiva de um enantiômero a partir de matéria-prima aquiral, processo esse denominado de síntese assimétrica.

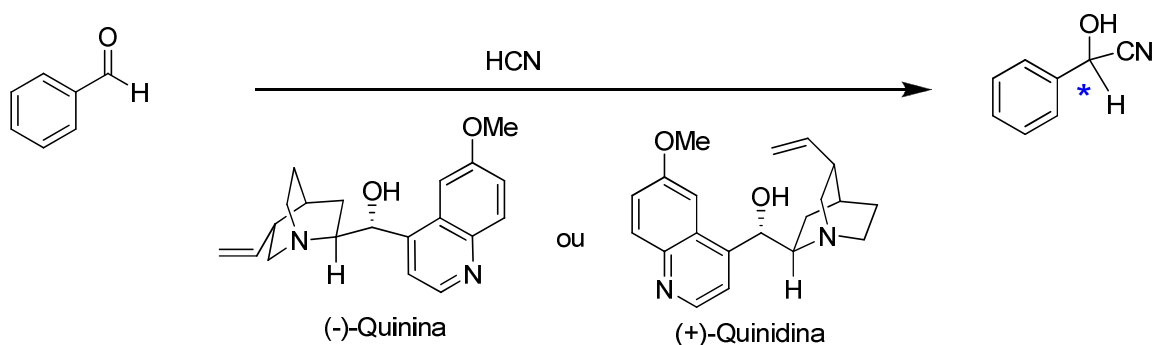
Como já comentamos, vale a pena ressaltar que a importância de se descobrir novas rotas de síntese assimétrica decorre, entre outras, do fato de formas enantioméricas de um produto natural ou sintético interagir, na maioria das vezes, de forma diferente com sistemas biológicos formados a partir de moléculas quirais (aminoácidos, carboidratos etc.) e, por essa razão, poderem apresentar propriedades biológicas e farmacológicas distintas.

### 1.2.1 Organocatálise

A organocatálise por definição consiste em um processo no qual moléculas orgânicas, de baixo peso molecular (compostos normalmente por C, H, O, N, S e P), catalisam reações orgânicas, sem necessitar da presença de qualquer traço de metal. Em especial, na síntese assimétrica, essa forma de catálise se apresenta como uma poderosa ferramenta para a preparação de substâncias complexas e seletivas (COELHO e AMARANTE, 2009). Até recentemente, os catalisadores utilizados na produção de compostos orgânicos enantiomericamente enriquecidos em esfera acadêmica e industrial (BLASER *et al*, 2005) eram exclusivamente baseados em duas categorias, sendo elas: complexos de metais de transição (organometálica) e enzimas (biocatálise). No entanto, a organocatálise tem despontado nos últimos anos como uma terceira metodologia, sendo considerada uma das abordagens mais promissoras para controle de reações químicas, em especial em síntese catalítica

assimétrica. Além do mais, trabalhos recentes mencionam os dias atuais como a "idade de ouro" da organocatálise, com grandes possibilidades de aplicação industrial (HOUK e LIST, 2004) e (BLASER *et al*, 2005).

O primeiro relato (Figura 1.5) de uma reação orgânica assimétrica organocatalisada data de 1912, onde se observou que os alcalóides quinina e quinidina eram capazes de uma pequena indução assimétrica na reação entre HCN e benzaldeído (FISKE *et al*, 1912). A área permaneceu sem expressão até o ano 2000, onde se reportou que a L-Prolina era capaz de um alto grau de indução assimétrica em reações aldólicas (LIST *et al*, 2000).

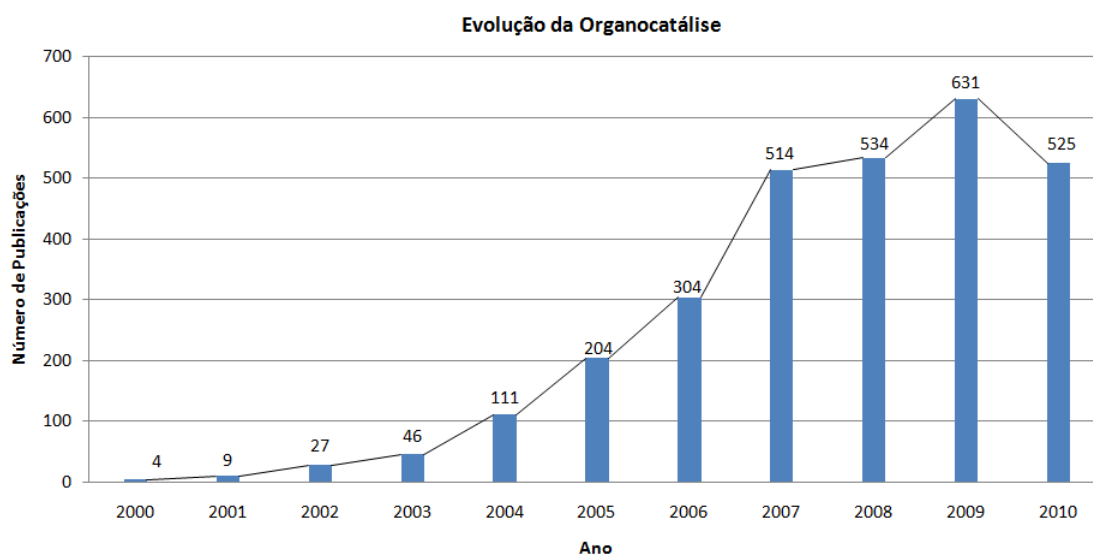


**Figura 1.5** Indução assimétrica na reação entre HCN e benzaldeído.  
\*Asterisco em azul indica o centro assimétrico gerado.

Estando ciente do grande desenvolvimento de catalisadores organometálicos e enzimas, assim como de sua eficiência, surge então a questão do por que do uso e pesquisa na área de organocatalisadores e quais suas vantagens. Na tentativa de responder a essas questões, podemos argumentar que a busca por novos métodos que permitam preparar moléculas orgânicas com maior rendimento, maior eficiência, menor tempo, menor número de transformações, menor toxicidade e melhor seletividade é constante no

meio acadêmico e científico. Em escala industrial, o custo da produção é também um fator muito importante. Por exemplo, o encarecimento de um fármaco está relacionado à obtenção do mesmo em sua forma enantiomericamente pura na síntese assimétrica. Este é um fator importante, já que alguns fármacos devem apresentar particularidade em sua estrutura, o que é de fundamental importância na atividade biológica. Além da indústria farmacêutica, são também necessários métodos eficientes para a preparação industrial de compostos enantiomericamente enriquecidos na área de agroquímicos, intermediários sintéticos, entre outros. Há importantes vantagens no uso de organocatalisadores (BLASER *et al*, 2005). Essas pequenas moléculas orgânicas com atividade catalítica são geralmente estáveis, de baixo custo, não tóxicas e podem estar prontamente disponíveis para a utilização. Além do mais, as condições de reação são mais amenas quando comparadas a outros tipos de catálise, ou seja, não é necessário atmosfera de argônio, o meio não precisa ser totalmente anidro e, normalmente, não é necessário aquecimento ou resfriamento. Desta forma, a organocatálise se mostra um processo simples e prático, sendo um grande atrativo para a indústria farmacêutica, pois nestes casos não se tolera a contaminação por metais no produto final.

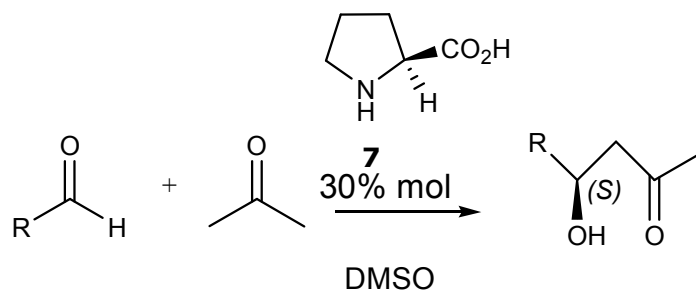
O interesse da comunidade química no assunto pode ser facilmente comprovado pela recente explosão de publicações que tratam desse tema. Em uma consulta no SciFinder® utilizando *organocatalysis* como palavra chave mostra a evolução desse tema nos últimos anos Figura 1.6.



**Figura 1.6** A evolução da organocatálise nos últimos anos. (ScinFider® [www.scifinder.com](http://www.scifinder.com), acessado em: 06 de setembro de 2010).

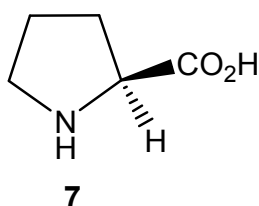
Na pesquisa por novos catalisadores, os homens vêm explorando o desenvolvimento de catalisadores que possam levar a níveis de seletividade comparáveis àqueles observados para processos catalisados por enzimas, as quais são proteínas de elevado nível de organização (YOON e JACOBSEN, 2003). Neste âmbito, a organocatálise pode ser considerada como uma “versão mínima” das enzimas (LIST *et al*, 2000).

Em relação à interação entre as moléculas existentes na reação, podemos classificar a organocatálise como catálise covalente ou não covalente. Na catálise covalente, temos a formação de um intermediário entre o catalisador e o substrato. Um exemplo é a reação que envolve ativação nucleofílica de um grupo carbonílico por uma amina secundária através da formação de enaminas com cetonas. Podemos mencionar, como um exemplo, a catálise de reações aldólicas através da L-Prolina, a qual funciona como um organocatalisador (Esquema 1.1) (LIST *et al*, 2000).



**Esquema 1.1** Catálise da reação aldólica através da amina quiral.

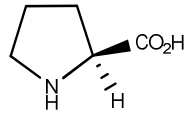
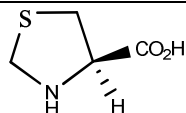
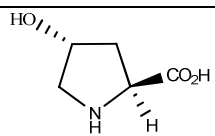
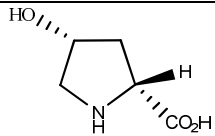
A L-Prolina (Figura 1.7) é um aminoácido natural, comercializado com o centro assimétrico controlado (quiralidade), e uma variedade de reações podem ser mediada através deste simples aminoácido. Dentre esta variedade de reações, temos as reações catalíticas assimétricas aldólicas, que são importantes na formação de ligação C-C.



**Figura 1.7** Estrutura da L-Prolina.

Em estudos desenvolvidos pelo grupo de Barbas III e colaboradores (LIST *et al*, 2000) os catalisadores comerciais derivados da L-Prolina foram testados em reações aldólicas assimétricas de acetona com 4-nitrobenzaldeído. O resultado de seu trabalho é mostrado na Tabela 1.1, que inclui também a própria L-Prolina.

**Tabela 1.1** L-Prolina e derivados da L-Prolina testados na reação aldólica assétrica entre a acetona com o 4-nitrobenzaldeído<sup>a</sup>

Catalisadores	Rendimento (%)	ee (%)
	68	76
	67	73
	85	78
	50	62

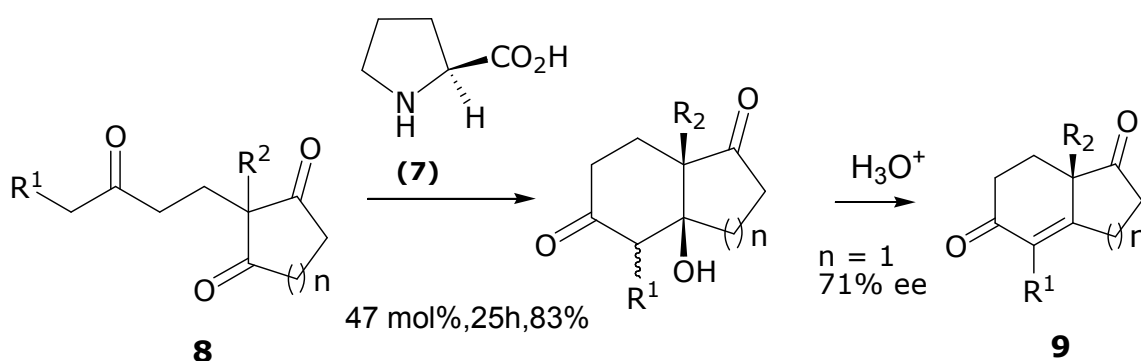
a- Adaptação de LIST *et al*, 2000.

Várias substâncias orgânicas vêm sendo desenvolvidas com objetivo de serem utilizadas como organocatalisadores. Desde os derivados de fósforo, guanidinas, alcalóides, uréias, entre outras, vem sendo utilizada com sucesso em inúmeras transformações químicas. Em particular, a utilização das aminas como organocatalisadores, fornecem os produtos desejados com excelente grau de estereosseletividade. Muitas das aminas são produtos naturais abundantes ou podem ser sintetizados com alguma facilidade. Algumas das principais reações catalisadas por aminas quirais, e principalmente por aminas secundárias cíclicas, cinchonas e derivados, dando ênfase a formação de ligações C-C, dentre elas a reação aldólica, de Mannich, adições conjugadas, cicloadições, alquilações, Morita-Baylis-Hillman e dominó (COELHO e AMARANTE, 2009).

1.2.1.1 Organocatálise de Aminas Quirais nas Reações Aldólica, Anelação de Robinson, Manich, adição de Michael, de MBH e Dominó

### 1.2.1.1.1 Reação Aldólica e a Anelação de Robinson

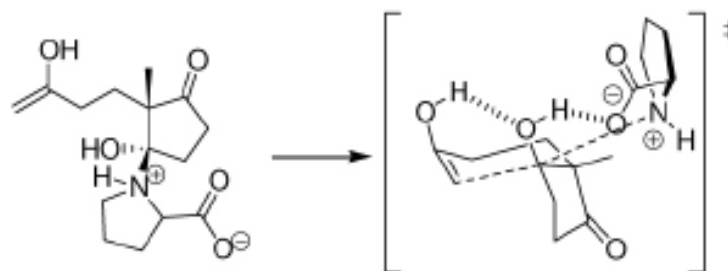
A reação aldólica (cuja versão que conduz a formação de produtos de ciclização denomina-se anelação de Robinson) são umas das reações mais utilizadas em química na formação de novas ligações carbono-carbono. A primeira reação aldol enantiosseletiva, utilizando aminas quirais, foi descrita na década de 70 (Esquema 1.2)(EDER *et al*, 1971).



**Esquema 1.2** Reação de anelação de Robinson organocatalisada com amina quiral **7**.

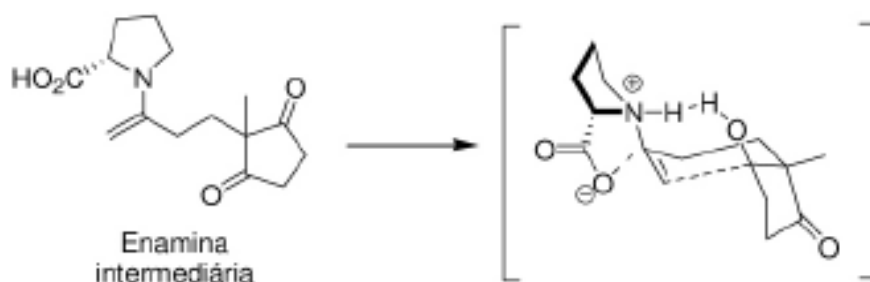
Diante desses resultados, Parrish e Eder propuseram dois mecanismos distintos para racionalizar a estereosseletividade obtida no processo (EDER *et al*, 1971) e (PARRISH e HAJOS, 1974). A primeira proposta envolve a adição nucleofílica da L-Prolina **7** na cetona **8** e a subsequente formação de um enol, que pode assumir um arranjo espacial cíclico estabilizado por ligações de hidrogênio (Figura 1.8).





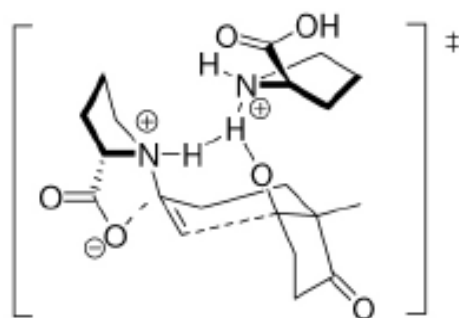
**Figura 1.8** Estado de transição proposto, envolvendo formação de intermediário carbonolamina.

Alternativamente, outra proposta foi atribuída pelos autores, ao qual um intermediário atuaria com nucleófilo na formação da ligação C-C, com concomitante transferência de hidrogênio para a ligação (C-H--H), conduzindo a um derivado enamínio no estado de transição (Figura 1.9).



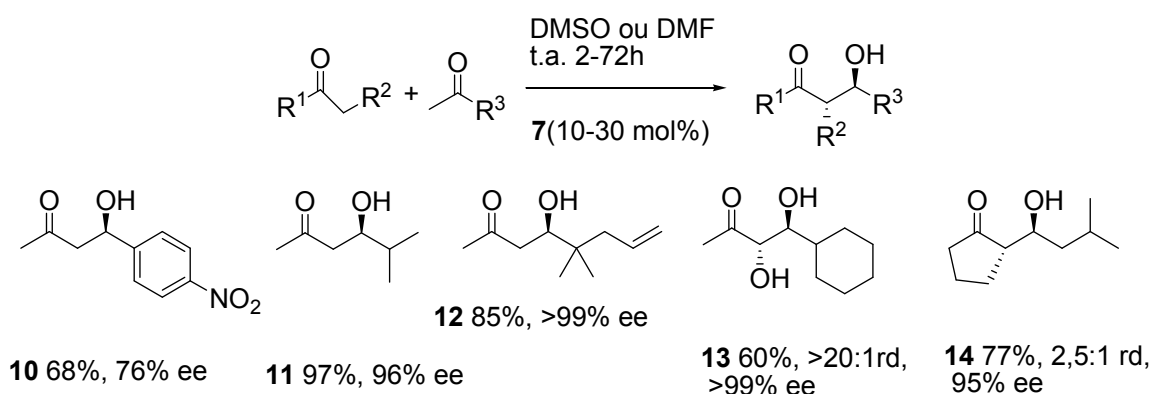
**Figura 1.9** Estado de transição proposto, envolvendo formação do derivado enamínio.

Em seguida, em um trabalho feito por Agami e colaboradores, foi proposta uma terceira alternativa mecanística, na qual duas moléculas de L-Prolina **7** participam do estado de transição dessa reação. A proposta de Agami baseou-se em estudos cinéticos de efeitos não-lineares, que evidenciaram que a reação se processava com uma cinética de segunda ordem com relação a L-Prolina (Figura 1.10)(AGAMI *et al*, 1984).



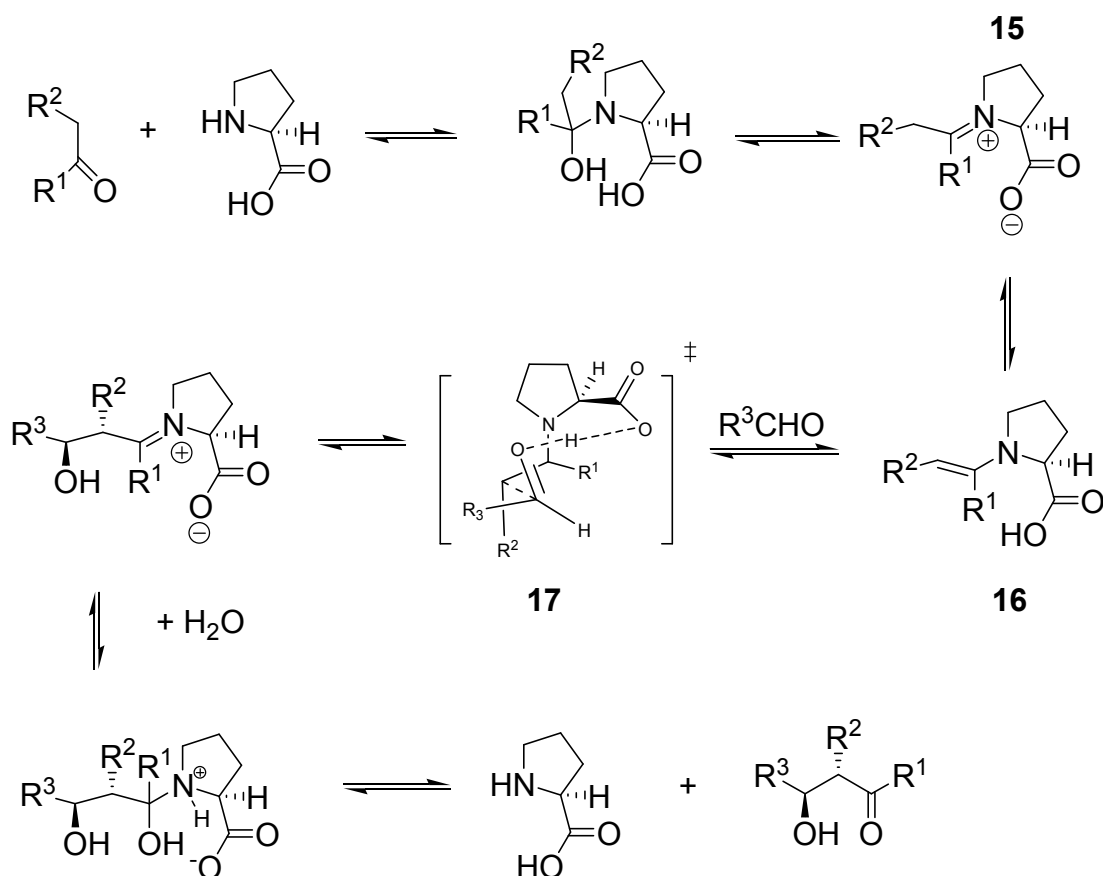
**Figura 1.10** Estado de transição proposto, contendo duas moléculas de L-Prolina.

Até a década de 90, essas propostas mecanísticas ficaram sem contestação. Foi quando List e Barbas III demonstraram, pela primeira vez, que a catálise com a L-Prolina **7** também pode ser aplicada em versões intermoleculares das reações aldólicas. Assim eles descreveram a síntese dos produtos de condensação aldólica **10-14**, obtidos pela reação entre aldeídos e cetonas, alifáticos e aromáticos, catalisados pela (S)-L-Prolina **7** (Esquema 1.3)(NOTZ e LIST, 2000).



**Esquema 1.3** Resultados obtidos por List e Barbas III na reação.

Diante dos resultados obtidos, List e Barbas III propuseram um novo mecanismo para essa transformação, como alternativa àqueles propostos por Parrish-Eder e Agami. Neste mecanismo é ressaltada a presença da enamina intermediária **16**, proveniente do íon imínio **15**, atuando como nucleófilo. Além disso, pode-se notar a atuação da L-Prolina como *co*-catalisador, devido à presença da porção carboxila de ácido, que age como ácido de Brönsted, realizando uma ligação de hidrogênio entre a carbonila do aldeído e o grupo carboxila da L-Prolina, conduzindo a estabilização o estado de transição **17** (Figura 1.11)(LIST *et al*, 2000).

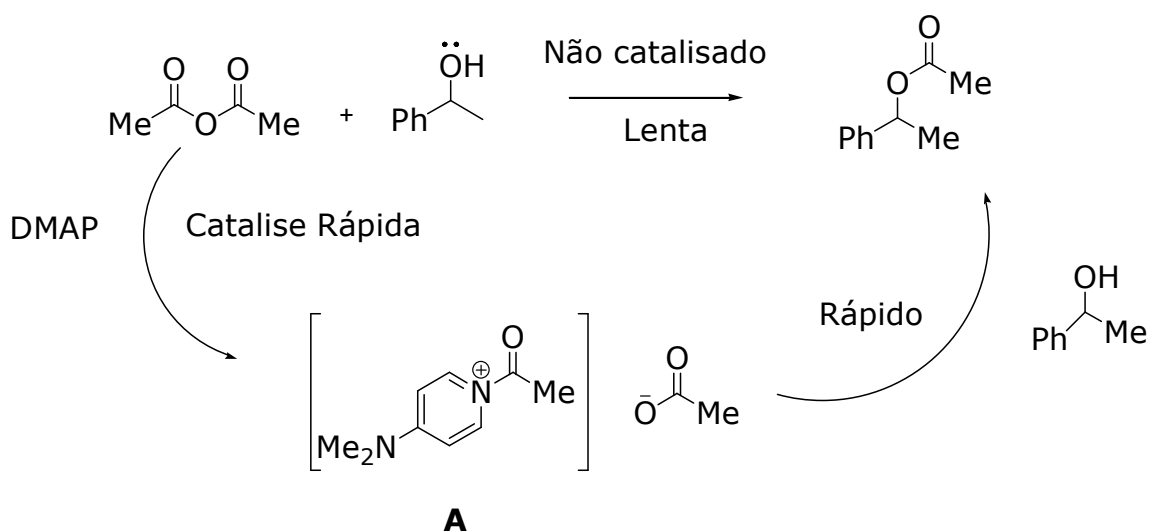


**Figura 1.11** Mecanismo proposto por List e Barbas III.

### 1.3 Catálise Nucleofílica

Ambos, ácido e base de Bronsted, são capazes de catalisarem reações químicas, assim como ácido e base de Lewis. Entre estas quatro opções, as bases de Lewis, que podem atuar como catalisadores nucleofílicos, são as menos apreciadas na literatura. Entretanto, uma diversidade de bases de Lewis (fosfinas terciárias, aminas terciárias, piridinas e imidazolas) vem sendo descritas como catalisadores nucleofílicos. Esses compostos aceleram muitas reações, por exemplo, a adição de álcool à cetona e a acilação de álcool por anidrido (FU, 2000).

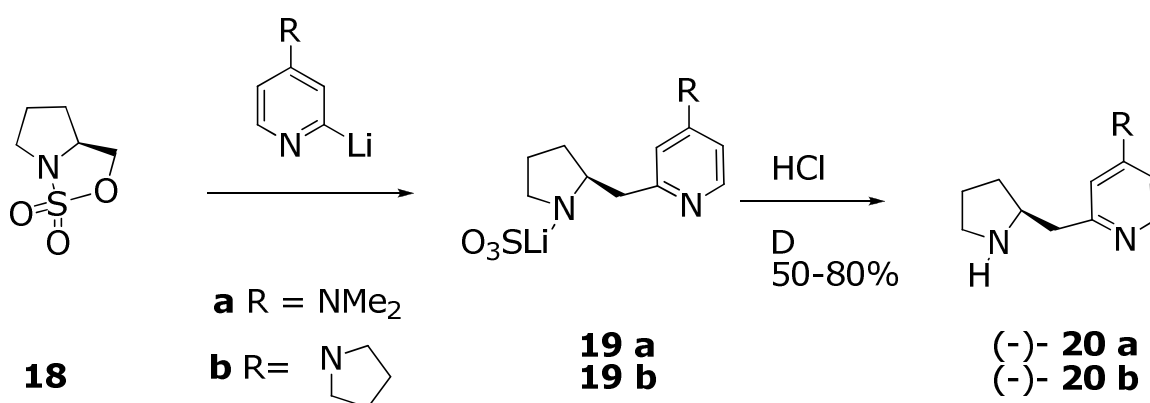
A acilação do álcool por anidrido, catalisada pela 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP) é talvez o exemplo mais frequentemente encontrado da catálise nucleofílica. O mecanismo pela qual DMAP acelera este processo fornece uma ilustração de como os nucleófilos podem catalisar transformações químicas (Figura 1.12). Na presença de DMAP, a acilação tipicamente ocorre de varias ordem de magnitude, mais rápido do que em sua ausência (BERRY *et al*, 2001)



**Figura 1.12** Mecanismo para acilação de álcool pela Catálise de DMAP. **A** é um agente acetilante mais reativo do que quando se usa anidrido acético.

### 1.3.1 Derivados da piridina quirais em Catálise nucleofílica

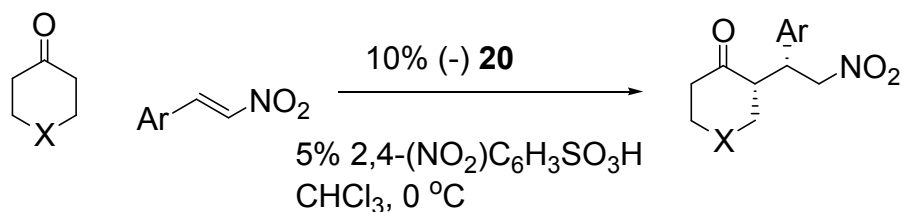
Em 2004, Kotsuki relatou a utilização de piridinas quirais catalíticas na reação de adição de Michael envolvendo cetona e nitroolefinas. Esses derivados de DMAP quiral foram preparados da sulfanamida **18** (derivado da L-prolina) em tratamento com reagente piridinil-lítio, formando as sulfanamidas litiadas **19a** e **19b** (Figura 1.13). A hidrólise resultante do sal sob condições ácidas forneceu o catalisador (-)-**20a** e (-)-**20b** com moderado a alto rendimento (50-80%; duas etapas).



**Figura 1.13** Reação de obtenção do *DMAP* quiral (-)-**20a** e (-)-**20b**.

Os catalisadores (-)-**20a** e (-)-**20b** tiveram êxitos para promover reação de adição de Michael das cetonas com oleofinas (Tabela 1.3). Esses catalisadores forneceram altos rendimentos (92-100%) e altos níveis de diastereosseletividade (>93:7) e enantioseletividade (88-99% ee) nesses adutos de Michael desejados, quando ácido 2,4-dinitrobenzenossulfônio foi usado como um aditivo (WURZ, 2007).

**Tabela 1.2:** Reação de adição de Michael catalisada por (-)-**20**

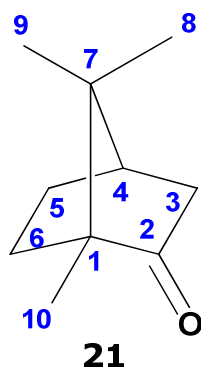


Entre	catalisador	X	Ar	<i>sin:anti</i>	% ee <sup>a</sup>	rend. %
1	<b>20a</b>	CH <sub>2</sub>	Ph	98:2	95	98
2	<b>20b</b>	CH <sub>2</sub>	Ph	98:2	99	95
3	<b>20a</b>	CH <sub>2</sub>	1-Naftil	97:3	98	92
4	<b>20b</b>	CH <sub>2</sub>	1-Naftil	97:3	93	100
5	<b>20a</b>	CH <sub>2</sub>	Tienil	94:6	88	92
6	<b>20b</b>	CH <sub>2</sub>	Tienil	93:7	90	98
7	<b>20a</b>	S	Ph	99:1	96	95
8	<b>20b</b>	S	Ph	98:2	92	98

a) excesso entaniomérico do diastereoisomero sin

#### 1.4 Cânfora e seus derivados

A Cânfora (**21**, Figura 1.14) é uma substância quiral amplamente utilizada como precursor de diversos auxiliares de quiralidade, ligantes, catalisadores e bases quirais. É uma substância altamente versátil, sendo facilmente modificada em qualquer um dos seus dez átomos de carbono. A funcionalização em posições aparentemente desativadas é possível em virtude de conhecido rearranjos catiônicos característicos do sistema biciclico[2.2.1]heptano (ARMER *et al*, 1993).

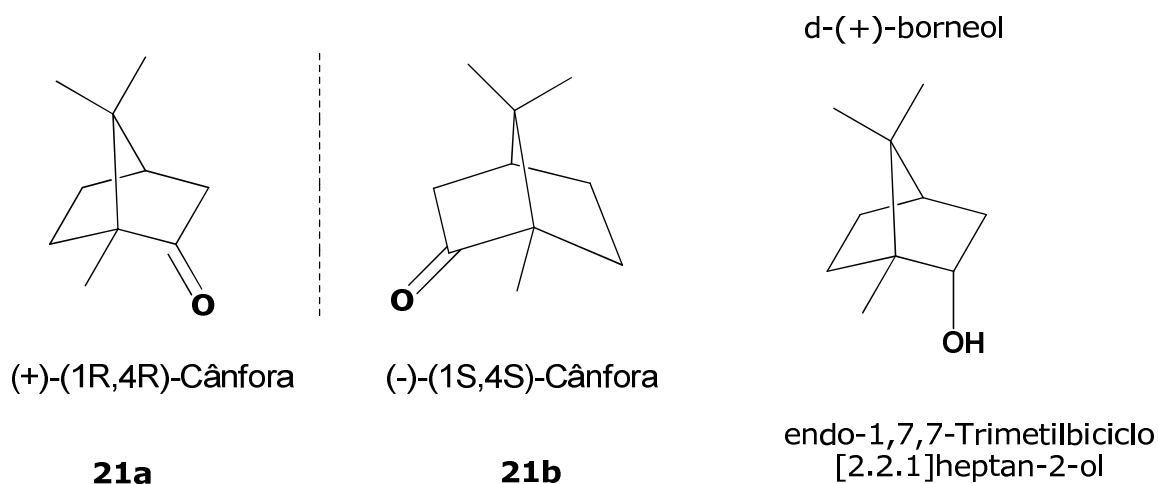


(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona

**Figura 1.14** Cânfora **21** e sua numeração oficial dos carbonos.

Este monoterpenóide é natural, podem ser isolada, por exemplo, do óleo essencial de *Lippia alba* (BARROS *et al*, 2007) sendo abundante e barato, também devido a sua fácil preparação a partir do D-(+)-borneol, produto também natural (Figura 1.15). O D-(+)-borneol pode ser encontrado abundantemente em várias espécies de *Artemisia*, *Dipterocarpaceae*, *Balsamifera blumea* e *Galanga kaempferia* (WONG *et al*, 2006).

A Cânfora vem atraindo considerável interesse como material de partida para a preparação de derivados que venham a ser usados em síntese assimétrica. Este terpenóide encontra-se comercialmente disponível nas duas formas enantioméricamente puras (Figura 1.15) e o seu custo é atraente quando comparado com outros produtos quirais usados em síntese enantiosseletivas (Tabela 1.3).



**Figura 1.15** Formas Enantioméricas da Cânfora e o seu precursor sintético D-(+)-borneol (natural).

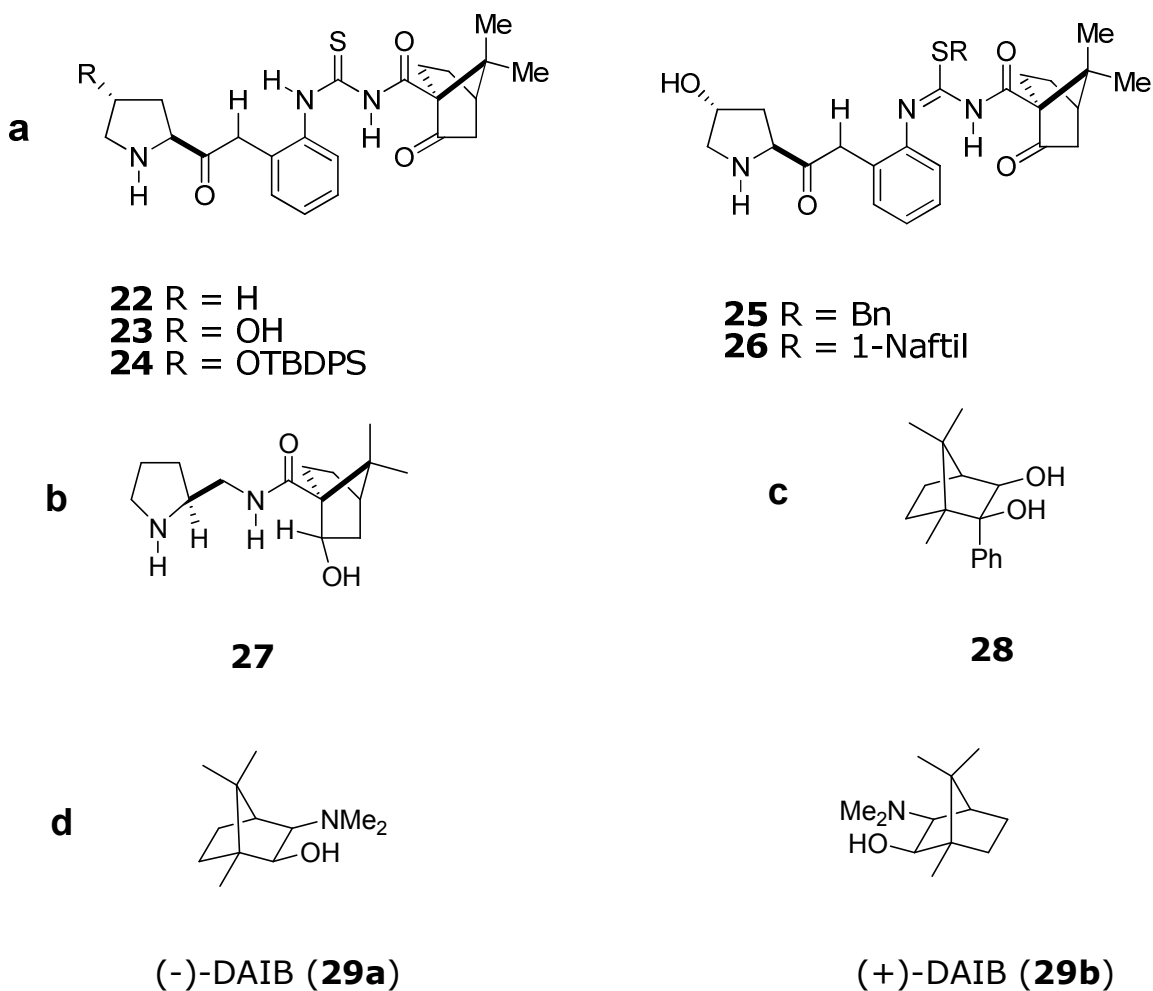
**Tabela 1.3** Custos de algumas substâncias naturais com a cânfora. *Catalog Handbook of Fine Chemical®*, valores em reais.

Substâncias	Massa (g/mol)	Preço por Mol \$	Cas Number
D-Alinina	89,09	278	338-69-2
R-(-)-2-amino-1-butanol	89,14	1725	5856-53-3
(+) borneol	154	15250	464-43-7
(1R)-(+)-Cânfora	152,23	437	464-49-3
(1S)-(-)-Cânfora	152,23	3384	464-48-2
D-(+) Gliceraldeido	90,08	52727	453-17-8
DL-Gliceraldeido	90,08	28000	56-82-6
L-(+)-Ácido láctico	90,08	351	79-334
(+)- $\alpha$ -Pinoeno	136,23	1175	7785-70-8
(-)- $\alpha$ -Pinoeno	136,23	1275	7785-26-4
(-)- $\beta$ -Pinoeno	136,23	3000	18172-67-3

As funcionalidades dos carbonos C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>/C<sub>10</sub> e C<sub>3</sub> (veja na figura 1.14) contribuíram para preparação de vários Ligantes precursores de catalisadores organometálicos quirais e organocatalisadores em diversos tipos de reações, sendo descritos de bons a ótimos enantiocontroles. Cabe mencionar de forma destacada o (-) e (+) DAIB **29a** e **29b** (quadro 1.1.) que revolucionou a área de catálise



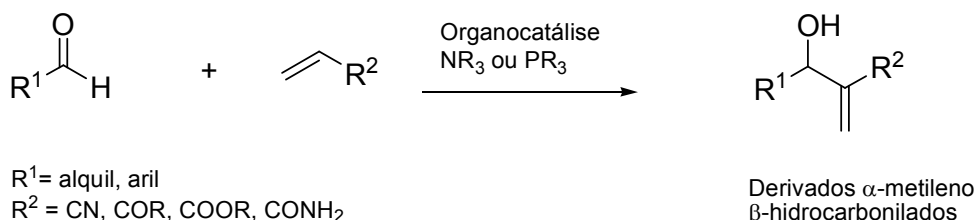
assimétrica e laureou o seu descobridor, R. Noyori, ao prêmio Nobel de química em 2001. Alguns dos derivados da cânfora empregados em catálise assimétrica estão descrito no quadro 1.1.



**Quadro 1.1:** Alguns derivados de cânfora em síntese assimétrica. a ) Adição de Michael (TZENG *et al*, 2008), b) Reação Aldol (CHEN *et al*, 2009), c) Adição Aliborano a aldeídos (HALL *et al*, 2005), d) Adição Catalítica de organozinco (NOYORI, 1990; PINHEIRO & FERREIRA, 1998).

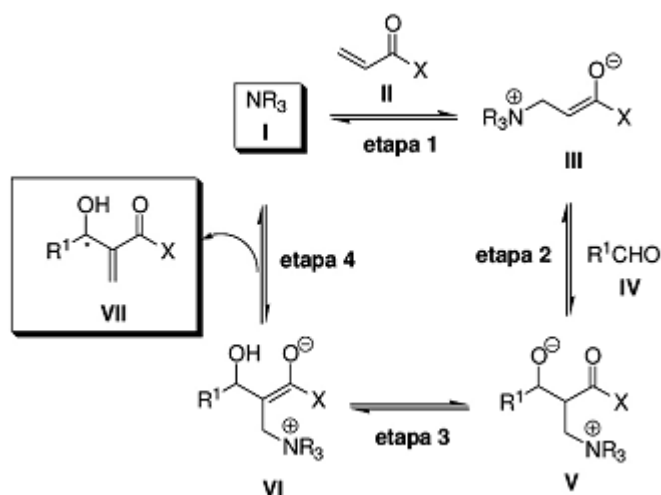
## 1.5 Reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH): desenvolvimento de versões assimétricas

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH), conhecida desde 1968, também está incluída na classe de reações utilizadas na formação de uma nova ligação carbono-carbono (BASAVIAH et al, 2003). Essa transformação apresenta uma das maiores eficiências de átomos entre as reações orgânicas conhecidas na atualidade, além de ser um exemplo de uma reação organocatalítica. Essa reação que consiste em uma condensação entre carbonos eletrofílicos de uma substância carbonilada (geralmente, um aldeído) e a posição  $\alpha$  de uma olefina ativada (derivado acrílico) por grupos retiradores de elétrons, catalisada por uma amina terciária ou fosfina, leva à formação de uma nova ligação  $\sigma$  C-C em um produto altamente funcionalizado, de grande potencialidade sintética (Esquema 1.4)(AMARANTE et al, 2008).



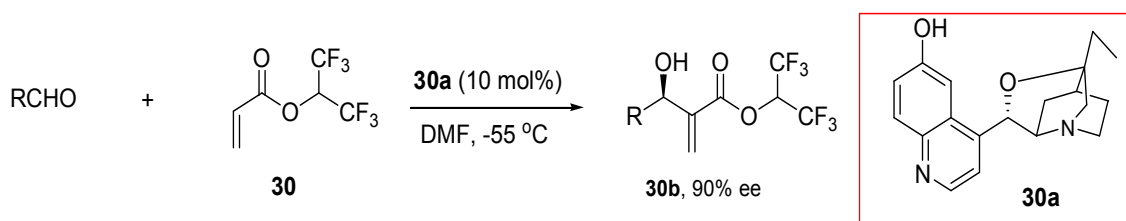
**Esquema 1.4** Esquema geral para a reação de MBH.

O mecanismo mais aceito para as reações de MBH envolve quatro etapas (Esquema 1.5) (SANTOS et al, 2006). Na primeira, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária I ou fosfina) ao sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado II, gerando o zwitterion III. A condensação aldólica entre III e o aldeído IV gera o alcóxido V, que sofre uma transferência de próton, fornecendo o enolato VI. Neste estágio, a decomposição deste intermediário gera o produto  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metileno carbonilado VII, com regeneração do catalisador I.



**Esquema 1.5:** Mecanismo geral da reação de MBH.

Hatakeyama e colaboradores (IWABUCHI *et al*, 1999 e NAKANO, 2004) descreveram um método elegante para preparação de adutos de MBH com **30b** (Figura 1.16) em alta enantiosseletividade. A metodologia consistiu no emprego da  $\beta$ -isocupreidina ( $\beta$ -ICD) **30a** no acoplamento entre o alceno ativado **30** e aldeídos, alifáticos e aromáticos.



**Figura 1.16** Reação de MBH assimétrica catalisada por  $\beta$ -ICD **30a**.

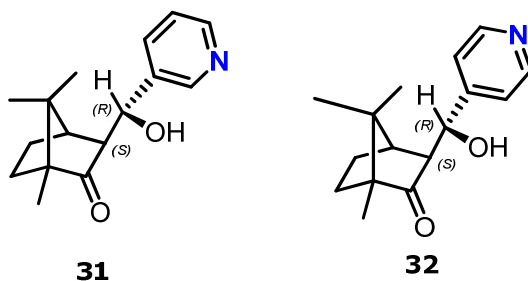
# *Capítulo 2*

## *Objetivos*

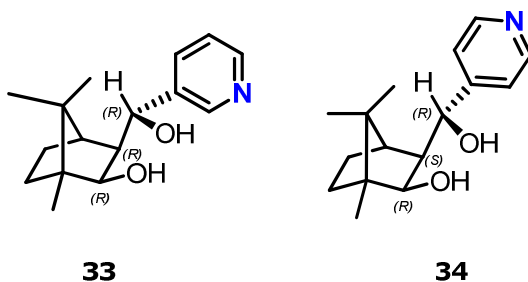
## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Específicos

- Sintetizar inicialmente dois novos potenciais ligantes e/ou organocatalisadores quirais (**31** e **32**) derivados da R-(+)-cânfora **21a**, mediante a reação aldólica diastereosseletiva com aldeídos piridínicos



- Estudar com detalhes a redução assimétrica dos aldóis **31** e **32** para obtenção também diastereosseletiva dos correspondentes dióis **33** e **34**;



- Caracterizar em detalhes as estruturas bidimensionais e tridimensionais mediante estudos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , principalmente por análises aprofundadas nos espectros de HMQC, COSY e NOESY.

- Caracterizar experimentalmente possíveis ligações de Hidrogênio Intramolecular (IHBs) nos compostos sintetizados, usando a espectroscopia na região do Infravermelho.
- Corroborar esta caracterização de IHBs, baseando em resultados *in silico* de otimização de geometrias moleculares, usando B3LYP/6-311++G(d,p) como nível de cálculo.
- Caracterizar os quatros novos potenciais Ligantes/organocatalizadores (**31**, **32**, **33** e **34**) quirais sintetizados, por CG-MS de baixa resolução;
- Determinar excesso diastereoisomérico (ed) para os aldóis **31** e **32** e os dióis **33** e **34** por RMN de  $^1\text{H}$ .
- Iniciar uma investigação sobre o poder organocatalítico destas novas moléculas, aplicando-as como organocatalizadores nucleofílicos, inicialmente na reação de Morita-Baylis-Hillman, usando como técnicas de ativação a irradiação por microondas.

# *Capítulo 3:*

## *Estratégia*

### 3. ESTRATÉGIA

#### 3.1 As Nucleofilicidades Absolutas (N) entre Derivados de Piridinas e outros Nucleófilos

Em química, um nucleófilo (de *núcleo* e do grego *φιλος*, *phile*, amor) é um reagente que forma uma ligação química com seu parceiro de reação (um eletrófilo) doando elétrons para este. O termo nucleófilo e eletrófilo foi introduzido por Christopher Kelk Ingold em 1929 (CAREY e SUNDBERG, 2007). Como nucleófilos doam elétrons, eles são, por definição, bases de Lewis. Todas as moléculas ou íons com um par de elétrons livres podem atuar como nucleófilos.

Cabe ressaltar, que nucleofilicidade não é sinônimo de basicidade. Nem toda base forte é, um bom nucleófilo. Por exemplo: o t-butóxido é uma base forte, mas um péssimo nucleófilo, devido a impedimentos estéricos ao ataque nucleofílico.

Medidas empíricas de nucleofilicidade são obtidas comparando as taxas relativas de reação de um reagente padrão com vários nucleófilos. Uma medida de nucleofilicidade é a nucleofílica constante ou *nucleofilicidade absoluta N*, originalmente definida por (SWAIN e SCOTT, 1953). Tomando a metanólise do iodeto de metila como a reação padrão, eles definiram *N* como:

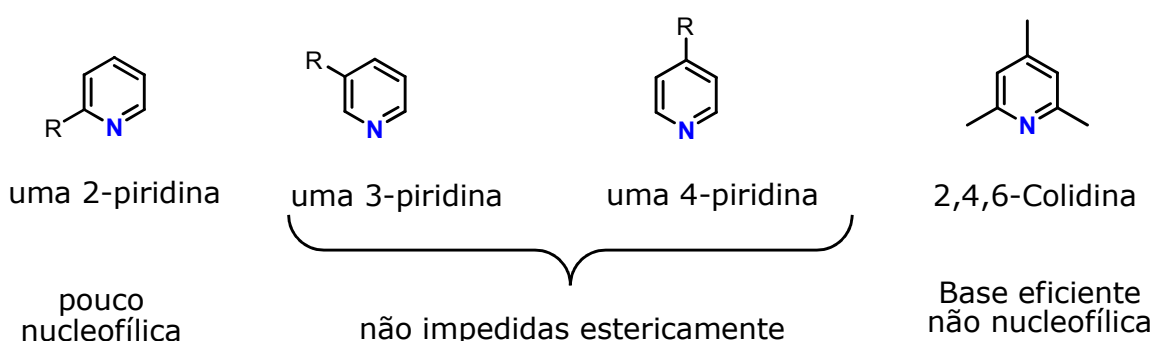
$$N_{CH_3I} = \text{Log} (k_{\text{nucl}}/k_{\text{CH}_3\text{OH}}) \text{ em metanol a } 25^\circ\text{C}. \quad (\text{Equação 3.1})$$

Valores de  $N > 0$  indicam que a substância avaliada é mais nucleofílica que o metanol e  $N < 0$  menos nucleofílica que o metanol (CAREY e SUNDBERG, 2007).



