

Universidade de Brasília

Instituto de Química

*Estudos metodológicos visando a síntese da biotina
a partir da hidantoína*

WALÉRIA RODOVALHO

ORIENTADORA: Profa. Dra. INÊS SABIONI RESCK

TESE APRESENTADA AO INSTITUTO DE QUÍMICA COMO
PARTE DOS REQUISITOS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
DOUTORA EM QUÍMICA



COMUNICADO

Comunicamos a aprovação da Defesa de Tese de Doutorado da aluna Waléria Rodvalho, intitulada "**Estudo Metodológico Visando a Síntese da Biotina a partir da Hidantoína**" apresentada no Instituto de Química da Universidade de Brasília em 22 de fevereiro de 2008.

Prof.^a Dr.^a Inês Sabioni Resck
Presidente (IQ – UnB)

Prof.^a Dr.^a Maria Lucilia dos Santos
Membro Titular (IQ – UnB)

Prof. Dr. Peter Bakuzis
Membro Titular (IQ – UnB)

Prof.^a Dr.^a Clévia Ferreira Duarte Garrote
Membro Titular (IQ – UFG)

Prof.^a Dr.^a Silvia Claudia Loureiro Dias
Membro Titular (IQ – UnB)

Brasília, 22 de fevereiro de 2008.

Aos meus queridos pais, Darlan e Joana, e
irmãos Júnior e Bárbara, pelo
apoio, carinho e compreensão na
realização dessa importante
etapa de minha vida.

Aos meus orientadores Inês Sabioni Resck,
Hugo Clemente de Araújo e Elaine Rose
Maia pelos ensinamentos, apoio e
atenção na realização deste trabalho.

Agradecimentos

A Deus pela maravilhosa oportunidade de aprendizagem intelectual e pessoal.

Aos meus queridos pais e irmãos pelo estímulo, carinho e compreensão.

A Profa. Inês Sabioni Resck pela orientação, amizade, disposição paciência e carinho durante todo este tempo.

Aos Professores Clévia Ferreira Duarte Garrote, Maria Lucília dos Santos, Peter Bakuzis, Sílvia Cláudia Loureiro Dias e Amarílis de Vicente Finageiv Neder por terem aceitado fazer parte de minha banca examinadora.

A Profa. Elaine R. Maia pela orientação, disposição e ajuda nos trabalhos de cálculos teóricos.

Ao Prof. Hugo Clemente de Araújo, co-orientador, pelas sugestões e discussões de pontos importantes desse trabalho.

A Professora Maria Hosana pelo carinho e incentivo.

Aos professores do Instituto de Química Carlos Kleber Zago, Peter Bakuzis, Elaine R. Maia pelos ensinamentos.

As Irmãs da comunidade Casa Menino Deus pelo apoio e carinho.

As amigas da Casa Menino Deus pelo convívio, amizade, carinho e os momentos de descontração.

A tia Maria Alejandra e Marianne pelo apoio e a amizade durante parte de minha estada em Brasília.

A minhas amigas Eriylene, Daniela, Karina, Tatiane e Tatiana que foram minhas companheirinhas de laboratório nos últimos anos.

Aos amigos do Lab. J. R. Mahajan: Geisa, Carlinhos e Maísa pelo convívio durante os primeiros anos do trabalho.

A minhas amigas Marianne, Maísa e Sandra pela amizade e ajuda nos momentos difíceis.

Aos amigos da pós-graduação, Lúgia, Ricardo, Rafael, Márcio, Érica, Wellington, Lucas, Josicelene, Wender, Geisa, Carlinhos, Sérgio, Viviane, Júlio, Dudu e Daniel pelo convívio e a amizade.

Aos Professores José Dias e Sílvia Cláudia Loureiro Dias pelo fornecimento dos heteropoliácidos.

A Joice pelo auxílio e apoio na realização das reações com heteropoliácidos.

Ao técnico do laboratório Antônio Gaspar pela convivência.

Aos Professores Elaine R. Maia (UnB) e Mohamed Ghoul do Laboratoire Biocatalyse Bioprocédés (LBB), França, pelos espectros de NOEDIFF e NOESY.

Aos Professores Gerimário Freitas de Souza (UnB) e Javier E. Ellena do Instituto de Física de São Carlos (USP) pelo raio-x.

Ao Wilson R. de Oliveira e Sérgio Macêdo pelos espectros de Infravermelho.

Aos servidores técnico-administrativos do Instituto de Química, Júnior, Inocência, Solange, Taís, Tiago e Jean, pelo convívio, apoio e auxílio em inúmeras tarefas.

As servidoras e amigas Francisca e Clea pelo carinho.

A Professora Inês Sabioni Resck pela obtenção dos espectros de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz).

A FINEP-Projeto CT-INFRA 97/2003.

A CAPES pelo apoio financeiro.

Ao Instituto de Química.

Resumo

A biotina (**1**), uma vitamina pertencente ao complexo B, tem sido um alvo sintético atrativo devido a sua atividade biológica e aplicações em diferentes áreas como imunologia, radioterapia e bioanalítica. Nessa tese comunicamos alguns resultados experimentais para uma síntese alternativa da biotina, utilizando a hidantoína (**146**) como material de partida. Os compostos *N*-benzilado e *N,N*-dibenzilado, **147a** e **147b**, bem como os derivados **147c**, **147d** e **147e** foram obtidos pela alquilação e acilação, respectivamente, da hidantoína. Os intermediários **147a-147e** foram submetidos à condensação aldólica cruzada com 6-oxo-hexanoato de metila (**148**), mediada por *t*-BuOK 1M em THF a 0 °C. Essas reações ocorreram somente com os compostos **147c-e**, que foram convertidos no isômero Z **150a**. A reatividade e influência dos grupos protetores de **147a-e** e de respectivos enolatos **147a-f** foram estudados pelo método *quantum* de DFT, o qual se tornou uma ferramenta útil para prever o comportamento, em condições experimentais, desses compostos na condensação aldólica. A adição 1,4 de tioglicolato de metila (**166**) aos compostos **150a** e **150d** (protegido com Boc) foram realizadas com Et₃N e a base quiral cinchonina. Para o derivado **150a**, a adição conjugada com ambas as bases produziu uma mistura isomérica de **151a**. Resultados similares foram obtidos para **150d** usando Et₃N nas mesmas condições experimentais. No entanto, a reação conjugada com esse derivado, promovida pelo alcalóide cinchonina, formou provavelmente o diastereoisômero SS 151d, confirmado pelos dados espectroscópicos (RMN ¹H). As tentativas de ciclização de **151a** e **151d** para gerar o anel tetra-hidrotiofênico da biotina (**1**) não foram bem sucedidas.

Abstract

Biotin (**1**), a member of the vitamin B complex group, has been an attractive synthetic target due to its biological activity and its applications in different fields such as immunology, radiotherapy and bioanalytical chemistry. In this thesis we report some experimental results for an alternative biotin synthesis, using hydantoin (**146**) as starting material. The *N*-benzylated and *N,N*-dibenzylated compounds, **147a** and **147b**, as well as the derivatives **147c**, **147d** and **147e** were obtained by alkylation and acylation, respectively, from hydantoin. The intermediates **147a-147e** were submitted to crossed aldol condensations with methyl 6-oxo-hexanoate (**148**), mediated by 1M of tert butoxide of potassium. These reactions occurred only with the compounds **147c-e** which were converted into the *Z* isomer **149a**. The reactivity and influence of the protective groups of **147a-e** and of respective enolate ions **147a'-f'** were studied by DFT quantum method, which showed to be a useful tool for predicting the experimental behavior of such compounds undergoing an aldol condensation. The 1,4-addition of methyl thioglycolate (**166**) to the compounds **150a** and **150d** (protected with Boc) were accomplished with triethylamine and the chiral base cinchonine. For the derivative **150a**, the conjugated addition with both bases produced an isomeric mixture of **151a**. Similar result for **150d** was obtained using triethylamine under same experimental conditions. However, the conjugated reaction with this derivative, promoted by the alkaloid cinchonine, probably formed the *SS* diastereomer **151d**, confirmed by spectroscopic data (¹H NMR). However, the cyclization step for **151a** and **151d** did not lead to the desired tetrahydrothiophenic ring of biotin (**1**).

Índice

Lista de Abreviaturas e Acrônimos.....	xi
Lista de Esquemas.....	xiii
Lista de Figuras.....	xvi
Lista de Tabelas.....	xviii
1 - Introdução	1
1.1 – Biotina.....	1
1.2 - Síntese da Biotina.....	9
1.2.1 - Estratégias sintéticas para formação do anel ureídico da biotina (1).....	11
1.2.2 - Estratégias sintéticas para formação do anel tetra-hidrotiofênico da biotina (1).....	12
1.2.3 - Estratégias sintéticas para formação da cadeia lateral da biotina (1).....	15
1.2.4 - Sínteses racêmicas da biotina (1).....	18
1.2.5 - Sínteses assimétricas.....	25
2.- Objetivos	36
3 -Metodologia	37
4- Resultados e Discussão	39
4.1 Preparação dos derivados da hidantoína 147 a-e	39
4.1.1 - Preparação do 3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147a) e do 1,3- <i>N,N</i> -dibenzil-hidantoína (147b).....	40
4.1.2 - Preparação do 1- <i>N</i> -acetil-3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147c).....	45
4.1.3 - Preparação do 1- <i>N</i> -Boc-3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147d) e 1- <i>N</i> -benzoil-3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147e).....	46
4.2 - Preparação do 6-oxo-hexanoato de metila (148).....	48
4.3 – Reações de condensação aldólica cruzada.....	49
4.4 - Reação de adição 1,4 com tioglicolato de metila (166).....	60
4.5 – Tentativas de ciclização do derivado 151d	73
4.6 - Estudos teóricos dos intermediários 147a-e	77
4.7 - Teste de toxicidade com larvas de <i>Artemia salina</i>	89
5 -Conclusões	91

6 - Perspectivas	93
7 - Parte Experimental	94
Método cromatográfico 1 -	95
Método cromatográfico 2 -	96
Método cromatográfico 3 -	96
7.1 - Preparação do 3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147a).....	97
7.1.1 - Dados espectroscópicos.....	98
7.2 - Preparação da 1,3- <i>N,N</i> -dibenzil-hidantoína (147b).....	99
7.2.1 - Dados espectroscópicos.....	99
7.3 - Preparação da 1-acetil-3-benzil-hidantoína (147c).....	101
7.3.1 - Dados espectroscópicos.....	101
7.4 - Preparação da 1- <i>N</i> -Boc-3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147d).....	104
7.4.1 - Dados espectroscópicos.....	103
7.5 - Preparação da 1- <i>N</i> -benzoil-3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147e).....	105
7.5.1 - Dados espectroscópicos.....	105
7.6 - Preparação do 6-oxo-hexanoato de metila (148).....	107
7.6.1 - Dados espectroscópicos.....	107
7.7 - Preparação do derivado 150a a partir de 147e	109
7.7.1 - Dados espectroscópicos.....	110
7.8 - Preparação do derivado 150d	112
7.8.1 - Dados espectroscópicos.....	112
7.9 - Preparação dos derivados 151a e 151d	114
7.9.1 - Método de preparação com Et ₃ N.....	114
a) Preparação de 151a	114
b) Preparação de 151d	114
7.9.2- - Método de preparação com cinchonina.....	115
a) Preparação de 151a	115
b) Preparação de 151d	115
7.9.3 - Dados espectroscópicos de 151a	116
7.9.4 - Dados espectroscópicos de 151d	118
8 – Referências Bibliográficas	120
9 – Anexos – Espectros de Infravermelho, RMN ¹ H, RMN ¹³ C e COSY, HMQC e HMBC.....	125

Abreviaturas e acrônimos

Ac	Acetila
ACC	Acetil Co-A carboxilase
ADP	Adenosina difosfato
AIBN	Azo-isobutironitrila
ATP	Adenosina trifosfato
(<i>R</i>)-BINAL-H	Hidreto de lítio-alumínio-etanol-1,1`bi-2-naftol
Bn	Benzil (a)
Boc	<i>t</i> -Butil-oxicarbonila
Bz	Benzoil (a)
Cat.	Catalisador
CG	Cromatografia gasosa
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometrômetro de massa
CoA	Coenzima A
COSY	Espectroscopia de correlação (com gradiente)
δ	Deslocamento químico
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	Dicloro-hexil carbodiimida
DCM	Diclorometano
DAPA	Ácido 7,8-diaminoperlagônico
DIBAL-H	Hidreto de di-isobutil alumínio
DFT <i>quantum</i>	Teoria da densidade funcional quântica
DMAP	4-Dimetil-aminopiridina
DME	Éter dimetílico
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
<i>ee</i>	Excesso enantiomérico
FID	Flame ionization detection
HMBC	Coerência Heteronuclear através de Muitas ligações (com gradiente)

HMQC	Correlação Heteronuclear Múltiplo-Quântica (com gradiente)
<i>J</i>	Constante de acoplamento
KAPA	Ácido 7-ceto-8-aminoperlagônico
LDA	Lítio di-isopropilamida
MCC	Metilcrotonil carboxilase
MHz	Mega hertz
Ms	Mesila
NBS	<i>N</i> -Bromossuccinimida
NCS	<i>N</i> -Clorossuccinimida
NOEDIFF	Nuclear Overhauser Effect Difference experiment
p.f.	Ponto de fusão
PC	Piruvato carboxilase
PCC	Propionil Co-A carboxilase
PMB	<i>p</i> -metoxi benzoil
PPA	Ácido polifosfórico
<i>p</i> -Ts	<i>p</i> -Toluenossulfil
Py	Piridina
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de próton
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
R _t	Tempo de retenção
t.a.	Temperatura ambiente
TBFA	Fluoreto de tetrabutílamônio
TBHP	Peróxido de <i>t</i> -butila
TBDMSCl	Cloreto de <i>t</i> -butil-dimetil silila
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
TMSCN	Cianeto de trimetilsilano
TMSOTf	Triflato de trimetil silila

Índice de Esquemas

Esquema 1- Biossíntese da biotina em bactéria <i>E. coli</i>	3
Esquema 2- Reação de carboxilação da holocarboxilase PC-biotina.....	5
Esquema 3a - Intermediários obtidos a partir da <i>L</i> -cistina (12) e dimetil- <i>L</i> -cistina (13).....	10
Esquema 3b- Intermediários obtidos a partir da <i>L</i> -cisteína (14).....	11
Esquema 4. - .Preparação do anel ureídico via cicloadição térmica 1,3-dipolar intramolecular.....	12
Esquema 5- Preparação do anel ureídico.....	12
Esquema 6 - Formação do anel tetra-hidrotiofênico via brominação da (<i>E</i>)-olefina.....	13
Esquema 7- Formação do anel tetra-hidrotiofênico via brominação da (<i>Z</i>)-olefina.....	14
Esquema 8- Preparação do anel tetrahidrotiofênico a partir de diol.....	14
Esquema 9- Formação do anel tetra-hidrotiofênico por ciclo-adição de nitronas.....	15
Esquema 10 - Reações de acoplamento da cadeia lateral via adição de reagente de Grignard.....	16
Esquema 11 – Reações de acoplamento da cadeia lateral via olefinação de Wittig.....	16
Esquema 12- Reação de acoplamento de Fukuyama.....	17
Esquema 13- Síntese de Harris e colaboradores.....	19
Esquema 14 - Síntese realizada por Marquet e colaboradores.....	21
Esquema 15- Síntese de Confalone.....	22
Esquema 16 - Síntese de Whitney.....	23
Esquema 17 - Síntese de Alcazar e colaboradores.....	24
Esquema 18 - Síntese de Sternbach e Goldberg.....	25
Esquema 19 - Preparação da tiolactona 31.....	27
Esquema 20 - Síntese de Cassut e Poetsch.....	28
Esquema 21 - Estratégia sintética de Corey e Mehorotra.....	29
Esquema 22 – Preparação da biotina via tiolactona 113.....	30

Esquema 23 - Síntese de Chen e colaboradores.....	31
Esquema 24 - Síntese de Seki e colaboradores.....	32
Esquema 25 - Síntese de Chavan e colaboradores.....	33
Esquema 26 - Síntese de Chavan e colaboradores de 2005.....	34
Esquema 27 - Análise retrossintética proposta para (±)-biotina (1).....	35
Esquema 28 - Metodologia proposta para obtenção da biotina (1).....	38
Esquema 29 - Derivados da hidantoína 147a-e	39
Esquema 30 - Monoalquilação da hidantoína.....	40
Esquema 31 - Tentativa de dialquilação da hidantoína (146).....	41
Esquema 32 - Preparação do 1,3- <i>N,N</i> -dibenzil-hidantoína (147b).....	44
Esquema 33 - Preparação do derivado 147c	45
Esquema 34 - Preparação dos derivados 147d e 147e	46
Esquema 35 - Obtenção do 6-oxo-hexanoato de metila (148).....	48
Esquema 36 - Mecanismo proposto para ozonólise do ciclo-hexeno (154)....	48
Esquema 37 - Condensação aldólica com os compostos 146 e 147a-e	50
Esquema 38 - Aplicação do método de Nakazawa ao derivado 147a e 147b	52
Esquema 39 - Método de Mio para condensação aldólica cruzada.....	52
Esquema 40 - Aplicação da metodologia de Mio para os derivados da hidantoína 147c-147e	53
Esquema 41 - Proposta de mecanismo para condensação aldólica cruzada dos <i>N,N</i> -disubstituídos 147c-e com o aldeído 148	55
Esquema 42 - Tentativas de preparação de compostos insaturados com hidantoína (146) e derivados 147a e 147b por meio de intermediários fosfonados.....	58
Esquema 43 - Reação de adição 1,4 de tioglicolato de metila (166) aos compostos 150a e 150d	60
Esquema 44 - Proposta para formação do intermediário 167	65
Esquema 45 - Proposta de mecanismo da reação de adição 1,4.....	67
Esquema 46 - Tentativas de ciclização de 150d	73
Esquema 47 - Metodologia de Speckamp para gerar o anel tetra-hidrotifênico.....	74
Esquema 48 - Metodologia de Hoye para formação de anel de cinco	

membros.....	74
Esquema 49 – Duas propostas sintéticas, (Rota A e Rota B) para obtenção do anel tetra-hidrotiofênico a partir do derivado 151b	75

Índice de figuras

Figura 1 - (+)-Biotina (1).....	2
Figura 2 -Compostos estruturalmente semelhantes à biotina (1).....	7
Figura 3 - Exemplos de derivados de biotina.....	8
Figura 4 - Cromatograma do 3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147a).....	41
Figura 5 - Cromatograma da <i>N,N</i> -dibenzilação da hidantoína (146) com K_2CO_3 /DMF.....	43
Figura 6a – Cromatograma do produto da reação de dialquilação após 8 horas.....	43
Figura 6b – Cromatograma do produto da reação de dialquilação após 20 horas.....	44
Figura 7 - Cromatograma do 1- <i>N</i> -acetil-3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147c).....	46
Figura 8 - Cromatograma do 1, <i>N</i> -Boc-3, <i>N</i> -benzil-hidantoína (147d).....	47
Figura 9 - Espectro de RMN 1H do 6- oxo-hexanoato de metila (148).....	49
Figura 10 - Raios X do composto 150a	55
Figura 11 - Espectro de RMN 1H dos produtos brutos e purificados das reações de condensação aldólica cruzada realizadas com os compostos 147c , 147d e 147e	56
Figura 12 - Espectro de RMN 1H (300 MHz; $CDCl_3$) da reação de condensação aldólica realizada com 147e na presença de DBU.....	57
Figura 13 - Espectro de RMN 1H do produto bruto contendo o dímero da hidantoína 165	59
Figura 14 - Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) da mistura de isômeros de 151a	64
Figura 15 – Espectro de RMN 1H da mistura de isômeros 151d	65
Figura 16 - Catalisadores bifuncionais.....	66
Figura 17 – Espectro de RMN 1H (300 MHz; $CDCl_3$) de isômeros de 151a	68
Figura 18 – Cromatograma do composto 151d	69
Figura 19 - Espectro de RMN 1H (300 MHz; $CDCl_3$) do composto 151d	70
Figura 20 - Comparação entre os composto 168 e 150d	70
Figura 21 – Possível isômero formado na adição 1,4 catalisada por cinchonina.....	71

Figura 22 – NOEDIFF do produto 151d	71
Figura 23 - Representação dos conformeros dos isômeros <i>SS</i> , <i>SR</i> , <i>RR</i> e <i>RS</i> , de menor energia, provenientes de trajetórias dinâmicas, otimizadas por CFF91. Os assimétricos estão indicados em cores magenta (<i>R</i>) e laranja (<i>S</i>). átomos de carbonos	72
Figura 24 - Hidantoína (146) e seus derivados 147a-e	77
Figura 25 – Representação dos conformeros mais estáveis da hidantoína (146) e dos derivados 147a-f	79
Figura 26 - Contornos eletrostáticos calculados por DelPhi, em solvente THF, a +/- 30 kcal/mol/e.....	81
Figura 27a - Compostos 147a-f na conformação cf.1 em suas geometrias mais estáveis e seus potenciais eletrostáticos calculados por DFT, a aproximadamente +/- 31,3755 kcal/mol.....	85
Figura 27b - Os compostos 147a-f na conformação cf.1 representaram as geometrias mais estáveis.....	86
Figura 28 – Composto utilizado no ensaio com <i>Artemia salina larvae</i>	90

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Métodos para <i>N</i> -alquilação da hidantoína (146).....	40
Tabela 2 - Métodos usados par a di-alquilação da hidantoína (146).....	42
Tabela 3 - Métodos de benzilação do 3- <i>N</i> -benzil-hidantoína (147a).....	44
Tabela 4a - Tentativas de adição aldólica ou condensação cruzada da hidantoína (146) com aldeído 148	50
Tabela 4b - Tentativas de adição aldólica ou condensação cruzada dos derivados 147a-b com aldeído 148	51
Tabela 4c - Condensação aldólica cruzada dos derivados 147c-e com aldeído 148	54
Tabela 5 - Reações adição de adição 1,4 com os substratos 150a e 150d em meio ácido.....	61
Tabela 6 - Reações de adição 1,4 com os substratos 150a e 150d em meio básico.....	62
Tabela 7 - Tentativas de ciclização de 151d	73
Tabela 8 - Distribuição parcial das cargas de Mülliken para hidantoína 146 e seus derivados 147a – f	80
Tabela 9 : Alguns comprimentos de ligações (unidade de comprimento Å) da hidantoína (146) e seus derivados (147a-f), após otimização estrutural por DFT.....	82
Tabela 10 - Distribuição parcial das cargas de Mülliken para os intermediários da hidantoína 146` e de seus derivados 147a-f` calculados pelo método quântico DFT.....	87
Tabela 11 - Alguns comprimentos de ligação dos enolatos da hidantoína 146` e seus derivados(147a`-147f`).....	88
Tabela 12 - Resultados do teste de toxicidade de 150a Z com <i>Artemia salina</i> larvae.....	90

1-Introdução

1.1 - Biotina

A (+)-biotina (**1**), uma vitamina hidrossolúvel pertencente ao complexo B, atua como coenzima nas reações de carboxilação de importantes processos biológicos.¹⁻⁵ Além disso, é utilizada no tratamento de doenças de pele, na preparação de cosméticos e adicionada às rações de animais domésticos para atuar como agente de crescimento.^{1,6}

O primeiro relato a respeito dessa vitamina ocorreu no início do século XX quando foi chamada de *bios*, por ser observada em fungos.^{1,6} Grupos de pesquisadores independentes também estudaram a biotina e deram a ela vários nomes conforme a função biológica apresentada: coenzima R, fator X, fator W, vitamina H e vitamina B_w.^{1,6}

Isolada da gema de ovo,⁷ do fígado bovino⁸ e do leite⁹ como um sólido cristalino (p.f. 232-233 °C)¹ cuja estrutura foi elucidada posteriormente (Figura 1). Os anéis de cinco membros (ureídico e tetra-hidrotiofênico) unidos (3S, 4R) e a cadeia lateral (2S) correspondente ao ácido valérico ligado ao anel tetra-hidrotiofênico,^{1,6,10} foram confirmadas pela síntese total^{1,11} e a configuração absoluta pela análise cristalográfica de raios X do derivado bis-*p*-bromoanilídeo da CO₂-biotina.¹²

¹ Penteado, M. V. C. *Vitaminas: Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*, Editora Manole, São Paulo, **2003**.

² McMahan, R. J. *Annu. Rev. Nutr.* **2002**, 22, 221.

³ Institute of medicine: *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin and choline*, National Academy Press, USA, **1998**.

⁴ Shills, M. E.; Olson, J. A.; Shike, M. *Modern nutrition in health and disease* Vol 1, 8th edition, Williams and Wilkins Ed, New York, **1994**.

⁵ Combs, G. F. *The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health*, Academic Press, New York, **1992**.

⁶ Streit, W. R.; Entcheva, P. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 61, 21.

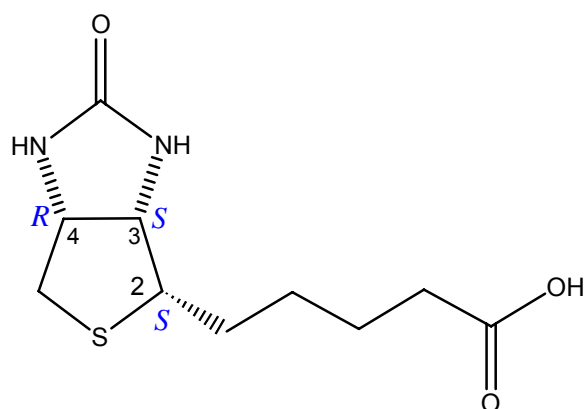


Figura 1- (+)-Biotina (1)

A vitamina H (1) pode ser encontrada em vários microorganismos, algas, animais e plantas na sua forma livre ou ligada a uma proteína.^{1,2} As fontes mais ricas dessa vitamina são o fígado bovino, a gema de ovo e o levedo. Os cereais, verduras e castanhas apresentam pequenas concentrações de biotina.¹⁻⁶ As bactérias da flora intestinal também podem sintetizar esta vitamina.¹⁻⁶

Os microorganismos capazes de sintetizar a biotina (1) utilizam a rota do ácido pimélico, sendo as quatro primeiras etapas bem definidas (Esquema 1).^{1,6,13} Por este caminho, a forma ativada do ácido pimélico, pimeloil-CoA, acopla com a alanina catalisada pela KAPA sintetase e gera o ácido 7-ceto-8-amino perlagônico. Na etapa de transaminação, a S-adenosilmetionina com a DAPA transferase, fornece o grupo amino para formar o ácido 7,8-diaminoperlagônico. A enzima detiobitina sintetase catalisa a formação do anel ureídico juntamente com HCO_3^- , ATP e Mg^{2+} .^{1,6} Na etapa final, o enxofre é inserido na detiobitina via complexo [2Fe-2S]. O mecanismo de inserção do enxofre é radicalar sendo iniciado pela clivagem redutiva do S-adenosilmetionina.^{14a}

⁷ Kögl, F. Tönnis, B. Z. *Physiol. Chem.* **1936**, 43, 242.

⁸ a) du Vigneaud, V.; Hofmann, K.; Melville, D. B. *J. Biol. Chem.* **1941**, 140, 643. b) du Vigneaud, V.; Hofmann, K.; Melville, D. B.; Rachele, J. R. *J. Biol. Chem.* **1941**, 140, 763.

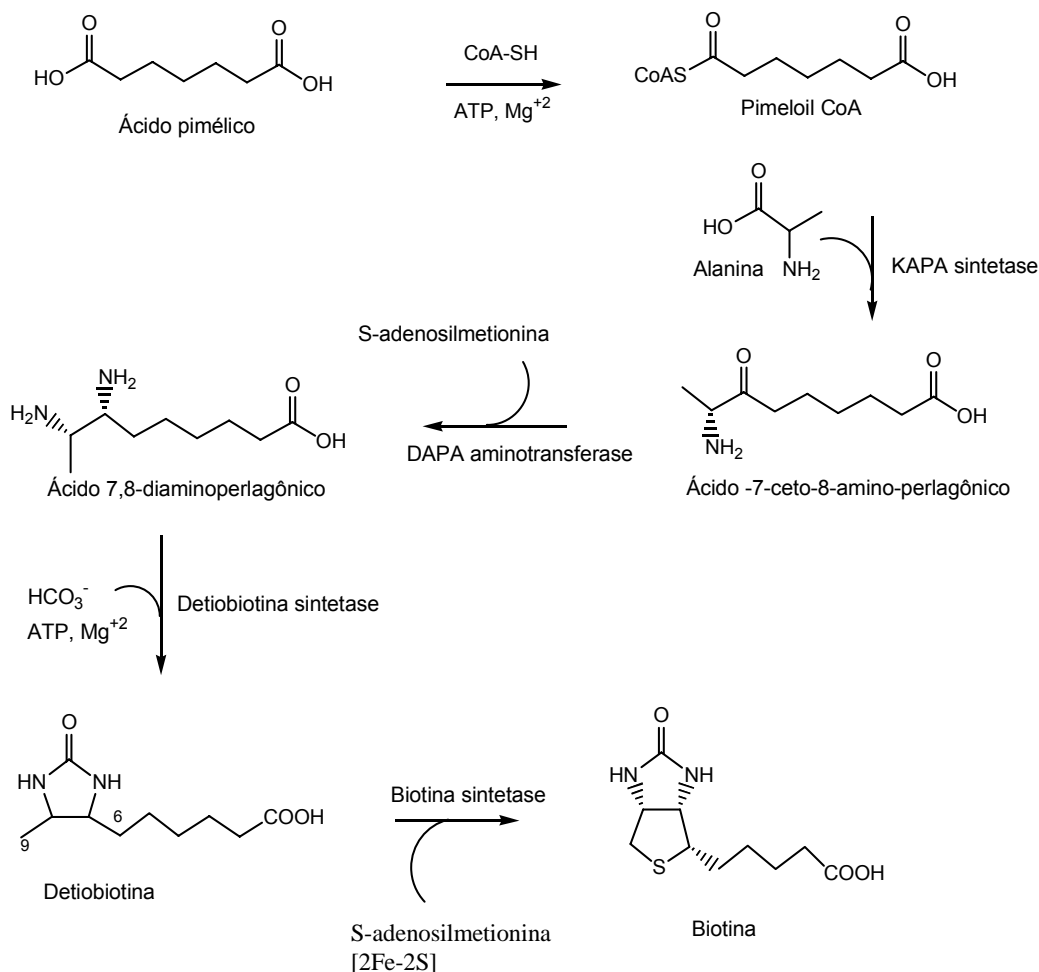
⁹ Melville, D. B.; Hofmann, K.; Hague, E.; du Vigneaud, V. *J. Biol. Chem.* **1942**, 142, 615.

¹⁰ a) Melville, D. B.; Moyer, A. W.; Hofman, K.; du Vigneaud, V. *J. Biol. Chem.* **1942**, 146, 487. b) du Vigneaud, V.; Melville, D. B.; Folkers, K.; Wolf, D. E.; Mozingo, R.; kereztesy, J C.; Harris, S. A. *J. Biol. Chem.* **1942**, 146, 475.

¹¹ Harris, J. A.; Wolf, D. E.; Mozingo, R.; Folkers, K. *Science* **1943**, 97, 447.

¹² Trotter, J. Hamilton, Y. A. *Biochemistry* **1966**, 5, 713.

¹³ Uskokovic, M. R. *Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol 24, 3ª Edição, **1994**.



Esquema 1- Biossíntese da biotina em bactéria *E. coli*. (Adaptada das referências 1; 6 e 14a)

As funções biológicas desempenhadas por biotina (**1**) como coenzima na transferência de grupo carboxila nas reações metabólicas (anabólicas e catabólicas) por exemplo na síntese de ácidos graxos, gliconeogênese e catabolismo de aminoácidos são bem conhecidas.^{1-6,14b-17} Das quatro carboxilases ou apocarboxilases envolvidas nesses processos, a piruvato carboxilase (PC), propionil-CoA carboxilase (PCC) e a β -metilcrotonila-CoA carboxilase (MCC) são encontradas nos mitocôndrios. Por outro lado, a acetil-CoA carboxilase (ACC) está presente tanto nos mitocôndrios quanto no citoplasma.^{1-6,14b-17}

¹⁴ a) Begley, T. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 15; b) Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger: Principles of Biochemistry*, 4th edition, New York, **2005**.

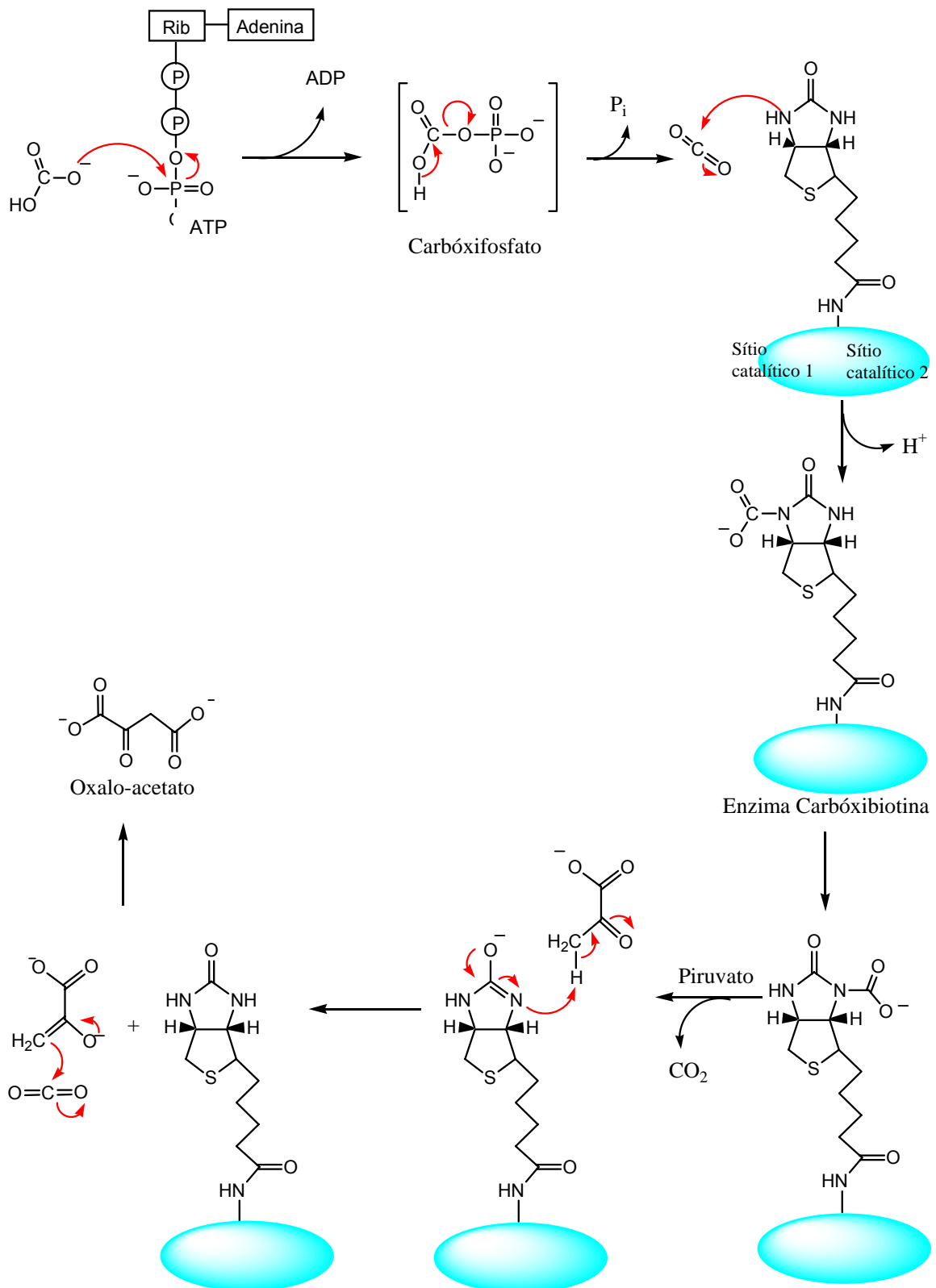
¹⁵ Alvarez, D. P.; Solórzano-Vargas, R. S.; Del Rio, A. L. *Arch. Med. Res* **2002**, 33, 439.

¹⁶ Meléndez, R. R. *La Revista de Investigación Clínica* **2000**, 52, 194.

¹⁷ Zempleni, J.; Mock, D. *J. Nutr. Biochem.* **1999**, 10, 128.

As apocarboxilases (PC, PCC, MCC e ACC) se tornam ativas mediante à ligação covalente de **1** a um grupo ϵ -amino do resíduo da lisina para formar a biotínil-enzima ou holocarboxilase, promovida pela holocarboxilase sintetase, ATP e íons Mg^{2+} .^{1,16}

O mecanismo de transferência de CO_2 , exemplificado pela reação com a holocarboxilase PC-biotina é ilustrado no Esquema 2.^{14b} Na primeira fase, o CO_2 gerado pela reação do íon bicarbonato e o ATP, via o intermediário carbóxi-fosfato, reage com a holocarboxilase PC-biotina formando a enzima carbóxi-biotina e transportando o grupo carboxila de um sitio ativo para outro na mesma enzima. Na etapa final, o enolato do íon piruvato reage com CO_2 para produzir o íon oxalato-acetato.^{14b}



Esquema 2- Reação de carboxilação da holocarboxilase PC-biotina. (Adaptado da referência 14b)

A holocarboxilase PCC-biotina catalisa a conversão do propionil-CoA no metilmalonil-CoA, uma via catabólica de ácidos graxos de cadeia ímpar e dos aminoácidos isoleucina, treonina, metionina e valina. O 3-metilglutaconil-CoA, oriundo da catálise da holocarboxilase MCC-biotina, participa da via catabólica da leucina. A ACC-biotina catalisa a formação do malonil-CoA, um precursor da β -oxidação de ácidos graxos.^{16, 17}

Além de exercer função de coenzima, há trabalhos descritos citando o envolvimento da biotina (1) na regulação da expressão gênica.^{2,18,19}

A carência desta vitamina no organismo humano é considerada rara, mas pode ser observada em casos de má nutrição, deficiência da biotinidase e das carboxilases.^{1-6,20,21} A biotinidase é uma enzima responsável pela quebra da ligação do complexo biotina-proteína proveniente da dieta ou de peptídeos (biocitina) fornecendo biotina livre no organismo.^{1,6} Tal deficiência, um erro inato do metabolismo, pode ser parcial (atividade enzimática em torno de 30%) ou total (atividade enzimática menor ou igual a 10%).^{1-4,22} Os sintomas são crises convulsivas, retardamento mental, atraso no desenvolvimento psico-motor, dermatites, alopecia, predisposição a infecções, acidemia orgânica e acidose cetolática.²¹ Estes sintomas são observados entre uma semana a dois anos de idade. Neste caso, doses diárias e adequadas de biotina normaliza o metabolismo.^{1-6,21}

Os medicamentos anti-epiléticos tais como carbamazepina, fenitoína, primidona e fenobarbital aceleram a degradação da biotina provocando, após o uso prolongado, a carência da mesma. Hemodiálise crônica, alimentação parental e consumo excessivo de avidina também podem provocar a carência de vitamina H.^{2,20,22}

O diagnóstico dos portadores de deficiência de biotinidase pode ser feito precocemente por meio do teste do pezinho, utilizando a técnica da colorimetria que permite quantificar a enzima.²¹ A doença também é diagnosticada pela

¹⁸ Dakshinamurti, K. *J. Nutr. Biochem.* **2005**, *16*, 419.

¹⁹ Zempleni, J.; Mendelez, R. R. *J. Nutr. Biochem.* **2003**, *14*, 680.

²⁰ a) Wizniter, M.; Bangert, B. A. *Pediatr. Neurol.* **2003**, *29*, 56; b) Santer, R.; Muhle, H.; Suormala, T.; Baumgartner, E. R.; Duran, M.; Yang, X.; Aoki, Y.; Suzuki, Y.; Stephani, U. *Molecular Genetics and Metabolism* **2003**, *79*, 160.

²¹ a) Pinto, A. L. R.; Raymond, M. K.; Bruck, I.; Antoniuk, S. A. *Rev. Saúde Pública*, **1998**, *32*, 148. b) Wolf, B.; Grier, R. E.; Allen, R.; Goodman, S. I.; Kien, C. L. *Clinica Chimica Acta* **1983**, *131*, 273.

²² Seymons, K.; De Moor, A.; De Raeve, H.; Lambert, J. *Pediatr. Dermatol.* **2004**, *3*, 231.

presença de ácido 3-hidroxi-isovalérico, 3-metil-crotonil-glicina e lactato excretados na urina.²

Vários compostos estruturalmente semelhantes à biotina (1) foram isolados de microorganismos ou sintetizados (Figura 2),¹ dentre os compostos, a norbiotina (2), homobiotina (3) e sulfóxido de biotina (4) são tidos como produtos catabólicos.² Testes biológicos para verificar o crescimento de fungos e cura do “mal da clara do ovo”, realizados com os homólogos norbiotina e homobiotina demonstraram que são antagonistas da biotina.^{1,2,23} A detiobiotina (5) mostrou-se ativa para algumas espécies de microorganismos, promovendo o crescimento.¹ A α -dehidrobiotina (6) isolada de cepas de *Sacchamycetes lydicus* tem se mostrado como um potente inibidor da biotina.^{1,24} A oxobiotina (7) e o biotinol (8) são bioativos podendo substituir 1 em rações de animais.¹

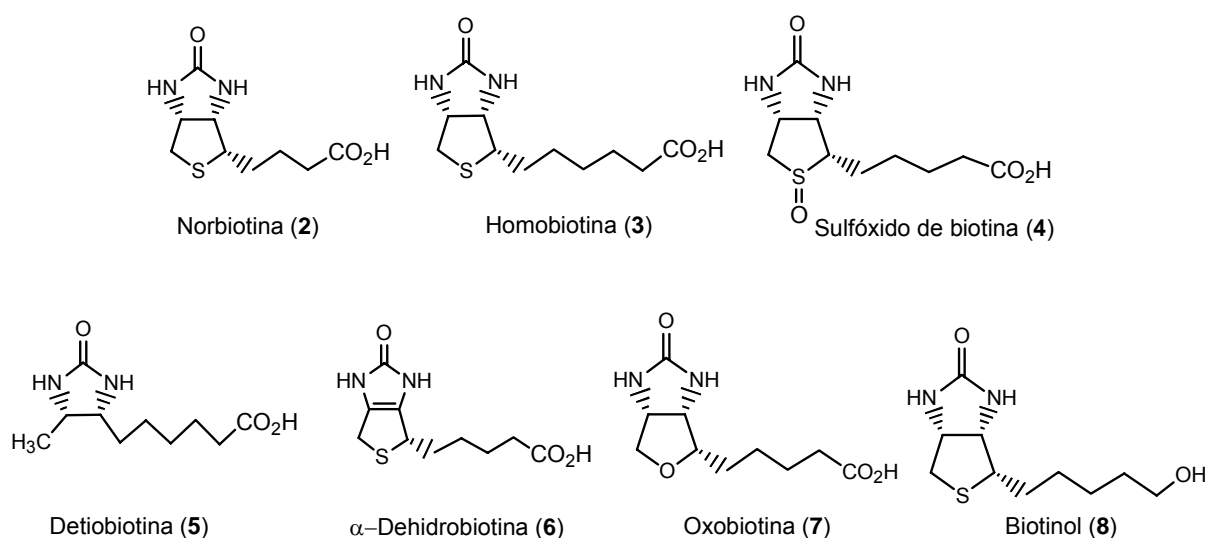


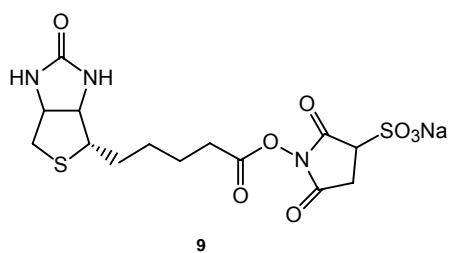
Figura 2 – Análogos da biotina (1).^{1, 2, 23,24}

Dada à afinidade da vitamina H com as proteínas avidina e a esterptavina (homólogo estrutural da avidina), derivados biotinilados são obtidos e usados como marcadores para purificação e caracterização de fragmentos de receptores.²⁵ A interação forte da biotina com estas proteínas ocorre pelo biciclo e o grupo acila do ácido valérico é convertido em diversos grupos funcionais, como

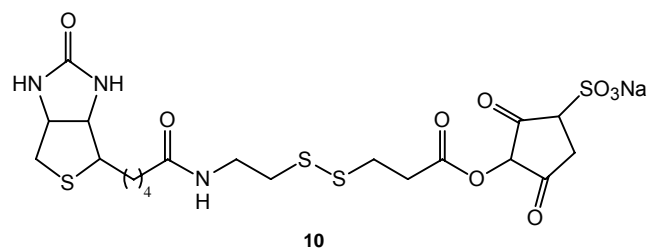
²³ Belcher, M. R.; Lichstein, H. C. *J. Bacteriol.* **1949**, *58*, 579.

²⁴ Safir, S. R.; Bernstein, S.; Baker, B. R.; McEwen, W. L.; Subbarow, Y. *J. Org. Chem.* **1947**, *12*, 328.

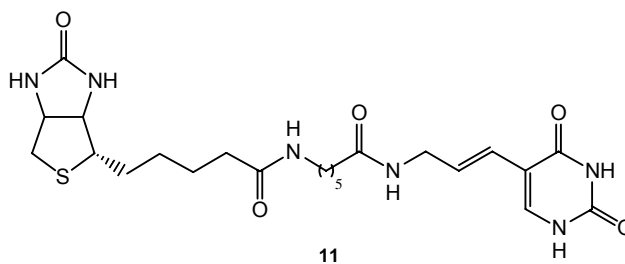
exemplificados pelos compostos **9**, **10** e **11** da Figura 3. Atualmente, a biotina-avidina é largamente utilizada em *kits* para diagnósticos de uma série de doenças como hepatite B, melanoma e carcinoma.²⁵



Estudos de receptores específicos IgE de linfócitos



Isolamento da proteína do vírus da herpes



Para biotilação do DNA

Figura 3 - Exemplos de derivados de biotina.²⁵

²⁵ <http://piercenet.com/Objects/View.cfm?type=Page&ID=E82B5AE-A192-4548-83BF-9229E3397C6C>, *Avidin-Biotin chemistry—A handbook*, acessado em dezembro de 2007.

1.2- Síntese da Biotina

A escassez de uma fonte natural e abundante de biotina (1) aliada à demanda comercial, importância biológica e desafio sintético, estimulou ao longo de mais de seis décadas vários grupos de pesquisa a desenvolverem sínteses racêmicas e enantiosseletivas da biotina. Estes estudos, permitiram a contribuição significativas na síntese orgânica, devido à diversidade de reações químicas realizadas,²⁶⁻³⁸ porém dada à especificidade estrutural da biotina, ou seja, a presença de três centros assimétricos termodinamicamente instáveis, várias metodologias descritas envolveram seqüências sintéticas com até dezenove etapas.²

Na construção do esqueleto carbônico da biotina foram empregadas matérias-primas tais como ácido fumárico^{39,40} precursores aromáticos,^{41,32}

²⁶ De Clerq, P. J. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1755 e referências citadas.

²⁷ Seki, M. *Medicinal Research Reviews* **2006**, 26, 434.

²⁸ Wolf, D. E.; Mazingo, R.; Harris, S.A.; Anderson, R.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2101.

²⁹ Harris, S. A.; Mazingo, R.; Wolf, D. E.; Wilson, A. N.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2002.

³⁰ Baker, B. R.; Query, M. V.; McEwen, W. L.; Bernstein, S.; Safir, S. R.; Dorfman, L.; Subbarow, Y. *J. Org. Chem.* **1947**, 12, 186.

³¹ Safir, S. R.; Bernstein, S.; Baker, B. R.; McEwen, W. L.; Subbarow, Y. *J. Org. Chem.* **1947**, 12, 475.

³² Kinoshita, H.; Futagami, M.; Inomata, K.; Kotake, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1275.

³³ Bihovsky, R.; Bodepudi, V. *Tetrahedron* **1990**, 23, 7667.

³⁴ Shimizu, T. *Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* **2003**, 123, 43.

³⁵ Zav'yalov, S. I.; Kulikova, L. B.; Dorofeeva, O. V.; Ezhova, G. I.; Kravchenko, N. E.; Zavorin, A.G. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2006**, 40, 663.

³⁶ Njardarson, J. T.; Rogers, E.; Araki, H.; Batory, L. A.; McInnis, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2768.

³⁷ Chen, F. E.; Zhao, J. F.; Xiong, F.J.; Xie, B.; Zhang, P. *Carbohydrate Research* **2007**, 342, 2461.

³⁸ Deshmukh, A. R. A.; Kale, A. S. Puranik, V. G. *Synthesis* **2007**, 8, 1159.

³⁹ a) Goldberg M. W.; Sternbarch, L. H. *US pat* 2,489,232 **1949**. (CA 45:184, **1951**); b) Goldberg M. W.; Sternbarch, L. H. *US pat* 2,489,235 **1949**. (CA 45:186a, **1951**); c) Goldberg M. W.; Sternbarch, L. H. *US pat* 2,489,238 **1949**. (CA 45:186h, **1951**).

⁴⁰ Gerecke, M.; Zimmermann, J. P.; Aschwanden, W. *Helv. Chim. Acta* **1970**, 5, 991.

⁴¹ Confalone, P. N.; Pizzolato, G.; Uskoković, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1005.

⁴² Rossy, Ph.; Vogel, F. G. M.; Hoffmann, W.; Paust, J.; Nürrenbach, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 36, 3493.

⁴³ Ohru, H.; Emoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 32, 2765.

⁴⁴ Ogawa, T.; Kawano, T.; Matsui, M. *Carbohydr. Res.* **1977**, 57, C31.

⁴⁵ Shimid, R. R.; Maier, M. *Synthesis* **1982**, 747.

⁴⁶ Ravindranathan, T.; Hiremath, S. V.; Reddy, D. R.; Rao, A. V. *Carbohydr. Res.* **1984**, 134, 332.

⁴⁷ Seki, M.; Hatsuda, M.; Yoshida, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6579.

⁴⁸ Seki, M.; Kimura, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1635.

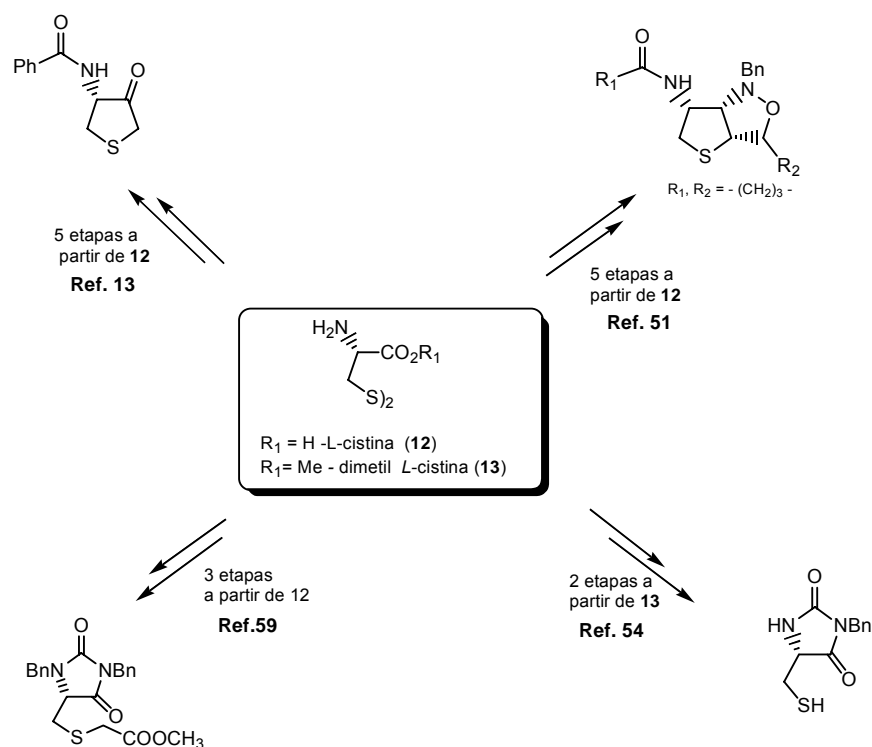
⁴⁹ White, E. H.; Perks, M.; Roswell, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 8, 7423.

⁵⁰ Weinreb, S. M.; Turos, E.; Parvez, M.; Garigipati, R. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1116.

⁵¹ Baggiolini, E. G.; Lee, H. L.; Pizzolato, G.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6460.

⁵² Lee, H. L.; Baggiolini, E. G.; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4887.

açúcares,^{43,44,45,46,47,48} metil-éster adipato,⁴⁹ 3,4-diamino-2-carboximetóxi-tiofeno,³¹ (*E*)-brometo de pentadienila,⁵⁰ aminoácidos.^{13,42,51-63} Desses materiais de partida, o aminoácido *L*-cistina (**12**)^{34,51,59,64} e respectivo derivado **13**⁵⁴ bem como a *L*-cisteína (**14**)^{26,52,53,57,58,60,62,65-68} foram utilizados em um maior número de estratégias sintéticas para fornecer ora o anel tetra-hidrotiofênico substituído, ora o anel ureídico. (Esquemas 3a e 3b).



Esquema 3a - Intermediários obtidos a partir da *L*-cistina (**12**) e dimetil-*L*-cistina (**13**).

⁵³ Poetsch, E.; Cassut, M. *Chimia* **1987**, *41*, 148.

⁵⁴ Corey, E.; Mehrotra, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 57.