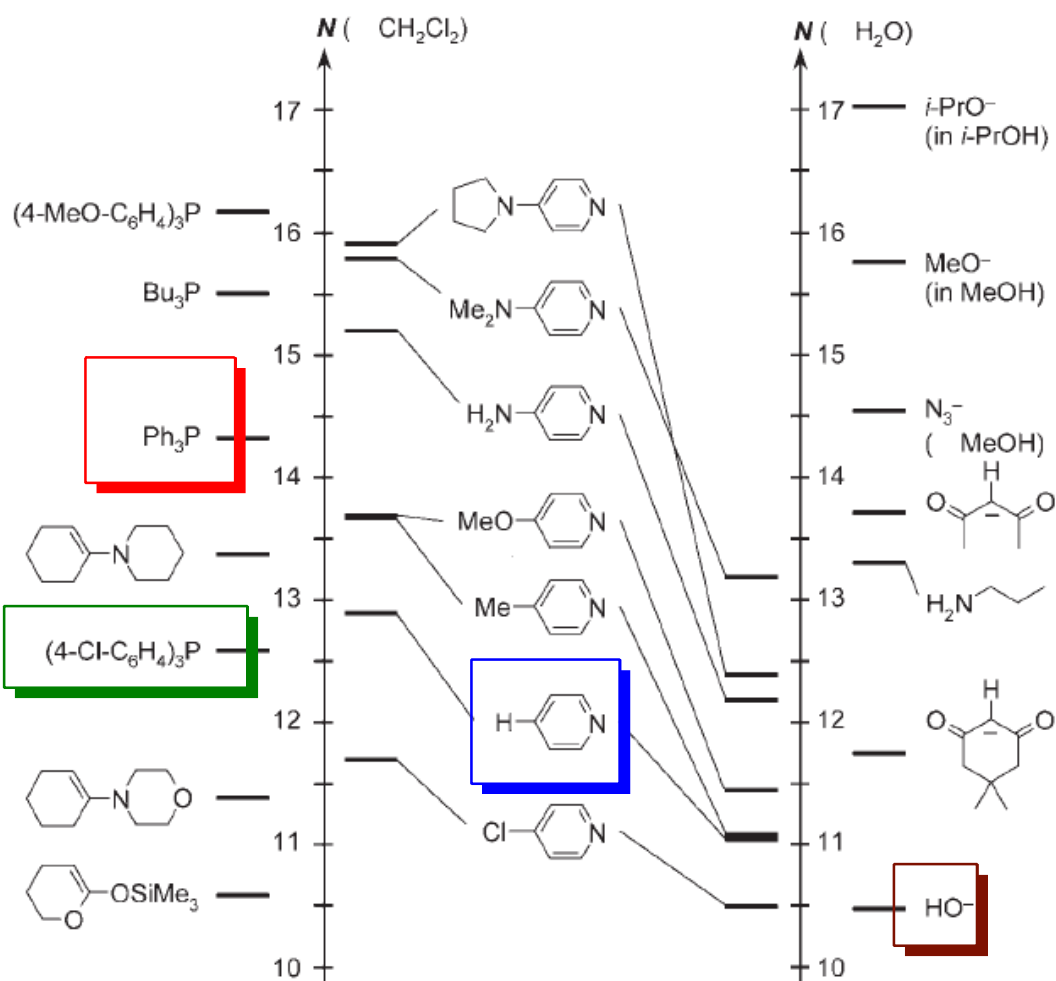
Desta forma, as piridinas substituídas na posição 2 não são eficientes como nucleófilos (por exemplo, a 2,4,6-trimetilpiridina ou 2,4,6-colidina, que é ótima base e péssimo nucleófilo) (Figura 3.1).

Escolhemos como estratégia para este trabalho, a preparação de piridinas quirais, somente substituídas nas posições 3 e 4, diferentemente do trabalho desenvolvido anteriormente pelo nosso grupo, onde 2-piridinas foram preparadas para serem usados como ligantes de metais (bases de Lewis) e para serem organocatalizadores (MELLÃO *et al.*, 1998).



**Figura 3.1** Algumas piridinas substituídas e suas relativas nucleofilicidades.

São entendidos muito poucos os relatos que comparam nucleofilicidades entre as piridinas substituídas em diferentes posições. Em 2007, o grupo de professor Mayr e colaboradores (BROTZEL, 2007) descreveram um trabalho cinético em detalhes, comparando as nucleofilicidades absolutas ( $N$ ) de diversas piridinas substituídas com outros nucleófilos e estes resultados estão resumidos na Figura 3.2.



**Figura 3.2** Comparação das nucleofilicidades de piridinas com outros nucleófilos.

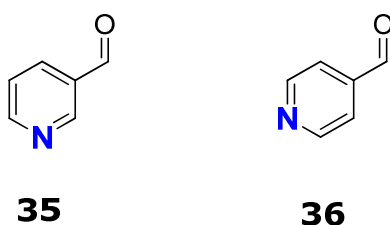
Podemos notar neste quadro, que a nucleofilicidade absoluta da piridina (enquadrada em azul) é aproximadamente igual a 13, sendo este valor muito maior que o do metanol e próximo da nucleofilicidade absoluta do tri(4-clorofenil)fosfina e da trifenilfosfina (enquadradas respectivamente em verde e em vermelho), considerando no meio de diclorometano como solvente (aprótico). Uma vez que fosfinas foram usadas por Morita como catalisadores nucleofílicos no seu clássico artigo, precursor da reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH), considerar a nucleofilicidade de piridinas substituídas quirais nos pareceu uma boa estratégia.

A RMBH pode ser efetuada tanto em meio prótico como aprótico (BASABIAH et al, 2007). O mecanismo desta reação depende muito

do tipo de solvente utilizado, tendo uma natureza dualística, determinada por Coelho e colaboradores (AMARANTE *et al*, 2009). Desta forma, acreditamos que, com a presença do grupo hidroxila (OH) em todos os compostos **31**, **32**, **33** e **34**, o que comprovadamente aumenta a velocidade da RMBH (BASABIAH *et al*, 2007), o uso da técnica de aceleração de reação por irradiação por microondas e o estudo da influência do solvente, estas moléculas podem vir a apresentar poder catalítico satisfatório como organocatalisadores na RMBH.

### 3.2 Estudos para a Obtenção dos Novos Catalisadores Quirais

A primeira parte desse trabalho será a obtenção dos aldóis **31** e **32** à partir da Cânfora **21a**. Para alcançar os objetivos citados anteriormente, utilizamos dois eletrófilos diferentes; um aldeído com o nitrogênio na posição 3 (**35**) e outro aldeído piridínico com o nitrogênio na posição 4 (**36**), conforme a figura 3.3.



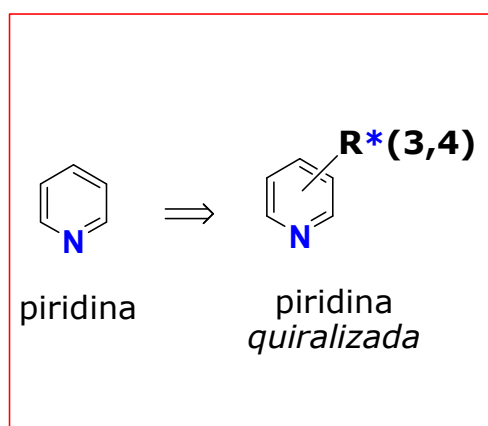
**Figura 3.3** Aldeídos piridínicos **35** e **36**.

Em sequência, tentaremos obter os dióis **33** e **34** à partir dos aldóis (**31** e **32**) obtidos na primeira etapa.

### 3.3 Derivados Quirais da Piridina

Um dos maiores desafios hoje para a reação de Morita-Baylis-Hillman é o desenvolvimento de estratégias que conduzam eficientemente ao controle do centro estereogênio formado em seus adutos, seja através de auxiliares de quiralidade ou de catalisadores quirais, como já mencionado na introdução desse trabalho.

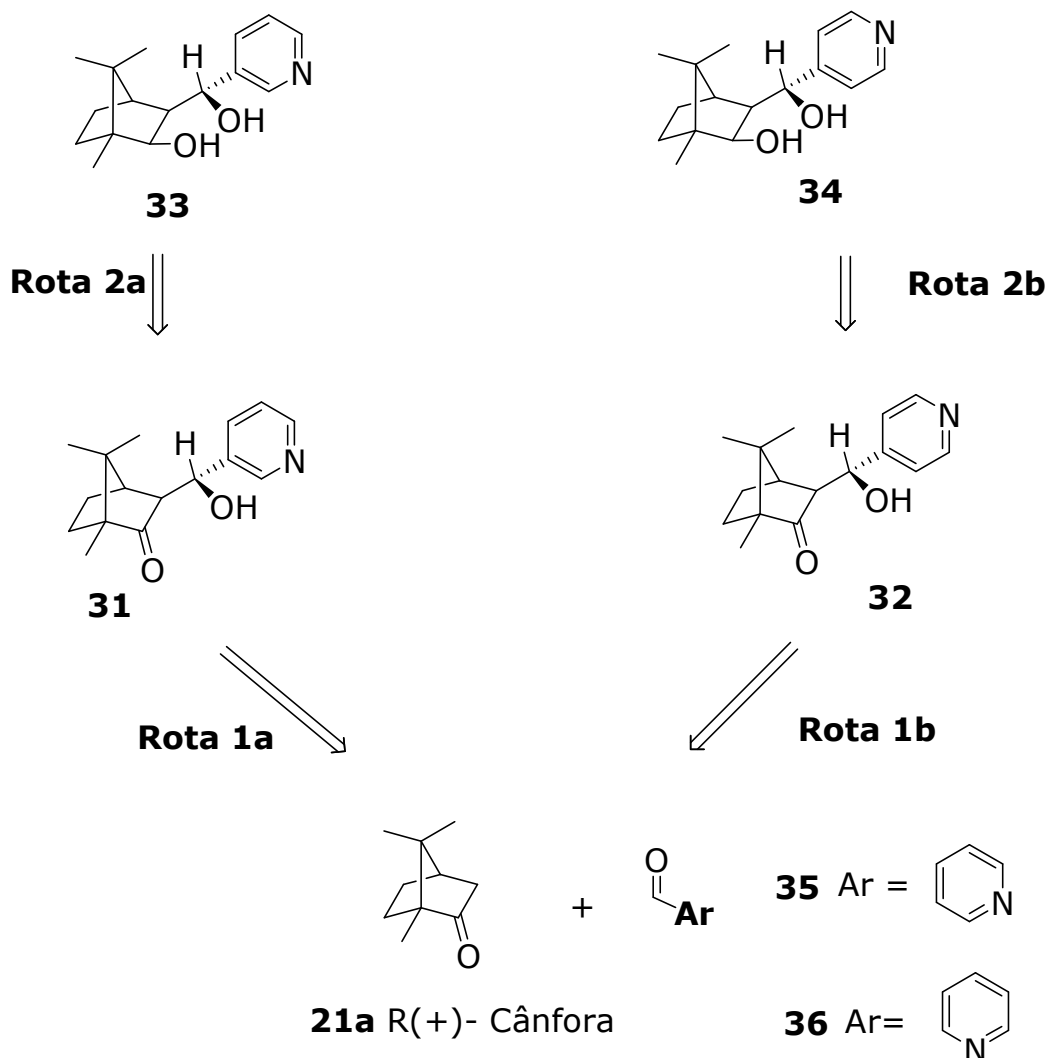
O nosso trabalho está focado no desenvolvimento de novos organocatalisadores e ou ligantes quirais em potencial, derivados na piridina e da cânfora (porção quiral) que possam induzir a quiralidade aos adutos de Morita-Baylis-Hillman (Quadro 3.1).



**Quadro 3.1** Quiralização da piridina.

A *quiralização* da piridina vem sendo efetuada na literatura de diferentes formas (para um exemplo recente ver, SONG e YAO, 2010). Escolhemos, porém, o uso da cânfora como transferidor de quiralidade, devido ao grupo possui experiência na síntese de auxiliares de quiralidade derivados de terpenos naturais abundantes como o  $\beta$ -pineno (VASCONCELLOS *et al*, 1991; bem como a não natural cânfora (MELLÃO e VASCONCELLOS, 1996) (**21a**).

Assim, a piridina *quiralizada*, idealizada por nós, tem a sua porção quiral oriunda da R-(+)-cânfora (**21a**) e a análise retrossintética encontra-se no esquema 3.1 a seguir.



**Esquema 3.1** Análise Retrossintética.

A análise retrossintética acima nos mostra os catalisadores quirais idealizados **31** e **32** (aldóis) e **33** e **34** (dióis). Os aldóis **31** e **32** podem ser originados da reação aldólica entre **21a** (R(+)-cânfora) (VASCONCELLOS *et al*, 1998) com **35** e **36** respectivamente. Em seguida, a preparação dos dióis (**33 e 34**) pode ser efetuada pela redução dos correspondentes aldóis **31** e **32**, com o controle cinético estereosseletivo (MARTINS, 2009).

*Capítulo 4:*

*Resultados e*

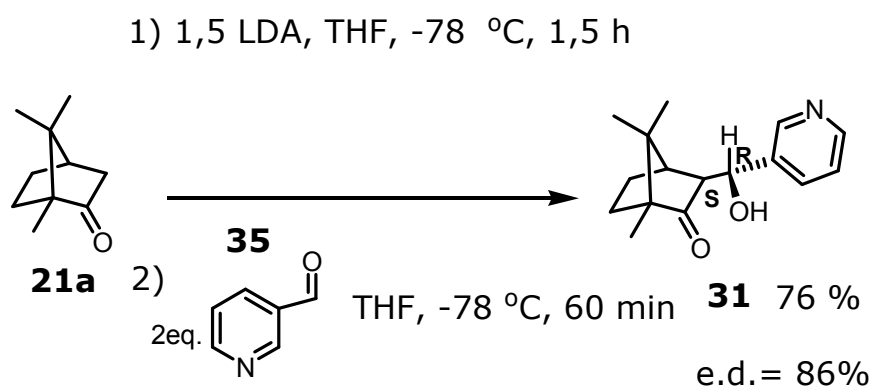
*Discussão*

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 Rota sintética 1a

Uma vez já definida a estratégia de trabalho, iniciou-se à parte experimental, com a propósito de preparar o produto da reação aldólica **31** e o seu estereoisômero de forma seletiva.

Para este fim, nos partimos da cetona **21a** a qual foi submetida à desprotonação cinética pelo uso de uma base forte (LDA) em THF anidro (um solvente aprótico) a baixa temperatura (controle cinético) (MELLÃO e VASCONCELLOS, 1996), seguido do acoplamento com 3-piridinacarboxaldeído **35** (Figura 4.1).

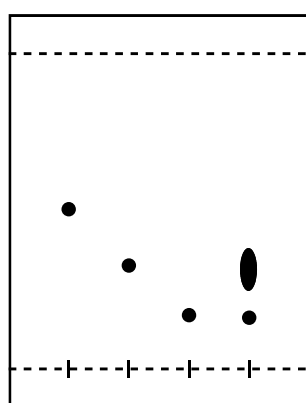


**Figura 4.1** Resultado na síntese de **31**.

O produto da reação foi elucidado por métodos cromatográficos, espectroscópicos e espectrométricos (ver parte experimental).

Cabe destacar, que até este momento, não sabíamos a estrutura, nem a estereoquímica absoluta do produto majoritário e minoritário (**Pmaj.** e **Pmin.**) desta reação, que iremos cronologicamente discorrendo, daqui em diante.

Inicialmente, podemos observar na análise por CCDA, mostrada na figura 4.2, a indicação do desaparecimento total do aldeído **35**, o que evidenciou o término da reação (compare o "spot" D versus o A).



A = Padrão do aldeído **35**. Rf = 0,50

B =  $P_{maj}$  após separação por CC Rf = 0,33

C =  $P_{min}$  após separação por CC Rf = 0,17

D = Mistura reacional bruta  $P_{maj} + P_{min}$   
( antes da separação por CC)

A B C D

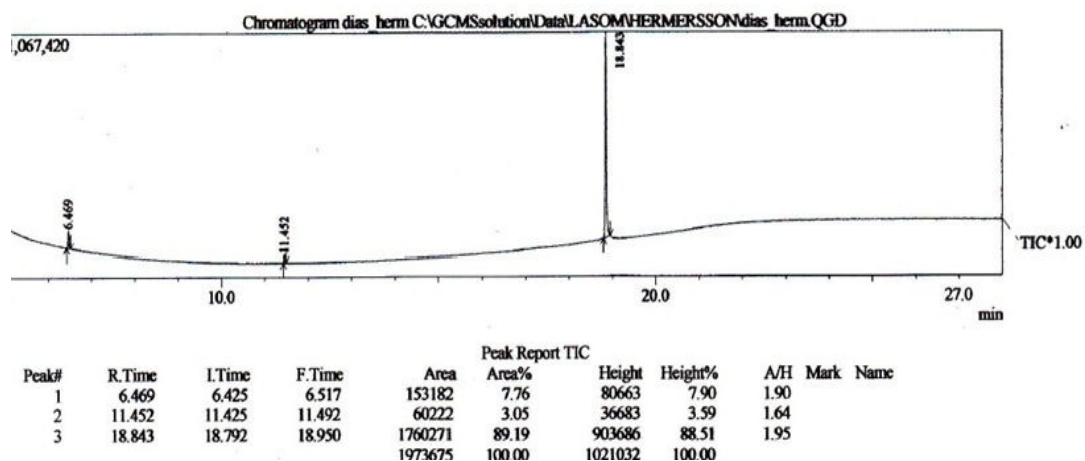
**Figura 4.2** Análise por CCDA, eluente = hexano/acetato de etila (1:1); A= padrão aldeído piridinico **35** ; B=  $P_{maj}$  após separação cromatográfica por coluna relâmpago; C=  $P_{min}$  após separação cromatográfica por coluna relâmpago. D= produto bruto da reação aldólica da R(+)-cânfora  $P_{maj} + P_{min}$ .

Esta CCDA mostrada na figura 4.2 foi efetuada após a separação minuciosa entre os dois produtos detectados em proporções desiguais ( $P_{maj} + P_{min}$ ), como evidenciado no "spot D".

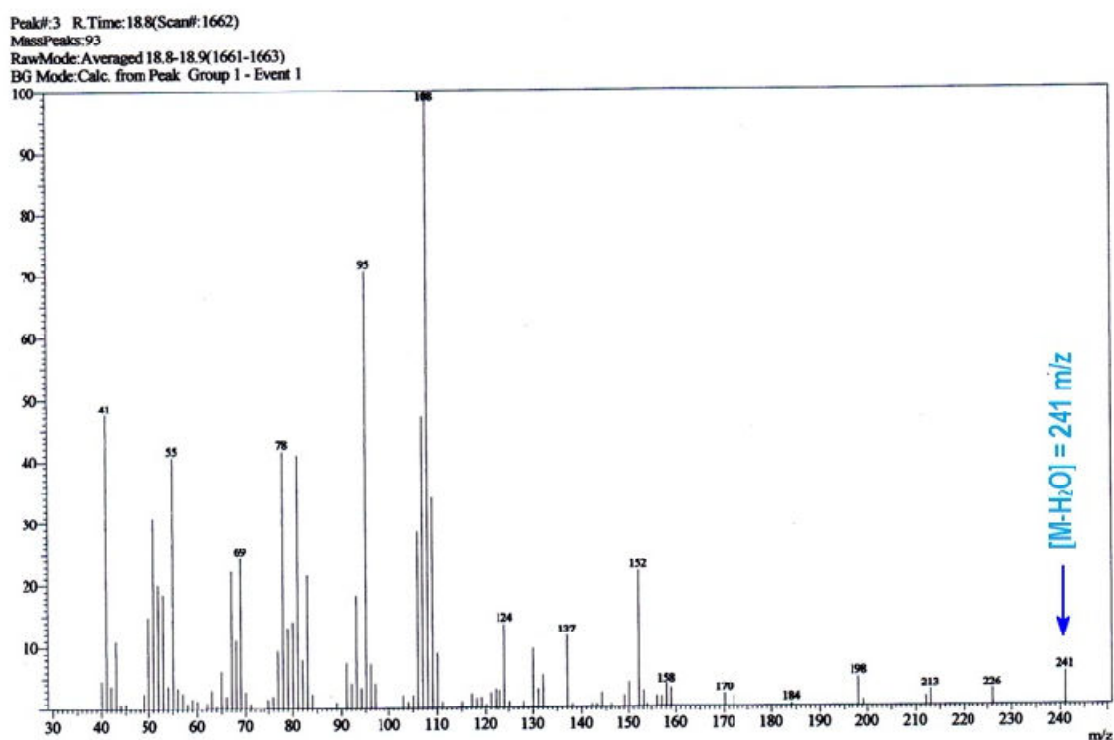
Uma análise por CG-MS foi efetuada no produto majoritário ( $P_{maj}$ ), após a separação cromatográfica por coluna. O cromatograma do  $P_{maj}$  está mostrado na figura 4.3. Este indicou um sinal majoritário com Tr de 18.8 min. Os sinais em Tr de 11.5 min e Tr de 6.5 min mostraram ser traços de aldeído e cânfora respectivamente, mediante a análise o espectro de massas.

Por outro lado, o correspondente espectro de massas do produto majoritário  $P_{maj}$  comprovou que este é um dos produtos aldólicos isoméricos (*exo-1*, **31**; *exo-2*, **31a**; *endo-1*, **31b** ou *endo-2*, **31c**), apresentando o pico  $[M-18] = 241 m/z$  (Figura 4.4) entre vários outros picos, onde propomos interpretações de fragmentações possíveis para eles na figura 4.5.

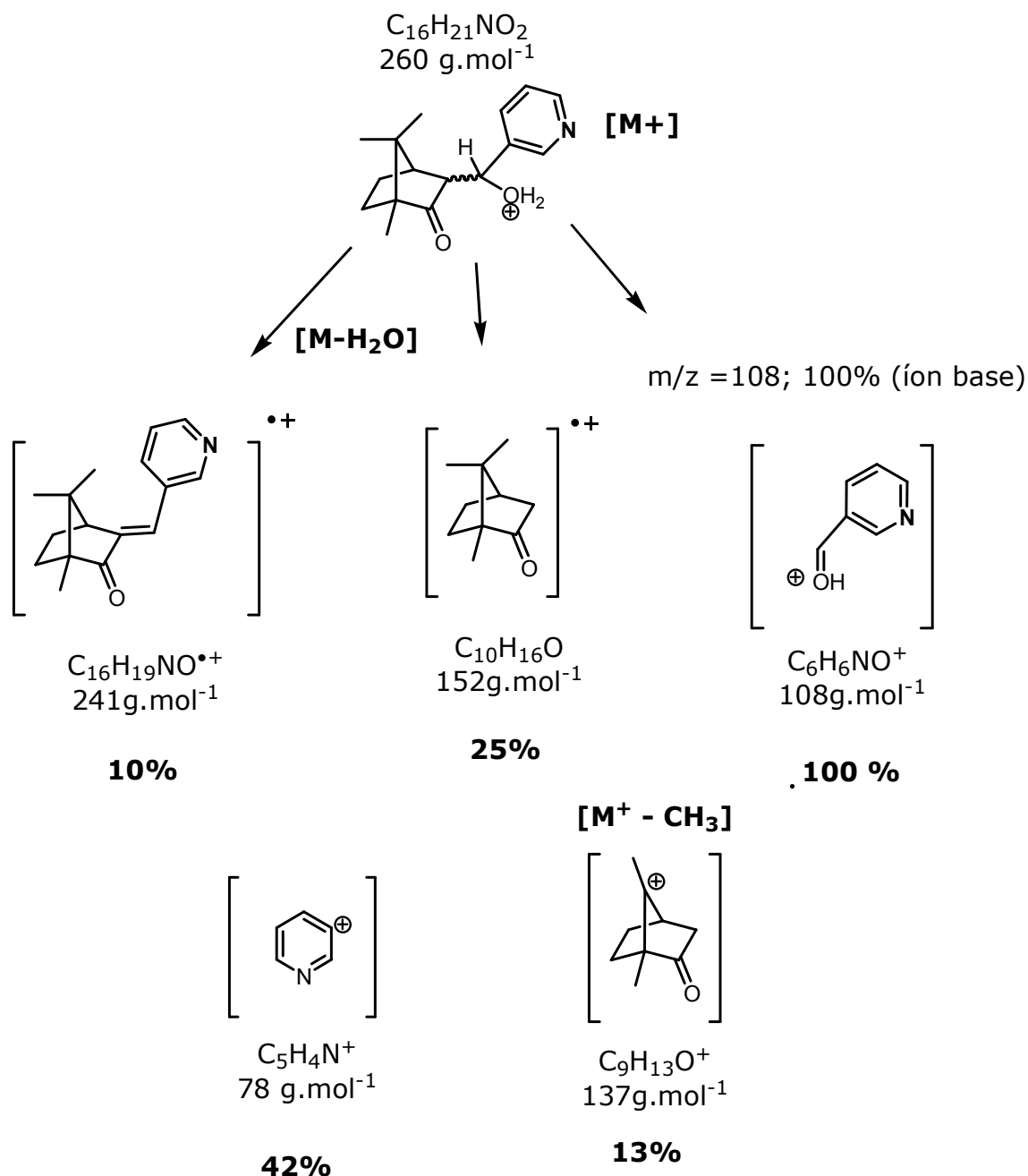




**Figura 4.3** Cromatograma (CG-MS) da reação aldólica após separação dos diastereoisômeros, Tr= 18,8min.



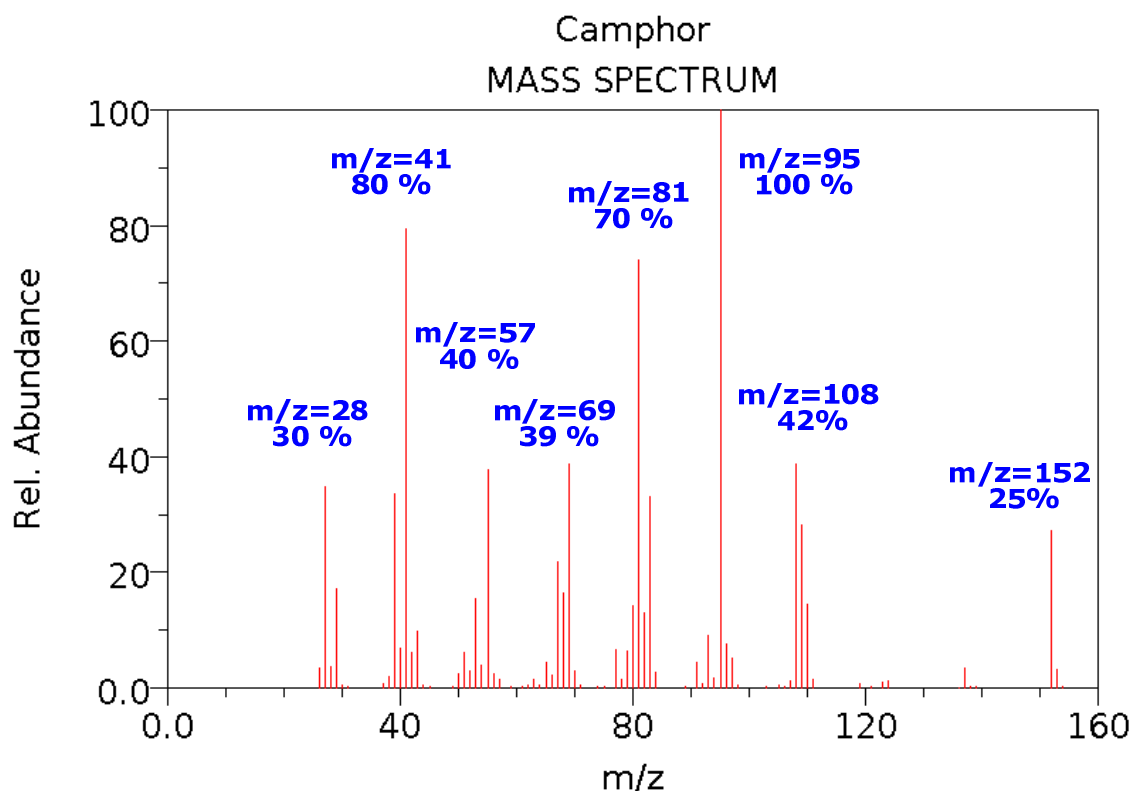
**Figura 4.4:** Espectro de massas da reação aldólica após separação dos diastereoisômeros; Produto majoritário Tr= 18,8 min.



**Figura 4.5** Espectro de massas (CG-MS). Principais fragmentos propostos neste trabalho para o produto majoritário da reação aldólica e suas respectivas abundâncias relativas.

Na figura 4.6 apresentamos o espectro de massas para a Cânfora, copiado e adaptado do site NIST.

Espectro de Massas (electron ionization, 70 e.V.)



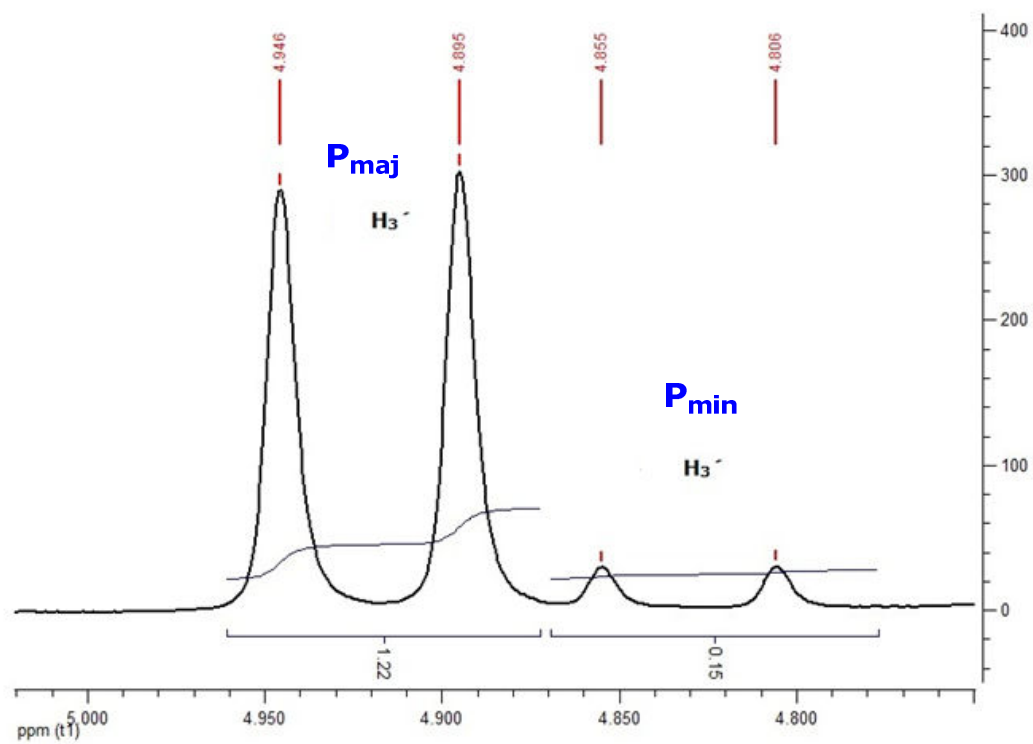
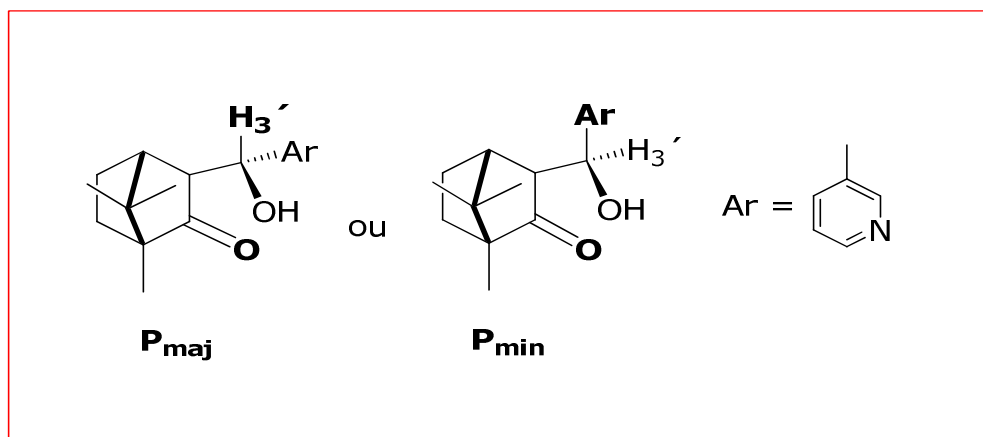
NIST Chemistry WebBook (<http://webbook.nist.gov/chemistry>)

**Figura 4.6** Mass Spectrometry Data Center Collection (C) 2008; MS número de espectro 151971. Adaptada de: NIST <http://webbook.nist.gov/chemistry>, acessado em 4 de novembro de 2010).

Em complemento, os principais fragmentos encontrados no estudo de espectrometria de massas para o R-(+)- canfora já foram descritos. Em trabalho recente, Negri e colaboradores reinvestigaram o espectro da cânfora, em um estudo fitoquímico. Os principais fragmentos encontrados por Negri, e suas correspondentes abundâncias relativas, são:  $m/z=152$  [ $M^+$ ] (25%); ( $M^+-CH_3$ ) (5%),  $m/z=108$  (137 - COH) (45%),  $m/z=95$  (100%),  $m/z=81$  (75%) (NEGRI e ROGRIGUES, 2010). Note que alguns fragmentos intrínsecos da cânfora, são de mesma massa aos fragmentos proposto por nós (por exemplo,  $m/z=108$ ), explicando, provavelmente o porque de este ser o pico base no produto majoritário.

As análises por RMN  $^1\text{H}$ , cujas expressões estão mostradas na figura 4.7, foram conclusivas para a determinação do excesso diastereoisomérico (d.e.) desta mistura de produtos. Assim, o dubleto referente ao hidrogênio carbinólico e arílicos  $\text{H}_3'$  em **P<sub>maj</sub>** ( $\delta = 4,92 \text{ ppm}$ ) do diastereoisômero majoritário, aparecem acompanhado com sinais dos respectivos hidrogênios  $\text{H}_3'$  do diastereoisômero minoritário **P<sub>min</sub>** ( $\delta = 4,83 \text{ ppm}$ ). A integração relativa destes sinais determinou o excesso diastereoisomérico (ed=86%) como mostrada na figura 4.7. As constantes de acoplamento dos dois produtos detectados (**P<sub>maj</sub>** + **P<sub>min</sub>**) foram muito semelhantes ( $\sim 10\text{Hz}$ ).

Entretanto, a determinação da configuração absoluta do produto majoritário (**P<sub>maj</sub>**) ainda não estava totalmente determinada e será discutida adiante.

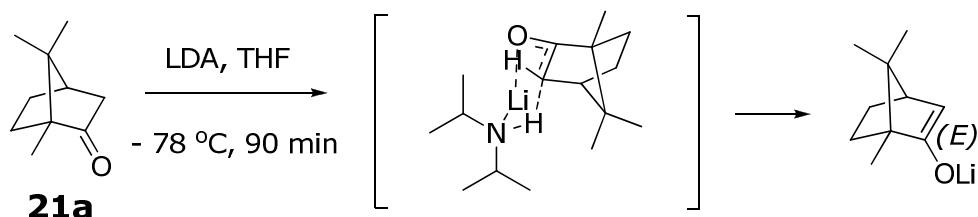


Região	Deslocamento $\delta$ (ppm)		Constante de acoplamento (Hz)
01 (majoritário)	4,946	4,895	10,2
02 (minoritário)	4,855	4,806	10,0

**Figura 4.7** Expansão do espectro de RMN  $^1\text{H}$  do aldol, ed=86%.

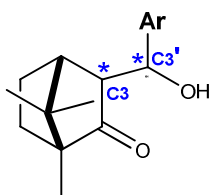
#### 4.1.1 Possibilidades Estruturais para os aldóis

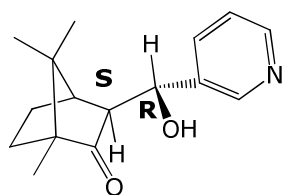
Para a R(+)-cânfora **21a**, o único enolato possível de ser formado é o de geometria *E*, uma vez que **21a** possui uma estrutura bicíclica que lhe confere rigidez conformacional, tornando impossível a formação do enolato *Z* (Esquema 4.1).



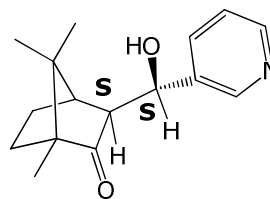
**Esquema 4.1:** Formação específica do Enolato *E*.

A reação de aldeídos piridínicos contendo faces enantiotópicas, teoricamente permite a formação de quatro produtos (**31**, **31a**, **31b** e **31c**), uma vez que dois novos centros assimétricos (asteriscos em azul) foram gerados em C<sub>3</sub> e C<sub>3</sub>' (Figura 4.8).

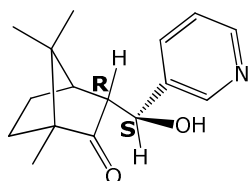




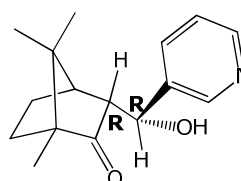
**31 (exo-1)**



**31a (exo-2)**



**31b (endo-1)**



**31c (endo-2)**

**Figura 4.8** Possível formação de quatro diastereoisômeros possíveis.

Teoricamente, quatro diastereoisômeros são possíveis de serem formados. Entretanto, conforme observamos na figura 4.7, somente dois destes isômeros foram detectados por RMN  $^1\text{H}$ , havendo sempre um grande excesso entre um deles.

Cálculos teóricos obtidos na teoria DFT, usando B3LYP/6-311++G(d,p) como nível de cálculo indicaram que o diastereoisômero mais estável é o **31 (exo-1)** (Figura 4.10).

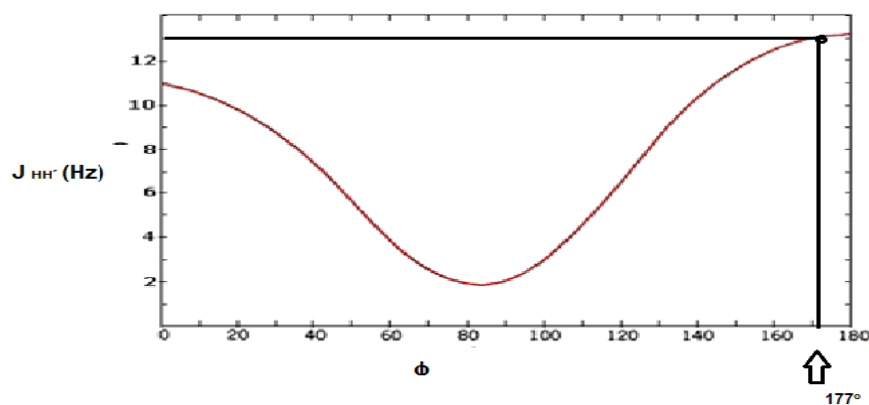
Na conformação mais estável para **31**, nós calculamos o ângulo diedral entre os átomos  $\text{H}_{26}\text{-C}_9\text{-C}_4\text{-H}_{22}$  (a numeração intrínseca do programa Gaussian2009®) igual a  $177^\circ$  que nos arremete a uma constante de acoplamento teórica de  $J = 10\text{-}12,5$  Hz, considerando o gráfico de correlação de Karplus (figura 4.9).

Este valor teórico de constante de acoplamento está de acordo com os dois possíveis produtos *exo-1* ou *exo-2* compatíveis com o valor obtido experimentalmente para o diastereoisômero majoritário

( $J = 10,2$  Hz), o que ainda não define a estrutura majoritária ser realmente a **31** ou **31a** (*exo-1* ou *exo-2*).

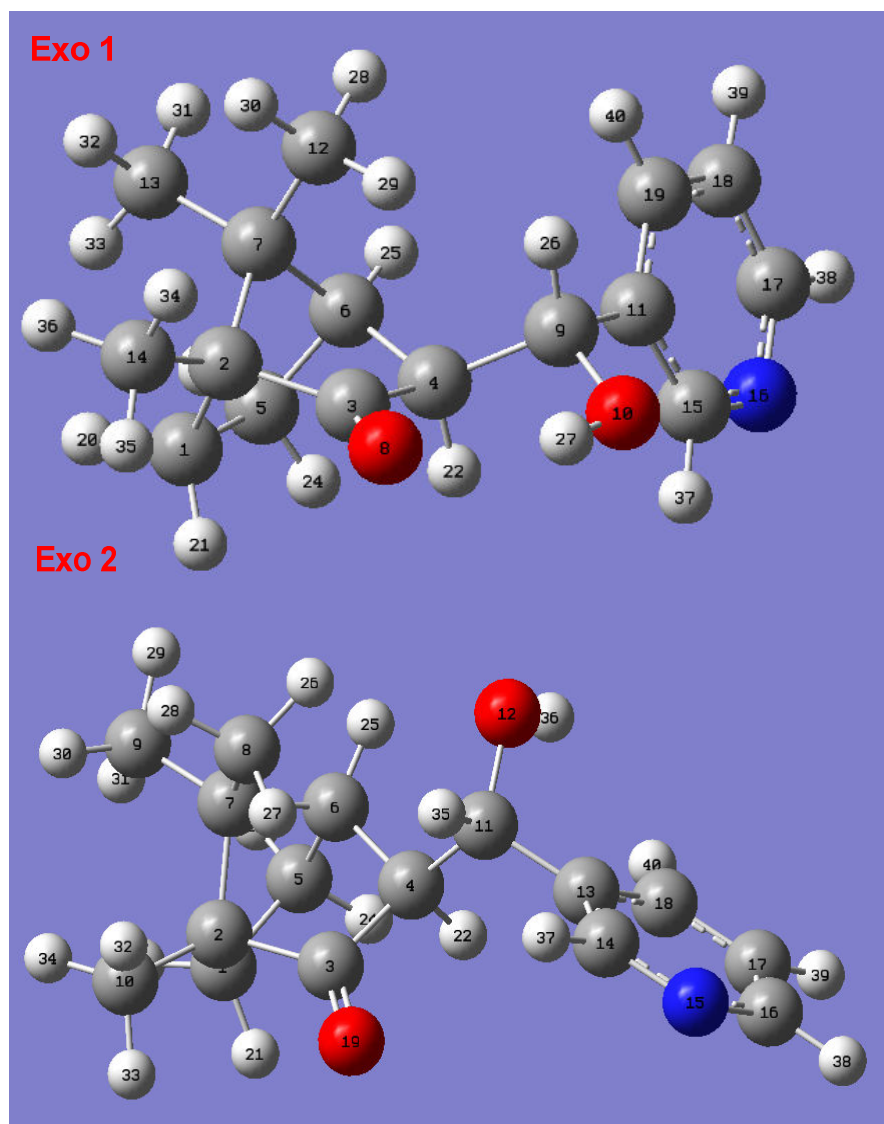
Entretanto, fica claro que entre o produto detectado ( $\mathbf{P}_{\text{maj}}$  e  $\mathbf{P}_{\text{min}}$ ) mostrados na figura 4.7, que têm  $J = 10,2$  Hz e  $10,0$  z respectivamente, não pode ser o produtos *endo-2*, pois seu valor teórico de  $J$  é muito menores que  $10$  Hz, considerando a correlação de Karplus. Note na figura 4.11 que o ângulo diedral  $\text{H}_{22}\text{-C}_4\text{-C}_{11}\text{-H}_{35}$  é de  $80^\circ$  e o  $J$  teórico  $\sim 2\text{Hz}$ , muito longe do valor experimental. Por outro lado, ainda não se pode descartar a possibilidade do  $\mathbf{P}_{\text{maj}}$  ser o *endo-1* ( $\text{H}_{22}\text{-C}_4\text{-C}_{11}\text{-H}_{35} = 7^\circ$ ,  $J_{\text{teórico}} 10\text{-}11\text{Hz}$ ).

Cabe destacar neste ponto, que observamos na figura 4.10, para a conformação de mais baixa energia calculada para **31** (*exo-1*), caracteriza-se uma ligação de hidrogênio intramolecular (FILHO *et al*, 2007) entre o oxigênio (8) e hidrogênio (27) com comprimento de  $2.03 \text{ \AA}$  o que não ocorre no mínimo conformacional de *exo-2*.

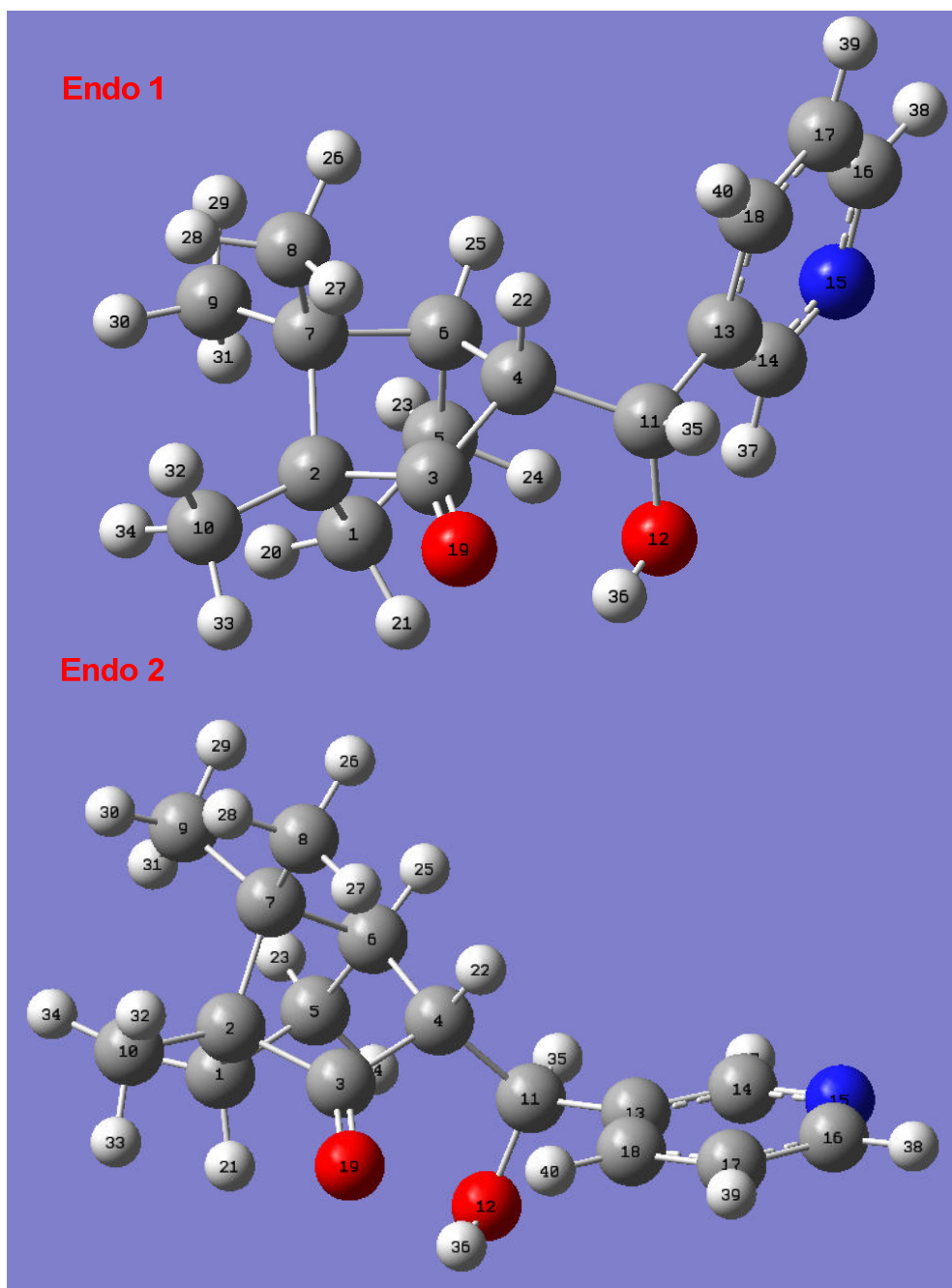


**Figura 4.9** Correlação do ângulo teórico e o valor da constante de Karplus.





**Figura 4.10** Conformações mais estáveis das estruturas *exo-1* e *exo-2* calculadas pelo programa Gaussian 2009, pela teoria DFT, no nível de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p). *Exo-1* mais estável que *Exo-2*. As numerações são arbitrariamente adicionadas pelo programa Gaussview 4.1, não tendo nenhuma relação com a numeração oficial da IUPAC.

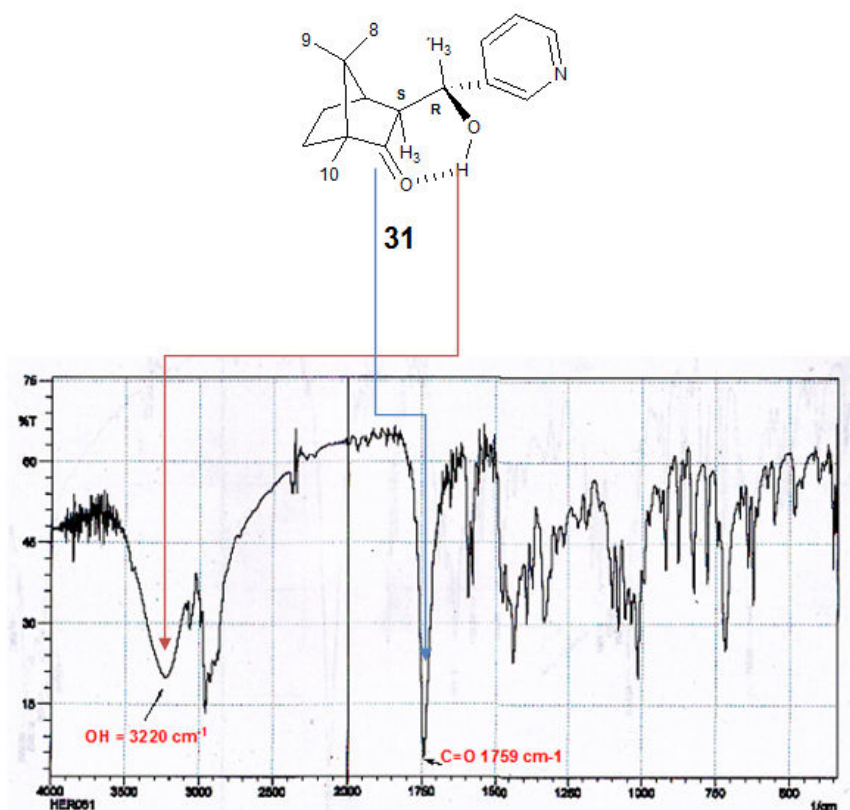


**Figura 4.11** Conformações mais estáveis das estruturas *endo-1* e *endo-2* calculadas pelo programa Gaussian 2009, pela teoria DFT, no nível de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p). *Endo-1* mais estável que *endo-2*. As numerações são arbitrariamente adicionadas pelo programa Gaussview 4.1, não tendo nenhuma relação com a numeração oficial da IUPAC.

Somando estes resultados teóricos, com análise de cromatografia em camada fina analítica (CCDA) mostrada na figura 4.2, indica-se que *exo-1* ou *endo-1* poderiam ser o **P<sub>maj</sub>** detectado, pois a menor polaridade relativa (maior Fr) do *exo-1* (**31**), (em relação

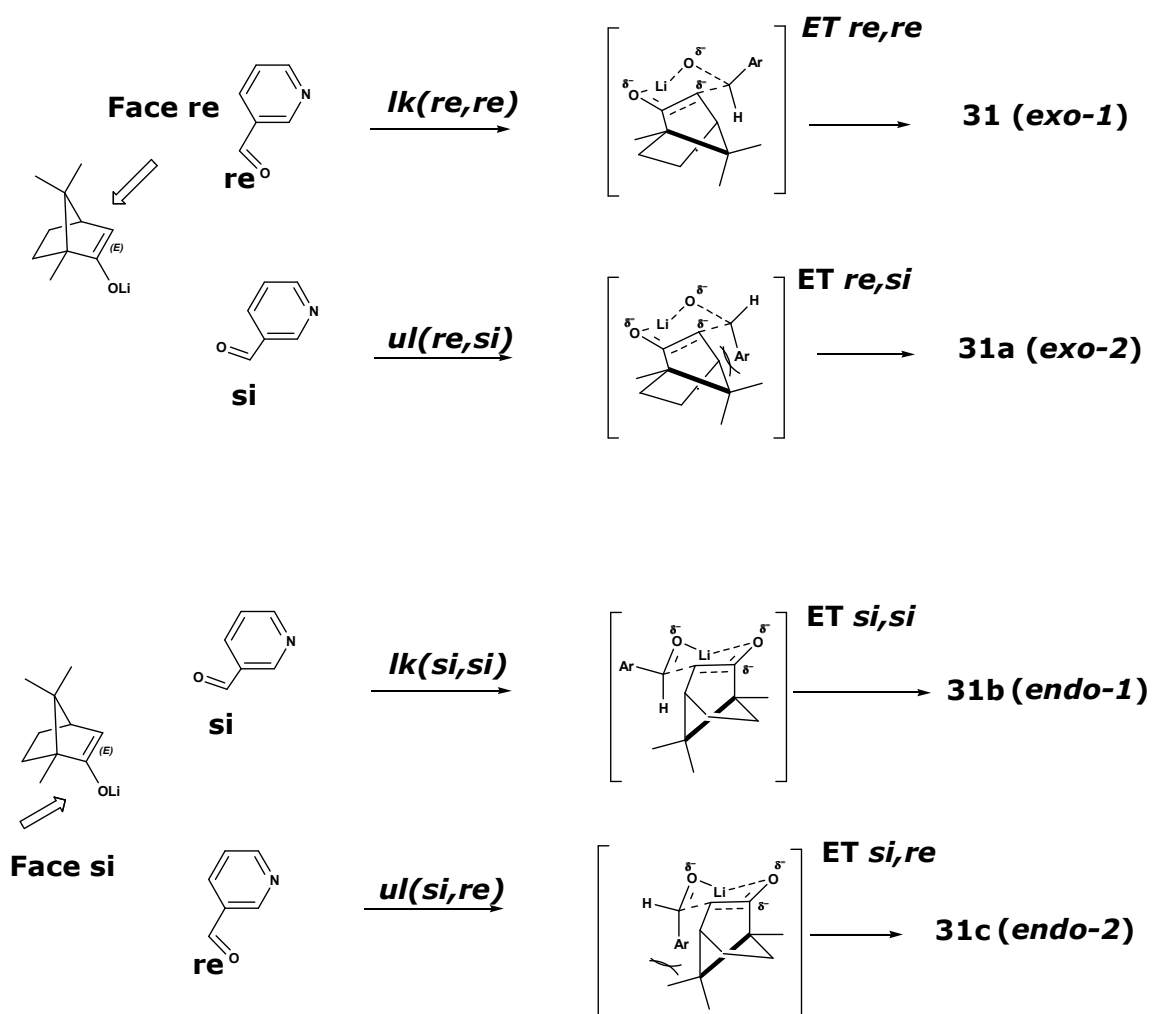
ao *exo-2*) é compatível com a formação de uma IHB (FILHO *et al*, 2007), tornando a interação do composto com a sílica menor, como explicitado na figura 4.2.

Por fim, a caracterização da IHB foi efetivada pela análise na região do infravermelho, que constatou um alargamento da banda de absorção em  $3220\text{ cm}^{-1}$ , característico de Ligação de hidrogênio intramolecular (SILVERSTEIN, 2006; FILHO *et al.*, 2007), confirmando mais ainda que nosso produto majoritário pudesse ser ou o **31** (*exo-1*) ou o **31b** (*endo-1*).



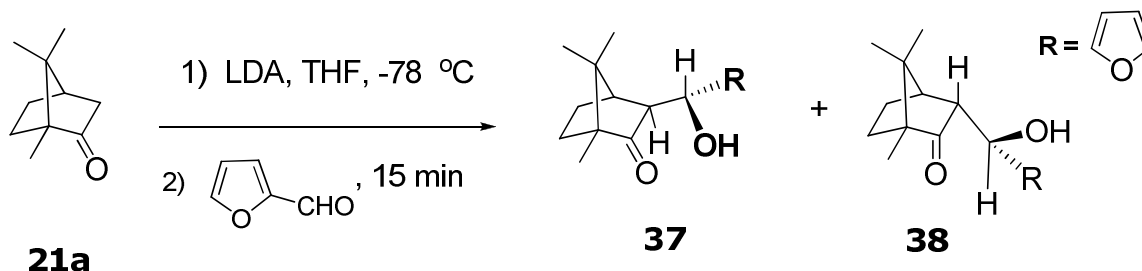
**Figura 4.12** Espectro Infravermelho do aldol **31**.

As interações face-face entre o enolato *E* com os aldeídos, podem ser do tipo "like" (*lk*, *si-si*, *re-re*) ou do tipo "unlike" (*ul*, *si-re*, *re-si*) (ELIEL & WILWLN, 1994) os possíveis estados de transição que conduziriam aos quatro distareoisômeros (figura 4.14), estão mostrados mais adiante no esquema 4.2.



**Esquema 4.2:** Estados de transição propostos para os quatro possíveis aldóis diastereoisoméricos.

Albizati e colaboradores (VAILLANCOURT *et al*, 1991) descreveram a reação do enolato da cânfora com aldeído variados. Esta reação de condensação aldólica produz predominantemente um aduto **37** (*exo*) e o aduto **38** (*endo*) como minoritário (esquema 4.3).



**Esquema 4.3:** Síntese de Albizati.

Os outros diastereoisómeros não foram detectados por análises espectroscópicas nem por análise por CLAE. Este fenômeno foi detalhadamente investigado e foi descoberto, que todos os aldeídos examinados exibiram seletividade para o aduto exo **38** (tabela 4.1).

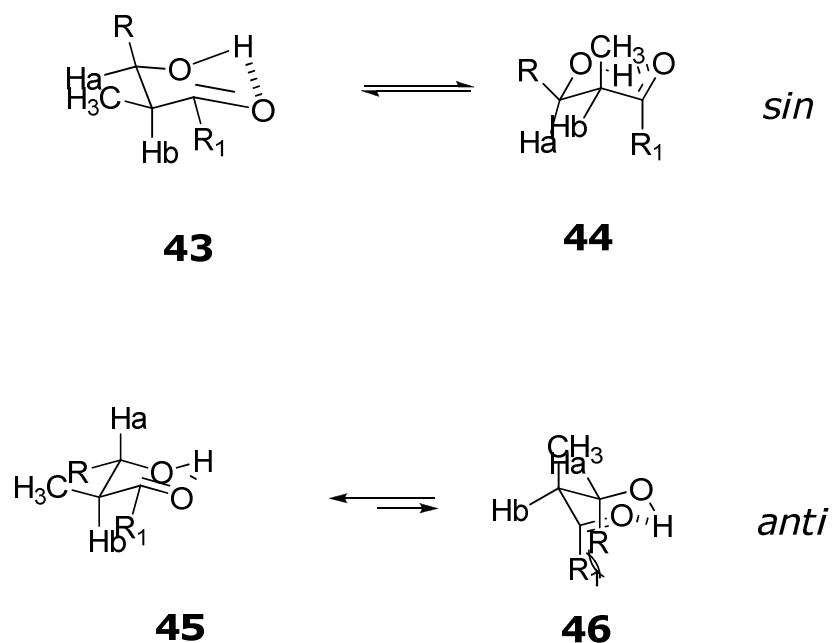
**Tabela 4.1** Razões entre os adutos 37:38: a) rendimentos referentes a mistura isomérica; b) razões determinadas por RMN  $^1\text{H}$

Entrada	Aldeído, R	rd(%) <sup>a</sup>	37:38 <sup>b</sup>
1	Me	82	3,3
2	Et	64	3,2
3	i-Pr	63	3,1
4	t-Bu	80	7,6
5	Ph	85	11,0
6	PhCH <sub>2</sub>	91	1,6
7	2-furil	89	4,4

Como podemos ver na tabela 4.1, a razão **37:38** é pouco influenciada pelo o volume do grupo alquil (entrada: 1, 2, 3) sendo a maior modificação para o anel fenílico (entrada:5).

Estes dados também sugerem que o nosso produto principal da reação aldólica, seja o **31**(exo-1) (Ar=3-piridinil).

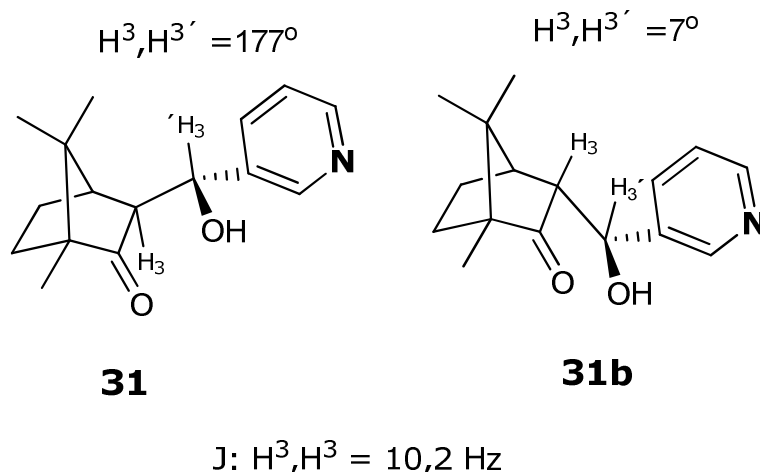




**Figura 4.14** Equilíbrio conformacional dos *sin* e *anti* aldóis.

Podemos observar que tanto para o confôrmere **43** e **44** os hidrogênios **Ha** e **Hb** estão numa relação sinclinal, resultante em uma pequena constante de acoplamento para o aduto *sin* ( $J = 0-4$  Hz).

Por outro lado, para o aduto *anti*, o equilíbrio conformacional favorece o confôrmere **45**, devido a interação 1-3-diaxial entre R e R<sub>1</sub>. Nesta conformação a relação entre Ha e Hb é antiperiplanar, resultando em uma constante de acoplamento maior ( $J = 7 - 12$  Hz). Em analogia a este relato da literatura, com as análises das constantes de acoplamento do nosso aldol principal é **31**, mas não podíamos descartar ainda totalmente a possibilidade de ser o **31b** (*endo-1*) (figura 4.15).



**Figura 4.15** Medidas de RMN  $^1\text{H}$  do **P<sub>maj</sub>** em campo de 200 MHz (ver parte experimental).

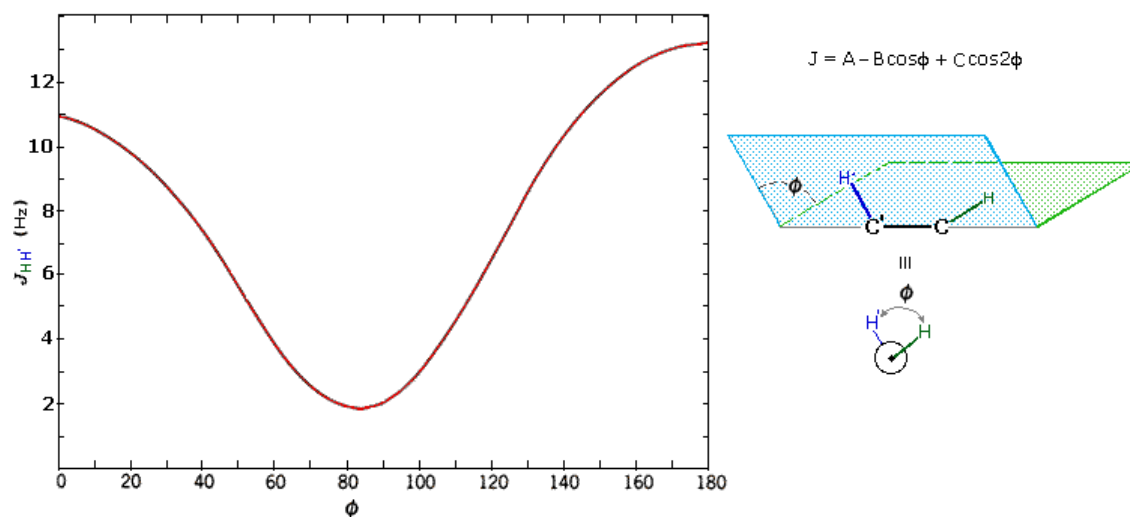
Como podemos observar na figura 4.15, o valor da constante de acoplamento para o aldol **31** ou **31b** pode ser de  $J = 10,2 \text{ Hz}$  entre  $H_3$  e  $H_3'$ . Esse valor sugere uma relação próxima ao *antiperiplanar* entre  $H_3$  e  $H_3'$  com um ângulo diedral próxima de  $177^\circ$  ou uma relação próxima ao *sinperiplanar* próxima de  $7^\circ$ . Além da distância (em número de ligações) entre os núcleos, outro fator que tem grande influência no valor de  $J$  é o ângulo  $\theta$  entre as ligações. Karplus (CONSTANTINO, 2008) demonstrou o caso dos acoplamentos entre hidrogênios vicinais, tabela 4.2, mostrando que o valor de  $J$  depende fortemente do valor do ângulo diedro entre as ligações envolvidas (Figura 4.12). Admitindo a formação de ligação de hidrogênio intramolecular, acreditamos que o diastereoisômero observado **P<sub>maj</sub>** para o aldol são o **31** (exo-1) ou **31b** (endo-1) (Figura 4.17).



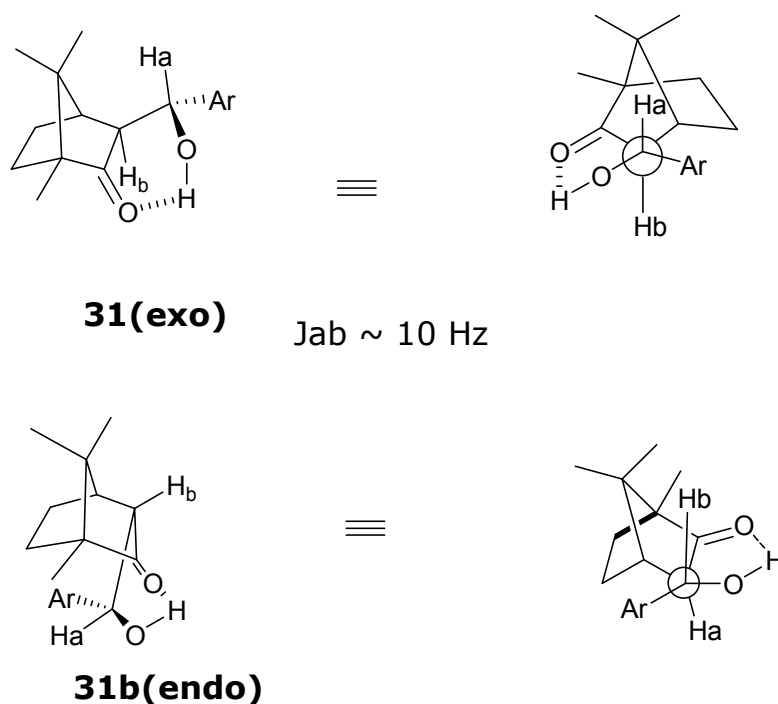
**Tabela 4.2**  $J_{vic}$  ( $J^3$ ) em Hexanéis<sup>a</sup>

Hidrogênio que se acoplam (relação entre conformações)	Símbolo	Valor(Hz)	Faixa(Hz)
Axial-axial	$J_{aa}$	10	8 a 12
Axial-equatorial	$J_{ae}$	3,9	2 a 6
Equatorial-equatorial	$J_{ee}$	2,7	2 a 5

<sup>a</sup>(CONSTANTINO, 2008)

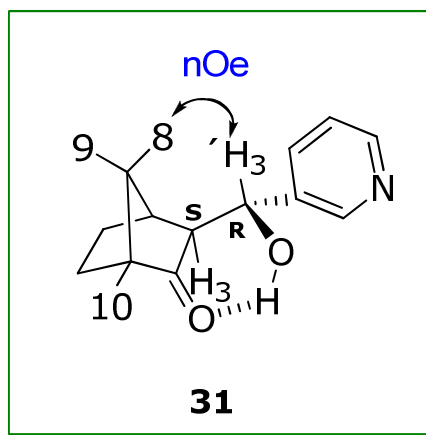


**Figura 4.16** Correlação de Karplus.(acessado em 20/08/2010: <http://www.cbs.cnrs.fr/MAJ/FORMATIONS/COURS/RMN/cours/canet1/canet1-4.html>).

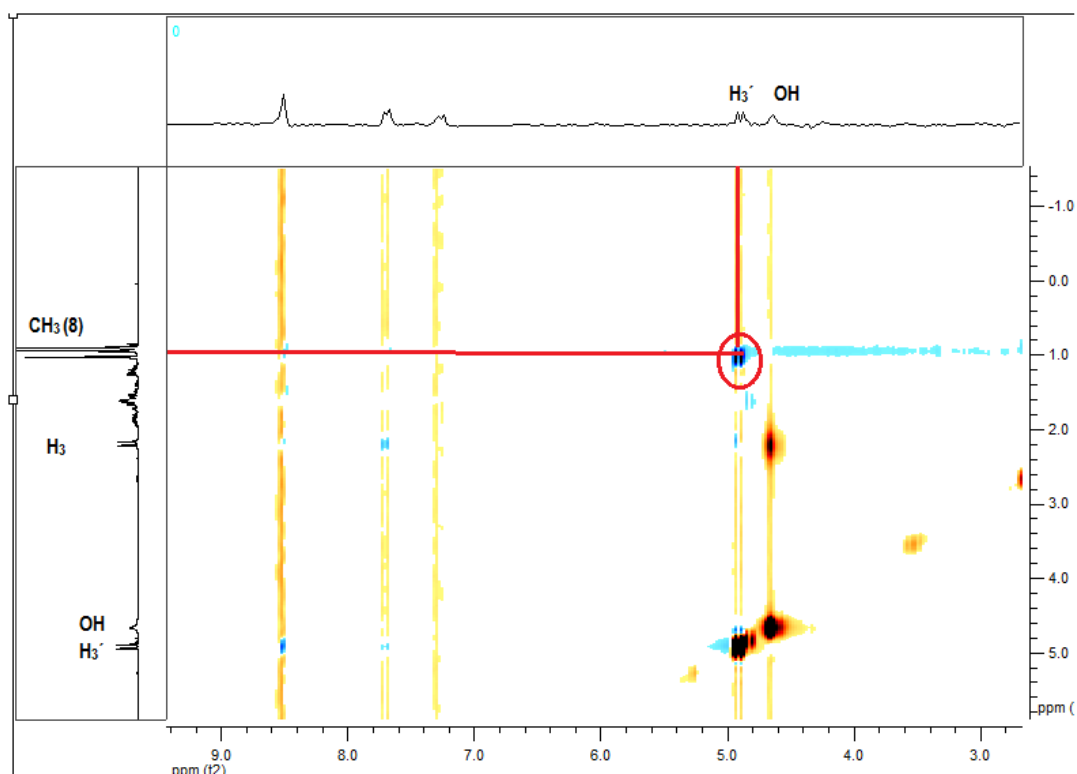


**Figura 4.17** Diastereoisômeros possíveis para serem **P<sub>maj</sub>**.

Para finalizar toda essas especulações e concluir sem nenhuma dúvida, avançamos mais a nossa análise tridimensional, observando um sinal forte entre os hidrogênios da *metila 8* e o  $H_{3'}$  (figura 4.18, **P<sub>maj</sub> 31**) no espectro de NOESY (Figura 4.19) determinou a configuração *S* no *carbono 3*. A ausência destes acoplamentos, no mesmo espectro, entre os hidrogênios do anel piridínico e as metilas, confirma a estereoquímica *R* no *carbono 3'*.



**Figura 4.18** Composto majoritário **31**.

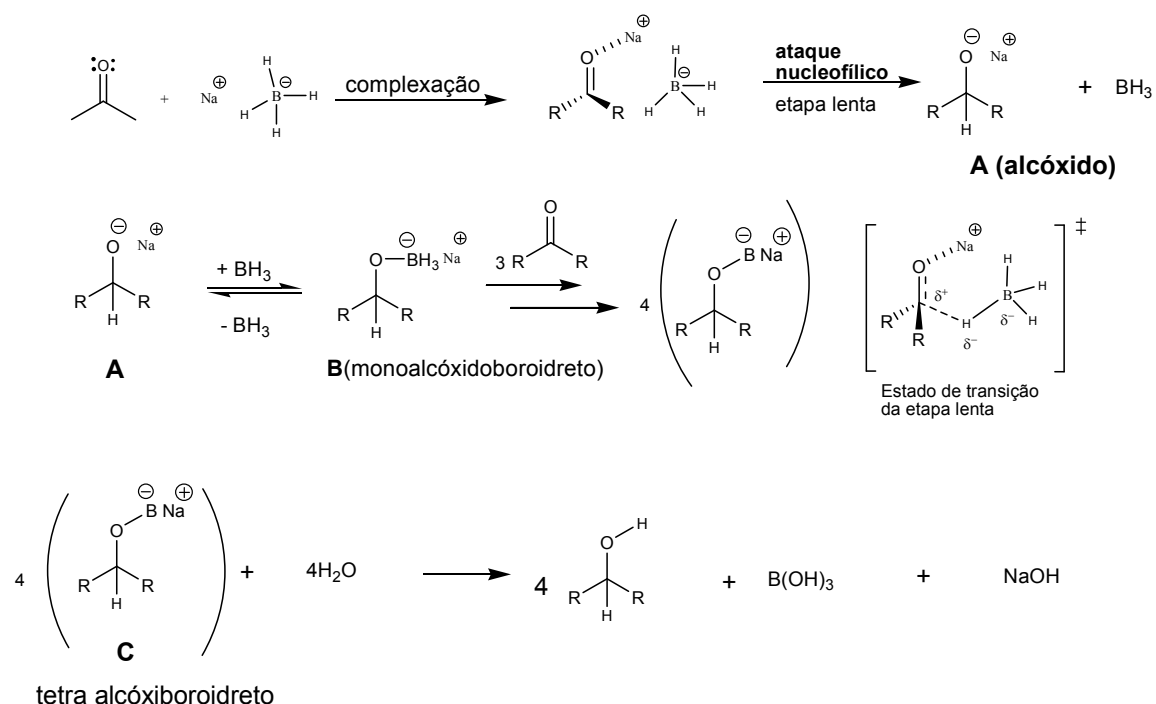


**Figura 4.19** Espectro de NOESY do produto majoritário caracterizado completamente como **31**.

## 4.2 Rota sintética da 2a

A introdução de um átomo de hidrogênio em uma ligação C=O pode ser feita mediante ataque nucleofílico de um hidreto ao carbono eletrofílico. No esquema 4.4, mostramos uma proposta de mecanismo para a redução de aldeídos e cetonas com o NaBH<sub>4</sub>.

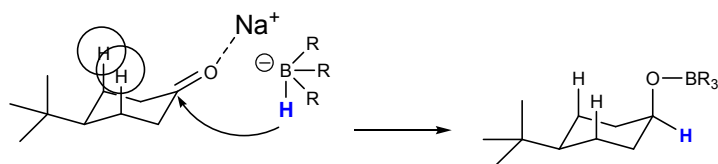
Inicialmente a complexação do oxigênio com o cátion Na<sup>+</sup> aumenta a eletrofilicidade do carbono (catálise por ácido de Lewis) e ocorre como etapa rápida antes da transferência de hidreto. Essa transferência leva à formação rápida do alcóxido **A**, seguida da formação do monoalcoxiboidreto **B**. Esse intermediário também é um agente redutor, podendo reduzir outras moléculas de R<sub>2</sub>C=O até a formar o tetralcoxiboroidreto **C**, que é solvatado (reação com o próprio solvente) ou hidrolisado pela adição de H<sub>2</sub>O ou solução saturada de NaOH, liberando o álcool (COSTA *et al*, 2003).



**Esquema 4.4:** Proposta de mecanismo da redução de carbonilas por  $\text{NaBH}_4$ .

A estereoquímica da redução por hidretos tem sido detalhadamente estudada nos derivados cicloexanóis. Alguns reagentes conduzem predominantemente a cicloexanóis com a hidroxila axial, enquanto outros levam ao isômero equatorial. Alcoóis com a hidroxila em axial são normalmente formados quando o sistema redutor é volumoso devido ao fato da aproximação equatorial ser menos impedida estericamente (Esquema 4.5).

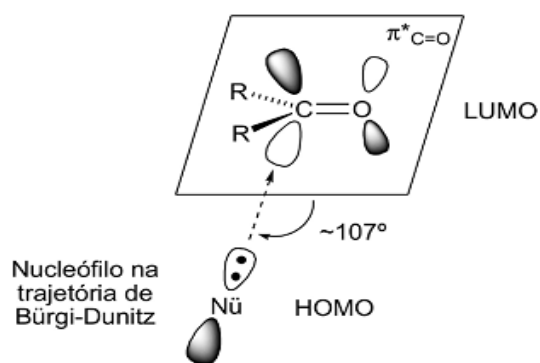
Hidretos menos impedidos conduzem preferencialmente a álcoois equatoriais (MELLÃO & VASCONCELLOS, 1996).



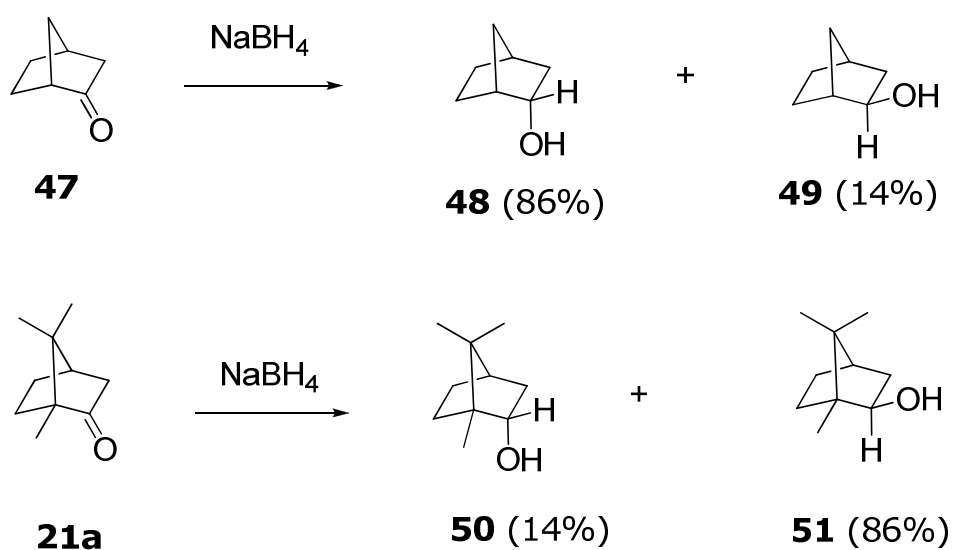
**Esquema 4.5** Reduções de cicloexanos substituídos: R = *o*-alquil.

Uma vez que a velocidade de reação depende de um choque bimolecular entre  $R_2C=O$  e o agente redutor, e sendo a reação irreversível (controle cinético), com isso, a face menos impedida estericamente reagirá mais rapidamente e levará ao produto majoritário.

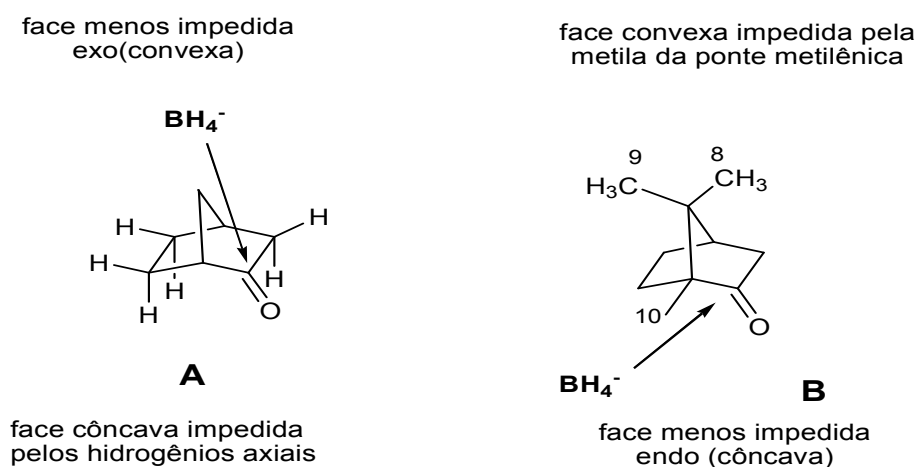
Nos sistemas bicíclicos rígidos, como em **47** ou **21a**, a estereosseletividade é fortemente influenciada pelo efeito estérico, mesmo quando hidretos pouco volumosos são utilizados. A aproximação do ânion tetraidroborato deve ocorrer ao longo da trajetória de Burgi-Dunitz (ângulo de aproximação à carbonila  $\sim 107^\circ$ ) (Esquema 4.6) (ALVES, 2010). Esse ataque pode acontecer pelo lado côncavo (ataque *endo*) ou pelo lado convexo (ataque *exo*). Dois efeitos devem ser considerados na análise desses resultados: o impedimento estérico causado pela ponte do sistema bicíclico no lado convexo desfavorece o ataque *exo*, e o impedimento estérico dos hidrogênios axiais do lado côncavo, desfavorece o ataque *endo*. No primeiro caso em **47** (Esquema 4.7), o ataque *exo* é favorecido, pois não há impedimento muito significativo pela ponte bicíclica metilênica ( $CH_2$ ). Esse ataque é favorecido em detrimento do ataque *endo*, pois, nesse último, o hidreto enfrenta impedimento estérico dos hidrogênios axiais da face côncava (**A**) (Esquema 4.7). No segundo caso em **21a**, a metila em C-8 no lado convexo da estrutura da cânfora oferece um enorme bloqueio estérico ao ataque *exo*. Mesmo sentindo as interações dos hidrogênios axiais, o ataque *endo* é amplamente favorecido (**B**) (Esquema 4.8).



**Esquema 4.6:** Trajetória de Bürgi-Dunitz.



**Esquema 4.7** Reduções diastereosseletivas do **47** e **21a**.

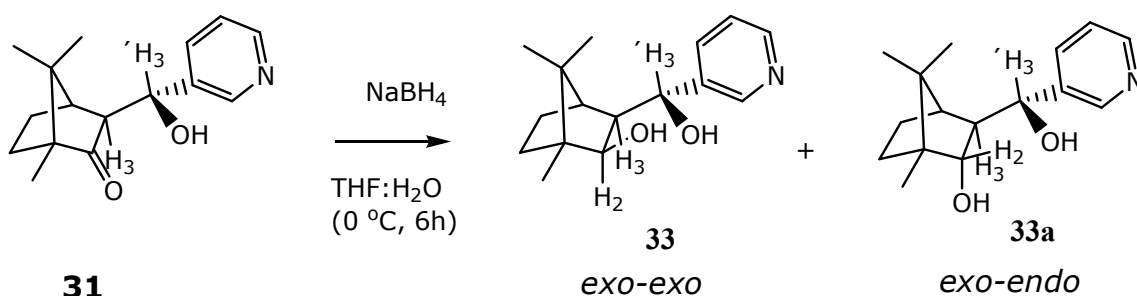


**Esquema 4.8** Face de ataque côncava e convexa.

Como já discutida na estratégia de trabalho, a rota 2 é promissora para preparação do diol **33**. Esse aldol que por sua vez, foi preparado em bons rendimentos e ótimas diastereosseletividade a partir **31** (ver discussão da rota 1)

Usamos como agente de redução o borohidreto de sódio ( $\text{NaBH}_4$ ) em condições usuais, não sendo necessária usar condições anidras, e nem atmosfera inerte. O uso de  $\text{LiAlH}_4$  aumentaria substancialmente o custo operacional da reação.

Inicialmente em nosso trabalho submetemos **31** a reação de redução com  $\text{NaBH}_4$  usando uma mistura THF: $\text{H}_2\text{O}$  como solvente. As condições para o preparo do diol **33** estão representados na figura 4.20.



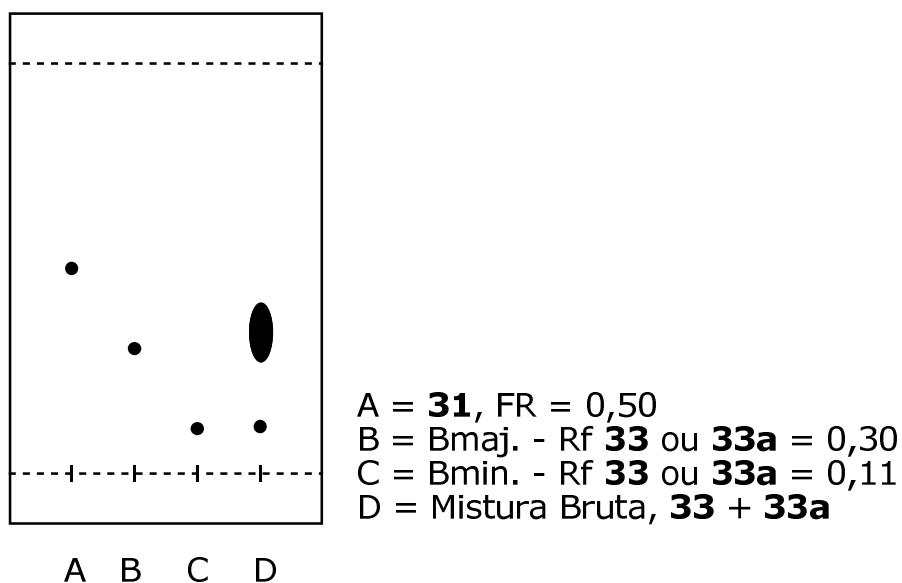
**Figura 4.20** Preparação do diol **33** e **33a**.

O isolamento reacional (ver detalhes na parte experimental) conduziu diretamente a formação de um sólido branco em 100% de rendimento (considerando a massa teórica do produto).

Inicialmente a análise por CCDA indicou o desaparecimento total do aldol **31** e o aparecimento de duas manchas, que revelam fortemente na câmara de U.V., com possibilidade de serem os dióis diastereoisoméricos **33** + **33a**.

A separação dos dois diastereoisômeros foi conseguida pelo uso de cromatografia em coluna relâmpago e os produtos separados foram reavaliados por CCDA (Figura 4.21).

Eluente, 1:1 Acetato de etila/hexano



**Figura 4.21** Análise por CCDA. eluente = Hexano/acetato de etila (1:1); A = padrão aldol **31**, B = Diastereoisômero majoritário puro; C = Diastereoisômero minoritário puro. D=produto bruto da redução do **31**.

Subsequentemente, o produto majoritário (**P<sub>maj</sub>**) da redução de **31**, após purificação por cromatografia em coluna relâmpago, foi analisado por CG-MS. Podemos notar na figura 4.22 a presença de um pico principal com  $T_r = 18.1$  min, que foi caracterizado como um dos dióis diastereoisoméricos **33** ou **33a**, mediante a sua análise no espectro de massas (figura 4.22). Todos os outros fragmentos foram característicos dos produtos. Os outros picos são relativos a co-produtos de estruturas não determinadas.



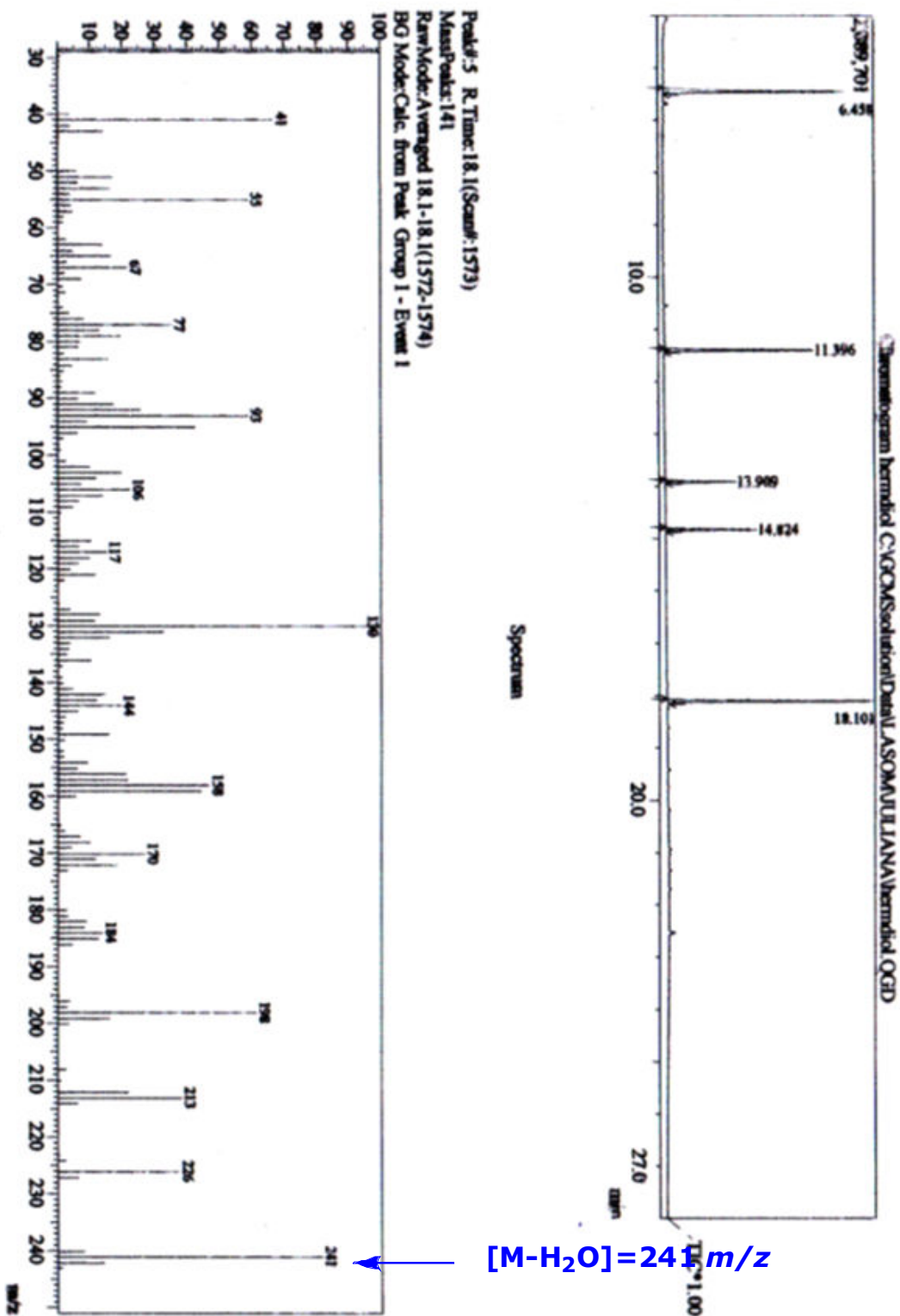
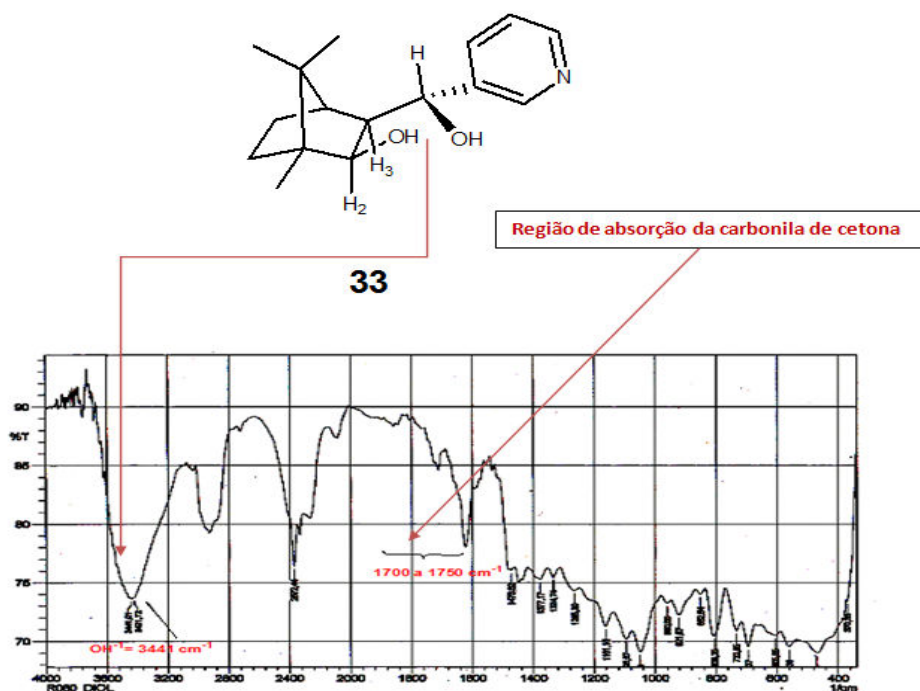


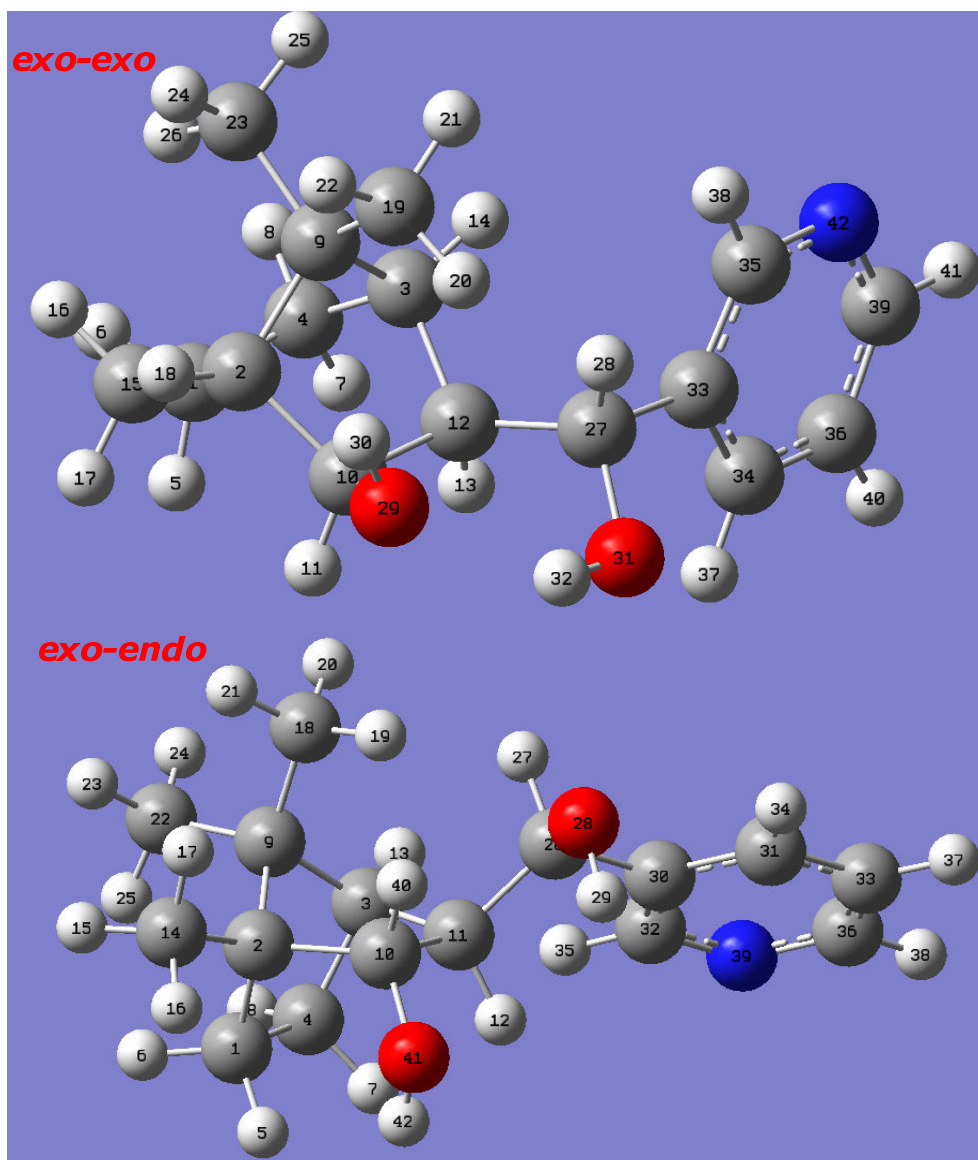
Figura 4.22 Cromatograma do  $P_{maj}$  da redução de **31**, após purificação por CC. Espectro de massas deste  $P_{maj}$ , que apresenta o sinal  $m/z=241$ , entre outros sinais bem característicos da série.

A confirmação do sucesso da reação de formação do diol **33** + **33a** pode ser comprovado pela análise de espectroscopia no infravermelho (figura 4.23), onde observamos a ausência do grupo carbonila ( $C = O$   $cm^{-1}$ ) na faixa 1700 a 1750  $cm^{-1}$  e o aparecimento de banda muito intensa e larga em 3444  $cm^{-1}$  característica dos dióis.