⁵⁵ Poetsch, E.; Casutt, M. *US pat.* 4,732,987, **1988**.

⁵⁶ Poetsch, E.; Casutt, M. *US pat* 4,837,402, **1989**.

⁵⁷ De Clercq, P. J.; Deroose, F. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *27*, 4365.

⁵⁸ De Clercq, P. J.; Deroose, F. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2615.

⁵⁹ Chavan, S. P.; Tejwani, R. B.; Ravindranathan, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6197.

⁶⁰ Seki, M.; Hatsuda, M.; Mori, Y.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3269.

⁶¹ Seki, M.; Shimizu, T.; Inubushi, K. *Synthesis* **2002**, *3*, 361.

⁶² Seki, M.; Kimura, M.; Hatsuda, M.; Yoshida, S.; Shimizu, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8905.

⁶³ Chen, F. Yuan, J.; Dai, H.; Kuang, Y.; Chu, Y. *Synthesis* **2003**, *14*, 2155.

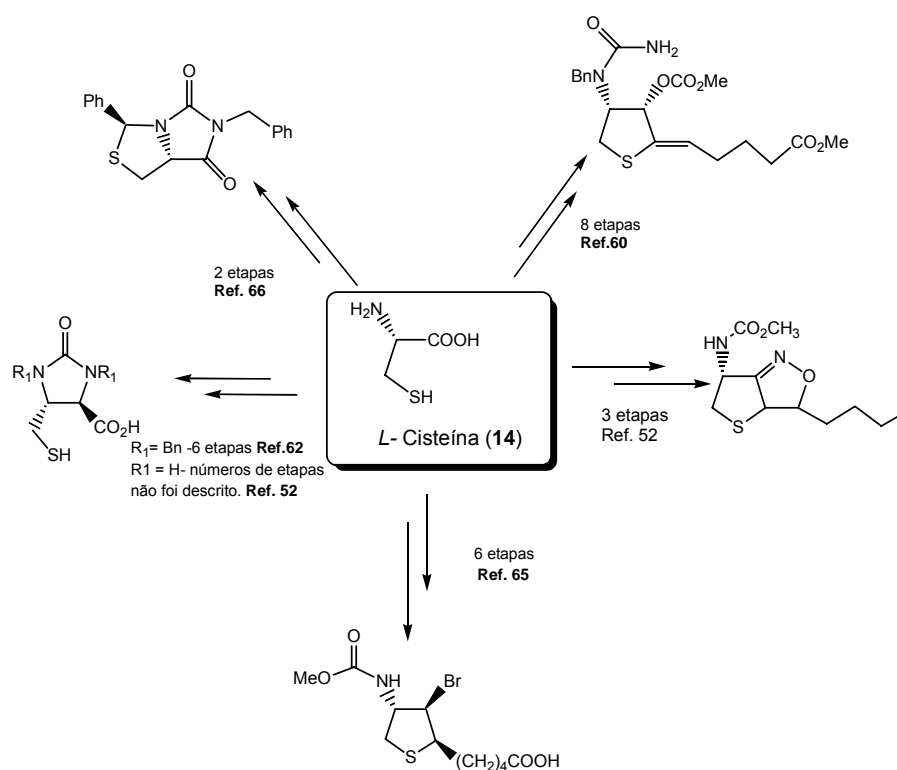
⁶⁴ Easton, N. R.; Harris, S. A.; Wolf, D. E.; Mazingo, R.; Anderson, R. C.; Arth, G. E.; Heyl, D.; Wilson, A. W.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1756.

⁶⁵ De Clercq, P. J.; Deroose, F. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 321.

⁶⁶ Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5527.

⁶⁷ Chavan, S. P.; Chittiboyina, A. G.; Ramakrishna, G.; Tejwani, R. B.; Ravindranathan, T.; Kamat, S. K.; Rai, B.; Sivadasan, L.; Balakrishnan, K.; Ramalingam, S.; Deshpande, V. H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9273.

⁶⁸ Chavan, S. P.; Chittiboyina, A. G.; Ravindranathan, T.; Kamat, S. K.; Kalkote, U. R. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1901.



Esquema 3b - Intermediários obtidos a partir da L-cisteína (14).

1.2.1- Estratégias sintéticas para formação do anel ureídico da biotina (1)

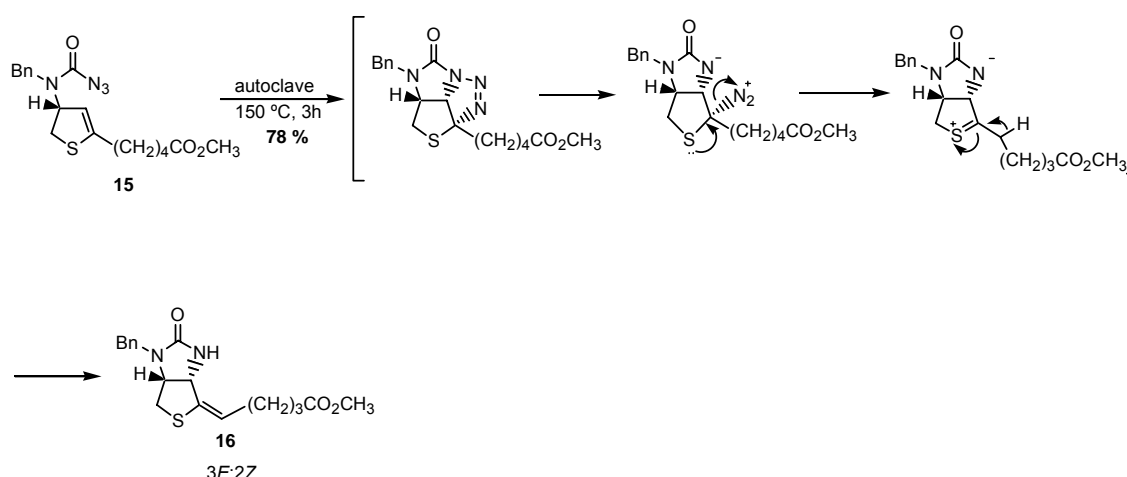
Uma preparação usual do anel ureídico da biotina tem envolvido reações de diaminas vicinais, protegidas ou não, com fosgênio.^{13,28,39,41,42,43,44,69,70} Apesar dos bons rendimentos, há restrições devido à toxicidade do fosgênio. Deshpande e colaboradores utilizaram o trifosgênio no lugar do fosgênio para formar o anel ureídico.⁷¹

Condições drásticas como a ciclo-adição térmica 1,3 dipolar intramolecular de azida **15**, metodologia utilizada pelo grupo de De Clercq, forneceu esse anel via fragmentação do grupo azida e eliminação de nitrogênio (Esquema 4).^{28,57,65}

⁶⁹ Lavielle, S.; Bory, S.; Moreau, B.; Luche, M. J.; Marquet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1558.

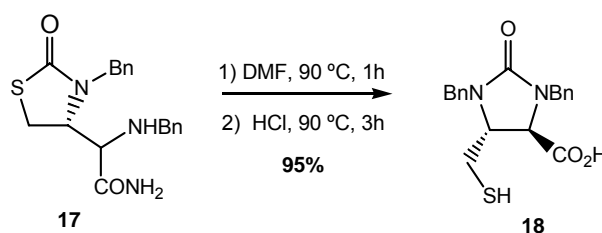
⁷⁰ Monteiro, H. *An. Acad. Brasil. Ciênc.* **1980**, *52*, 493.

⁷¹ a) Deshpande, P. B.; Holkar, A. G.; Karale, S. N.; Jafri, W. S.; Das, G. K. *WO pat 041830 A2*, **2004**; b) Deshpande, P. B.; Holkar, A. G.; Karale, S. N.; Jafri, W. S.; Das, G. K. *WO pat 041830 A3*, **2004**.



Esquema 4 - Preparação do anel ureídico via ciclo-adição térmica 1,3-dipolar intramolecular. (Reproduzido das referências 28,57 e 65)

Em 2003, o grupo de Seki preparou o anel ureídico em rendimento de 95% pelo aquecimento de tiazolidinona **17** em DMF a 90 °C, seguido do tratamento com HCl concentrado (Esquema 5).⁶²



Esquema 5- Preparação do anel ureídico. (Reproduzido da referência 62)

1.2.2 – Estratégias sintéticas para formação do anel tetra-hidrotiofênico da biotina (1)

Uma etapa também importante na síntese da biotina foi a obtenção do anel tetra-hidrotiofênico por reações como condensação de Dieckmann,¹³ ciclo-adição de nitronas,^{51,52,70,72-75} utilização de acetilenos com organo estanho⁵⁴ e ciclização

⁷² Poetsch, E.; Casutt, M., Spaeckamp, W. N. *US pat.* 5,250,699 1993.

⁷³ Confalone, P. N.; Pizzoalo, G.; Confalone D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102,1954.

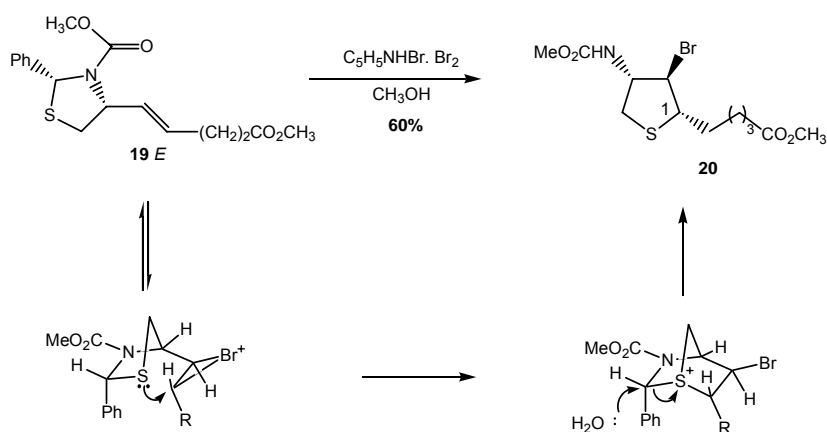
⁷⁴ Confalone, P. N.; Lollar, E.D.; Pizzolato, G.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6291.

⁷⁵ Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H.; Poestch, E.; Cassut, M. *Angew. Chem.Int.Ed. Engl.* **1995**, 34, 2391.

intramolecular iônica na presença de ácidos de Lewis^{59,74} como o TBSOTf, o $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ e o TiCl_4 .

O anel tetra-hidrotofênico também foi produzido a partir da hidrogenação do tiofeno realizada com Pd/C (10%),⁷⁶ em meio ácido à pressão de $12,41 \cdot 10^6$ Pa (1800 psi). ou MoS_3 /alumina,⁷⁷ dioxano, a 200 °C e pressão maior que 50 atm.

Um método elegante para formação do anel tetra-hidrotofênico foi aplicado por Confalone e colaboradores em 1975, no qual utilizaram a brominação da olefina **19** para promover um rearranjo que levou a formação do anel ureídico (Esquema 6).⁷⁸



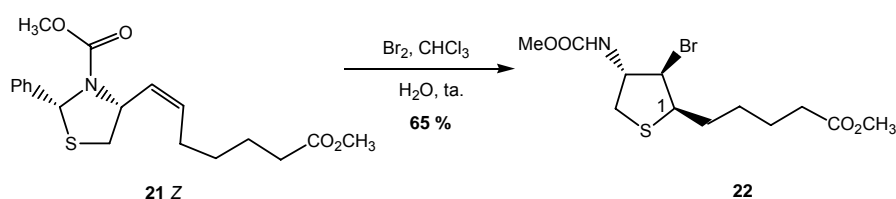
Esquema 6- Formação do anel tetra-hidrotofênico via brominação da (*E*)-olefina. (Reproduzida das referências 26 e 77)

No mecanismo proposto o enxofre atacou o íon bromônio gerando o cátion sulfônio, que em seguida elimina o benzaldeído fornecendo o anel tetra-hidrotofênico em rendimento moderado (60%). Posteriormente, De Clercq e colaboradores realizaram a brominação da (*Z*)-olefina **21** para gerar o anel tetra-hidrotofênico, em 65% de rendimento, com a configuração em C_1 invertida (Esquema 7).²⁶ Por essa metodologia, o respectivo isômero **19 E** forneceu o anel tetra-hidrotofênico onde os substituintes apresentaram a mesma configuração da biotina (**1**) (Esquema 6).

⁷⁶ Confalone, P. N.; Pizzolato, G.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 135.

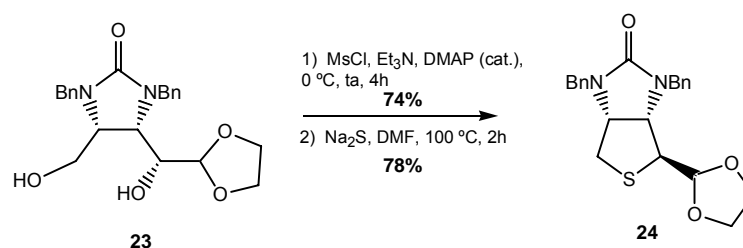
⁷⁷ a) Cheney, L.C.; *US pat 2,502,422*, **1950**; b) Cheney, L. C. *Chem Abstr.* **1950**, *44*, 6440.

⁷⁸ Confalone, P.; Pizzolato, G.; Baggiolini, E. G.; Lollar, D.; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5936.



Esquema 7 - Formação do anel tetra-hidrotiofênico via brominação da (Z)-olefina. (Reproduzida das referências 26 e 65)

Exemplos de dióis do tipo **23** obtidos de carboidratos,^{43,44,46,48} após sucessivas transformações geraram o anel tetra-hidrotiofênico em duas etapas: a mesilação de dióis e substituição nucleofílica intramolecular com Na₂S à alta temperatura. Um exemplo recente dessa reação foi reportado pelo grupo de Chavan em 2004 (Esquema 8).⁷⁹



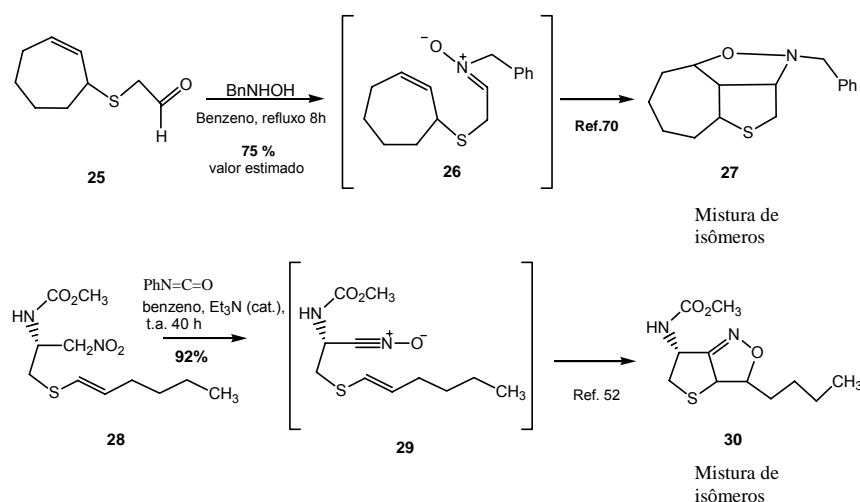
Esquema 8 - Preparação do anel tetra-hidrotiofênico a partir de diol. (Reproduzida da referência 79)

Na década de 80 a ciclo-adição de nitronas foi utilizada por alguns grupos de pesquisadores na obtenção do anel tetra-hidrotiofênico.^{51,52,70,73,80} Essa reação favoreceu a formação de centros assimétricos com configurações *cis* em uma etapa. Monteiro⁷⁰ e o grupo de Lee⁵² em trabalhos independentes prepararam o anel tetra-hidrotiofênico a partir desse método, em bons rendimentos via formação de iso-oxazolidina e isoxazolina (Esquema 9). Na metodologia de Monteiro, o aldeído **25** foi tratado com benzil-hidroxilamina sob refluxo para gerar o anel tetra-hidrotiofênico a partir do intermediário **26**. Lee e colaboradores trataram o nitro

⁷⁹ Chavan, S. P.; Ramakrishna, G.; Gonnade, R. G.; Bhadbhabe, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7307.

⁸⁰ Marx, M. Marti, F.; Reisdorff, J.; Sandmeier, R.; Clark, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6754.

composto **28** com um excesso de isocianato de fenila sob refluxo para formar o anel tetra-hidrotifênico via intermediário **29**.



Esquema 9 - Formação do anel tetra-hidrotifênico por ciclo-adição de nitronas. (Reproduzido das referências 70 e 52)

1.2.3- Estratégias sintéticas para formação da cadeia lateral da biotina (1)

Na preparação da cadeia lateral da biotina, subunidade ácido valérico, as reações de Grignard,^{39,53,60,77,81,82,83} olefinação de Wittig^{42,57,58,59,79,85} e hidrogenação catalítica heterogênea^{54,57,64, 74,86} foram largamente empregadas.

Intermediários tiofênicos contendo grupo tiolactona **31** ou aldeído **33** quando tratados com reagentes de Grignard, obtidos do 1,4-dibromo butano ou bromo pentano, produziram em condições apropriadas, alquenos **32** e **34**, respectivamente (Esquema 10).^{82,67}

⁸¹ Eckstein, J.; Koppe, T.; Schwarz, M.; Casutt, M. *US pat.* 5,847,152, **1998**.

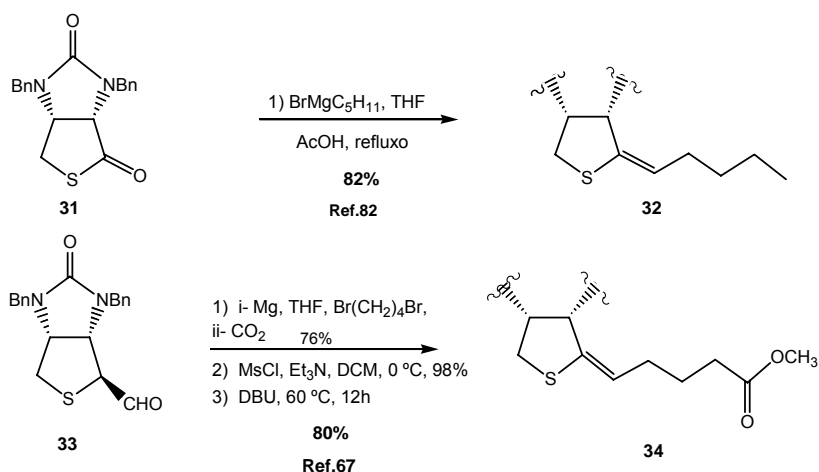
⁸² Shimizu, M.; Nishimasa, Y.; Wakabayashi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8873.

⁸³ Chen, F.; Huang, Y.; Fu, H.; Cheng, Y.; Zhang, D. Li, Y.; Peng, Z. *Synthesis* **2000**, 14, 2004.

⁸⁴ Chen, F.; Dai, H.; Kuang, Y.; Jia, H. *Tetrahedron Assym.* **2003**, 14, 3667.

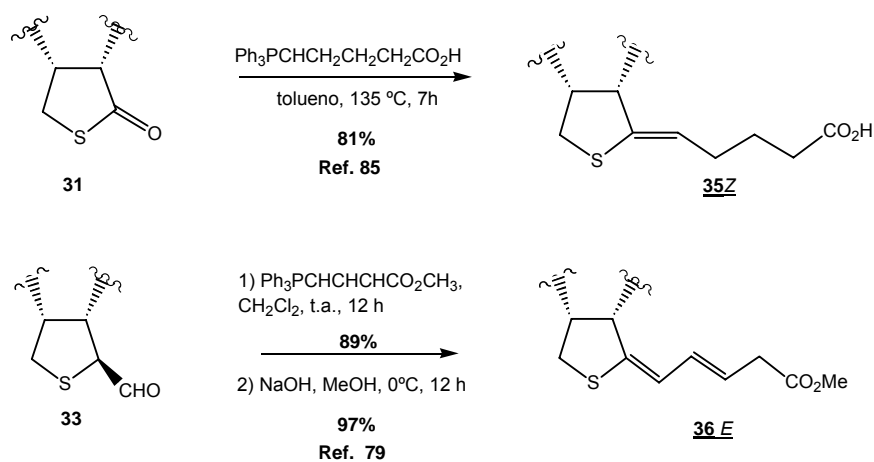
⁸⁵ Chen, F.; Jia, H.; Chen, X.; Dai, H.; Xie, B.; Kuang, Y.; Zhao, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 743.

⁸⁶ Easton, N. R.; Harris, S. A.; Wolf, D. E.; Mazingo, R.; Arth, G. E.; Anderson, R. C.; Folkers, K. J. *Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2096.



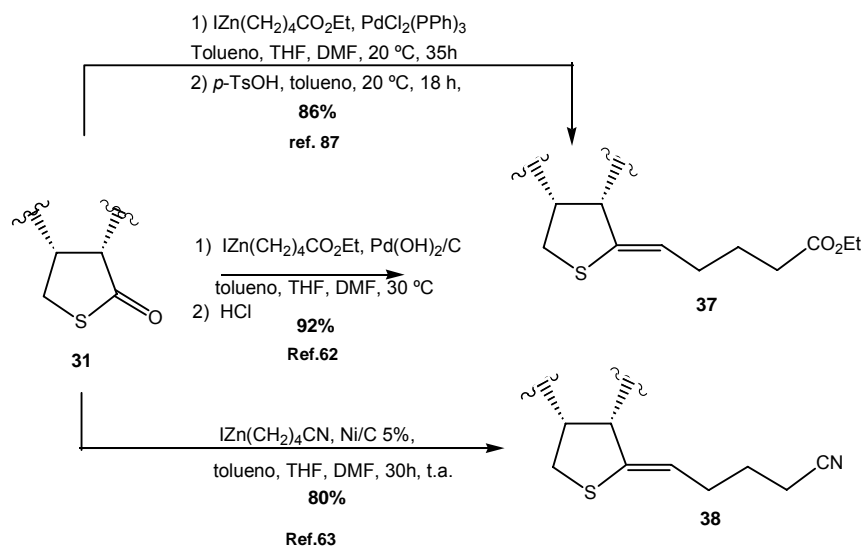
Esquema 10 - Reações de acoplamento da cadeia lateral via adição de reagente Grignard. (Reproduzido das referências 82 e 67)

Na olefinação de Wittig o derivado tiolactona **31** e o aldeído **33** forneceram o alqueno **35 Z** e **36 E** em bons rendimentos (Esquema 11).^{79,85}



Esquema 11- Reações de acoplamento da cadeia lateral via olefinação de Wittig. (Reproduzido das referências 79 e 85)

Seki e colaboradores utilizaram a reação tipo acoplamento de Fukuyama para introduzir a cadeia lateral na tiolactona **31** (Esquema 12).^{48,62,63,87}



Esquema 12- Reação de acoplamento de Fukuyama. (Reproduzido das referências 87, 62 e 63)

Por esse método as reações entre a tiolactona **31** e os reagentes de Zn (IZnR) catalisadas por $\text{PdCl}_2/(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ e Ni/C levaram à formação exclusivamente do alqueno Z em 86, 92 e 80% de rendimento, respectivamente.⁸⁷

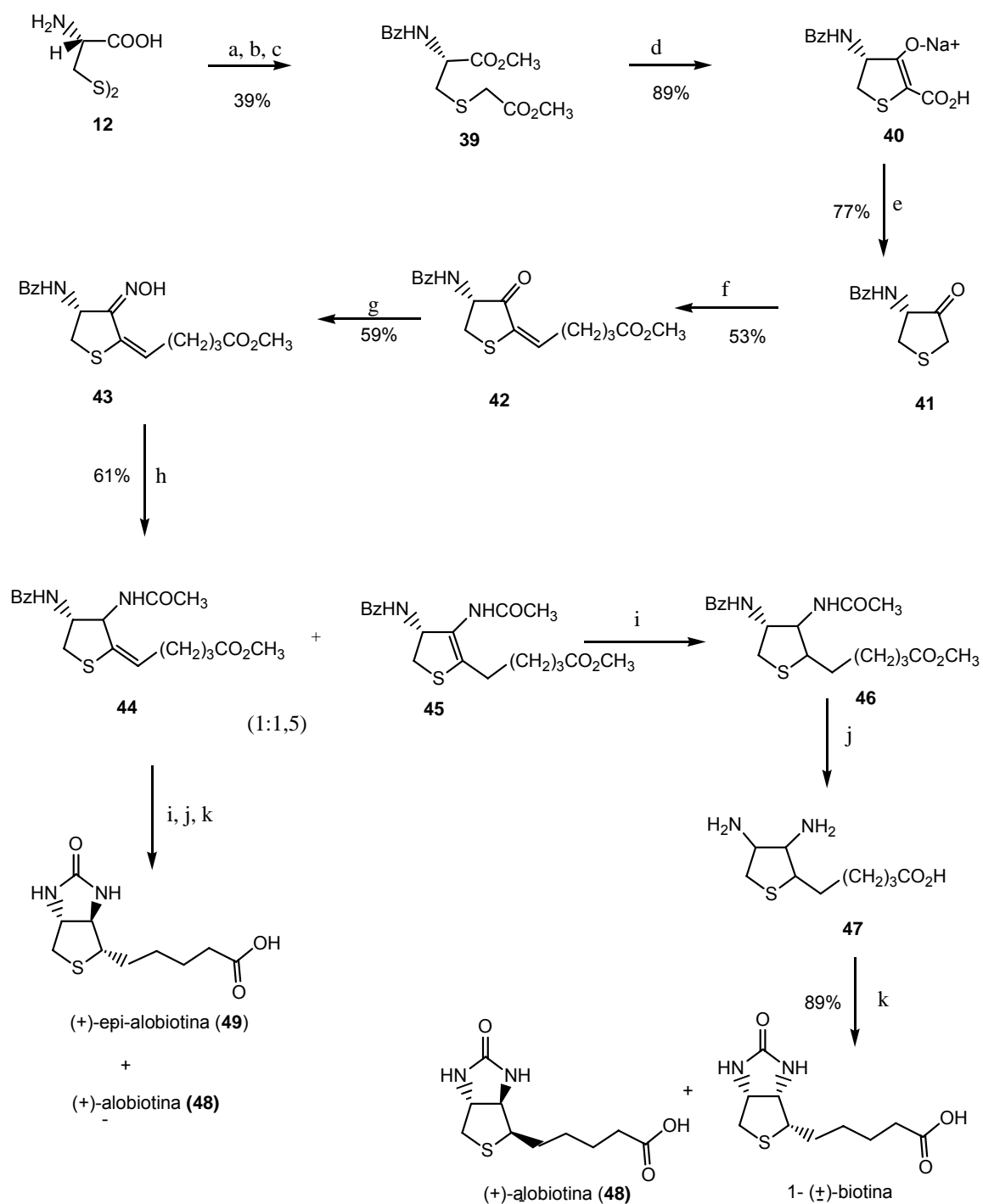
Algumas rotas sintéticas racêmicas e enantiosseletivas foram selecionadas nessa tese e apresentadas a seguir levando-se em consideração fatores históricos, matérias-primas e inovações metodológicas.

⁸⁷ Seki, M.; Shimizu, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5099.

1.2.4 – Sínteses racêmicas da biotina

A primeira síntese da (\pm)-biotina e respectivos isômeros **48** e **49** foi publicada por Harris e colaboradores, pesquisadores da Merck em 1943. Na série de trabalhos desse grupo, também foram comunicados os estudos sobre estereoquímica, resolução química e atuação biológica dos isômeros.^{13,26,39,74,80,88} Em um desses artigos foi citada a obtenção da (\pm)-biotina e isômeros a partir de *L*-cistina (**12**). Pela proposta sintética apresentada, o anel tetra-hidrotiofênico foi preparado na forma do sal **40** após o tratamento do intermediário éster dimetilico **39** com metóxido de sódio. A oxima **43** gerou uma mistura de isômeros *dl*-iso-de-hidro éster **44** e *dl*-alo-de-hidro éster **45** que apresentaram a dupla ligação endo e exocíclica (Esquema 13). O tratamento do racemato **45** com fosgênio e Na₂CO₃ originou o anel ureídico da biotina.^{13,64,80,88}

⁸⁸ Harris, S.A; Easton, N. R; Heyl, D.; Wilson, A. N.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1757.



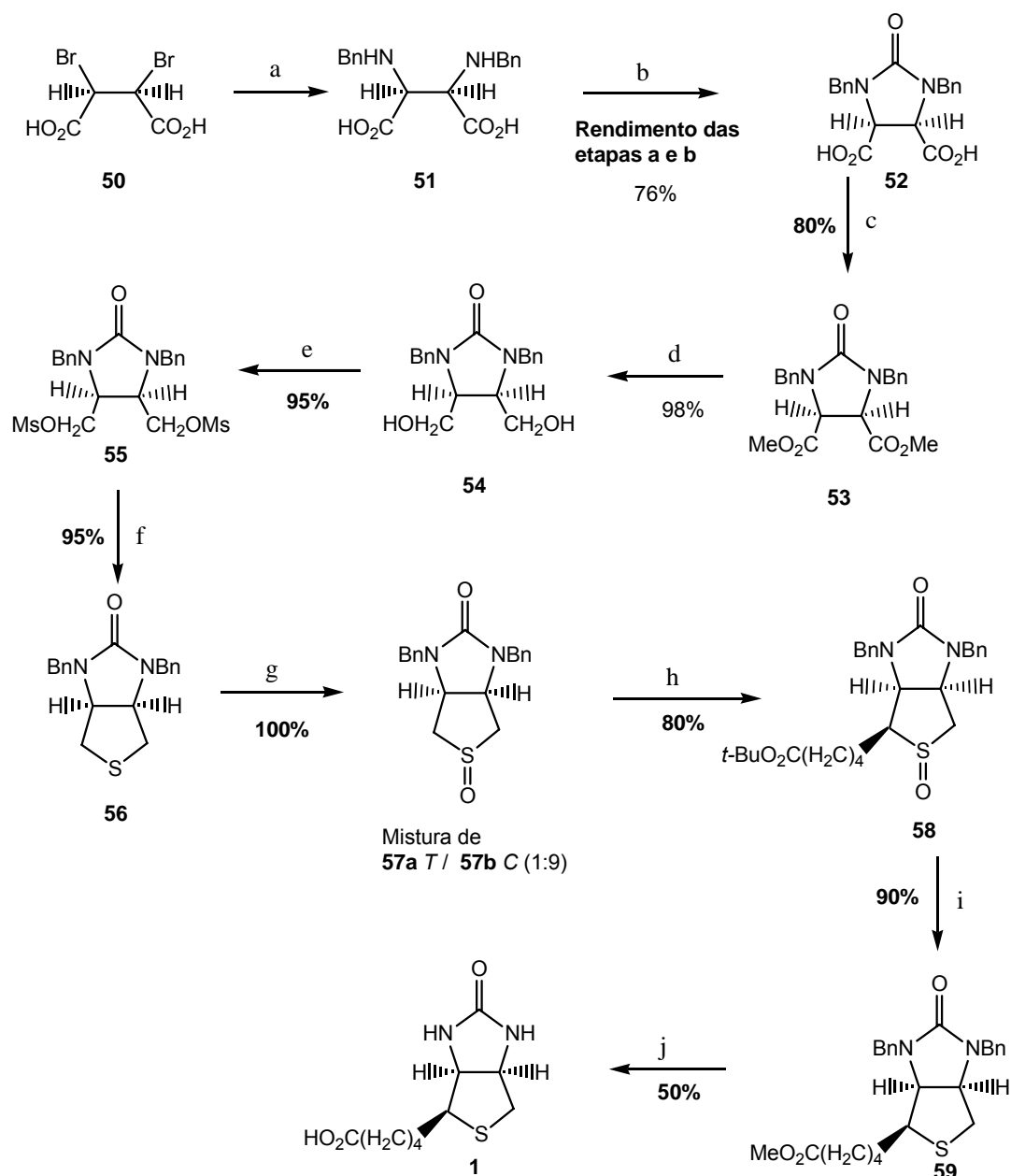
Reagentes e condições: a) Na, NH₃ liq; ClCH₂COOH; b) PhCOCl; c) CH₃OH, HCl; d) NaOCH₃; e) AcOH, HCl; f) OHC(CH₂)₃CO₂Me, Py, AcOH; g) NH₂OH, C₅H₅N, h) Zn, AcOH, Ac₂O; i) H₂, Pd; j) Ba(OH)₂, 140 °C; k) COCl₂, Na₂CO₃.

Esquema 13 - Síntese de Harris e colaboradores. (Reproduzido da referência 13)

A resolução química da (±)-biotina com *L*-arginina gerou sais de biotina em 92% de rendimento. A decomposição desse sal em meio ácido forneceu a (+)-biotina em 80% de rendimento.^{64,80,88}

Os ensaios biológicos comparativos realizados com *Lactobacillus arabinous* e os produtos racêmicos da biotina, **48** e **49** demonstraram que apenas a (±)-biotina apresentou 50% da atividade relativa ao (+)-isômero enquanto que a (±)-alobiotina (**48**) e a (±)-epibiotina (**49**) foram inativas.⁶⁴

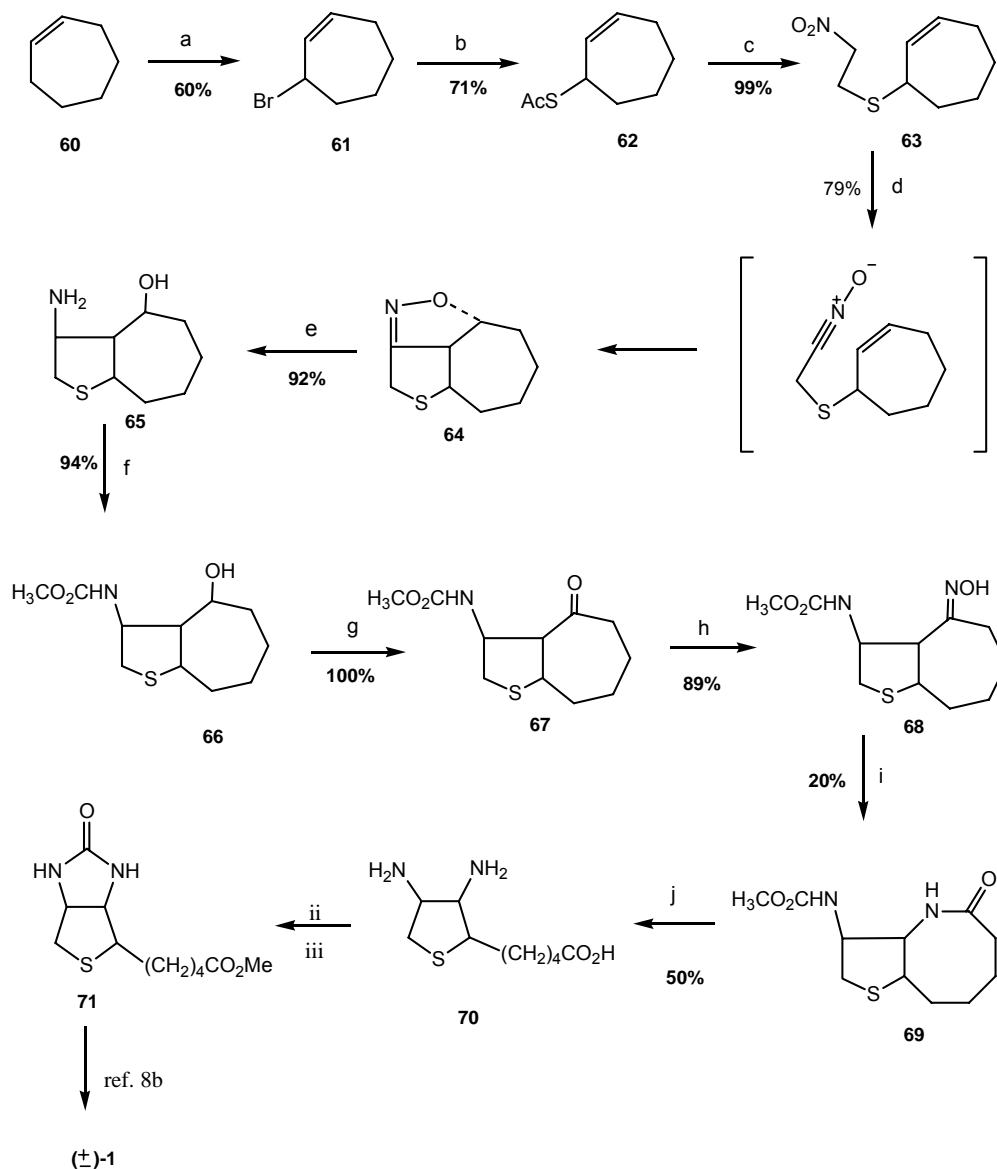
Marquet e colaboradores prepararam a (±) biotina em dez etapas, 19,3 % de rendimento global estimado, partindo do *meso*-ácido dibromo-succínico **50** para gerar o anel ureídico.⁶⁹ O intermediário **56** foi oxidado com NaIO₄ aquoso em metanol e forneceu uma mistura isomérica de sulfóxidos **57aT** e **57bC** na proporção 1:9. A cadeia lateral foi inserida via alquilação do sulfóxido **57b** que foi convertida no racemato **1** em condições ácidas (Esquema 14).



Reagentes e condições: **a)** BnNH₂, EtOH, refluxo 6h; **b)** KOH aq 3N, 0 °C, COCl₂, tolueno; HCl; **c)** ClCH₂CH₂Cl; MeOH, H₂SO₄; **d)** LiAlH₄, THF/Et₂O (1/1); 0°C; 1h, t.a.; **e)** MsCl, CH₂Cl₂, Et₃N, 0 °C; **f)** Na₂S, EtOH, refluxo 3h; **g)** NaIO₄, O₃, H₂O₂, PhICl₂; **h)** ICH₂(CH₂)₃COOBu-t, MeLi, diglima, -78 °C a -30 °C, **i)** MeOH, CHCl₃, TiCl₃ aq. 15%, refluxo 4h; **j)** i- CH₃CO₂H, HCl 4N, ii- HBr e refluxo.

Esquema 14 - Síntese realizada por Marquet e colaboradores. (Reproduzida da referência 69)

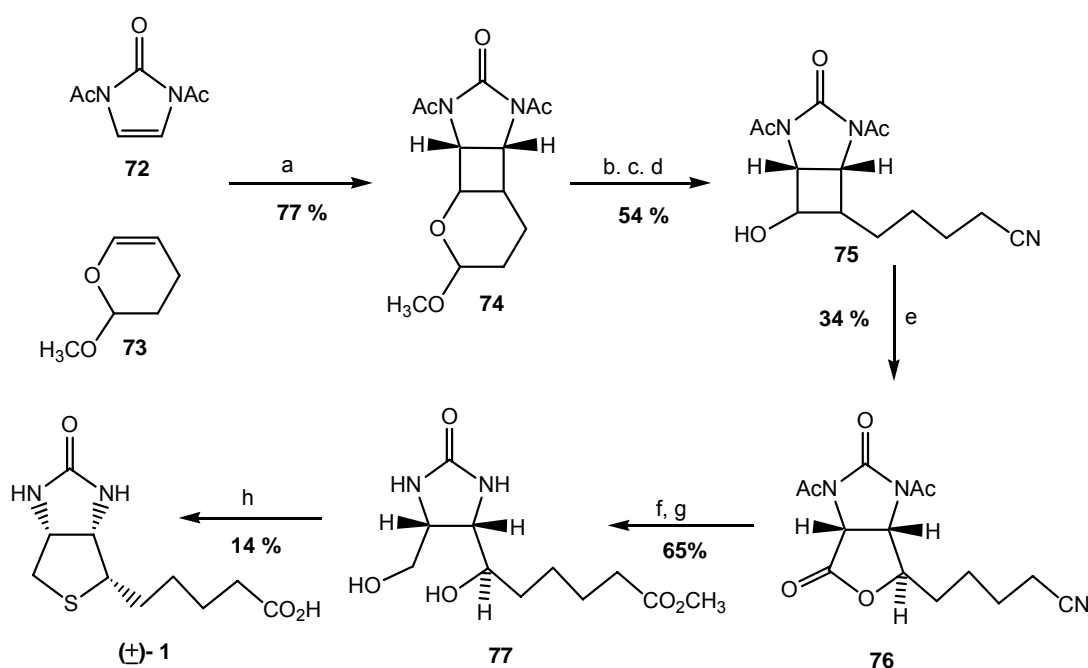
Confalone e colaboradores sintetizaram a (\pm)-biotina (**1**) utilizando a reação de ciclo-adição intramolecular [2+3] da nitrona **63**, para construir o anel tetra-hidrotofênico com os substituintes na configuração *cis* (Esquema 15).⁷³ A lactama **69** obtida via rearranjo de Beckmann em 20% de rendimento foi hidrolisada e tratada com foscênio para fornecer o intermediário **71** em rendimento de 50%.



Reagentes e Condições: a) NBS, b) AcSH, MeCN, 0 °C, Et₃N, 25 °C, 2h; c) i- Na, EtOH, refluxo 15 min.; ii- AcOCH₂CH₂NO₂, 0 °C, EtOH, 3h; d) PhNCO, Et₃N, benzeno, 24 h; e) LiAlH₄, Et₂O; refluxo 4h; f) CH₃OCOCl, MeOH, NaHCO₃, pH 8; g) DMSO, Ac₂O, t.a. h) i- NH₂OH, EtOH, Py, refluxo 2 h; ii- HCl, CH₂Cl₂; i) *p*-TsOH, 100 °C, 15 min.; j) i- Ba(OH)₂, H₂O, refluxo 20 h; ii- COCl₂, 0 °C, vermelho de congo, 25 °C, 1,5 h; iii- MeOH, H₂SO₄, 2 gotas, refluxo 2 h.

Esquema 15- Síntese de Confalone. (Reproduzido da referência 73)

Whitney desenvolveu duas rotas sintéticas para obter a (\pm)-biotina a partir da 1,3-diacetilimidazodina-2-ona (**72**), empregando reações de ciclo-adição fotoquímica [2+2] para gerar anel ureídico.^{89,90} Na rota publicada em 1983, a vitamina **1** foi sintetizada em dez etapas em 1,28% de rendimento global estimado. Após a ciclo-adição fotoquímica de **72** e 3,4-di-hidro-2-metóxi-2H-pirano (**73**) foram formados os isômeros **74** *sin* e *anti*.⁹⁰ O anel tetra-hidrotiofênico foi obtido pela reação do diol **77** com Na₂S, seguida da desproteção dos nitrogênios e hidrólise da cadeia lateral em meio básico, resultou no produto (\pm)- **1** (Esquema 16).



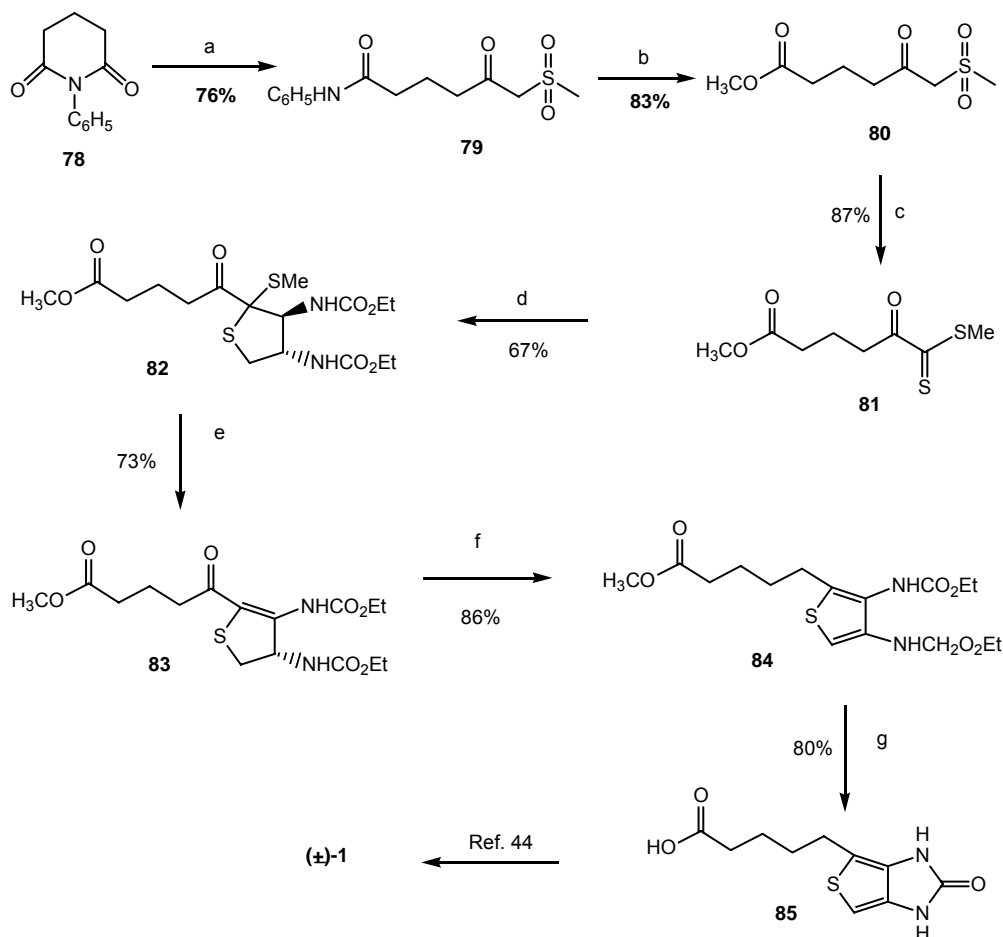
Condições e reagentes: a) *h* ν , CH₃OCH₃, 30 min; b) CH₃CO₂H, H₂O, **1 h**; c) Ph₃P=CHCN, CH₂Cl₂; d) H₂, Pd/C, AcOEt; e) RuCl₃·3H₂O, NaOCl, H₂O, CH₂Cl₂; f) NaBH₄, EtOH, H₂O, refluxo 2 h; g) i) -NaOH, H₂O, Amberlite IR-120H, ii- CH₂N₂, Et₂O, CH₃OH; h) i- MsCl, Py, t.a., 30 min; ii-Na₂S, DMF; iii- NaOH, H₂O, H₃O⁺.

Esquema 16 - Síntese de Whitney. (Reproduzido da referência 79)

⁸⁹ Whitney, R. A. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2650.

⁹⁰ Whitney R. A. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1158.

Um método para gerar o anel tetra-hidrotiofênico a partir de *N*-fenilglutaramida **78** foi reportado por Alcázar⁹¹ e colaboradores em 1990 para preparar a (±)-biotina em doze etapas. O anel tetra-hidrotiofênico **83** foi obtido pelo tratamento de **81** com diazometano e cloreto de fumaróila. O intermediário **84** em solução metanólica de KOH forneceu o anel ureídico (Esquema 17).



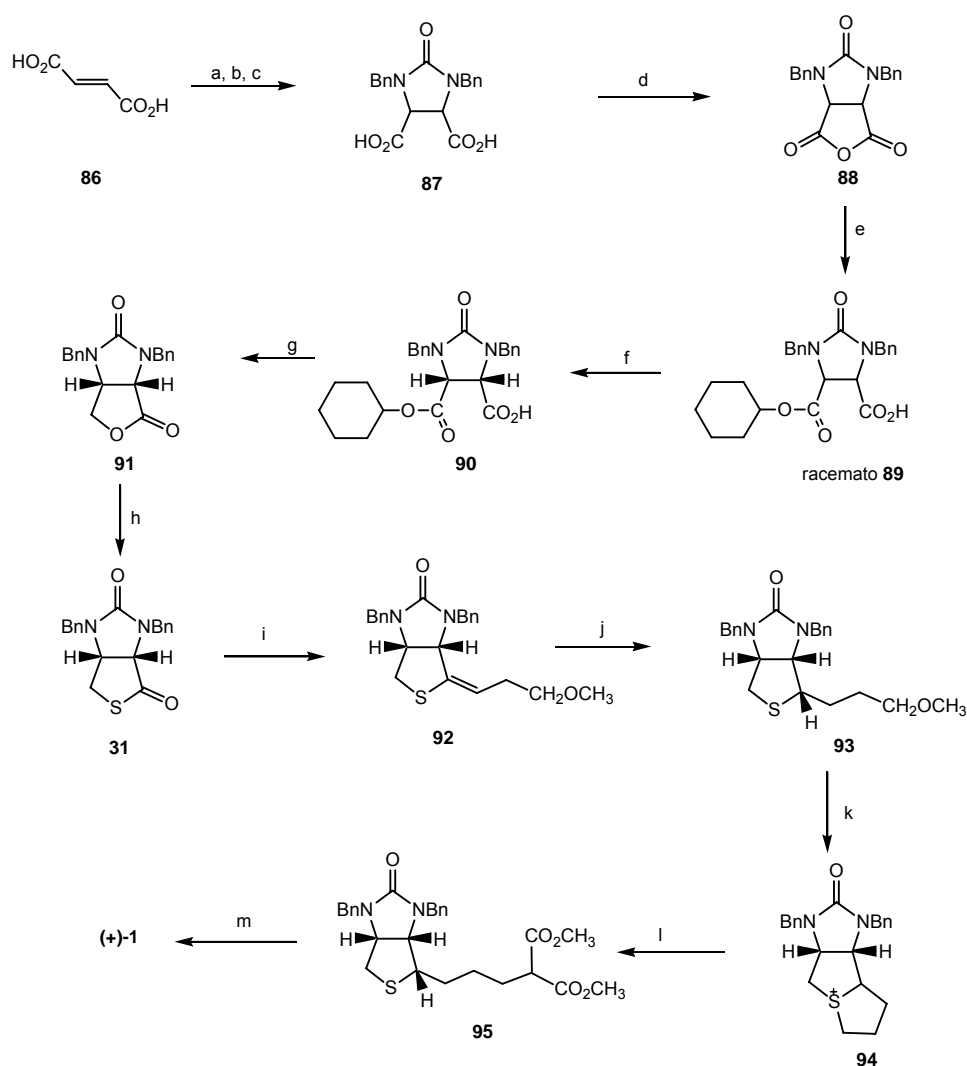
Reagentes e condições: **a)** i- $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_3$, DMSO, NaH, 60 °C; ii- **78**, 0-5 °C a t.a. 15 min; **b)** HCl, MeOH, refluxo 4h; **c)** i- S_8 , DMSO-DMF (3:1), 0 °C, Et_3N , 15 min, ii- MeI, agitação por 10 min; **d)** i- $\text{CH}_2\text{N}_2, \text{C}_6\text{H}_{12}$, -90 °C, ii- CH_2Cl_2 , ClCOCHCHCOCl , 60 °C, iii- ácido hidrazóico, Py, CHCl_3 , 0 °C, **e)** i- $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{P}_2\text{O}_5$, CH_2Cl_2 , 0°C; ii- Py, CH_2Cl_2 , 5°C; **f)** i- NaBH_4 , THF, HCl 2N, ii- MsCl, Py, t.a. 30 min; **g)** NaOH, MeOH, refluxo 1 h.

Esquema 17 - Síntese de Alcázar e colaboradores. (Reproduzida da referência 91)

⁹¹ Morán, R.; Alcázar, V; Tapia, I. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1057.

1.2.5- Sínteses assimétricas

A primeira síntese assimétrica da biotina (**1**) foi realizada em 1949 por Goldberg e Sternbach, pesquisadores da Hoffmann-La Roche, empresa responsável por sua produção industrial.^{13, 26} A proposta sintética original teve o ácido fumárico como matéria-prima que após reações de bromação, benzilaminação e ciclização com foscênio gerou o anel ureídico do composto **87** com grupos carboxílicos em configuração *cis* (Esquema 18).



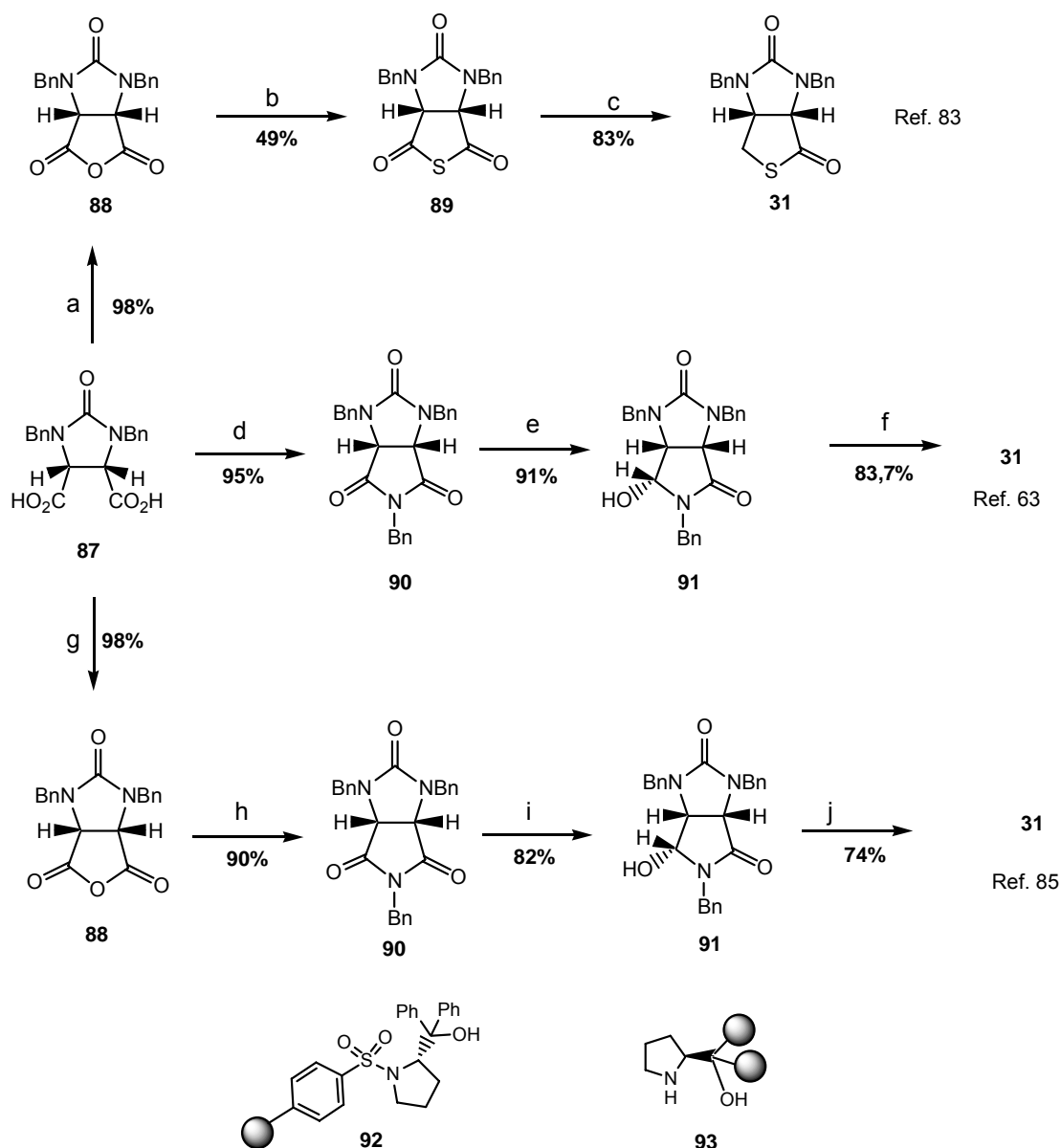
Esquema 18- Síntese de Sternbach e Goldberg. (Reproduzido das referências 13 e 26)

A resolução química do intermediário **89** na presença de (+)-efedrina, seguida da redução com LiBH_4 produziu a lactona **31**. A hidrólise, decarboxilação e debenzilação de **95** promovidas por HBr formou a vitamina **1** (Esquema 18).^{13, 26,39} Os autores não forneceram os rendimentos das reações.