**Figura 4.23** Infravermelho do diol **33**.

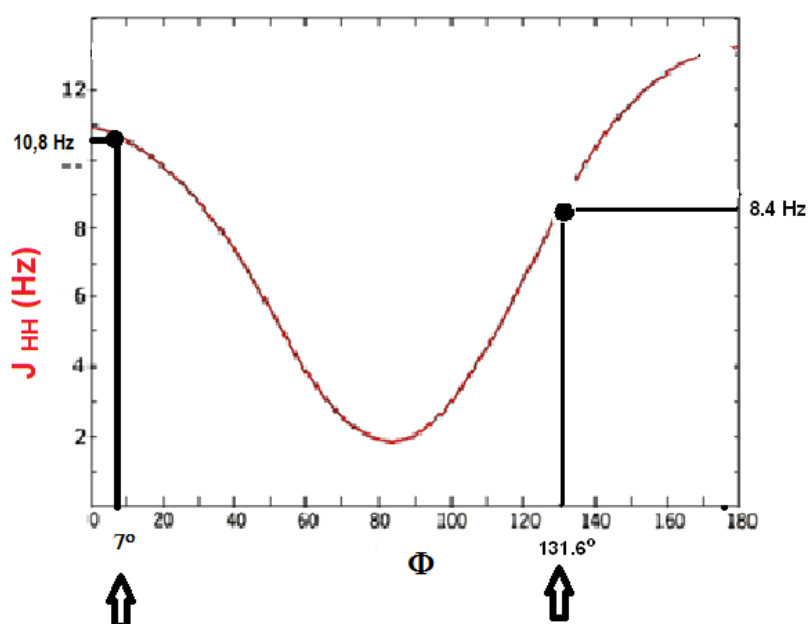
De acordo com a figura 4.20, só são possíveis a formação de dois dióis diastereoisoméricos a partir da redução aldol **31**. Semelhante ao já discutido na figura 4.10, novos estudos *in silico* em B3LYP/6-311++G(d,p) como nível de cálculo foram efetuados para os dióis *exo-exo* e para o *exo-endo* (Figura 4.24).



**Figura 4.24** Conformações mais estáveis das estruturas dos dois dióis *exo-exo* e *exo-endo* (oriundas da redução da cetona **31**, que foi separada por cromatografia em coluna) calculadas pelo programa Gaussian 2009, pela teoria DFT, no nível de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p). A *exo-exo* é mais estável que *exo-endo*. As numerações são arbitrariamente adicionadas pelo programa GaussView 4.1., não tendo nenhuma relação com a numeração oficial da IUPAC.

A estrutura que apresentou ser a mais estável foi *exo-exo*, que apresenta um ângulo diedral entre os átomos  $H_{11}-C_{10}-C_{12}-H_{13}$  igual  $7^\circ$ , o que corresponderia a uma constante de acoplamento  $J = 10,8$  Hz; e a correlação *exo-endo* dos átomos  $H_{12}-C_{11}-C_{10}-H_{40}$  dando um ângulo

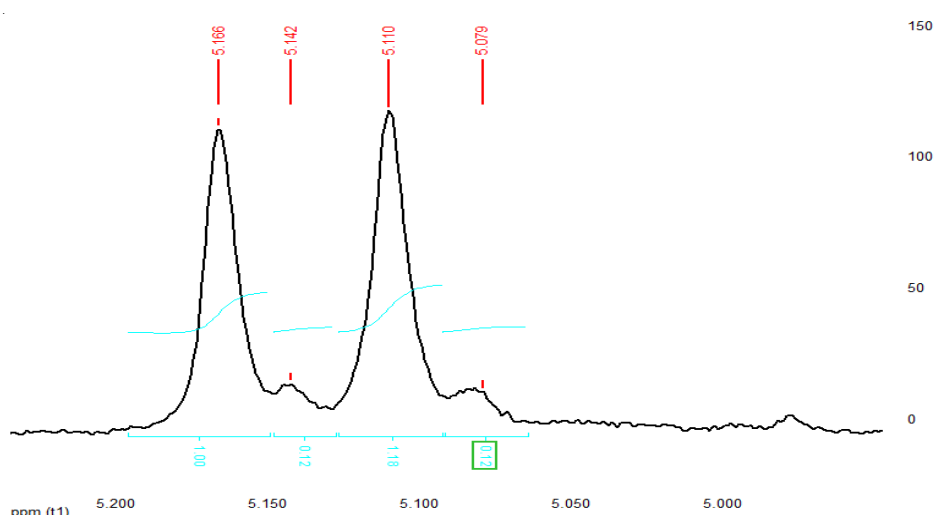
diedro de  $131.6^\circ$ , o que corresponderia a uma constante de acoplamento,  $J=8.4$  Hz, conforme a figura 4.25.



**Figura 4.25** Relação ângulo diedro  $H_{11}-C_{10}-C_{12}-H_{13}$  (*exo-exo*) =  $7^\circ$  e  $H_{12}-C_{11}-C_{10}-H_{40}$  (*exo-endo*) =  $131.6^\circ$  com a constante de Karplus

O valor experimental obtido de  $J = 11,2$  Hz do acoplamento entre  $H_2$  e  $H_3$  em  $\delta=5,14$  ppm está muito mais próximo de 10.8 Hz que de 8.4 Hz, não deixando dúvida que a relação entre  $H_2/H_3$  ser a *cis* (próximo a *sinperiplanar*) e o produto majoritário (**P<sub>maj</sub>**) foi assinalado como sendo o **33**.

O valor da diastereosseletividade de **33 P<sub>maj</sub>** / **33a P<sub>min</sub>** foi medida pela integração relativa entre os hidrogênios correspondentes a **H<sub>3</sub>'** do diastereoisômero majoritário com o **H<sub>3</sub>'** do diastereoisômero minoritário ( $\delta = 5,14$  ppm e 5,11 ppm, respectivamente, 88,2:11,8, ed= 76,4%) na figura 4.26.

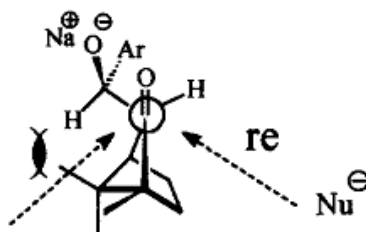


**Figura 4.26** Espectro de expansão do diol majoritário e minoritário da redução de **31**.

A estrutura *exo-exo* apresentou um comprimento de ligação em  $2,0 \text{ \AA}$  entre  $H_{32}$  e  $O_{29}$  característica de uma ligação de hidrogênio intramolecular (IHB), e conseqüentemente um alargamento na banda de absorção no infravermelho observado no espectro 6.22 (ver parte experimental). Por outro lado, a distância entre os átomos  $H_{29}$  e  $O_{41}$  mostrou ser  $> 3,0 \text{ \AA}$ , o que descarta a existência de uma IHB no produto *exo-endo*.

Estas conclusões estão também coerentes com os resultados obtidos na CCDA. No diastereoisômero **33** (*cis*), há uma forte tendência de formação de ligação de hidrogênio intramolecular, diminuindo sua interação com as hidroxilas da fase estacionária (sílica). Por outro lado, o **33a** (**Bmin.**) não forma IHB, conseqüentemente interagindo mais com as hidroxilas da sílica, mediante pontes de hidrogênio intermolecular. E desta forma, a observação que **B min.** é mais polar que o **B maj.** completa todo o nosso raciocínio.

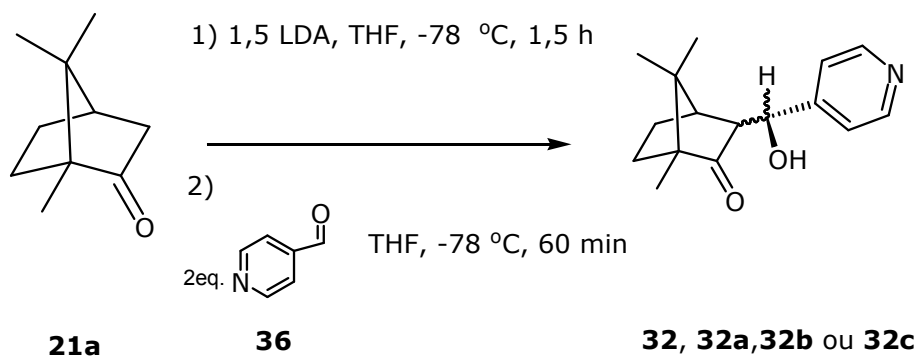
Em relato da literatura (MELLÃO e VASCONCELLOS, 1996), a seletividade observada na redução com borohidreto de sódio pode ser razoavelmente interpretado, envolvendo um ataque do íon hidreto ocorre preferencialmente pelo lado menos impedido do aldol **31** (Figura 4.27).



**Figura 4.27** Ataque do íon hidreto.

### 4.3 Estudo sintético da Rota 1b

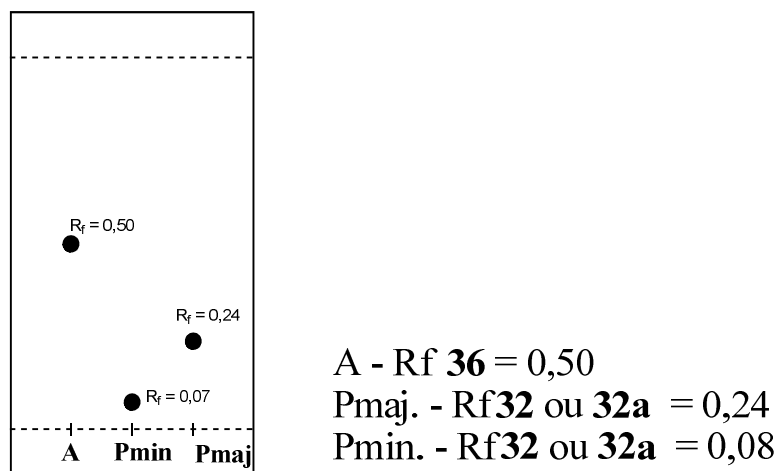
Uma vez já definida a estratégia de trabalho, e seguindo a mesma seqüência da rota 1a, nos iniciamos esta parte experimental com a propósito de preparar o aldol **32**. Desta forma, partimos da cetona **21a** a qual foi submetida à desprotonação pelo uso de uma base forte (LDA) em THF (solvente aprótico) a baixa temperatura (controle cinético), seguido do acoplamento com 4-piridinacarboxaldeído **36** (Figura 4.28).



**Figura 4.28** Resultado da síntese estereosseletiva de **32-32c**.

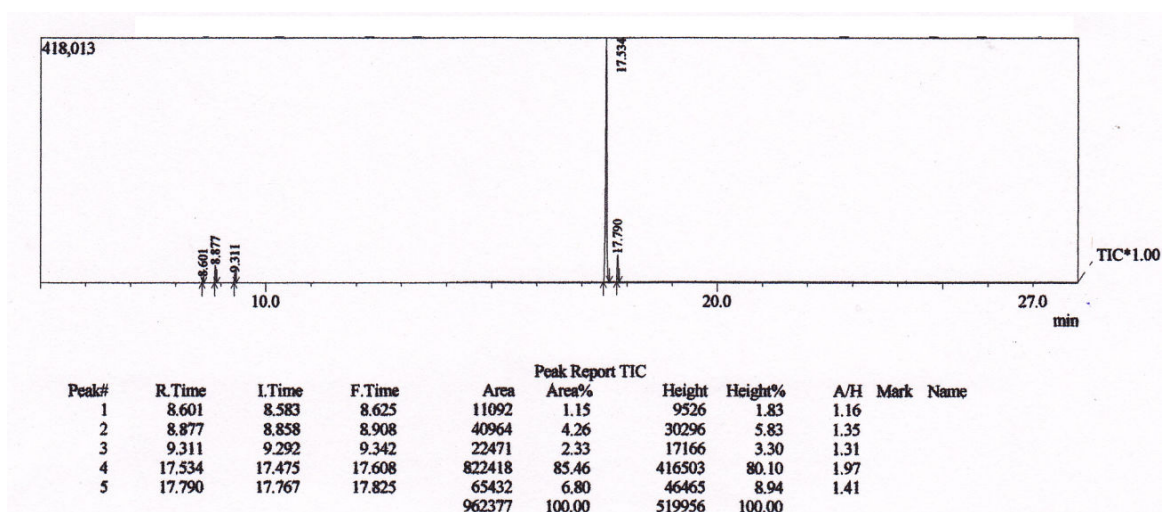
Tomando como base os resultados apresentados anteriormente, que nos levou ao completo assinalamento da configuração absoluta do aldól **31**, acreditávamos que a geometria do produto majoritário da reação entre **21a** com o aldeído **36** fosse conduzir, semelhantemente, ao produto com geometria **32**. Entretanto, discorreremos a seguir, todos os detalhes que nos fizeram assinalar inequivocamente esta configuração absoluta.

Inicialmente, a análise feita por CCDA (figura 4.29) do produto da reação do **21a** (R)-(+)-cânfora com o aldeído piridínico **36**, revelou duas manchas características da formação dos isômeros **32** e **32a**. O isômero majoritário (**P<sub>maj</sub>**) possui menor fator de retenção, enquanto o isômero minoritário (**P<sub>min</sub>**) possui um maior fator de retenção na placa de sílica. Esta CCDA foi efetuada após a separação dos produtos diastereoisoméricos por CC relâmpago.



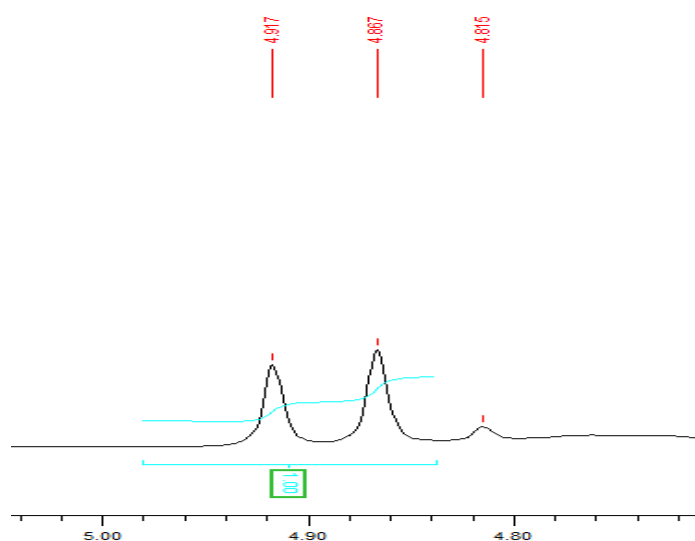
**Figura 4.29** Análise por CCDA do produto bruto da reação aldólica da R(+)-cânfora **21a**. Eluente = Hexano/acetato de etila (1:1); A = **36** padrão do aldeído piridínico; **32** ou **32a** = **P<sub>maj.</sub>**, **32** ou **32a** = **P<sub>min.</sub>**

Após esta purificação por CC, foi efetuada uma análise por CGMS do **P<sub>maj</sub>** purificado, indicando um sinal a  $T_r = 17.5$  min. figura 4.30. Os outros traços de produtos não são isômeros.



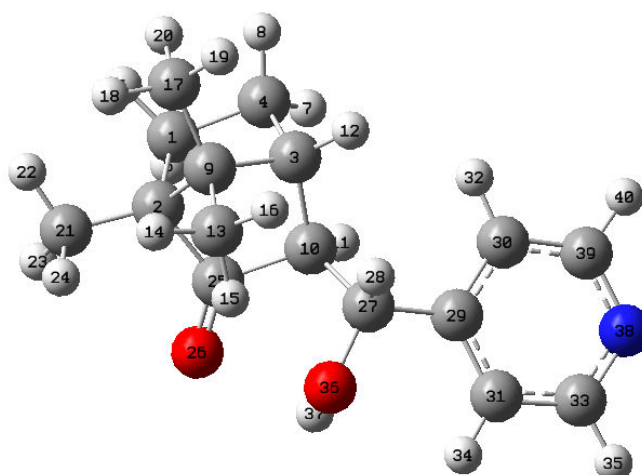
**Figura 4.30** Cromatograma da reação de formação do **32** ou **32a** (Tr=17.5 min).

Analisando a expansão feita no espectro RMN<sup>1</sup> do **P<sub>maj</sub>**, nos observamos uma constante de acoplamento experimental de  $J=10$  Hz em  $\delta = 4,89$  ppm (figura 4.31). Semelhantemente ao discutido na rota 1a, este valor em Hz está razoavelmente condizente com a geometria calculada para o diedro  $H_{28}-C_{27}-C_{10}-H_{11}$  de  $136.1^\circ$  (figura 4.32) se baseando no gráfico de correlação de Karplus.



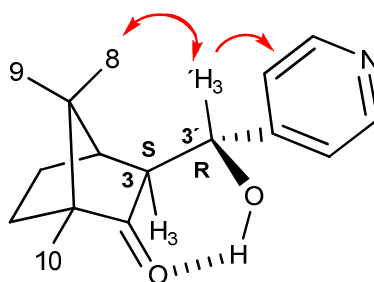
**Figura 4.31** Expansão do espectro de RMN-1H do diastereoisômero **32**.





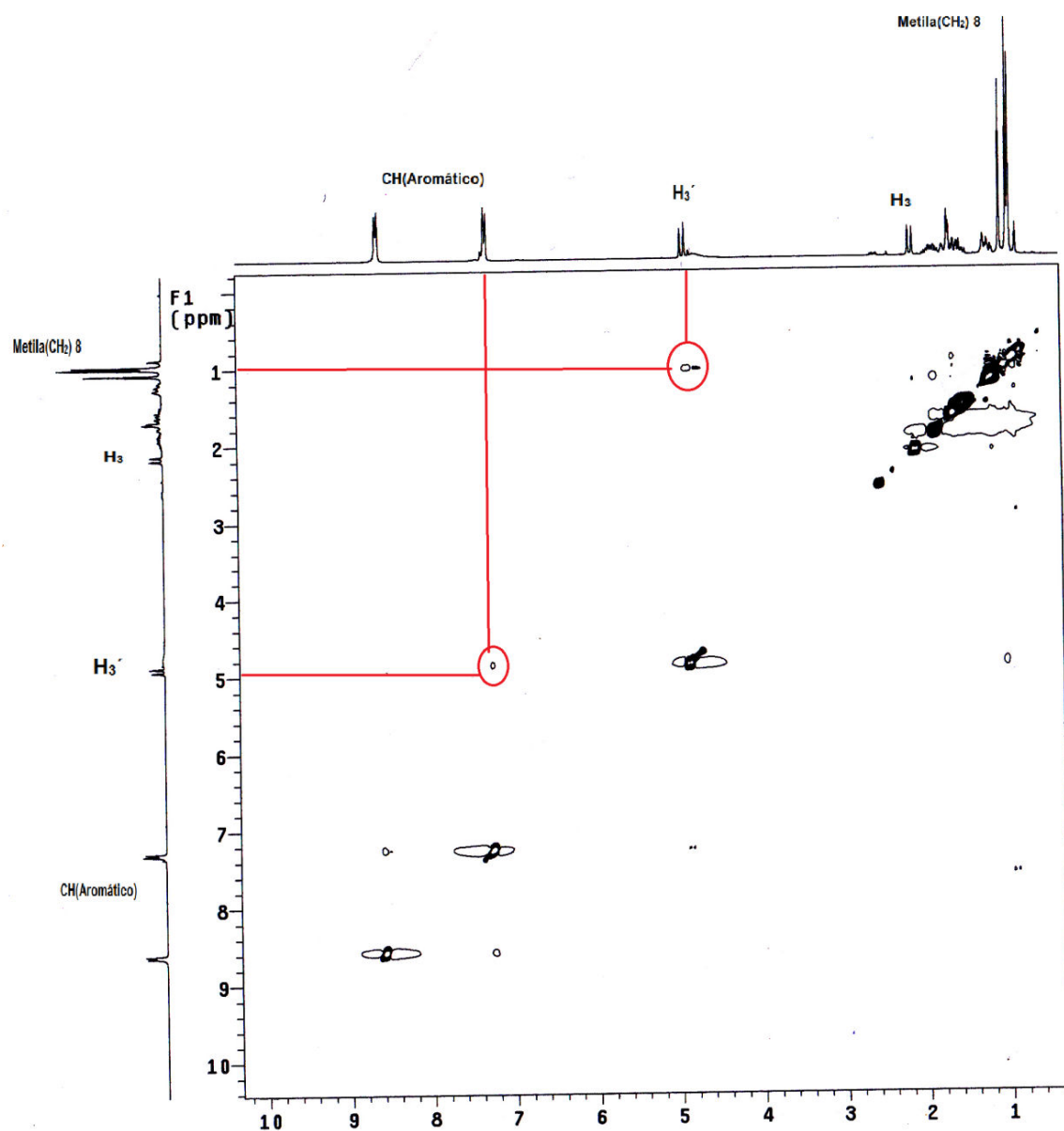
**Figura 4.32** Conformação mais estável da estrutura do aldol **32**, calculadas pelo programa Gaussian 2009, pela teoria DFT, no nível de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p).

Entretanto, novamente determinamos a geometria de um diastereoisômero majoritário na análise acurada por NOESY. No Espectro NOESY do composto **32** (figura 4.34), percebemos um sinal forte entre os hidrogênios da *metila 8* e o  $H_{3'}$  e também com os hidrogênios do anel aromático e  $H_{3'}$  (e espectro de expansão NOESY), que culminou na determinação da configuração do carbono *3*, como sendo *S* (Figura 4.33). A ausência destes acoplamentos, no mesmo espectro, entre os hidrogênios do anel piridínico e as metilas, confirma a estereoquímica *R* no *carbono 3'*.



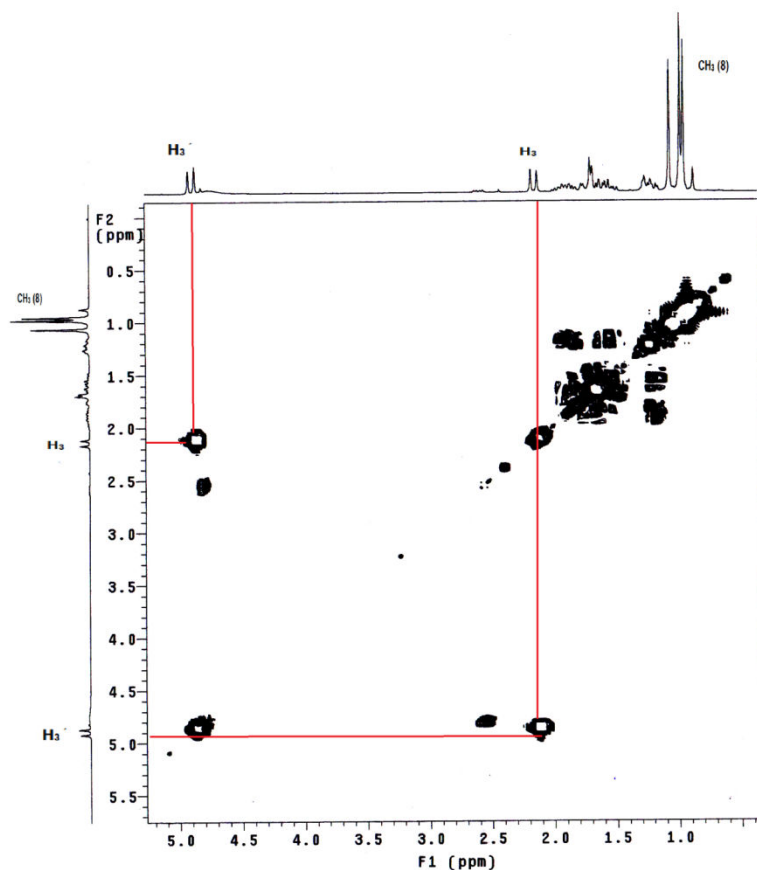
**32**

**Figura 4.33** Composto **32**.



**Figura 4.34** Expansão espectro de NOESY do composto **32**.

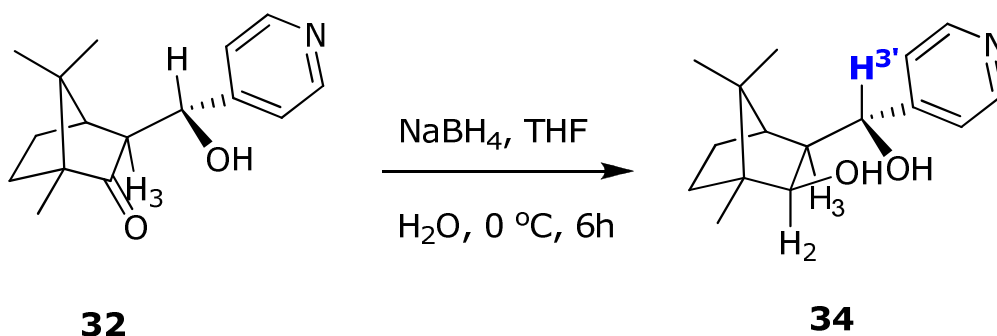
E ainda, examinando a expansão no espectro COSY (H,H) figura 4.35, enxergamos um sinal forte entre  $H_{3'}$  e  $H_3$ , e que conseqüentemente está ocorrendo um acoplamento entre eles, elucidando de forma clara, a forma estrutural do aldol **32**.



**Figura 4.35** Expansão do espectro COSY (H,H) do composto **32**.

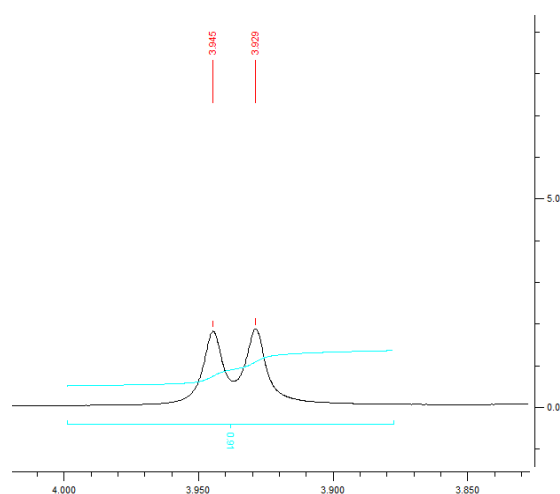
#### 4.4. Estudo sintético da Rota 2b

Para obtenção do diol **34**, submetemos **32** a reação redução com  $\text{NaBH}_4$  usando uma mistura THF: $\text{H}_2\text{O}$  como solvente. As condições para o preparo do diol **34** estão mostradas na figura 4.36.

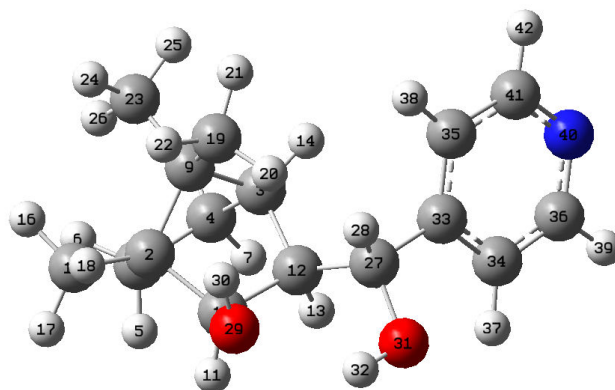


**Figura 4.36** Reação de redução do aldol **32**.

Cabe destacar, que neste único caso, a geometria do diol **34** (figura 4.38) o valor experimental da constante de acoplamento entre  $H_3$  e  $H_{3'}$  ( $J = 8$  Hz) e o valor calculado do diedro  $H_{13}-C_{12}-C_{27}-H_{28}$   $173^\circ$ , não estão muito adequados ao diastereoisômero **34**, onde esperaríamos valores experimentais um pouco maiores (10-11 Hz). Entretanto, estes tipos de variações são comuns considerando que os cálculos foram efetuados em meio gasoso e não em meio solvatado, como na grande maioria dos casos na literatura.



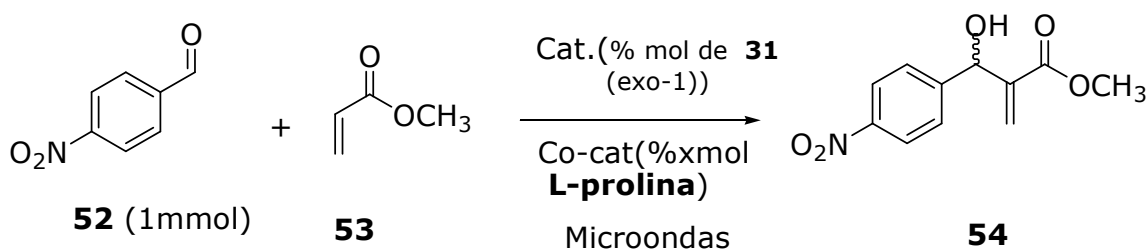
**Figura 4.37** Expansão do espectro de RMN- $^1H$  do  $H_{3'}$  do diol **34**.



**Figura 4.38** Conformações mais estáveis das estruturas dos dois dióis *exo-exo* **34** (oriunda da redução da cetona **32**, que foi separada por cromatografia em coluna) calculada pelo programa Gaussian 2009, pela teoria DFT, no nível de cálculo B3LYP/6-311++G(d,p). A *exo-exo* é mais estável que *exo-endo*. As numerações são arbitrariamente adicionadas pelo programa GaussView 4.1., não tendo nenhuma relação com a numeração oficial da IUPAC.

## 4.5 Estudo Preliminar em Organocatálise

Continuando os nossos objetivos, partimos para aplicação das novas moléculas quirais sintetizadas **31**, **32**, **33** e **34**, como possíveis organocatalisadores na reação enantiosseletiva de Morita-Baylis-Hillman. E seguindo esse raciocínio, iniciamos os nossos testes com o aldol **31** (organocatalisador) na reação mostrada na figura 4.39, variando alguns parâmetros como quantidade de catalisador, co-catalisador, solvente e temperatura. Os resultados estão mostrados na tabela 4.3.



**Figura 4.39** Reação Enantiosseletiva de Morita-Baylis-Hillman do *p*-nitrobenzaldeído com o acrilato de metila.

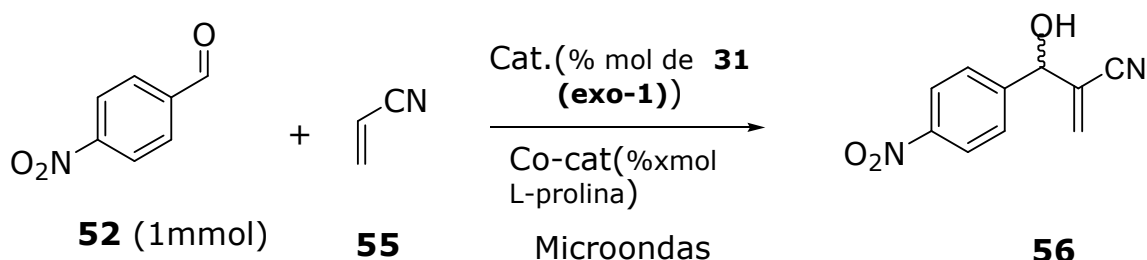
**Tabela 4.3** Tabela de resultados da reação enantiosseletiva de Morita-Baylis-Hillman do *p*-nitrobenzaldeído com o acrilato de metila

Entrada	Cat. (%mol)	Co-cat (%ymol)	Solvente (CH <sub>3</sub> CN)	Co-solvente	T(°C)	Tempo	Rend. (%)
01	0,1	-	-	-	50	1h	NR
02	0,1	-	-	-	100	1h	NR
03	0,1	-	1mL	-	50	1h	NR
04	0,1	-	1mL	-	100	1h	NR
05	0,3	-	1mL	-	50	1h	NR
06	0,3	-	1mL	-	100	1h	NR
07	0,1	-	1mL	1mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
08	0,1	-	1mL	1mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
09	0,1	-	1mL	2mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
10	0,1	-	1mL	2mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR

11	0,1	-	1mL	3mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
13	0,1	-	1mL	3mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
14	0,1	-	1mL	4mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
15	0,1	-	1mL	4mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
16	0,1	-	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
17	0,1	-	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
18	0,1	0,1	1mL	-	50	1h	NR
18	0,1	0,1	1mL	-	100	1h	NR
19	0,3	0,1	1mL	-	50	1h	NR
20	0,3	0,3	1mL	-	100	1h	NR
21	0,3	0,3	1mL	-	50	1h	NR
22	0,5	0,3	1mL	-	50	1h	NR
22	0,5	0,3	1mL	-	100	1h	NR
23	0,1	0,1	1mL	1mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
24	0,1	0,1	1mL	1mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
25	0,1	0,1	1mL	2mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
26	0,1	0,1	1mL	2mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
27	0,1	0,1	1mL	3mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
28	0,1	0,1	1mL	3mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
29	0,1	0,1	1mL	4mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
30	0,1	0,1	1mL	4mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
31	0,1	0,1	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
32	0,1	0,1	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
33	0,3	0,1	1mL	1mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
34	0,3	0,1	1mL	1mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
35	0,3	0,1	1mL	2mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
36	0,3	0,1	1mL	2mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
37	0,3	0,1	1mL	3mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
38	0,3	0,1	1mL	3mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
39	0,3	0,1	1mL	4mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
40	0,3	0,1	1mL	4mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
41	0,3	0,1	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
42	0,3	0,1	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
43	0,3	0,3	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	50	1h	NR
44	0,3	0,3	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
45	0,5	0,3	1mL	5mL(H <sub>2</sub> O)	100	1h	NR
46*	0,1	0,1	1mL	-	0	2dias	NR

47*	0,1	0,1	1mL	-	0	10dias	NR
-----	-----	-----	-----	---	---	--------	----

\* sem microondas; NR= Nenhuma reação observada; co-catalisador= L-prolina; h = Horas



**Figura 4.40** Reação Enantiosseletiva de Morita-Baylis-Hillman do *p*-nitrobenzaldeído com o acrilonitrila.

**Tabela 4.4:** Tabela de resultados da reação enantiosseletiva de Morita-Baylis-Hillman do *p*-nitrobenzaldeído com acrilonitrila

Entrada	Cat. (%mol)	Co-cat (%ymol)	Solvente	Co-solvente	T(°C)	Tempo	Rend. (%)
01*	0,3mmol	-	-	-	0	20min	NR
02	0,3mmol	-	-	-	100	1h	NR
03	0,5mmol	-	-	-	100	1h	NR
04	0,5mmol	0,1mmol	-	-	100	1h	NR
05	0,5mmol	0,1mmol	-	-	100	1h	NR
06	0,3mmol	-	DMSO(1mL)	-	100	1h	NR
07	0,3mmol	-	DMSO(1mL)	0,1mL H <sub>2</sub> O	100	1h	NR
08	0,3mmol	-	DMSO(1mL)	0,2mL H <sub>2</sub> O	100	1h	NR
09	0,3mmol	-	DMSO(1mL)	-	100	1h	NR
10	0,3mmol	-	DMSO(2mL)	0,1mL H <sub>2</sub> O	100	1h	NR
11	0,3mmol	-	DMSO(2mL)	0,2mL H <sub>2</sub> O	100	1h	NR
13	0,3mmol	-	DMSO(2mL)	0,3mL H <sub>2</sub> O	100	1h	NR
14	0,3mmol	-	DMSO(2mL)	0,4mL H <sub>2</sub> O	100	1h	NR
15	0,3mmol	-	DMSO(2mL)	0,5mL H <sub>2</sub> O	100	1h	NR
16	0,3mmol	-	DMSO(3mL)	0,1mL H <sub>2</sub> O	100	1h	NR

\* sem microondas; NR= Nenhuma reação observada; co-catalisador= L-prolina; h = Horas.

Conforme descrito na tabela 4.3 e 4.4, empregamos a nossa molécula **31(exo-1)** como possível organocatalisador na reação de Morita-Morita-Baylis-Hillman, e perante os resultados observados não ocorreu nenhuma atividade catalítica empregando especificamente esse catalisador, mesmo variando significativamente alguns parâmetros, tais como: temperatura, solvente, co-solvente, catalisador e co-catalisador.



*Capítulo 5:*

*Conclusões e*

*Perspectivas*

## 5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVA

- ✚ Neste trabalho desenvolvemos de forma eficiente e estereosseletiva a síntese de quatro novos potenciais organocatalisadores quirais **31**, **32**, **33** e **34**, derivados da 1-R(+)-cânfora (**21a**) um reagente de baixo custo e origem natural;
- ✚ Na obtenção das moléculas **33** e **34**, foi realizada uma reação de redução das moléculas **31** e **32** com NaBH<sub>4</sub>, respectivamente, e desta forma conseguimos obter os dois dióis pela rota 2 com rendimentos acima de 90% e em altos excessos diastereoisoméricos;
- ✚ Aprofundamos, de forma inédita, estudos espectroscópicos unidimensionais e bidimensionais para esta classe de moléculas, incluindo as técnicas COSY, HETCOR e NOESY.
- ✚ Realizamos testes catalíticos preliminares para molécula **31** na reação de Morita-Baylis-Hillman com intuito de verificarmos a efetividade do catalisador como nucleófilo e termos adutos quirais. Entretanto, até o momento, não observamos poder catalítico como esperado pela nossa estratégia.
- ✚ Uma vez que desenvolvemos a síntese de novos aminoálcoois e dióis quirais, estas novas moléculas serão investigadas como ligantes em potencial para formação de catalisadores organometálicos e investigadas em outras reações assimétricas.

- ✚ Como perspectivas, pretendemos aumentar o poder catalítico destas moléculas, pela adição de grupos doadores de elétrons no anel piridínico.
- ✚ Este presente estudo abre fronteiras para o desenvolvimento da catálise assimétrica no nosso grupo de pesquisas e outros pós-graduandos já estão continuando este trabalho.

*Capítulo 6:*

*Parte Experimental*

## 6 PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 Materiais de Métodos

Neste trabalho foram utilizados aldeídos adquiridos da Aldrich®, Acros®, solventes da Tedia® e da Vetec®, onde todos continham grau de pureza adequado. A 1(+)-R cânfora foi utilizada sem purificação prévia (comercial, Aldrich chem co).

Alguns solventes utilizados para fins sintéticos e preparativos foram previamente tratados por processo descritos na literatura.

**THF** – A remoção de água foi feita mediante refluxo em Na (metálico) na presença da benzofenona como indicador com subsequente destilação a pressão normal.

**Aldeído piridínicos** - Seco com hidreto de cálcio.

A remoção dos solventes no decorrer dos processos de isolamento foi feita em rotaevaporador Fisatom.

Em todos os casos, a completa remoção de traços de solventes foi feita em sistema de alto vácuo, com pressão variando de 5 a 0,1 mmHg.

Nas cromatografias em camada fina analítica (CCDA) foram utilizadas cromatofolhas de alumínio em gel sílica 60F<sub>254</sub> (Whatman). Para as cromatografias em coluna tipo relâmpago (ou flash) foram utilizadas colunas de vidro (2x20 cm e 1x20cm) com sílica 60 de granulação 40-60 µm (silicycle) sobre pressurização média, usando pressurizador de nebulizadores comuns.

Os métodos de revelação empregados para visualização em CCDA foram luz ultravioleta (254nm) e borrifação de solução de fosfomolibdênica 7% em etanol.

Os espectros na região (IV) foram obtidos em um espectrofotômetro IR PRESTIGE-21, SHIMADZU, de feixe duplo. Os valores para as absorções foram referidos em número de onda, utilizando como unidade o centímetro recíproco (cm<sup>-1</sup>).

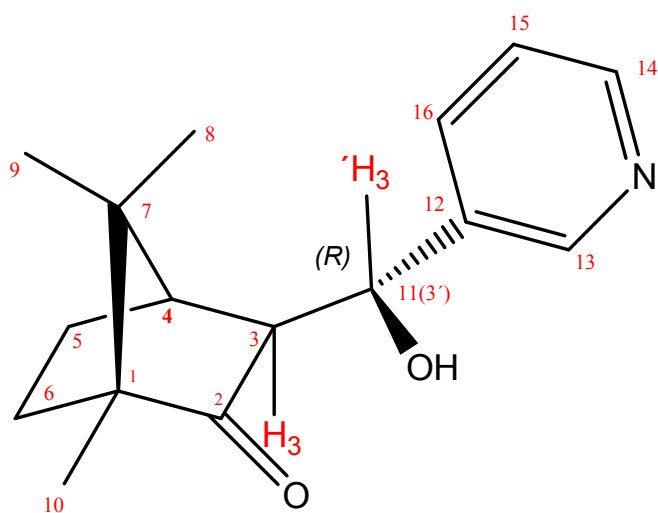
Os espectros de massa de baixa resolução por impacto de elétrons foram obtido em um aparelho de CGMS-QP2010 da SHIMADZU.

Os espectros de RMN foram obtidos de uma aparelho Varian Mercury Spectra AC 20 (200mHz para  $^1\text{H}$  e 50 mHz para  $\text{C}^{13}$ ) em clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) utilizando-se o tetrametilsilano (TMS) com referência interna. Os valores de deslocamento químico foram referidos em ppm e em relação ao TMS e as constantes de acoplamento em Hertz(Hz).

Os desdobramentos químicos referentes a cada acoplamento dos hidrogênios foram expressos da seguinte forma: singlete (s), singlete largo(sl), dubleto (d), tripleto(t), sexteto (sex), dubleto (sex), duplo dubleto (dd), duplo duplo dubleto (ddd) e multiplete (m). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram medidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais dos carbonos observados pelo uso da técnica de APT para a ressonância de 50 MHz, onde são colocados em fase "para cima" carbonos quartenários e metilenos em fase " para baixo" carbonos de metino e metila.

As medidas de rotação ótica específica foram efetuadas em um polarímetro PDA 9300 ACAPEC , sendo o caminho ótico de 0,1 dm.

## 6.2 Experimentais e Espectros



**Figura 5.1:** Aldol 31

**6.2.1** Preparação do (1R, 3S,3'R,4R) -3-[(3-Piridinil) hidroximetil-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1]heptan-2-ona (**31**)

Em um balão de 250 mL, previamente seco foi adicionado 12 ml de THF seco e adicionado LDA (2M) ao balão a -78 °C sob argônio. Uma solução de 1520 mg (10 mmol) de R-(+)-Cânfora **21a** em 6 mL de THF seco foi adicionada gota a gota (tempo de adição = 15 minutos). Após a adição, a solução foi agitada por 1,5h e em seguida foi adicionado com uma solução de 27,3 mmol de 3-piridina carboxaldeido (2,6 mL) em 20 mL de THF seco e então agitado por mais 1 hora. Após este tempo, a reação foi interrompida nesta temperatura, pela adição de 100 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. O banho refrigerante foi então retirado e a mistura de solventes (THF-H<sub>2</sub>O) foi removida sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi então ressuspenso em 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi então lavada com uma solução satura de NaCl 10% (3X25mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada no evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por Cromatografia Flash usando eluente uma mistura 5% de AcOEt:Hexano, obtendo-se um sólido (1,50g, 60%).

**CCDA** - (50% AcOEt: Hexano) -  $R_{f_{31a}} = 0,35$   $[\alpha]_D^{26} = +162$  (C = 10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

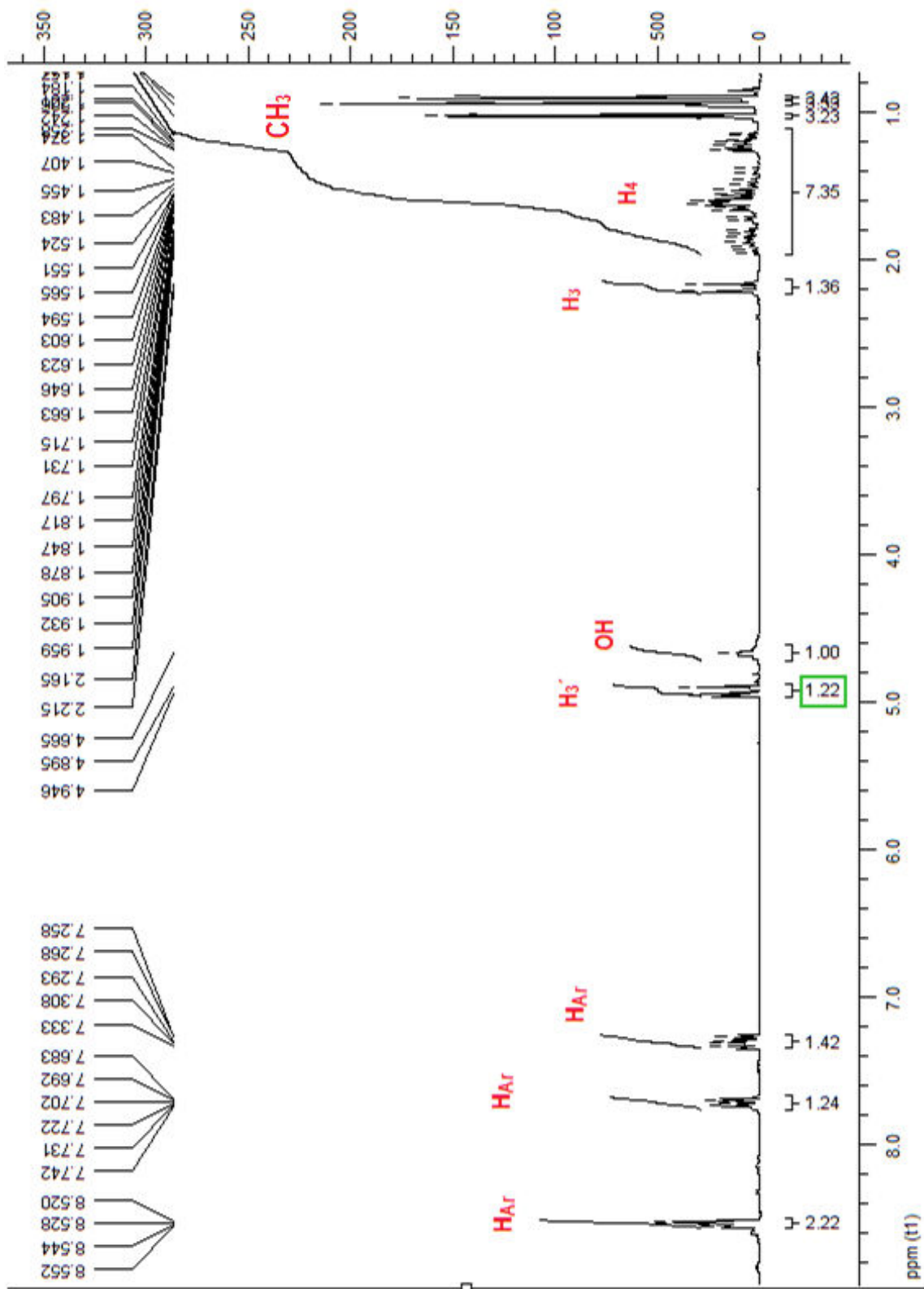
**RMN <sup>1</sup>H** - (200 MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ =ppm): 0,89(s,3H); 0,94(s,3H); 1,02(s,3H); 1,14-1,25(m, 1H); 1,37-1,95(m, 4H); 2,19(d, J=10Hz, 1H); 4,66(s, OH); 4,83(d, J=10Hz, 1H, Diast. Min.); 4,92(d, J=10Hz, 1H, Diast. Maj.); 7,25-7,33(m,1H); 7,71(dt, J=7,8Hz, 1H); 8,52(d, J=1,6Hz, 1H); 8,54(d, J=1,6Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** - APT (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz,  $\delta$  ppm): 9,09(CH<sub>3</sub>); 20,31(CH<sub>3</sub>); 22,25(CH<sub>3</sub>); 28,85(CH<sub>2</sub>); 29,19(CH<sub>2</sub>); 45,40(CH); 46,95(C); 58,39(C); 60,57(CH); 74,13(CH); 123,75(CH); 134,29(CH); 137,24(C); 148,58(CH); 149,47(CH); 222.56(C).

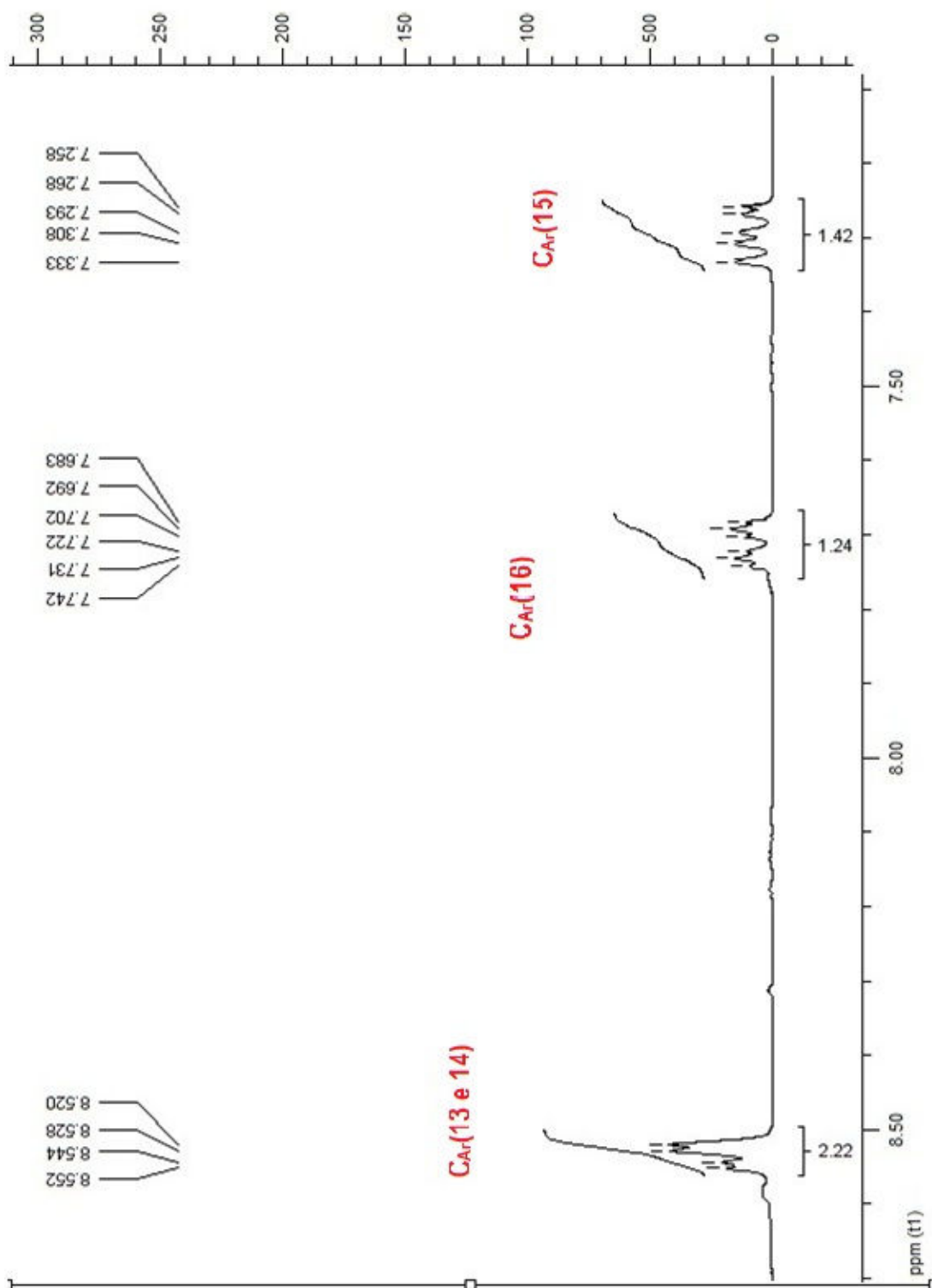
**IV (cm<sup>-1</sup>)** - 3220 (OH<sup>-1</sup>); 1759 (C=O de cetona cíclica); 1050(C-O)



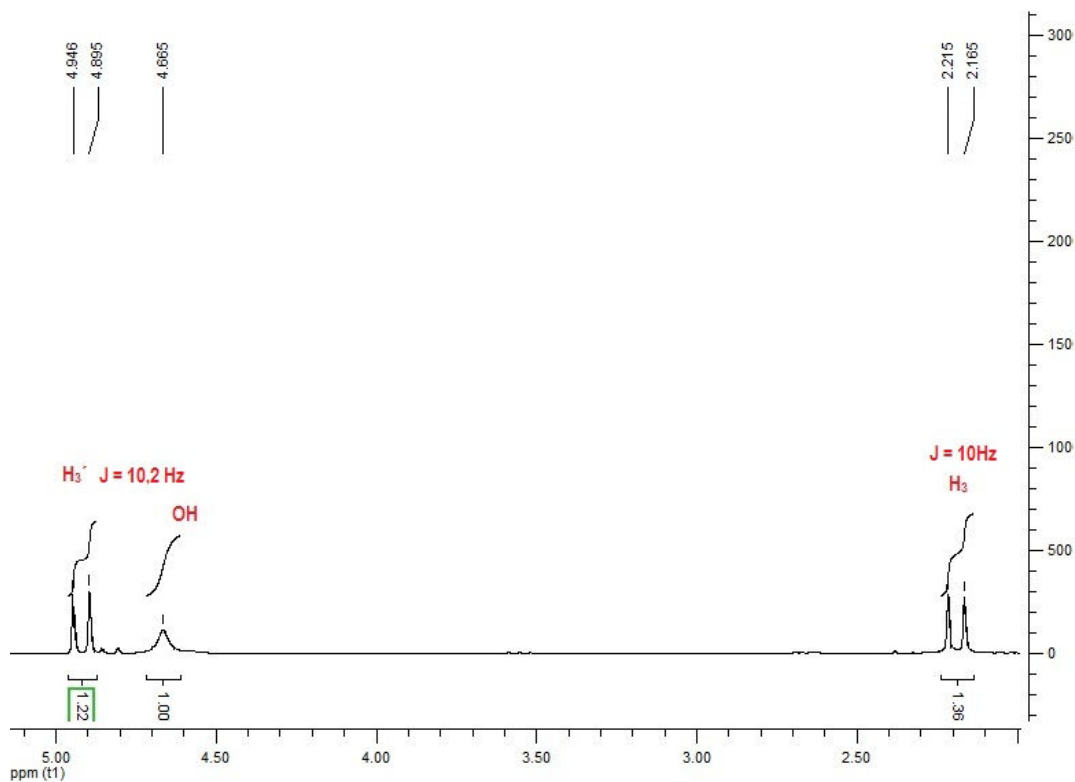
**EM-** (70 ev) m/e (%):  $M^+ - 18 = 241(3,15\%); 198(3,00\%);$   
 $152(14,70\%); 130(13,64\%); 124,15(13,88\%); 108 (100\%); 95$   
 $(40,52\%); 78(25,39).$



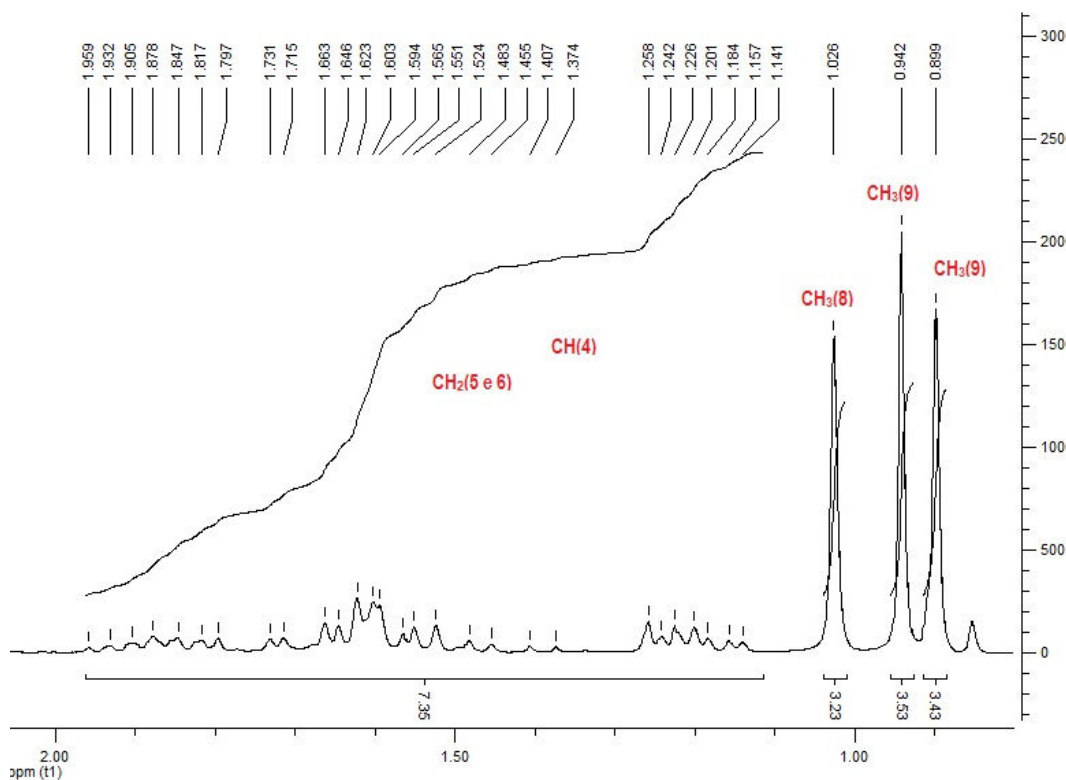
**Espectro 6.1** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) de **31**.



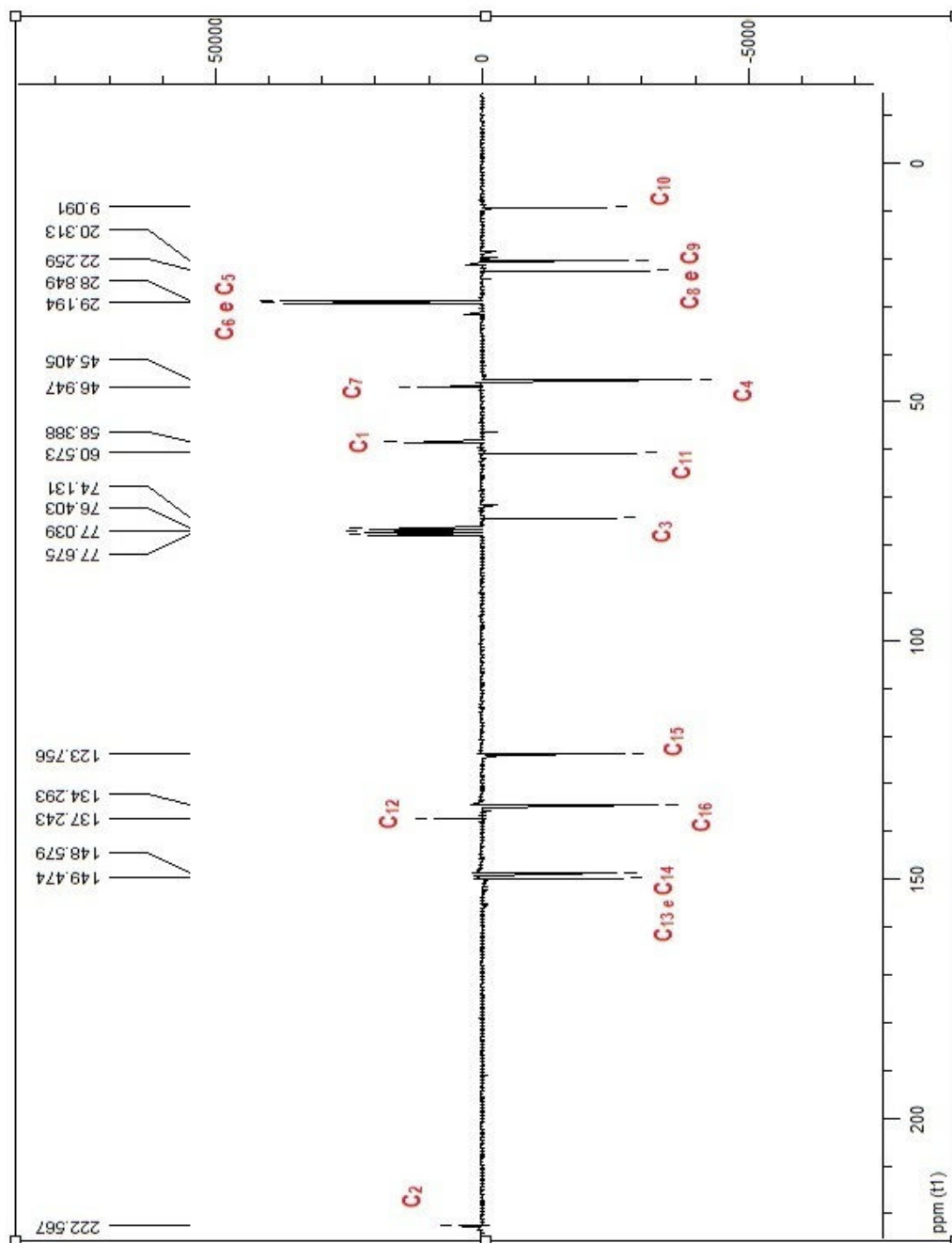
**Espectro 6.2** Expansão do Espectro RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) de **31** região de 6.00 a 8.70 ppm.



**Espectro 6.3** Expansão do Espectro RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) de **31** na região de 2.00 a 5.20 ppm.

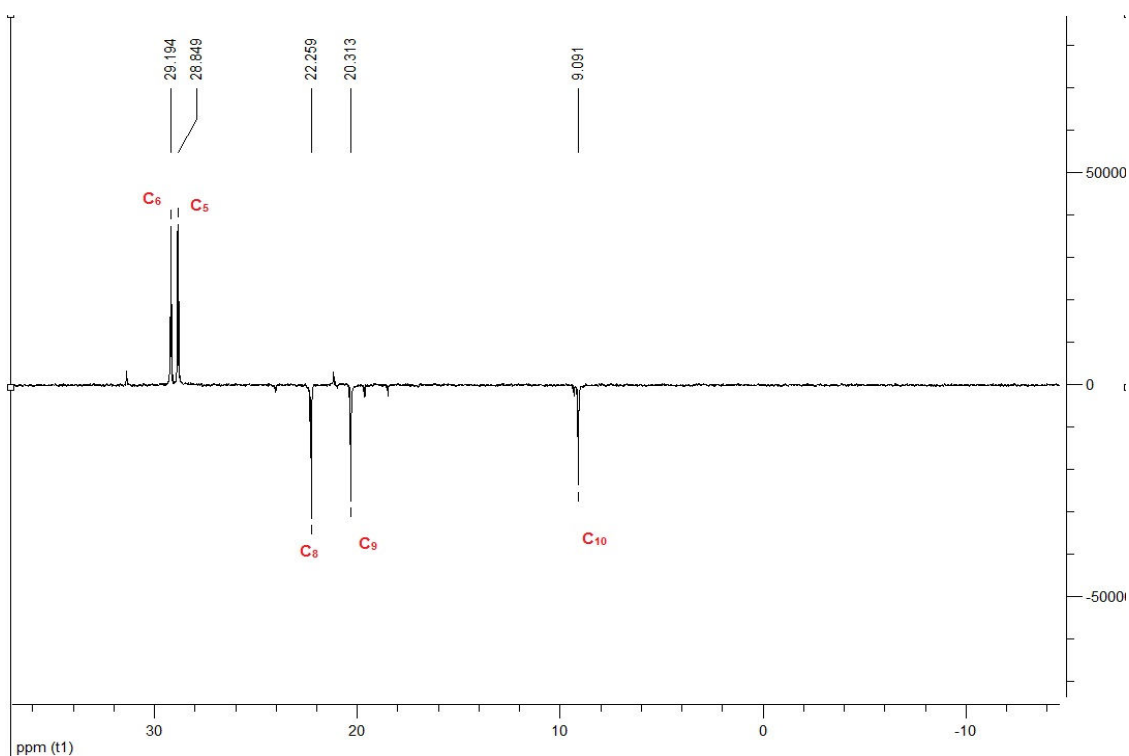


**Espectro 6.4** Expansão do Espectro RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) de **31** na região de 0.20 a 2.00 ppm.

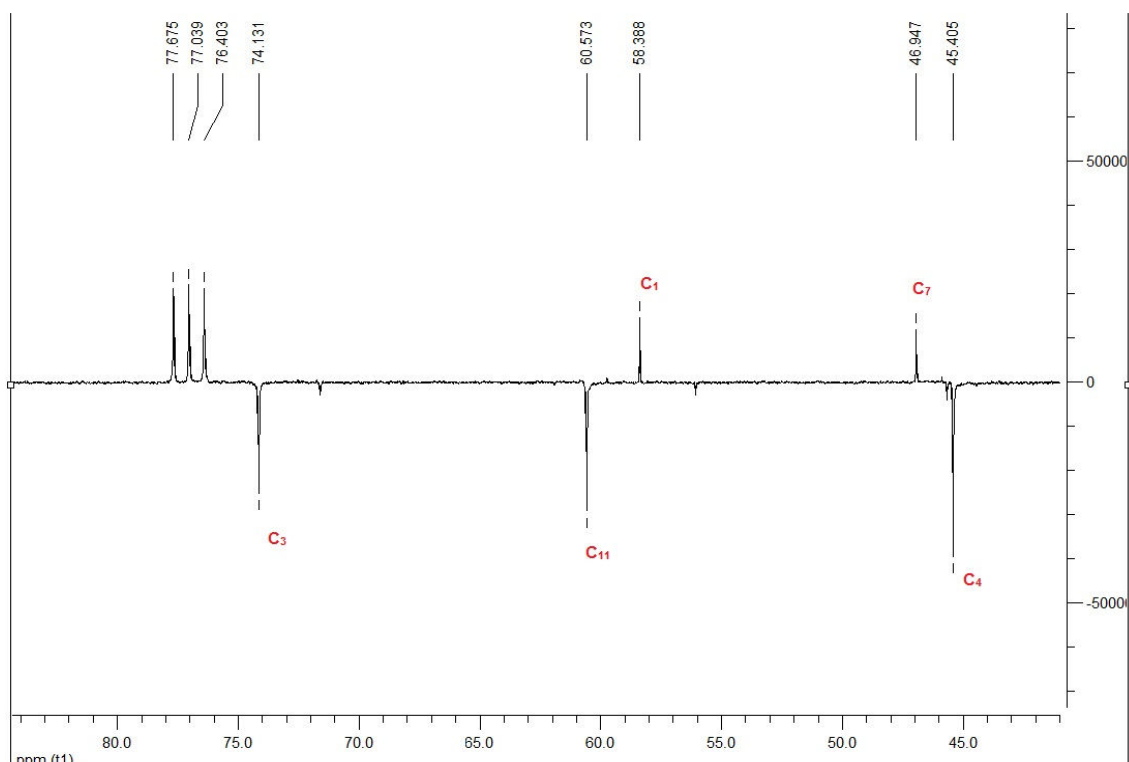


C quaternário e CH<sub>2</sub> para cima,  
CH e CH<sub>3</sub> para baixo

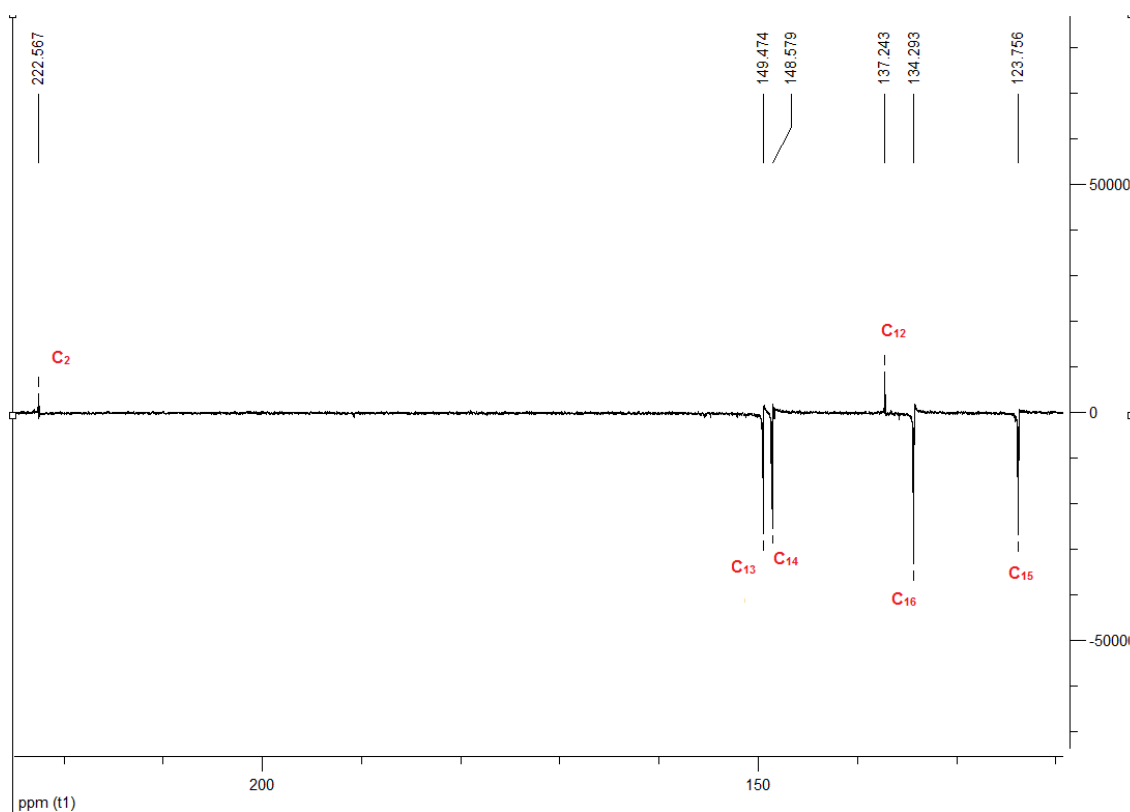
**Espectro 6.5** Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **31**.



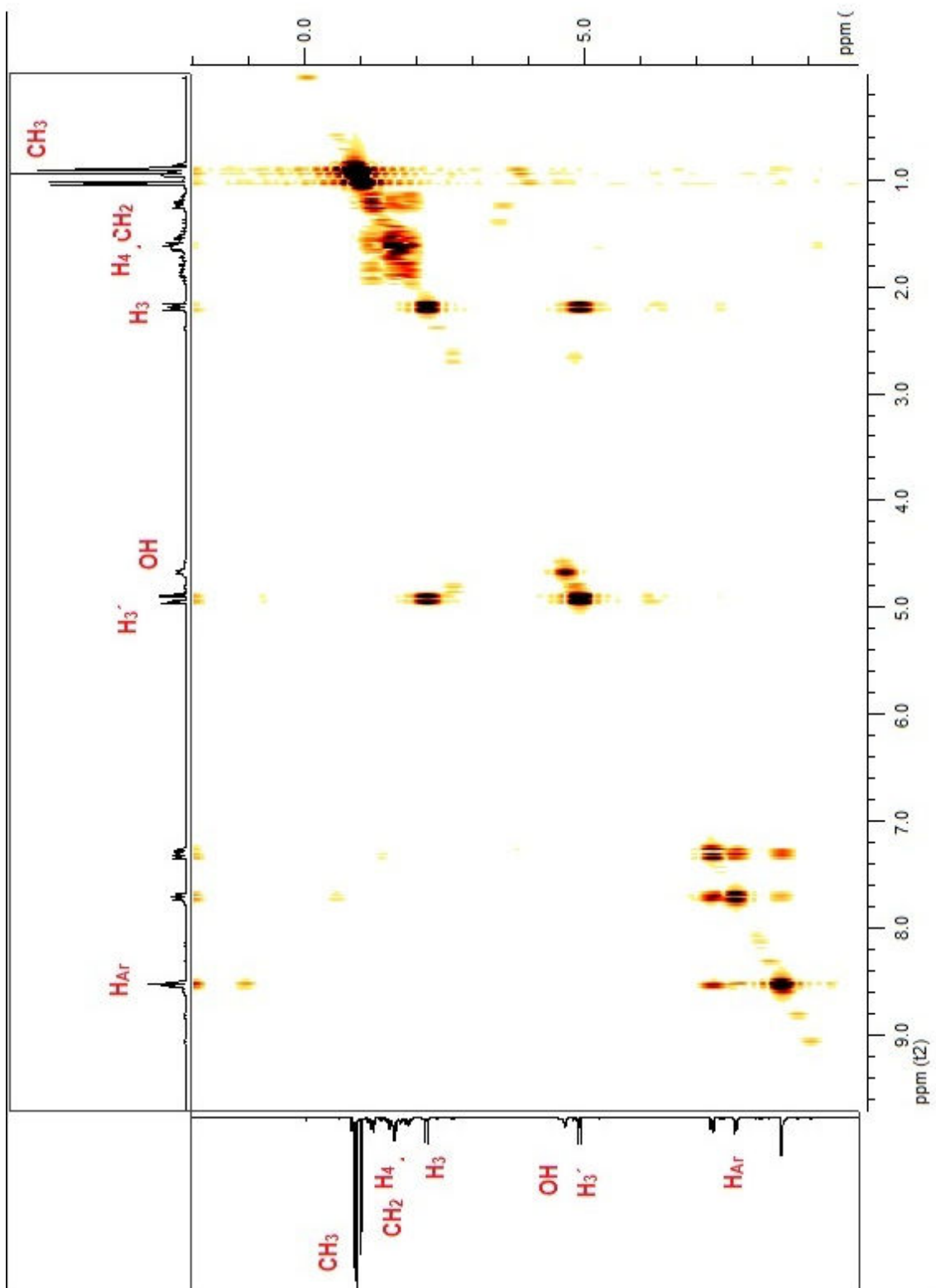
**Espectro 6.6:** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **31** na região de 0,000 a 34,000 ppm.



**Espectro 6.7** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **31** na região de 40,000 a 85,000 ppm.

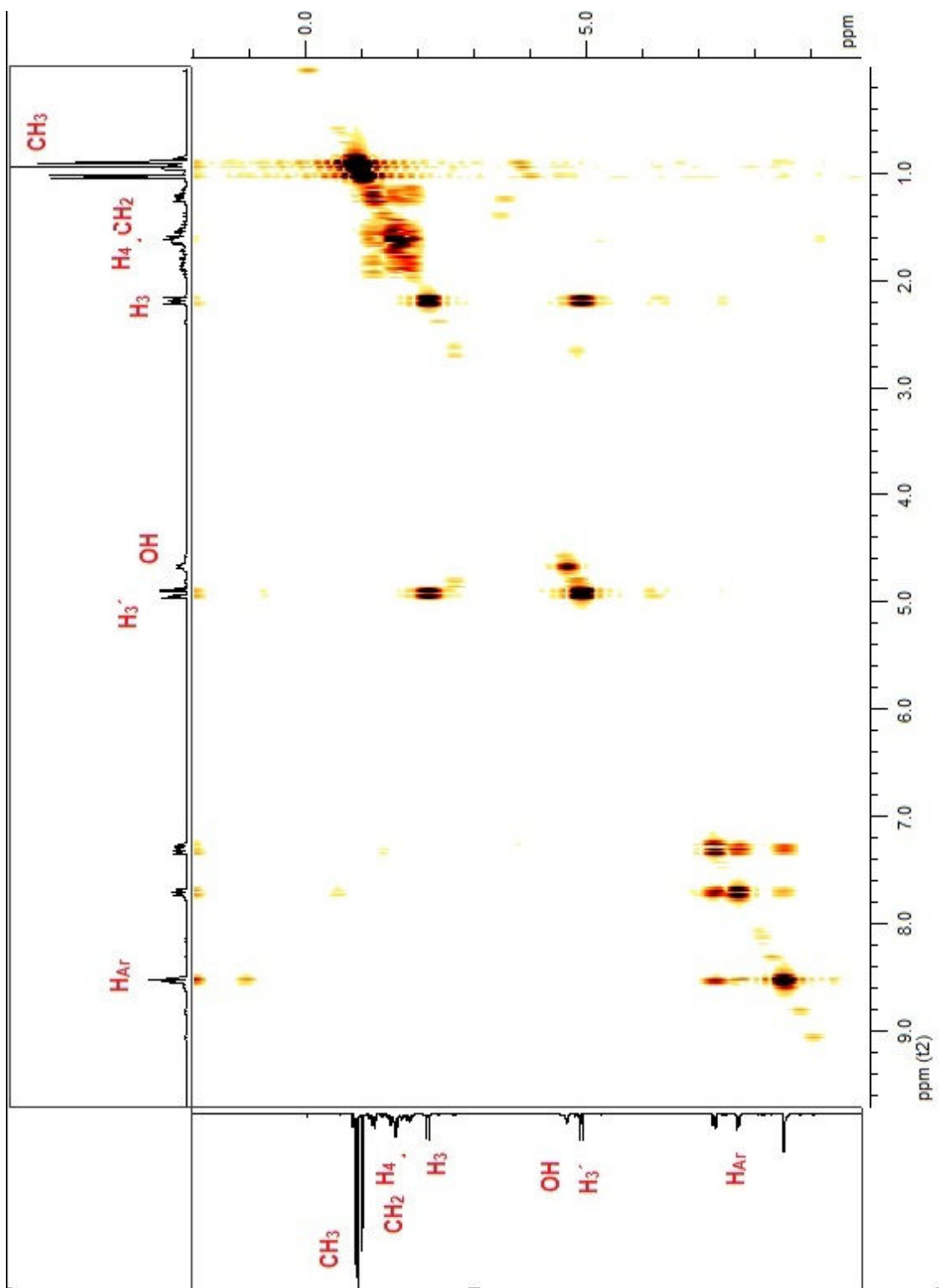


**Espectro 6.8** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **31** na região de 40,000 a 85,000 ppm.

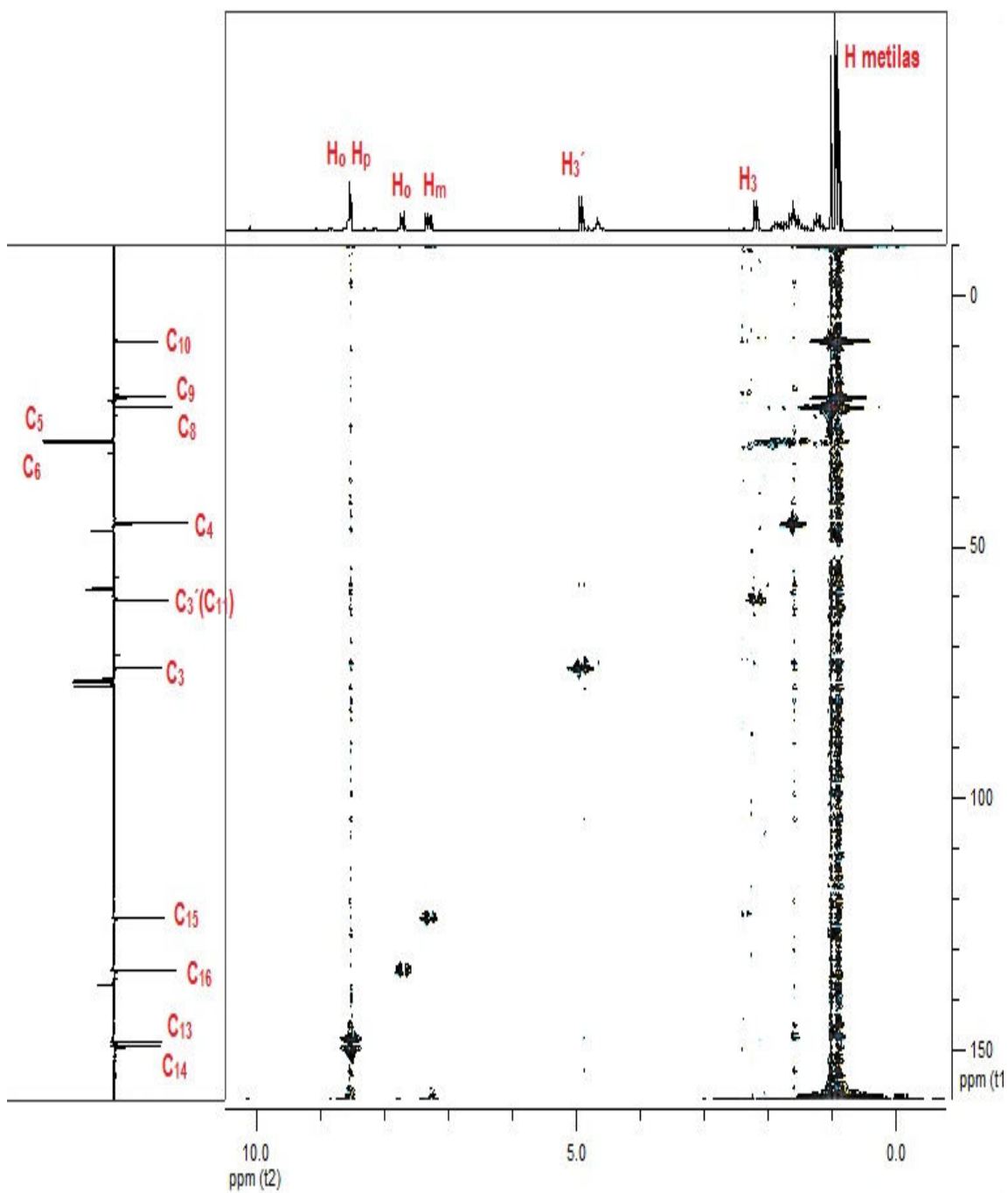


**Espectro 6.9** Espectro Bidimensional de COSY H, H de **31**.

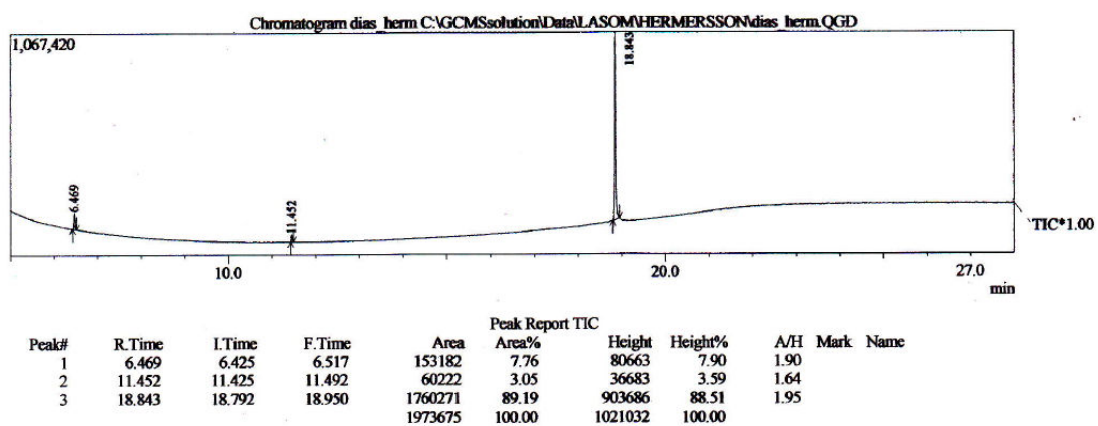




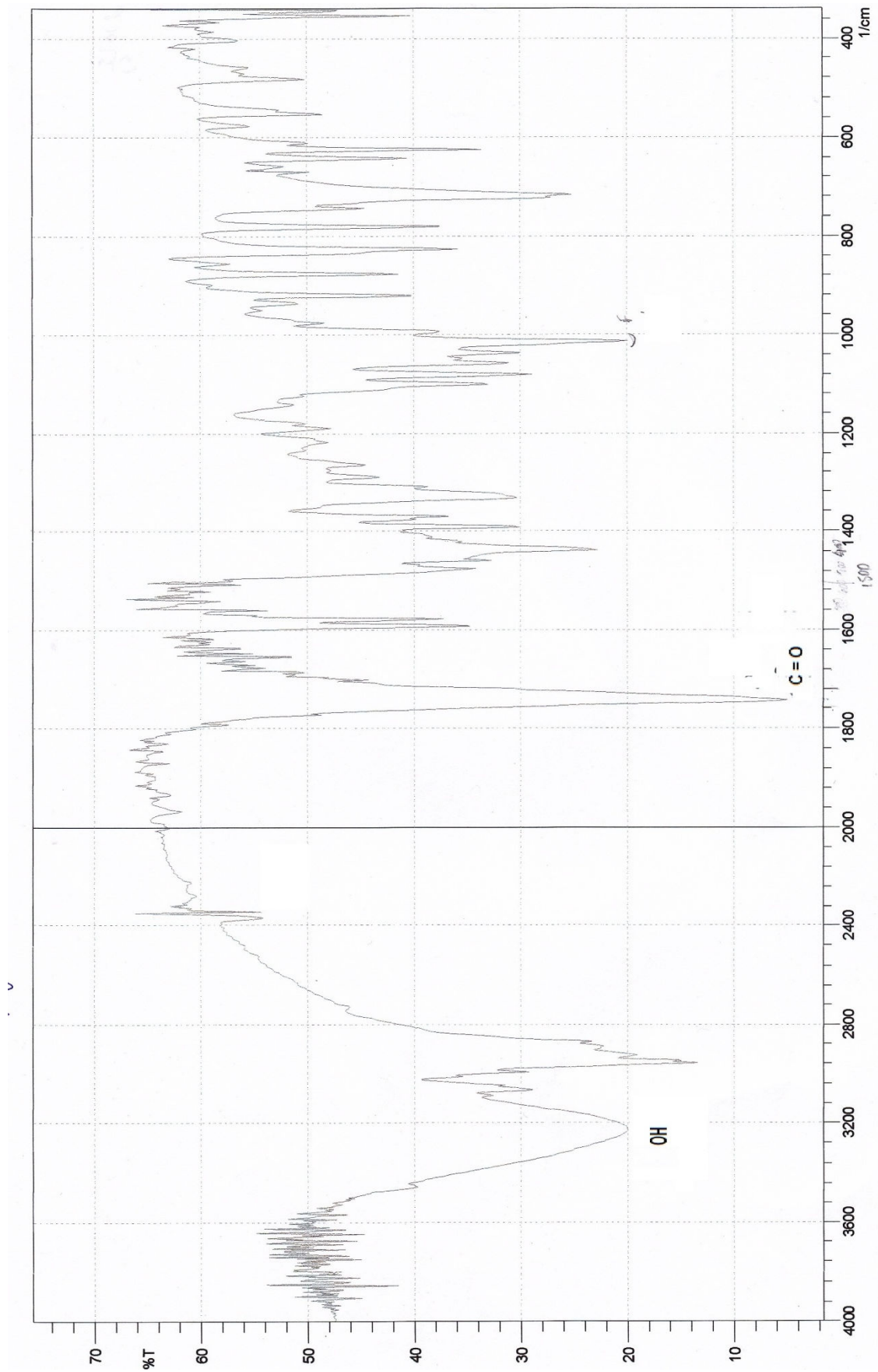
**Espectro 6.10** Espectro Bidimensional de NOESY H, H de **31**.



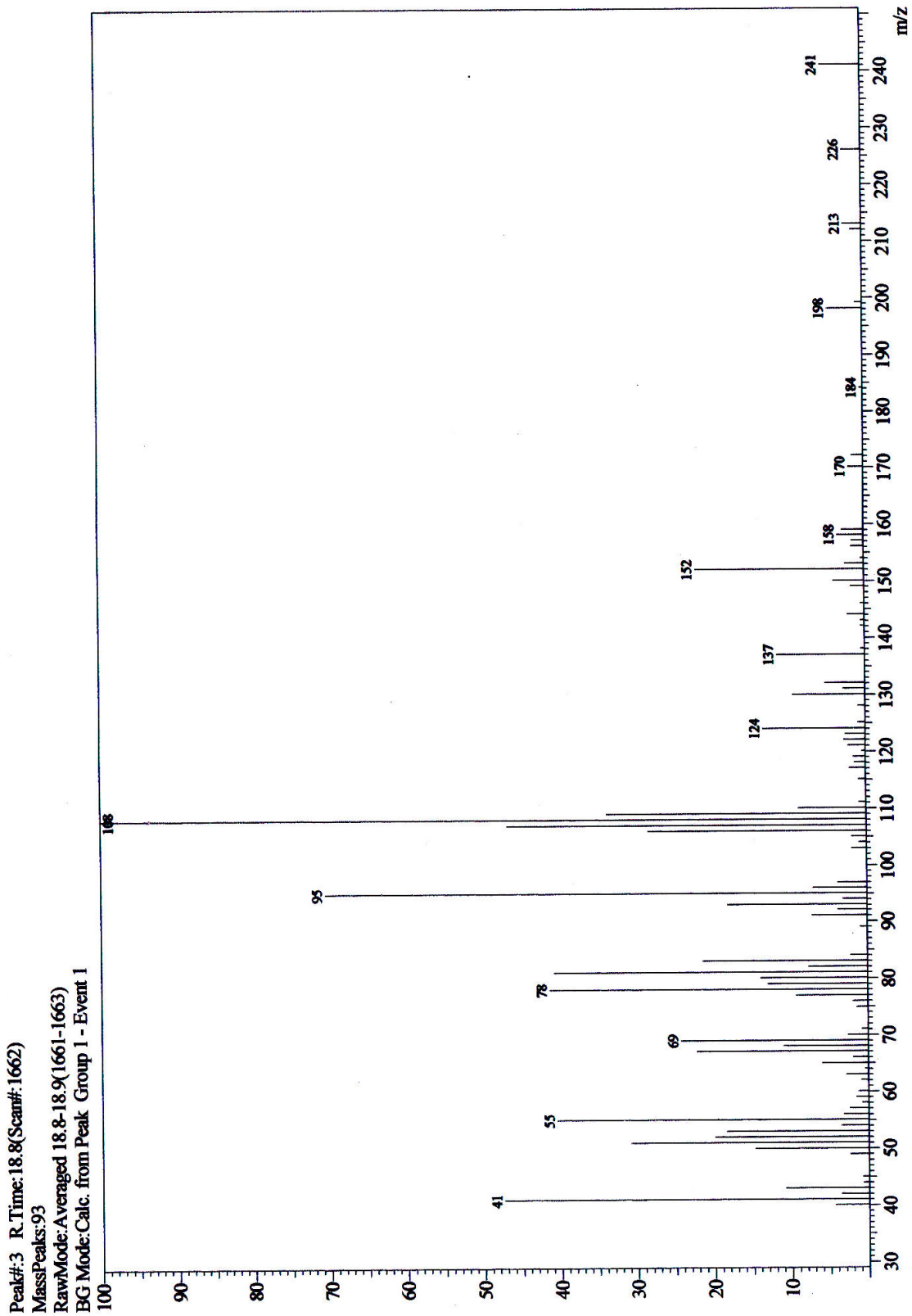
**Espectro 6.11** Espectro Bidimensional de HMQC de **31**.



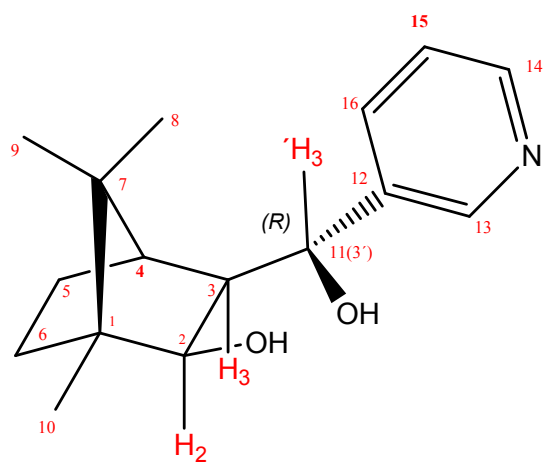
**Espectro 6.12** Cromatograma da reação de obtenção do aldol **31**.



**Espectro 6.13** Espectro de Infravermelho do **31** em  $\text{cm}^{-1}$ .



**Espectro 6.14** Espectro de massa do **31**.



**Figura 5.2 Diol 33**

**6.2.2.** Preparação do (1R,3S,3R, 3'R,4R) - 3,3-[[3-Piridinil]hidroximetil-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1]heptan-2-ol (**33**)

Em um balão de 50 mL foi pesado 100 mg (0,4 mmol) de 31 e em seguida dissolvido em 5mL de THF e 1mL de H<sub>2</sub>O. Em seguida foi pesada 151 mg (4,34 mmol) de NaBH<sub>4</sub> e adicionada ao balão e deixado sob agitação constante a 0 °C por 6H. Após esse tempo, a reação foi interrompida nesta temperatura, pela adição 3 ml de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. A mistura de solventes (THF-H<sub>2</sub>O) foi removida sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi então ressuspensão em 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi então lavada com uma solução saturada de NaCl 10% (3X25mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada no evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando eluente uma mistura 5% de AcOEt:Hexano, obtendo-se um líquido amarelo (100mg, 100%).

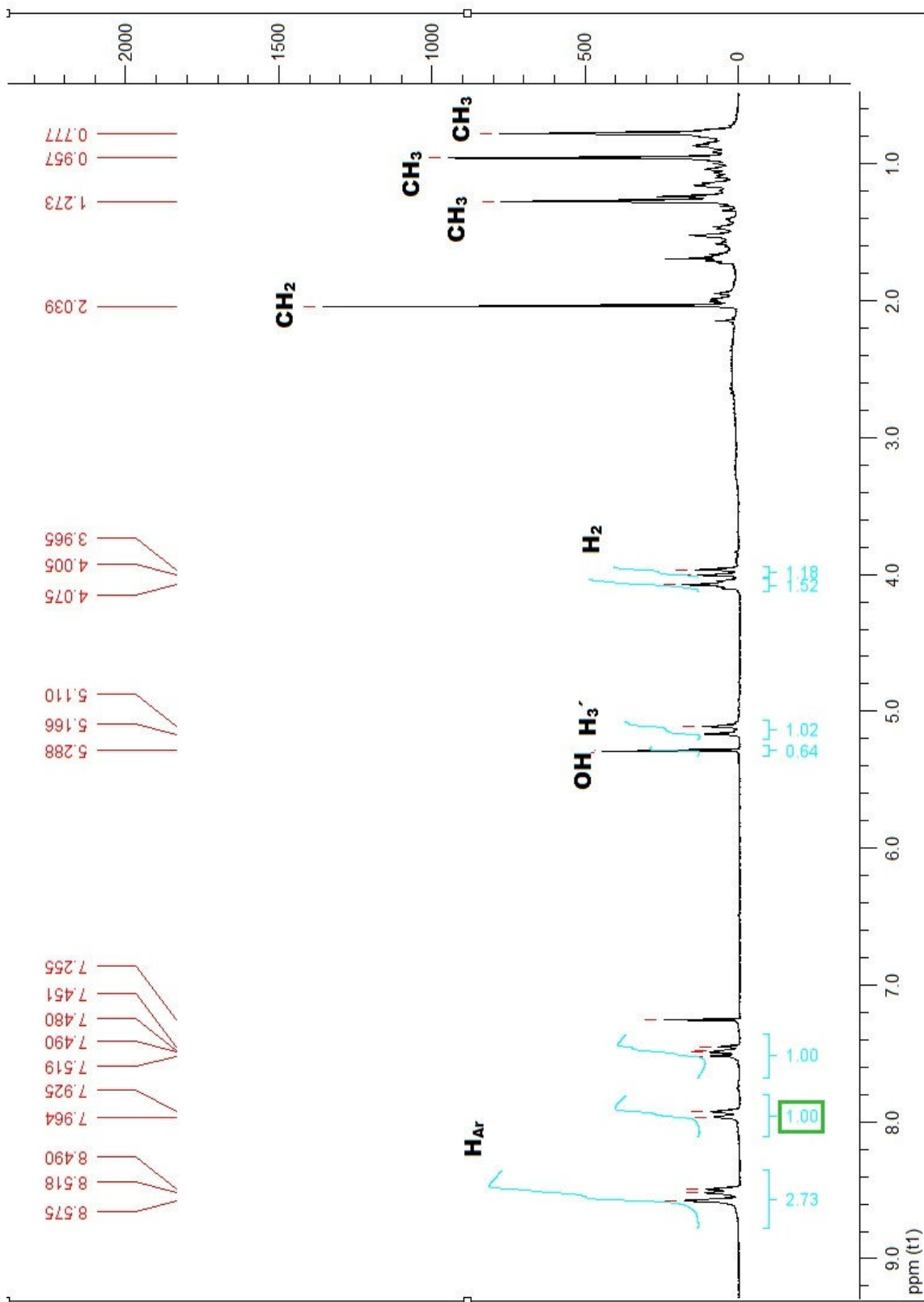
**CCDA** - (70% AcOEt: Hexano) - R<sub>f33</sub> = 0,19

**RMN <sup>1</sup>H** - (200MHz; CDCl<sub>3</sub>, δ=ppm): 0,77(s, 3H); 0,957(s, 3H); 1,27(s, 3H); 1,30-1,72(m, 5H); 3,985(d, J = 8Hz, 1H); 4,07(s,OH); 5,11(d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,14(d, J=11,2 Hz, 1H); 5,28(s, OH); 7,45-7,50(dd, J = 5,8Hz, J = 5,8Hz, 1H); 7,94(d, J= 7,8Hz, 1H); 8,49-8,57(t, 2H).

**RMN<sup>13</sup>-C-APT** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz, δ ppm): 11,26(CH<sub>3</sub>); 20,89(CH<sub>3</sub>); 21,38(CH<sub>3</sub>); 29,56(CH<sub>2</sub>), 32,87(CH<sub>2</sub>); 47,01(CH); 49,89(C); 58,14(CH); 63,93(C); 72,36(CH); 82,11(CH), 125,01(CH); 137(CH); 141,95(C); 146,37(CH); 146,35(CH).