Visando a preparação da biotina (**1**), a tiolactona **31** denominada de lactona de Sternbach, tem sido alvo sintético de vários pesquisadores.^{26,47,53,61,63,74,82,83,92,93} Chen e colaboradores, prepararam a tiolactona **31** via redução assimétrica dos intermediários *meso*-tioanidrido **89** e imida *meso*-cíclica **90** (Esquema 19).^{63,83,85}

⁹² Poetsch, E.; Casutt, M. *US pat* 4,937,351 1990.

⁹³ Deng, L.; Choi, C.; Tian, S. *Synthesis* 2001, 11, 1737.

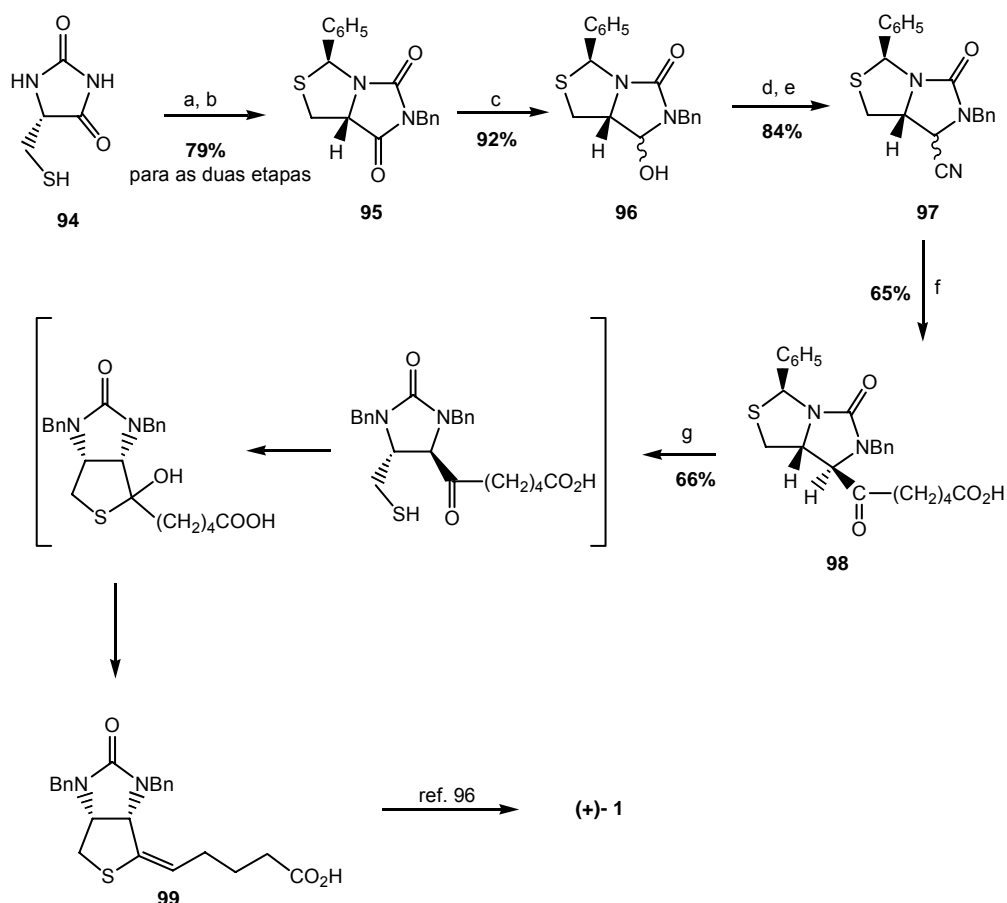


Reagentes e condições: a) Ac_2O , H_3PO_4 85 % cat.; b) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$; THF, H_2O , t.a.; c) (R)-BINAL-H, THF, -78°C , t. a.; d) PhCH_2NH_2 ; peneira molecular; xileno, refluxo 12 h; e) **92**; $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$; THF, refluxo 6 h; f) 1) KBH_4 , LiCl , THF, ta. 6h; HCl 1N; 55°C 30 min; 2) EtSC(S)SK , DMF, 125°C , 3 h; g) Ac_2O , xileno, 13 h; h) PhCH_2NH_2 ; tolueno, refluxo 3 h; i) NaH 80%, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, **93** THF, refluxo, 5 h; j) 1) NaBH_4 , EtOH, 50°C , ta 4 h; H_2SO_4 , 80°C , 1 h; 2) $n\text{-BuSC(S)SK}$, DMA, 125°C , 6 h.

Esquema 19 - Preparação da tiolactona **31**. (Reproduzido das referências 63, 83 e 85)

Das três estratégias apresentadas, a redução catalítica da meso-tiolactona na presença de (R)-BINAL-H forneceu **31** em 83% de rendimento e 98,5% ee.⁸³ A seletividade das outras estratégias não foram comentadas pelos autores^{63, 85}

Cassut e Poetch pesquisadores da Merck,^{53,55,56,72,74,92,94} no período de 1987 a 1995, prepararam a (+)-biotina a partir do derivado opticamente ativo: o 2-oxo-5 mercapto-metil-imidazolidina **94** obtido a partir da *L*-cisteína (**14**). Em uma das rotas sintéticas a (+)-biotina foi obtida em 27% de rendimento global (Esquema 20), na qual houve a abertura do intermediário **98** na presença de Zn/AcOH seguida da ciclização e eliminação para gerar o precursor **99** em 66% de rendimento.⁴²



Reagentes e condições: **a)** PhCHO, POCl₃, tolueno; **b)** BnCl, K₂CO₃, DMF; **c)** NaBH₄, THF, H₂O; **d)** 1,1-carbonildiimidazol, THF; **e)** i- CH₃I, DMF; ii- KCN, DMF; **f)** i- Br(CH₂)₄Br, Mg, THF; ii- CO₂, HCl; **g)** Zn, AcOH, piperidina.

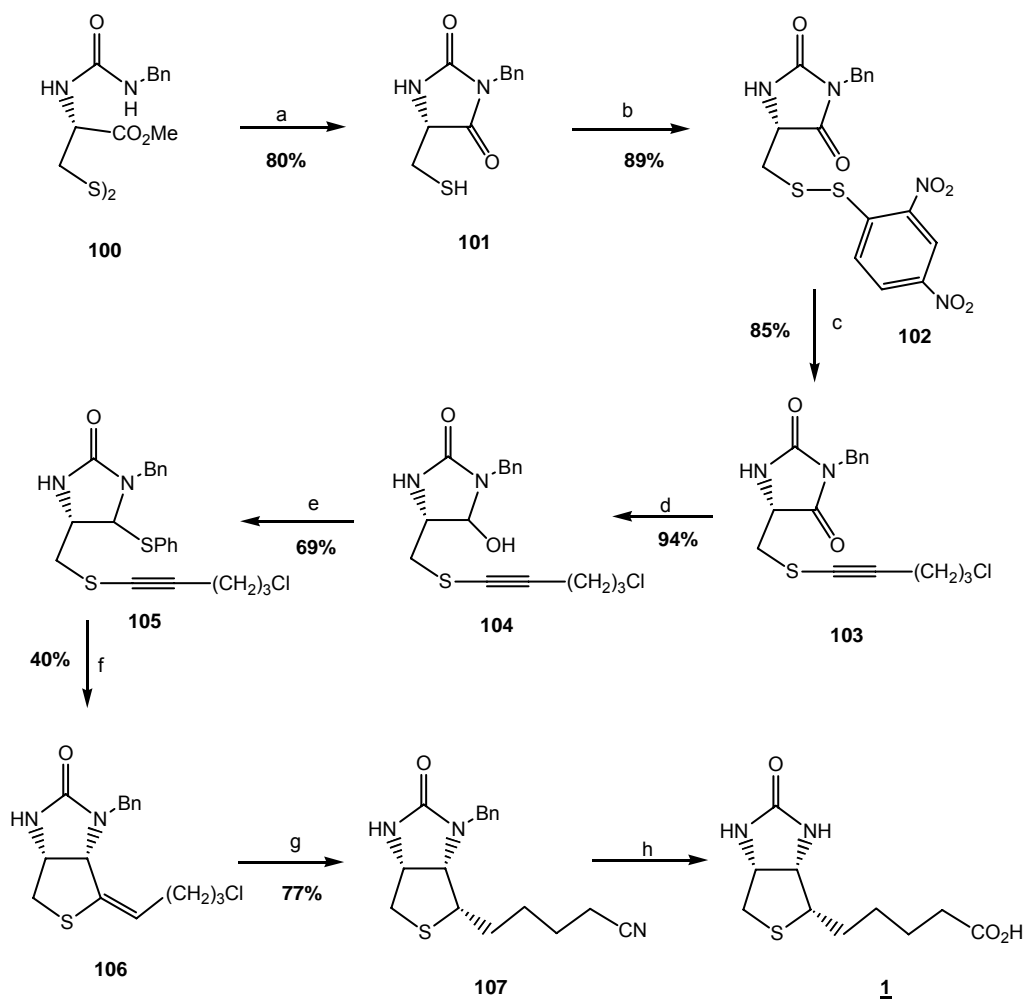
Esquema 20 - Síntese de Cassut e Poetsch. (Reproduzido das referências 5 e 96)

⁹⁴ Poetsch, E.; Casutt, M. *US pat 4,877,882* 1989.

⁹⁵ Casutt, M.; Poetsch, E.; Spaeckamp, W. N. *US pat 5,095,118* 1992.

⁹⁶ Gerecke, M. Zimmermann, J. P. *Chem Abstract* 75, 1971, 98569.

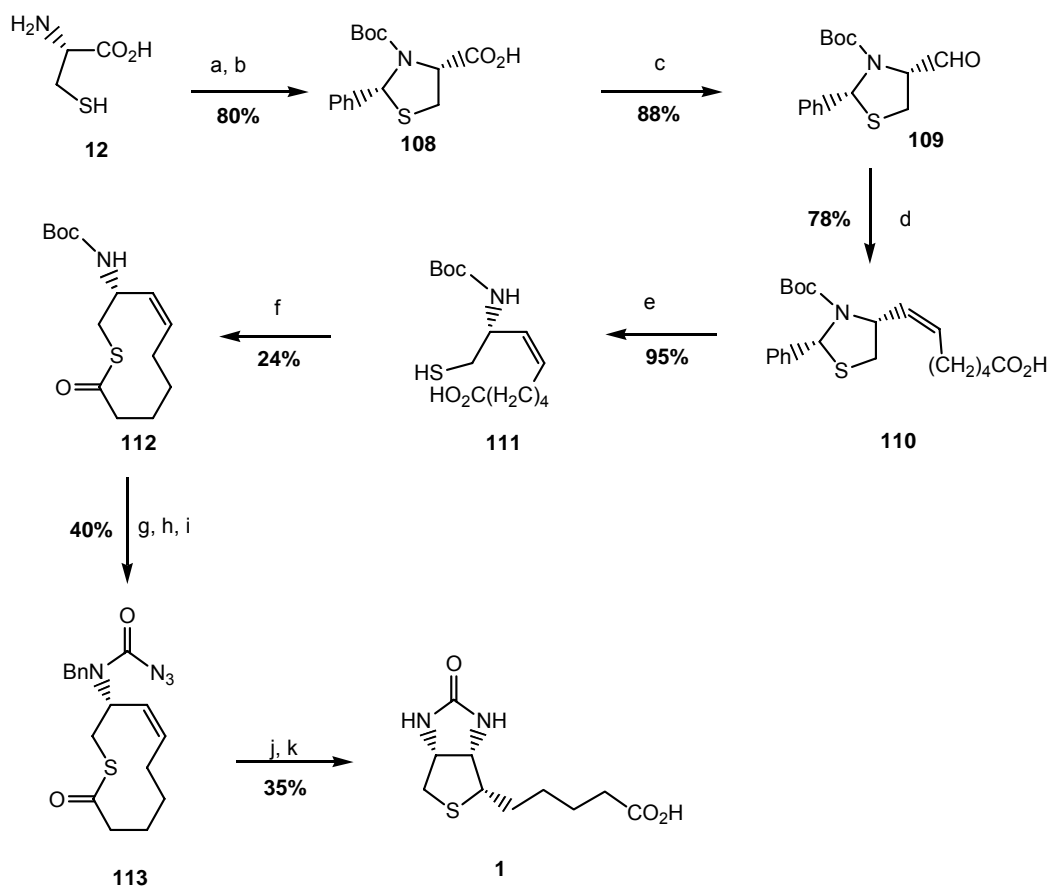
Corey e Mehrotra⁵⁴ desenvolveram uma metodologia sintética com doze etapas para a obtenção da (+)-biotina, empregando o dimetil éster de *L*-cistina (**13**) para controle de um centro estereogênico (Esquema 21). Na seqüência reacional a ciclização via radical do acetileno **105** foi realizada com AIBN e tricloro-hexil-estanho para gerar o intermediário biciclo **106**. Outros reagentes como o fenilselenídeo e derivados de tiobenzoatos foram também testados, mas sofreram decomposição quando aquecidos.



Reagente e condições: **a**) i - PPh_3 , Et_2O , MeOH , H_2O (7:2:1) 90°C , 10 h; ii- HCl 6N, 100°C , 45 min; **b**) cloreto de 2,4-dinitrobenzenossulfonila, CH_2Cl_2 , 23°C , 1h; **c**) *n*-BuLi, CeCl_3 , $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{CCCH}$ -78°C , 1,5 h; **d**) DIBAL-H, tolueno. -78°C , 1 h; **e**) $\text{P}(\text{nBu})_3$, difenil-sulfeto, CH_2Cl_2 , 23°C , 3 h; **f**) i- hidreto de triciclo-hexacloro de estanho, AIBN, refluxo 4 h; ii- **63**, -78°C , 1 h; **g**) i-NaCN, EtOH , H_2O (9:1), refluxo 10 h; ii- H_2 , Pd/C; **h**) i-NaOH 2N, refluxo 2 h; ii- HBr 48%, refluxo 2 h.

Esquema 21- Estratégia sintética de Corey e Mehrotra. (Reproduzido da referência 54)

De Clercq e Diroose, sintetizaram a (+)-biotina utilizando a *L*-cisteína (**12**) como material de partida.^{57,58,65} A rota sintética descrita em 1994 envolvendo doze etapas foi baseada na macrotiolactonização de **111** e na ciclo-adição térmica intramolecular 1,3-dipolar do intermediário chave **113**, respectivamente (Esquema 22).^{58,65}

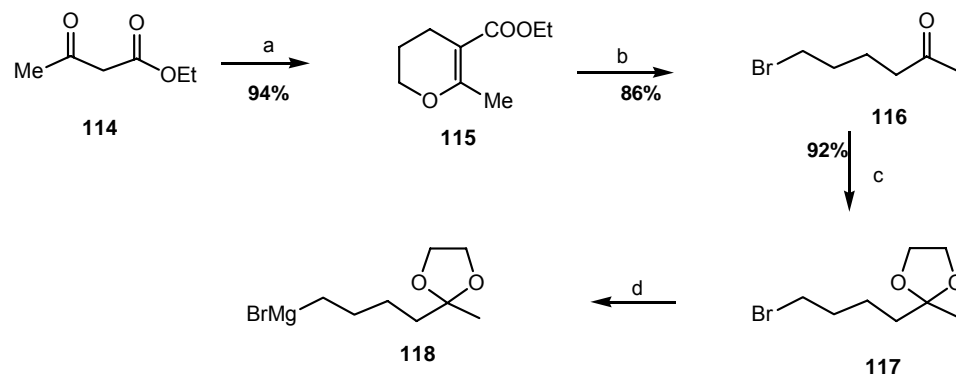


Reagentes e condições: **a)** PhCHO, AcOK, H₂O, EtOH, t.a.; **b)** (Boc)₂O, NaOH, H₂O, dioxano; **c)** CH₂N₂, DIBAL-H, tolueno; **d)** [Ph₃P(CH₂)₅COOH]Br; 2 eq. LDA, THF, t.a. 1h; **e)** Na, NH₃(l), H₃O⁺; **f)** PhOP(O)Cl₂-DMF, CH₂Cl₂, t.a.; **g)** HCl (g), Et₂O, 0 °C; **h)** PhCHO, NaCNBH₃, THF, H₂O, pH 4, 0 °C; **i)** COCl₂, DBU, 0 °C, NaN₃, CH₃COCH₃, H₂O, t.a. ; **j)** H₂O, 150 °C, autoclave, 2 h; **k)** HBr 48% refluxo 2 h.

Esquema 22 – Preparação da biotina via tiolactona **113**. (Reproduzido da referência 58)

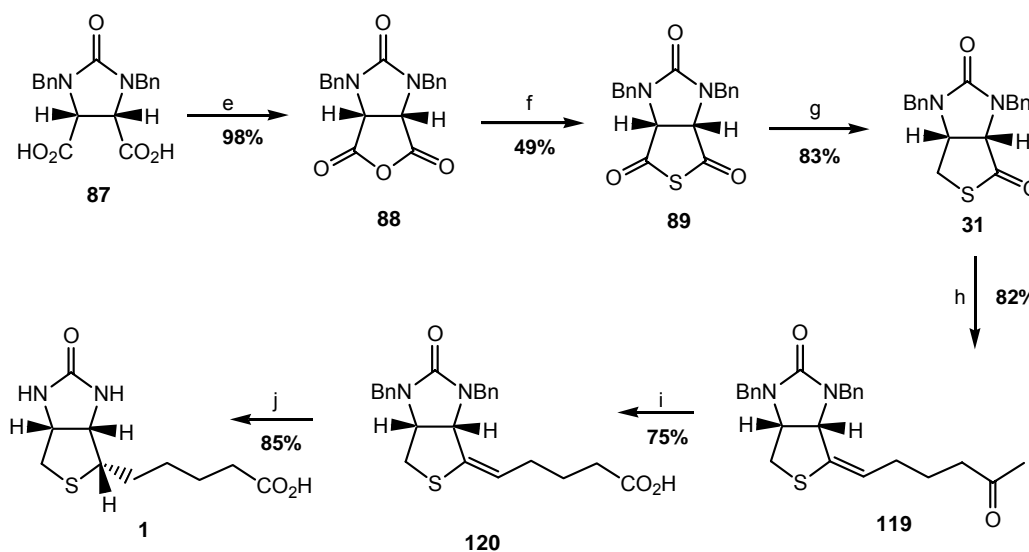
Em 2000, Chen e colaboradores desenvolveram uma rota para a preparação da (+)-biotina inspirada no trabalho de Sternbach. Nessa estratégia, a vitamina **1** foi obtida em seis etapas em rendimento global de 21%, a partir do ácido *cis*-1,3-dibenzil-2-imidazolidona-4,5-dicarboxílico **87** (Esquema 23).⁸³

Parte 1 - Síntese do intermediário **118**



Reagentes e condições: **a)** BrCH₂CH₂CH₂Cl, K₂CO₃, tolueno, 80 °C; **b)** HBr 47%, NaBr, H₂SO₄, 50 °C; **c)** (CH₂OH)₂, *p*-TsOH, tolueno, refluxo; **d)** Mg, THF, t.a.;

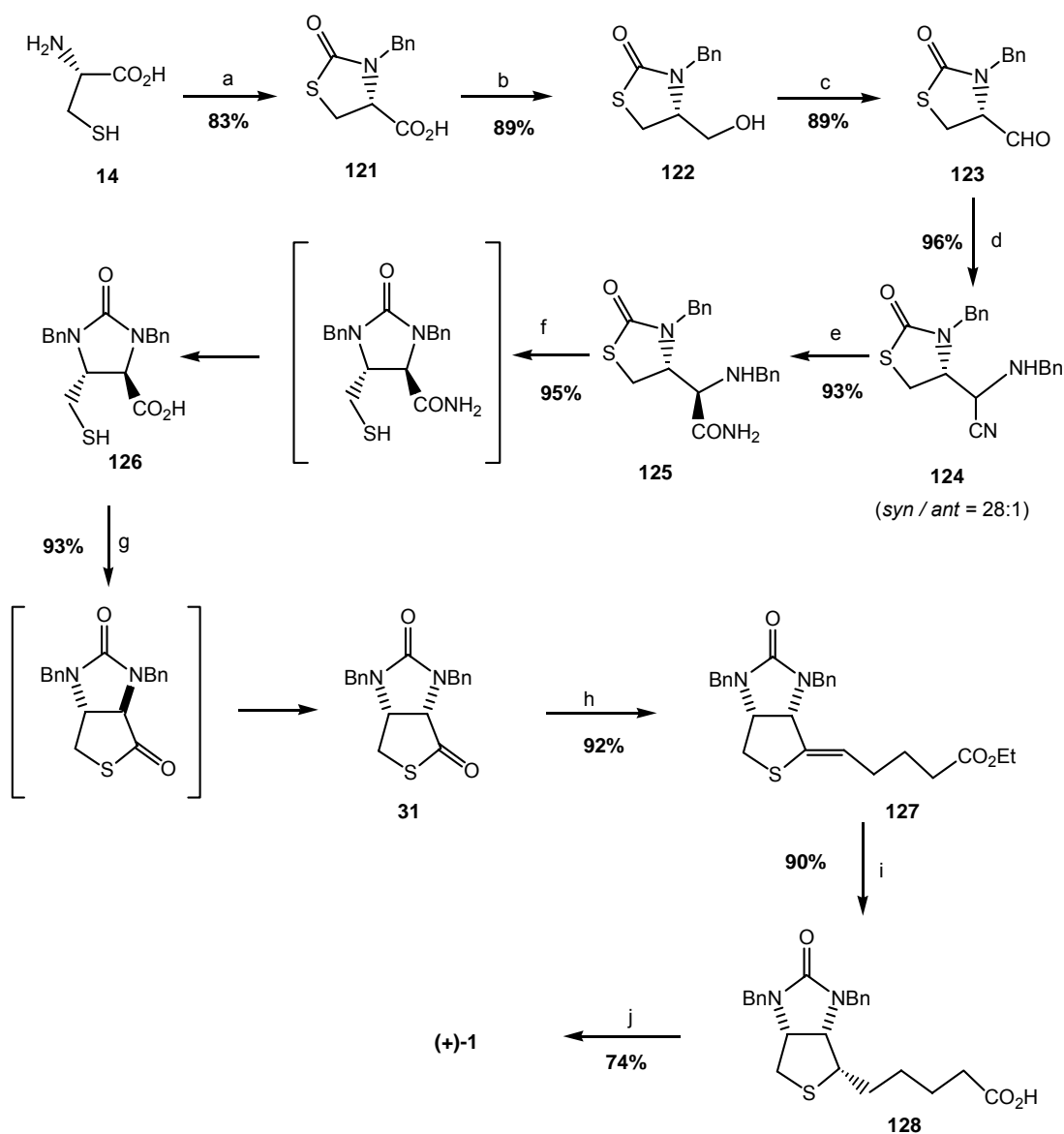
Parte 2 - Síntese da biotina (**1**)



Reagentes e condições: **e)** Ac₂O, H₃PO₄ 85%cat., refluxo; **f)** Na₂S.9 H₂O; THF, H₂O, t.a.; **g)** (*R*)-BINAL-H, THF, - 78 °C a t.a.; **h)** **118**, THF, refluxo, H₂SO₄ 30 %; 60 °C; **i)** I₂, KI, NaOH 10%, dioxano, 60 °C; **j)** HCO₂H, CH₃SO₃H, Pd/C 10%, refluxo.

Esquema 23 - Síntese de Chen e colaboradores. (Reproduzido da referência 83)

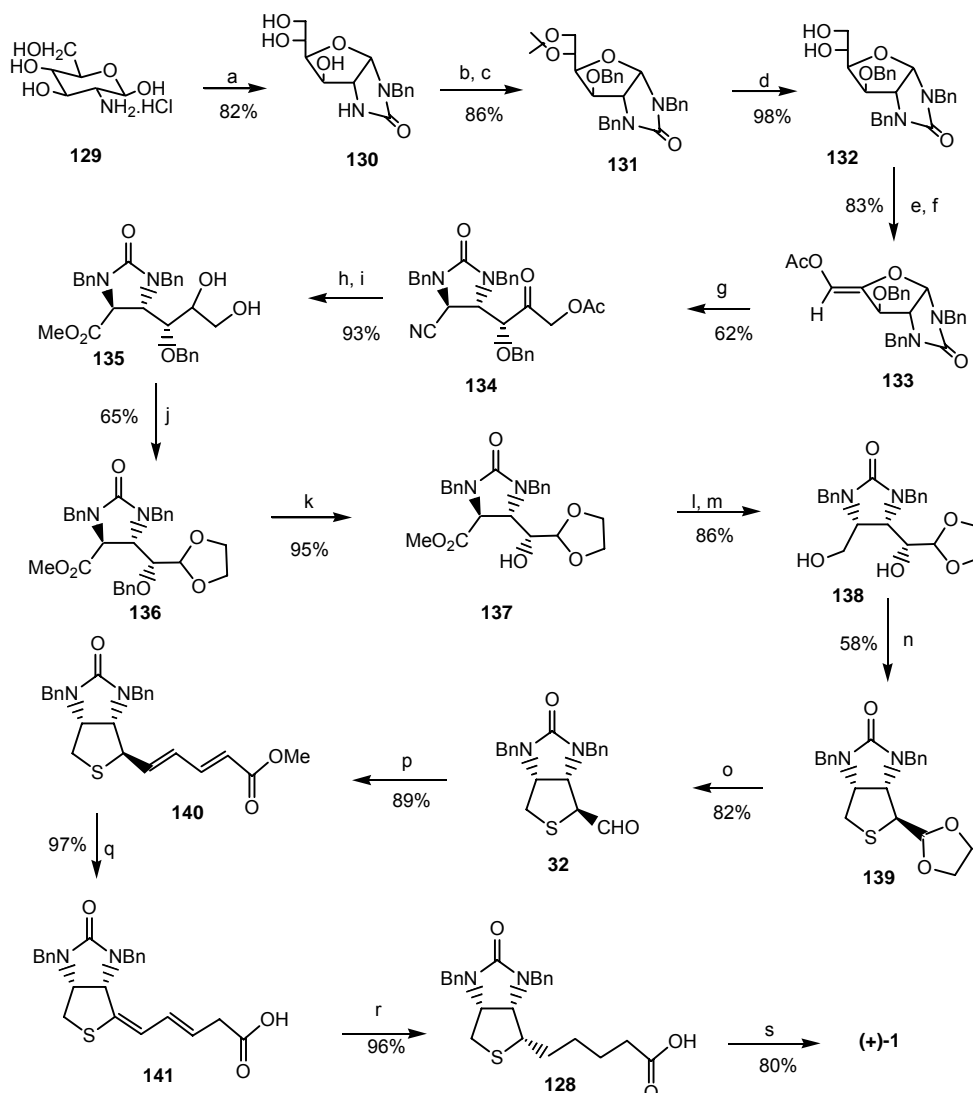
Seki e colaboradores, também utilizaram a *L*-cisteína (**14**) como material de partida para preparar a (+)-biotina em onze etapas com 31% de rendimento global.⁶² O intermediário chave desta proposta sintética foi a tiolactona **31** obtida pela ciclização de **126** com DCC catalisada por TFA/Py em 89 % de rendimento (Esquema 24).



Reagentes e condições: **a)** i- ClCO_2Ph , NaOH, H_2O , ii- BnCl , NaOH, DMSO; **b)** $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BH}_3$; **c)** DCC, Py, TFA, DMSO; **d)** BnNH_2 , TMSCN, tolueno; **e)** H_2O_2 , K_2CO_3 , DMSO; **f)** i- DMF, 90 °C, 1h; ii- HCl , 90 °C, 3 h; **g)** i- DCC, Py, TFA, CHCl_3 ; 10 °C, 1 h; ii- 60 °C, 6 h; **h)** i- $\text{IZn}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0,65 mmol%), THF, tolueno, DMF, 30 °C; ii- HCl ; **i)** i- H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$; MeOH; ii- NaOH; **j)** MeSO_3H .

Esquema 24 - Síntese de Seki e colaboradores. (Reproduzido da referência 62)

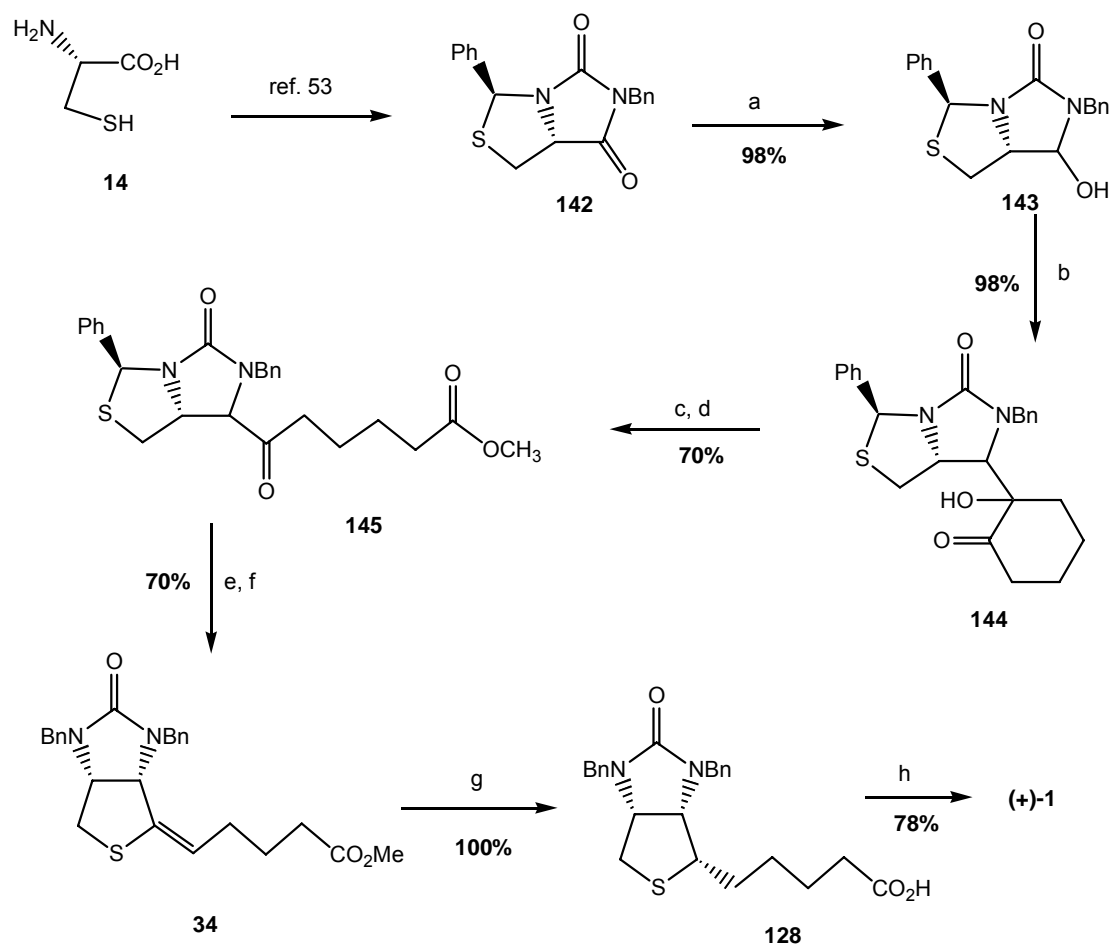
Chavan e colaboradores⁷⁸, desenvolveram uma metodologia sintética de 19 etapas com a *D*-(+)-glicosamina (**129**) para gerar o anel ureídico. O anel tetra-hidrotofênico do produto **138** foi formado pelo tratamento do mesilóxi correspondente com Na₂S (Esquema 25).



Reagentes e condições: *a*- BnNCO, NaHCO₃ aq.; *ii*-Py cat.; H₂O; *b*- *p*-PTS cat., CH₃COCH₃, t.a; *c*) NaH, BnBr, DMF, 0 °C para t.a., 6 h; *d*) *p*-TsOH cat., THF-H₂O (9:1), refluxo 6h; *e*) NaIO₄, CH₃COCH₃-H₂O (9:1), t.a. 30 min.; *f*) Ac₂O, Et₃N, DMAP (cat.), ClCH₂CH₂Cl, refluxo 4 h; *g*) TMSCN, BF₃ Et₂O, CH₂Cl₂, -78 °C a t.a. 15 min.; *h*) NaBH₄, MeOH, 0 °C, t.a. 4 h; *i*) TMSCl, MeOH, 40 °C, 4 h; *j*) *i*- NaIO₄, CH₃COCH₃, H₂O, t.a. , 30 min.; *ii*- etileno glicol, *p*-TsOH, C₆H₆, refluxo 6 h; *k*) Pd/CaCO₃, MeOH, t. a. 24 h; *l*) DBU (cat.), tolueno, refluxo 24 h; *m*) NaBH₄, EtOH, refluxo, 2 h; *n*) *i*- MsCl, Et₃N, DMAP (cat.), 0 °C par t.a., 4 h; *ii*- Na₂S, DMF, 100 °C, 2 h; *o*) HCl 6N, CH₃COOH, t. a. 24 h; *p*) Ph₃P=CH₂-CH=CHCOOCH₃, DCM, t.a. , 12 h; *q*) NaOH 1M, MeOH, 0 °C, 12 h; *r*) H₂, Pd/C 10%, 3 atm, 8 h; *s*) HBr 48 %, refluxo 2 h.

Esquema 25 - Síntese de Chavan e colaboradores. (Reproduzido da referência 78)

Em 2005, o mesmo grupo de pesquisadores utilizou a química de íons acilamínicos, para produzir a (+)-biotina.⁶⁸ O derivado da hidantóina bicíclica **142**, preparado a partir de cisteína (**14**) foi reduzido com NaBH₄ e convertido no isômero **1** após algumas reações convencionais (Esquema 26).



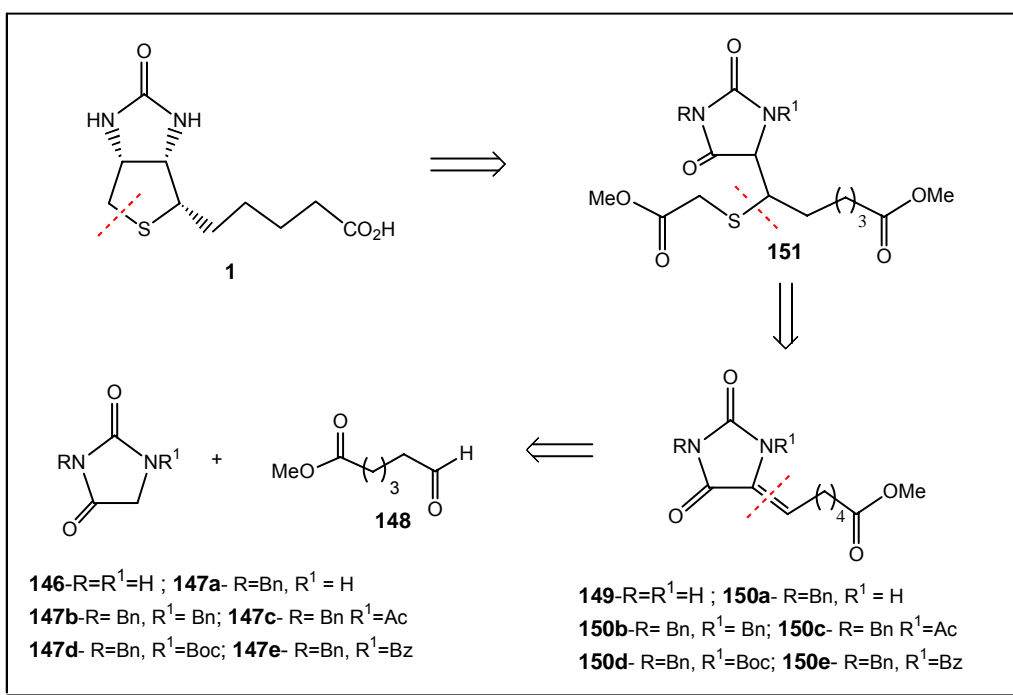
Reagentes e condições: **a)** NaBH₄, THF:H₂O (20:1), 30 min.; **b)** 1,2-bis (trimetilsilóxi)ciclo-hexeno, BF₃.Et₂O, CH₂Cl₂; **c)** TBHP 70%, KOH-MeOH, 15 min.; **d)** CH₂N₂, 10 min.; **e)** Zn/AcOH, 80 °C, 5h; **f)** AcOH/piperidina, 100 °C, 90 min.; **g)** H₂/Pd-C, MeOH, 200 psi; **h)** HBr 47%, 5 h.

Esquema 26- Síntese de Chavan e colaboradores de 2005. (Reproduzido da referência 68)

As metodologias sintéticas descritas nesse trabalho para (\pm) e (+)-biotina (**1**) empregaram diferentes matérias-primas para gerar os anéis ureídico e tetra-hidrotofênico, porém até o momento não há descrito na literatura métodos para síntese da biotina (**1**) utilizando a hidantoína (**146**) ou derivados correspondentes.

Descoberta em 1864 por von Bayer, a hidantoína (**146**) é um ácido fraco que possui um metileno reativo e hidrogênios ligados aos nitrogênios N_1 e N_3 que podem ser alquilados.⁹⁷ Dada a suas características estruturais, a hidantoína (**146**) tem sido convertida em aminoácidos naturais e sintéticos.^{97,98}

Nesta tese é apresentada uma nova rota sintética para biotina (**1**), delineada na análise retrossintética (Esquema 27), com menor número de etapas, tendo a hidantoína como material de partida e de baixo custo.



Esquema 27- Análise retrossintética proposta para (\pm)-biotina (**1**).

⁹⁷ Lopez, C. A.; Trigo, G. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, 38, 177.

⁹⁸ Meusel, M.; Gütschow, M. *Org. Prep. and Proc. Int.* **2004**, 36, 391.

2 - Objetivos

Visando o desenvolvimento de uma nova metodologia sintética para obtenção da biotina (**1**) a partir da hidantoína (**146**), uma matéria-prima de baixo custo contendo o anel ureídico, foram definidas as seguintes metas:

- ▶ Preparação dos derivados da hidantoína (**147a-e**) pela proteção dos nitrogênios com os grupos Bn, Ac, Boc e Bz.
- ▶ Reações de condensação aldólica cruzada dos intermediários **147a-e** com o aldeído **148**, em meio básico.
- ▶ Cálculos de mecânica e dinâmica molecular bem como cálculos quânticos dos intermediários **147a-e** para estudar a influência dos grupos protetores nas reações de condensação aldólica cruzada.
- ▶ Avaliação da toxicidade do composto **149a** pelos experimentos com *Artemia salina*.
- ▶ Reações de adição 1,4 com mercapto-acetato de metila **166** e o composto **149a-e** para síntese do intermediário chave **150**.
- ▶ Reação de ciclização do intermediário **151a** e **151d** para obtenção do biciclo **152**.

3- Metodologia

Os derivados da hidantoína *N*-substituído e *N,N*-dissubstituídos (**147a-e**) foram preparados para aumentar a solubilidade em certos solventes, proteger os nitrogênios de reações colaterais e possibilitar estudos teóricos dos efeitos sobre a estereosseletividade das reações dos produtos formados. Esses derivados (**147a-e**) foram submetidos à condensação aldólica cruzada com o aldeído **148** em condições alcalinas para fornecer o produto **149**.⁹⁹ O aldeído **148** foi preparado pela ozonólise do ciclo-hexeno de acordo com o procedimento de Schreiber e Claus,¹⁰⁰ e corresponde à cadeia lateral, tipo ao ácido valérico.

Reações de adição 1,4 com mercaptanas e os compostos **149a** e **149b** foram realizadas com bases diferentes, tais como, Et₃N¹⁰¹ e a base quirál cinchonina.¹⁰² Estudos metodológicos objetivando a ciclização intramolecular foram realizados com o composto **149b** em diferentes condições básicas. As etapas seguintes de descarboxilação e isomerização da ligação dupla ainda não são descritas na literatura para estes substratos. Contudo, as reações de hidrogenação⁴⁹ e desproteção¹⁰³ que levam à (±)-biotina já são conhecidas (Esquema 28).

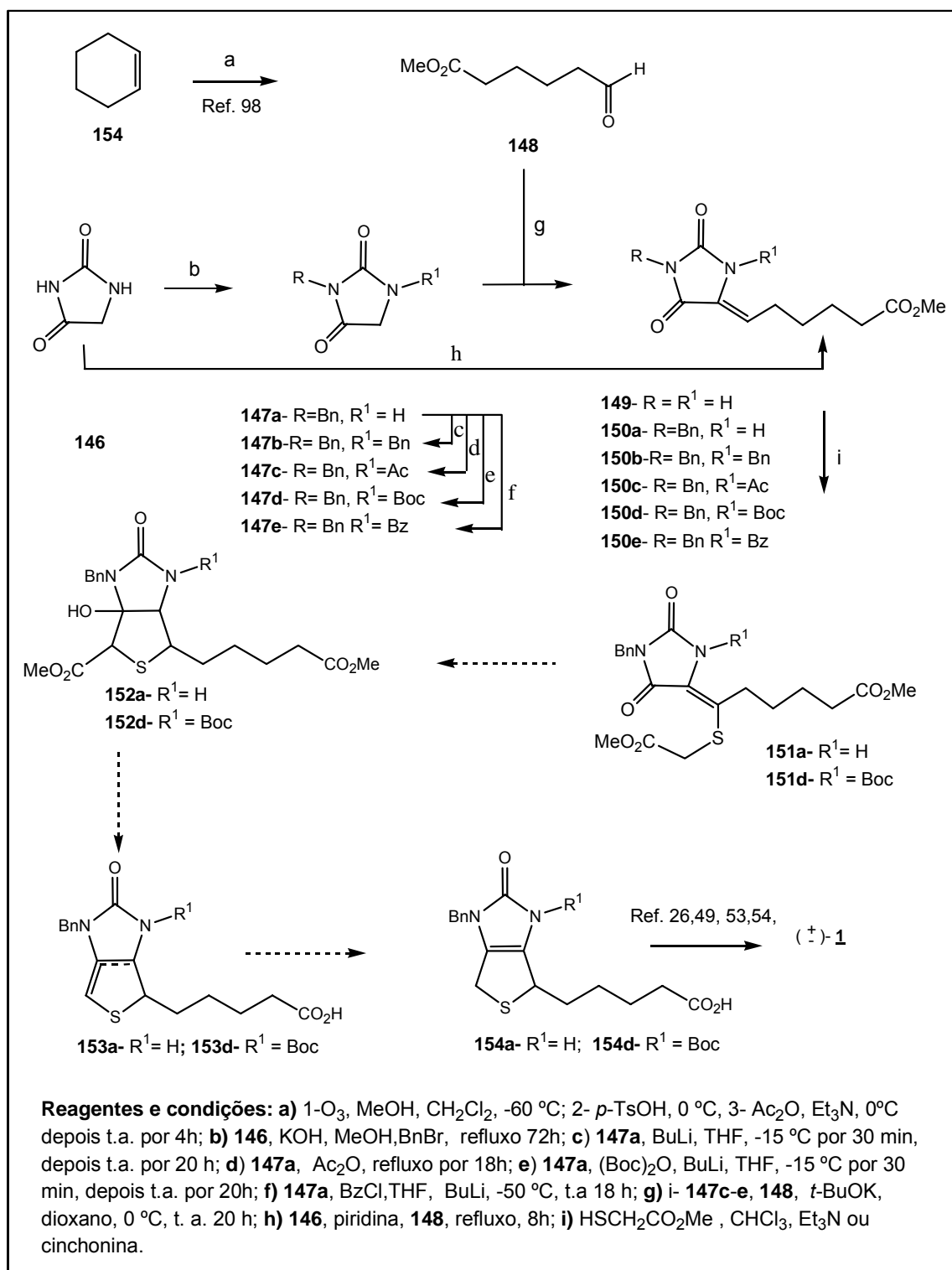
⁹⁹ a) Mio, S.; Ichinose, R.; Goto, K.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2111; b) Mio, S.; Shiraishi, M.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2121.

¹⁰⁰ a) Claus, R.E.; Schreiber, S. L. *Org. Synth.*, CV 7, 168; b) Shreiber, S. L.; Claus, R. E.; Reagan, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867.

¹⁰¹ Kamimura, A.; Murakami, N.; Yokota, K.; Shirai, M.; Okamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2002** *43*, 7521.

¹⁰² Heimsra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417,

¹⁰³ Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective group in Organic Synthesis*, 3th ed., Wiley: New York, **1999**.

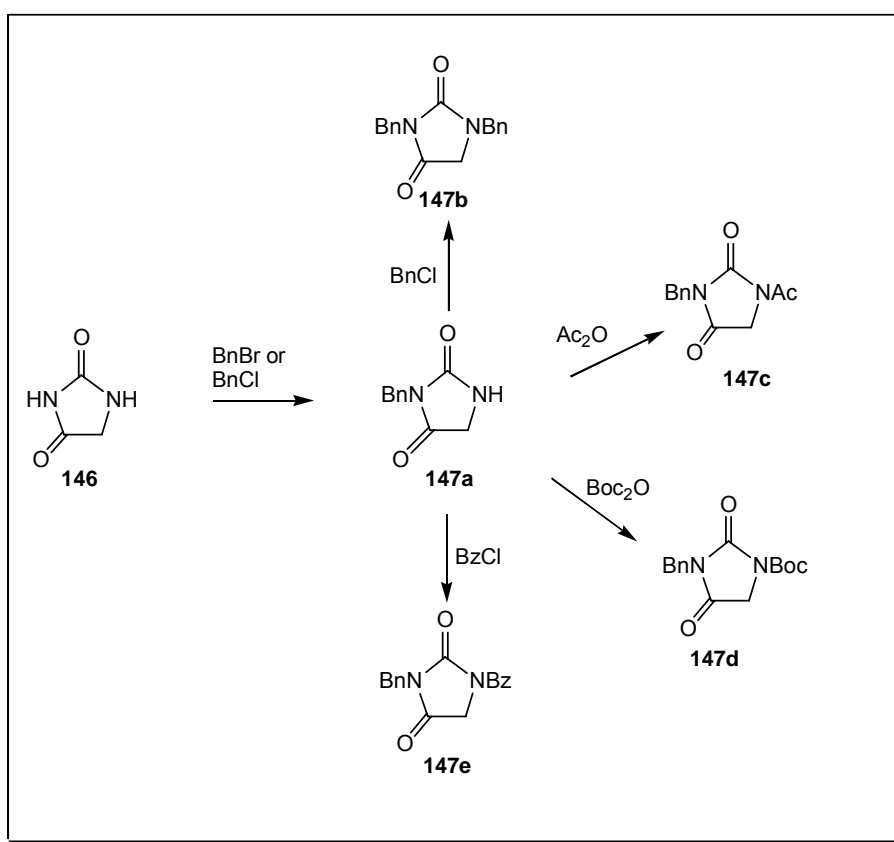


Esquema 28- Metodologia proposta para obtenção da biotina (1).

4- Resultados e Discussão

4.1 Preparação dos derivados da hidantoína 147 a-e

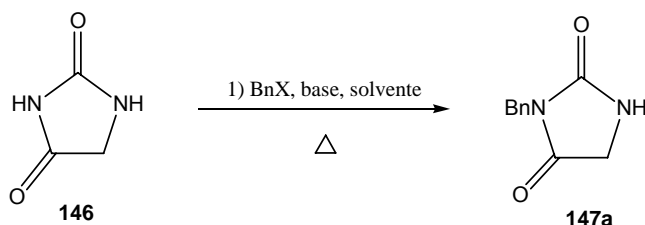
Na primeira fase do trabalho foram sintetizados vários derivados *N*-alquilados da hidantoína (**146**) com diferentes reagentes de proteção, disponíveis em nosso laboratório, para aumentar a solubilidade e evitar reações colaterais nas etapas posteriores (Esquema 29).



Esquema 29 - Derivados da hidantoína 147 a-e.

4.1.1- Preparação do 3-*N*-benzil-hidantoína (147a) e do 1,3-*N,N*-dibenzil-hidantoína (147b)

As monoalquilações da hidantoína (**146**) com brometo de benzila ou cloreto de benzila foram realizadas com algumas bases e solventes (Esquema 30, Tabela 1). Dentre os experimentos citados, as reações com Triton B em DME (Entrada 3) e KOH em MeOH (Entrada 4) foram os que deram os melhores rendimentos (60%). O sólido cristalino obtido da reação foi recristalizado de acetato de etila (p.f. 135-138 °C; literatura 140-141°C, recristalização de benzeno¹⁰⁴) foi caracterizado com o tempo de retenção (R_t) de 10,13 min (Figura 4; CG-FID, coluna capilar Quadrex - Método 2, pág. 95).



Esquema 30 - Monoalquilação da hidantoína.

Tabela 1- Métodos para *N*-alquilação da hidantoína (**146**).

Entrada	146	Base	Solvente	BnBr ou BnCl	Condições Reacionais	Resultados Obtidos
1	1 mmol	KF/Al ₂ O ₃ (40%) ¹⁰⁵	DMF	1 mmol	t. a., 24 h	Recuperou-se matéria-prima
2	1 mmol	DBU (1 mmol)	DME	1 mmol	Refluxo, 48 h	147a (38%)
3	1 mmol	Triton B (1 mmol)	DME	1 mmol	Refluxo, 72 h	147a (60%)
4	50 mmol	KOH (5 mmol)	MeOH	5mmol	Refluxo, 72 h	147a (60%)
5	2 mmol	KOH (2 mmol)	MeOH	2 mmol	Sonicação, 7 h	147a (36%)
6	5 mmol	NaOH (5mmol)	H ₂ O	5 mmol	Refluxo 24h	147a (40%)

¹⁰⁴ a) Finkbeiner, H. J. *Org. Chem* **1965**, 30, 3414.

¹⁰⁵ a) Blass, B. E. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9301; b) Blass, B. E.; Burt, T. M.; Lui, S.; Portlock, D. E.; Swing, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2063.

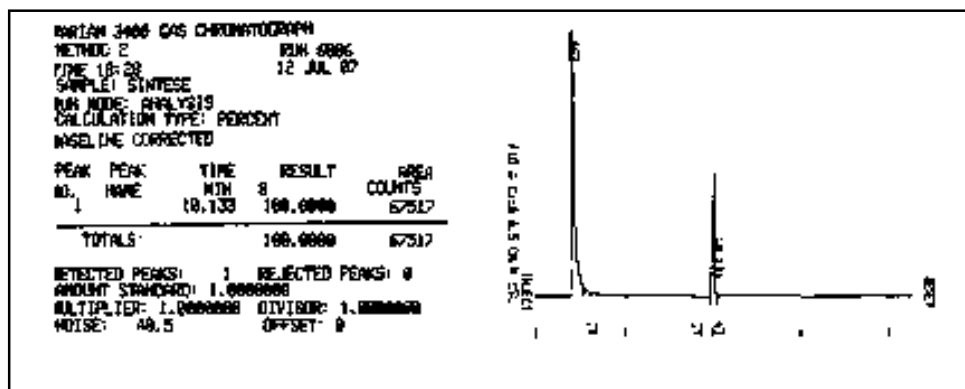
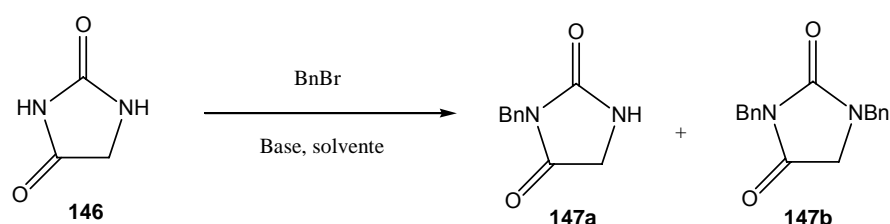


Figura 4 - Cromatograma (CG) do 3-*N*-benzil-hidantoína (**147a**).