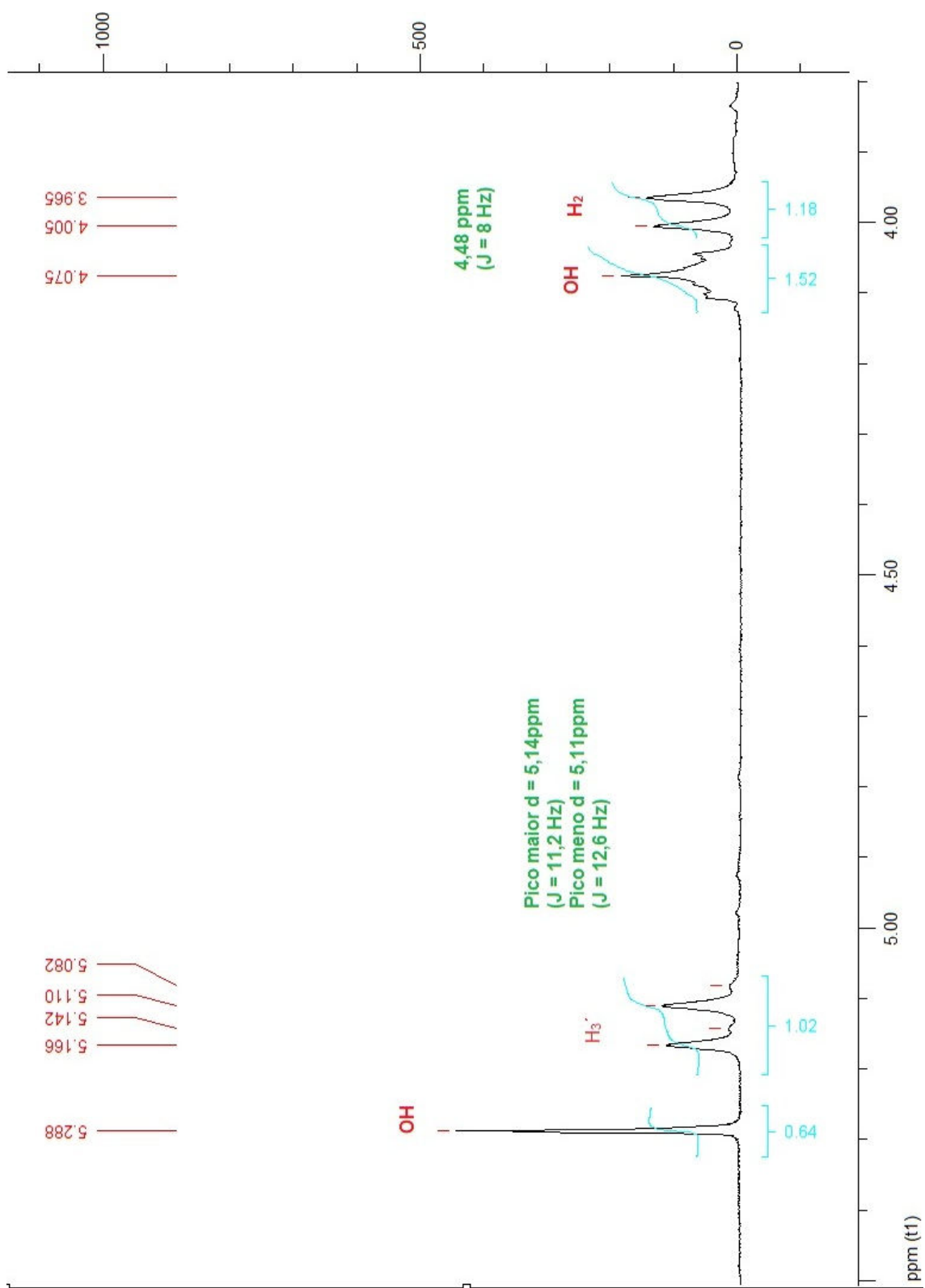
**IV cm<sup>-1</sup>** - 3441 (OH<sup>-1</sup>)

**MS** (70 ev) m/e (%): M<sup>+</sup> - 18 = 241(81,00%); 226(38,00%); 213(39,10%); 198(63,64%); 158(48,30%); 130 (100%); 93 (60,52%); 93(60,00%); 55(59,05%); 41(67,00%).

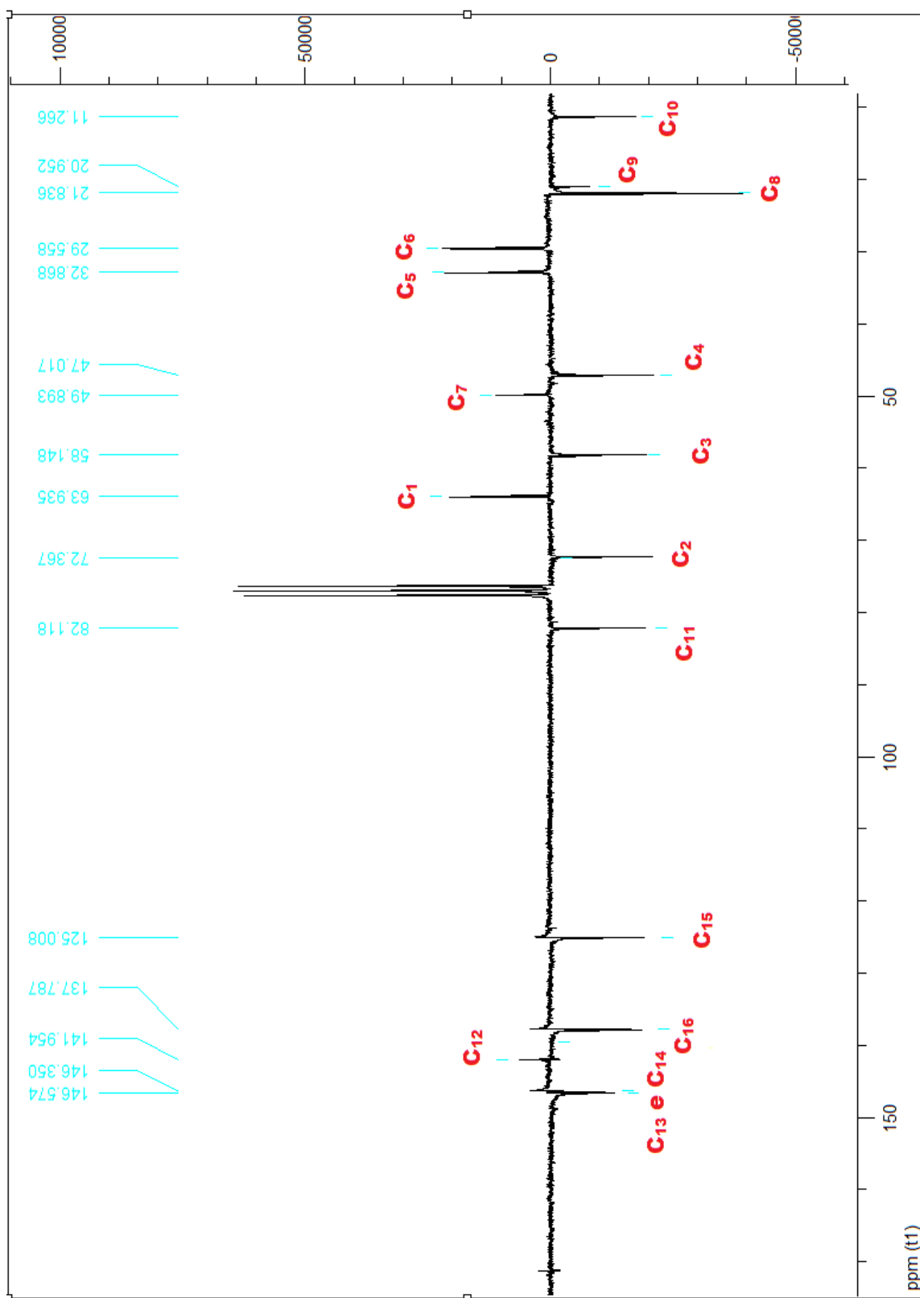


**Espectro 6.15** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do diol **33**.

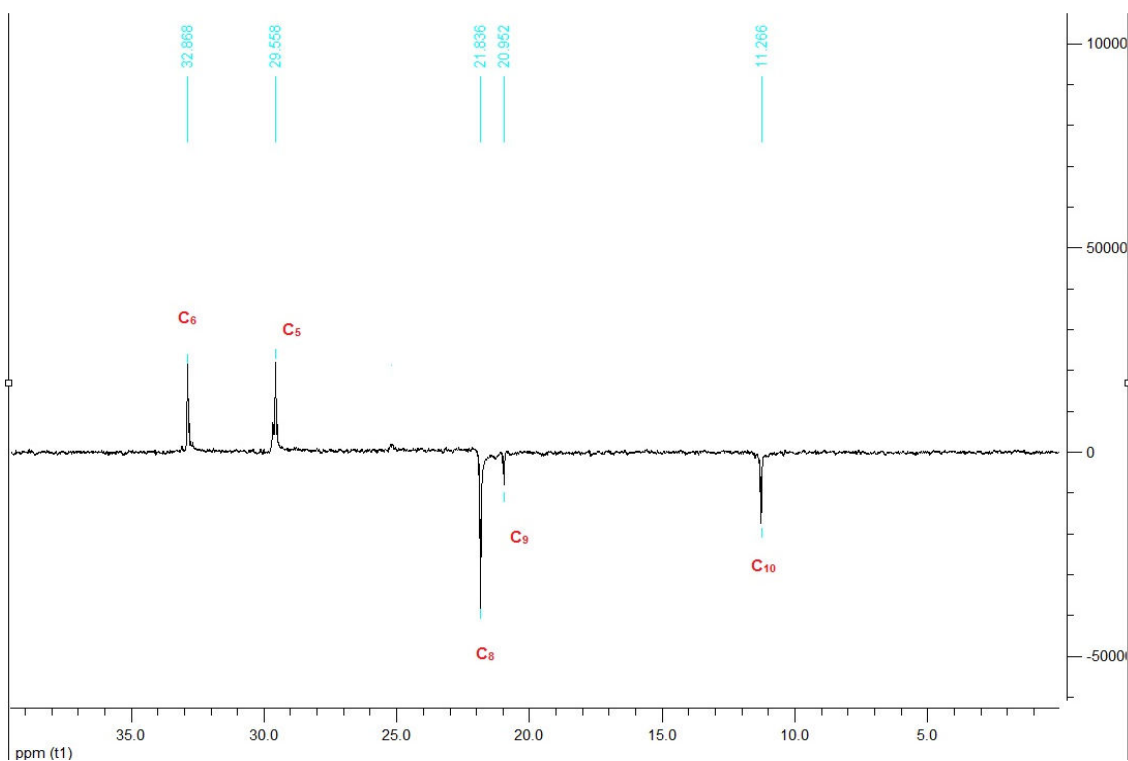




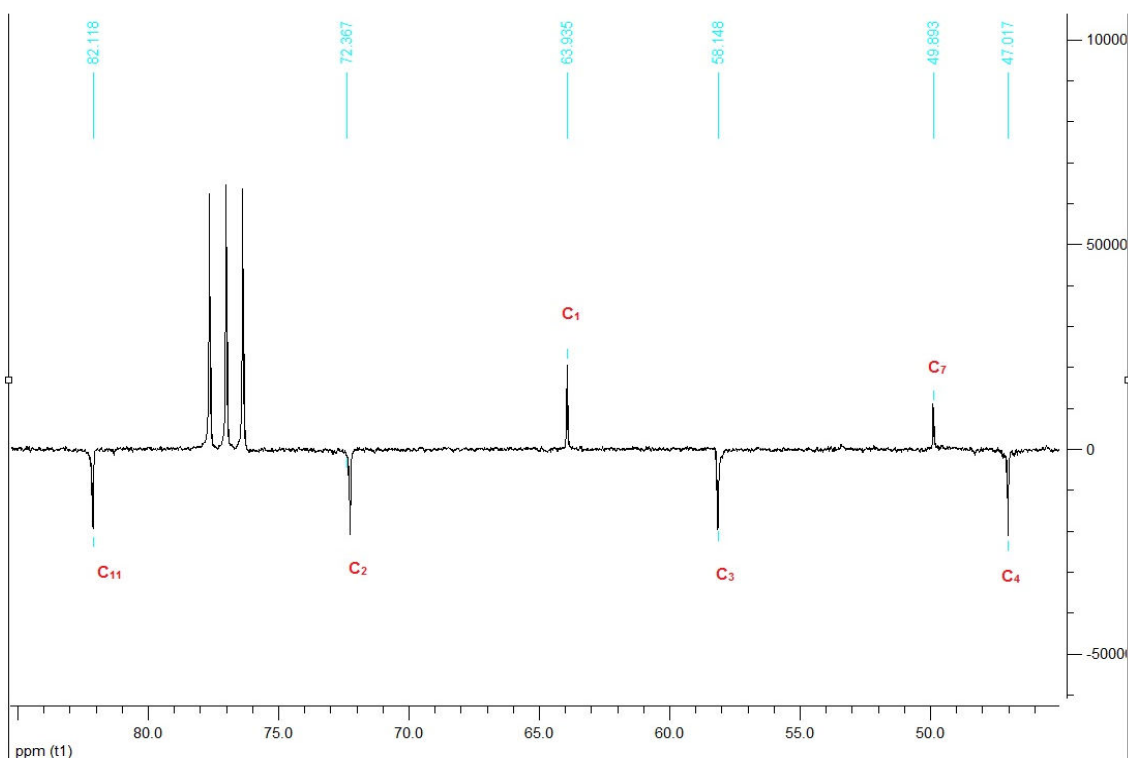
**Espectro 6.16** Expansão do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) de **33** na região de 3,8 a 5,50 ppm.



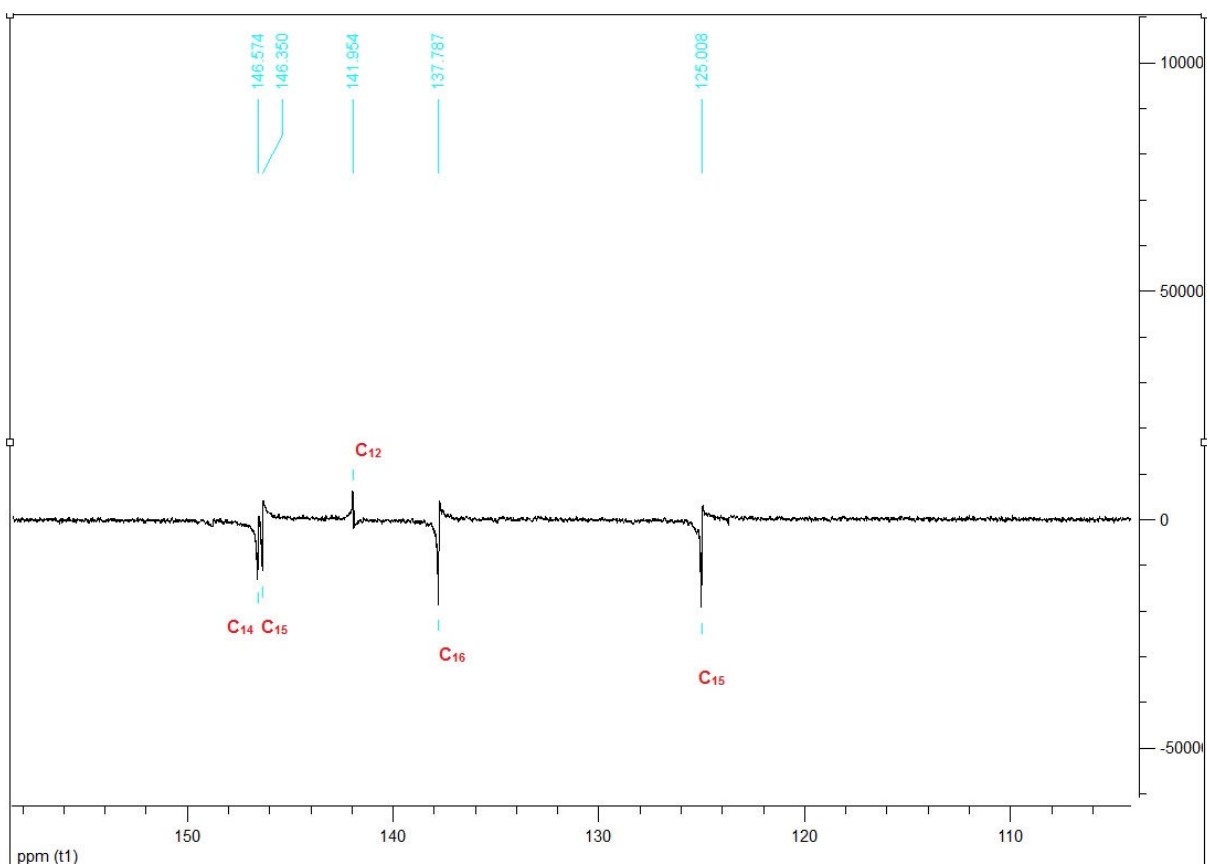
**Espectro 6.17** Espectro de RMN- $H^1$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ) do **33**.



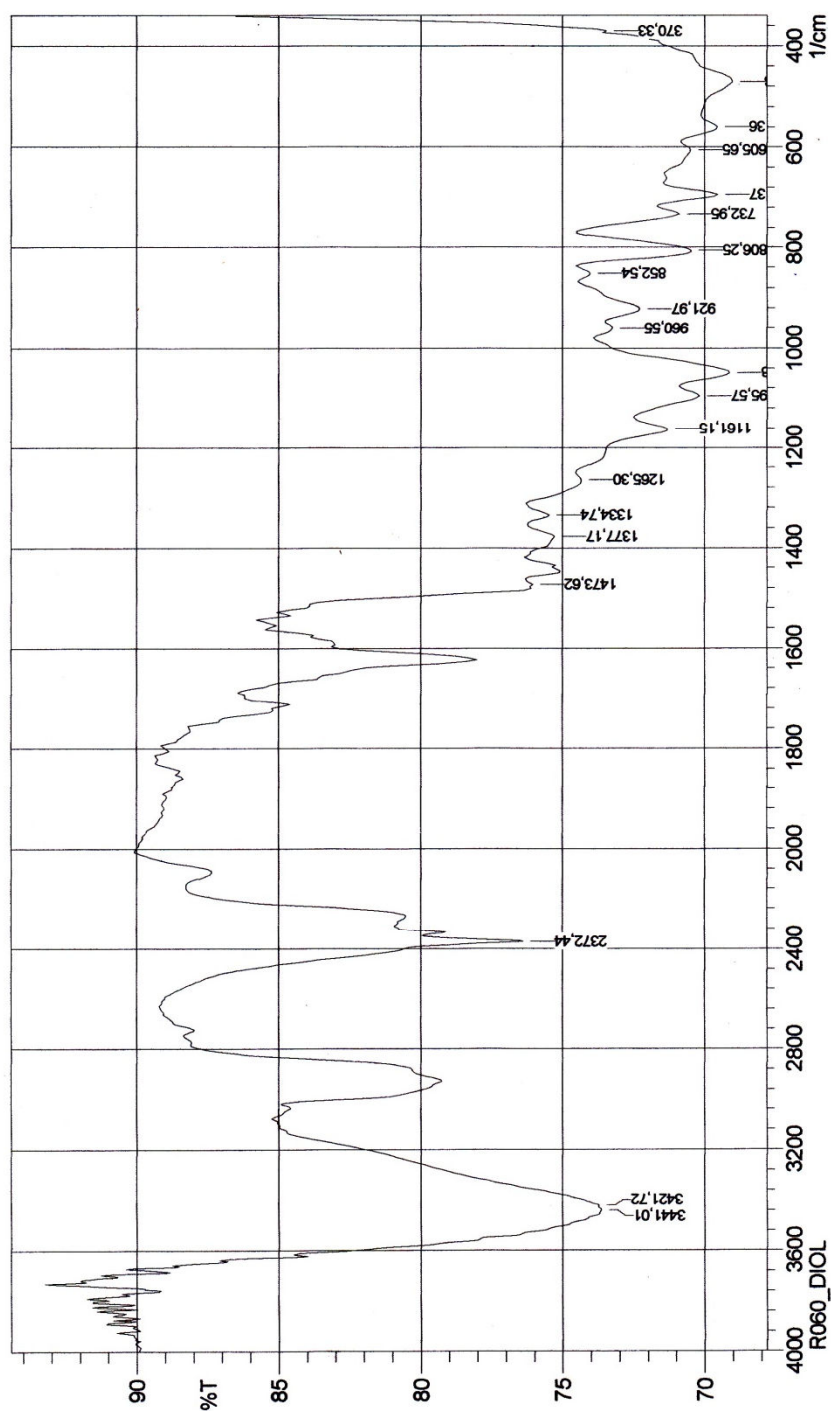
**Espectro 6.18** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **33** na região de 0,000 a 39,000 ppm.



**Espectro 6.19** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **33** na região de 45,000 a 85,000 ppm.



**Espectro 6.20** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **33** na região de 45,000 a 85,000 ppm.

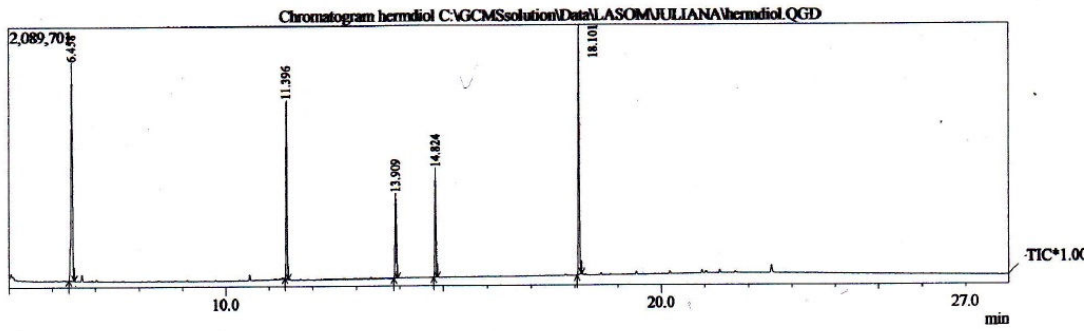


Date/Time: 17/3/2010 19:28:05  
 User: FTIR

No. of Scans;  
 Resolution;  
 Apodization;

Comment:  
 R060\_DIOL

**Espectro 6.21** Espectro de Infravermelho do diol **33** em  $\text{cm}^{-1}$ .



Peak#	R.Time	L.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H	Mark	Name
1	6.458	6.383	6.517	3887554	32.12	1749630	25.92	2.22		
2	11.396	11.358	11.442	2410983	19.92	1433970	21.24	1.68		
3	13.909	13.867	13.950	1065112	8.80	682884	10.12	1.56		
4	14.824	14.783	14.867	1370951	11.33	877907	13.00	1.56		
5	18.101	18.058	18.167	3368667	27.83	2006429	29.72	1.68		
				12103267	100.00	6750820	100.00			

## 6.22 Cromatograma da reação bruta do diol.

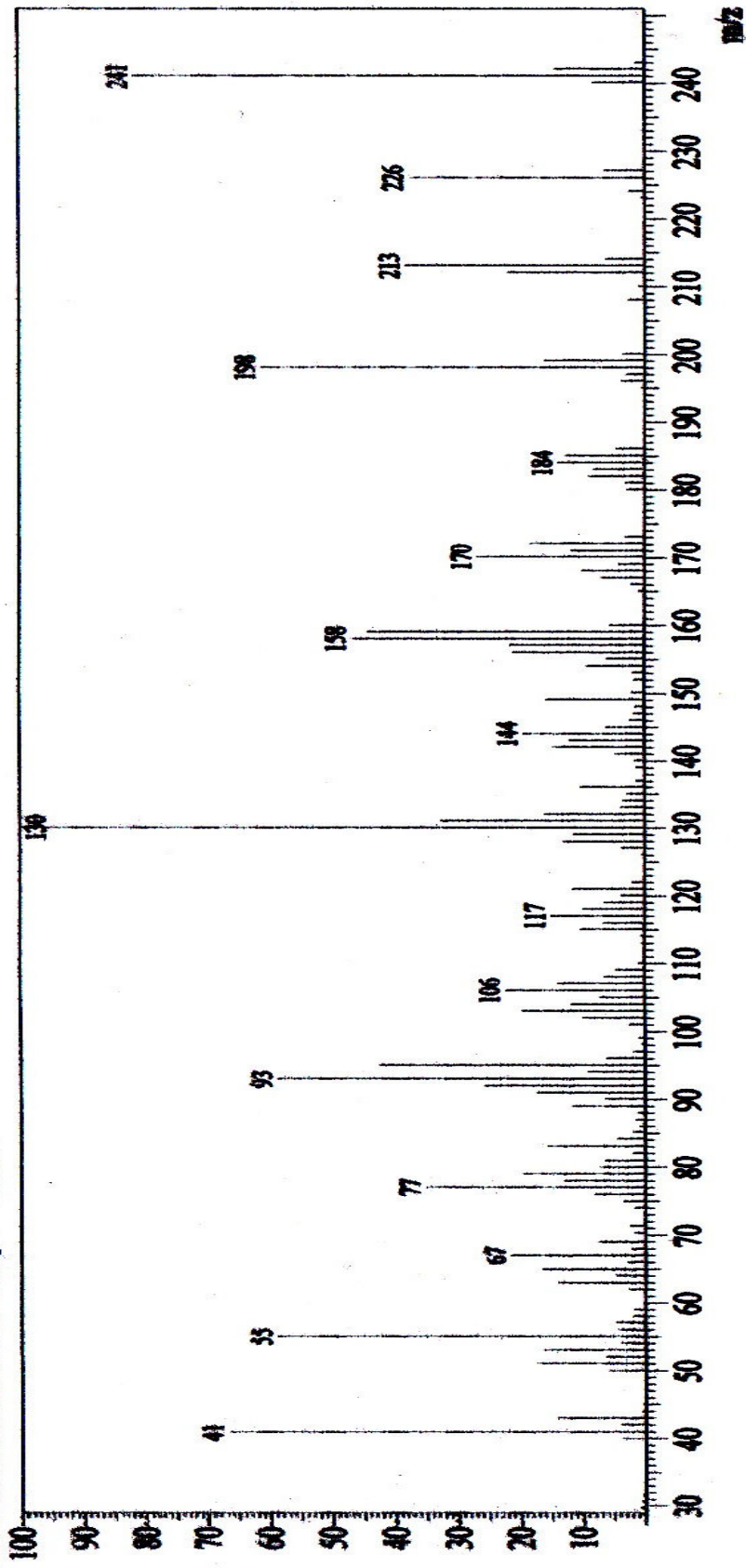
Spectrum

Peak#5 R.Time:18.1(Scan#:1573)

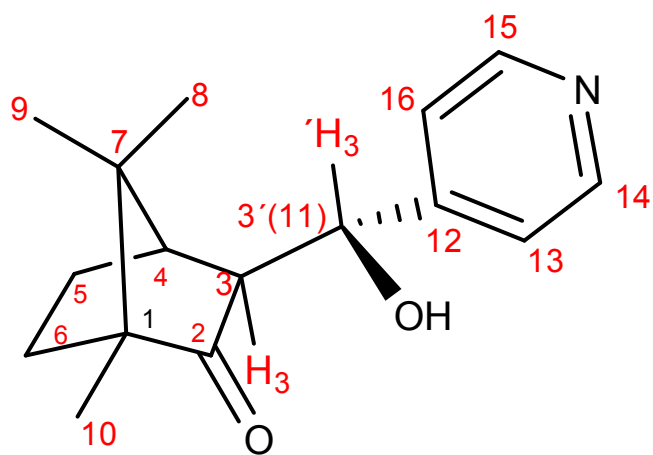
MassPeaks:141

RawMode:Averaged 18.1-18.1(1572-1574)

BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



6.23 Espectro de massa do diol 33.



**Figura 5.3:** Aldol 32



### 6.2.3 Preparação do (1R,3S,3'R,4R) – 3 3'-[(4-Piridinil) hidroxi]metil-1,7,7-trimetilbicyclo [2.2.1]heptan-2-ona (**32**)

Em um balão de 250 mL, previamente seco foi adicionado 12 mL de THF seco e adicionado LDA (2M) a -78 °C sob argônio. Uma solução de 1500 mg (10 mmol) de R-(+)-cânfora 21a em 6 mL de THF seco foi adicionada gota a gota (tempo de adição = 15 minutos). Após a adição, a solução foi agitada por 1,5h e em seguida foi adicionado uma solução de 27,3 mmol de 4-piridina carboxaldeído (2,6 mL) em 20 mL de THF seco e então agitado por mais 1 hora. Após este tempo, a reação foi interrompida nesta temperatura, pela adição de 100 mL de uma solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl. O banho refrigerante foi então retirado, e o excesso de THF (THF-H<sub>2</sub>O) foi removida sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi então ressuspense em 40 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A fase orgânica foi então lavada com uma solução saturada de NaCl 10% (3x25mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e evaporada no evaporador rotatório. O resíduo foi purificado por cromatografia flash usando eluente uma mistura 5% de AcOEt:Hexano, obtendo-se um sólido (1,65g, 67%).

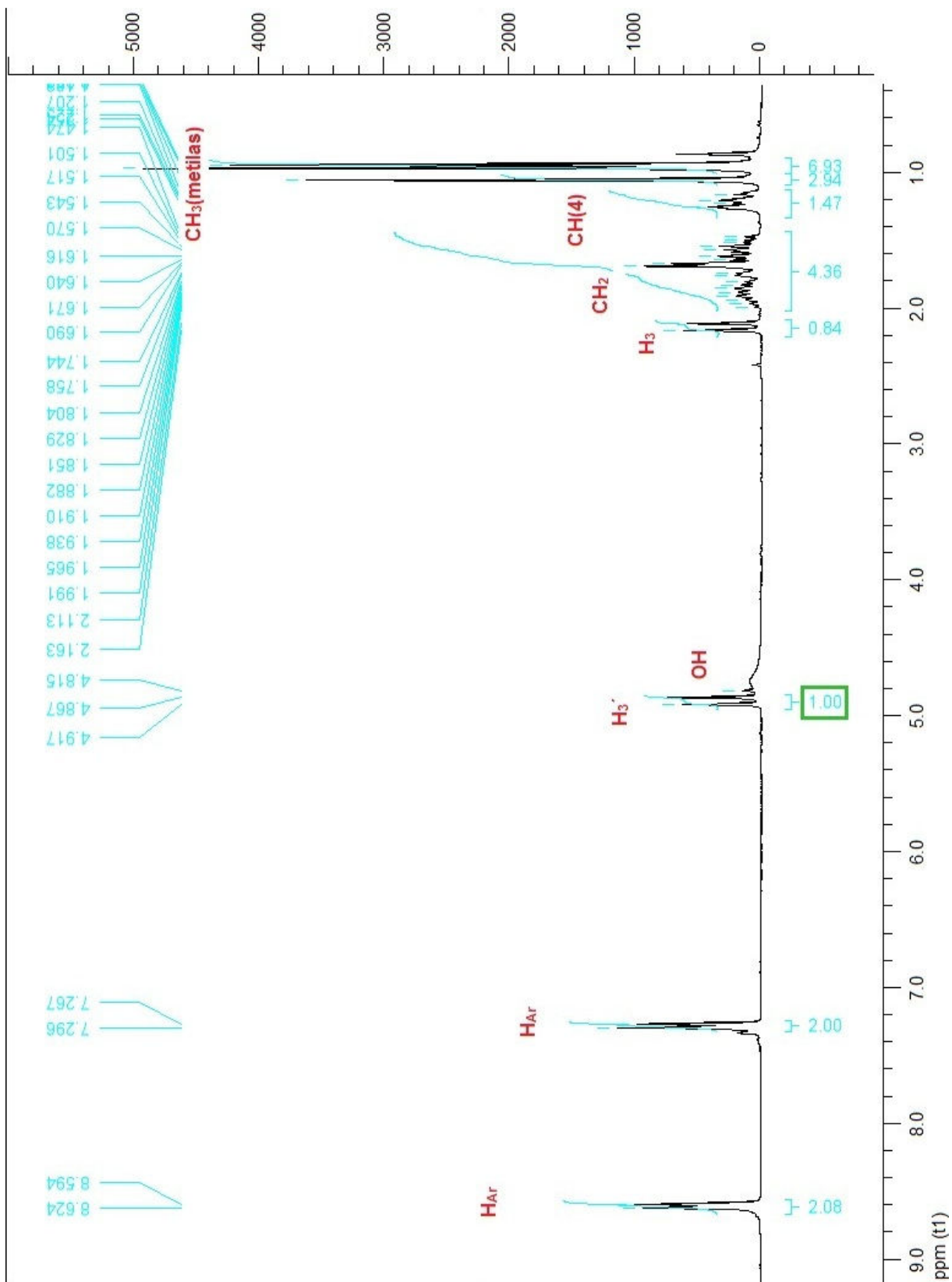
**CCDA** – (30% AcOEt:Hexano) -  $R_{f_{33}} = 0,24$  [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = +111,87 (C = 10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

**RMN<sup>1</sup> H** – (200MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ =ppm): 0,93 (s, 3H); 0,97 (s, 3H); 1,06 (s, 3H); 1,16-1,25(m, 4H); 2,13 (d, 1H, J = 10Hz); 4,81 (s, OH); 4,89 (d, 1H, J = 10Hz); 7,18(d, 2H, J = 5,8Hz); 8,61(d, 2H, J = 6Hz).

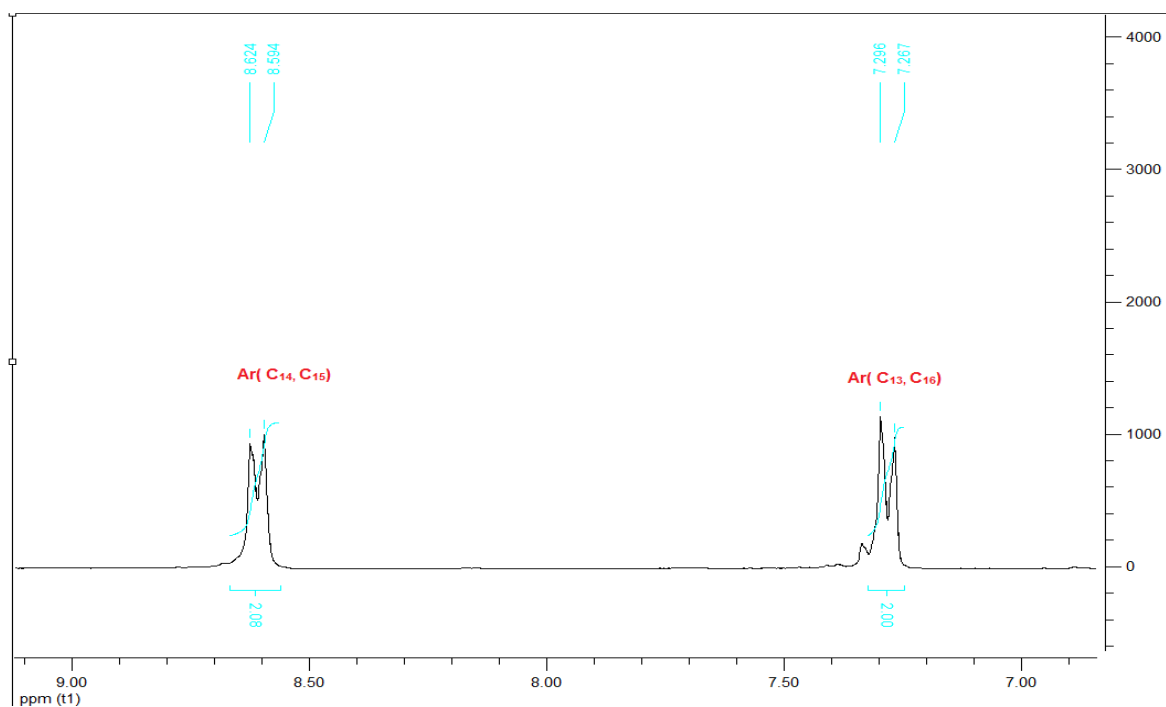
**RMN <sup>13</sup>C**-APT (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz,  $\delta$  ppm): 17,45(CH<sub>3</sub>); 28,65(CH<sub>3</sub>); 30,65(CH<sub>3</sub>); 37,15(CH<sub>2</sub>); 37,49(CH<sub>2</sub>); 39,58(C); 53,70(CH); 55,32(C); 83,49(CH); 129,73(CH); 130,05(CH); 158,25(CH), 158,25(CH); 158,80(C); 230,75(C).

**IV** (cm<sup>-1</sup>) – 3448(OH<sup>-1</sup>); 1728(C=O).

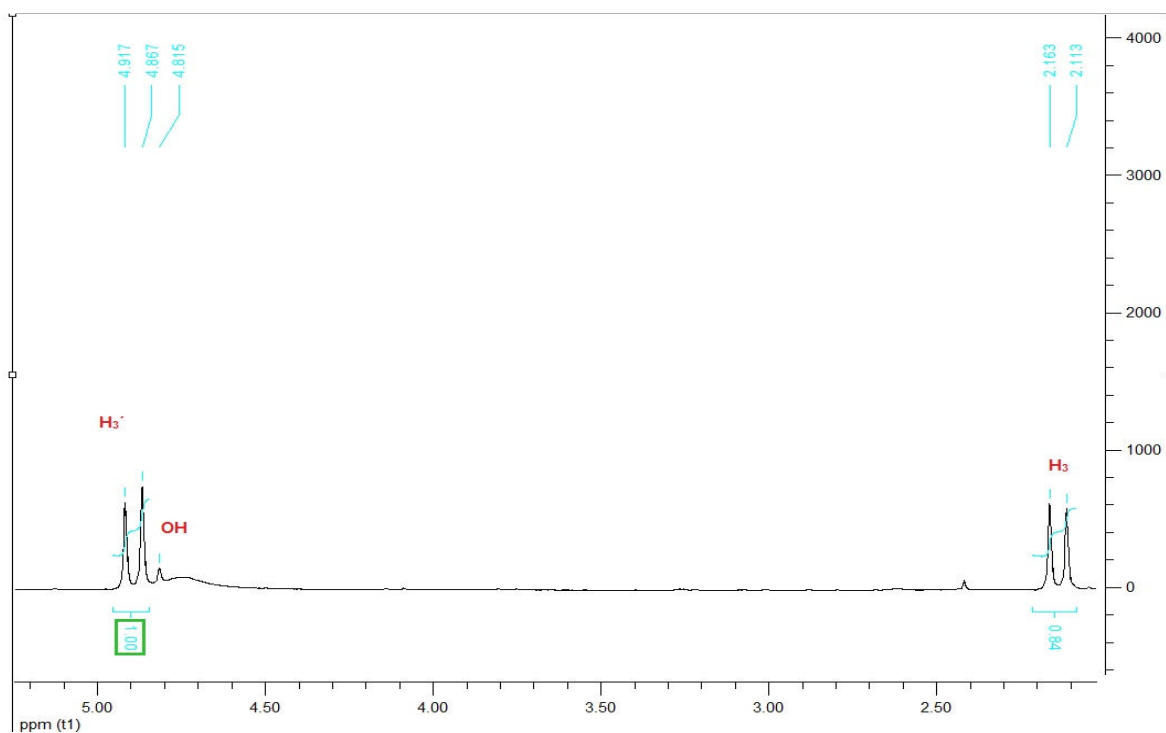
**EM-** (70 ev) m/e (%):  $M^+$  18 = 241(4,85%), 198(6,91%),  
152(35,13%), 108(100%), 95(50,27%), 83(22,4%), 67(16,63%),  
55(39,14%), 41(42,89%).



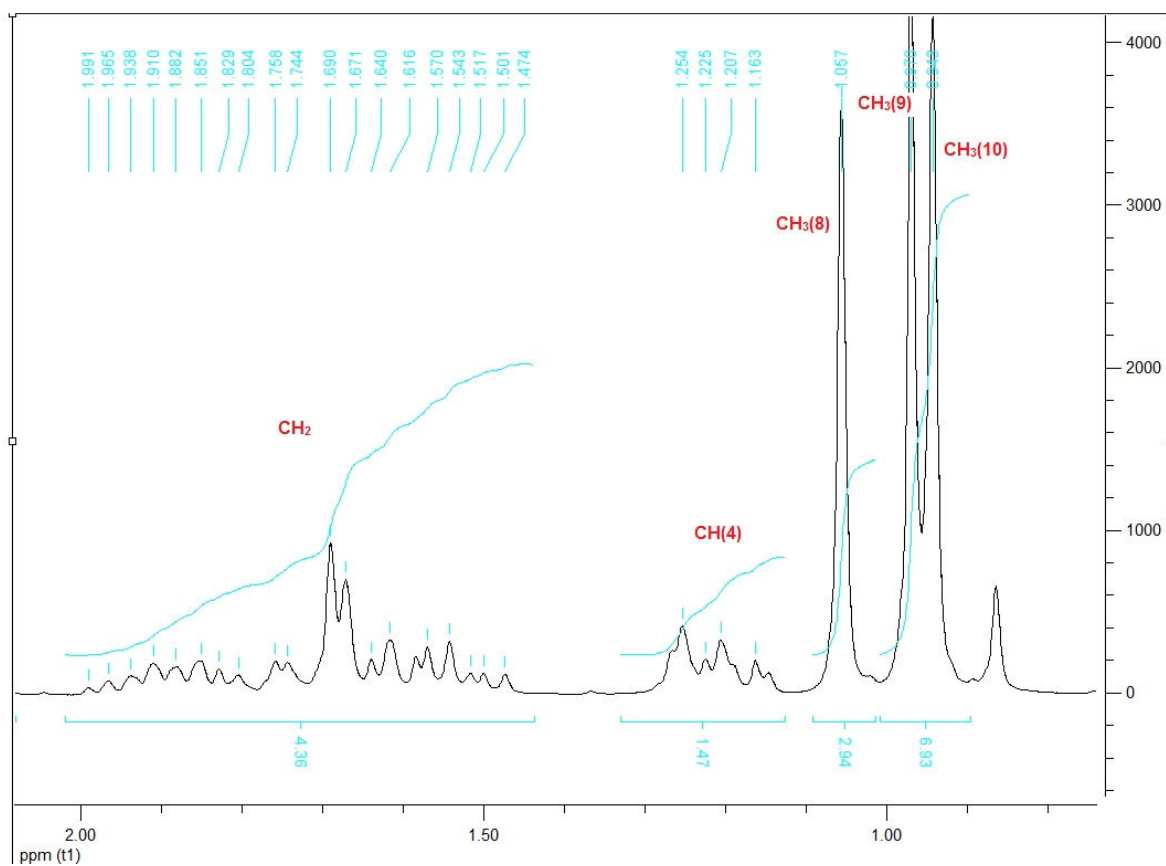
**6.25** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) do **32**.



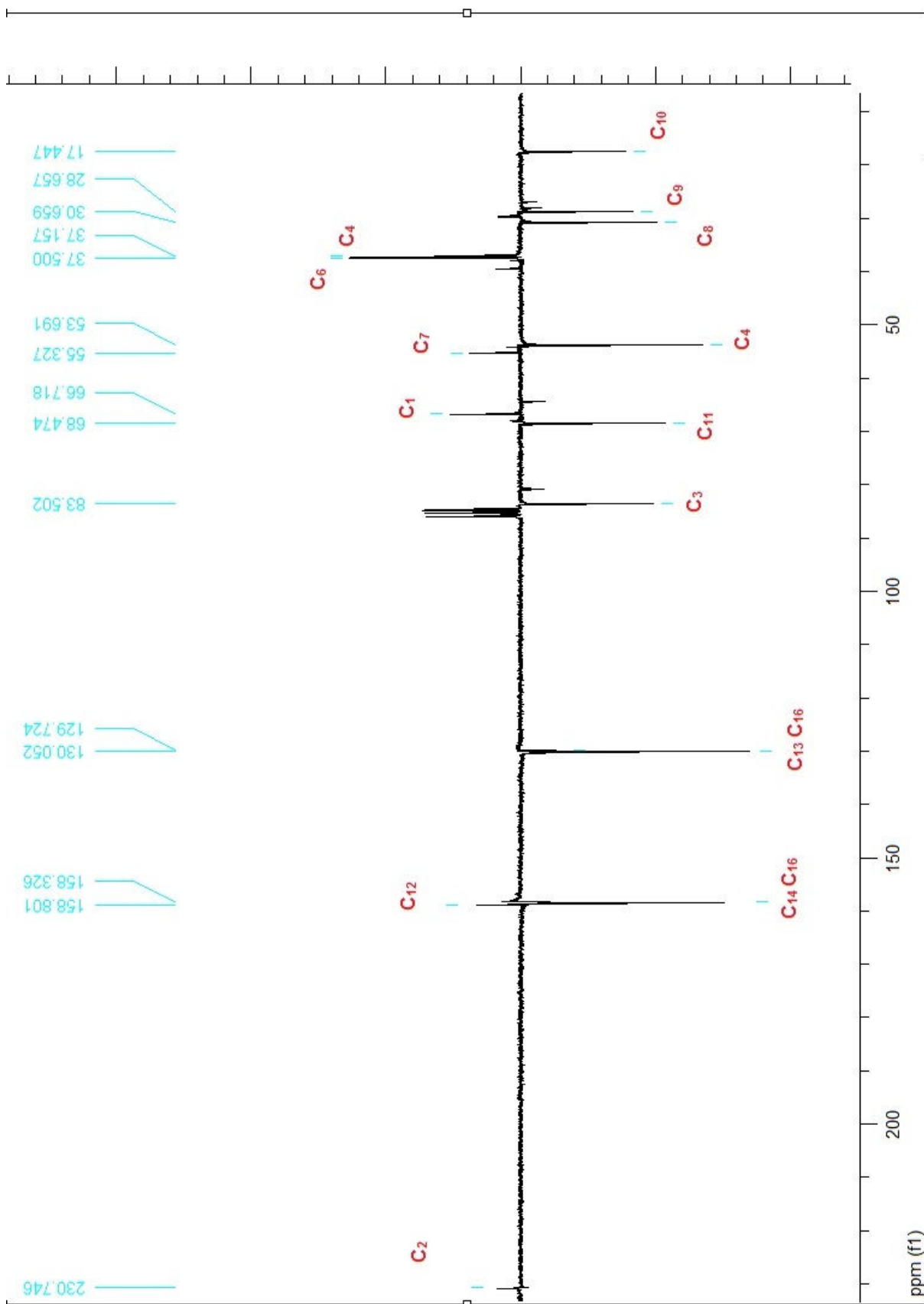
**6.26** Expansão do Espectro RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) de **32** na região de 7.00 a 9.00 ppm.



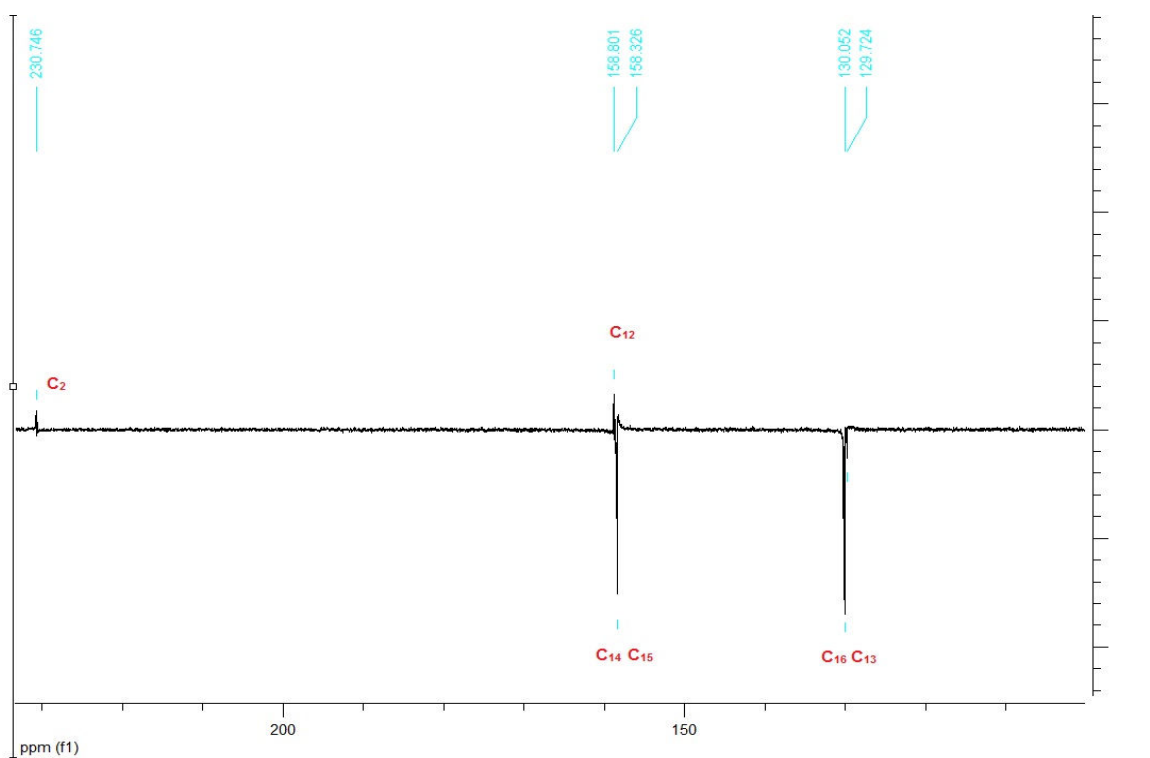
**6.27** Expansão do Espectro RMN-<sup>1</sup>H(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) de **32** na região de 2.00 a 5.50 ppm.



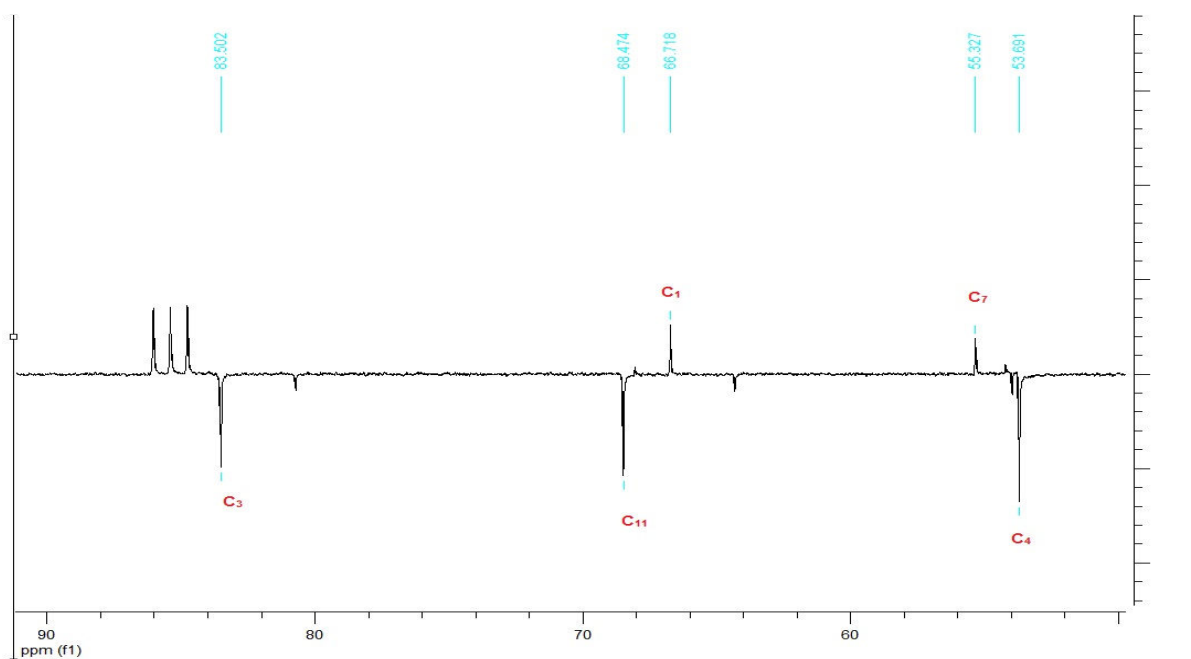
**6.28** Expansão do Espectro RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) de **32** na região de 0.00 a 2.00 ppm.



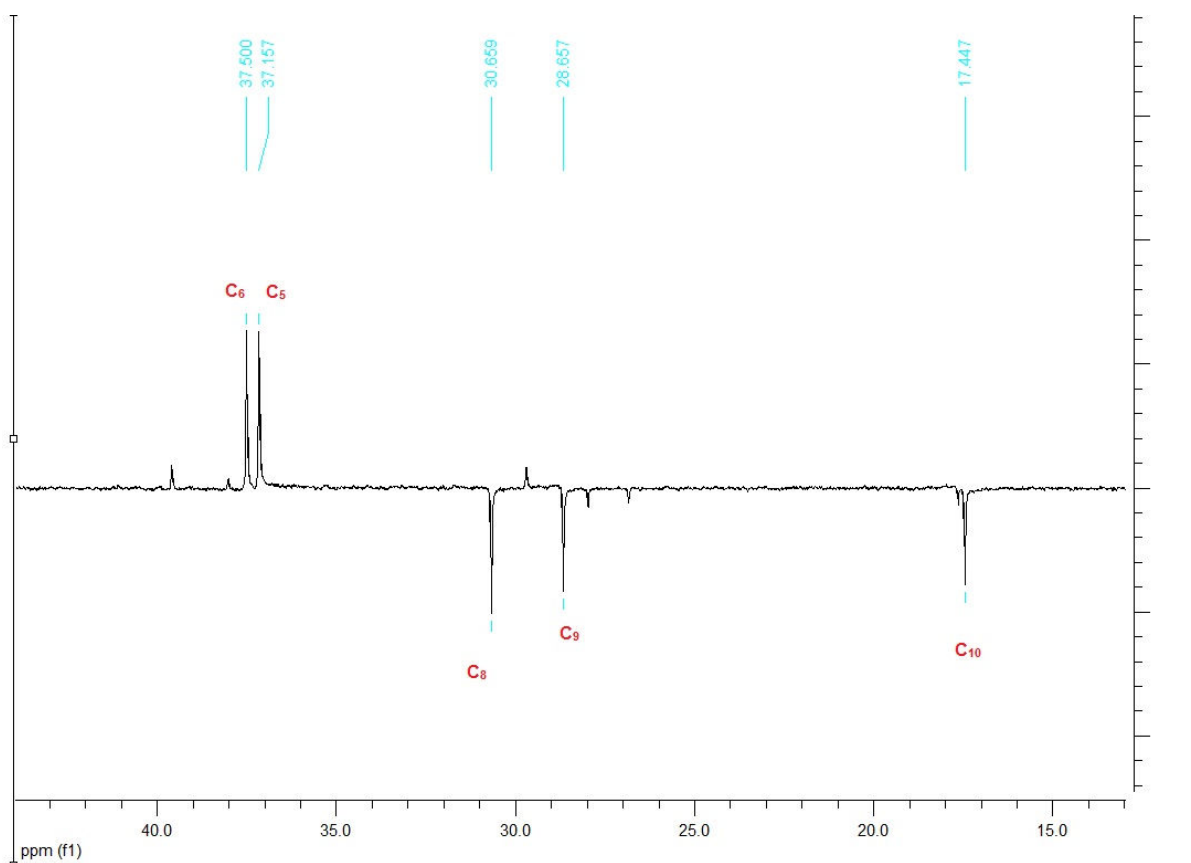
6.29 Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **32**.



**6.30** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **32** na região de 100,000 a 231,000 ppm.



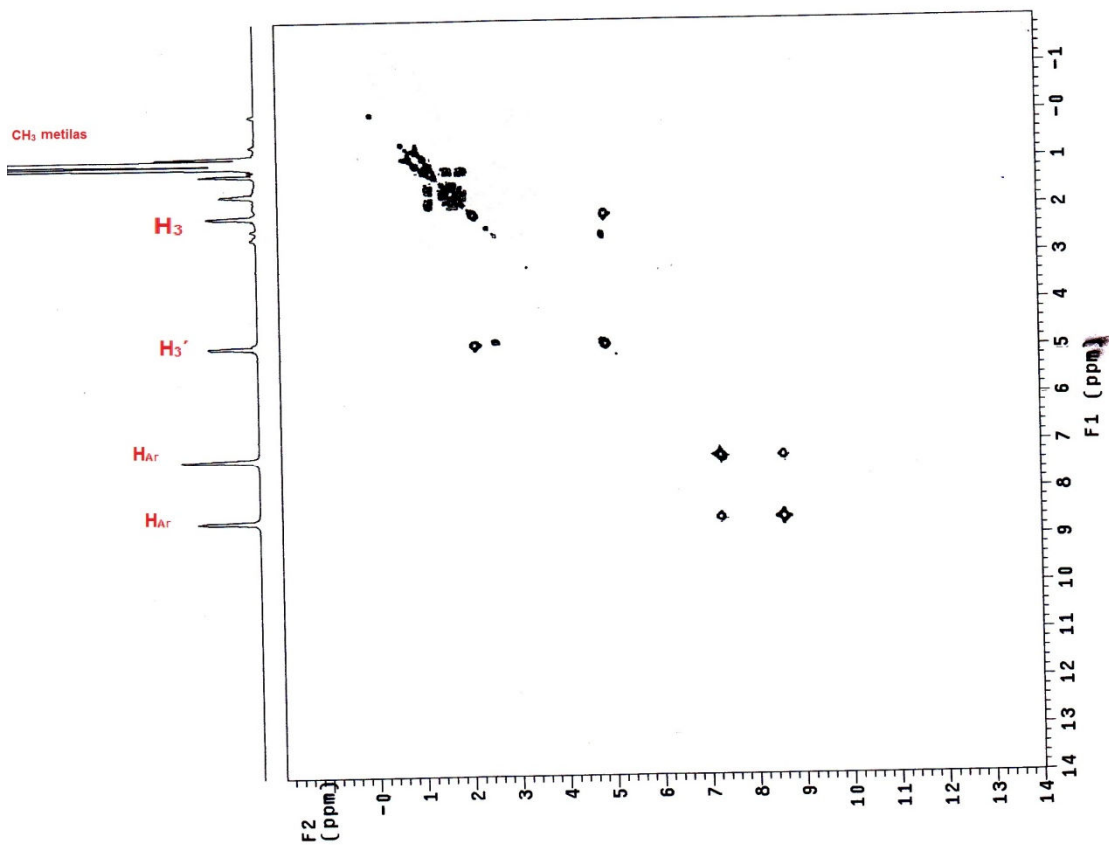
**6.31** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **32** na região de 50,000 a 93,000 ppm.



**6.32** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **32** na região de 10,000 a 45,000 ppm.



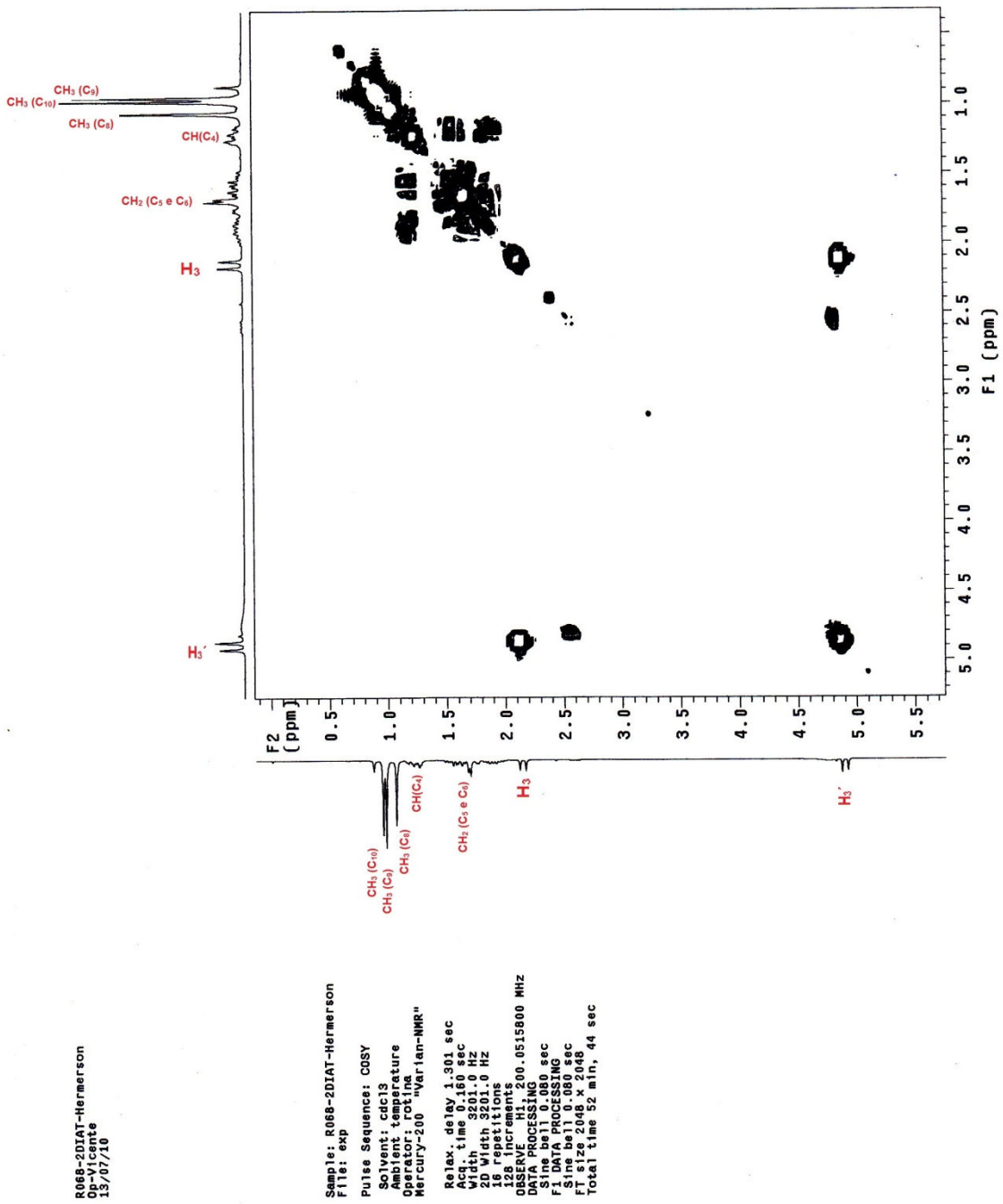
R068-2DIAT-Hermerson  
18/07/10



```

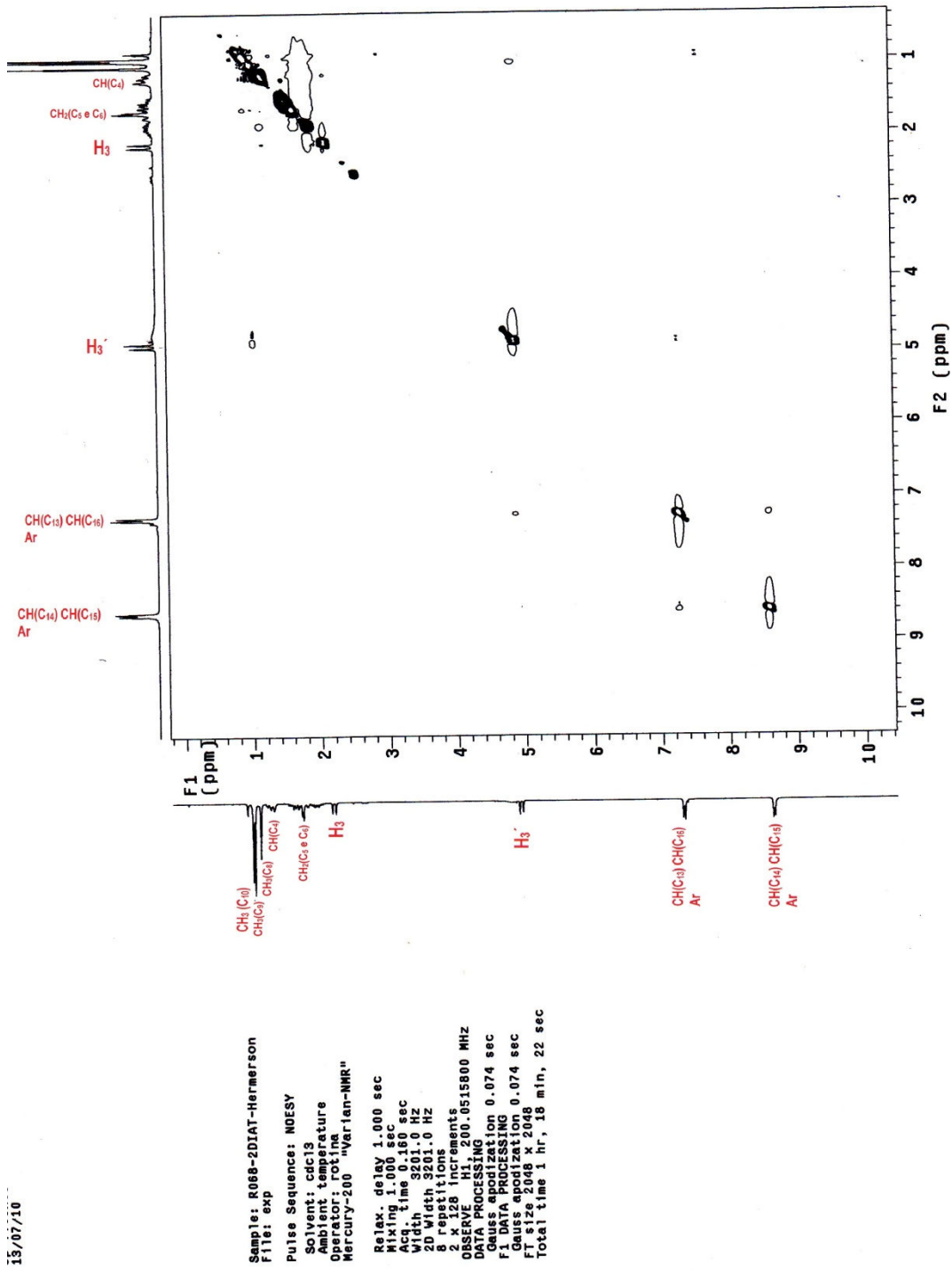
exp6 Cosy
date Jul 13 2010 hs nn
solvent cdcl3 sspul n
sample 888
ACQUISITION not used
sv 3201.0 temp 12
ca 0.160 gain 12
nd 1024 spin 0
pb 2000 f2 PROCESSING 0
ss 16 sb
dl 1.301 sbs not used
nt 20 ACQUISITION 16 f1 PROCESSING 2048
sw1 3201.0 sb1 not used
nt PRESATURATION 128 sb1 not used
proc1 lp
PRESATURATION mnm f1 DISPLAY 2048
satmode 0
satdly 201.0 sp -387.1
satfrq 3187.9 sp1 3187.9
satpw 3187.1 sp1 -387.1
tn TRANSMITTER H1 wp1 3187.9
sfrq 200.053 rf1 400.2
tof 167.3 rfp 400.2
tpwr 15.155 rf1 400.2
tpwr_cf 11.102 rfp1 400.2
GRADIENTS wc 156.0
g2lv11 889 sc 10.0
g1 0.001000 wc2 156.0
gstab 0.000500 sc2 872
DECOUPLER C13 x8 872
dn mnm a1 cdc av
dm
  
```

6.33 Espectro Bidimensional de COSY H, H de 32.

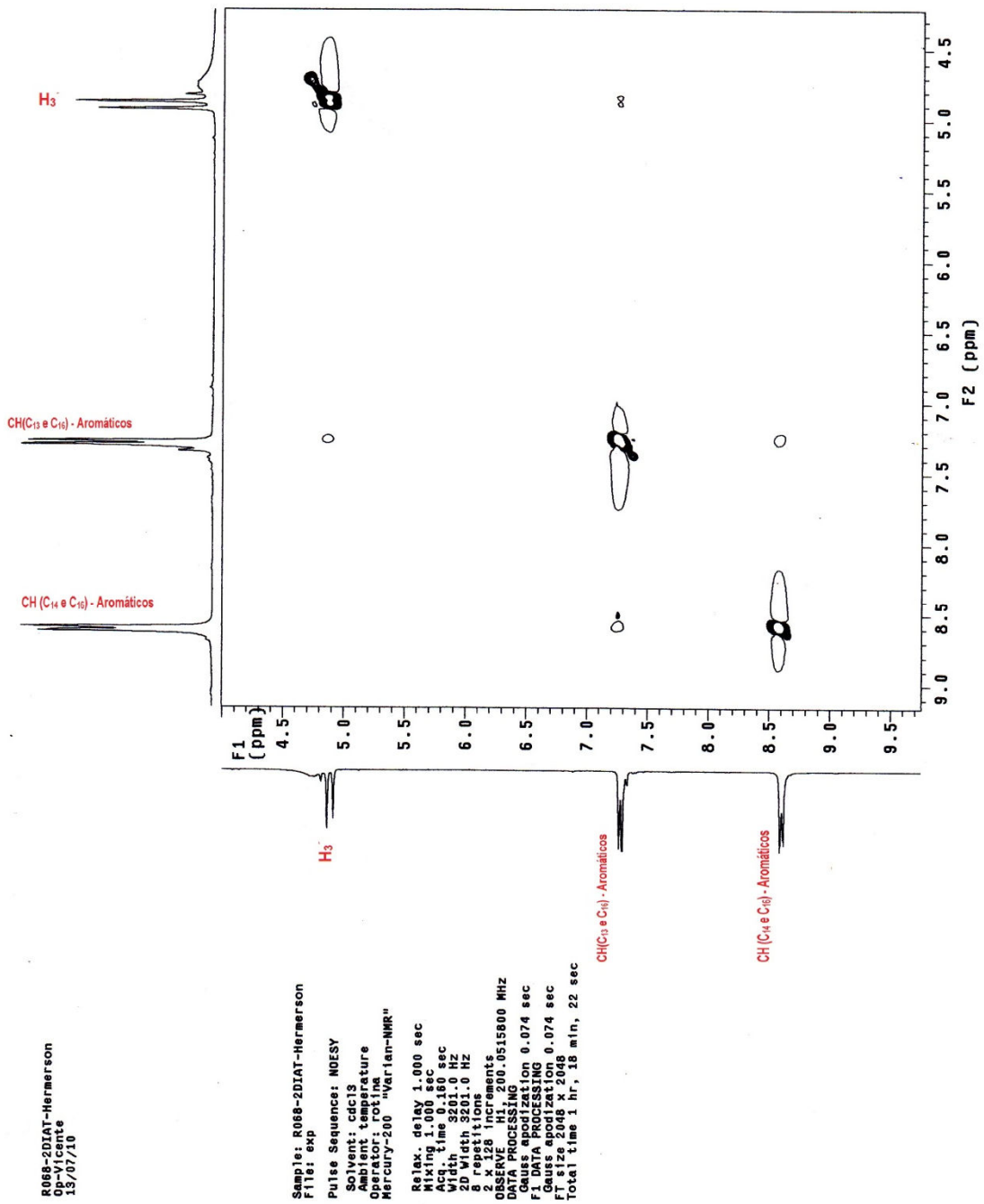


6.34 Expansão do Espectro Bidimensional de COSY H, H de **32**.

15/07/10

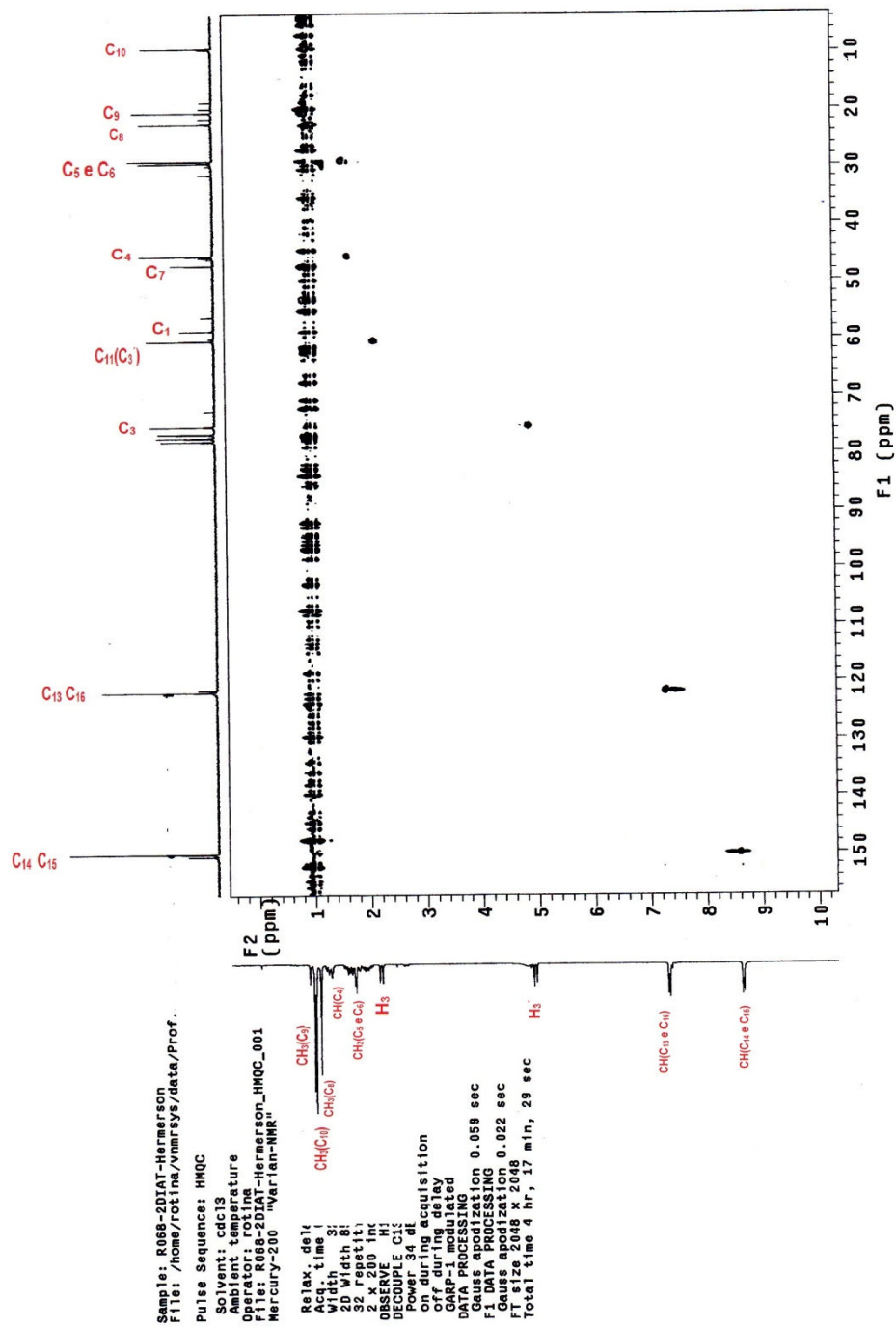


6.35 Espectro Bidimensional de NOESY do 35.

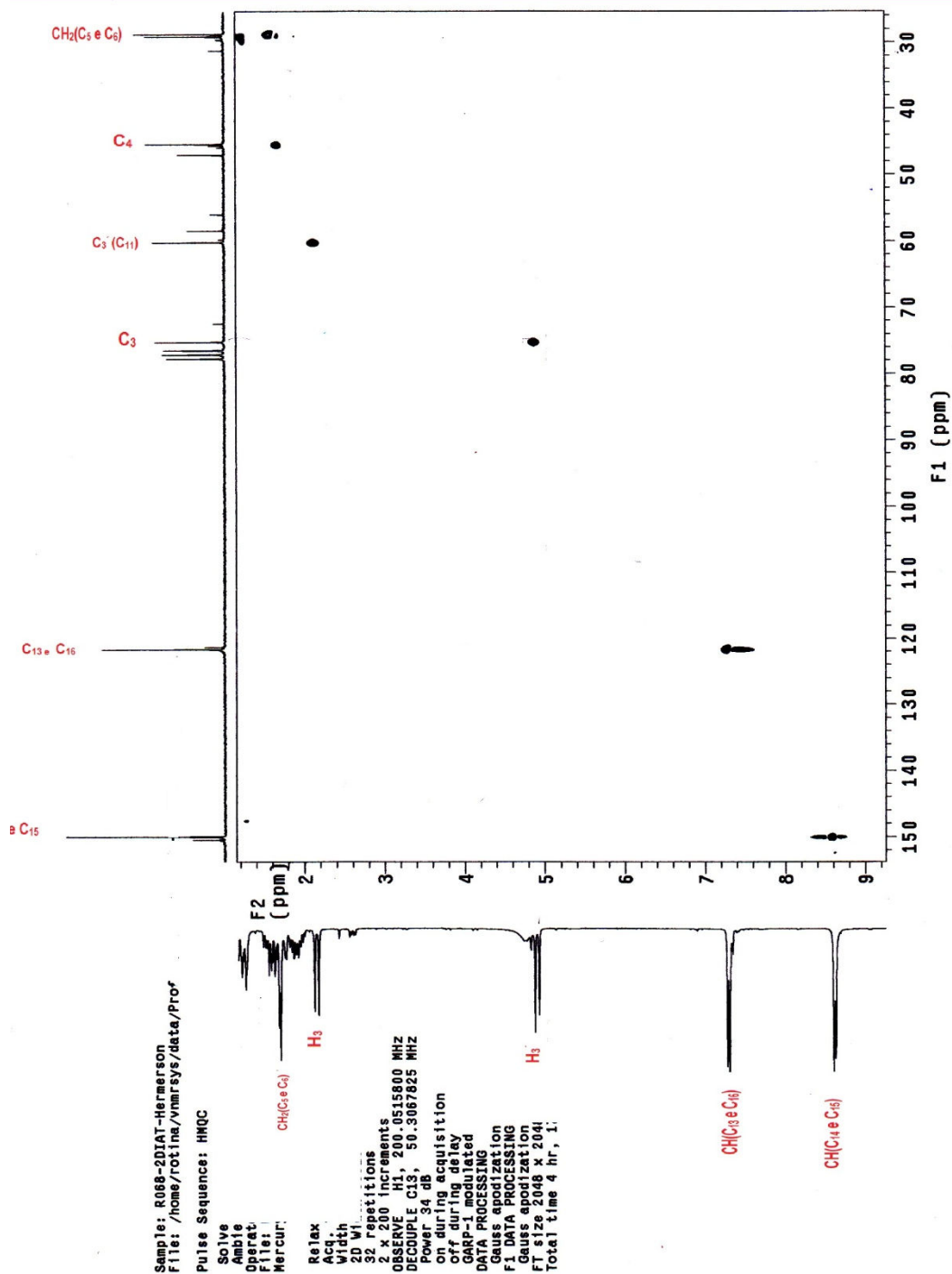


**Espectro 6.36** Expansão do Espectro Bidimensional de NOESY do **32**.

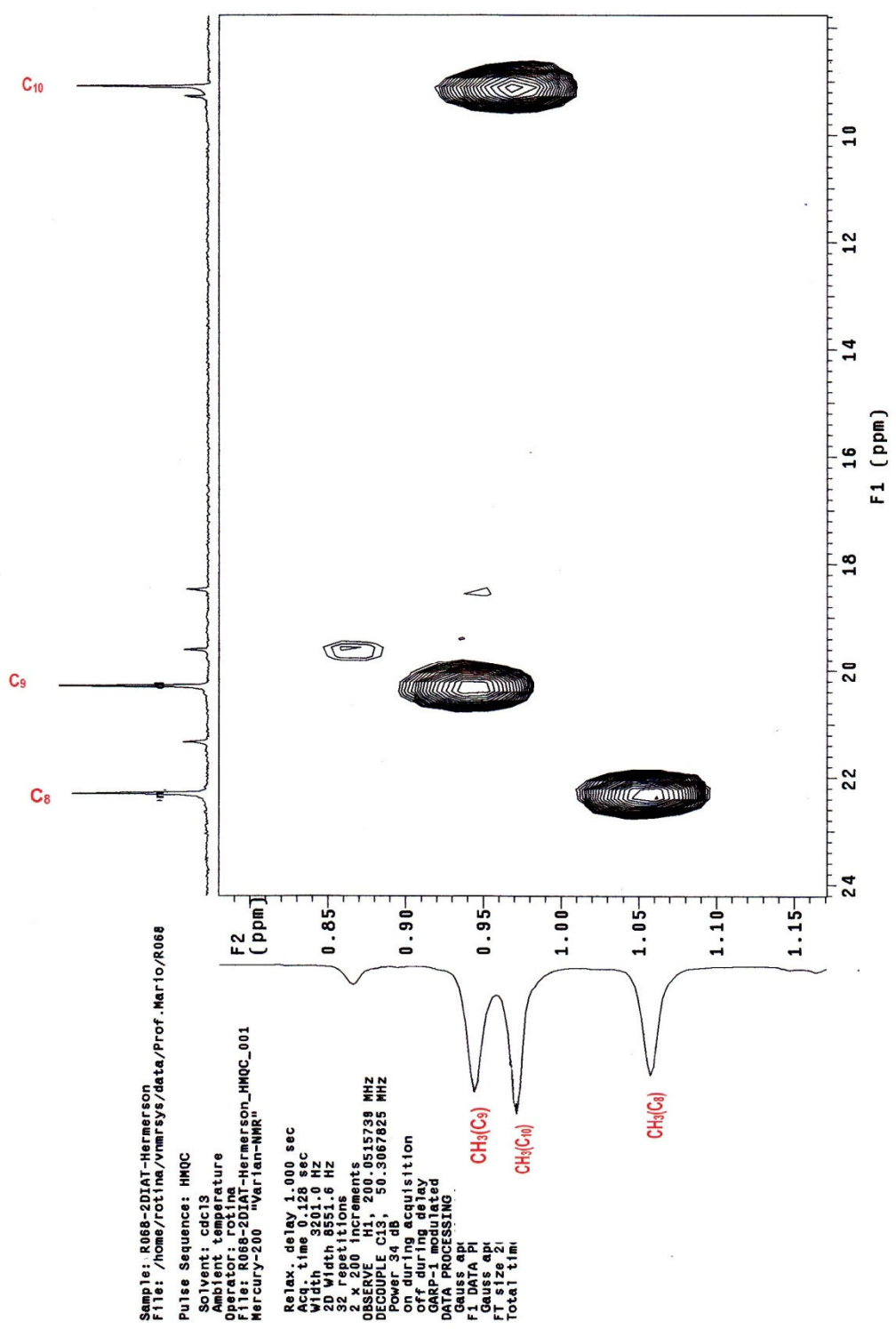
R068-2DIAT-Hermerson  
Op-Vicente  
13/07/10



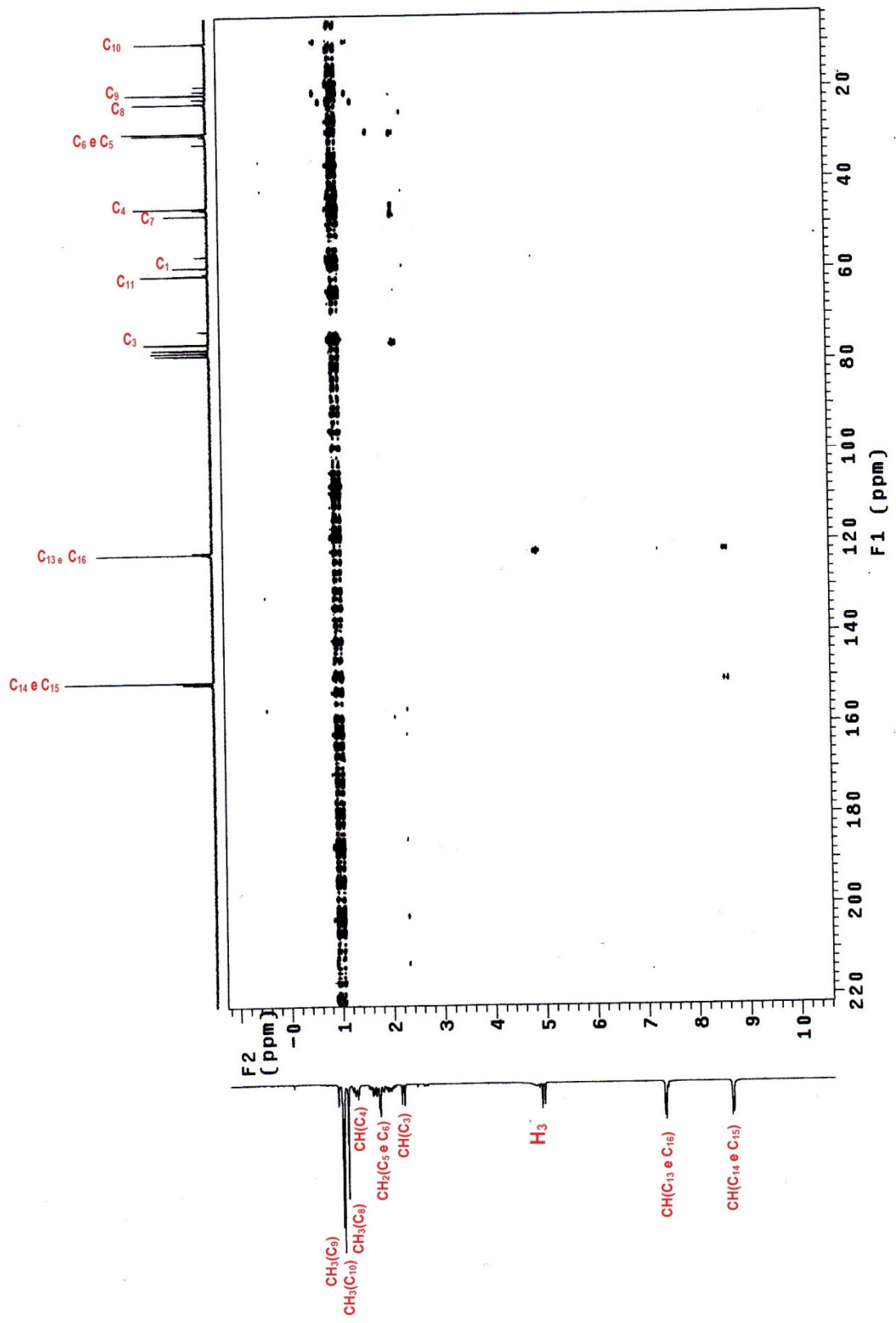
**Espectro 6.37** Espectro Bidimensional de HMQC do **32**.



**Espectro 6.38** Expansão do Espectro Bidimensional de HMQC do **32**.

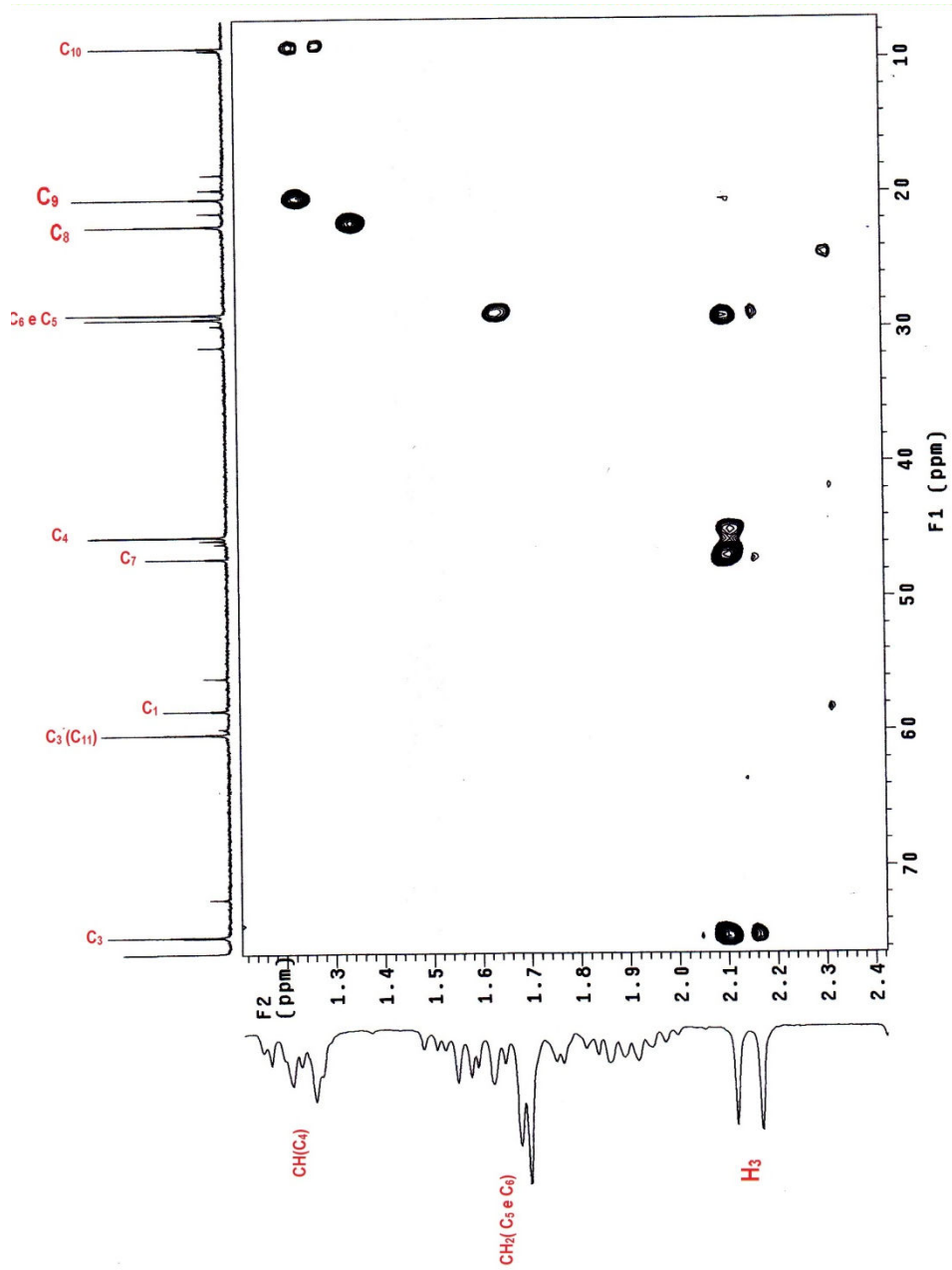


**Espectro 6.39** Expansão do Espectro Bidimensional de HMQC do **32**.

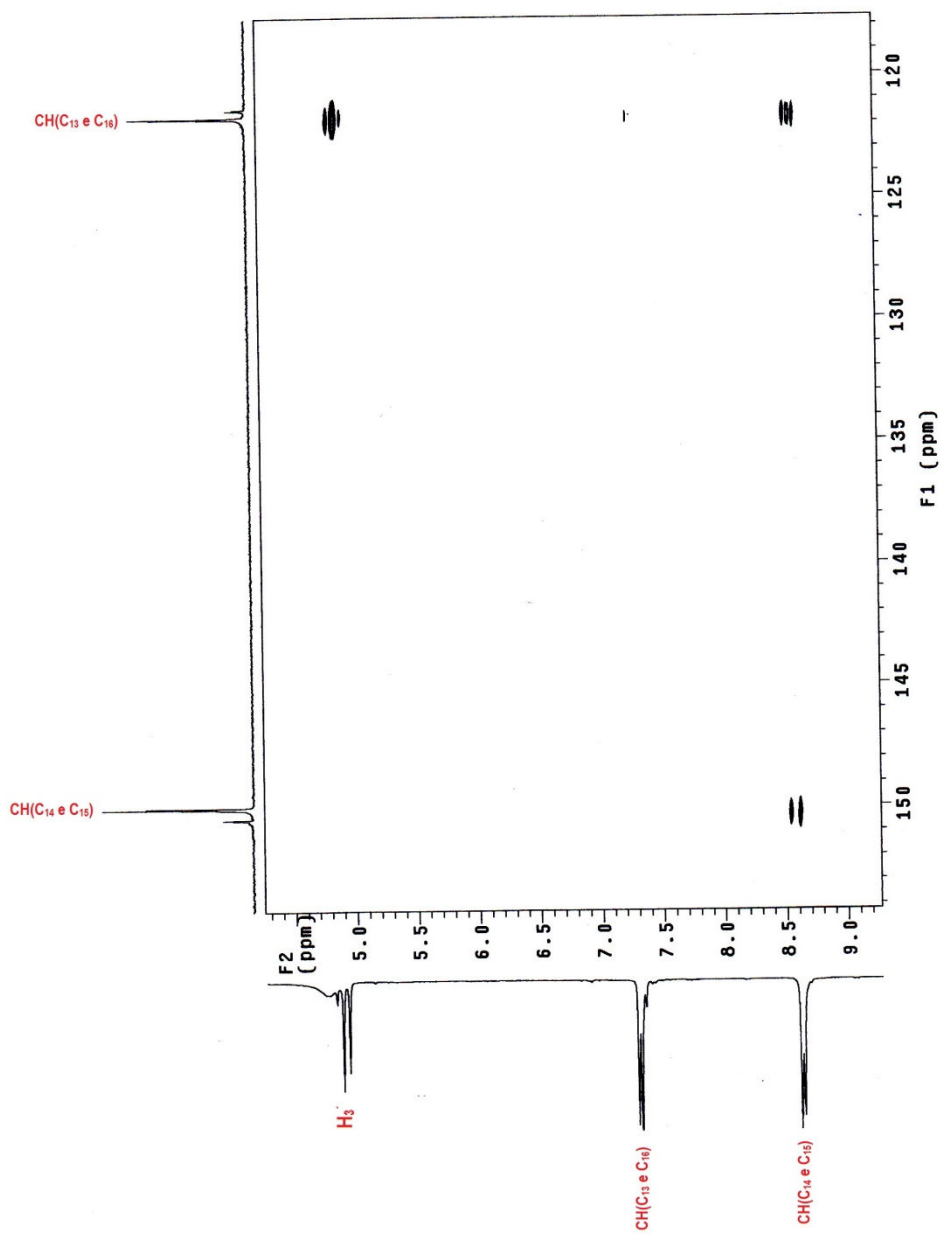


**Espectro 6.40** Espectro Bidimensional de HMBC do **32**.



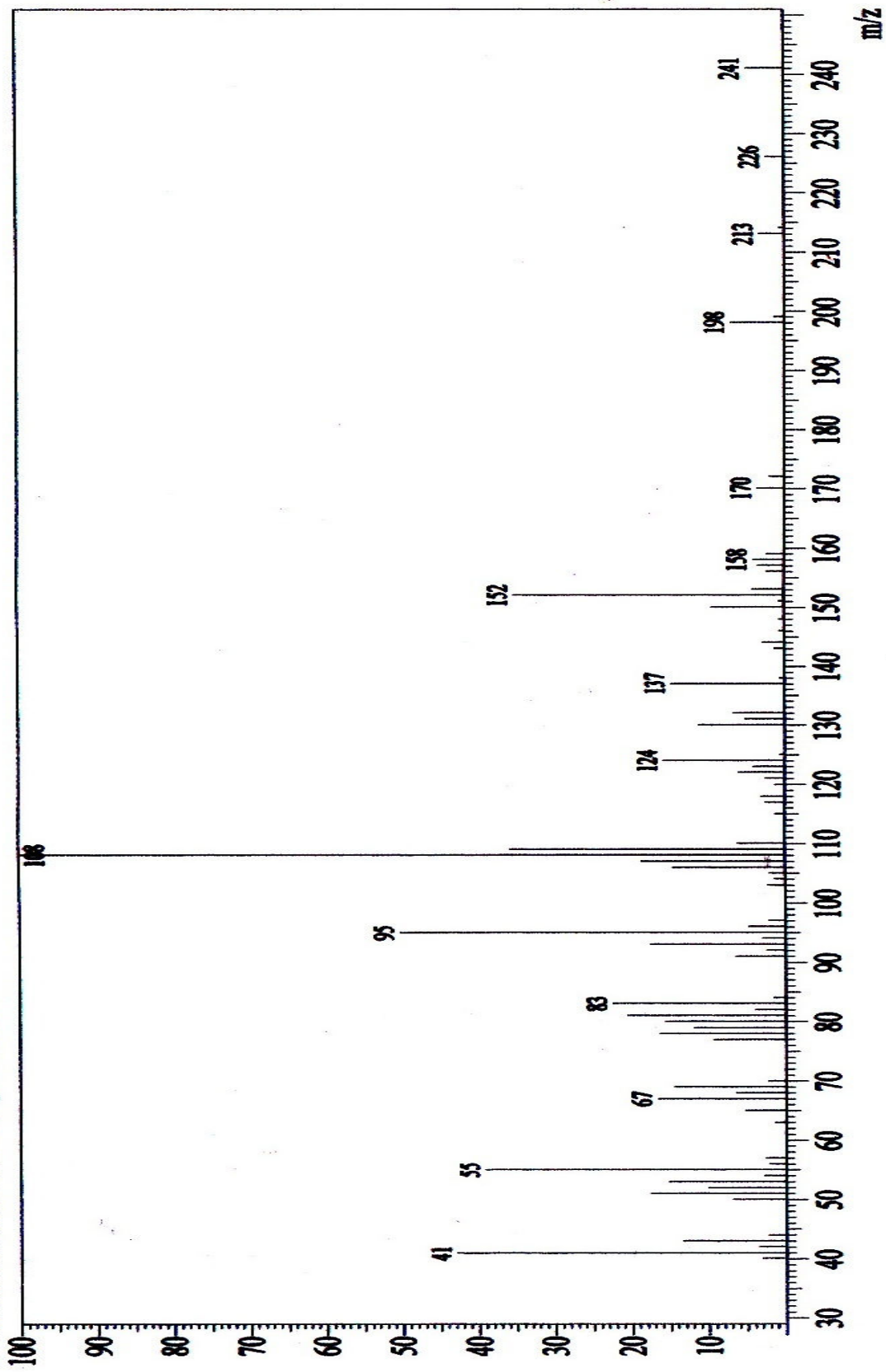


**Espectro 6.41** Expansão do Espectro Bidimensional de HMBC do **32**.

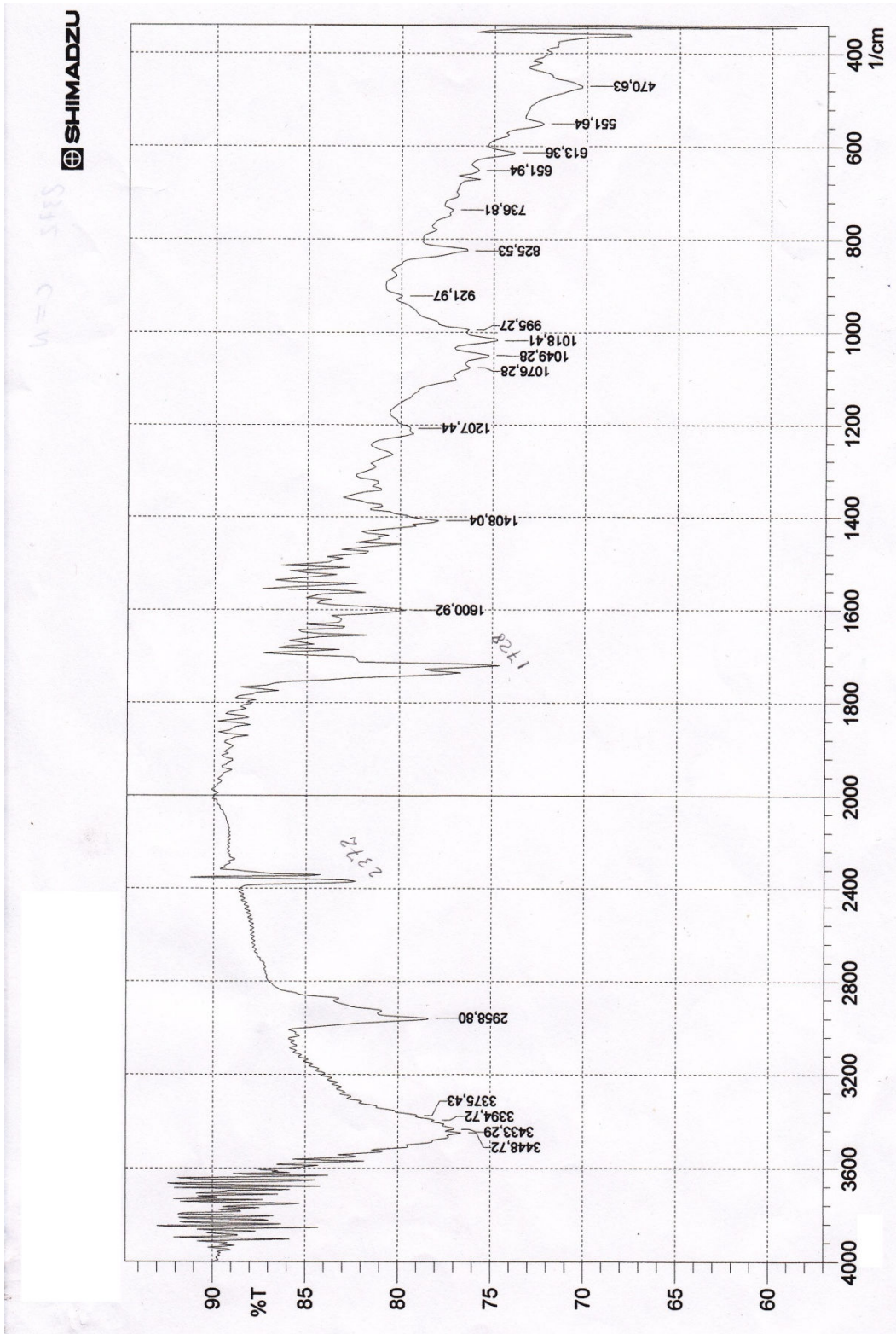


**Espectro 6.42** Expansão do Espectro Bidimensional de HMBC do **32**.

RawMode:Averaged 17.1-17.1(1452-1454)  
BG Mode:Calc. from Peak Group 1 - Event 1