A 3-*N*-benzil-hidantoína (**147a**) foi caracterizada pelas técnicas de infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C . O espectro de infravermelho (Anexos, pág. 130) apresentou as frequências vibracionais em 3242 cm^{-1} (NH); 1771 e 1711 cm^{-1} (C=O) da imida e amida, respectivamente, e 696 e 731 cm^{-1} da monossustituição aromática. O espectro de RMN ^1H (Anexos, pág. 131) mostrou um simpleto em δ 4,64 referente ao CH_2 do grupo benzila, confirmando também a proteção em *N*3 pelo desaparecimento do simpleto em δ 9,75 da matéria-prima (hidantoína).

Objetivando preparar o 1,3-dibenzil-hidantoína (**147b**) em uma etapa, diversas bases e solventes foram testados (Esquema 31; Tabela 2), porém na maioria dos experimentos somente a 3-*N*-benzil-hidantoína (**147a**) foi recuperada.



Esquema 31 - Tentativa de dialquilação da hidantoína (**146**).

Tabela 2- Métodos usados para dialquilação da hidantoína (**146**).

Entrada	146	Base	Solvente	BnBr	Condições Reacionais	Resultados Obtidos
1	1 mmol	KF/Al ₂ O ₃ (40%) ¹⁰⁵	DME	2 mmol	Refluxo, 48 h	Recuperou-se matéria-prima
2	1 mmol	NaH (2 mmol)	DME	2 mmol	Refluxo, 16 h	Recuperou-se matéria-prima
3	1 mmol	DBU (2 mmol)	DME	2,1 mmol	Refluxo, 16 h	147a (38%)
4	1 mmol	Triton B (2 mmol)	DMF	2 mmol	Refluxo, 72 h	147a (69%)
5	1 mmol	NaOH, ¹⁰⁶ (5 mmol)	EtOH	2 mmol	Refluxo 20h	147a (36%)
6	1 mmol	KOH (2 mmol)	MeOH	2 mmol	Refluxo, 72 h	147a (55%)
7	1 mmol	K ₂ CO ₃ ¹⁰⁷ (2 mmol)	DMF	2 mmol	t.a., 20 h	147a e 147b (80%)

As experiências com K₂CO₃ em DMF anidro (Entrada 7) foram realizadas de acordo com o método descrito por Spanu.¹⁰⁷ À mistura de hidantoína (**146**) e K₂CO₃ em DMF, agitada à temperatura ambiente por 6 horas, quando foi adicionado brometo de benzila. Após 20 horas de reação, foi obtida uma mistura de **147a** (46%. *R*_t 16,3 min) e **147b** (52%; *R*_t 7,89 min) conforme controle feito por cromatografia gasosa (Figura 5; CG-FID, coluna capilar Quadrex -, método 1, pág. 96).

¹⁰⁶ Gajda, B. E.; Koziara, A.; Zweirzaed, A. *Synthesis*, **1979**, 549.

¹⁰⁷ Spanu, P.; Ulgeri, F.; Orrù, G.; Crisma, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1047.

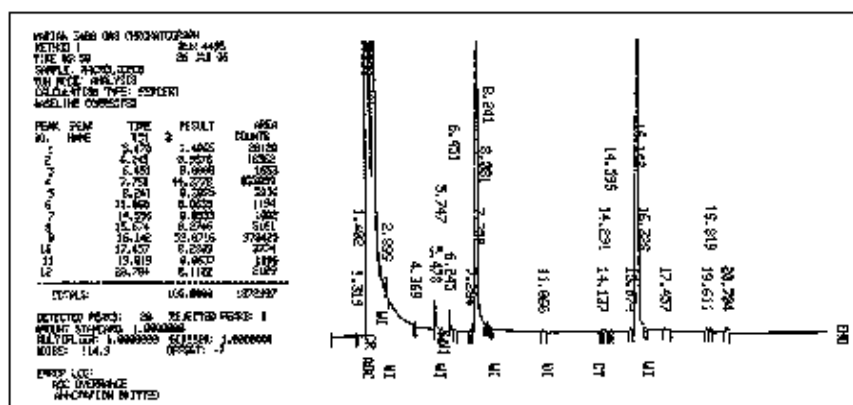


Figura 5 - Cromatograma (CG) do produto da reação de *N,N*-dibenzilação da hidantoína (**146**) com K_2CO_3 /DMF.

Visando um melhor controle da dialquilação, um experimento feito com K_2CO_3 /DMF nas condições padronizadas, foi monitorado por CG, por um período de 8 a 20 horas. Com essa técnica foi possível verificar a formação do produto dialquilado **147b** com R_t de 16,2 min, após 8 horas de reação com 80% de rendimento (Figura 6a, Método 1). Agitando a reação à noite, por um período total de 20 horas, foi observado um equilíbrio entre **147a** (R_t 7,6 min, 44%) e **147b** (R_t 16,2 min, 56%; Figura 6b, Método 1). Purificação por meio de recristalização e coluna cromatográfica não foram eficientes para isolar o **147b**.

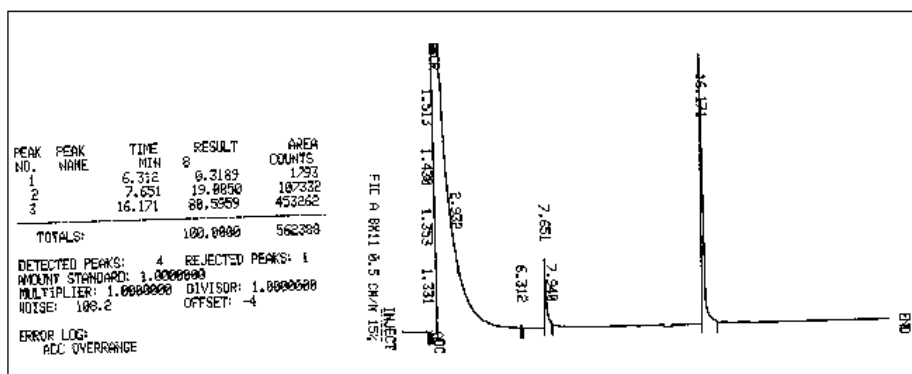


Figura 6a – Cromatograma (CG) do produto da reação de dialquilação após 8 horas.

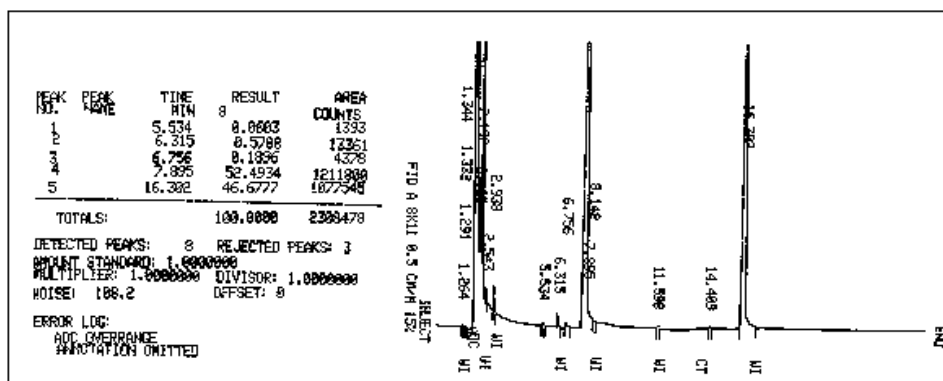
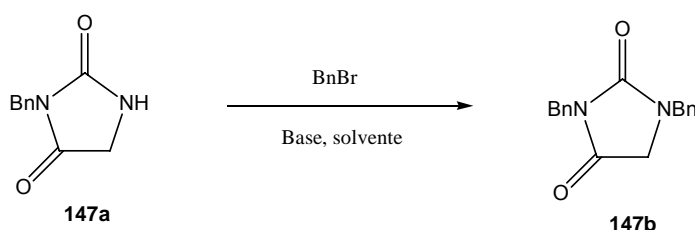


Figura 6b – Cromatograma do produto da reação de dialquilação após 20 horas.

A dialquilação com BuLi não foi testada devido a insolubilidade da hidantoína (**146**) em solventes com o THF e o dioxano.

As dificuldades enfrentadas para obter o produto dialquilado em uma etapa, possivelmente está relacionada com a diferença de acidez dos hidrogênios *N1* e *N3* da hidantoína, que favorece a alquilação de *N3*. As reações de *N*-alquilações a partir do derivado monoalquilado **147a** foram feitas com algumas bases e solventes (Esquema 32, Tabela 3).



Esquema 32 - Preparação do 1,3-*N,N*-dibenzil-hidantoína (**147b**).

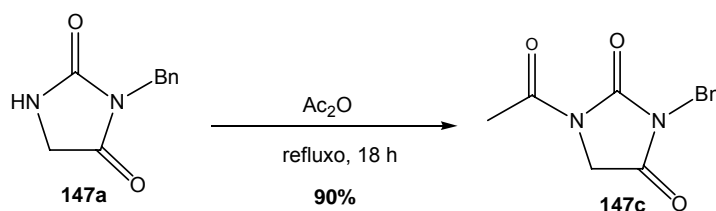
Tabela 3- Métodos de benzilação do 3-*N*-benzil-hidantoína (**147a**).

Entrada	147a	Base	Solvente	BnBr ou BnCl	Condições reacionais	Resultados obtidos
1	1 mmol	Triton B 1,1 mmol	DME	1 mmol	refluxo, 72 h	147b (37 %)
2	1 mmol	DBN 1,1 mmol	MeOH	1 mmol	refluxo, 32 h	147b (32 %)
3	2 mmol	BuLi 2,1 mmol	THF	2 mmol	-15 °C, 30 min, t.a., 18 h	147b (76 %)
4	5 mmol	BuLi 5,5 mmol	THF	5 mmol	-50 °C, 1 h, t.a. 18 h	147b (90%)

Nas experiências, BuLi foi adicionado lentamente a uma solução do alquilado **147a** em THF a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Entrada 4). Nestas condições, o composto **147b** foi obtido como um líquido viscoso, que purificado por coluna cromatográfica rápida, eluída com hexano e acetato de etila 10%, forneceu um sólido amarelo pálido (90%, p.f. $61\text{-}63\text{ }^{\circ}\text{C}$; lit.¹⁰⁷ 85%, p.f. $46\text{-}48\text{ }^{\circ}\text{C}$, recristalização de DMF). No espectro de infravermelho (Anexos, pág. 136) foi observado o desaparecimento da frequência vibracional de NH em 3242 cm^{-1} relativa ao mono-alquilado **147a**. No RMN ^1H (Anexos, pág. 137) foi mostrado o simpleto em δ 4,50 correspondente ao CH_2 do grupo benzila ligado ao N_1 bem como foi verificada a ausência do simpleto largo em δ 6,77 do NH do monoalquilado **147a**.

4.1.2 - Preparação do 1-*N*-acetil-3-*N*-benzil-hidantoína (**147c**)

O derivado *N*-acetilado (**147c**) foi preparado a partir do 3-*N*-benzil-hidantoína (**147a**) em anidrido acético sob refluxo por 18 horas (Esquema 33).⁹⁹



Esquema 33 - Preparação do derivado **147c**.

Após remoção do anidrido acético, os cristais castanhos que precipitaram foram purificados por recristalização de uma mistura de acetato etila/hexano, para fornecer cristais brancos (p.f. $90\text{-}92\text{ }^{\circ}\text{C}$), caracterizados por CG com R_f de 6,70 min (Figura 7, Método 2, pág. 96).

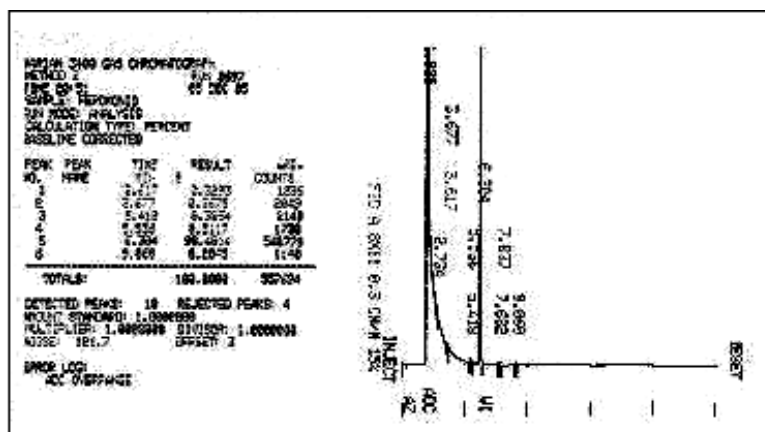
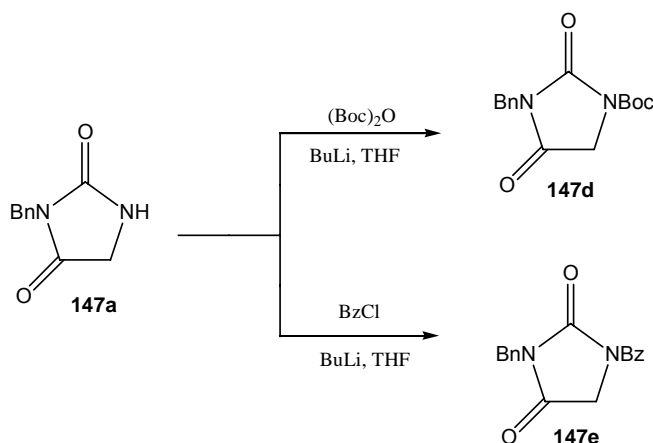


Figura 7- Cromatograma (CG) do 1-*N*-acetil-3-*N*-benzil-hidantoína (**147c**).

No espectro de infravermelho (Anexos, pág. 140) a frequência vibracional em 1729 cm^{-1} corresponde ao grupo acetila de **147c**. Pela análise de RMN ^1H (Anexo pág. 141) o grupo acetila foi evidenciado em δ 2,54 e no RMN ^{13}C (Anexos, pág.142) em δ 23,8 e δ 167,2, respectivamente.

4.1.3 - Preparação do 1-*N*-Boc-3-*N*-benzil-hidantoína (**147d**) e 1-*N*-benzoil-3-*N*-benzil-hidantoína (**147e**)

Os compostos inéditos **147d** e **147e** também foram preparados a partir da reação do 3-*N*-benzil-hidantoína (**147a**) com BuLi em THF a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, com Boc e cloreto de benzoíla, respectivamente, (Esquema 34).



Esquema 34 - Preparação dos derivados **147d** e **147e**.

O derivado 1-*N*-Boc-3-*N*-benzil-hidantoína (**147d**), isolado como um sólido branco, foi recristalizado de acetato de etila (p.f. 132-134 °C) e caracterizado por CG com R_f de 6,64 min (Figura 8, Método 2). No infravermelho (Anexos, pág. 145) a banda larga em 1724 cm^{-1} corresponde à acila do grupo Boc e da amida do anel da hidantoína. A análise de RMN ^1H (Anexos pág. 146) mostrou um simpleto em δ 1,54 referente ao grupo *t*-butila do Boc e o desaparecimento do simpleto em δ 6,77 do NH. No espectro de RMN ^{13}C (Anexos, pág. 147) as metilas foram evidenciadas em δ 27,8 e C-O do *t*-butila em δ 84,2.

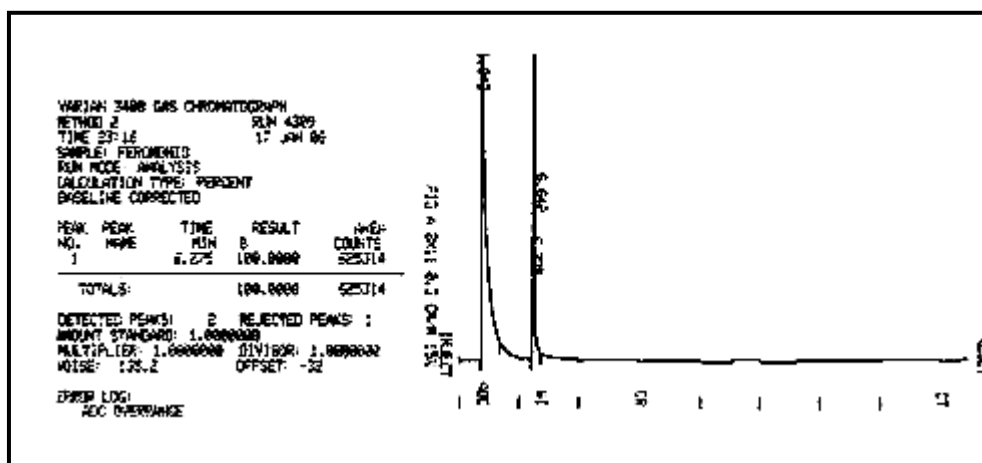
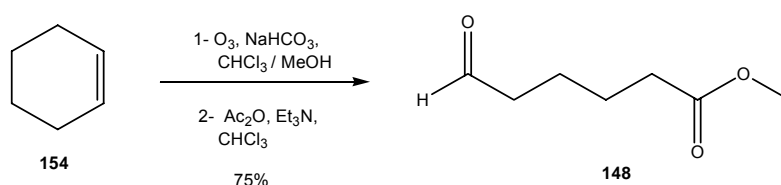


Figura 8 - Cromatograma (CG) do 3-*N*-benzil-1-*N*-Boc-hidantoína (**147d**).

O produto 1-*N*-benzoíla-3-*N*-benzil-hidantoína (**147e**) foi obtido como líquido viscoso amarelado, após purificação por coluna cromatográfica rápida eluída com hexano/acetato de etila (85:15). O espectro de infravermelho (Anexos, pág. 150) apresentou as absorções de C=O em 1728 cm^{-1} do grupo benzoíla. O simpleto em δ 6,77 do NH da matéria-prima (**147a**) não foi observado no RMN ^1H (Anexos pág. 151). No espectro de ^{13}C (Anexos, pág. 162) o pico em δ 167,8 foi atribuído ao C=O do grupo benzoíla.

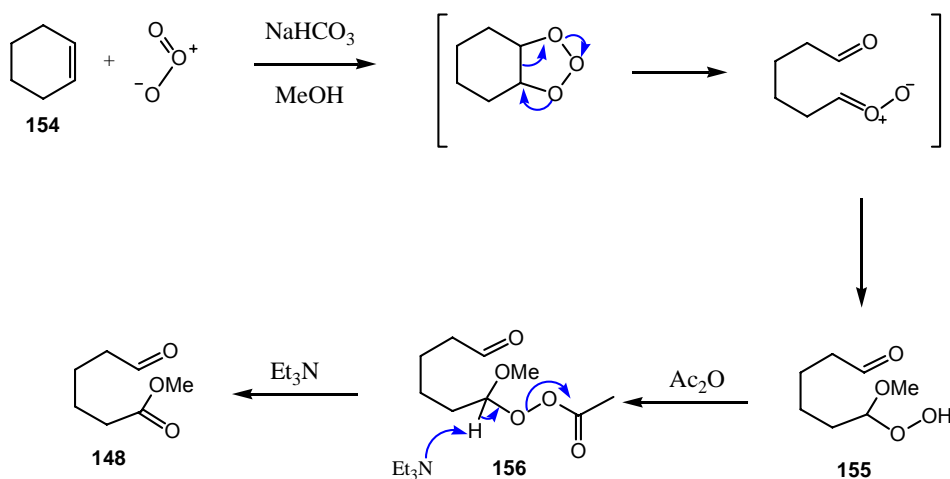
4.2 - Preparação do 6-oxo-hexanoato de metila (148)

O aldeído **148** foi sintetizado em bom rendimento (75%) pela ozonólise do ciclo-hexeno (**154**), seguido de tratamento com anidrido acético e trietilamina em clorofórmio, de acordo com o procedimento de Shreiber¹⁰⁰ e colaboradores, usando diferentes solventes, diclorometano; clorofórmio e tetracloreto de carbono (Esquema 35).



Esquema 35 - Obtenção do 6-oxo-hexanoato de metila (**148**).

No mecanismo proposto para obtenção desse aldeído **148**, descrito na literatura.¹⁰⁰ e ilustrado no Esquema 36, ocorre a decomposição do peróxido intermediário, promovida pela acetilação com anidrido acético, seguida da reação com trietilamina.



Esquema 36- Mecanismo da ozonólise do ciclo-hexeno (**154**). (Reproduzido da referência 100).

As frequências vibracionais características do grupo aldeídico apareceram no infravermelho (Anexos, pág. 170) em 2723 e 2834 cm^{-1} e a carbonila em 1737 cm^{-1} . O espectro de RMN ^1H (Figura 9, Anexos pág. 171) mostrou o CH aldeídico em δ 9,77 como um tripleto ($J= 1,6$ Hz; Lit.¹⁰⁰, CDCl_3 , δ 9,70; $J= 2,5$ Hz) e o grupo metoxila em δ 3,68 ppm (Lit.¹⁰⁰ δ 3,60 ppm).

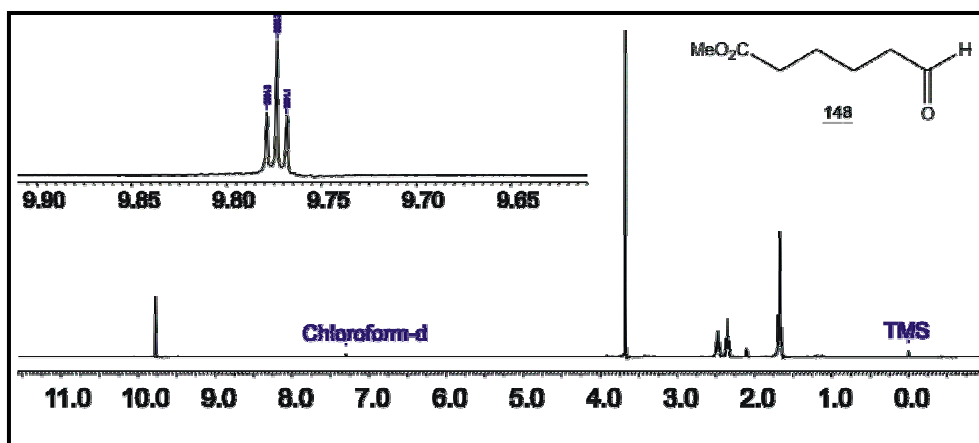


Figura 9 - Espectro de RMN ^1H do 6-oxo-hexanoato de metila (**148**).

4.3 - Reações de condensação aldólica cruzada

Reações de adição aldólica ou de condensação aldólica são conhecidas com hidantoína (**146**) e aldeídos aromáticos,^{103,107,108-113} mas existem poucos exemplos com hidantoína e aldeídos alifáticos.^{99,114,115} Visando a obtenção de derivados insaturados na posição C5, foram feitas condensações aldólicas cruzadas dos compostos **146** e **147a-e** com o aldeído alifático **148** em diferentes condições reacionais (Esquemas 37 e 38 e Tabelas 4a, 4b e 4c).

¹⁰⁸ Cremlyn, R.; Jethwa, S.; Joiner, G.; White, D. *Phosphorus and Sulfur* **1988**, 36, 99.

¹⁰⁹ Chowdhry, M.; Mingos, D. M.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3495.

¹¹⁰ Masahiko, K.; Kunisuka, I. EP pat. 0.606.069 A1, **1994**.

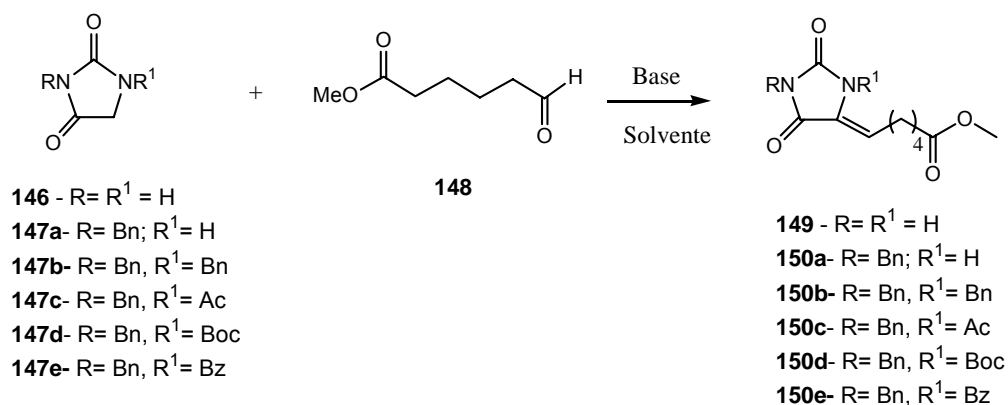
¹¹¹ Albuquerque, J. F. C.; Filho, J. A. R.; Brandão, S. S. F.; Lima, M. C. A.; Ximenes, E. A.; Galdini, S. L.; Ritta, J. R.; Chantegrel, J.; Perrissin, M.; Luu-Due, C. *Farmaco* **1999**, 54, 77.

¹¹² Rossi, M. H.; Zelnik, R. *Arquivos do Instituto de biologia* on-line, **2000**, 67, São Paulo Disponível http://www.biologico.sp.gov.br/arquivos/V67_1/contribuicao_%20a_quim.html Consultado em 26 de dezembro de 2007.

¹¹³ a) Phillips, A. P.; Murphy, J. G. *J. Org. Chem.* **1951**, 70, 503; b) Bonb H. W. *J. Biol. Chem.* **1948**, 2, 531; c) Johnson, T. B.; Wernshall, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1915**, 37, 2133.

¹¹⁴ Nakazawa, M.; Takahashi, D.; Onishi, N.; Naito, M.; Izawa, K.; Yokozeki, K.; EP pat. 1 179 599 A3 **2003**.

¹¹⁵ Kotera, M.; Renard, A.; Brochier, M. C.; Lhomme, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1831.



Esquema 37 - Condensação aldólica com os compostos **146** e **147a-e**.

Tabela 4a - Tentativas de adição aldólica ou condensação cruzada da hidantoína (**146**) com aldeído **148**.

<i>Entrada</i>	<i>Substratos</i>	<i>Base</i>	<i>Solvente</i>	<i>Condições reacionais</i>	<i>Resultados obtidos</i>
1	146	AcONa ¹⁰⁸	AcOH	Refluxo, 3h	Mistura de produtos
2	(5,0 mmol) e 148	Piperidina ¹⁰⁹	-	Refluxo, 4h	Recuperou-se matéria-prima
3	(5,0 mmol)	Na ₂ CO ₃ ¹¹⁴	H ₂ O e CH ₃ CHOHCH ₃	Refluxo 18h	Recuperou-se matéria-prima

Tabela 4b- Tentativas de adição aldólica ou condensação cruzada dos derivados **147a-b** com aldeído **148**.

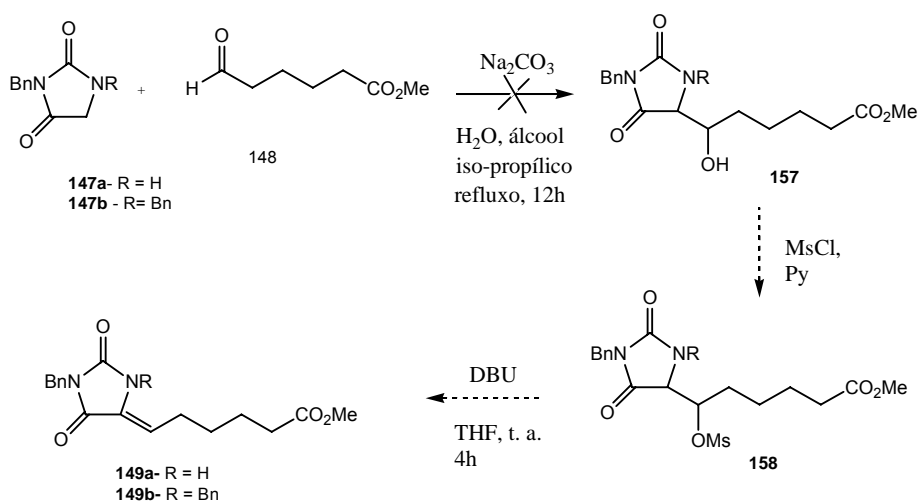
Entrada	Substratos	Base	Solvente	Condições reacionais	Resultados obtidos
1		NaOAc ¹⁰⁸	HOAc,	refluxo, 3h	Mistura de produtos
2		Et ₃ N ¹¹⁶	THF	TMSCl, TiCl ₄ , - 78 °C, 1h	Recuperou-se matéria-prima
3	147a (5,0 mmol)	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	NbCl ₅ , -78°C, 1,5 h	Recuperou-se matéria-prima
4	e 148 (5,0 mmol)	EtNH ₂ ¹¹⁰	H ₂ O; CH ₃ CHOHCH ₃	refluxo, 12 h	Recuperou-se matéria-prima
5		LDA	THF,	-78 °C, 1h	Recuperou-se matéria-prima
6		Na ₂ CO ₃ ¹¹⁴	H ₂ O, CH ₃ CHOHCH ₃	refluxo, 18h	Recuperou-se matéria-prima
7		LDA	THF	-78 °C, 30 min	Recuperou-se matéria-prima
8	147b (5,0 mmol)	Na ₂ CO ₃ ¹¹⁴	H ₂ O, CH ₃ CHOHCH ₃	refluxo, 18h	Recuperou-se matéria-prima
9	e 148 (5,0 mmol)	<i>t</i> -BuOK ⁹⁹	dioxano	0 °C por 30 min e t.a., 18 h	Recuperou-se matéria-prima
10		EtNH ₂ ¹¹⁰	H ₂ O; CH ₃ CHOHCH ₃	refluxo, 12 h	Recuperou-se matéria-prima

As reações, descritas na Tabela 4a, foram processadas com hidantoína (**146**) e aldeído **148**, mas não levaram aos produtos de adição aldólica ou condensação aldólica. Com bases moderadas (AcONa¹⁰⁸ ou Et₃N¹¹⁶) ou mesmo com bases fortes (LDA e *t*-BuOK⁹⁹) ou com ácidos de Lewis (TiCl₄¹¹⁶ e NbCl₅), os derivados **147a** ou **147b** também não reagiram com o aldeído **148** (Tabela 4b).

Essas experiências mal sucedidas contrariaram os resultados reportados pelos grupos de Spanu¹⁰⁷ e Nakazawa¹¹⁴. Pelo método de Nakazawa¹¹⁴, a adição aldólica do 4-metil-4-nitropentanal à hidantoína, foi mediada por Na₂CO₃ aquoso, seguida da conversão da função álcool no mesilato correspondente para posterior eliminação com DBU. Nas experiências feitas nas condições de Nakazawa¹¹⁴ com

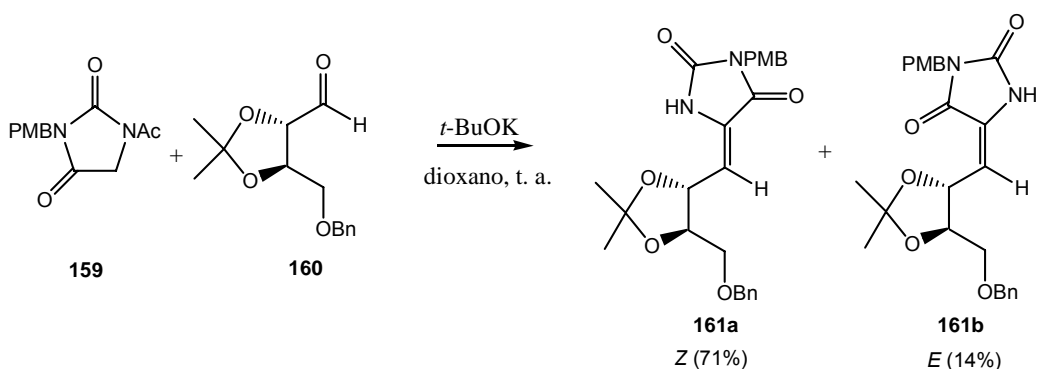
¹¹⁶ Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Higashi, T.; Miisaki, T.; Itoh, T.; Yamamoto, M.; Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8269.

a hidantoína (**146**) e os derivados **147a** e **147b** e o composto **148** (Esquema 38) houve apenas recuperação das respectivas matérias-primas.



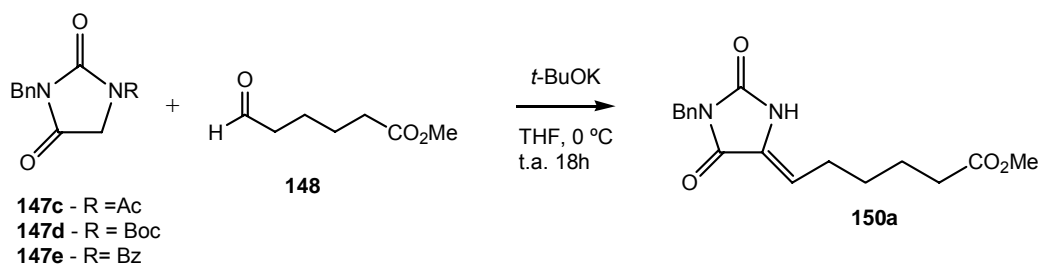
Esquema 38 - Aplicação do método de Nakazawa ao derivado **147a** e **147b**. (Adaptada da referência 114)

Considerando as dificuldades experimentais encontradas na adição ou condensação aldólica envolvendo a hidantoína (**146**) e os derivados **147a** e **147b**, foi cogitada a utilização do derivado **147c**, contendo o grupo acetila, para proceder à condensação aldólica com o aldeído **148**, nas condições estabelecidas por Mio⁹⁹, conforme ilustrado no (Esquema 39). Nesse procedimento, 1-*N*-acetil-3-*N*-*p*-metoxibenzil-hidantoína (**159**) reagiu com 4-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropilideno-*D*-treose (**160**) na presença de *t*-BuOK sólido em dioxano para fornecer, em uma etapa, o produto de condensação, constituído por mistura de isômeros *Z* e *E*.



Esquema 39 - Método de Mio para condensação aldólica cruzada. (Reproduzido da referência 99).

O derivado **147c**, contendo o grupo acila ligado ao *N1*, foi submetido à condensação aldólica nas condições de Mio modificadas (solução *t*-BuOK 1M, THF ou dioxano, 0°C; Tabela 4c, entradas 1 e 2, esquema 40) e convertido no composto **150a**, um sólido branco (50%), recristalizado de acetato de etila (p.f. 99-102 °C). Novos derivados da hidantoína (**146**) foram preparados com grupos acilas Boc (**147d**) e Bz (**147e**), no intuito de explorar a viabilidade da condensação aldólica em estudo para outros substratos. Esses derivados **147d** e **147e** reagiram com o aldeído **148** nas condições experimentais estabelecidas (Tabela 4c, entradas 3 - 5) e forneceram o composto **150a** em 50% e em rendimento quantitativo, respectivamente (Esquema 40).



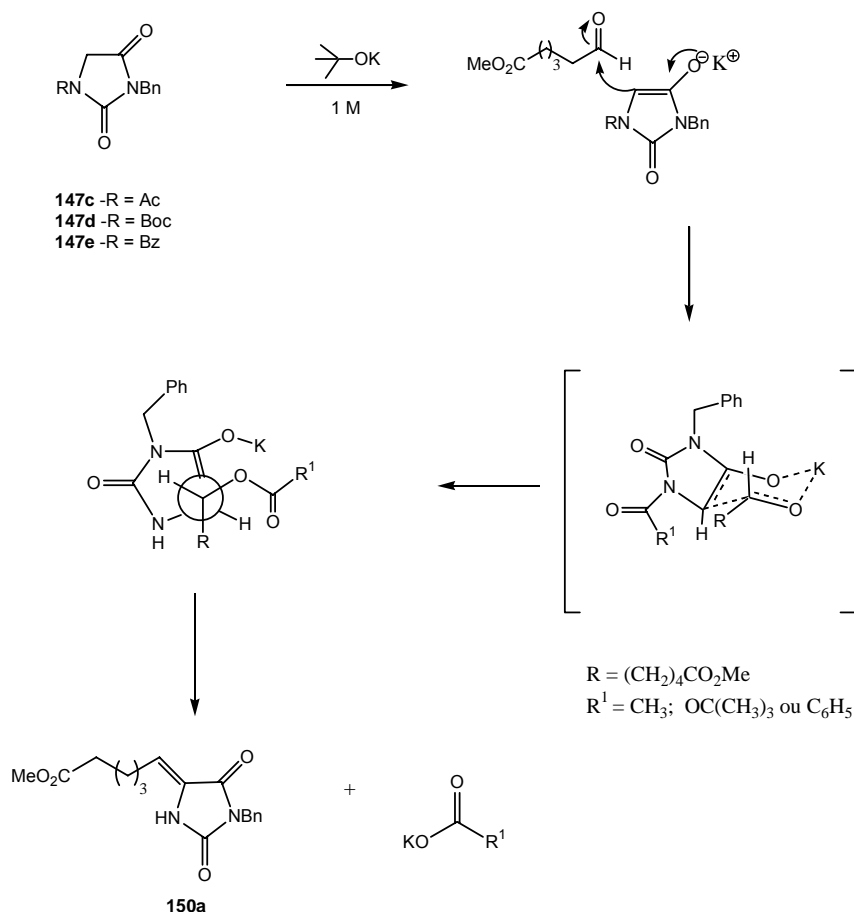
Esquema 40 - Aplicação da metodologia de Mio para os derivados da hidantoína **147c-147e**.

Tabela 4c- Condensação aldólica cruzada dos derivados **147c-e** com aldeído **148**.

Entrada	Substratos	Base	Solvente	Condições reacionais	Resultados obtidos
1	147c (5,0 mmol)	<i>t</i> -BuOK ⁹⁹ 1M	dioxano	0 °C por 30 min e t.a., 18 h	150a (50%) isômero Z
2	e 148 (5,0 mmol)	<i>t</i> -BuOK 1M	THF	0 °C por 30 min e t.a., 18 h	150a (50%) isômero Z
3	147d (5,0 mmol)	<i>t</i> -BuOK 1M	dioxano	0 °C por 30 min e t.a., 18 h	150a (50%) isômero Z
4	e 148 (5,0 mmol)	<i>t</i> -BuOK 1M	THF	0 °C por 30 min e t.a., 18 h	150a (50%) isômero Z
5	147e (5,0 mmol)	<i>t</i> -BuOK 1M	THF	0 °C por 30 min e t.a., 18 h	150a quantitativo isômero Z
6	e 148 (5,0 mmol)	DBU 1M	THF	0 °C por 30 min e t.a., 18 h	150a Mistura de <i>E</i> e <i>Z</i>

Todos os substratos **147c-147e** resultaram no produto **150a** provavelmente devido à migração do grupos acilas para o OH, gerado durante a reação de condensação aldólica, formando bons grupo abandonadores (-OCOCH₃; -OCO₂C(CH₃)₃ e -OCOPh) e regenerando o NH do anel da hidantoína.

O provável mecanismo para reação de condensação aldólica que forma o composto **150a** é delineado no Esquema 41. Pelo estado de transição proposto, o isômero Z é favorecido. Rendimentos melhores foram obtidos para o derivado benzoilado **147e**. Em seu artigo, Mio⁹⁹ não fez comentários a respeito da reatividade relacionada ao grupo protetor, acetila, e nem ao mecanismo da reação.



Esquema 41- Proposta de mecanismo para condensação aldólica cruzada dos *N,N*-disubstituídos **147c-e** com o aldeído **148**.

A configuração *Z* do isômero **150a** foi confirmada por difratometria de raios X, ilustrado na Figura 10, na qual foi mostrada no mesmo plano as ligações relativas à cadeia carbônica (C₂ e C₆) e ao N₂ do anel da hidantoína.

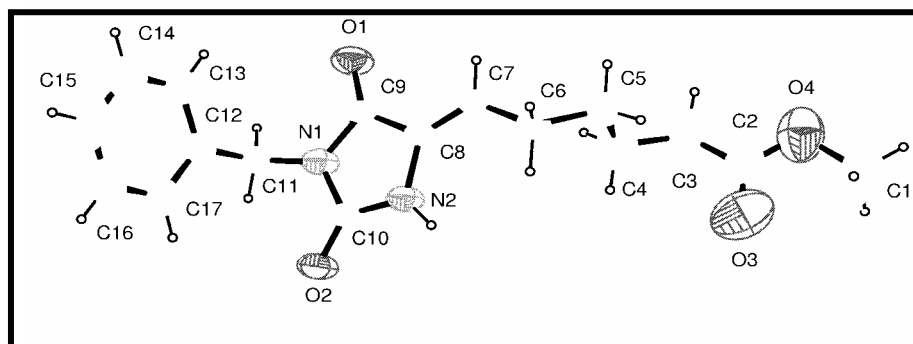
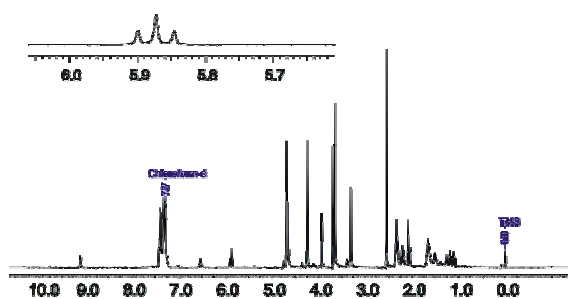


Figura 10- Raios X do composto **150a**.

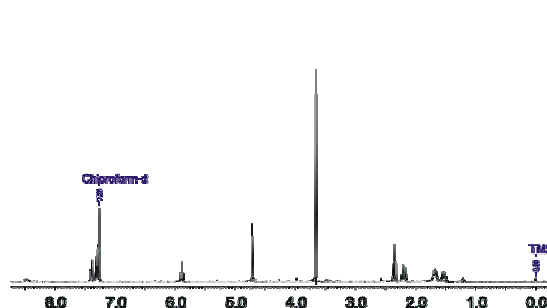
O NH do composto **150a** foi identificado pelas técnicas de infravermelho (Anexos, pág. 163) com a frequência vibracional em 3190 cm⁻¹. No RMN ¹H foi

observado (Anexos, pág. 164) como um simpleto em δ 8,99, comprovando a perda dos grupos acilas protetores dos compostos **147c-e**.

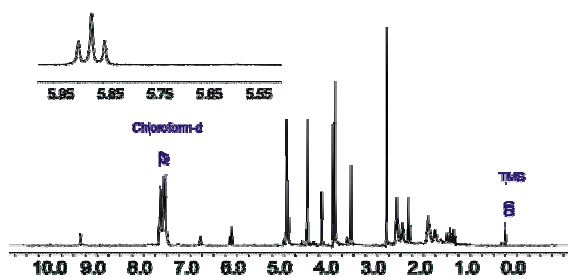
Apenas um tripleto em δ 5,94 ($J= 8,0$ Hz), referente ao CH da dupla exocíclica do isômero Z foi observado nos espectros dos produtos brutos e purificados, oriundos das reações de condensação aldólica (Figura 11).



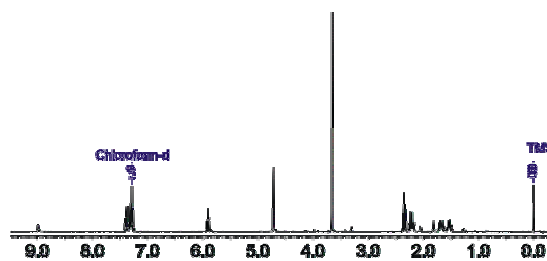
Espectro bruto da condensação aldólica do derivado acetilado **147c**.



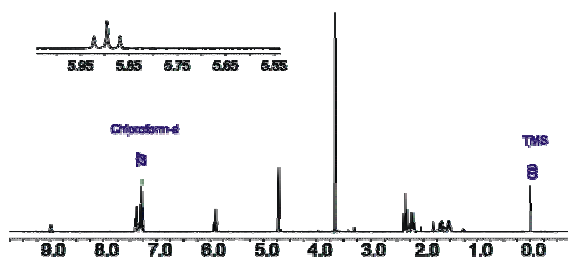
Espectro puro da condensação aldólica do derivado acetilado **147c**.



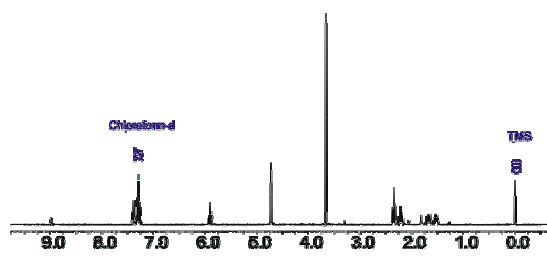
Espectro bruto da condensação aldólica do derivado Boc **147d**.



Espectro puro da condensação aldólica do derivado Boc **147d**



Espectro bruto da condensação aldólica do derivado benzoiado **147e**.



Espectro puro da condensação aldólica do derivado benzoiado **147e**.

Figura 11 - Espectro de RMN ^1H dos produtos brutos e purificados das reações de condensação aldólica cruzada realizadas com os compostos **147c**, **147d** e **147e**.

Reações de condensação aldólica feitas com DBU e **147e**, derivado acila que apresentou o melhor rendimento com *t*-BuOK, resultaram em uma mistura de produtos *E* e *Z* (Tabela 4c, entrada 6, pág. 56), confirmada pelos dois tripletos em δ 5,58 e δ 5,89 (Figura 12).

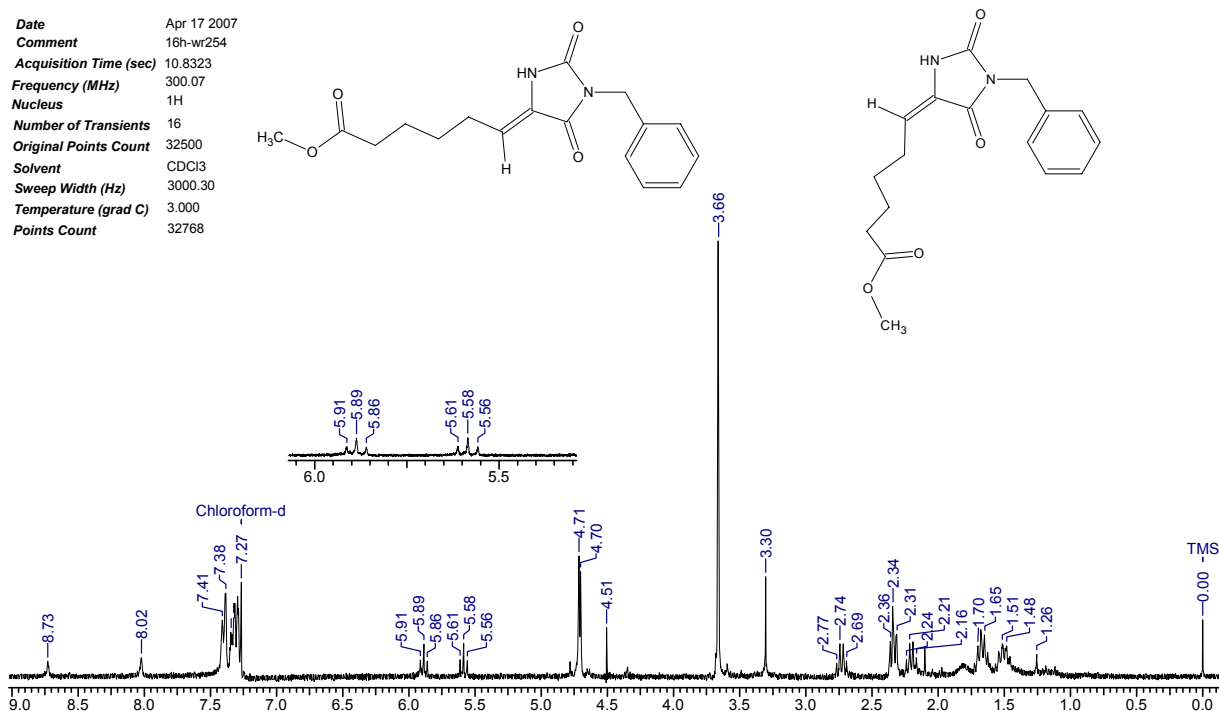


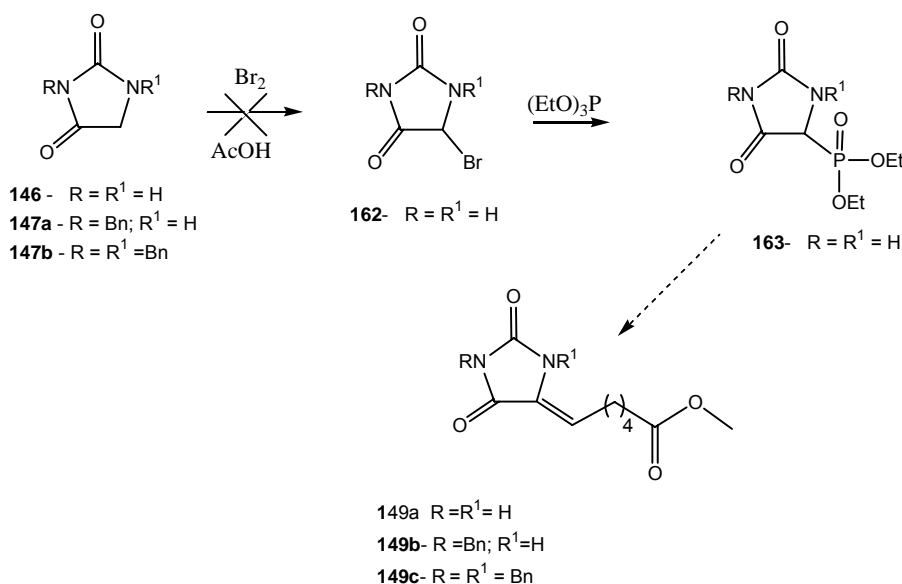
Figura 12 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da reação de condensação aldólica realizada com **147e** na presença de DBU.

A caracterização do produto **150a** pela técnica CG-IEM e por análise elementar não foi possível devido a sua fácil decomposição. Ao longo das experiências realizadas, foi observada a sensibilidade desse produto ao ser mantido à temperatura ambiente bem como a sua capacidade higroscópica, inclusive à baixa temperatura.

Na expectativa de evitar a hidrólise do grupos protetores (Ac, Boc e Bz) foram realizadas nas mesmas condições, experiências com derivado dibenzilado **147b** (Tabela 4b, entrada 9, pág. 53), porém não ocorreu a condensação aldólica esperada. A participação do grupo protetor acila deve ter contribuído na formação do produto **150a** conforme o mecanismo proposto no Esquema 42, pág.57.

Um método alternativo para obtenção de derivados da hidantoína contendo uma dupla ligação exocíclica são reações tipo Horner-Wadsworth-Emmons entre

o intermediário fosfonado hidantoína (**163**, preparado pela reação de Michaelis-Arbuzov) e aldeídos alifáticos ou aromáticos.^{117,118} Essa reação também foi objeto de estudos com os substratos **146**, **147a** e **147b** (Esquema 42).



Esquema 42 - Tentativas de preparação de compostos insaturados com hidantoína (**146**) e derivados **147a** e **147b** por meio de intermediários fosfonados.

Para preparar o intermediário halogenado **162**, foi adicionado bromo lentamente a uma mistura de hidantoína (**146**) em ácido acético a 85 °C em condições anidras. Após 30 minutos do término da adição, a mistura foi resfriada e o trietil fosfito foi gotejado lentamente a fim de evitar que temperatura interna da reação ultrapassasse a 45 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 90 minutos e em seguida o solvente foi evaporado e ao resíduo foi adicionado éter etílico sob agitação vigorosa. Um sólido amarelo pálido foi isolado e caracterizado, sem purificação, pelas técnicas de IV e RMN ¹H. No IV não foram observadas as frequências vibracionais em 1250 cm⁻¹ (P=O) e em 1035 cm⁻¹ (P-OEt), respectivamente. O espectro de RMN ¹H desse produto bruto (300 MHz, DMSO-*d*₆) mostrou simpletos em δ 11,00 e δ 11,21 de NH, referentes ao produto de dimerização da hidantoína **165**¹¹⁸ (Figura 13). Para evitar a formação do

¹¹⁷ Meanwell, N. A.; Roth, H. R.; Smith, E. C. R.; Wedding, D. L.; Wright, J. J. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6897.

¹¹⁸ Mayoral, J. A.; Cativeira, C.; Garcia, J. I.; Lafuente, G.; Tahir, R.; Pallares, A. *Journal of Catalysis* **2004**, *226*, 192.

dímero **165**, outros experimentos foram realizados utilizando dioxano¹¹⁹ com um controle mais rigoroso da temperatura, mas em nenhum deles foi obtido o intermediário almejado **163**.

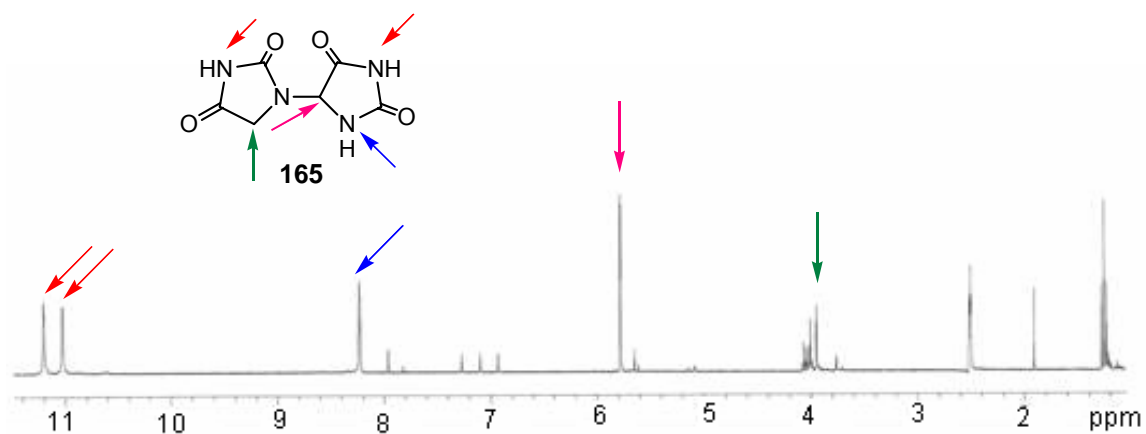


Figura 13 - Espectro de RMN ¹H do produto bruto contendo o dímero da hidantoina **165**.

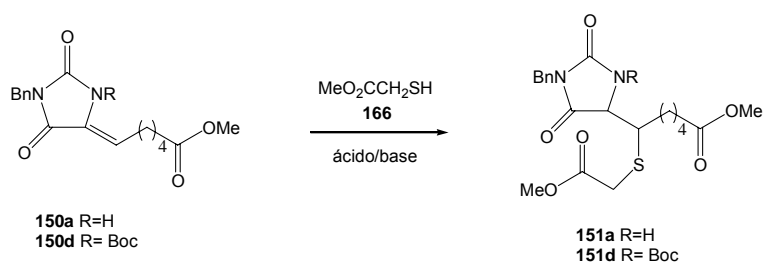
¹¹⁹ Hiroshi, Y. U.S. pat. 5,606.071, **1997**.

4.4 - Reação de adição 1,4 com tioglicolato de metila (166)

A adição 1,4 de tiol ou mercaptana a composto carbonílico α,β -insaturado foi realizada nessa etapa do trabalho com os derivados **150a** e **150d**. A formação da ligação C-S pode ocorrer tanto em presença de ácido^{120,121} ou de base^{122,123} porém com esses reagentes mais fortes geraram subprodutos tais como de polimerização, de auto-condensação e de rearranjos.¹²⁴

A proteção de N1 do derivado **150a** com o grupo Boc, mediada por BuLi em THF, gerou **150d** como um líquido amarelado (85%). No espectro de RMN ¹H (Anexos, pág. 172) as absorções da região alifática nos intervalos de δ 1,50 -1,70 e δ 2,23 - 2,35 ficaram mais complexas pela presença do grupo Boc em δ 1,59.

Os substratos **150a** e **150d** foram testados nos dois meios, ácidos e básicos (Esquema 43) segundo a disponibilidade dos reagentes (Tabelas 5 e 6).



Esquema 43 - Reação de adição 1,4 de tioglicolato de metila (**166**) aos compostos **150a** e **150d**.

¹²⁰ Chaudhuri, M. K.; Hussain, S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *269*, 214.

¹²¹ a) Misono, M.; Kengaku, T.; Matsumoto, Y. N., K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1998**, *134*, 237. b) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafari, A. A. *Synlett*. **2005**, *2*, 299.

¹²² a) Tian, S.K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; Mcdaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621; b) Wynberg, H.; Hiemstra, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417.

¹²³ a) kamimura, A.; Murakami, N.; Kawahara, F.; Yokota, K.; Omatta, Y.; Matsuura, K.; Oishi, Y.; Morita, R.; Mitudera, H.; Suzukawa, A. K.; Shirai, M. okamoto, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9537. b) Kamimura, A.; Murakami, N.; Yokota, K.; Shirai, M.; Okamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7521; c) Kamimura, A.; Kawahara, F.; Omatta, Y.; Murakami, N.; Morita, H. O.; Mitsudera, H.; Shirai, M.; Kakehi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8497.

¹²⁴ Novak, L.; Szantay, P.; Aszodi, C.; Kajtar, M.; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 153

Tabela 5 - Reações adição de adição 1,4 com os substratos **150a** e **150d** em meio ácido.

Entrada	Substrato	Condições reacionais	Resultados obtidos
1	150a 1,0 mmol	H ₃ BO ₃ ¹²⁰ 20 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, EtOH, t. a. , 48 h	151a (30%) Mistura de isômeros
2	150a 1,0 mmol	Cs _{2,5} H _{0,5} PW ₁₂ O ₄₀ ¹²¹ 1 mol%, CH ₂ Cl ₂ , MeO ₂ CCH ₂ SH, 24 h	Recuperou-se matéria-prima
3	150a 1,0 mmol	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ ¹²¹ 1 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
4	150a 1,0 mmol	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ ¹²¹ 1 mol% MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
5	150a 1,0 mmol	Cs _{2,5} H _{0,5} PW ₁₂ O ₄₀ 10 mol%, CH ₂ Cl ₂ , MeO ₂ CCH ₂ SH, 24 h	Recuperou-se matéria-prima
6	150a 1,0 mmol	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ 10 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
7	150a 1,0 mmol	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ 10 mol% MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
8	150d 1,0 mmol	Cs _{2,5} H _{0,5} PW ₁₂ O ₄₀ 1 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
9	150d 1,0 mmol	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ 1 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
10	150d 1,0 mmol	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ 1 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
11	150d 1,0 mmol	Cs _{2,5} H _{0,5} PW ₁₂ O ₄₀ 10 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
12	150d 1,0 mmol	H ₄ SiW ₁₂ O ₄₀ 10 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima
13	150d 1,0 mmol	H ₃ PW ₁₂ O ₄₀ 10 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CH ₂ Cl ₂ , 24 h	Recuperou-se matéria-prima

Tabela 6 - Reações de adição 1,4 com os substratos **150a** e **150d** em meio básico.

<i>Entrada</i>	<i>Substrato</i>	<i>Condições reacionais</i>	<i>Resultados obtidos</i>
1	150a 0,5 mmol	BuLi ^{123a} 1 equiv.; CH ₂ Cl ₂ , -50 °C, 8 h ^{118c}	Recuperou-se matéria-prima
2	150a 0,5 mmol	Li ₂ CO ₃ ¹²⁵ , MeO ₂ CCH ₂ SH, tetrametil guanidina, CH ₂ Cl ₂ , t.a., 24 h	Recuperou-se matéria-prima
3	150a 1,0 mmol	Et ₃ N 10 mol% ^{123b} , CH ₂ Cl ₂ MeO ₂ CCH ₂ SH, t. a., 24 h	Recuperou-se matéria-prima
4	150a 1,0 mmol	Et ₃ N (1,0 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , MeO ₂ CCH ₂ SH, t.a. 24h	Recuperou-se matéria-prima
5	150a 0,5 mmol	Et ₃ N (1,5 equiv.), CH ₂ Cl ₂ , MeO ₂ CCH ₂ SH; t.a. 24h	150b (64%) mistura de isômeros
6	150a 0,5 mmol	Et ₃ N (1,5 equiv.), MeOH, MeO ₂ CCH ₂ SH; t.a. 48h	150a (84%) mistura de isômeros
7	150a 1,0 mmol	Cinchonina ¹²² 10 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, MeOH, 24 h	151a (30%) mistura de isômeros
8	150a 1,0 mmol	Cinchonina 50 mol%, MeO ₂ CCH ₂ SH, CHCl ₃ , 24 h	151a (43%) mistura de isômeros
9	150d 1,0 mmol	DBU 1,0 equiv., MeO ₂ CCH ₂ SH, CHCl ₃ , t.a., 72 h	Recuperou-se matéria-prima
10	150d 1,0 mmol	Et ₃ N, (1,5 equiv.), MeOH, MeO ₂ CCH ₂ SH, 24 h	151d 64 % mistura de isômeros
11	150d 1,0 mmol	Cinchonina ¹²² 10 mol%; MeO ₂ CCH ₂ SH, CHCl ₃ , 24 h	151d 50%
12	150d 1,0 mmol	Cinchonina 50 mol%; MeO ₂ CCH ₂ SH, CHCl ₃ , 24 h	151d 60%
13	150d 1,0 mmol	Cinchonina 50 mol%; MeO ₂ CCH ₂ SH, CHCl ₃ , 48 h	151d 70%

¹²⁵ Da Luz, A. A. M.; *Tese de Mestrado*, Universidade de Brasília, Brasília, 2005.

As primeiras reações realizadas com o intermediário **150a**, tiol **166** e H_3BO_3 ¹²⁰ catalítico em etanol, à temperatura ambiente, resultou em uma mistura de isômeros de **151b** em 30% de rendimento, após purificação por cromatografia rápida eluída em hexano e acetato de etila (3 : 1).

Adições de álcoois e tióis a compostos carbonílicos α,β -insaturados catalisados por heteropoliácidos têm sido reportados na literatura.¹²¹ O interesse por esses catalisadores usados em fase homogênea ou heterogênea tem aumentado gradativamente o número de aplicações por serem não corrosivos, não agredirem o meio ambiente e poderem ser reciclados.¹²¹ Na tentativa de adicionar o tiol **166** ao derivado **150a**, heteropoliácidos em particular os $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, $\text{Cs}_{2,5}\text{H}_{0,5}\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$ e $\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$ fornecidos pelos Professores José Alves e Sílvia Cláudia Dias foram utilizados, em concentrações de 10 mol% e 1 mol% em diclorometano (Tabela 5, Entradas 2 a 7). Apesar de várias experiências feitas, em nenhuma foi obtido o produto de adição **151a**. Oportunamente, novas condições experimentais serão testadas com esses catalisadores.

Em condições básicas, com BuLi e Li_2CO_3 , a adição conjugada com tiol **166** ao derivado **150a** não ocorreu (Tabela 5, Entradas 1 e 2).

Reações com diferentes quantidades de Et_3N (catalítica, equimolar e em 50% de excesso) foram realizadas com **150a** e o tiol **166**, sendo o melhor resultado (84%) obtido com 1,5 equivalentes dessa base após 48 horas de reação, que forneceu **151a** como um líquido amarelado constituído por uma mistura de isômeros (Tabela 6, Entrada 6). Os isômeros foram observados no espectro de RMH ^1H com as seguintes absorções características: dois dupletos em δ 4,20 e δ 4,34 ($J= 3,0$ Hz); correspondentes ao CH do anel ureídico; simpletos das metoxilas entre δ 3,66 – 3,72; dupletos entre δ 3,14 - 3,38; atribuídos ao -CH- ligado ao enxofre e ao CH_2 do tioglicolato, respectivamente; e dois tripletos do CH_2 ligados ao grupo acila em δ 2,20 ($J= 7,5$ Hz) e δ 2,32 ($J= 6,0$ Hz) (Figura 14).

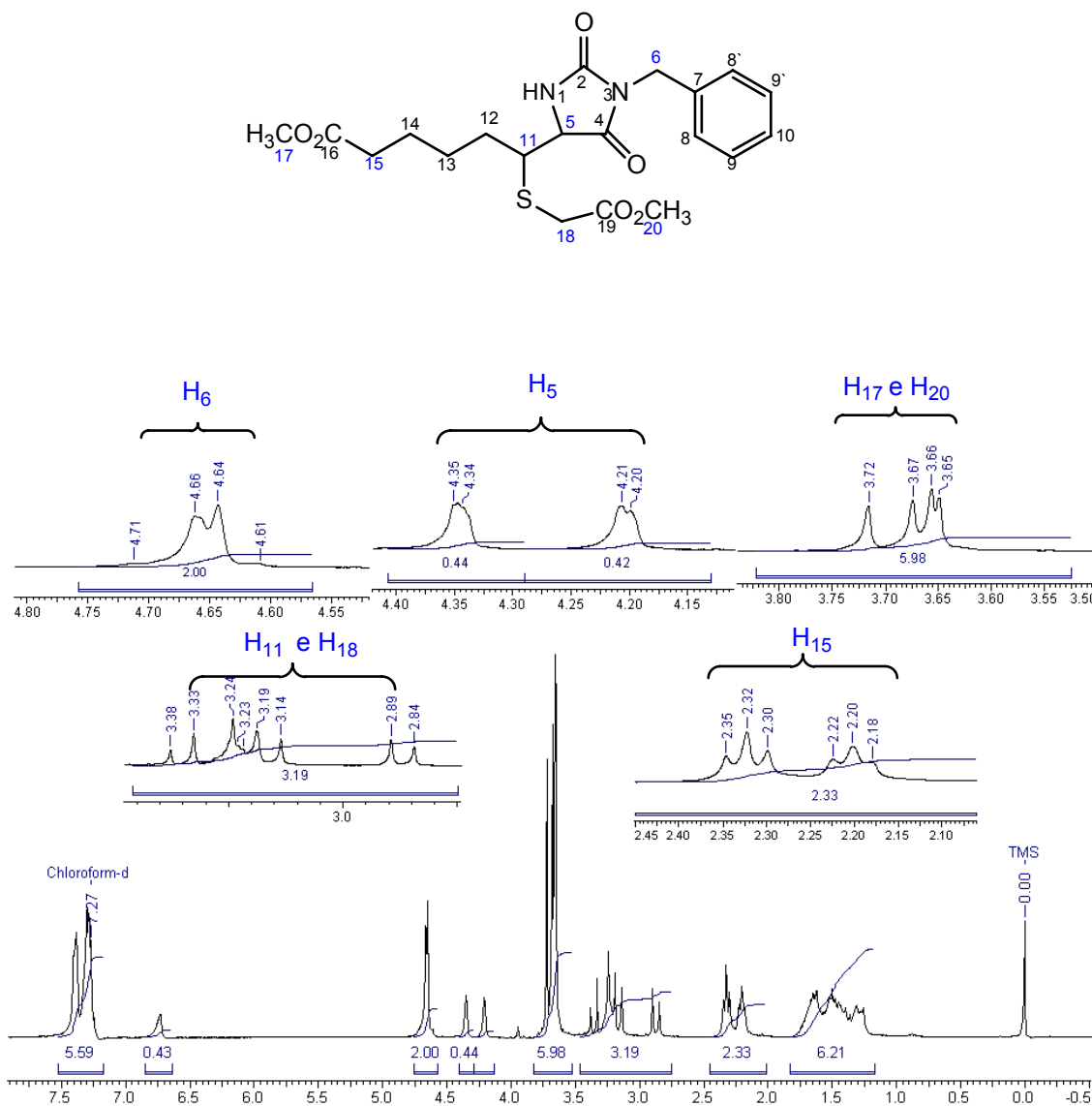
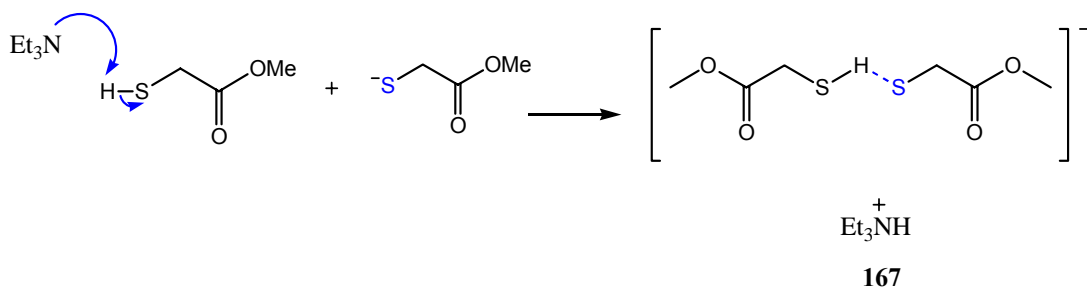


Figura 14- Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) da mistura de isômeros de **151a**.

O uso de Et_3N em excesso, provavelmente, pode ser atribuído à formação do intermediário **167** (Esquema 44), um sal estável, formado pela ligação de hidrogênio entre o anion eletronegativo tiolato, o tiol ($\text{S}\cdots\text{H}\text{-S}$) e a trietilamina. Na literatura, tem sido reportado a formação do sal tetra-*n*-butilamônio fenol-fenolato oriundo da interação do tipo $\text{O}^-\cdots\text{H}\text{-O}$ e o C-H ácido do carbono α do cátion tetra-butilamônio.¹²⁶

¹²⁶ Richard, G.; Herzog, H. M.; Reetz, M. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7847.



Esquema 44 - Proposta para formação do intermediário **167**.

Em condições ácidas definidas com os heteropoliácidos (Tabela 6, entradas 8 a 13) ou em básica com DBU (Tabela 6, entrada 9), o derivado **150d** não reagiu. No entanto, as reações com Et₃N (1,5 equiv.) formaram o produto **151d** como uma mistura de isômeros em 64% de rendimento (Tabela 6, entrada 10, Figura 15).

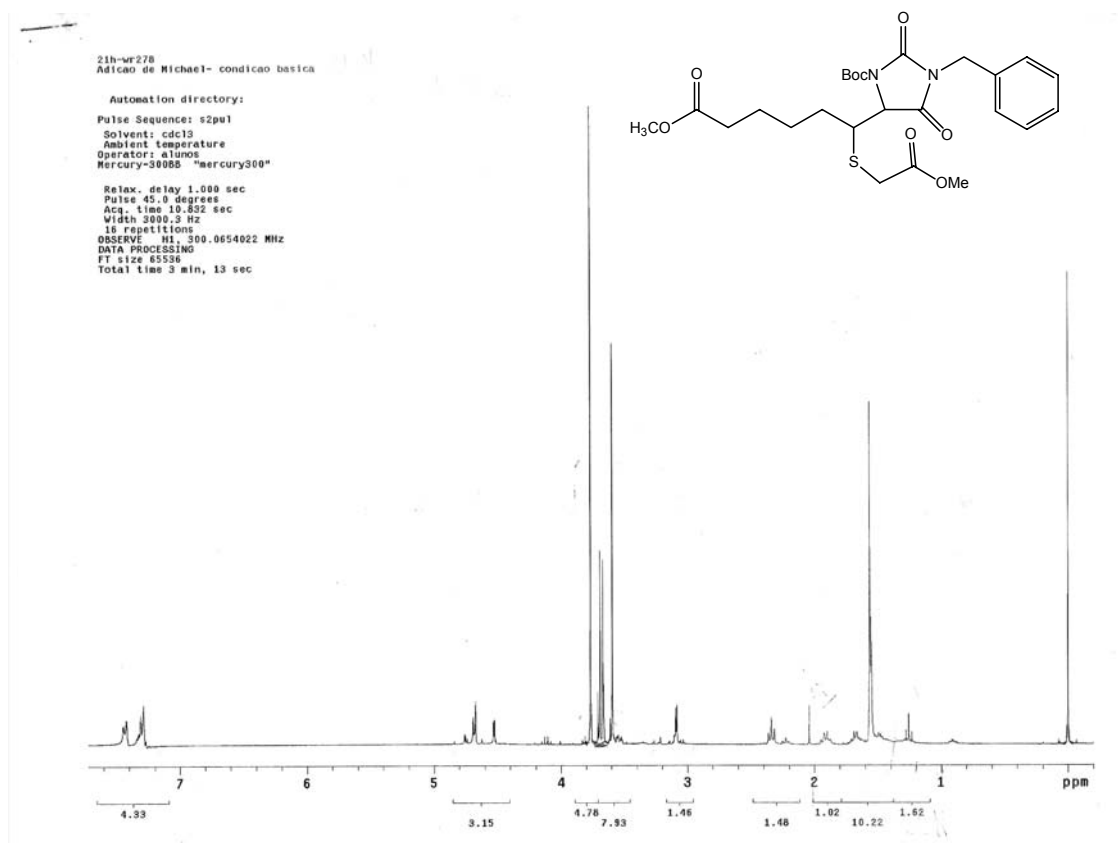


Figura 15 – Espectro de RMN ¹H da mistura de isômeros **151d**.

Objetivando aumentar a seletividade na formação dos produtos **151a** e **151d** foram feitas reações catalisadas por cinchonina, um alcalóide natural, passível de recuperação e reutilização. Compostos como cinchonina ($[\alpha]_D^{22} = +225$) e quinina ($[\alpha]_D^{22} = -162$) são descritos na literatura^{123b} como catalisadores

bifuncionais, devido aos grupos amina e a hidroxila atuarem como nucleófilo e eletrófilo, respectivamente (Figura 16).

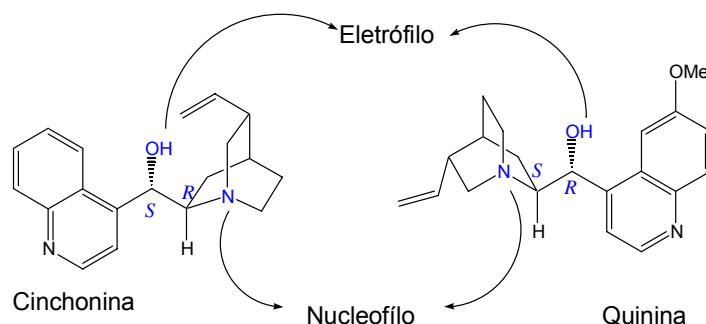
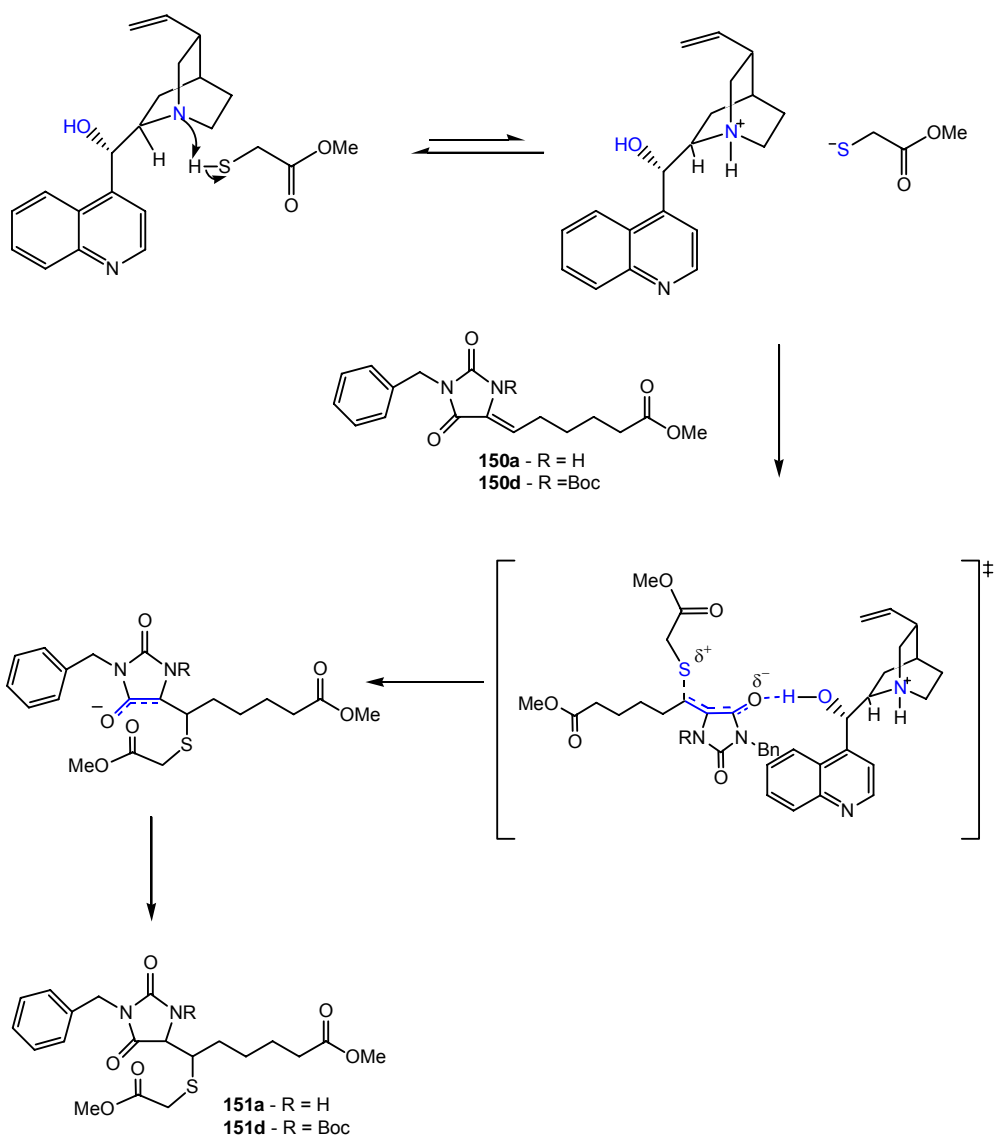


Figura 16 - Catalisadores bifuncionais. (Adaptada de referência 122b).

A configuração absoluta dos carbonos C-8 (*R*) e C-9 (*S*) da cinchonina induzem no produto de adição 1,4 a configuração *S*. Já a quinina, por apresentar a configuração invertida nos C-8 (*S*) e C-9 (*R*), promoverá a estereoquímica *R* na adição conjugada. Com estes catalisadores pode ser feito um controle estereoquímico na formação do produto almejado. No caso específico da adição conjugada em estudo, os dois centros estereogênicos esperados no produto **151a** e **151d** poderiam ser *SS* ou *SR*, por catálise da cinchonina, e *RR* ou *RS*, pela atuação da quinina.

Diante da disponibilidade da cinchonina anidra, foram realizadas as reações de adição do tiol **166** ao derivado **150a**, mediadas por este catalisador em 10 mol% e 50 mol%, para produzir em baixos rendimentos 30% e 40%, respectivamente, uma mistura de isômeros (Tabela 5, Entradas 7 e 8).

O primeiro passo dessa reação é a formação do tiolato pela remoção do próton pelo grupo amino, seguida da sua adição à dupla ligação, auxiliada pela estabilização do ânion formado, via coordenação com o hidrogênio da hidroxila da base quiral (Esquema 45).



Esquema 45 - Proposta de mecanismo da reação de adição 1,4. (Adaptado da referência 126b)

Purificação cromatográfica da mistura de produtos de várias reações, provenientes do tratamento com trietilamina e consideradas misturas isoméricas do produto **151a**, forneceu uma fração enriquecida de isômeros em quantidades diferentes. O espectro de RMN ^1H (Anexos, pág. 187; Figura 17) da substância mostrou a absorção referente ao CH ligado ao anel ureídico como duplo dupletos em δ 4,33, praticamente na razão 1:1, relativa a uma mistura racêmica (SR ou SS). A expansão dessa região evidenciou também a presença de duplo duplete em δ 4,17, referente a outra mistura de isômeros. O duplete em δ 3,8 ($J = 15,0$ Hz)

e o duplete em δ 3,21 ($J= 15,0$ Hz), sobreposto a um multipletto, foram assinalados como sendo o CH_2 do tioglicolato e o CH ligado ao enxofre. O tripleto de dupletos observados em δ 2,20 ($J= 3$ Hz e $7,5= 3$ Hz) e o tripleto em δ 2,33 ($J= 6,0$ Hz) do metileno ligado ao grupo acila, confirmaram a mistura racêmica de dois prováveis isômeros formados na proporção de 92,8 % e 7,2%, respectivamente. Os hidrogênios da mistura de isômeros de **151a** foram marcados pela integração e mostrados no espectro da Figura 17.

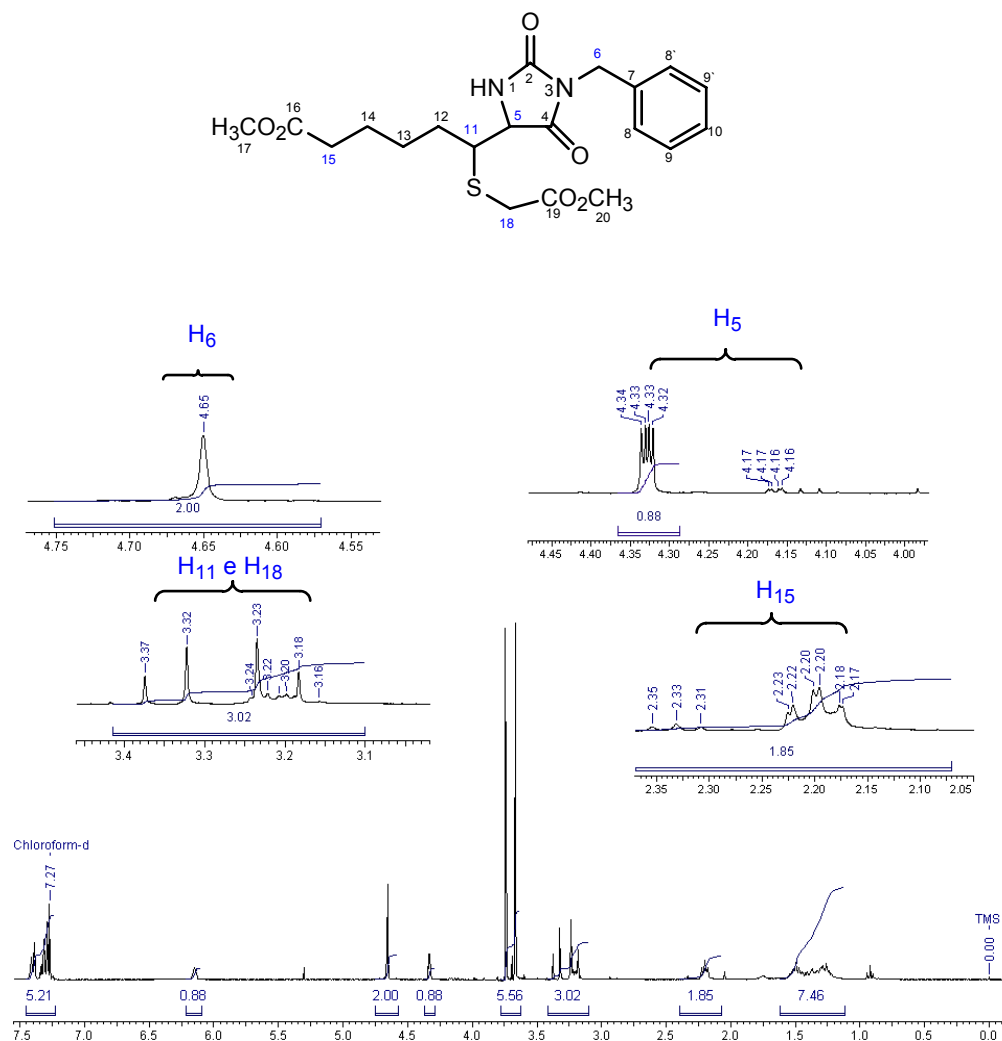


Figura 17 – Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) de isômeros de **151a**.

Comparando os resultados experimentais obtidos com **150a**, foi possível inferir que apesar dos baixos rendimentos da catálise com a cinchonina, que se mostrou bem mais eficiente que a trietilamina, ao favorecer mais a formação de um dos isômeros, mesmo se tratando de mistura de isômeros.

O composto **150d** foi submetido nas mesmas condições de adição conjugada, descrita para **150a**, para fornecer **151d** como um isômero (Tabela 10, entradas 11 - 13), caracterizado por CG com R_t 5,12 min (Quiral DEX, Método 3, pág. 96, Figura 18). O melhor resultado (70%) foi obtido com 50 mol% de cinchonina em clorofórmio após 48 horas de reação.

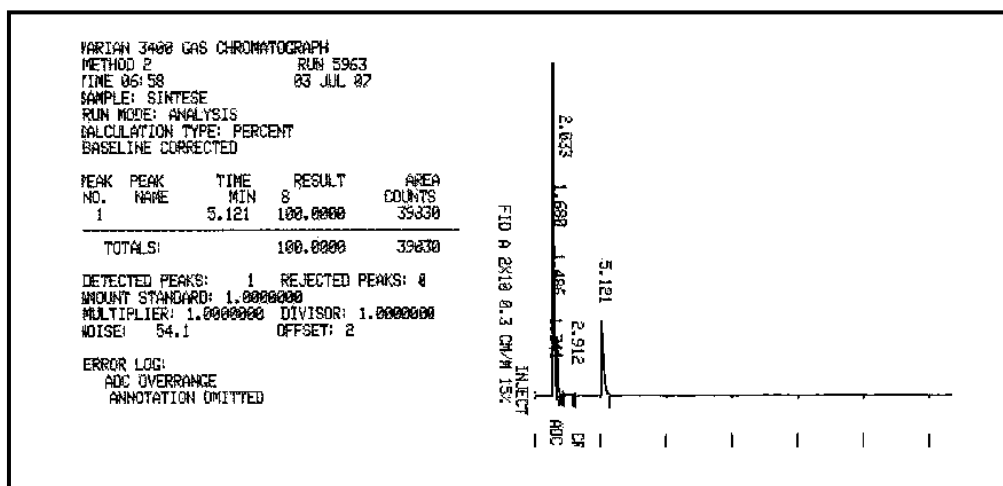


Figura 18 – Cromatograma do composto **151d**.

O produto purificado por cromatografia rápida (hexano/acetato de etila 25%) como um líquido viscoso ligeiramente amarelado e caracterizado pelas técnicas de IV, RMN ^1H e ^{13}C . O espectro de RMN ^1H (Anexos, 194 e 195, Figura 19) apresentou o duplete em δ 4,52 ($J= 3,0$ Hz) atribuído ao CH do anel ureídico; o tripleto de dupletos em δ 3,55 ($J= 6,0$ e $3,0$ Hz) correspondeu ao CH- ligado ao enxofre; o tripleto do CH_2 ligado ao grupo acila foi evidenciado em δ 2,35 ($J=7,5$ Hz).

No espectro de RMN ^{13}C (Anexos, pág. 196) o CH do anel ureídico foi observado em δ 63,2 e o CH ligado ao enxofre em δ 47,1. As correlações de ^1H x ^1H e ^1H x ^{13}C foram realizadas com o auxílio das técnicas bidimensionais COSY e HMQC (Anexos, pág. 197 e 198).

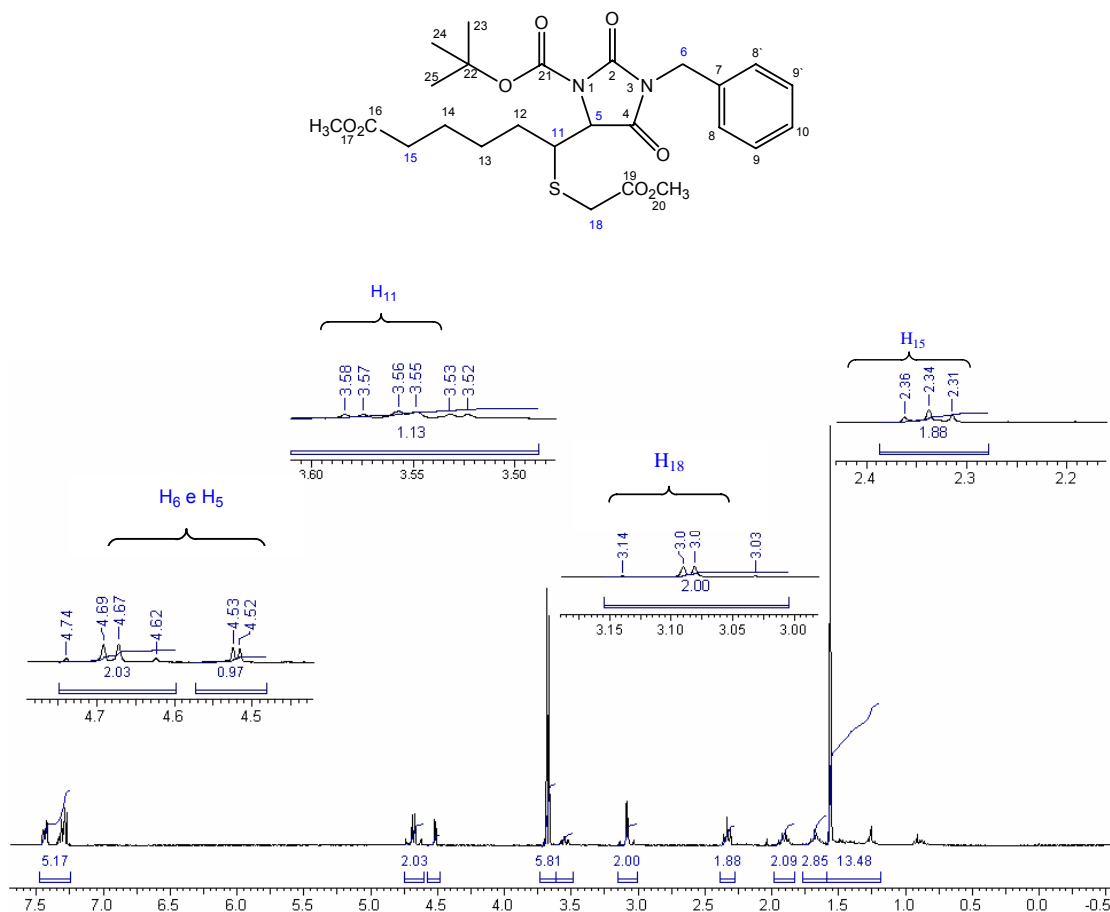


Figura 19 - Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) do composto **151d**.

Por meio dos dados espectroscópicos do intermediário **168**,⁷⁹ ilustrado na Figura 20, foi possível atribuir a **151d**, como um produto *Sin*, haja vista a situação análoga apresentada entre os dois compostos que têm valores aproximados ($J \sim 3,0$ Hz) de acoplamentos entre os CHs vizinhos.

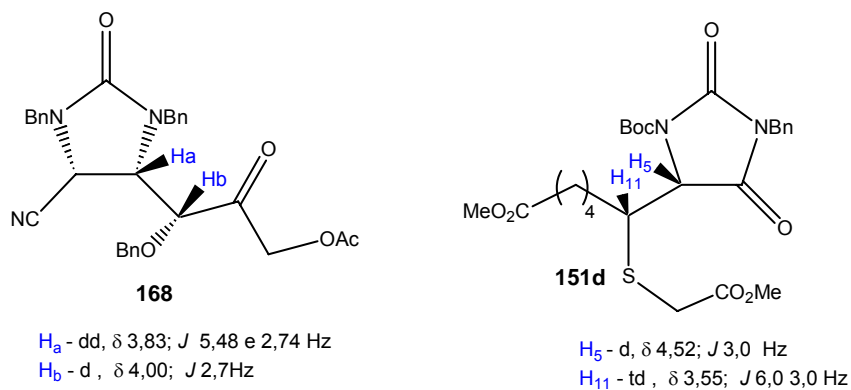


Figura 20 - Comparação entre os composto **168** e **150d**.

Como a cinchonina induz no produto de adição com tiolatos a configuração absoluta *S*, possivelmente contribui para formação dos centros assimétricos *SS* no isômero **151d** (Figura 21).

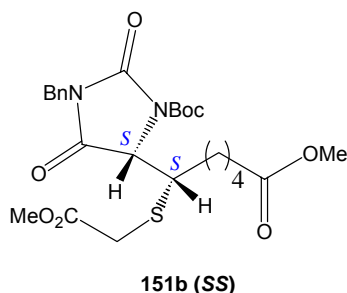


Figura 21 – Possível isômero formado na adição 1,4 catalisada por cinchonina.

Certamente, houve seletividade na obtenção do isômero **151d**, promovida por cinchonina e o grupo Boc ligado no *N1*. Pela análise do espectro de NOEDIFF (Anexo pág. 200; Figura 22) a irradiação do hidrogênio H5 tornou o sinal do hidrogênio H11 mais intenso. O mesmo é observado quando o H11 é irradiado, ou seja, H5 fica mais intenso indicando que estes hidrogênios H5 e H11 estão no mesmo plano e a estereoquímica do produto **151d** é provavelmente *SS*.

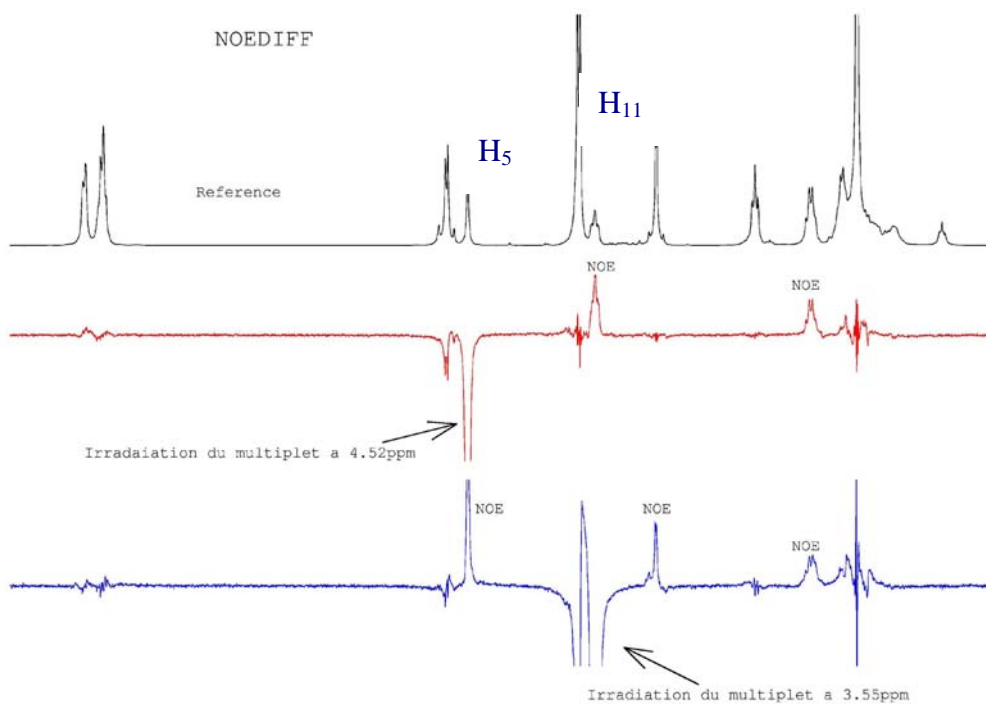


Figura 22 – NOEDIFF do produto **151d**.

Estudos teóricos complementares para cálculo de energia mínima que permita definir a estabilidade dos isômeros *SS*, *SR*, *RR* e *RS* estão também em andamento e alguns resultados preliminares são ilustrados na Figura 23.

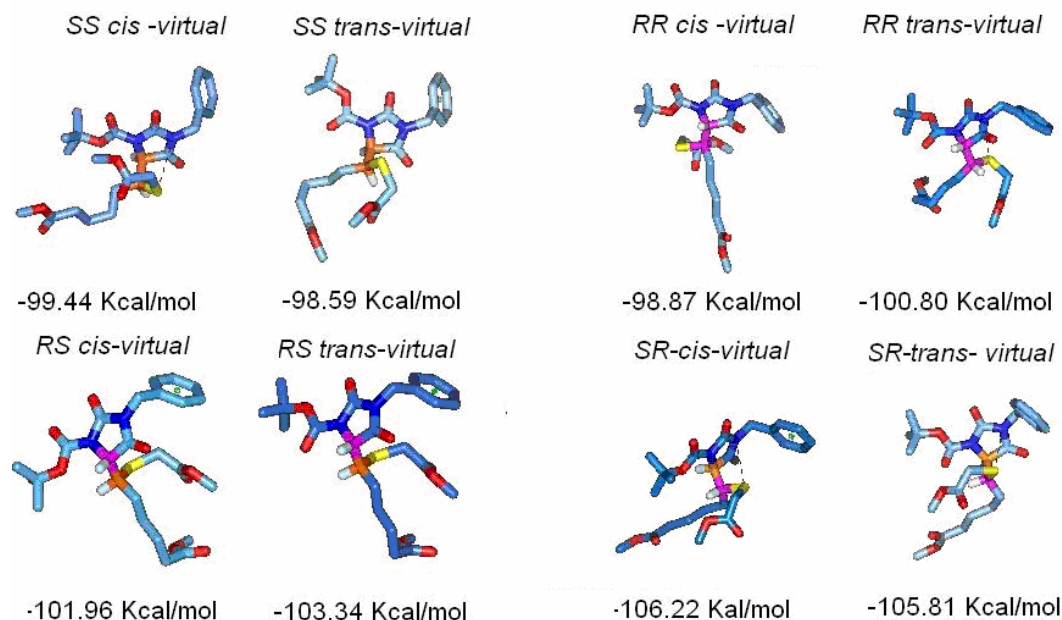


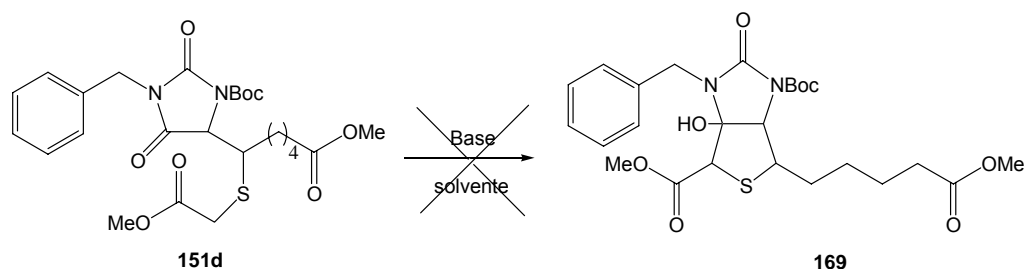
Figura 23 - Representação dos confórmeros dos isômeros *SS*, *SR*, *RR* e *RS*, de menor energia, provenientes de trajetórias dinâmicas, otimizadas por CFF91. Os assimétricos estão indicados em cores magenta (*R*) e laranja (*S*). átomos de carbonos

A análise desses resultados mostrou a conformação *cis-virtual*, com os grupos acilas do anel ureídico e do grupo Boc do mesmo lado, favorecida para os dois isômeros *SS* ($E = -99,44$ kcal/mol) e *SR* ($E = -106,22$ kcal/mol) sendo que o isômero *SR* é o mais estável e apresenta uma diferença de 6,78 kcal/mol de energia.

A disposição dos referidos grupos (anel ureídico e Boc) dos confórmeros (*cis* e *trans-virtual*) possivelmente, contribuirão na ciclização intramolecular planejada a partir do derivado **151d**, para obtenção do anel de cinco membros, relativo ao tetra-hidrotiofênico.

4.5 – Tentativas de ciclização do derivado 151d

Objetivando a ciclização do derivado **151d**, possivelmente um único isômero, foram feitas reações intramoleculares tipo Dieckmann¹³, com as funções acilas presentes, em condições básicas para formar o produto **169**. As experiências com bases e solventes diferentes foram, porém, mal sucedidas (Tabela 7, Esquema 46).



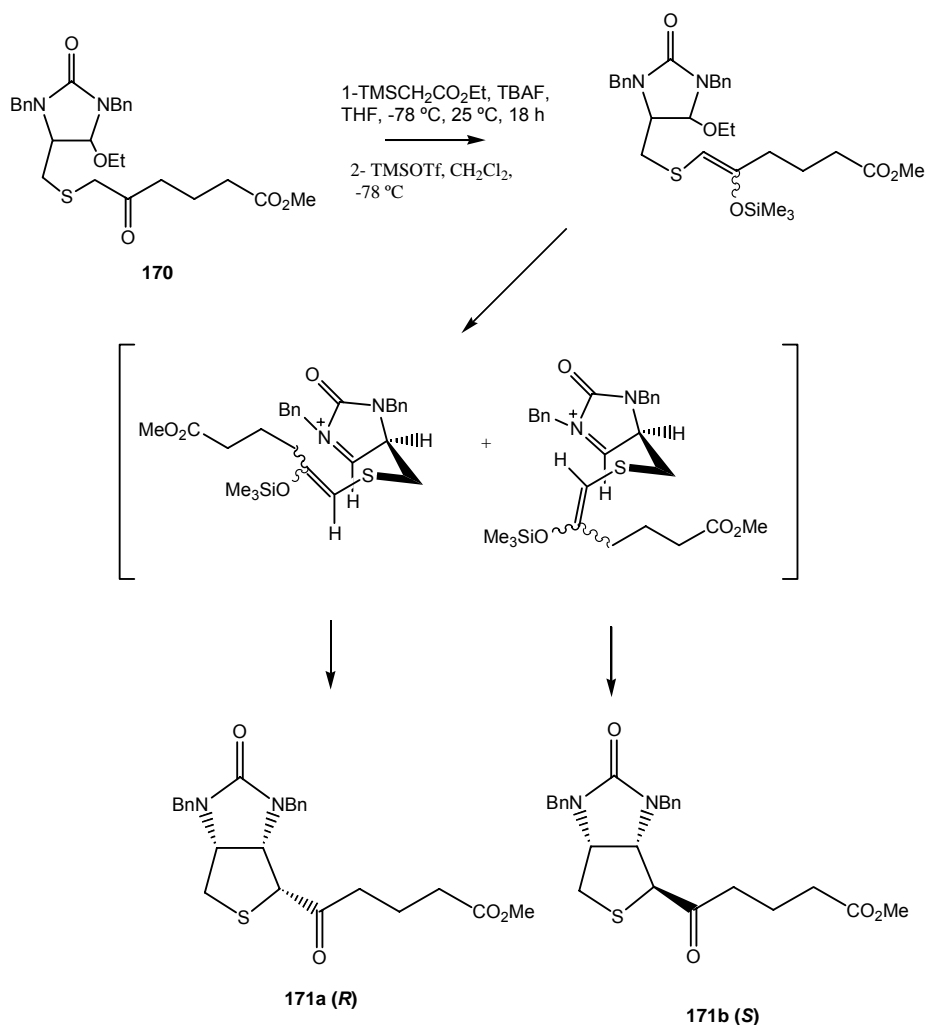
Esquema 46 - Tentativas de ciclização de **150d**.

Tabela 7 - Tentativas de ciclização de **151d**.

<i>Entrada</i>	<i>Substrato 151d</i>	<i>Condições reacionais</i>	<i>Resultados obtidos</i>
1	0,3 mmol	LDA 1,1equiv.; -78 °C, THF, 8 horas	Recuperou-se matéria prima
2	0,3 mmol	<i>t</i> -BuOK 1,0 equiv, THF, 0 °C 8h	Recuperou-se matéria prima
3	0,3 mmol	Et ₃ N 1,0 equiv.; tolueno, t.a. 48 h	Recuperou-se matéria prima
4	0,3 mmol	Et ₃ N 1,0 equiv.; tolueno, refluxo., 48 h	Recuperou-se matéria prima

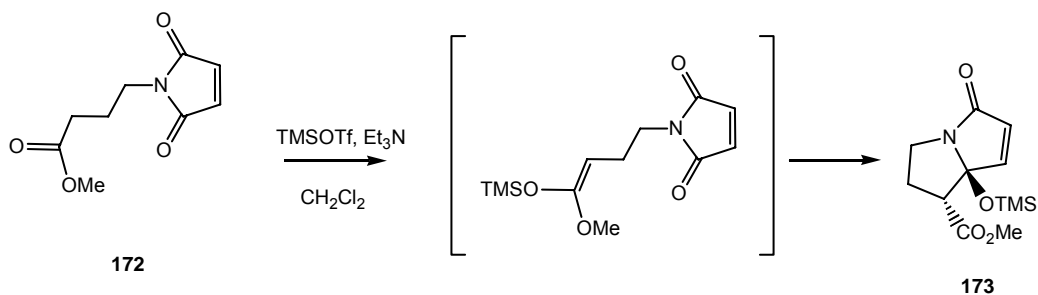
Consultando a literatura, dois métodos alternativos viáveis foram direcionados para produzir o intermediário bicíclico a partir dos compostos **151a** ou **151d**.^{75,127} Um dos processos é a ciclização via formação de íon *N*-acilímínio, empregado por Speckamp e colaboradores na preparação do anel tetra-hidrotofênico da biotina (**1**) (Esquema 47).⁷⁵

¹²⁷ Hoye T. R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Organic Lett.* **2006**, 23, 5191.



Esquema 47 - Metodologia de Speckamp para gerar o anel tetra-hidrotifênico. (Reproduzido da referência 75)

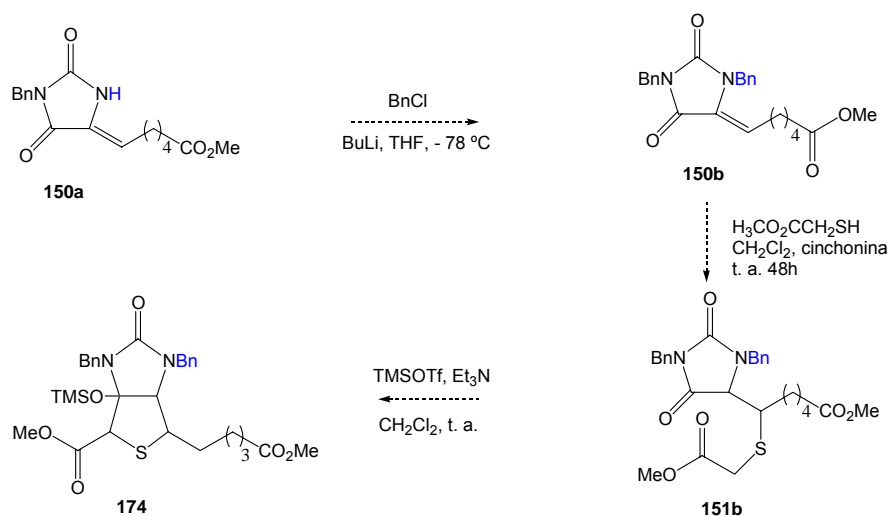
O outro procedimento envolve ésteres α -siliados gerados por TMSOTf, usado em ciclização intramolecular tipo Dieckmann de imidas para formação de anéis de cinco membros (Esquema 48).¹²⁷



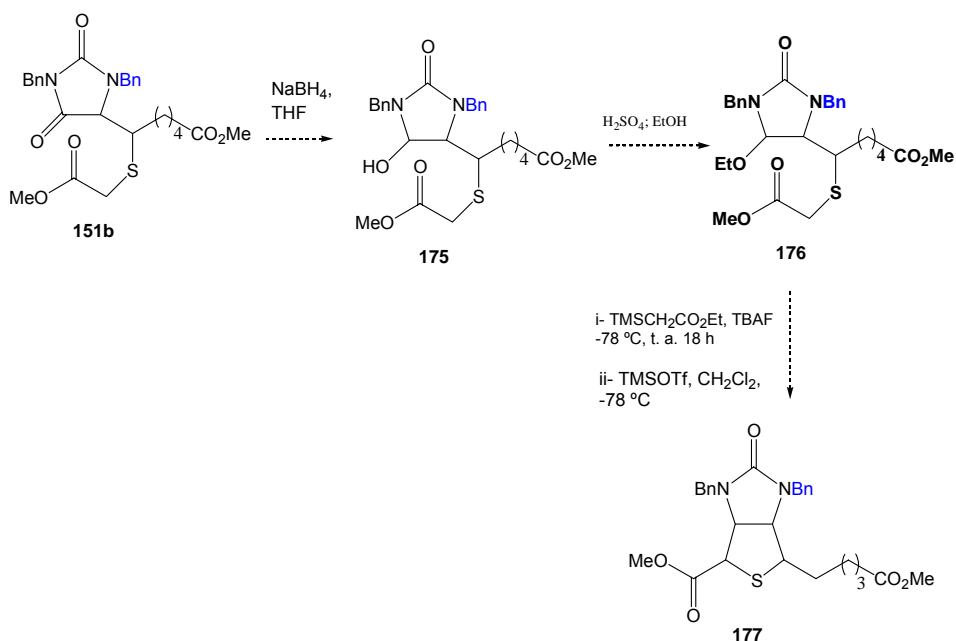
Esquema 48 - Metodologia de Hoye para formação de anel de cinco membros. (Reproduzido da referência 127).