**Espectro 6.43** Espectro de massa do **32**.



Date/Time; 15/7/2010 17:05:58

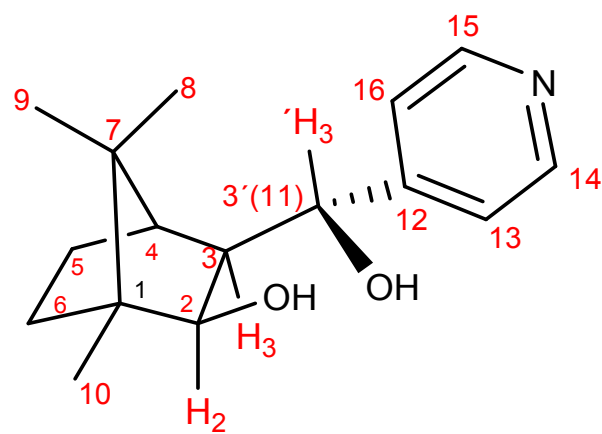
User; FTIR

No. of Scans;

Resolution;

Apodization;

**Espectro 6.44** Espectro Infravermelho do **32** em  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 5.4: Diol 34**

#### 6.2.4 Preparação do (1R, 3S, 3'R,4R) 3-[(4-Piridinil) hidroximetil-1,7,7-trimetilbiciclo [2.2.1]heptan-2-ol (**34**)

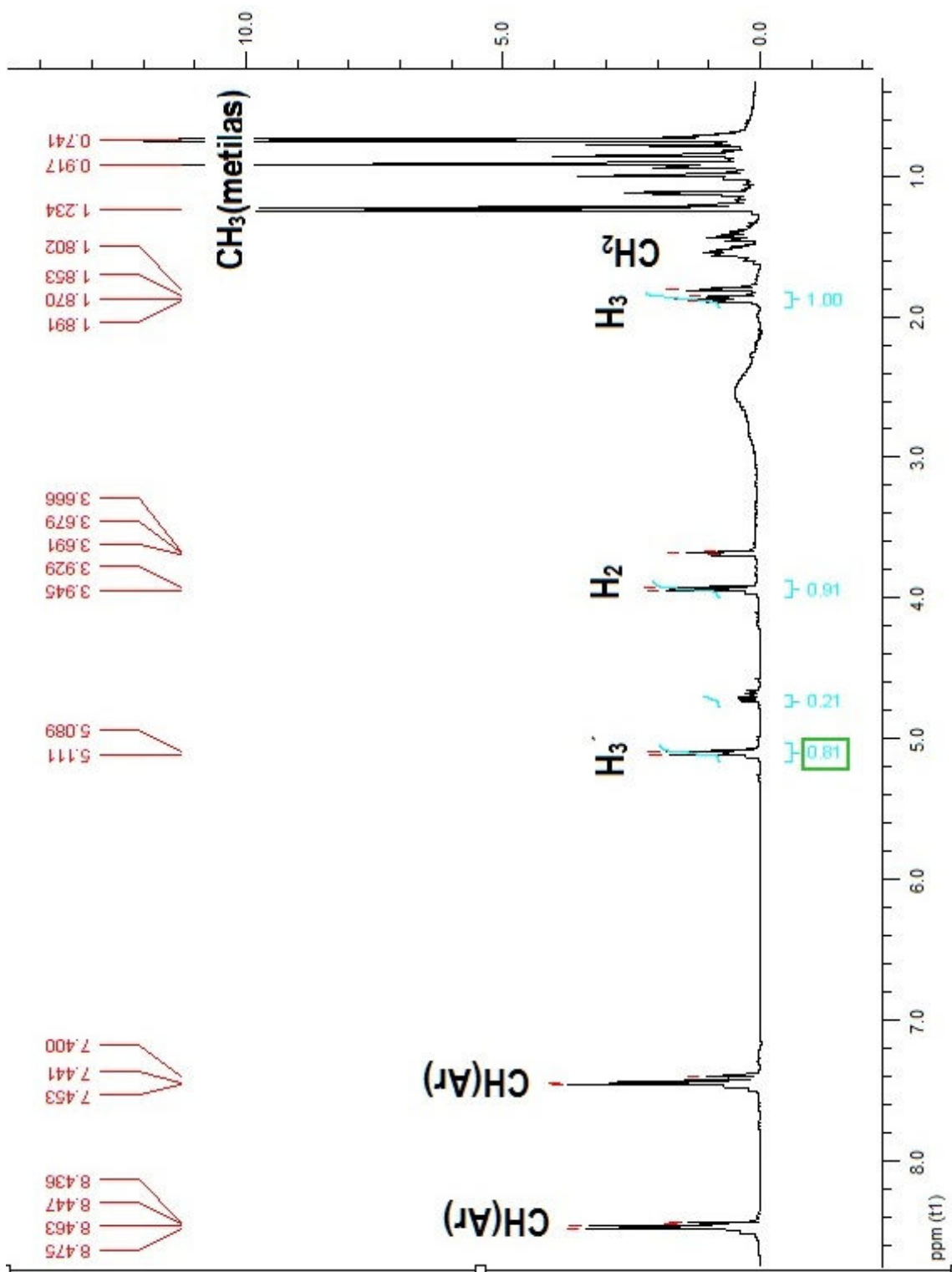
Na preparação do diol **34**, seguiu o mesmo procedimento da preparação do diol **33** já descrito. Em um balão de 50 mL foi pesado 100 mg (0,4 mmol) de **32** e em seguida dissolvido em 5mL de THF e 1mL de H<sub>2</sub>O. Em seguida foi pesada 151 mg (4,34 mmol) de NaBH<sub>4</sub> e adicionada ao balão e deixado sob agitação constante a 0 °C por 6H. Obtendo-se uma massa de 83 mg com 83% rendimento.

**CCDA** – (30% AcOEt: Hexano) -  $R_{f37} = 0,23$  [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> = 64,01 (C = 10, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

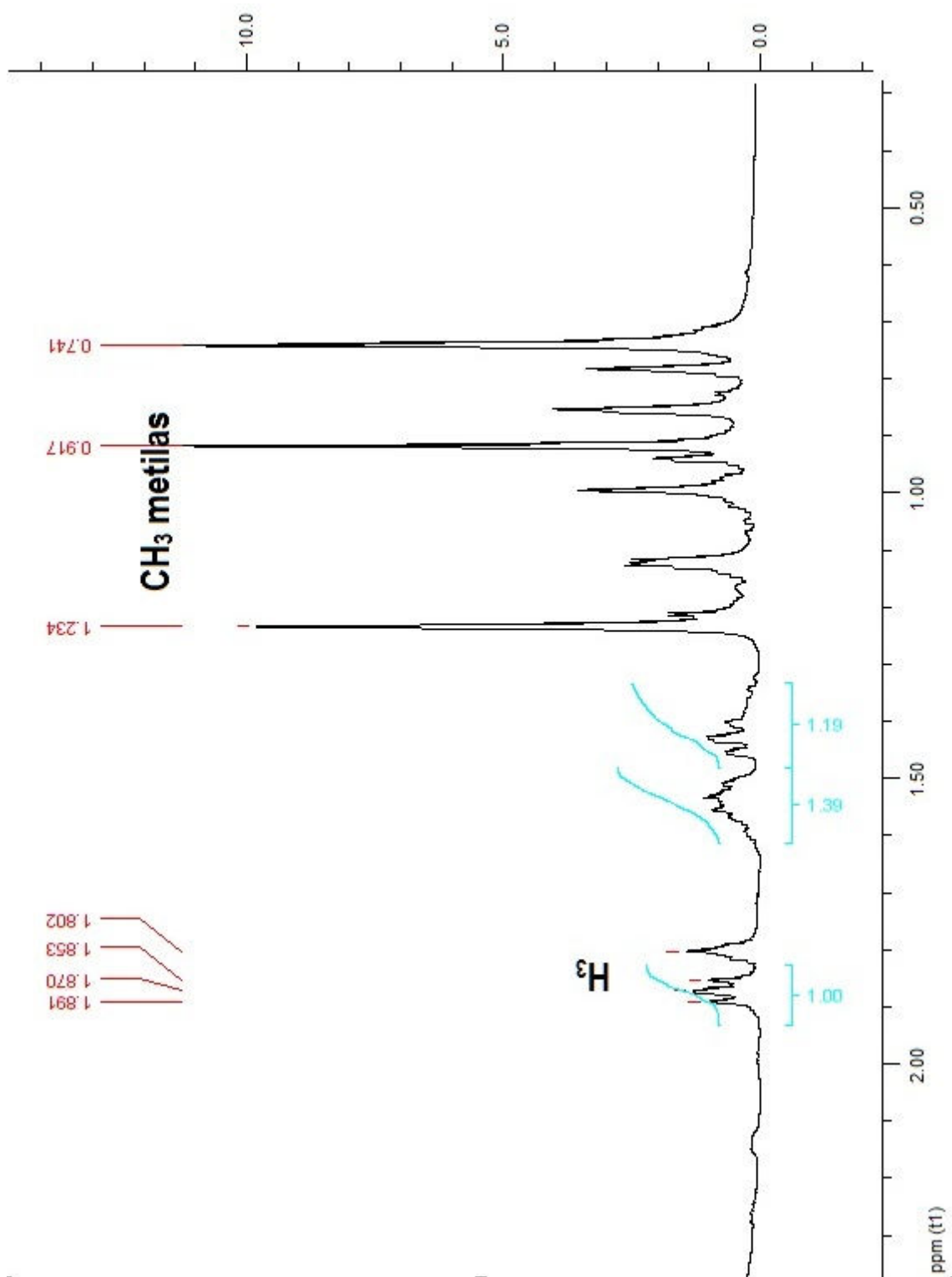
**RMN <sup>1</sup>H** – (500MHz; CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  = ppm): 0,74(s, 3H); 0,91(s, 3H); 1,23(s, 3H); 1,56-1,40(m,2H); 1,85-1,89(t, 1H); 3,66-3,69(s,OH); 3,93(d, J =8Hz, 1H); 5,10(d, J=11 Hz, 1H); 7,38-7,45(dd, J = 5,5Hz, J = 6Hz, 2H); 8,43-8,47(dd, J = 5,5Hz, J = 6Hz, 2H).

IV cm<sup>-1</sup> – 3445 (OH<sup>-1</sup>), 1091 C-OH(álcool secundário)

**RMN <sup>13</sup>C**-APT (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz,  $\delta$  ppm): 11,21(CH<sub>3</sub>); 21,76(CH<sub>3</sub>); 21,88(CH<sub>3</sub>); 29,52(CH<sub>2</sub>), 32,83(CH<sub>2</sub>); 47,01(CH); 49,81(C); 57,91(CH); 67,22(C); 81,91(CH); 82,11(CH), 125,01(CH); 137(CH); 147,21(C); 146,37(CH); 156,61(CH).

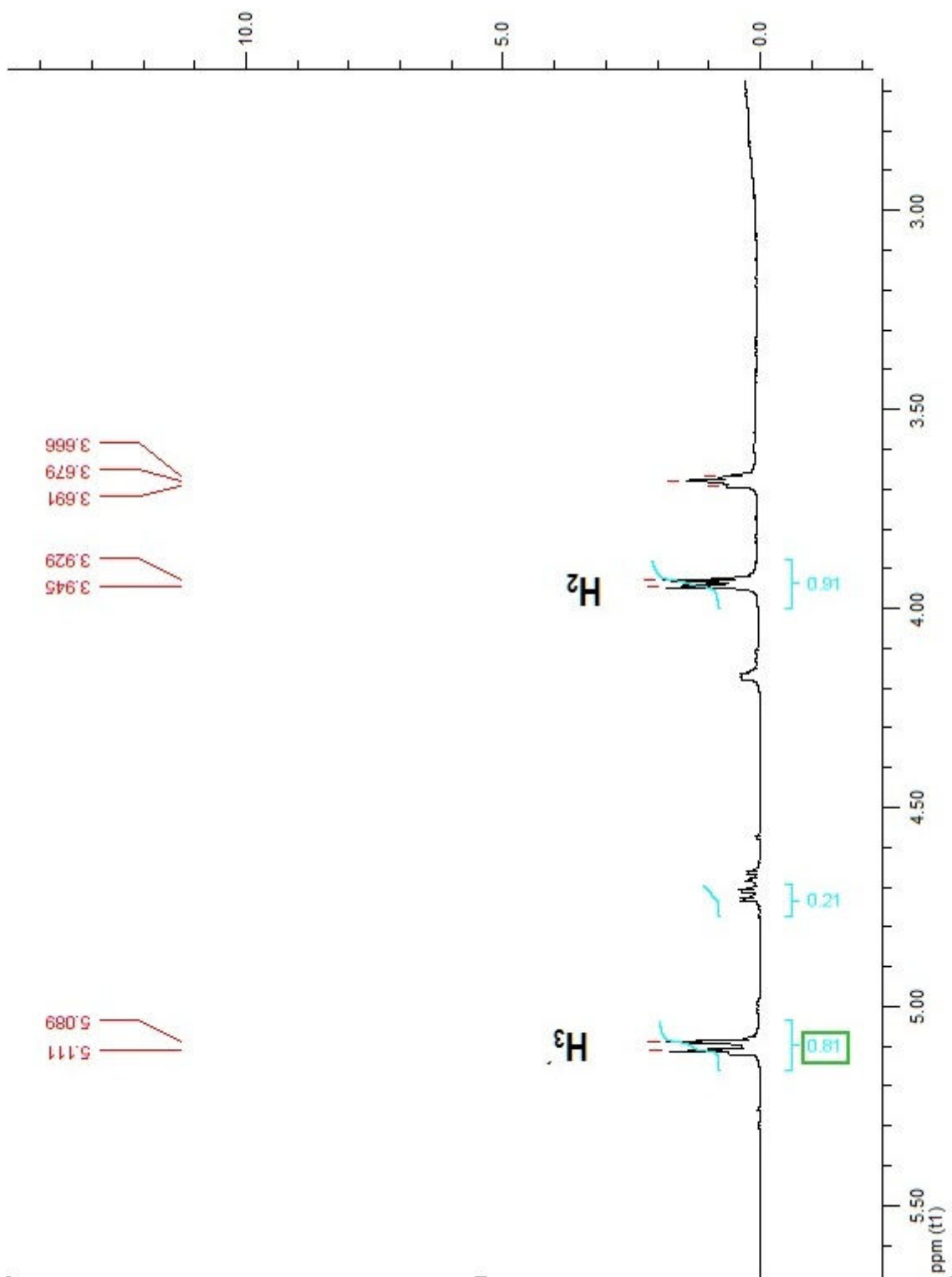


**Espectro 6.45** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do **34**.

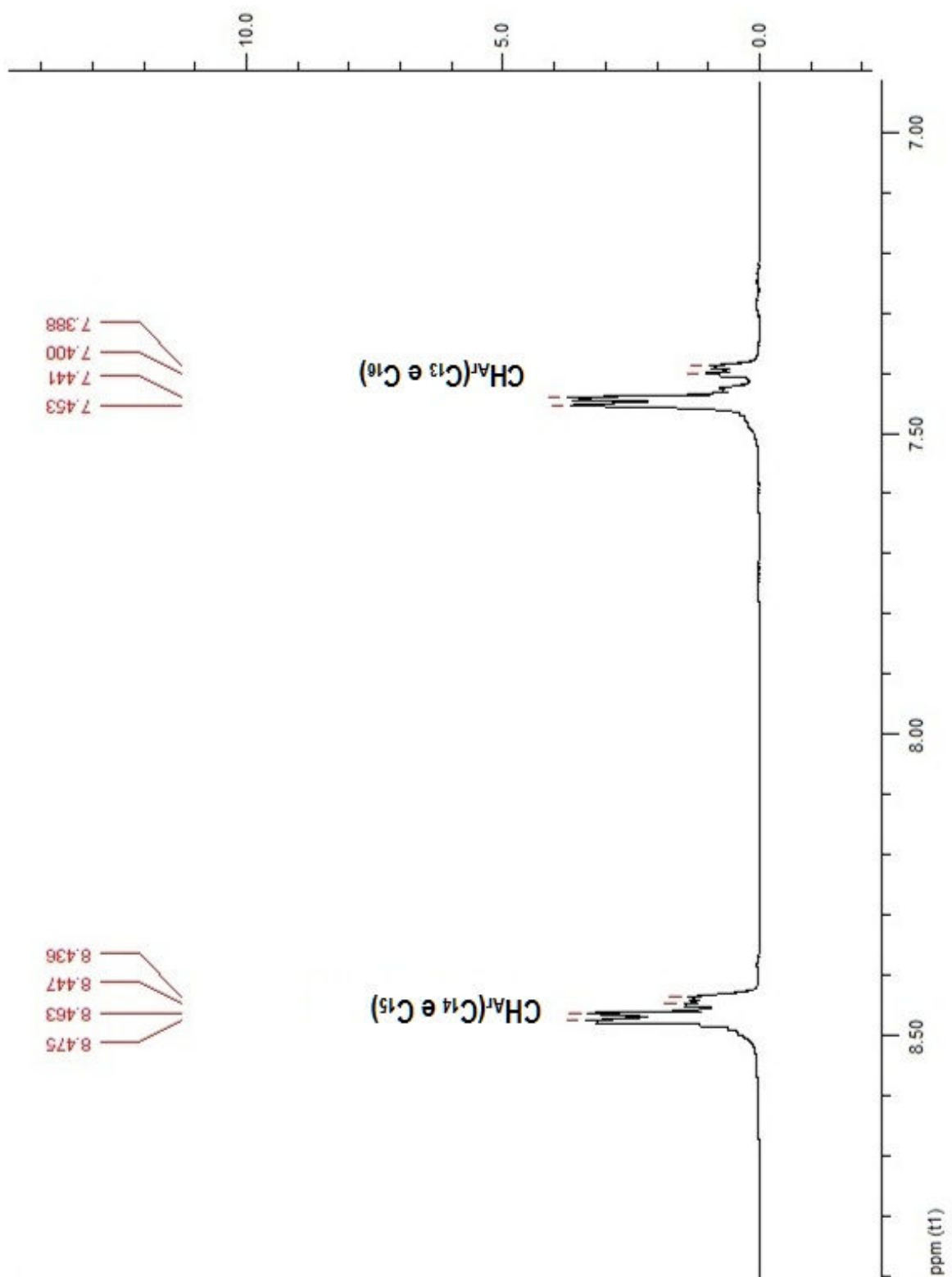


**Espectro 6.46** Expansão do Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do **34** em 0.550 a 2.200 ppm.

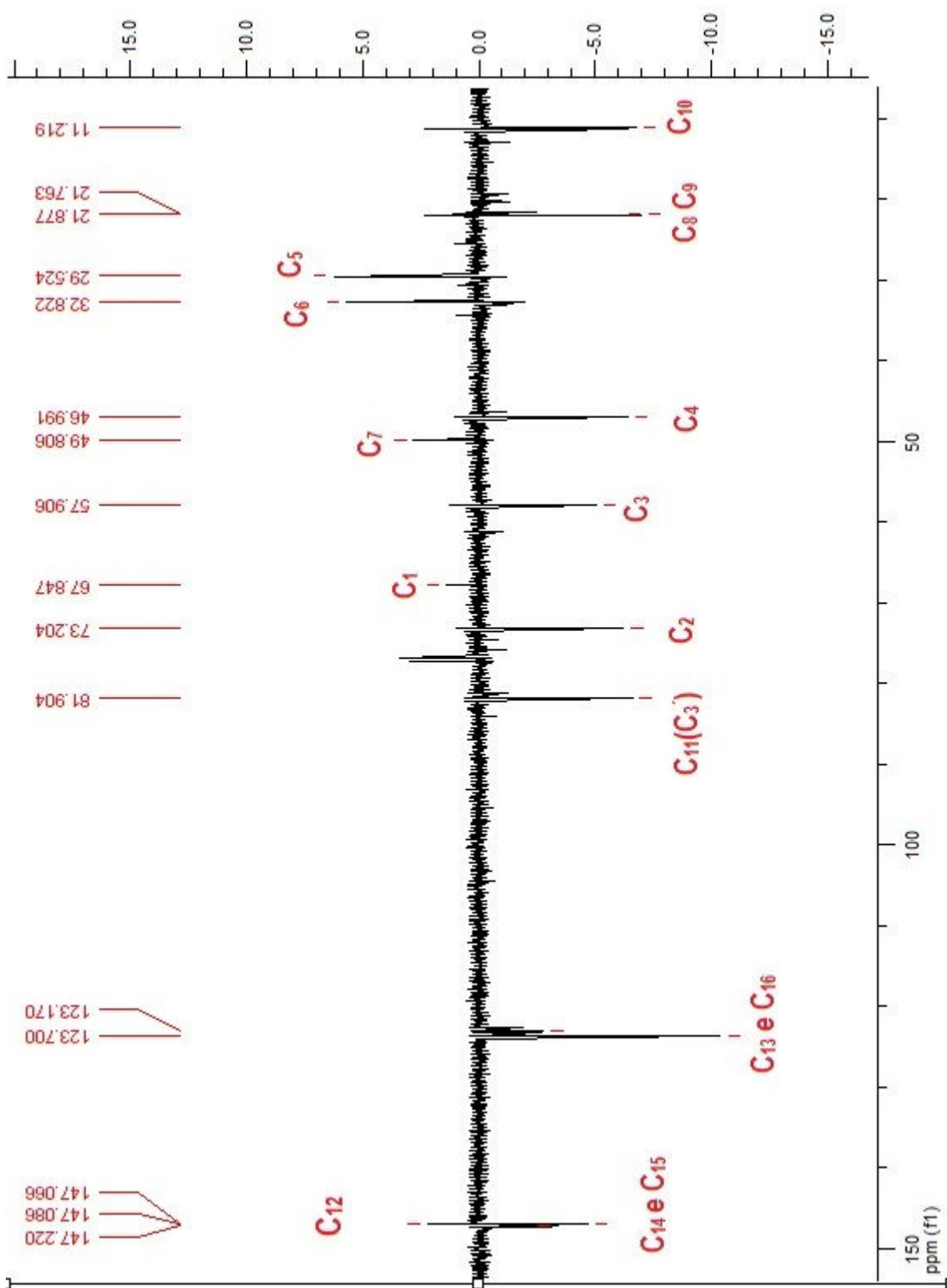




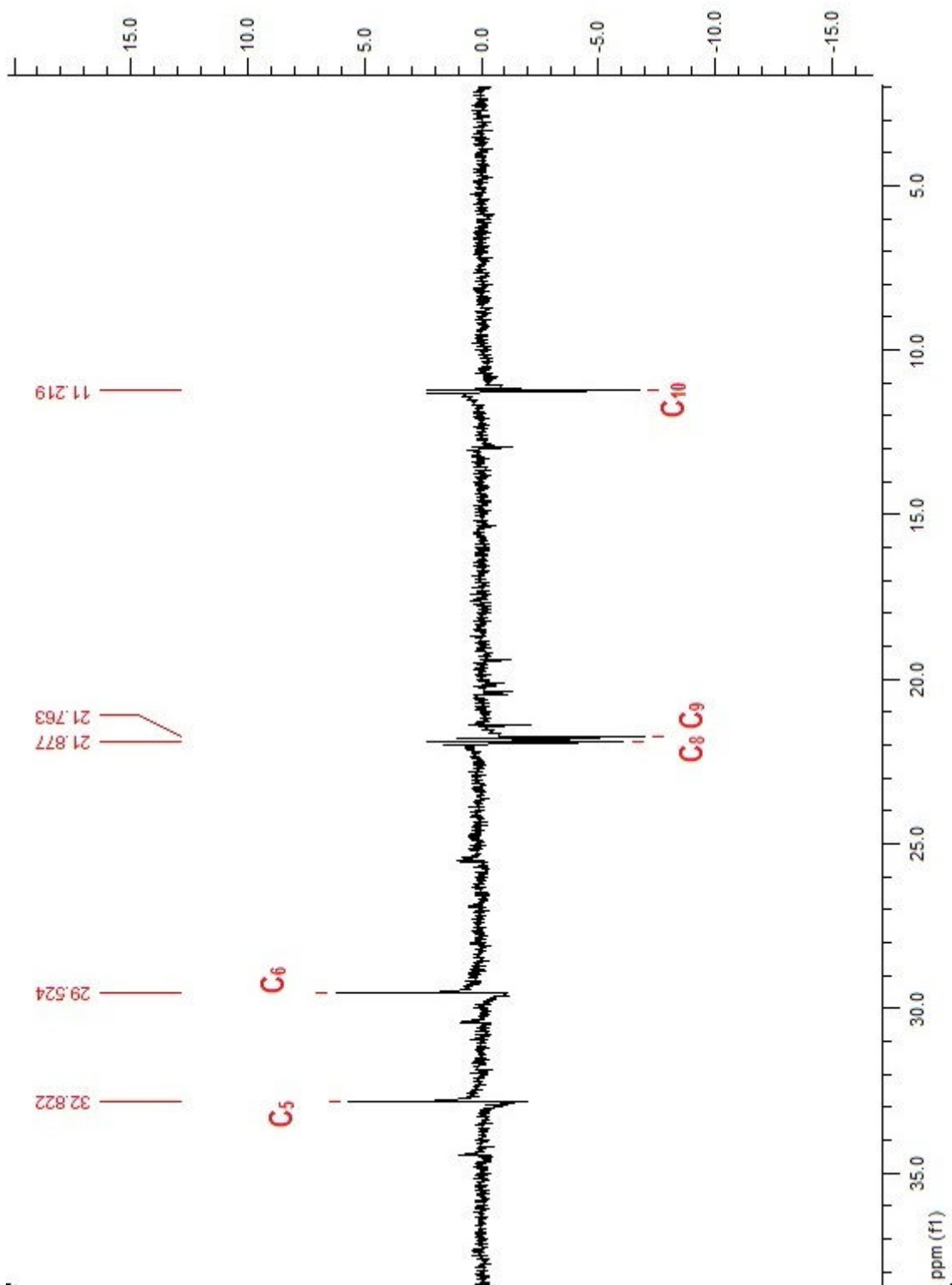
**Espectro 6.47** Expansão do Espectro de RMN- $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 MHz) do **34** em 2.200 a 5.200 ppm.



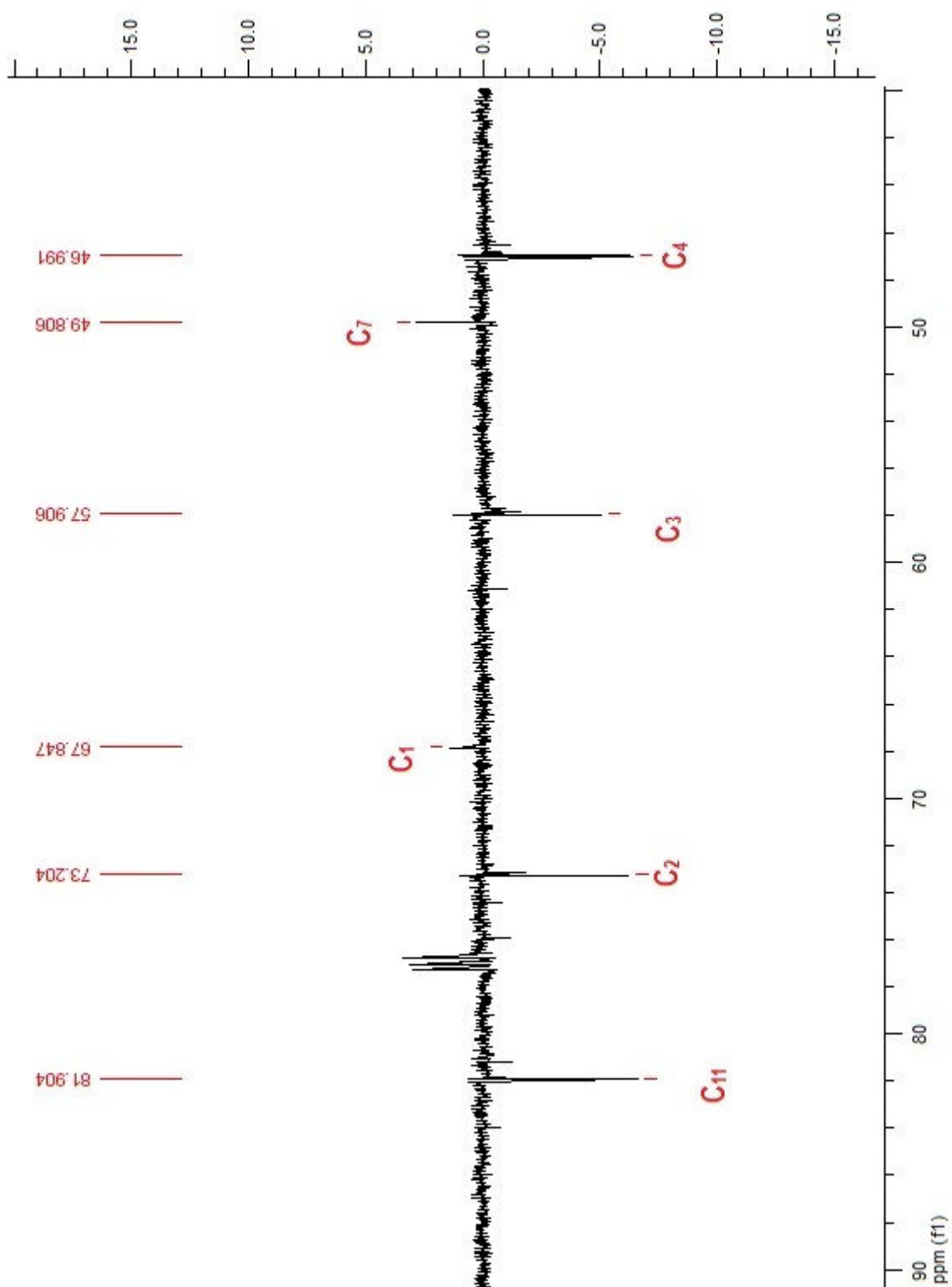
**Espectro 6.48** Expansão do Espectro de RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) do **34** em 8.550 a 6.000 ppm.



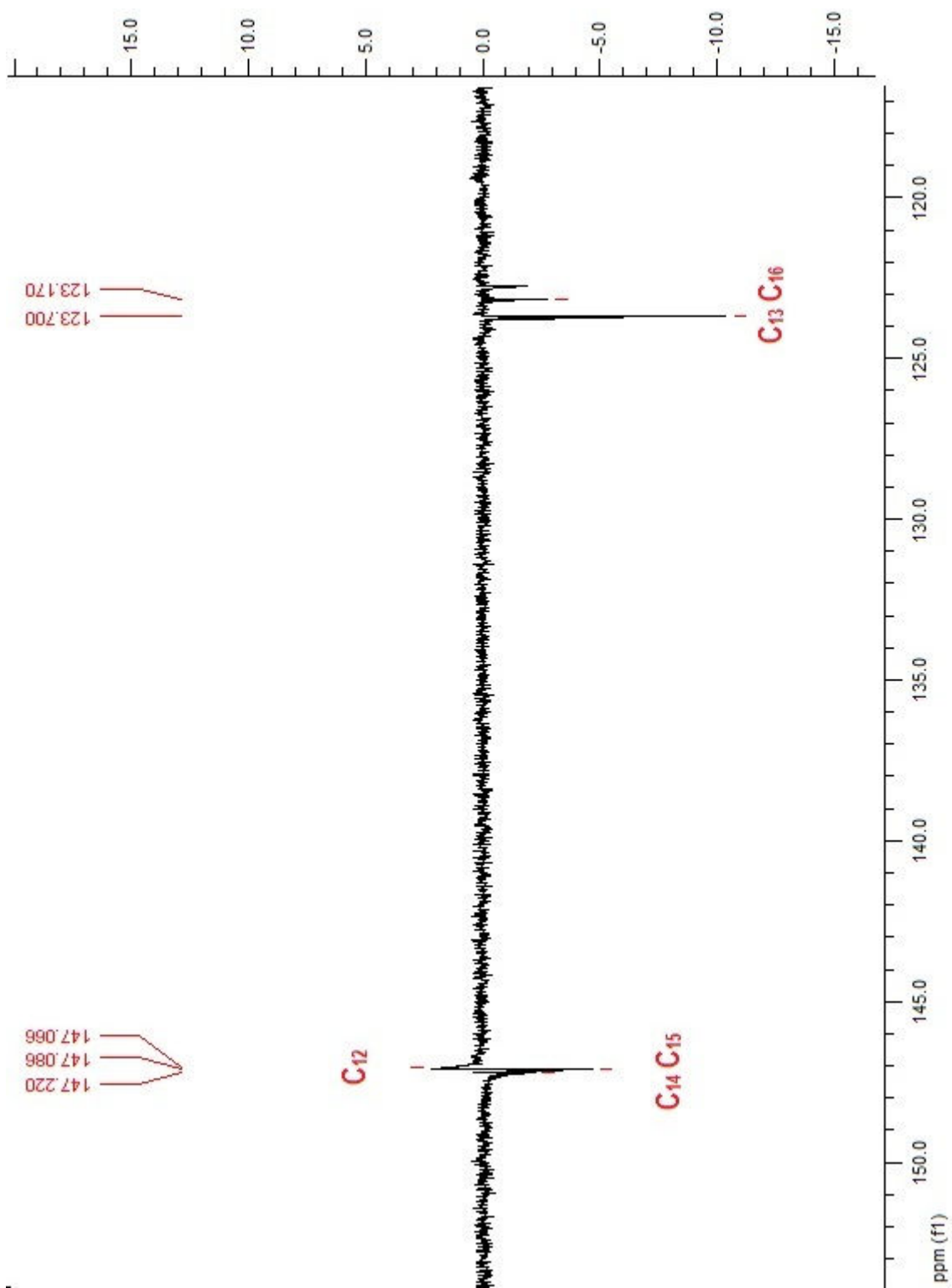
**Espectro 6.49** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **37**.



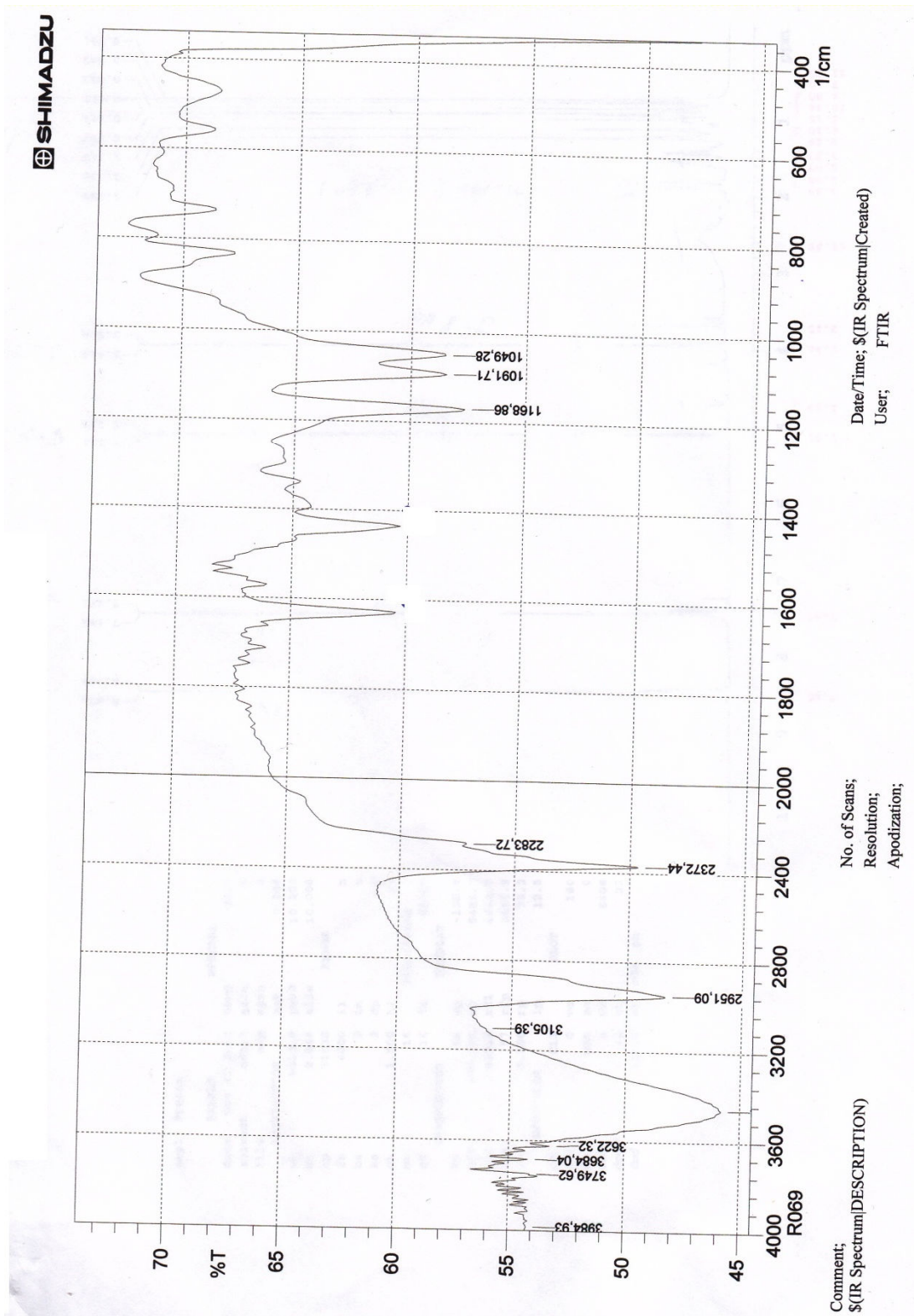
**Espectro 6.50** Expansão do Espectro de RMN <sup>13</sup>C-APT (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **34** na região de 0,000 a 40,000 ppm.



**Espectro 6.51** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **34** na região de 40,000 a 90,000 ppm.



**Espectro 6.52** Expansão do Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **34** na região de 100,000 a 150,000 ppm.



**Espectro 6.53** Espectro de Infravermelho do diol **34** em  $\text{cm}^{-1}$ .

*Referências*  
*Bibliográficas*



## REFERÊNCIAS

AGAMI, C.; MEYNIER, F.; PUCHOT, C.; GUILHEM, F.; PASCARD, C.;  
*Tetrahedron*, 40, 1031, 1984.

ALVES, P.B.; VICTOR, M. M.; *Química Nova*, v34, 10, 2010.

AMARANTE, G. W.; REZENDE, P.; CAVALLARO, M.; COELHO, F.;  
*Tetrahedron Letter.*, 49, 3744, 2008.

AMARANTE, G. W.; MILAGRE, H. M.; VAZ, S. B.; VILACHA, G. F.;  
BRUNO, R.; EBERLIN, M. N.; COELHO, F.; *J. Org. Chem.* v.74, 3031-  
3037, 2009.

ARMER, B.; BEGLEY, M.J.; COX, P.J.; PERDAD, A.; SIMPKINS, N.S.:  
*Journal Chemical Society Perkin Trans 1*, 3099, 1993.

BARREIRO, E.J.; FERREIRA, V. F.; COSTA, P.R.R.; *Química Nova*, 20,  
647-659, 1997.

BARROS, F. M. C.; ZAMBARDA, E. O. B. M.; HEINZMANN, C. A. M.  
*Química Nova*, V. 32 (4) 861-867, 2009.

BASAVAIHAH, D.; RAO, P. D.; SATYANARAYANA, T.; *Chem. Rev.*, 103,  
811, 2003.

BERRY, D. J.; DIGIOVANNA, C. V, METRICK, S. S.; MURUGAN, R.; Catalysis by 4-dialkylaminopyridines. [Arkivoc](#), 201–226 (2001)

BLASER, H.U.; PUGIN, B.; SPLINDLER, F.: *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v 231, p. 1-20, 2005.

BROTZEL, F.; KEMPF B.; SINGER T.; ZIPSE H.; MAYR, H.: Nucleophilicities and Carbon Basicities of Pyridines, *Chem. Eur. J.* 13 (3)336 – 345, 2007.

SWAIN C. G.; SCOTT, C. B.; Quantitative Correlation of Relative Rates. Comparison of Hydroxide Ion with Other Nucleophilic Reagents toward Alkyl Halides, Esters, Epoxides and Acyl Halides; *J. Am. Chem. Soc.*, v. 75, pp 141–147, 1953.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J.; *Advanced Organic Chemistry: parte A*, 5ª ed., Springer, pp 409, 2007.

CHAMPBELL, S. F.; *Molecular Recognition and Drug Design*, *Química Nova*, 14, 196-203, 1991.

CHEN, K.; HUANG, C.T.; CHEN, H.Y; TZEN, Z.H.: *Tetrahedron Letters*, 49, 4134, 2008.

COELHO. F.; AMARANTE, G.W.: *Química Nova*, v.32, n. 2, 467-481, 2009.

CONSTANTINO, M.G.; *Química Orgânica Curso Básico Universitário*, Vol 3, LTC, 2008.

CORRELAÇÃO DE KARPLU, [www.cbs.cnrs.fr/MAJ/FORMATIONS/COURS/RMN/cours/canet1/canet1-4.html](http://www.cbs.cnrs.fr/MAJ/FORMATIONS/COURS/RMN/cours/canet1/canet1-4.html); acessado em 20/08/2010.

COSTA, P.R.R.; ; PILLI, R.; PINHEIROS, S.; VASCONCELLOS, M.L.A.A. A.; Substâncias Carboniladas e Derivados, Editora Bookman, 2003.

BASAVAIAH, D.; RAO, A. J.; SATYANARAYANA, T.; Recent Advances in the Baylis–Hillman Reaction and Applications, *Chem. Rev.* v.103, 811-892, 2003.

BASAVAIAH, D.; RAO, K. V.; REDDY, R. J.; *Chem. Soc. Rev.*, 36, 1581, 2007.

EDER, U.; SAUER, G.; WIECHERT, R.; *Angewdte Chemie International Edition*, 10, 496, 1971.

ELIEL, L.; WILWLN, S.H.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ed. Jonh Wiley e Sons, New York, 1994.

FABROS, S.; SMITH, R.L.; WILLIAN, R.T.; *Nature*, 13,29, 1990.

FILHO, E. B. A.; VENTURA, E.; DO MONTE, S. A.; OLIVEIRA, B. G.; JUNIOR, C. G. L.; ROCHA, G. B.; VASCONCELLOS, M. L. A. A.; Synthesis and conformational study of a new class of highly bioactive compounds, *Chem. Phys. Lett.* V. 449, 336-340, 2007.

FISKE, W.S.; BREDIG, G.; *Biochemisch Zeitschrift*, v.46, p7-23, 1912.

FU, G. C.: *Acc. Chem. Res.* 33, 412, 2000.

HAAL, G. D.; St-ONGE, M.; LANCHANCE, H.: *Journal Organic Chemistry*, 70, 4180, 2005.

HEATHCOCK, C. H.; PIRRUNG, M. C.; SOHN, J. E.; *Journal Organic Chemistry*, 44, 4294, 1979.

HOUK, K. N.; LIST, B.: *Accounts of Chemical Research*, v.37, p.487, 2004.

IWABUCHI, Y.; NAKATANI, M.; YOKOYAMA, N.; HATAKEYAMA, S.; *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 10219, 1999.

LIST, B.; LERNER, R.A.; BARBAS III, C.F.: *Journal of the American Society*, v.122, 2395-2396, 2000.

MARTINS, D.L., *Revista Virtual de Química*, vol.1, n 3, 2009.

MELÃO, M.L.; *Síntese Estereosseletiva e Estudo Espectroscopico de Novos Derivados da 1-(R)-(+)-Cânfora*, Tese de Doutorado, UFRJ, 1996.

MELÃO, M.; VASCONCELLOS M. L. A. A.; New Camphor Derivatives for Enantioselective Synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry*, v. 7, 1607-1610, 1996.

NAKANO, A.; KAWAHARA, S.; AKAMATSU, S.; MOROKUMA, K.; NAKATANI, M.; IWABUCHI, Y.; TAKAHASHI, K.; ISHIHARA, J.; HATAKEYAMA, S.; *Tetrahedron*, 62, 381, 2006.

NEGRI, G.; RODRIGUES, E.; *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 20(3): 310, 2010.

NOTZ, W.; LIST, B.; *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 7386, 2000.

NOYORI, R.; *Science*, v. 248, p. 1194-1199, 1990.

PARRISH, D.R.; HAJOS, Z. G.; *Journal Organic Chemistry*, 39, 1615, 1974.

PILLI, R. A.; *Química Nova na Escola*, n 14, 2001.

PINHEIRO, S.; FERREIRA, V. F.: *Química Nova*, 21(3), 1998.

QUEIROZ, N.; Síntese Enantiosseletiva de Amidas e Ésteres Catalisada por Lipases, UFSC, Tese, 2002.

SANTOS, L. S.; Neto, B. A.; CONSORTI, C. S.; PAVAM, C. H.; ALMEIDA, W. P.; COELHO, F.; EBERLIN, M. N.; DUPONT, J.; *J. Phys. Org. Chem.*, 19, 731, 2006.

SCINFIDER- [www.scifinder.com](http://www.scifinder.com), acessado em: 06 de setembro de 2010.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J.; *Identificação Espectrometria de Compostos Orgânicos*, LTC, 2006.

SONG, X-N; YAO, Z-J; Short asymmetric synthesis of (S,S)-PDP using l-prolinol derivative as economic starting material, *Tetrahedron*, v 66 (14) pp. 2589-2593, 2010.

SWAIN, C.G.; SCOTT, C.B.; *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 141, 1953.

Talidomida. Disponível em <<http://pt.wikipedia.org/wiki/Talidomida>>. Acessado em: 27 de agosto de 2010.

VAILLANCOURT, V.; AGHARAHIMI, M.R.; SUNDRAN, V. N.; RICHOU, O.; FAULKNER, D.J.; ALBIZATI, K.J.; *Journal Organic Chemistry*, 56, 378, 1991.

VASCONCELLOS M. L. A. A.; D'ANGELO, J. ; DESMAELLE, D. ; COSTA, P. R. R. ; POTIN, D.; New chiral auxiliaries derived from  $\beta$ -pinene: Their use in the Asymmetric Reduction of  $\beta$ -keto-esters. *Tetrahedron: Asymmetry* v. 2, p. 353-356, 1991.

VASCONCELLOS, M.L.A.A; MELLÃO, M.L.; BARREIROS, U.G.; BRANCO, M.C.; GAMBARDELLA, M.T.P.; RAMOS, O.F.; RIBEIRO, M.; *Synthetic Communication*, 28(21), 4077, 1998.

WONG, K. C. *ET AL.*; ONG, K. S.; LIM, C. L.; "Compositon of the essential oil of rhizomes of *kaempferia galangal*; *Flavour and Fragrance Journal* **7** (5): 263–266, 2006.

WURZ, R. P., *Chem. Rev.*, 107, 5570, 2007.

YOON, T. P.; JACOBSEN, E.N.: *Science*, v. 299, 1691-1693, 2003.

TZENG, Z.; CHEN, H.; HUAN, C.; CHEN, K.; *Tetrahedron Letters*, 49, 4134, 2008.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)