Para aplicar estes métodos de siliação ao derivado **150b** serão necessárias algumas etapas, ilustradas no Esquema 49.

Rota A



Rota B



Esquema 49 – Duas propostas sintéticas, (Rota A e Rota B) para obtenção do anel tetra-hidrotiofênico a partir do derivado **151b**.

Na rota A,⁷⁵ o intermediário **174** contendo o grupo protetor benzila ligado em N1, terá a função acila em C4 reduzida e convertida na função éter para ser ciclizado com TMSOTf . Paralelamente, tratamento desse composto **174** via

ésteres sililados formados com TMSOTf,¹²⁷ (Rota B) possibilitará também a ciclização, conforme delineado no Esquema 49.

Estudos teóricos estão sendo também realizados para complementar com informações pertinentes que possam subsidiar a viabilidade de ciclização intramolecular do composto **151a** e **151d**.

Dada à exigüidade de tempo para adquirir os reagentes sililados e para investigar outras condições reacionais, oportunamente, a síntese da biotina (**1**) será finalizada.

4.6 - Estudos teóricos dos intermediários 147a-e

Paralelamente, cálculos quânticos utilizando o DFT (teoria da densidade funcional) foram feitos, em colaboração com a Profa. Elaine R. Maia, para auxiliar no estudo da reatividade dos compostos **146**, **147a-e** frente a reações de condensação aldólica com aldeído alifático, que são difíceis de serem realizadas e regularmente conduzem a produtos não desejados (Figura 24).

Os hidrogênios (H10 e H11) ácidos presentes no C5 da hidantoína (**146**) e derivados geram enolatos nas condições adequadas para promover condensações aldólicas, conforme já descrito nesse e em outros trabalhos.^{108-109,111-114} Estudos teóricos já foram aplicados também para estudar o mecanismo de desprotonação, estabilidade dos complexos formados e interação com solventes, na formação do enolato da 2-butanona com metóxido de sódio.¹²⁸

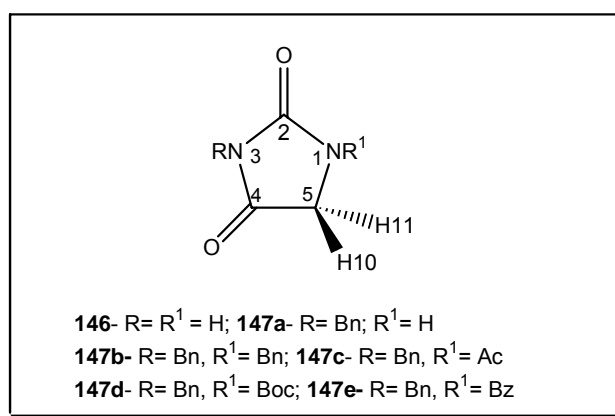


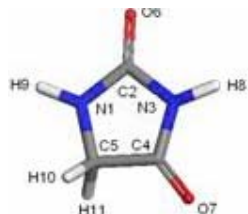
Figura 24- Hidantoína (**146**) e seus derivados **147a-e**.

Para verificar a reatividade da hidantoína (**146**) e seus derivados **147a-e**, bem como dos respectivos enolatos, foram feitos estudos de análise conformacional para cada um dos compostos, distribuição das cargas atômicas nos conformeros mais estáveis, cálculos dos potenciais eletrostáticos e determinação das cargas parciais.

As geometrias mais estáveis foram encontradas por mecânica molecular e dinâmica molecular (Figura 25) e foram recalculadas por DFT, teoria da densidade do funcional quântico. Os cálculos dos derivados **147b** (Bn), **147c** (Ac),

¹²⁸ Niiya, T.; Jkeda, H.; Yukuma, M. *Cem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 731.

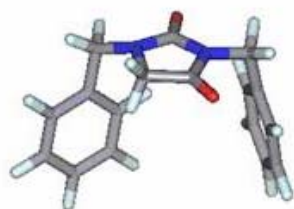
147d (Boc) e **147e** (Bz) foram referenciados aos do composto modelo **147f** (CHO, formila).



146

E = - 226368, 0132 kcal/mol
 $\mu = 2,54$ D (Debye)

Conformações cf.1



147b

E = - 575671,6141 Kcal/mol
 $\mu = 2,41$ D



147c

E = - 501839,3579 Kcal/mol
 $\mu = 1,96$ D



147a

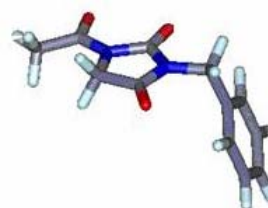
E = - 226368, 0132 kcal/mol

Conformações cf.2



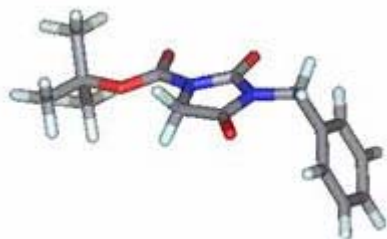
147b

E = - 575671,3656 Kcal/mol
 $\mu = 2,38$ D

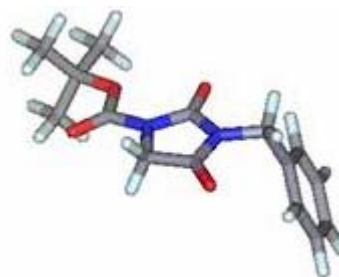


147c

E = - 501831,7826 Kcal/mol
 $\mu = 3,18$ D



147d
 $E = -623049,9915$ kcal/mol
 $\mu = 2,17$ D



147d
 $E = -623048,4177$ kcal/mol
 $\mu = 3,04$ D



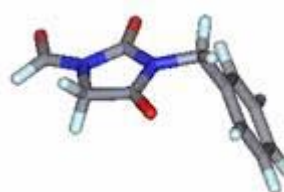
147e
 $E = -622138,0356$ kcal/mol
 $\mu = 2,31$ D



147e
 $E = -622132,9045$ kcal/mol
 $\mu = 2,31$ D



147f
 $E = -477168,6504$ kcal/mol
 $\mu = 2,12$ D



147f
 $E = -477161,4422$ kcal/mol
 $\mu = 2,93$ D

Figura 25 – Representação dos conformeros mais estáveis da hidantoína (**146**) e dos derivados **147a-f**.

Na Figura 25 foi observado que os grupos acila e benzila substituídos no átomo de nitrogênio *N1* foram orientados em direção ao *C5* ou em direção ao grupo

ureídico C2=O6, denominado como conformeros 1 (cf.1, *cis*-virtual) e 2 (cf.2, *trans*-virtual), respectivamente.

Os conformeros (cf.1) orientados por C5 foram mais estáveis, **147b**-cf1 (Bn; E= -575671,6141 kcal/mol); **147c**-cf1 (Ac; E =-501839,3579 kcal/mol); **147d**-cf1 (Boc; E= -623049,9915 kcal/mol); **147e**-cf1 (Bz; E = -622138,0356 kcal/mol) e **147f**-cf1 (CHO; E = -477168,6504 Kcal/mol) (Figura 16). A variação de energia mais significativa foi observada para os conformeros **147c** ($\Delta E_{(cf.1-cf.2)}= 7,6$ kcal/mol), **147f** ($\Delta E_{(cf.1-cf.2)}=7,2$ kcal/mol) e **147e** ($\Delta E_{(cf.1-cf.2)}= 5,1$ kcal/mol). Os conformeros **147b** apresentaram uma leve interação π -*staching* verificada pela interação dos centros de massa dos anéis aromáticos, porém a variação de energia entre os conformeros foi muito pequena ($\Delta E_{(cf.1-cf.2)}=0,3$ kcal/mol) o que sugeriu que os grupos fenilas poderiam mover-se facilmente de uma orientação para outra em solução, dependendo da temperatura da reação.

A acidez dos hidrogênios H10 e H11 foram avaliadas pela distribuição das cargas parciais e quando comparados os pares de conformeros, esses não apresentaram diferenças significativas de carga entre os átomos de hidrogênio (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição parcial das cargas de Mülliken para hidantoína **146** e seus derivados **147a - f**

Nº do átomo	146	147a	147b-cf.1	147b-cf.2	147c-cf.1	147c-cf.2	147d-cf.1	147d-cf.2	147e-cf.1	147e-cf.2	147f-cf.1	147f-cf.2
N1	-0.389	-0.390	-0.415	-0.380	-0.423	-0.440	-0.458	-0.466	-0.464	-0.464	-0.394	-0.408
C2	0.671	0.681	0.697	0.691	0.677	0.685	0.685	0.681	0.671	0.685	0.690	0.686
N3	-0.380	-0.393	-0.392	-0.395	-0.390	-0.387	-0.390	-0.388	-0.386	-0.385	-0.381	-0.384
C4	0.501	0.497	0.499	0.511	0.507	0.503	0.507	0.505	0.506	0.502	0.506	0.500
C5	0.099	0.098	0.082	0.086	0.098	0.074	0.079	0.105	0.090	0.076	0.092	0.087
O6	-0.485	-0.496	-0.505	-0.518	-0.475	-0.426	-0.451	-0.436	-0.463	-0.434	-0.464	-0.427
O7	-0.453	-0.471	-0.470	-0.484	-0.456	-0.464	-0.465	-0.466	-0.459	-0.464	-0.449	-0.456
C8	-	0.060	0.078	0.055	0.496	0.499	0.724	0.721	0.500	0.495	0.432	0.441
C9	-	-	0.062	0.054	0.055	0.056	0.056	0.056	0.057	0.057	0.054	0.054
H10	0.047	0.045	0.047	0.038	0.067	0.057	0.063	0.059	0.077	0.056	0.069	0.060
H11	0.046	0.046	0.041	0.045	0.065	0.057	0.061	0.058	0.057	0.053	0.066	0.059
O12(C=O)					-0.450	-0.407	-0.479	-0.433	-0.459		-0.411	-0.370
O13(OC=O)					-0.069	-0.090	-0.467	-0.513			0.016	0.025
C14(CH ₃) ₃							0.230	0.235				

Os valores de $H10$ e $H11$ observados para **147b** (Bn) foram próximos aos da hidantoína (**146**), mas o $H10$ da hidantoína foi um pouco mais ácido (0.047) que o $H10$ do derivado **147b** (cf.2 = 0.038). Quando os substituintes em $N1$ foram grupos acilas (Ac, Boc, Bz) houve um aumento das cargas parciais, indicando que esses hidrogênios foram mais ácidos que os da hidantoína e do derivado **147a**. A maior diferença de carga foi observada no derivado **147e** (benzoílado) com $H10$ (cf.1 = 0,077) e $H11$ (cf.1 = 0,057), que sugeriu que o enolato desse derivado fosse facilmente formado.

Os contornos dos potenciais eletrostáticos calculados pelo programa *DelPhi* em THF foram ilustrados na Figura 26 (contorno positivo: azul; contorno negativo: vermelho). Os contornos de **147c** e **147f** são similares e o corpo central desses potenciais é o mesmo observado para **146**. Para o derivado **147d** o oxigênio ligado ao grupo *t*-butila (Boc) induziu a uma diferença importante, diante da densidade mostrada pela região negativa, formada pelos grupos acila C2=O6 e C3=O13. Essa região, no entanto, foi entrecortada em **147d**, tornando-se praticamente contínua em **147e**. Devido a essa barreira negativa, foi possível inferir que as cargas sobre os átomos de hidrogênio $H10$ e $H11$ deveriam ser nitidamente diferentes.

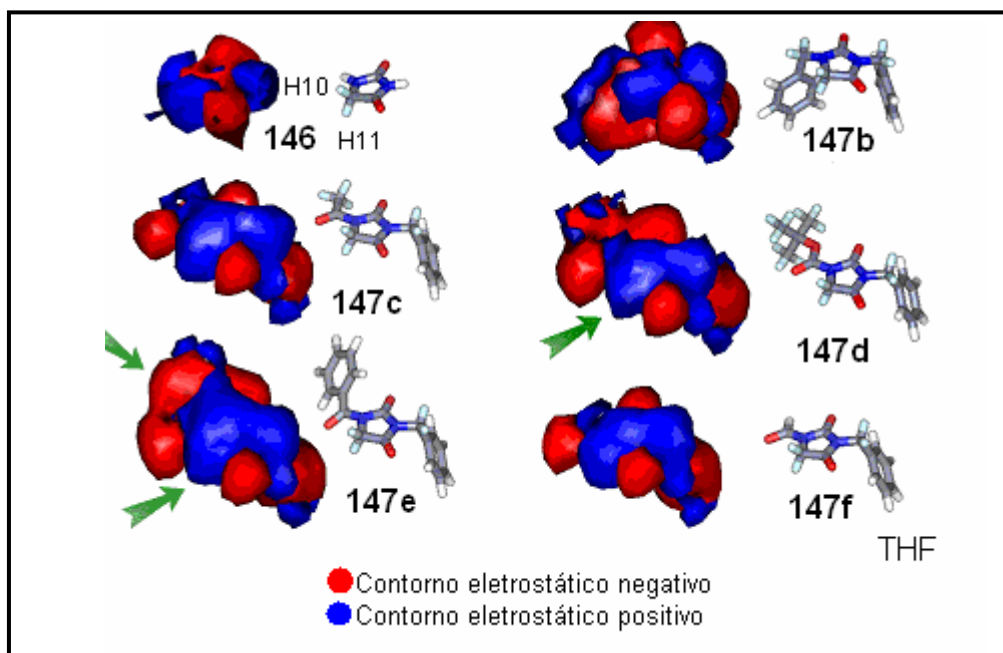


Figura 26- Contornos eletrostáticos calculados por DelPhi, em solvente THF, a +/- 30 kcal/mol/e. As flechas verdes indicaram as diferenças essenciais entre os contornos de **147d** e **147e**.

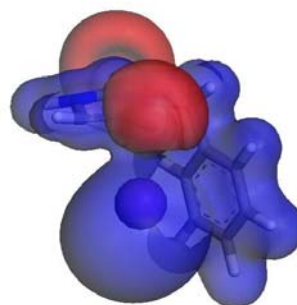
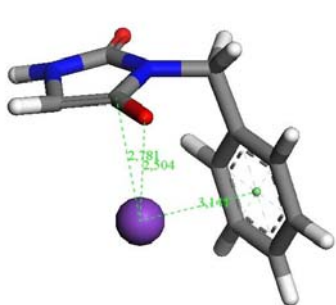
Os comprimentos de ligações foram curtos para o anel da hidantoína (**146**) e derivados **147a-f** (Tabela 9) Os valores para N1-C2 sp^2 variaram de 1,373 Å a 1,413 Å. Os mais curtos correspondem às ligações N3-C4 (1,378 Å – 1,391 Å). Para N1-C5 sp^3 , a variação foi de 1,444 Å a 1,467 Å. Para as ligações externas, quando o átomo de carbono tem um caráter sp^2 , como foi o caso de N1-C8, os valores variaram entre 1,384 Å a 1,418 Å (compostos **147b-147f**). Quando o caráter é sp^3 , como para N3-C9, os comprimentos foram mais longos e quase constantes, 1,463 Å a 1,467 Å (compostos **147b-147f**). A única exceção se relaciona ao segundo confórmero de **147b**, o qual mostrou uma variação importante do comprimento quando comparado aos dez confórmeros estudados. Por esta razão, seus valores não foram incluídos nos intervalos acima mencionados. Em geral, os comprimentos de ligação para o derivado **147b**-cf.1 foram comparáveis àqueles para a hidantoína (**146**). Esses valores permitiram pressupor um efeito de ressonância parcial para o anel de cinco membros, incluindo os átomos intracíclicos N1-C2-N3-C4, e os átomos de oxigênios exocíclicos das funções acilas O6, O7 e O9.

Tabela 9: Alguns comprimentos de ligações (unidade de comprimento Å) da hidantoína (**146**) e seus derivados (**147a-f**), após otimização estrutural por DFT.

N ^o átomos	146	147a	147b cf.1	147b cf.2	147c cf.1	147c cf.2	147d cf.1	147d -cf.2	147e cf.1	147e cf.2	147f cf.1	147f cf.2
N1-C2	1,373	1,371	1,378	1,445	1,413	1,402	1,407	1,408	1,411	1,412	1,404	1,413
C2-N3	1,416	1,417	1,412	1,369	1,411	1,401	1,408	1,409	1,402	1,408	1,398	1,407
N3-C4	1,380	1,379	1,382	1,415	1,377	1,388	1,382	1,379	1,385	1,378	1,391	1,382
C4-C5	1,533	1,529	1,523	1,378	1,522	1,517	1,517	1,519	1,514	1,520	1,520	1,522
C5-N1	1,444	1,445	1,454	1,523	1,460	1,459	1,458	1,461	1,463	1,467	1,455	1,461
C2=O6	1,216	1,220	1,224	1,223	1,210	1,218	1,213	1,211	1,216	1,211	1,216	1,210
C4=O7	1,216	1,220	1,220	1,222	1,219	1,217	1,219	1,219	1,218	1,219	1,216	1,218
N1-C8	-	1,462	1,461	1,453	1,413	1,405	1,403	1,402	1,416	1,418	1,384	1,395
N3-C9	-	-	1,463	1,509	1,465	1,466	1,465	1,464	1,465	1,464	1,467	1,467
C5-H10	1,099	1,098	1,101	1,097	1,097	1,096	1,096	1,096	1,097	1,096	1,096	1,097
C5-H11	1,099	1,099	1,098	1,100	1,098	1,096	1,097	1,097	1,096	1,097	1,096	1,097
C8-O12	-	-	-	-	1,214	1,223	1,222	1,211	1,227	1,218	1,217	1,209
C8-C13	-	-	-	-	1,512	1,499	-	-	1,478	1,490	-	-
C8-O13	-	-	-	-	-	-	1,334	1,357	-	-	-	-
O13-C14	-	-	-	-	-	-	1,495	1,492	-	-	-	-
C8-C11	-	-	1,514	1,509	-	-	-	-	-	-	-	-

Estudos teóricos para o enolato da hidantoína e seus derivados também foram realizados para avaliar o efeito do íon K^+ proveniente da base *t*-BuOK. Para todos os enolatos (**147a⁻f⁻**), foram calculados por DFT a otimização da geometria, a distribuição de cargas atômicas parciais e potenciais eletrostáticos.

As variações mais significativas de energia entre cada par de conforméromos foram **147f⁻** ($\Delta E = 7,6$ kcal/mol), **147c⁻** ($\Delta E = 7,2$ kcal/mol) e **147e⁻** ($\Delta E = 5,7$ kcal.mol⁻¹), respectivamente (Figura 27a e 27b). A relação entre **147c⁻** e **147f⁻** apresentou-se invertida. Os conforméromos de **147f⁻** ($\Delta E = 7,5$ kcal/mol) tiveram maior variação energética e não os de **147c⁻** ($\Delta E = 7,1$ kcal/mol). A variação da energia entre os conforméromos de **147b⁻** ($\Delta E = 1,5$ kcal/mol) foi maior do que aquela encontrada anteriormente para a espécie neutra **147b** ($\Delta E = 0,3$ kcal/mol), no entanto, a relação energética global foi praticamente mantida.

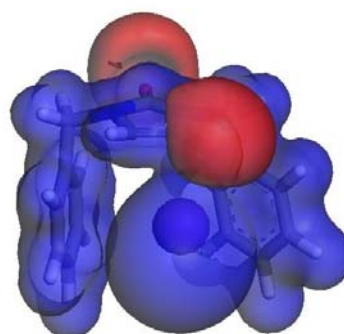
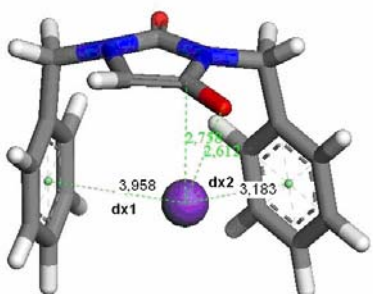


147a⁻

$E = -782174,6594$ kcal/mol

$\mu = 9,78$ D (Debye)

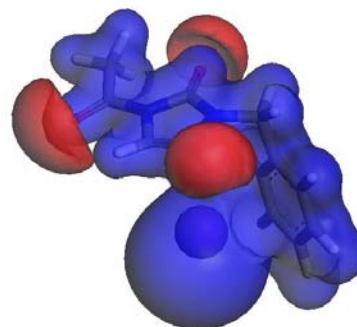
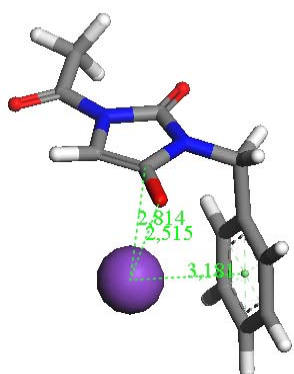
Conformações (cf.1)



147b⁻

$E = -951822,8369$ kcal/mol

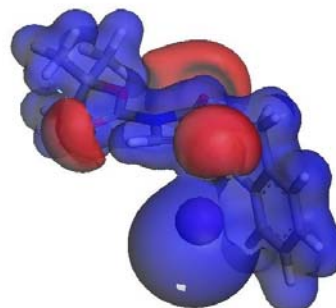
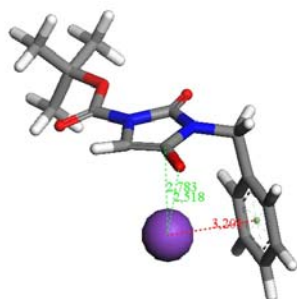
$\mu = 8,61$ D



$\mu = 10,15 D$

147c'

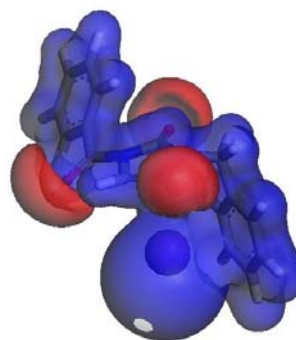
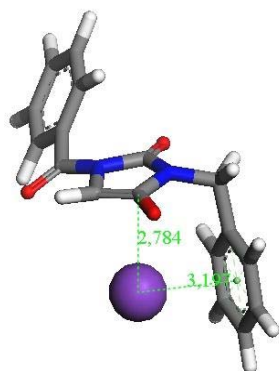
E = -877980,1372 kcal/mol



147d'

E = -999196,2664 kcal/mol

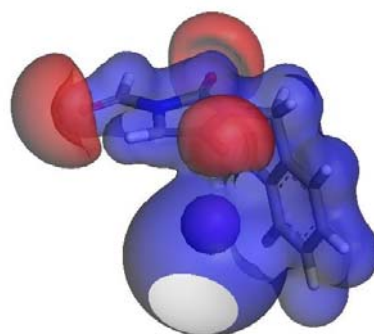
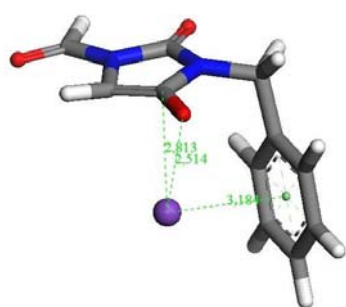
$\mu = 8,95 D$



$\mu = 9,04 D$

147e'

E = -998290,7111 kcal/mol



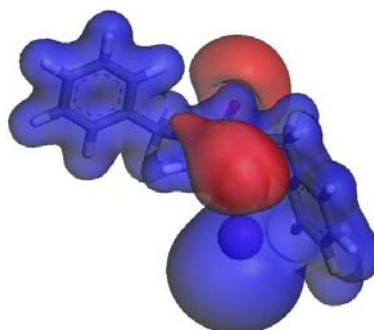
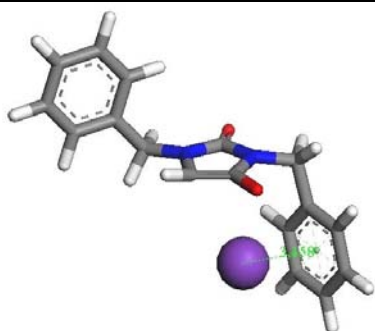
147f

$E = -853309,1792$ kcal/mol

$\mu = 11,22 D$

Figura 27a- Compostos **147a-f** na conformação cf.1 em suas geometrias mais estáveis e seus potenciais eletrostáticos calculados por DFT, a aproximadamente +/- 31,3755 kcal/mol. Contornos positivos, em azul, e negativos, em vermelho.

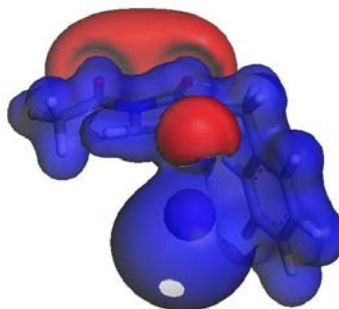
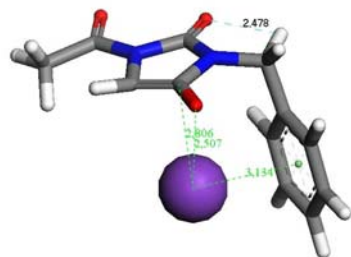
Conformações (cf.2)



147b`

$E = -951821,3773$ kcal/mol

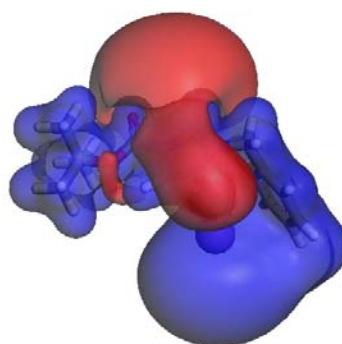
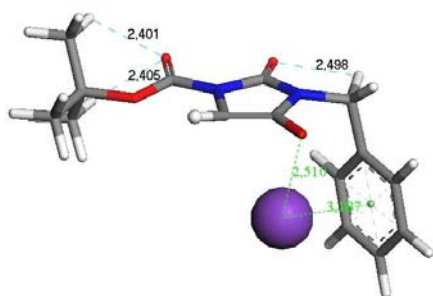
$\mu = 9,61 D$



147c`

$E = -877972,9703$ kcal/mol

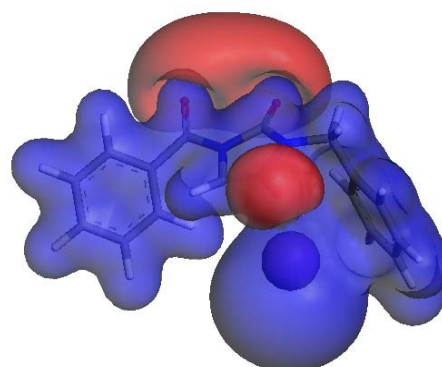
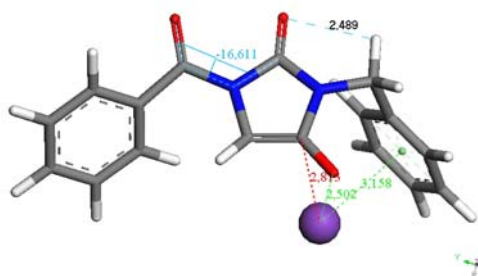
$\mu = 12,39 D$



147d⁻

E = -999194,3882 kcal/mol

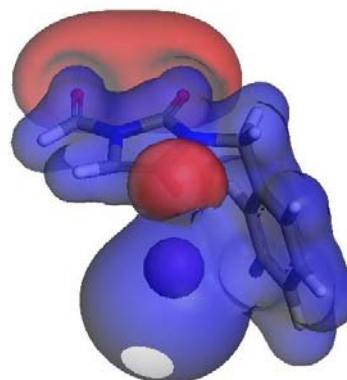
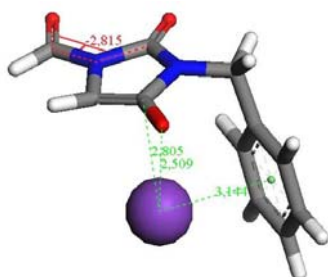
$\mu = 10,97 D$



147e⁻

E = -998285,1143 kcal/mol

$\mu = 12,58 D$



147f⁻

E = -853301,6246 kcal/mol

$\mu = 12,56 D$

Figura 27b- Os compostos **147a-f⁻** na conformação cf.1 representaram as geometrias mais estáveis. Seus potenciais eletrostáticos, calculados por DFT a aproximadamente +/- 33,3755 kcal/mol encontram-se à direita (contornos positivos, em azul, e negativos, em vermelho).

Comparando as nuvens eletrostáticas de **147a`**, **147f`**, **147c`** e **147d`**, com a substituição dos grupos COH, COMe e CO₂t-Bu, percebeu-se o aumento da superfície eletropositiva. No entanto, o corpo central dos potenciais foi praticamente o mesmo para todos os confórmeros. A adição do grupo protetor Boc produziu uma maior densidade da nuvem eletronegativa em **147d`**, que se alongou em torno do oxigênio do grupo acila e fez com que a nuvem negativa envolvendo o oxigênio do grupo acila fosse reduzida, liberando ligeiramente o espaço em torno de H10. Para **147e`** com o grupo benzoíla, os contornos negativos voltaram a ter a mesma intensidade de **147c`** (acetila).e **147f`** (formila). No entanto, devido à estabilização do grupo fenila entre as acilas C2=O6 e C8=O12, o átomo de hidrogênio H10 foi orientado um pouco acima do oxigênio da acila C8=O12, parecendo, assim, poder induzir uma maior seletividade. Nos intermediários **147b`**, o íon potássio se posicionou entre os dois grupos fenilas, mas não em posição equidistante ($dX_1 K^+ = 3,19 \text{ \AA}$ e $dX_2 . K^+ = 3,96 \text{ \AA}$, Figura 17a).

Os dois átomos de nitrogênio (N1, e N3) da hidantoína intermediária **146`** apresentaram cargas negativas variando de -0,364 a -0,417 e -0,395 a -0,421. O átomo de nitrogênio N1, onde os grupos substituintes foram ligados para formar os derivados, foram menos negativos. O oxigênio O6 da acila, negativamente carregado por carga formal -1 e o oxigênio O7, apresentaram importante variação de cargas parciais (entre -0,437 a -0,525, e entre -0,602 e -0,627, respectivamente) (Tabela 10).

Tabela 10- Distribuição parcial das cargas de Mülliken para os intermediários da hidantoína **146`** e de seus derivados **147a-f`** calculados pelo método quântico DFT.

Nº do átomo	146`	147a`	147b` cf1	147b` fcf2	147c` cf1	147c` cf2	147d` cf1	147d` cf2	147e` cf1	147e` cf2	147f` cf1	147f` cf2
N1	-0.376	-0.353	-0.363	-0.367	-0.380	-0.380	-0.406	-0.414	-0.406	-0.417	-0.363	-0.375
C2	0.522	0.512	0.561	0.544	0.562	0.562	0.557	0.561	0.549	0.569	0.561	0.565
N3	-0.395	-0.421	-0.417	-0.420	-0.418	-0.413	-0.414	-0.415	-0.410	-0.416	-0.417	-0.417
C4	0.385	0.345	0.351	0.344	0.347	0.347	0.349	0.352	0.344	0.358	0.351	0.355
C5	-0.236	-0.208	-0.168	-0.183	-0.164	-0.164	-0.173	-0.176	-0.165	-0.195	-0.168	-0.187
O6	-0.503	-0.515	-0.475	-0.525	-0.490	-0.490	-0.462	-0.446	-0.468	-0.441	-0.475	-0.437
O7	-0.627	-0.619	-0.604	-0.621	-0.610	-0.610	-0.612	-0.611	-0.602	-0.608	-0.604	-0.607
C8	-	-	0.326	0.070	0.398	0.398	0.656	0.652	0.422	0.426	0.326	0.340
C9	-	-0.056	-0.062	-0.058	-0.061	-0.062	-0.061	-	-	-0.051	-0.062	-0.061
H10	0.068	0.089	0.118	0.100	0.121	0.121	0.121	0.114	0.118	0.121	0.118	0.101
O12(C=O)	-	-	-0.417	-	-0.432	-0.432	-0.484	-0.436	-0.432	-0.381	-0.417	-0.365
K+		0.801	0.824	0.803	0.821	0.821	0.816	0.813	0.822	0.812	0.824	0.818

O carbono C2 da acila revelou maior carga parcial positiva dentre os carbonos dos derivados (+0,512 a +0,569). Entre os carbonos sp^2 , C4 e C5, os quais receberam a ligação dupla, o primeiro foi positivo, com carga média de 0,351, enquanto o segundo mostrou carga média negativa, -0,184. Comparado à hidantoína **146** carga média (0.068), os derivados apresentaram significativo aumento de carga para o H10, contudo, somente os conformeros de **147f** tiveram variação de cargas relativamente importantes (0,118 e 0,101).

Os comprimentos de ligações são curtos para o anel da hidantoína (Tabela 11). Somente os comprimentos de ligações para N3-C4 são muito mais longos do que em **146** (<1,438 Å e 1,409 Å).

Tabela 11 - Alguns comprimentos de ligação dos enolatos da hidantoína **146** e seus derivados (**147a**-**147f**).

N ^o átomo	146	147a	147b` cf.1	147b` cf.2	147e` cf.1	147e` cf.2	147d` cf.1	147d` cf.2	147f` cf.1	147f` cf.2	147e` cf1	147e` cf.2
N1-C2	1.380	1.375	1.389	1.377	1.413	1.421	1.391	1.417	1.422	1.423	1.417	1.421
C2-N3	1.401	1.401	1.394	1.400	1.385	1.395	1.417	1.393	1.387	1.391	1.383	1.391
N3-C4	1.409	1.434	1.439	1.433	1.444	1.432	1.437	1.435	1.444	1.433	1.449	1.440
C4=C5	1.415	1.397	1.394	1.396	1.386	1.392	1.386	1.390	1.386	1.390	1.388	1.389
C5-N1	1.441	1.435	1.432	1.431	1.432	1.443	1.440	1.443	1.432	1.444	1.426	1.440
C2=O6	1.234	1.240	1.241	1.242	1.234	1.224	1.229	1.226	1.230	1.225	1.231	1.224
C4-O-7	1.278	1.280	1.275	1.281	1.277	1.276	1.277	1.277	1.275	1.276	1.274	1.275
N1-C8	-	-	1.465	1.445	1.401	1.404	1.395	1.395	1.403	1.401	1.381	1.387
N3-C9	-	1.448	1.451	1.448	1.450	1.450	1.451	1.451	1.454	1.450	1.451	1.451
C5-H10	1.091	1.086	1.086	1.085	1.081	1.083	1.082	1.081	1.082	1.084	1.082	1.085
C8=O12	-	-	-	-	1.230	1.223	1.225	1.217	1.234	1.225	1.227	1.218
C5-K+1	2.799	2.781	2.758	2.790	2.814	2.806	2.783	2.814	2.784	2.813	2.813	2.805
O-7-K+	2.492	2.504	2.612	2.496	2.515	2.507	2.518	2.515	2.542	2.502	2.514	2.509
X1-K+	-	3.141	3.183	3.158	3.181	3.134	3.201	3.181	3.197	3.158	3.184	3.144
Hbond Å / °											2.489/ 101.72	

Esses valores obtidos para os comprimentos de ligações permitiram pressupor um efeito de ressonância parcial para o anel de cinco membros, prolongando-se até os substituintes acila em N1.

Por meio desses cálculos foram observados que o grupo acila (Ac, Boc e Bz) ligado em N1 favoreceu a formação do enolato, por apresentar uma carga parcial positiva. Esses grupos acilas favorecem a reação por formarem bons grupos abandonadores na etapa de eliminação para fornecer o produto de condensação aldólica. O derivado 149e foi o que conduziu a um melhor resultado por formar um na etapa de eliminação um bom grupo abandonador. Esses estudos preliminares foram indicativos na definição do derivado que conduziria a

bons resultados sintéticos bem como no esclarecimento para as diversas tentativas sintéticas que não produziram os intermediários desejados. Efetivamente, os subseqüentes experimentos de condensação aldólica cruzada comprovaram que o derivado benzoíla forneceu o melhor rendimento, corroborando, assim, para que se possa fazer uma excelente comunhão entre teoria pura e síntese orgânica, e que esta conjugação de conhecimentos permite um ganho considerável no tempo investido para um pesquisador alcançar seus objetivos.

4.7 – Teste preliminar de toxicidade com *Artemia salina larvae*

Testes biológicos simples empregando *Artemia salina larvae*, desenvolvido por Meyer e colaboradores, têm sido eficiente na detecção de compostos com possíveis atividades antitumorais e pesticidas.^{129,130} Esse ensaio biológico também tem sido usado para detectar substâncias com atividade antioxidante.¹³¹ Por esse método, extratos de plantas brutas e substâncias purificadas foram classificadas como tóxicas quando o valor de DL₅₀ for menor 1000 ppm e não tóxicas quando DL₅₀ for superior a 1000 ppm. Compostos com grau de pureza elevado são considerados tóxicos quando o DL₅₀ for abaixo de 100 ppm (0,1 mg/mL).

Alguns derivados de hidantoína são conhecidos por apresentar um largo espectro de atividades biológicas, tais como antitumoral,¹²⁹ anticonvulsivante, antidiabético, antiviral, inibidor de agregação de plaquetas, herbicidas.^{97,98} Diante do potencial biológico apresentado por esses derivados, o composto **150a Z** (Figura 28) foi submetido ao teste de *Artemia salina larvae* (Tabela 12).

¹²⁹ MarKovac, A.; Rodgers, T. R.; LaMontagne, M. P.; Ash, A. B. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 591.

¹³⁰ Meyer, B. N.; Ferrigni, N. R.; Putnan, J. E.; Jacobsen, L. B.; Nichols, D. E.; McLaughlin, J. L.; *Planta Medica*, **1982**, *45*, 31.

¹³¹ Matthews, R. S.; *Free Radical Biology & Medicine*, **1995**, *18*, 919.

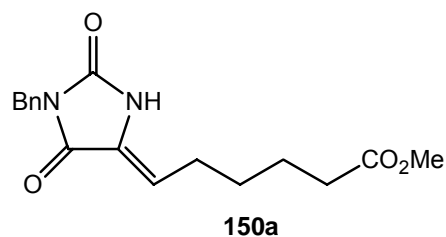


Figura 28 – Composto utilizado no ensaio com *Artemia salina* larvae.

Tabela 12 - Resultados do teste de toxicidade de **150a Z** com *Artemia salina* larvae.

Amostra	DL ₅₀ (ppm)
Composto 150a Z	8,30599
K ₂ Cr ₂ O ₇ (Controle positivo)	26,78727
DMSO + salina (Controle negativo)	inativo

O composto **150a Z** foi tóxico para *Artemia salina*, sendo mais tóxico que o dicromato de potássio. Testes mais específicos, deverão ser feitos para uma melhor avaliação do perfil biológico de **150a**.

5 - Conclusões

- ▶ Os derivados inéditos *N,N*-dialquilados (**147d** e **147e**) foram gerados em bons rendimentos (85% e 90%) com BuLi.
- ▶ Os intermediários com grupos acilas (Ac-**147c**; Boc-**147d**; Bz-**147e**) convergiram em um só produto **150a** (diastereoisômero *Z*) na reação de condensação aldólica cruzada mediada por *t*-BuOK 1 M. O derivado **147e** foi o que apresentou o melhor resultado, fornecendo **150a** em rendimento quantitativo.
- ▶ Estudos teóricos realizados para avaliar a atuação dos derivados da hidantoína **147a-147e** na etapa de condensação aldólica, mostraram a importância dos grupos acilas ligados em *N1* e corroboraram pontualmente os resultados experimentais obtidos nessa reação.
- ▶ Testes com *Artemia salina larvae* sinalizaram a toxicidade e potencial antitumoral do produto de condensação aldólica **150a**, sendo necessário realizar outros ensaios biológicos para traçar seu perfil citotóxico.
- ▶ Reações de adição 1,4 ou conjugadas, envolvendo o tioglicolato de metila (**166**) e os compostos **150a** e **150d**, para produzir os intermediários chaves **151a** e **151d**, ocorreram melhor em condições básicas que ácidas.
- ▶ As adições conjugadas do composto **150a** e **150d** com o tiol **166**, promovidas por Et₃N, resultou em **151a** e **151d**, como uma mistura de isômeros caracterizados por RMN ¹H.
- ▶ Já as reações de **150a** e **150d** com o tiol **166**, realizadas com a base quiral, cinchonina, capaz de induzir a estereoquímica *S* no produto de adição, a diastereosseletividade foi marcante na obtenção de principalmente um isômero de **151a**, favorecido pela presença do grupo Boc, enquanto que para o composto **151d**, uma mistura de isômeros ainda foi presenciada.

- ▶ O controle estereoquímico do alcalóide cinchonina na definição da configuração **S** no produto **151d**, associado a dados espectroscópicos de RMN, possibilitaram inferir que a adição do tiol **166** à ligação dupla de **150d** foi *sin*, resultando, predominantemente, na formação do diastereoisômero **SS**.
- ▶ A análise do espectro de NOEDIFF confirmou o produto *sin*, corroborando com a formação predominante do diastereoisômero **SS**.
- ▶ As tentativas de ciclização intramolecular do intermediário **151d** não foram bem sucedidas. Outros métodos de ciclização intramolecular tais como o de Hoyer e o de Speckamp poderão produzir o anel tetra-hidro-2H-tiofênico. Uma vez obtido esse anel, poderemos preparar a biotina em um menor número de etapas.

6- Perspectivas

Considerando que a metodologia para síntese da biotina (**1**) proposta neste trabalho possa ser concluída, algumas metas e atividades concomitantes serão programadas:

- ▶ Aprofundar inicialmente os estudos das condições experimentais sobre métodos de ciclização intramolecular viáveis para os derivados **151a** e **151d**.

- ▶ Realizar os estudos de ciclização a partir do derivado **151b** propostos na Rota A e Rota B descritos no Esquema 49.

- ▶ Por meio estudos teóricos avaliar a estereoquímica, *S* ou *R*, dos centros assimétricos, gerados na adição 1,4 pelos alcalóides cinchonina e quinina, respectivamente, e que favoreçam a ciclização do anel de cinco membros.

- ▶ Realizar os testes biológicos com outros derivados **150a** e **151d**, uma vez que na literatura muitos derivados de hidantoína apresentam um largo espectro de atividade biológica.

- ▶ Ampliar a aplicação dos intermediários da hidantoína **150a**, **150d**, **151a** e **151d** que podem ser convertidos em aminoácidos sintéticos sob condições adequadas já descritas na literatura.¹⁰⁷

7- Parte Experimental

Os reagentes e solventes P. A. (E. Merck, Aldrich Chemical Co., Fluka, Grupo Química, Vetec, Eciba e Quimex) foram utilizados sem purificação prévia, exceto quando as reações os requeriam purificados.¹³² Nos experimentos que exigiram condições anidras, os solventes foram tratados conforme a literatura¹³¹ e as reações realizadas sob atmosfera de argônio.

Os extratos orgânicos foram secos sobre sulfato de sódio anidro, sendo os solventes removidos no evaporador rotatório. As reações químicas foram acompanhadas por CCD e os produtos foram purificados por cromatografia rápida em coluna seca (*dry-column flash chromatography*)¹³³ e por coluna cromatográfica rápida (*flash column chromatography*)¹³⁴, com sílica gel (230-400 mesh, 60 Å) ou por recristalização.

Os pontos de fusão foram determinados no bloco de Köfler e estão registrados sem correção.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados no espectrômetro BOMEN MB-100 e as frequências vibracionais expressas em cm^{-1} .

O produto de algumas reações foram acompanhados por cromatografia gasosa em um equipamento VARIAN STAR 3400 C_x, utilizando uma coluna capilar *Quadrex* de 30 m e 0,25 mm de diâmetro interno, temperatura do injetor 250 °C e detector 300 °C (Métodos 1 e 2, págs 100e 101). A coluna capilar *Chiral DEX* de 25 m e 0,25 mm de diâmetro interno, temperatura do injetor 250 °C e temperatura do detector 300 °C (Método 3, pág 101) foi usada em alguns casos específicos.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (uni e bidimensionais) foram obtidos no espectrômetro Varian Mercury plus (300 MHz, 7,05 T), com solventes deuterados (CDCl_3 e $\text{DMSO-}d_6$) referenciados ao TMS e aos deutérios de CDCl_3 (δ 77,0) e $\text{DMSO-}d_6$ (δ 39,7), respectivamente. As sondas utilizadas (ATB e SW), 5 mm de diâmetro interno, à temperatura ambiente e com pulso de 45 ° para hidrogênio e carbono. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm e as

¹³² Perin, D. D.; Armego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3th edition, Pergamon Press, New York, 1988.

¹³³ Haewood, L. M. *Aldrichimica Acta* 1985, 18 25.

¹³⁴ Still, W. C., Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.* 1978, 43, 2923.

multiplicidades definidas de modo usual, s (simpleto), d (dupleto), dd (duplo dupleto), t (tripleto), q (quadrupleto), m (multipleto). Alguns FIDS de RMN de ^1H e ^{13}C foram processados no ACD/2D NMR, versão 4.08/21 1999

Os dados cristalográficos foram obtidos no difratômetro Enraf-Nonius Kappa-CCD área-detector pelos professores Gerimário Freitas de Souza (UnB) e Javier Alcides Ellena (UFSCar) pelo raio-x. O difratômetro foi equipado com grafite monocromático, e usada a radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$). Os dados foram corrigidos pela polarização do Lorentz e efeitos de absorção. A estrutura foi resolvida pelo método direto e refinada anisotropicamente, exceto os átomos de hidrogênios. A posição dos átomos de hidrogênio foram calculados e refinados usando um modelo com parâmetros isotópicos térmicos fixos. A estrutura foi resolvida e refinada pelo programa SHELXS.

Métodos cromatográficos

```

METHOD 1
TIME 08:43
REV 001111904
12 JAN 06
INITIAL COLUMN TEMP 180°
INITIAL COL HOLD TIME 2.00
FINAL HOLD TOTAL
PRGM TEMP RATE TIME TIME
1 240 5.0 5.00 19.00
INJECTOR TEMP 250°
DETECTOR TEMP 300°
FID A ATTEN RANGE A/Z
8 11 YES
PRGM TIME 8 11 NO
PLOT SPEED 0.5 CM/MIN
ZERO OFFSET 15 %
PLOT SIGNAL A
TIME TICKS NO
INSTR EVENT CODES YES
USER NUMBER 0-0
PRINT USER NUMBER NO
PRINT REPORT YES
PRINT RUN LOG NO
PRGM TIME SPEED SIG PLOT
1 26.00 0.5 A
INITIAL RELAYS -1
RELAYS TIME STATE
1 0.01 -1
2 0.75 -1
RUN MODE 1 - ANALYSIS
PEAK MEASUREMENT PARAMETER 1 - AREA
LONG REPORT FORMAT NO
RESULT CALCULATION TYPE 1 - AREA %
DIVISOR 1.000000000
AMOUNT STANDARD 1.000000000
MULTIPLIER 1.000000000
RESULT UNITS 8
REPORT UNIDENTIFIED PEAKS YES
UNIDENTIFIED PEAK FACTOR 0.000000000
SAMPLE ID MACROLIDE05
SUBTRACT BLANK BASELINE YES
PEAK REJECT VALUE 10000
SIGNAL TO NOISE RATIO 5
TANGENT PEAK HEIGHT 10
INITIAL PEAK WIDTH 2
EVENT START WIDTH OR
PRGM TYPE TIME END TIME
1 3-SR 0.00 4.00
    
```

Método cromatográfico 1 – Coluna Quadex. Programação: temperatura inicial 180 °C e, tempo inicial 0 mim, temperatura programada de aquecimento 5°C/mim, temperatura final 240 °C.

```

METHOD 2
TIME 12:39
REV 0512051607
06 DEC 05

INITIAL COLUMN TEMP 200°
INITIAL COL HOLD TIME INF

INJECTOR TEMP 250°
DETECTOR TEMP 300°

FID A ATTEN RANGE A/Z
      8 11 YES
PRGM TIME 8 8 11 YES
      1 0.30 8 11 YES
PLOT SPEED 0.3 CM/MIN
ZERO OFFSET 15 %
PLOT SIGNAL A
TIME TICKS YES
INSTR EVENT CODES YES
USER NUMBER 0-0
PRINT USER NUMBER NO
PRINT REPORT YES
PRINT RUN LOG NO
PLOT
PRGM TIME SPEED SIG
      1 45.00 0.3 A
INITIAL RELAYS -1

RELAYS TIME STATE
PRGM TIME STATE
      1 45.00 -1

RUN MODE 1 - ANALYSIS
PEAK MEASUREMENT PARAMETER 1 - AREA
LONG REPORT FORMAT NO
RESULT CALCULATION TYPE 1 - AREA %
DIVISOR 1.000000000
AMOUNT STANDARD 1.000000000
MULTIPLIER 1.000000000
RESULT UNITS 8
REPORT UNIDENTIFIED PEAKS YES
UNIDENTIFIED PEAK FACTOR 0.000000000
SAMPLE ID FEROMONIO
SUBTRACT BLANK BASELINE YES
PEAK REJECT VALUE 10000
SIGNAL TO NOISE RATIO 5
TANGENT PEAK HEIGHT 10
INITIAL PEAK WIDTH 2
EVENT START WIDTH OR
PRGM TYPE TIME END TIME
      1 3-SR 0.00 2.50
  
```

Método cromatográfico 2- Coluna Quadrex . Programação: isoterma a 200°C.

```

METHOD 2
TIME 00:48
REV 0706300649
08 JUL 07

INITIAL COLUMN TEMP 80°
INITIAL COL HOLD TIME 3.00

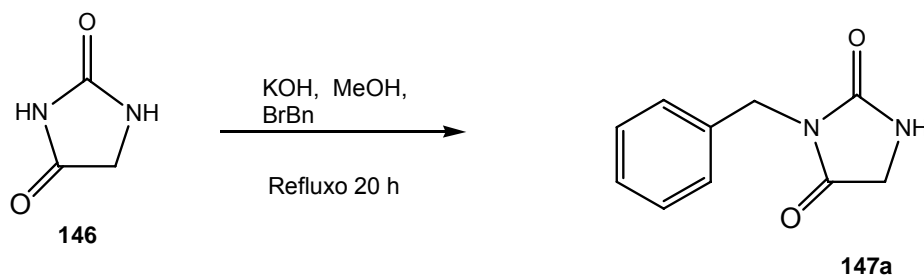
FINAL HOLD TOTAL
TEMP RATE TIME TIME
PRGM 1 120 1.0 10.00 53.00
INJECTOR TEMP 250°
DETECTOR TEMP 300°

FID A ATTEN RANGE A/Z
      2 10 YES
PRGM TIME 2 2 10 NO
      1 25.00 2 10 NO
PLOT SPEED 0.3 CM/MIN
ZERO OFFSET 15 %
PLOT SIGNAL A
TIME TICKS YES
INSTR EVENT CODES YES
USER NUMBER 0-0
PRINT USER NUMBER NO
PRINT REPORT YES
PRINT RUN LOG NO
PLOT
PRGM TIME SPEED SIG
      1 25.00 0.3 A
INITIAL RELAYS -1

RELAYS TIME STATE
PRGM TIME STATE
      1 0.01 -1
      2 0.75 -1

RUN MODE 1 - ANALYSIS
PEAK MEASUREMENT PARAMETER 1 - AREA
LONG REPORT FORMAT NO
RESULT CALCULATION TYPE 1 - AREA %
DIVISOR 1.000000000
AMOUNT STANDARD 1.000000000
MULTIPLIER 1.000000000
RESULT UNITS 8
REPORT UNIDENTIFIED PEAKS YES
UNIDENTIFIED PEAK FACTOR 0.000000000
SAMPLE ID SINTESE
SUBTRACT BLANK BASELINE YES
PEAK REJECT VALUE 10000
SIGNAL TO NOISE RATIO 5
TANGENT PEAK HEIGHT 10
INITIAL PEAK WIDTH 2
EVENT START WIDTH OR
PRGM TYPE TIME END TIME
      1 3-SR 0.00 3.00
  
```

Método cromatográfico 3- Coluna Chiral DEX. Programação: temperatura inicial 80 °C, tempo inicial 0 min, temperatura programada de aquecimento 1 °C/min, temperatura final 120 °C.

7.1 - Preparação do 3-*N*-benzil-hidantoína (147a)

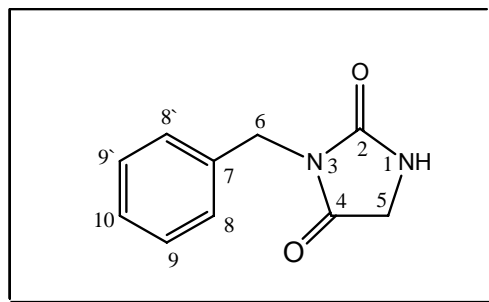
A uma solução de KOH (3,5 g, 55 mmol) em metanol (100 mL) sob agitação magnética vigorosa foi adicionada hidantoína (**146**, 5,0g; 50 mmol). A suspensão foi aquecida e ao iniciar o refluxo, o brometo de benzila (12 mL, 55 mmol) foi gotejado lentamente. Após 48 horas de refluxo, foi adicionada gelo à mistura até formar um sólido branco que foi filtrado a vácuo e em seguida solubilizado em 50 mL de diclorometano e a fase orgânica resultante lavada com salmoura. O sólido amarelo pálido isolado foi purificado por recristalização de acetato de etila e forneceu agulhas brancas (p.f. 135-138 °C; lit. 139-140 °C, benzeno) em rendimento de 60% (5,6g, 29 mmol).

CG - FID

Método 2, coluna Quadrex

 R_t 10,13 minPág 42

7.1.1 - Dados espectroscópicos



Infravermelho (KBr ⁻¹)		Pág. 130
$\nu_{cm^{-1}}$	Grupos	
3242	NH	
1771	C=O ureídica	
1711	C=O	
696 e 731	mono substituição aromática	

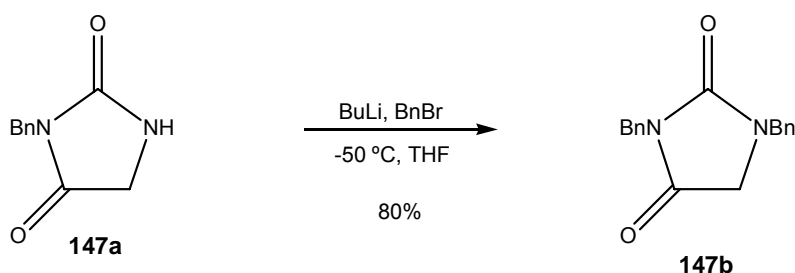
Espectro de RMN ¹ H				Pág. 131
300 MHz CDCl ₃ δ_H (ppm)	100 MHz CDCl ₃ ¹³⁵ δ_H (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes
3,92	3,90	2	simpleto	H ₅
4,64	4,63	2	simpleto	H ₆
6,77	-	1	simpleto largo	NH
7,27-7,39	-	5	multipleto	H ₇ , H _{8 e 8'} , H _{9 e 9'} e H ₁₀

Espectro de RMN ¹³ C		Pág. 132
75 MHz; CDCl ₃ δ_C (ppm)	25 MHz; CDCl ₃ ¹³⁴ δ_C (ppm)	Carbonos correspondentes
42,0	-	C ₆
46,5	46,4	C ₅
127,9	-	Carbonos aromáticos *
128,3	-	
128,6	-	
135,7	-	
158,51	158,3	C ₂
171,2	171,0	C ₄

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio da técnica HMQC.

Espectro de COSY	Pág. 133
Espectro de HMQC	Pág. 134

¹³⁵ Kohn, H.; Cortes, S. J. *Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246.

7.2 - Preparação da 1,3-*N,N*-dibenzil-hidantoína (147b)

A uma solução de 3-benzil-hidantoína (**147a**, 0,950 mg; 5,0 mmol) em 30 mL de THF anidro, preparada em um balão adaptado com septo, foi adicionado butilítio (1,6 M, 3,4 mL, 5,5 mmol) lentamente, a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ (temperatura do banho) e sob atmosfera de argônio. Após 15 minutos, brometo de benzila (0,8 mL; 5,0 mmol) foi gotejado à reação, que, retirado o resfriamento, foi mantida sob agitação à zero graus por 18 horas. À reação foram adicionados 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3x15 mL) e os extratos orgânicos foram reunidos e lavados com salmoura. O sólido amarelado obtido, purificado em coluna *dry flash* (hexano/acetato de etila 10%), que resultou em cristais brancos (p.f. $61\text{-}63\text{ }^\circ\text{C}$, lit.¹⁰⁷ 85%, p.f. $46\text{-}48\text{ }^\circ\text{C}$, DMF) em 90% de rendimento (1,26 g; 4,5 mmol).

CCG - FID

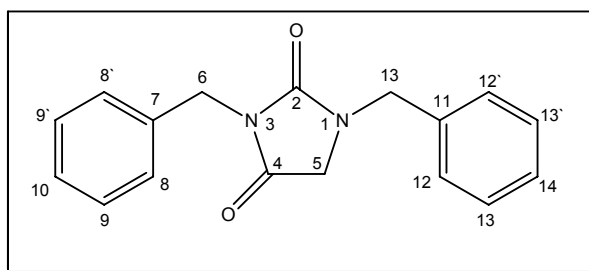
Método 2, coluna Quadrex

 R_t 16,10

Pág 44

7.2.1 - Dados espectroscópicos

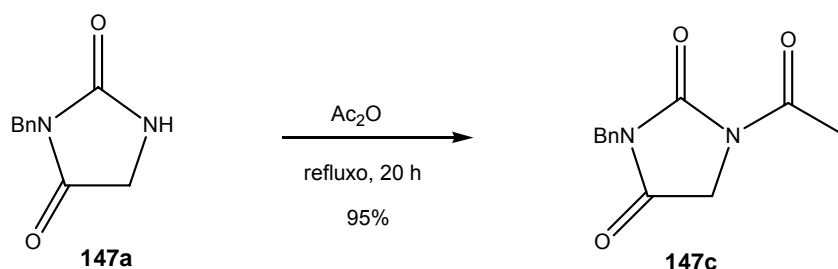
Infravermelho (KBr^{-1})	Pág. 136
ν_{cm}^{-1}	Grupos
1691	C=O amida
1750	C=O ureídica
3064	C=C
1603	C=C aromático



Espectro de RMN ¹ H				Pág. 137
300 MHz; CDCl ₃ δ _H (ppm)	100 MHz; CDCl ₃ ¹⁰⁷ δ _H (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes
3,67	3,68	simpleto	2	H ₅
4,50	4,52	simpleto	2	H ₁₃
4,65	4,66	simpleto	2	H ₆
7,20-7,42	7,20-7,42	multipeto	10	H ₇ , H ₈ e 8', H ₉ e 9' e H ₁₀ H ₁₁ , H ₁₂ e 12', H ₁₃ e 13' e H ₁₄

Espectro de RMN ¹³ C			Pág. 138
75 MHz; CDCl ₃ δ _C (ppm)	25 MHz, CDCl ₃ ¹⁰⁷ δ _C (ppm)	Carbonos correspondentes	
42,4	42,5	C ₆	
46,5	46,6	C ₅	
48,9	48,9	C ₁₃	
127,7	127,8		
128,0	128,0		
128,5	128,5	Carbonos aromáticos C ₈ /C ₈ , C ₉ /C ₉ , C ₁₂ /C ₁₂ , C ₁₃ /C ₁₃ , C ₁₀ e C ₁₄ .	
128,5	128,6		
128,8	128,8		
135,2	135,2	C ₇	
135,9	135,9	C ₁₁	
156,3	156,4	C ₂	
169,3	169,3	C ₄	

7.3 - Preparação da 1-*N*-acetil-3-*N*-benzil-hidantoína (147c)



Uma mistura de 3-benzil-hidantoína (**147a**, 3,8 g; 20,0 mmol) e 44 mL de anidrido acético sob atmosfera de argônio foram refluxados por 20 horas. O excesso de anidrido acético foi evaporado sob pressão reduzida e ao sólido remanescente foram adicionados 20 mL de água destilada, para proceder a extração com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi reunida e lavada com salmoura. O produto foi purificado por cromatografia *dry flash* (hexano/acetato de etila 15%) isolando um sólido branco (p.f. 90-92 °C) em 90% de rendimento (4,1 g; 18 mmol).

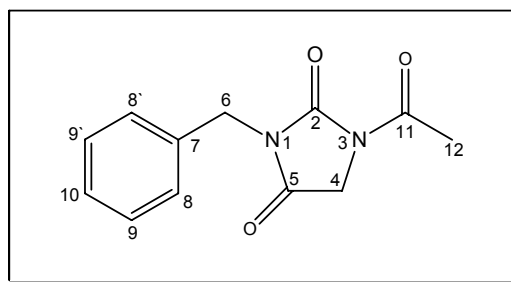
CCG - FID

Método 2 coluna Quadrex

R_t 6,70

Pág 47

7.3.1 - Dados espectroscópicos



Infravermelho (KBr⁻¹)

Pág. 140

$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	Grupos
1729	C=O acila C ₁₃ e C ₄
1786	C=O ureídica
1580	C=C aromático

Espectro de RMN ¹H **Pág. 141**

300 MHz; CDCl₃ δ_H (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes
2,54	Simpleto	3	H ₁₂
4,22	Simpleto	2	H ₅
4,68	Simpleto	2	H ₆
7,27-7,40	Multipleteo	5	H ₇ , H _{8 e 8'} , H _{9 e 9'} e H ₁₀

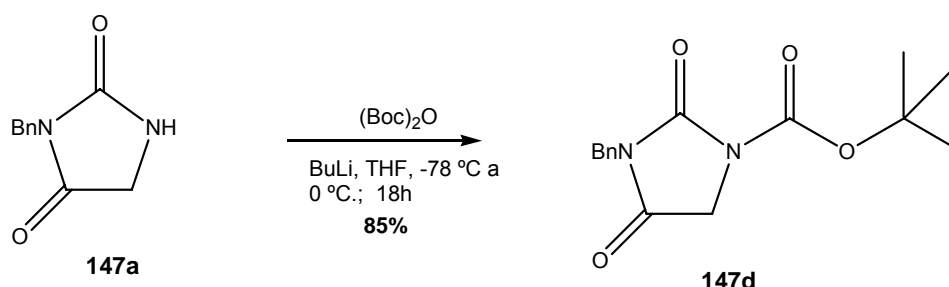
Espectro de RMN ¹³C **Pág. 142**

75 MHz; CDCl₃ δ_C (ppm)	Carbonos correspondentes
23,8	C ₁₂
42,1	C ₆
47,2	C ₅
127,7	
128,2	Carbonos aromáticos* C ₈ /C _{8'} , C ₉ / C _{9'} , C ₁₀
134,3	
134,8	C ₇
153,0	C ₂
167,2	C ₁₁
168,1	C ₄

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio da técnica HMQC.

Espectro de HMQC **Pág. 143**

7.4 - Preparação da 1-N-Boc-3-N-benzil hidantoína (147d)



A uma solução de 3-benzil-hidantoína (**147a**, 0,950 mg; 5,0 mmol) em 30 mL de THF anidro, preparada em um balão adaptado com septo, foi adicionado butil lítio (1,6 M , 3,4 mL, 5,5 mmol) lentamente, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, sob atmosfera de argônio e agitação magnética.. Após 15 minutos, uma solução de Boc_2O (1,2 g; 5,5 mmol) em 5,0 mL de THF foi gotejada à reação, que, retirado o resfriamento, foi mantida sob agitação à zero graus por 18 horas. À reação foram adicionados 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com cloreto de metileno (3x15 mL) e os extratos orgânicos foram reunidos e lavados com salmoura. O sólido amarelado obtido foi purificado por recristalização de acetato de etila/hexano e gerou cristais brancos (p.f. $132\text{-}134\text{ }^\circ\text{C}$) em 85% de rendimento (1,33 g; 4,25 mmol).

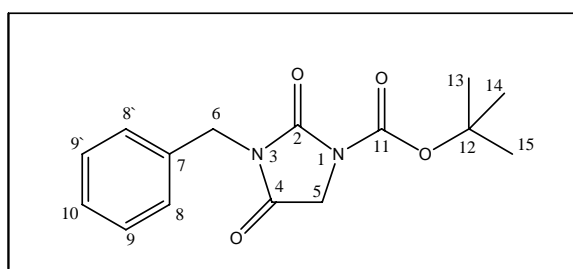
CCG - FID

Método 2 coluna Quadrex

R_t 6,64

Pág 48

7.4.1 - Dados espectroscópicos



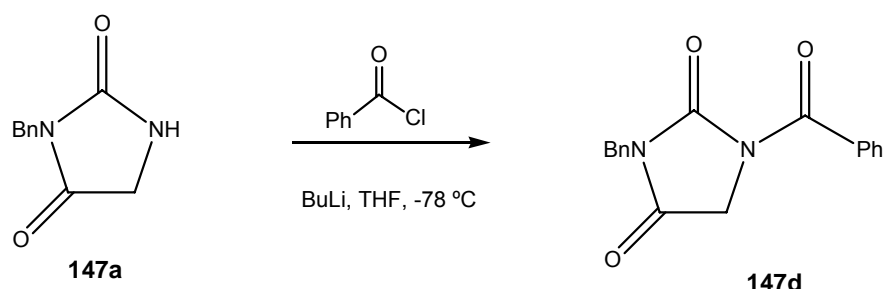
Infravermelho (KBr ⁻¹)		Pág. 145
$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	Grupos	
1729	C=O do grupo Boc (C ₁₃) e amida C ₄	
1794	C=O ureídica	
1580	C=C aromática	

Espectro de RMN ¹ H				Pág. 146
300 MHz; CDCl ₃ δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes	
1,54	simpleto	9	H ₁₃ , H ₁₄ e H ₁₅	
4,21	simpleto	2	H ₅	
4,68	simpleto	2	H ₆	
7,31-7,45	multipeto	5	H ₇ , H _{8 e 8'} , H _{9 e 9'} e H ₁₀	

Espectro de RMN ¹³ C		Pág. 147
75 MHz; CDCl ₃ δ_{C} (ppm)*	Carbonos correspondentes	
27,8	C ₁₃ , C ₁₄ , C ₁₅	
42,6	C ₆	
48,6	C ₅	
84,2	C ₁₁	
128,0		
128,4	Carbonos aromáticos*	
128,8	C ₈ /C _{8'} , C ₉ /C _{9'} , C ₁₀	
135,0	C ₇	
148,1	C ₁₁	
151,8	C ₂	
167,2	C ₄	

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio da técnica HMQC.

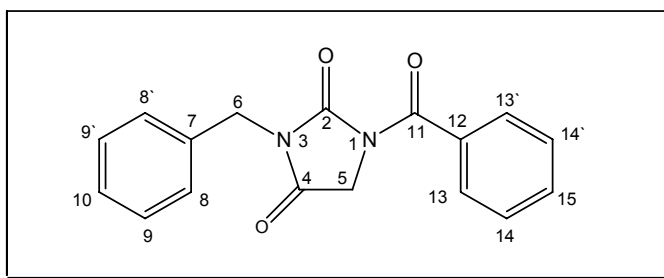
Espectro de HMQC	Pág. 148
------------------	----------

7.5 - Preparação da 1-*N*-benzoil-3-*N*-benzil-hidantoína (147e)

A uma solução de 3-benzil-hidantoína (**147a**, 0,950 mg; 5,0 mmol) em 30 mL de THF anidro, preparada em um balão adaptado com septo, foi adicionado butil lítio (1,6 M, 3,4 mL, 5,5 mmol) lentamente, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e sob atmosfera de argônio e agitação magnética. Após 15 minutos, cloreto de benzoíla (5,0 mmol, 0,70g; 0,8 ml) foi gotejado à reação e, que foi mantida a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas e à zero graus por 18 horas. À reação foram adicionados 10 mL de uma solução saturada de cloreto de amônio e as fases separadas. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3x15 mL) e os extratos orgânicos foram reunidos e lavados com salmoura. O líquido viscoso azulado obtido foi purificado por cromatografia *dry flash* (hexano/ acetato de etila 15%) e forneceu um líquido viscoso amarelo pálido em rendimento de 90% (1,30 g; 4,5 mmol).

7.5.1 - Dados espectroscópicos

Infravermelho (KBr^{-1})	Pág. 150
ν_{cm}^{-1}	Grupos
1681	C=O do grupo benzoíla
1727	C=O amida C_4
1792	C=O ureídica
1583	C=C aromático



Espectro de RMN ¹H **Pág. 151**

300 MHz; CDCl ₃ δ _H (ppm)	Integração	Multiplicidade	Hidrogênios Correspondentes
4,52	simpleto	2	H ₅
4,65	simpleto	2	H ₆
7,2 -7,68	multipeto	10	H ₇ , H ₈ e 8', H ₉ e 9' e H ₁₀ H ₁₂ , H ₁₃ e 13', H ₁₄ e 14' e H ₁₅

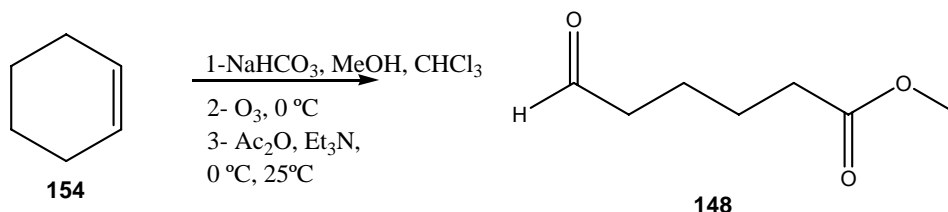
Espectro de RMN ¹³C **Pág. 152**

75 MHz; CDCl ₃ δ _C (ppm)	Carbonos correspondentes
42,8	C ₆
48,2	C ₅
127,7	Aromáticos*
128,2	C ₈ /C _{8'} , C ₉ /C _{9'} , C ₁₀
128,8	C ₁₃ /C _{13'} , C ₁₄ /C _{14'} , C ₁₅
132,3	
133,0	C ₁₂
134,8	C ₇
152,7	C ₁₁
167,5	C ₂
167,8	C ₄

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio da técnica HMBC.

Espectro de HMBC **Pág. 153**

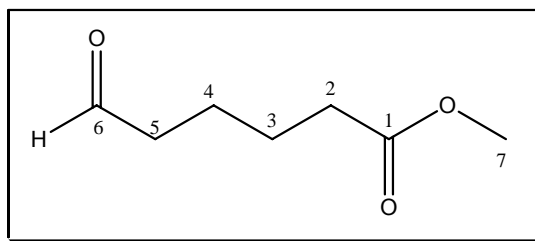
7.6 - Preparação do 6-oxo-hexanoato de metila (148)



A uma mistura de ciclo-hexeno (3,0 mL; 30 mmol), bicarbonato de sódio (0,789 mg), 48 mL de clorofórmio/metanol (5:1), mantida a -10 °C foi borbulhado ozônio. Após três horas, a mistura foi retirada do ozonizador, purgada com argônio e filtrada. À solução obtida foi adicionado benzeno (3 x10 mL) e a mistura de solvente foi evaporada. O resíduo foi diluído em clorofórmio (50 mL) sob condições anidras e sob atmosfera de argônio. À solução resfriada a 0°C foi adicionado lentamente de anidrido acético (8,3 mL) e trietilamina (6,8 mL). Após 30 minutos a 0 °C a mistura agitada à temperatura ambiente por 4 horas, e, em seguida, tratada com solução de ácido clorídrico 10% (15 mL), solução de hidróxido de sódio 10 % (2 x 15 mL) e salmoura. Um líquido ligeiramente amarelado com odor agradável, foi obtido e purificado por coluna filtrante de sílica gel para render um líquido incolor em 75 % (3,26 g; 22,5 mmol).

7.6.1 - Dados espectroscópicos

Infravermelho (KBr ⁻¹)	Pág. 155
$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	Grupos
1737	C=O aldeído e éster
2722 e 2834	CH aldeídico



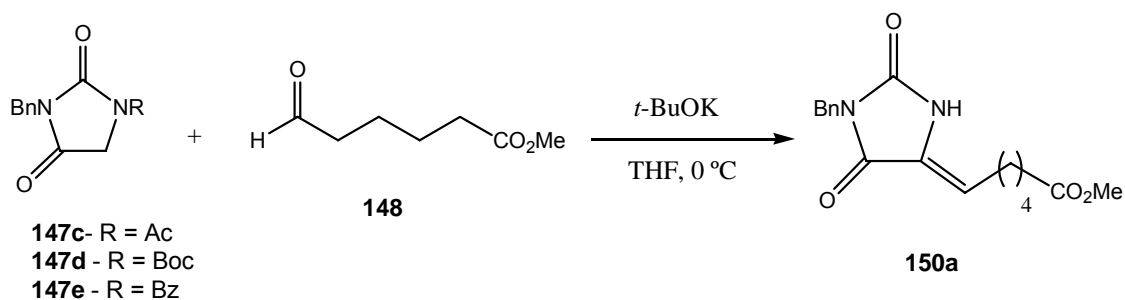
Espectro de RMN ¹ H					Pág. 156
300 MHz, CDCl ₃	CDCl ₃ ¹⁰⁰	Integração	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios Correspondentes
δ_H (ppm)	δ_H (ppm)				
1,62-1,70	1,5-1,7	4	multiplete	-	H ₄ e H ₃
2,31-2,40	2,2-2,4	2	multiplete	-	H ₂
2,42-2,52		2	multiplete	-	H ₅
3,70	3,6	3	simpleto	-	H ₇
9,80	9,7	1	triplete	1,6 2,5 ¹⁰⁰	CHO

Espectro de RMN ¹³ C			Pág. 158
75 MHz; CDCl ₃	CDCl ₃ ¹⁰⁰		Carbonos correspondentes
δ_C (ppm)			
21,1	21,1		C ₃
23,9	24,0		C ₄
33,2	33,2		C ₅
43,0	42,9		C ₂
51,0	51,0		C ₇
173,3	173,1		C ₁
201,8	201,4		C ₆

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio da técnica HMQC.

Espectro de COSY	Pág. 159
Espectro de HMQC	Pág. 160

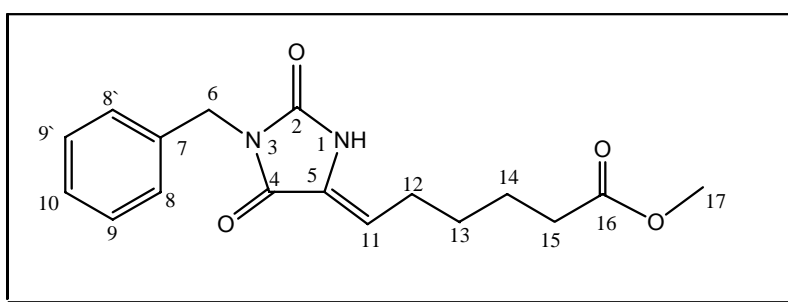
7.7 - Preparação do derivado 150a a partir de 147e



A uma mistura de 1-*N*-benzoi-3-*N* benzil-hidantoina (**147e**; 0,580 mg; 2,0 mmol) e 6-oxo-hexanoato de metila (**148**; 0,317 mg; 2,2 mmol) em 15 mL de THF, mantida sob agitação magnética a 0 °C e atmosfera de argônio, foram adicionados lentamente uma solução de *t*-BuOK em *t*-butanol (1 M; 2,2 mL; 2,0 mmol). Finalizada a adição, a solução amarelada permaneceu a 0 °C por 30 minutos e à temperatura ambiente por 18 horas. O solvente foi evaporado e ao resíduo remanescente foram adicionados 15 mL de água. A fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL) e lavada com salmora (20 mL). O sólido ligeiramente amarelo, purificado por recristalização de acetato de etila e hexano, formou cristais brancos (p. f. 99-102 °C) em rendimento quantitativo (0,629 mg; 2,0 mmol). Nessas condições experimentais, os derivados **147c** e **147d** geraram o produto **150a** em rendimento de 50%.

7.7.1 - Dados espectroscópicos

Infravermelho (KBr ⁻¹)	Pág. 162
ν cm ⁻¹	Grupos
1679	C=O da amida C ₄
1716	C=O de éster
1756	C=O ureídico
1600	C=C aromático



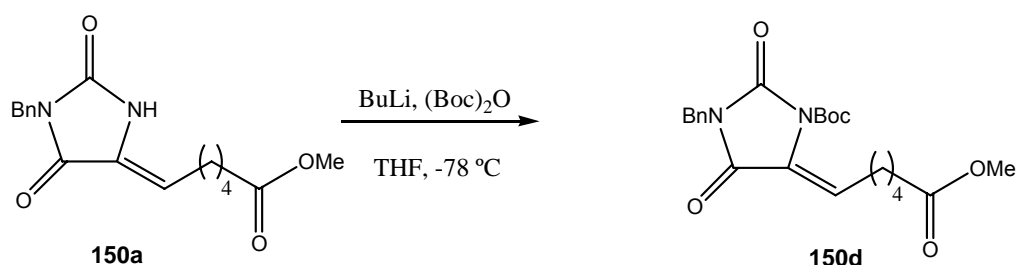
Espectro de RMN ¹ H				Pág. 163
300 MHz, CDCl ₃ δ_H (ppm)	Integração	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios Correspondentes
1,52	2	multiplete	-	H ₁₃
1,68	2	multiplete	-	H ₁₄
2,24	2	quadruplete	7,5	H ₁₂
2,28	2	triplete	7,3	H ₁₅
3,53	3	simpleto		H ₁₇
4,55	2	simpleto		H ₆
5,78	1	triplete	8,0	H ₅
7,25-7,40	5	multiplete		H ₇ , H _{8 e 8'} , H _{9 e 9'} e H ₁₀
9,0	1	simpleto		NH

Espectro de RMN ¹³ C		Pág. 165
74,5 MHz, CDCl ₃ δ _C (ppm)	Carbonos correspondentes	
24,2	C ₁₄	
26,3	C ₁₂	
27,8	C ₁₃	
33,5	C ₁₅	
41,9	C ₆	
51,5	C ₁₇	
115,2	C ₁₁	
127,7		
128,4	Carbonos aromáticos* C ₈ /C _{8'} , C ₉ /C _{9'} , C ₁₀	
128,5		
128,7	C ₅ - olefínico	
135,8	C ₇	
155,5	C ₂	
162,7	C ₄	
173,9	C ₁₆	

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio das técnicas HMQC e HMBC.

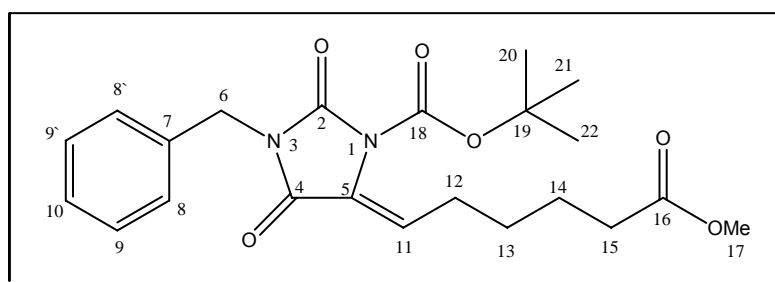
Espectro de COSY	Pág. 166
Espectro de HMQC	Pág. 167
Espectro de HMBC	Pág. 168

7.8 - Preparação do derivado 150d



Uma solução de butil lítio (1,6 M; 0,68 mL; 1,1 mmol) foi adicionada ao composto **150a** (0,316 mg; 1 mmol) em THF (10 mL), a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sob atmosfera inerte. Após 15 minutos, uma solução de Boc_2O (0,240 mg; 1,1 mmol) em 5 mL de THF foi gotejada à reação que foi mantida a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por duas horas e à zero graus por 12 horas. Uma solução de cloreto de amônio saturada (5 mL) foi adicionada à mistura reagente e as fases separadas. A fase orgânica foi diluída em 15 mL de acetato de etila e lavada com salmoura. Um líquido viscoso amarelado purificado por coluna *dry flash* (hexano/acetato 15%) resultou em um líquido incolor (85%; 0,355 g; 0,84 mmol).

7.8.1 - Dados espectroscópicos



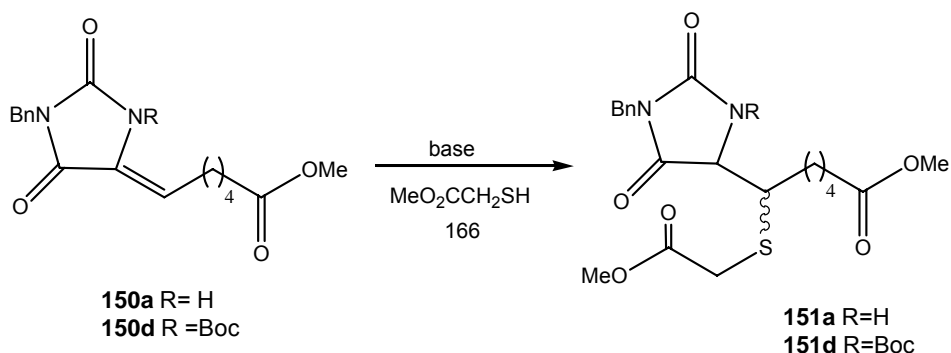
Infravermelho (KBr^{-1})	Pág. 171
$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	Grupos
1587	C=C aromático
1676	C=O imida
1733	C=O Boc e éster
1792	C=O ureídica

Espectro de RMN ¹ H				Pág. 172
300 MHz, CDCl ₃ δ _H (ppm)	Integração	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios Correspondentes
1,50-1,72	4	Multipleteo	-	H ₁₄ e H ₁₃
1,59	9	Simpleto	-	H ₂₀ , H ₂₁ e H ₂₂
2,23-2,35	4	Multipleteo	-	H ₁₅ e H ₁₂
3,65	3	Simpleto		H ₁₇
4,72	2	Simpleto		H ₆
6,23	1	Tripleteo	7,5	H ₁₁
7,28-7,41	5	multipleteo		H ₇ , H _{8 e 8'} , H _{9 e 9'} e H ₁₀

Espectro de RMN ¹³ C		Pág. 174
75,4 MHz, CDCl ₃ δ _C (ppm)	Carbonos correspondentes	
24,4	C ₁₃	
27,6	C ₂₀ ; C ₂₁ , C ₂₂	
27,9	C ₁₄	
33,5	C ₁₅	
42,6	C ₆	
51,35	C ₁₇	
85,1	C ₁₉	
123,6	C ₁₁	
125,4		
127,9	Carbonos aromáticos*	
128,5	C ₈ /C _{8'} , C ₉ /C _{9'} , C ₁₀	
128,7	C ₅	
135,1	C ₇	
147,5	C ₁₈	
150,6	C ₂	
161,6	C ₄	
173,5	C ₁₆	

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio da técnica HMQC.

Espectro de COSY	Pág. 175
Espectro de HMQC	Pág. 176

7.9 - Preparação dos derivados **151a** e **151d**7.9.1 - Método de preparação com Et₃Na) Preparação de **151a**

A uma mistura de Et₃N (0,209 mL; 1,5 mmol) e tioglicolato de metila (**166**, 0,134 mL; 1,5mmol) em 5mL de MeOH (ou CH₂Cl₂) foram adicionados o composto **150a** (0,158 g; 0,5 mmol) à temperatura ambiente. Após 48 horas, CH₂Cl₂ (10 mL) e 5 mL de solução de HCl 10% foram adicionados. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com salmoura (10mL). O líquido viscoso amarelado, purificado por cromatografia líquida rápida (hexano/acetato de etila 30%), foi caracterizado como uma mistura isomérica de **151a** (84%; 0,178 g; 0,42 mmol).

b) Preparação de **151d**

Com as condições descritas acima, na reação com **150d** (0,208 g; 0,5 mmol) foi obtido um líquido castanho escuro que purificado por cromatografia líquida rápida (hexano/acetato de etila 20%), identificado como uma mistura isomérica de **151d** (70%; 0,180g; 0,34 mmol).

7.9.2 - Método de preparação com cinchonina

a) Preparação de **151a**

A uma suspensão de cinchonina (0,147 g; 50 mol%) em 10 mL de CHCl_3 , sob agitação forte à temperatura ambiente, foi adicionado tioglicolato de metila (**166**, 0,09 mL; 1,0 mmol) e, após 15 minutos, uma solução de **150a** (0,316 g; 1,0 mmol) em 5 mL de CHCl_3 foi gotejada. Após 24 horas de agitação, o solvente foi evaporado e ao resíduo foram adicionados 15 mL de acetato de atila e 10 mL de uma solução de HCl 10%. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com salmoura (15 mL). O líquido castanho resultante foi submetido à cromatografia rápida (hexano/acetato de etila 25%) para render **151a** (43%; 0,180 g; 0,42 mmol).

b) Preparação de **151d**

Com as condições descritas acima, na reação com **150d** (0,420 g; 1,0 mmol) ocorrida após 48 horas, foi obtido um líquido castanho que purificado por cromatografia líquida rápida (hexano/acetato de etila 30%), forneceu **151d** (70%; 0,390 g; 0,75 mmol), como um líquido incolor.

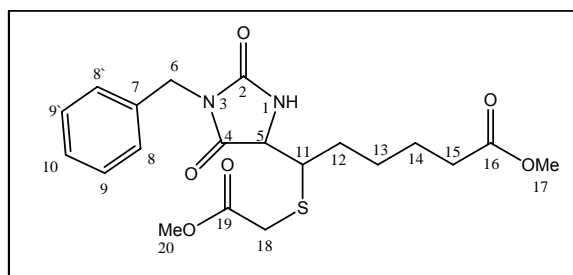
CCG - FID do derivado **151d**

Método 3 coluna quiral DEX

R_t 5,12

Pág 85

7.9.3 - Dados espectroscópicos de 151a



Infravermelho (KBr ⁻¹)		Pág. 178
$\nu_{cm^{-1}}$	Grupos	
1580	C=C aromático	
1773	C=O ureídica	
1715	C=O amida e éster metílico	

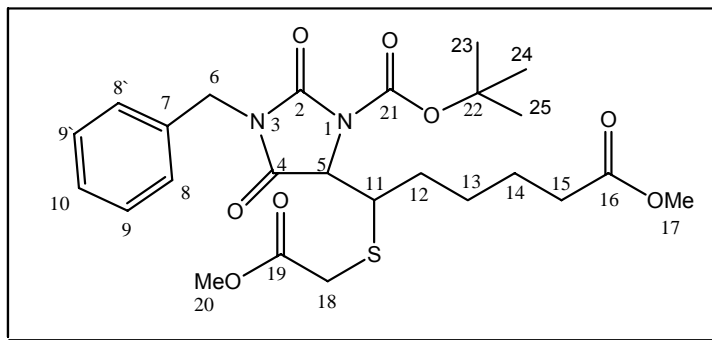
Espectro de RMN ¹ H				Pág. 179
300 MHz, CDCl ₃ δ_H (ppm)	Integração	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios Correspondentes
1,26-1,67	6	multiplete	-	H ₁₄ , H ₁₃ e H ₁₂
2,22 e 2,32	2	tripleto	6,0	H ₁₅
2,84	2	duplete		Mistura de isômeros H ₁₈
3,14-3,38	1	duplete de duplete		H ₁₁
3,66	3	simpleto		H ₁₇
3,72	3	simpleto		H ₂₀
4,21 e 4,35	1	duplete	3,0	H ₅
4,65	2	duplete	6,0	H ₆
7,27-7,40	5	mutiplete	-	H ₇ , H _{8 e 8'} , H _{9 e 9'} e H ₁₀

Espectro de RMN ¹³C	Pág. 181
75,4 MHz, CDCl₃	Carbonos correspondentes
δ_C(ppm)	
24,1	C ₁₃
26,2	C ₁₄
28,4	C ₁₂
33,4	C ₁₅
42,1	C ₆
47,7	C ₁₁
51,4	C ₁₇
55,6	C ₂₀
60,6	
127,6	C ₅
128,2	Carbonos aromáticos
128,4	C ₈ /C _{8'} , C ₉ /C _{9'} , C ₁₀ ,
135,6	-
157,1	C ₇
158,0	C ₂
172,1	C ₄
173,8	C ₁₆
	C ₁₉

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio das técnicas HMQC e HMBC.

Espectro de COSY	Pág. 182
Espectro de HMQC	Pág. 183
Espectro de HMBC	Pág. 184

7.9.4 - Dados espectroscópicos de 151d



Infravermelho (KBr ⁻¹)		Pág. 193
$\nu_{\text{cm}^{-1}}$	Grupos	
1605	C=C aromático	
1814	C=O Boc	
1798	C=O ureídica	
1732	C=O amida C ₄ e éster C ₁₈	

Espectro de RMN ¹ H				Pág. 194
300 MHz, CDCl ₃ δ_{H} (ppm)	Integração	Multiplicidade	J (Hz)	Hidrogênios Correspondentes
1,26-1,17	4	multiplete	-	H ₁₄ e H ₁₃
1,56	9	simpleto	-	H ₂₃ ; H ₂₄ e H ₂₅
1,88	2	quarteto	7,5	H ₁₂
2,35	2	triplete	7,5	H ₁₅
3,09	2	duplo dubleto	15,0	H ₁₈
3,55	1	triplete de duplete	6,0 e 3,0	H ₁₁
3,67	3	simpleto		H ₁₇
3,68	3	simpleto		H ₂₀
4,52	1	duplete	3,0	H ₅
4,68	2	duplo duplete	15,0	H ₆
7,27-7,45	5	multiplete	-	H ₇ , H _{8 e 8'} ; H _{9 e 9'} e H ₁₀

Espectro de RMN ¹³C	Pág. 196
75,4 MHz, CDCl₃	Carbonos correspondentes
δ_C	
24,4	C ₁₃
26,7	C ₁₄
27,9	C ₂₂ , C ₂₃ , C ₂₄
31,9	C ₁₂
33,8	C ₁₅
34,1	C ₁₈
42,7	C ₆
47,1	C ₁₁
51,7	C ₁₇
52,6	C ₂₀
63,2	C ₅
84,8	C ₂₂
128,0	
128,5	Carbonos aromáticos* C ₈ /C _{8'} , C ₉ /C _{9'} , C ₁₀
128,9	
135,0	C ₇
148,3	C ₂₁
151,9	C ₂
168,5	C ₄
170,1	C ₁₆
173,7	C ₁₉

* Os carbonos foram atribuídos com o auxílio das técnicas HMQC e HMBC.

Espectro de COSY	Pág. 197
Espectro d HMQC	Pág. 198
Espectro de HMBC	Pág. 199
Espectro de NOEDIFF	Pág. 200
Espectro de NOESY	Pág. 201

8- Referências bibliográficas

- 1 Penteadó, M. V. C. *Vitaminas: Aspectos nutricionais, bioquímicos, clínicos e analíticos*, Editora Manole, São Paulo, **2003**.
- 2 McMahon, R. J. *Annu. Rev. Nutr.* **2002**, 22, 221.
- 3 Institute of medicine: *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline*, National Academy Press, USA, **1998**.
- 4 Shills, M. E.; Olson, J. A.; Shike, M. *Modern nutrition in health and disease* Vol 1, 8th edition, Williams and Wilkins Ed, New York, **1994**.
- 5 Combs, G. F. *The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health*, Academic Press, New York, **1992**.
- 6 Streit, W. R.; Entcheva, P. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2003**, 61, 21.
- 7 Kögl, F. Tönnis, B. *Z. Physiol. Chem.* **1936**, 43, 242.
- 8 a) du Vigneaud, V.; Hofmann, K.; Melville, D. B. *J. Biol. Chem.* **1941**, 140, 643. b) du Vigneaud, V.; Hofmann, K.; Melville, D. B.; Rachele, J. R. *J. Biol. Chem.* **1941**, 140, 763.
- 9 Melville, D. B.; Hofmann, K.; Hague, E.; du Vigneaud, V. *J. Biol. Chem.* **1942**, 142, 615.
- 10 a) Melville, D. B.; Moyer, A. W.; Hofman. K.; du Vigneaud, V. *J. Biol. Chem.* **1942**, 146, 487. b) du Vigneaud, V.; Melville, D. B.; Folkers, K.; Wolf, D. E.; Mazingo, R.; keresztesy, J C.; Harris, S. A. *J. Biol. Chem.* **1942**, 146, 475.11 Harris, J. A.; Wolf, D. E.; Mazingo, R.; Folkers, K. *Science* **1943**, 97, 447.
- 12 Trotter, J. Hamilton, Y. A. *Biochemistry* **1966**, 5, 713.
- 13 Uskokovic, M. R. *Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol 24, 3a Edição, **1994**.
- 14 a) Begley, T. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 15; b) Nelson, D. L.; Cox, M. M. *Lehninger: Principles of Bbiochemistry*, 4th edition, New York, **2005**.
- 15 Alvarez, D. P.; Solórzano-Vargas, R. S.; Del Rio, A. L. *Arch. Med. Res* **2002**, 33, 439.
- 16 Meléndez, R. R. *La Revista de Investigación Clínica* **2000**, 52, 194.
- 17 Zempleni, J.; Mock. D. *J. Nutr. Biochem.* **1999**, 10,128.
- 18 Dakshinamurti, K. *J. Nutr. Biochem.* **2005**, 16, 419.
- 19 Zempleni, J.; Mendelez, R. R. *J. Nutr. Biochem.* **2003**, 14, 680.
- 20 a) Wizniter, M.; Bangert, B. A. *Pediatr. Neurol.* **2003**, 29, 56; b) Santer, R.; Muhle, H.; Suormala, T.; Baumgartner, E. R.; Duran, M.; Yang, X.; Aoki, Y.; Suzuki, Y.; Stephani, U. *Molecular Genetics and Metabolism* **2003**, 79, 160.
- 21 a) Pinto, A. L. R.; Raymond, M. K.; Bruck, I.; Antoniuk, S. A. *Rev. Saúde Pública*, **1998**, 32,148. b) Wolf, B.; Grier, R. E.; Allen, R.; Goodman, S. I.; Kien, C. L. *Clinica Chimia Acta* **1983**, 131, 273.
- 22 Seymons, K.; De Moor, A.; De Raeve, H.; Lambert, J. *Pediatr. Dermatol.* **2004**, 3, 231.
- 23 Belcher, M. R.; Lichstein, H. C. *J. Bacteriol.* **1949**, 58, 579.
- 24 Safir, S. R.; Bernstein, S.; Baker, B. R.; McEwen, W. L.; Subbarow, Y. *J. Org. Chem.* **1947**, 12, 328.
- 25 <http://piercenet.com/Objects/View.cfm?type=Page&ID=E82B5AE-A192-4548-83BF-9229E3397C6C>, *Avidin-Biotin chemistry–A handbook*, acessado em dezembro de 2007.
- 26 De Clerq, P. J. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1755 e referências citadas.

- 27 Seki, M. *Medicinal Research Reviews* **2006**, 26, 434.
- 28 Wolf, D. E.; Mozingo, R.; Harris, S.A.; Anderson, R.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2101.
- 29 Harris, S. A.; Mozingo, R.; Wolf, D. E.; Wilson, A. N.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2002.
- 30 Baker, B. R.; Querry, M. V.; McEven, W. L.; Bernstein, S.; Safir, S. R.; Dorfman, L.; Subbarow, Y. *J. Org. Chem.* **1947**, 12, 186.
- 31 Safir, S. R.; Bernstein, S.; Baker, B. R.; McEwen, W. L.; Subbarow, Y. *J. Org. Chem.* **1947**, 12, 475.
- 32 Kinoshita, H.; Futagami, M.; Inomata, K.; Kotake, H. *Chem. Lett.* **1983**, 1275.
- 33 Bihovsky, R.; Bodepudi, V. *Tetrahedron* **1990**, 23, 7667.
- 34 Shimizu, T. *Yakugaku Zasshi-Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* **2003**, 123, 43.
- 35 Zav`yalov, S. I.; Kulikova, L. B.; Dorofeeva, O. V.; Ezhova, G. I.; Kravchenko, N. E.; Zavorin, A.G. *Pharmaceutical Chemistry Journal* **2006**, 40, 663.
- 36 Njardarson, J. T.; Rogers, E.; Araki, H.; Batory, L. A.; McInnis, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2768.
- 37 Chen, F. E.; Zhao, J. F.; Xiong, F.J.; Xie, B.; Zhang, P. *Carbohydrate Research* **2007**, 342, 2461.
- 38 Deshmukh, A. R. A.; Kale, A. S. Puranik, V. G. *Synthesis* **2007**, 8, 1159.
- 39 a) Goldberg M. W.; Sternbarch, L. H. *US pat* 2,489,232 **1949**. (CA 45:184, **1951**);
b) Goldberg M. W.; Sternbarch, L. H. *US pat* 2,489,235 **1949**. (CA 45:186a, **1951**);
c) Goldberg M. W.; Sternbarch, L. H. *US pat* 2,489,238 **1949**. (CA 45:186h, **1951**).
- 40 Gerecke, M.; Zimmermann, J. P.; Aschwanden, W. *Helv. Chim. Acta* **1970**, 5, 991.
- 41 Confalone, P. N.; Pizzolato, G.; Uskoković, M. R. *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1005.
- 42 Rossy, Ph.; Vogel, F. G. M.; Hoffmann, W.; Paust, J.; Nürrenbach, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 36, 3493.
- 43 Ohruí, H.; Emoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 32, 2765.
- 44 Ogawa, T.; Kawano, T.; Matsui, M. *Carbohydr. Res.* **1977**, 57, C31.
- 45 Shimidt, R. R.; Maier, M. *Synthesis* **1982**, 747.
- 46 Ravindranathan, T.; Hiremath, S. V.; Reddy, D. R.; Rao, A. V. *Carbohydr. Res.* **1984**, 134, 332.
- 47 Seki, M.; Hatsuda, M.; Yoshida, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6579.
- 48 Seki, M.; Kimura, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1635.
- 49 White, E. H.; Perks, M.; Roswell, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 8, 7423.
- 50 Weinreb, S. M.; Turos, E.; Parvez, M.; Garigipati, R. S. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1116.
- 51 Baggiolini, E. G.; Lee, H. L.; Pizzolato, G.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6460.
- 52 Lee, H. L.; Baggiolini, E. G.; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron* **1987**, 43, 4887.
- 53 Poetsch, E.; Cassut, M. *Chimia* **1987**, 41, 148.
- 54 Corey, E.; Mehrotra, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 57.
- 55 Poetsch, E.; Casutt, M. *US pat.* 4,732,987, **1988**.
- 56 Poetsch, E.; Casutt, M. *US pat* 4,837,402, **1989**.
- 57 De Clercq, P. J.; Deroose, F. D. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 27, 4365.
- 58 De Clercq, P. J.; Deroose, F. D. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2615.
- 59 Chavan, S. P.; Tejwani, R. B.; Ravindranathan, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6197.
- 60 Seki, M.; Hatsuda, M.; Mori, Y.; Yamada, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3269.

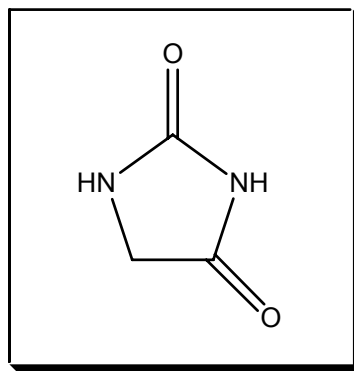
- 61 Seki, M.; Shimizu, T.; Inubushi, K. *Synthesis* **2002**, 3, 361.
- 62 Seki, M.; Kimura, M.; Hatsuda, M.; Yoshida, S.; Shimizu, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8905.
- 63 Chen, F. Yuan, J.; Dai, H.; Kuang, Y.; Chu, Y. *Synthesis* **2003**, 14, 2155.
- 64 Easton, N. R.; Harris, S. A.; Wolf, D. E.; Mazingo, R.; Anderson, R. C.; Arth, G. E.; Heyl, D.; Wilson, A. W.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1756.
- 65 De Clercq, P. J.; Deroose, F. D. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 321.
- 66 Seki, M.; Mori, Y.; Hatsuda, M.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5527.
- 67 Chavan, S. P.; Chittiboyina, A. G.; Ramakrishna, G.; Tejwani, R. B.; Ravindranathan, T.; Kamat, S. K.; Rai, B.; Sivadasan, L.; Balakrishnan, K.; Ramalingam, S.; Deshpande, V. H. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9273.
- 68 Chavan, S. P.; Chittiboyina, A. G.; Ravindranathan, T.; Kamat, S. K.; Kalkote, U. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1901.
- 69 Lavielle, S.; Bory, S.; Moreau, B.; Luche, M. J.; Marquet, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 1558.
- 70 Monteiro, H. *An. Acad. Brasil. Ciênc.* **1980**, 52, 493.
- 71 a) Deshpande, P. B.; Holkar, A. G.; Karale, S. N.; Jafri, W. S.; Das, G. K. *WO pat 041830 A2*, **2004**; b) Deshpande, P. B.; Holkar, A. G.; Karale, S. N.; Jafri, W. S.; Das, G. K. *WO pat 041830 A3*, **2004**.
- 72 Poetsch, E.; Casutt, M.; Spaeckamp, W. N. *US pat. 5,250,699* **1993**.
- 73 Confalone, P. N.; Pizzolo, G.; Confalone D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 1954.
- 74 Confalone, P. N.; Lollar, E. D.; Pizzolato, G.; Uskoković, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 6291.
- 75 Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N.; Hiemstra, H.; Poetsch, E.; Cassut, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2391.
- 76 Confalone, P. N.; Pizzolato, G.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 135.
- 77 a) Cheney, L. C.; *US pat 2,502,422*, **1950**; b) Cheney, L. C. *Chem Abstr.* **1950**, 44, 6440.
- 78 Confalone, P.; Pizzolato, G.; Baggiolini, E. G.; Lollar, D.; Uskokovic, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 5936.
- 79 Chavan, S. P.; Ramakrishna, G.; Gonnade, R. G.; Bhadbhabe, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7307.
- 80 Marx, M. Marti, F.; Reisdorff, J.; Sandmeier, R.; Clark, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6754.
- 81 Eckstein, J.; Koppe, T.; Schwarz, M.; Casutt, M. *US pat. 5,847,152*, **1998**.
- 82 Shimizu, M.; Nishimasa, Y.; Wakabayashi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8873.
- 83 Chen, F.; Huang, Y.; Fu, H.; Cheng, Y.; Zhang, D. Li, Y.; Peng, Z. *Synthesis* **2000**, 14, 2004.
- 84 Chen, F.; Dai, H.; Kuang, Y.; Jia, H. *Tetrahedron Assym.* **2003**, 14, 3667.
- 85 Chen, F.; Jia, H.; Chen, X.; Dai, H.; Xie, B.; Kuang, Y.; Zhao, J. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, 53, 743.
- 86 Easton, N. R.; Harris, S. A.; Wolf, D. E.; Mazingo, R.; Arth, G. E.; Anderson, R. C.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 2096.
- 87 Seki, M.; Shimizu, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5099.
- 88 Harris, S. A.; Easton, N. R.; Heyl, D.; Wilson, A. N.; Folkers, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 1757.
- 89 Whitney, R. A. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 2650.
- 90 Whitney, R. A. *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 1158.
- 91 Morán, R.; Alcázar, V.; Tapia, I. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1057.

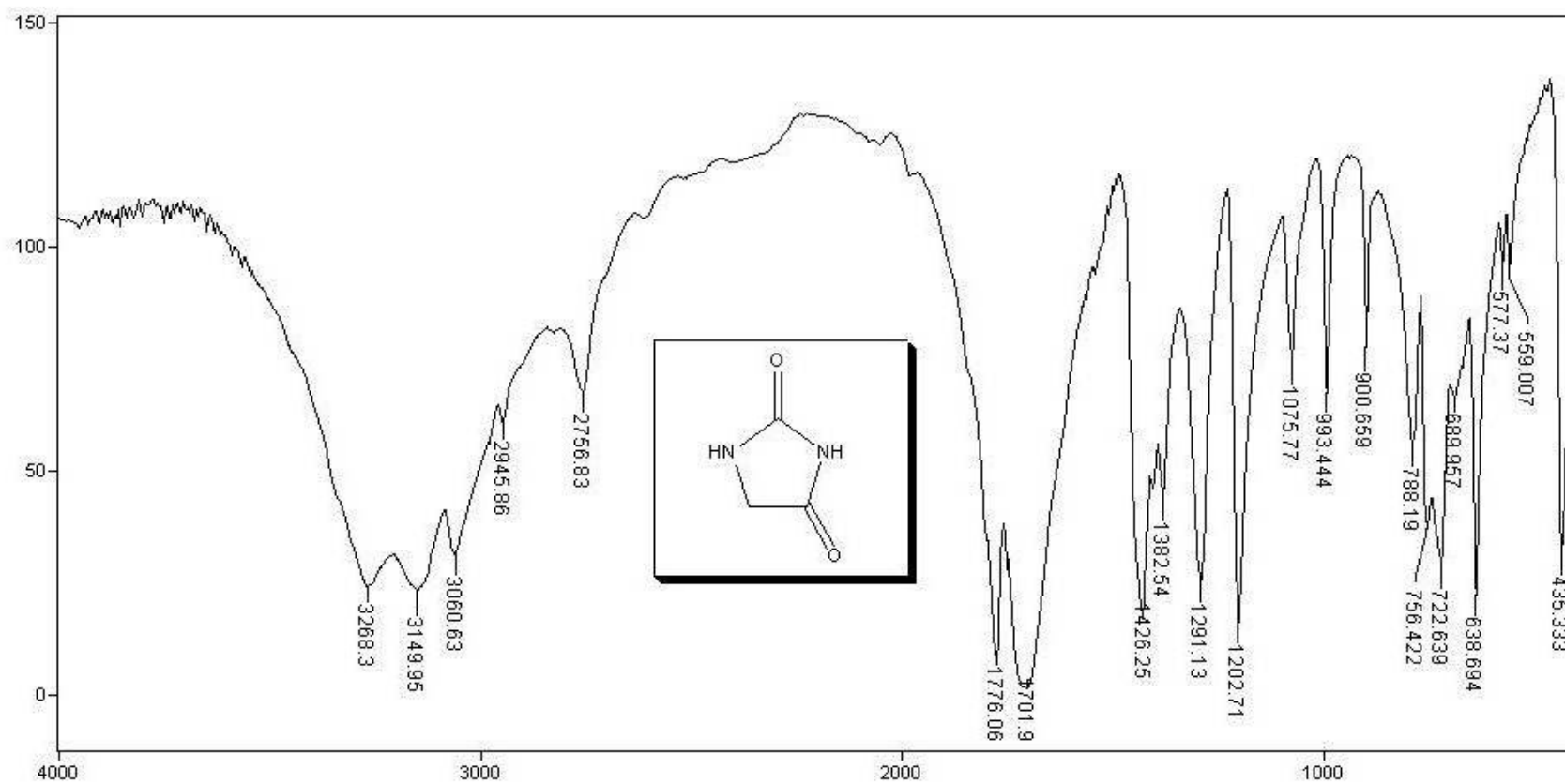
- 92 Poetsch, E.; Casutt, M. *US pat 4,937,351* **1990**.
- 93 Deng, L.; Choi, C.; Tian, S. *Synthesis* **2001**, *11*, 1737.
- 94 Poetsch, E.; Casutt, M. *US pat 4,877,882* **1989**.
- 95 Casutt, M.; Poetsch, E.; Spaeckamp, W. N. *US pat 5,095,118* **1992**.
- 96 Gerecke, M.; Zimmermann, J. P. *Chem Abstract* **75**, **1971**, 98569.
- 97 Lopez, C. A.; Trigo, G. G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, *38*, 177.
- 98 Meusel, M.; Gütschow, M. *Org. Prep. and Proc. Int.* **2004**, *36*, 391.
- 99 a) Mio, S.; Ichinose, R.; Goto, K.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2111; b) Mio, S.; Shiraishi, M.; Sugai, S. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2121.
- 100 a) Claus, R.E.; Schreiber, S. L. *Org. Synth.*, CV 7, 168; b) Shreiber, S. L.; Claus, R. E.; Reagan, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3867.
- 101 Kamimura, A.; Murakami, N.; Yokota, K.; Shirai, M.; Okamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2002** *43*, 7521.
- 102 Heimsra, H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417,
- 103 Greene, T. W.; Wuts, P. G. *Protective group in Organic Synthesis*, 3th ed., Wiley: New York, **1999**.
- 104 a) Finkbeiner, H. *J. Org. Chem* **1965**, *30*, 3414.
- 105 a) Blass, B. E. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9301; b) Blass, B. E.; Burt, T. M.; Lui, S.; Portlock, D. E.; Swing, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2063.
- 106 Gajda, B. E.; Koziara, A.; Zweirzaed, A. *Synthesis*, **1979**, 549.
- 107 Spanu, P.; Ulgeri, F.; Orrù, G.; Crisma, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1047.
- 108 Cremlyn, R.; Jethwa, S.; Joiner, G.; White, D. *Phosphorus and Sulfur* **1988**, *36*, 99.
- 109 Chowdhry, M.; Mingos, D. M.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3495.
- 110 Masahiko, K.; Kunisuka, I. EP pat. 0.606.069 A1, **1994**.
- 111 Albuquerque, J. F. C.; Filho, J. A. R.; Brandão, S. S. F.; Lima, M. C. A.; Ximenes, E. A.; Galdini, S. L.; Ritta, J. R.; Chantegrel, J.; Perrissin, M.; Luu-Due, C. *Farmaco* **1999**, *54*, 77.
- 112 Rossi, M. H.; Zelnik, R. *Arquivos do Instituto de biologia on-line*, **2000**, *67*, São Paulo Disponível http://www.biologico.sp.gov.br/arquivos/V67_1/contribuicao_%20a_quim.html
Consultado em 26 de dezembro de 2007.
- 113 a) Phillips, A. P.; Murphy, J. G. *J. Org. Chem.* **1951**, *70*, 503; b) Bonb H. W. J. *Biol. Chem.* **1948**, *2*, 531; c) Johnson, T. B.; Wernshall, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1915**, *37*, 2133.
- 114 Nakazawa, M.; Takahashi, D.; Onishi, N.; Naito, M.; Izawa, K.; Yokozeki, K.; EP pat. 1 179 599 A3 **2003**.
- 115 Kotera, M.; Renard, A.; Brochier, M. C.; Lhomme, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1831.
- 116 Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Higashi, T.; Miisaki, T.; Itoh, T.; Yamamoto, M.; Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8269.
- 117 Meanwell, N. A.; Roth, H. R.; Smith, E. C. R.; Wedding, D. L.; Wright, J. J. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6897.
- 118 Mayoral, J. A.; Cativeira, C.; Garcia, J. I.; Lafuente, G.; Tahir, R.; Pallares, A. *Journal of Catalysis* **2004**, *226*, 192.
- 119 Hiroshi, Y. U.S. pat. 5,606.071, **1997**.
- 120 Chaudhuri, M. K.; Hussain, S. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2007**, *269*, 214.

- 121 a) Misono, M.; Kengaku, T.; Matsumoto, Y. N., K. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **1998**, *134*, 237. b) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Jafari, A. A. *Synlett*. **2005**, *2*, 299.
- 122 a) Tian, S.K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; Mcdaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621; b) Wynberg, H.; Hiemstra, H. *J. Am. Chem.Soc.* **1981**, *103*, 417.
- 123 a) kamimura, A.; Murakami, N.; Kawahara, F.; Yokota, K.; Omatta, Y.; Matsuura, K.; Oishi, Y.; Morita, R.; Mitsudera, H.; Suzukawa, A. K.; Shirai, M. Okamoto, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9537. b) Kamimura, A.; Murakami, N.; Yokota, K.; Shirai, M.; Okamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7521; c) Kamimura, A.; Kawahara, F.; Omatta, Y.; Murakami, N.; Morita, H. O.; Mitsudera, H.; Shirai, M.; Kakehi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8497.
- 124 Novak, L.; Szantay, P.; Aszodi, C.; Kajtar, M.; *Tetrahedron* **1982**, *38*, 153.
- 125 Da Luz, A. A. M.; *Tese de Mestrado*, Universidade de Brasília, Brasília, **2005**.
- 126 Richard, G.; Herzog, H. M.; Reetz, M. T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7847.
- 127 Hoye T. R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Organic Lett.* **2006**, *23*, 5191.
- 128 Niiya, T.; Jkeda, H.; Yukuma, M. *Cem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 731.
- 129 MarKovac, A; Rodgers, T. R.; LaMontagne, M. P.; Ash, A. B. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*,591.
- 130 Meyer, B. N.; Ferrigni, N. R.; Putnan, J. E.; Jacobsen, L. B.; Nichols, D. E.; McLaughlin, J. L.; *Planta Medica*, **1982**, *45*, 31.
- 131 Matthews, R. S.; *Free Radical Biology & Medicine*, **1995**, *18*, 919.
- 132 Perin, D. D.; Armego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3 th edition, Pergamon Press, New York, **1988**.
- 133 Haewood, L. M. *Aldrichimica Acta* **1985**, *18* 25.
- 134 Still, W. C., Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
- 135 Kohn, H.; Cortes, S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246.

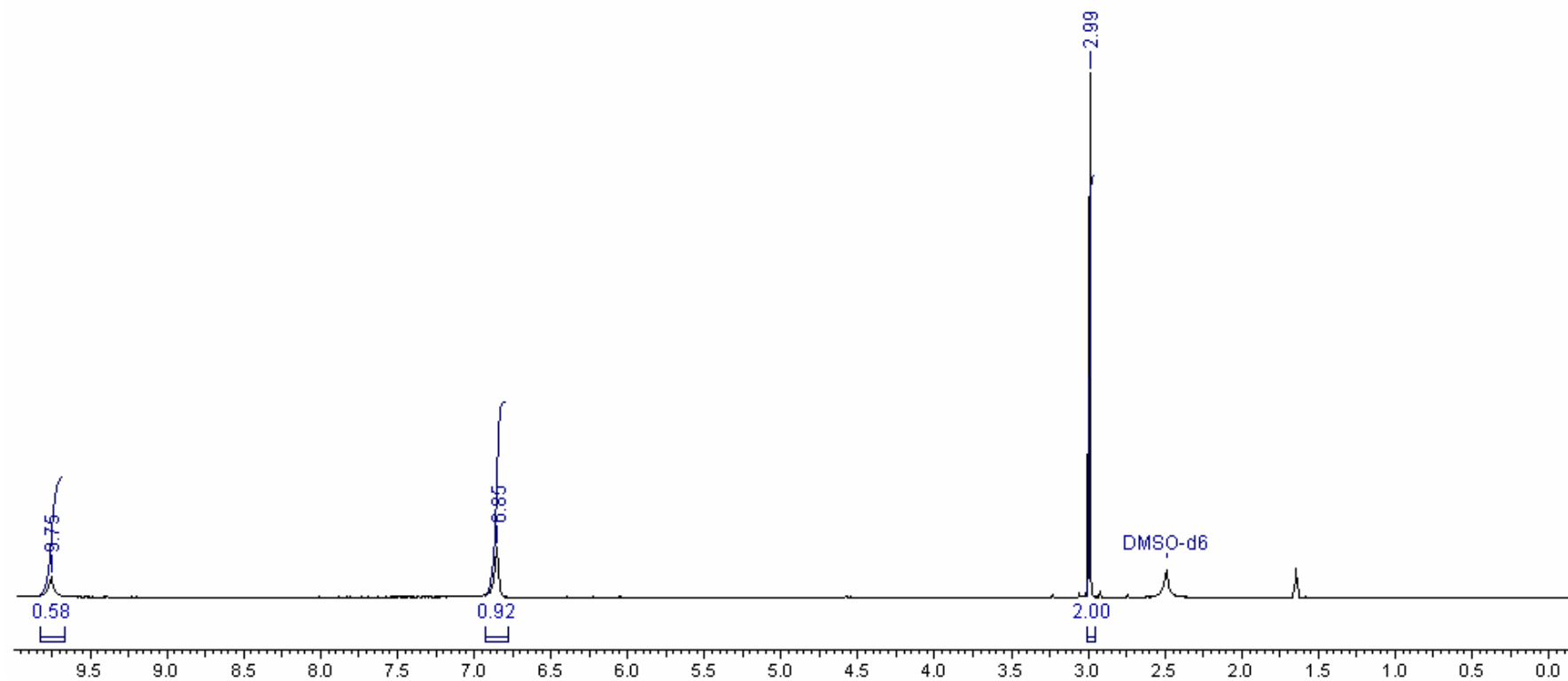
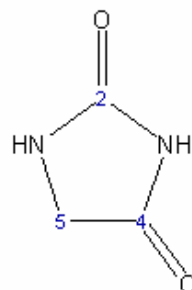
Anexos

Espectros de Infravermelho, RMN ^1H , ^{13}C COSY; HMQC, HMBC ,NOEDIFF e Raio X

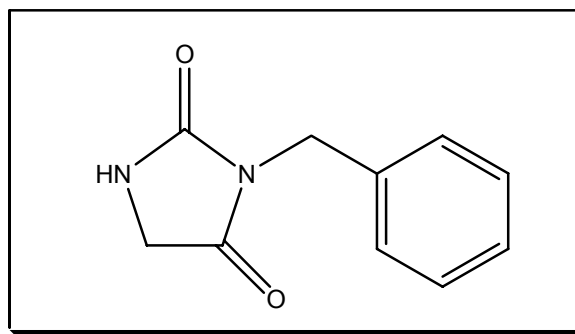


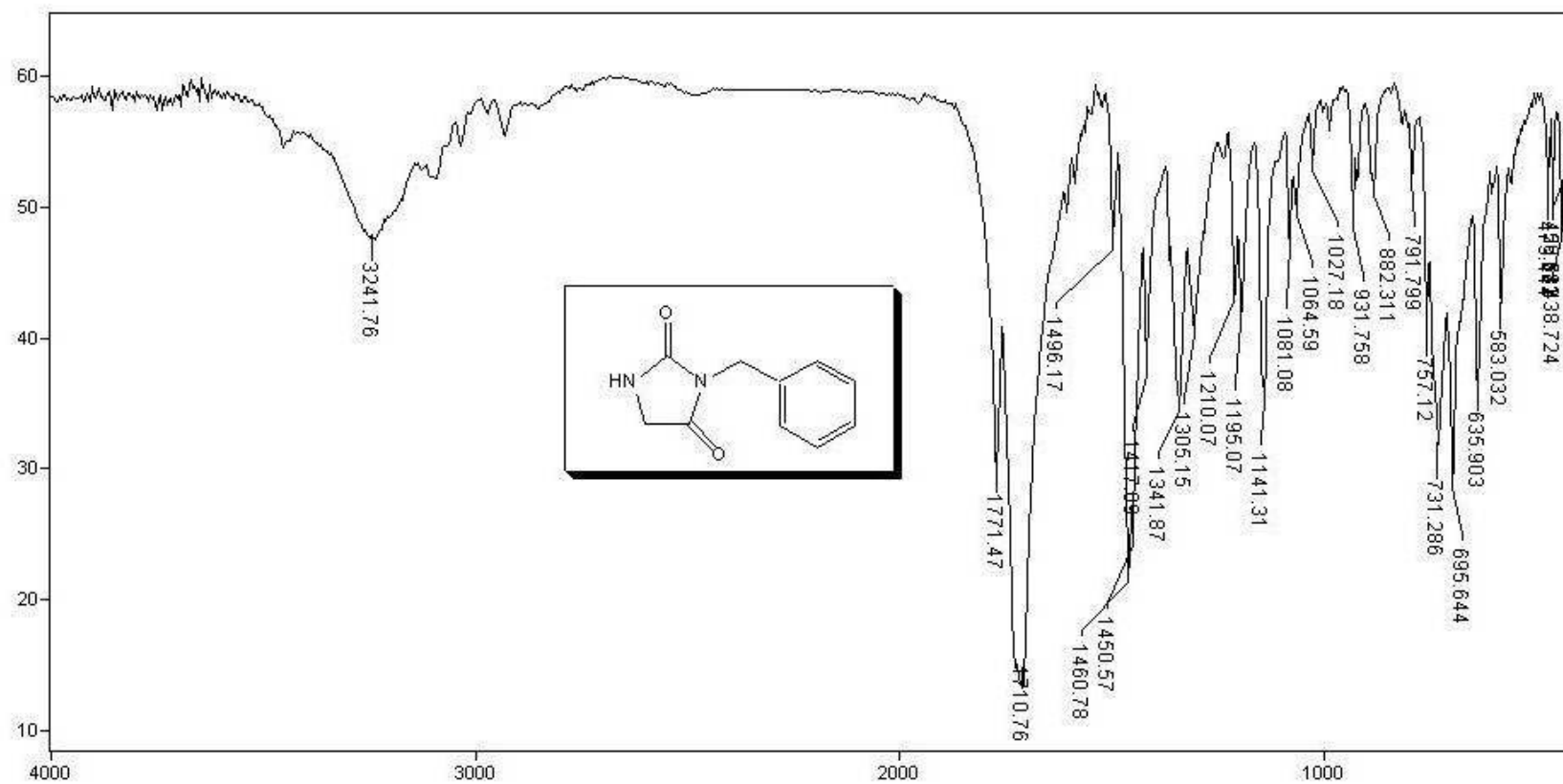


Date Oct 3 2007
Comment 40h-vr334
Acquisition Time (sec) 9.0285
Frequency (MHz) 300.07
Nucleus 1H
Number of Transients 16
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent dmso
Sweep Width (Hz) 3599.71
Temperature (grad C) 3.000



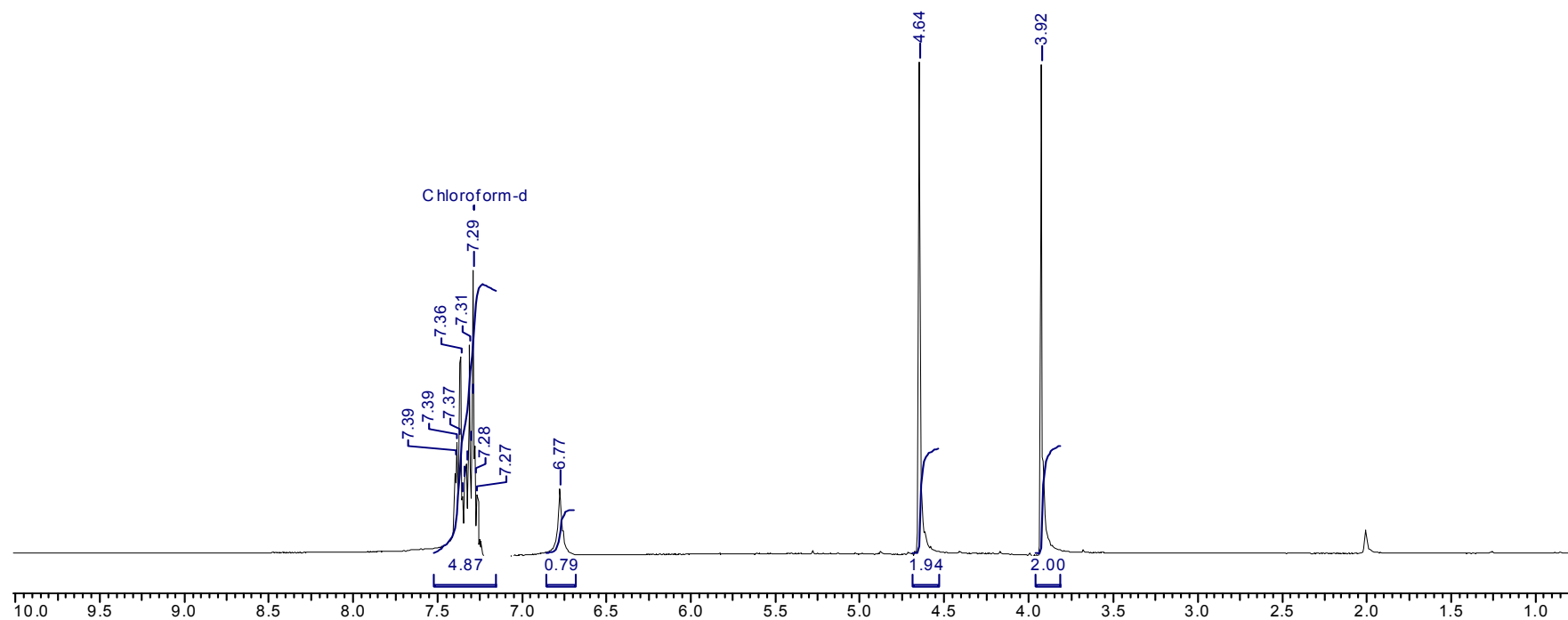
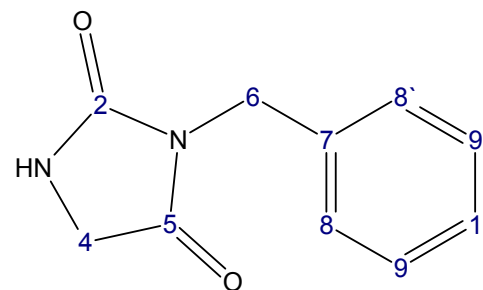
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO, d₆) da hidantoína (146).





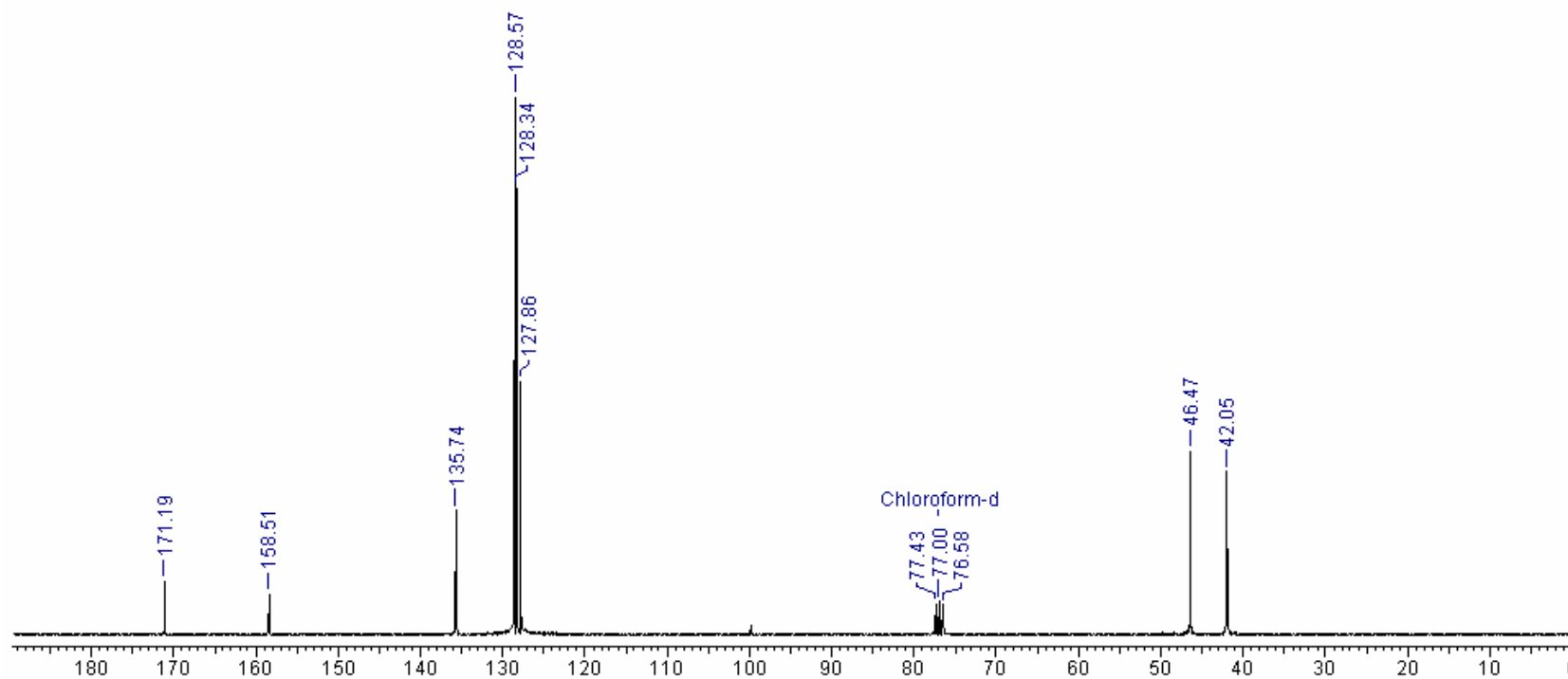
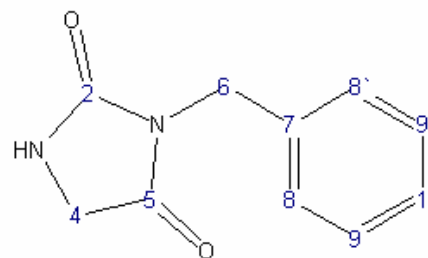
Infravermelho (ν cm⁻¹;KBr) do 3-*N*-benzil-hidantoína (147a).

Date May 25 2004
Comment STANDARD 1H OBSERVE
Frequency (MHz) 300.07
Acquisition Time (sec) 6.2688
Nucleus 1H
Number of Transients 8
Original Points Count 23081
Points Count 32768
Solvent CDCl3
Sweep Width (Hz) 3681.89
Temperature (grad C) 29.000



Espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) do 3-N-benzil-hidantoína (147a).

Date Jul 6 2004
Comment 28cwr40
Acquisition Time (sec) 1.7225
Frequency (MHz) 75.46
Nucleus ^{13}C
Number of Transients 1024
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent CDCl_3
Sweep Width (Hz) 18867.92
Temperature (grad C) 27.000



Espectro de RMN ^{13}C (75,4 MHz; CDCl_3) do 3-N-benzil-hidantoina (147a).

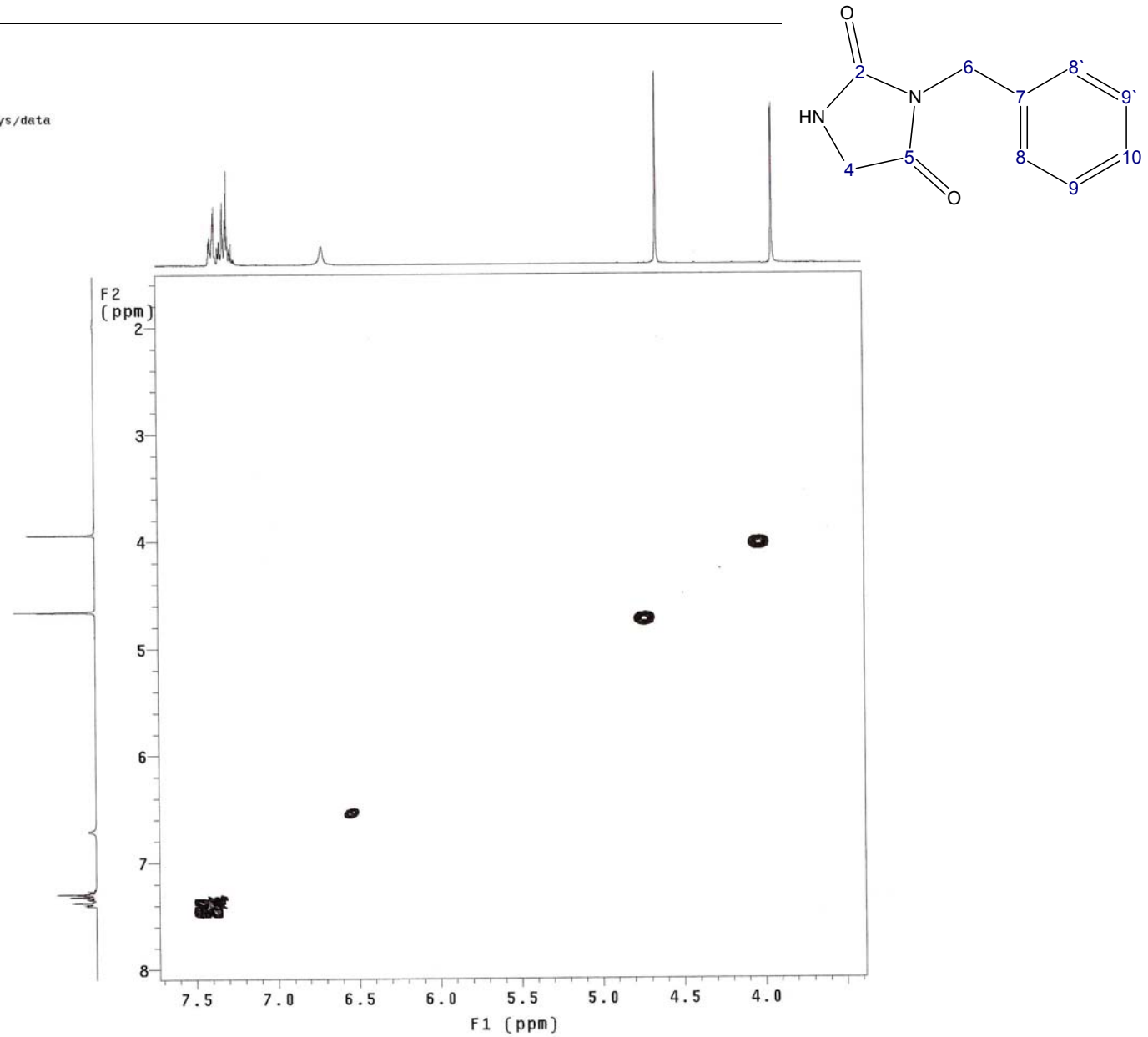
28hwr40

Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:

Pulse Sequence: gCOSY

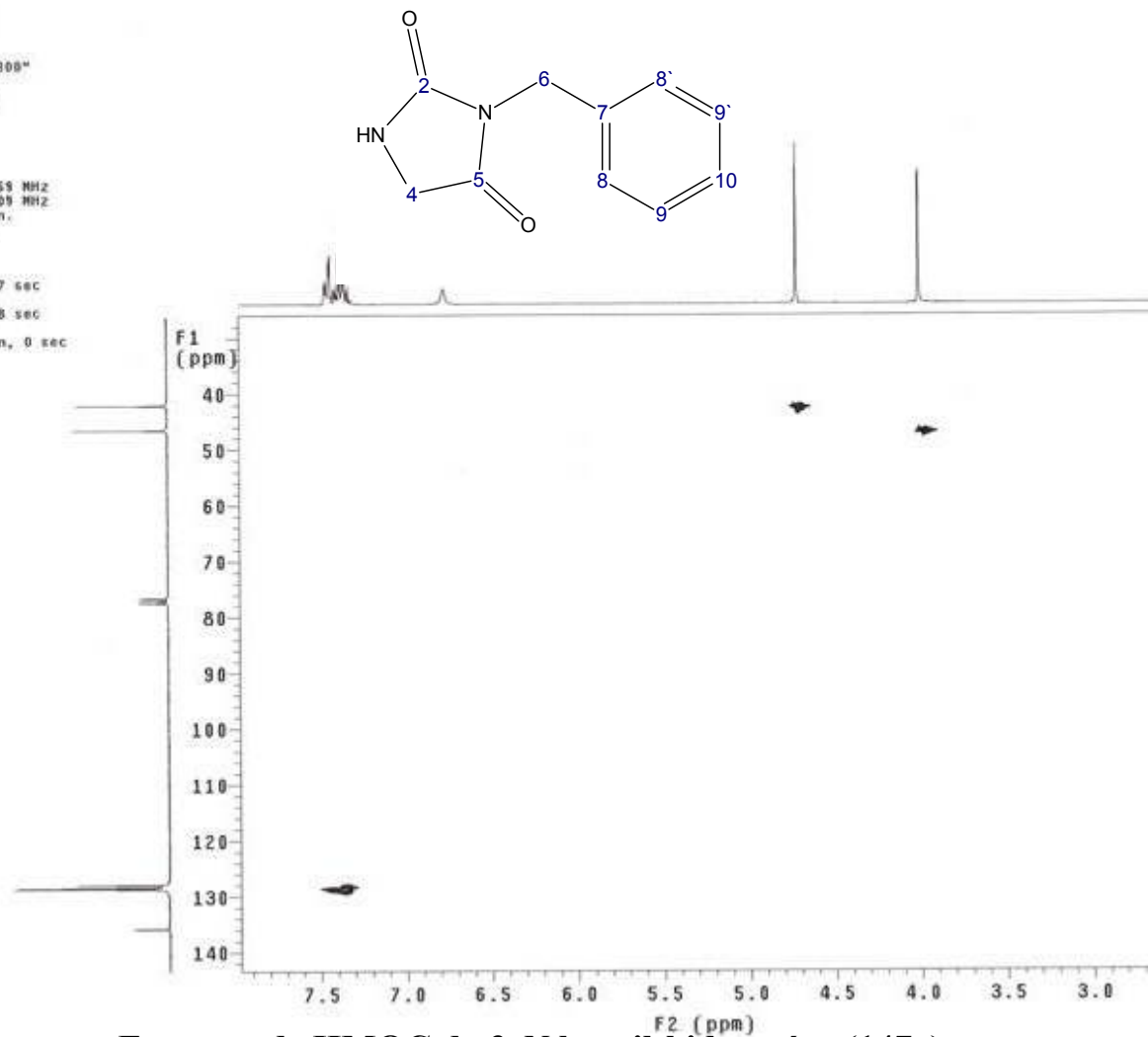
Solvent: CDC13
Ambient temperature
File: 15gcosywr40a
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.189 sec
Width 2710.0 Hz
2D Width 2710.0 Hz
16 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 300.0657169 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.095 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.047 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 43 min, 37 sec

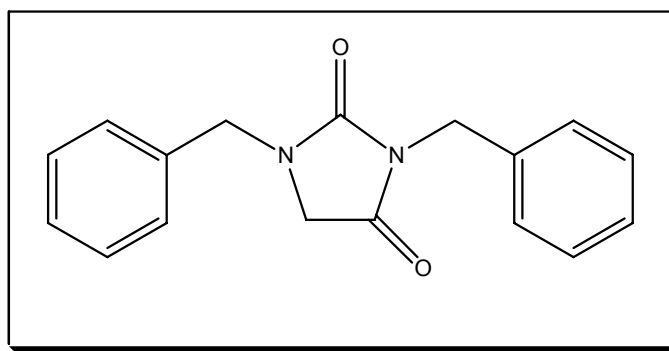


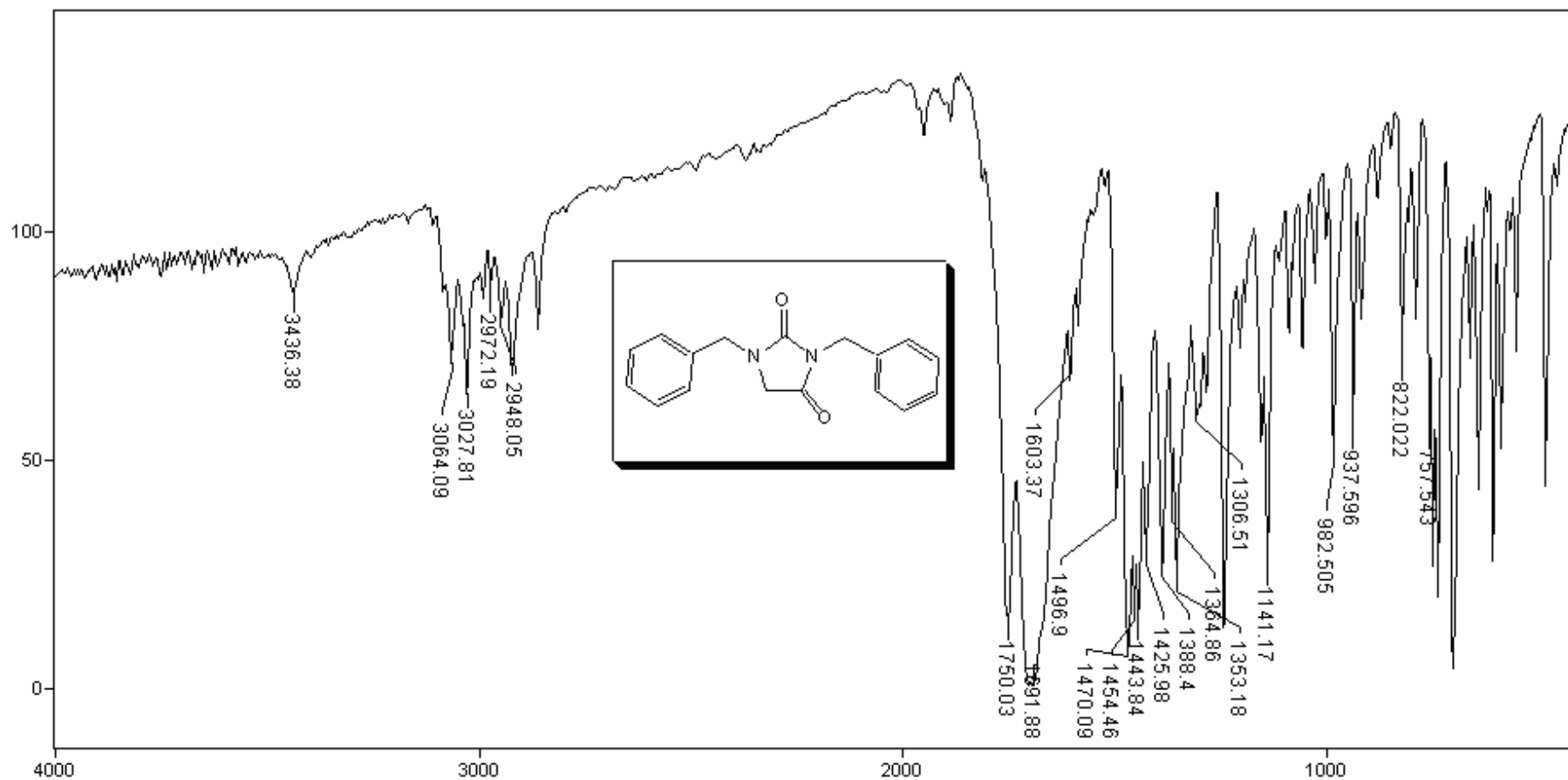
Espectro de COSY do 3-N-benzil-hidantoína (147a).

20gHMOCvr40
Archive directory: /export/home/vmr1/vmr/sys/data
Sample directory:
File: PROTON
Pulse Sequence: gHMOC
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
Mercury-300B5 "mercury300"
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.189 sec
Width 2710.0 Hz
2D Width 12820.5 Hz
80 repetitions
2 x 256 increments
OBSERVE H1, 300.0657169 MHz
DECOUPLE C13, 75.4572309 MHz
Low power 1023 dB atten.
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.087 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.018 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 14 hr, 42 min, 0 sec



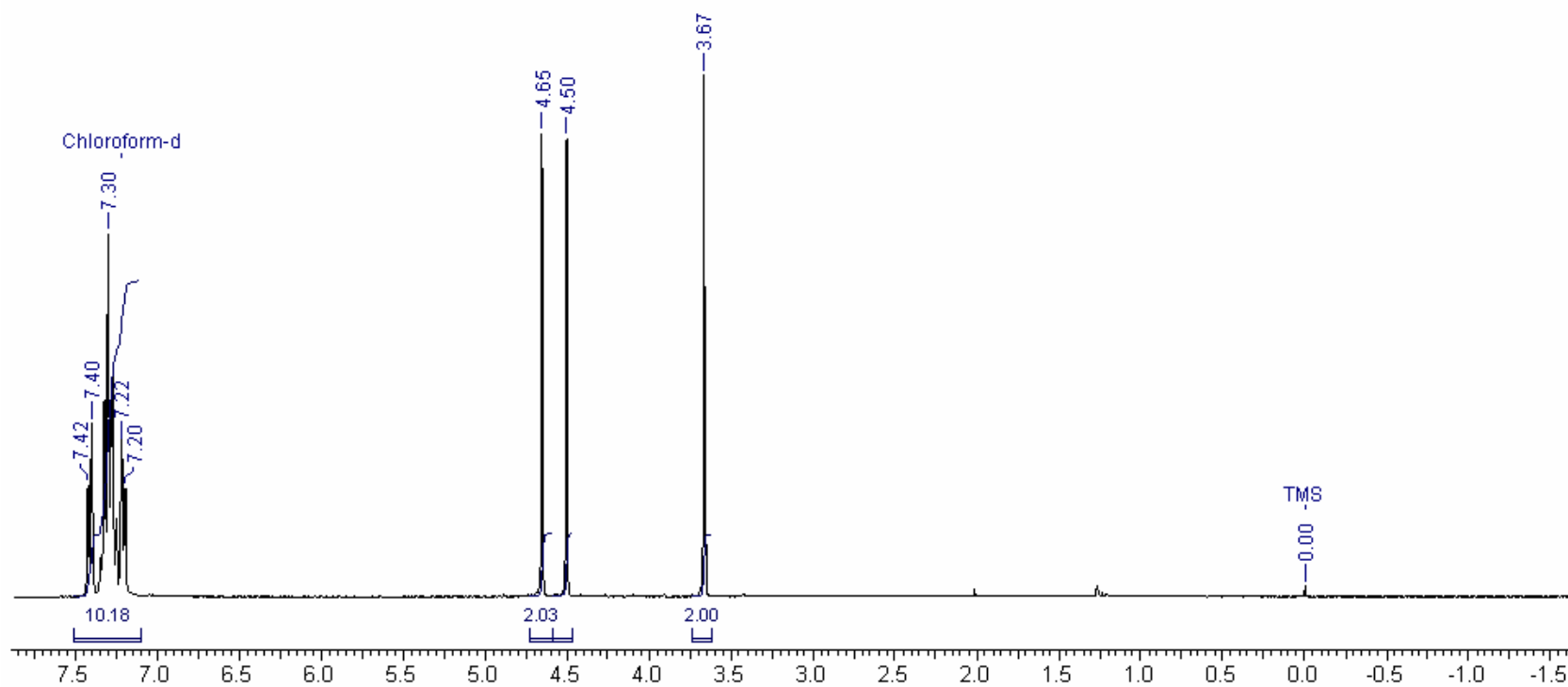
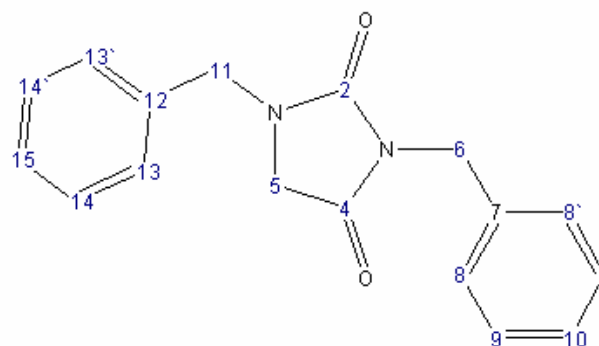
Espectro de HMOC do 3-N-benzil-hidantoína (147a).





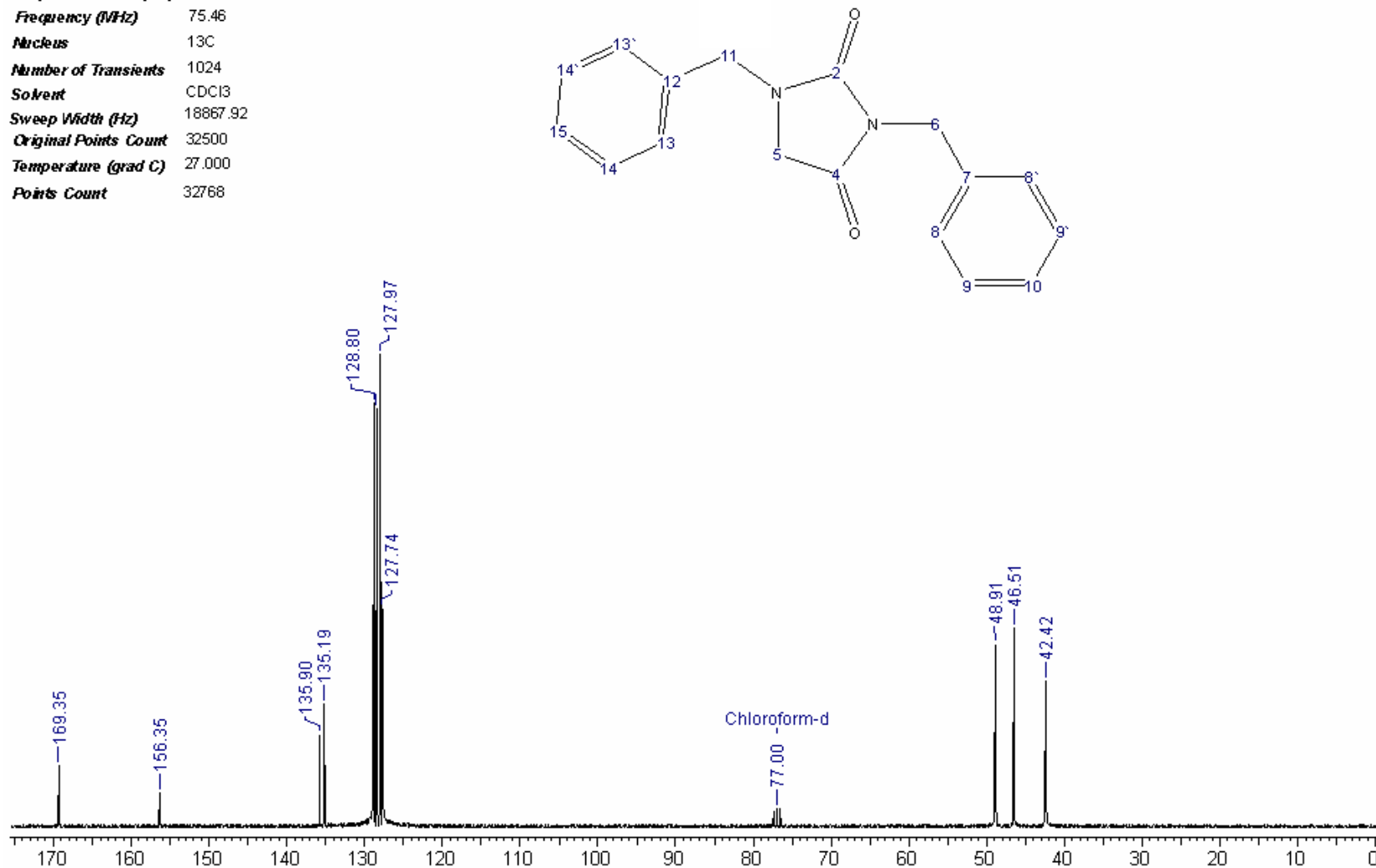
Infravermelho (ν cm⁻¹; KBr) do 1,3-*N,N*-dibenzil-hidantoína (147b).

Date Oct 21 2004
Comment 43hr30a
Acquisition Time (sec) 6.5000
Nucleus 1H
Number of Transients 16
Temperature (grad C) 29.000
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent CDCl3
Frequency (MHz) 300.07
Sweep Width (Hz) 5000.00

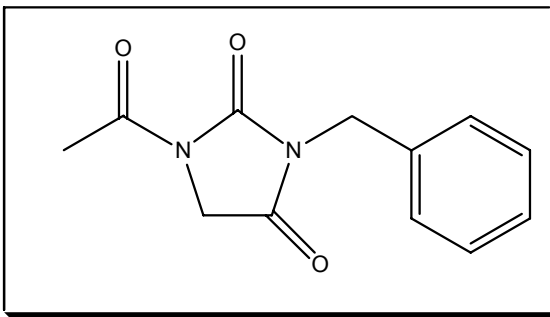


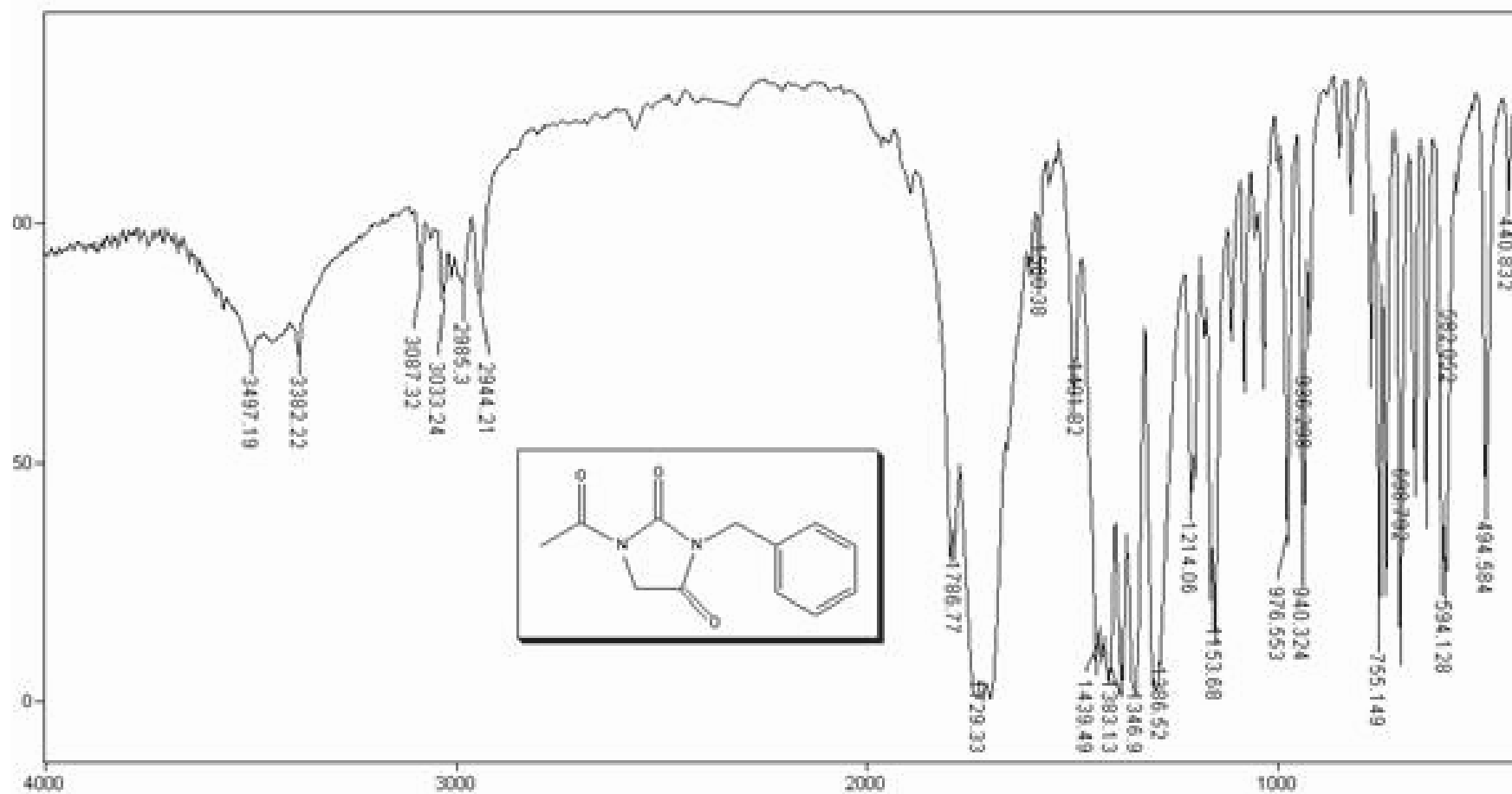
Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) do 1,3-*N,N*-dibenzil-hidantoína (147b).

Date Oct 21 2004
Comment 43cwr47
Acquisition Time (sec) 1.7225
Frequency (MHz) 75.46
Nucleus ^{13}C
Number of Transients 1024
Solvent CDCl_3
Sweep Width (Hz) 18867.92
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 27.000
Points Count 32768



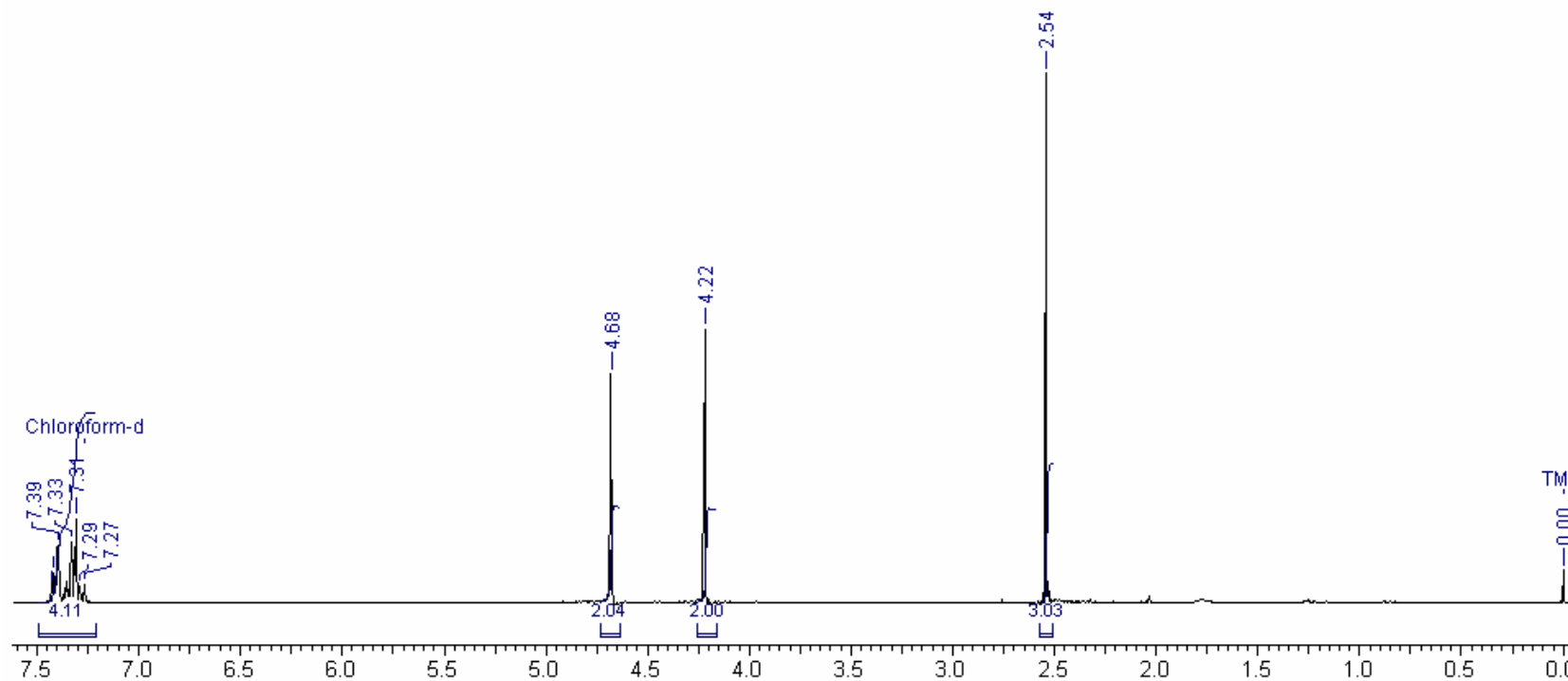
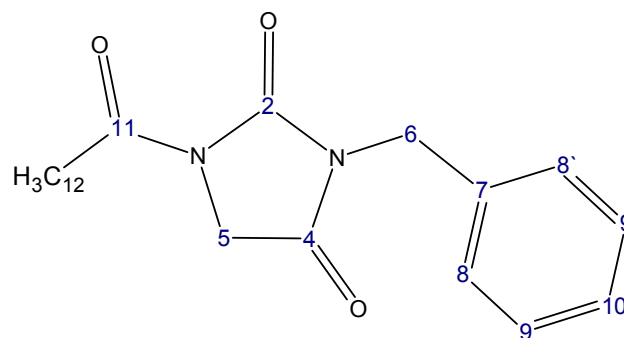
Espectro de RMN ^{13}C (75,4 MHz; CDCl_3) do 1,3-N,N-dibenzil-hidantoína (147b).





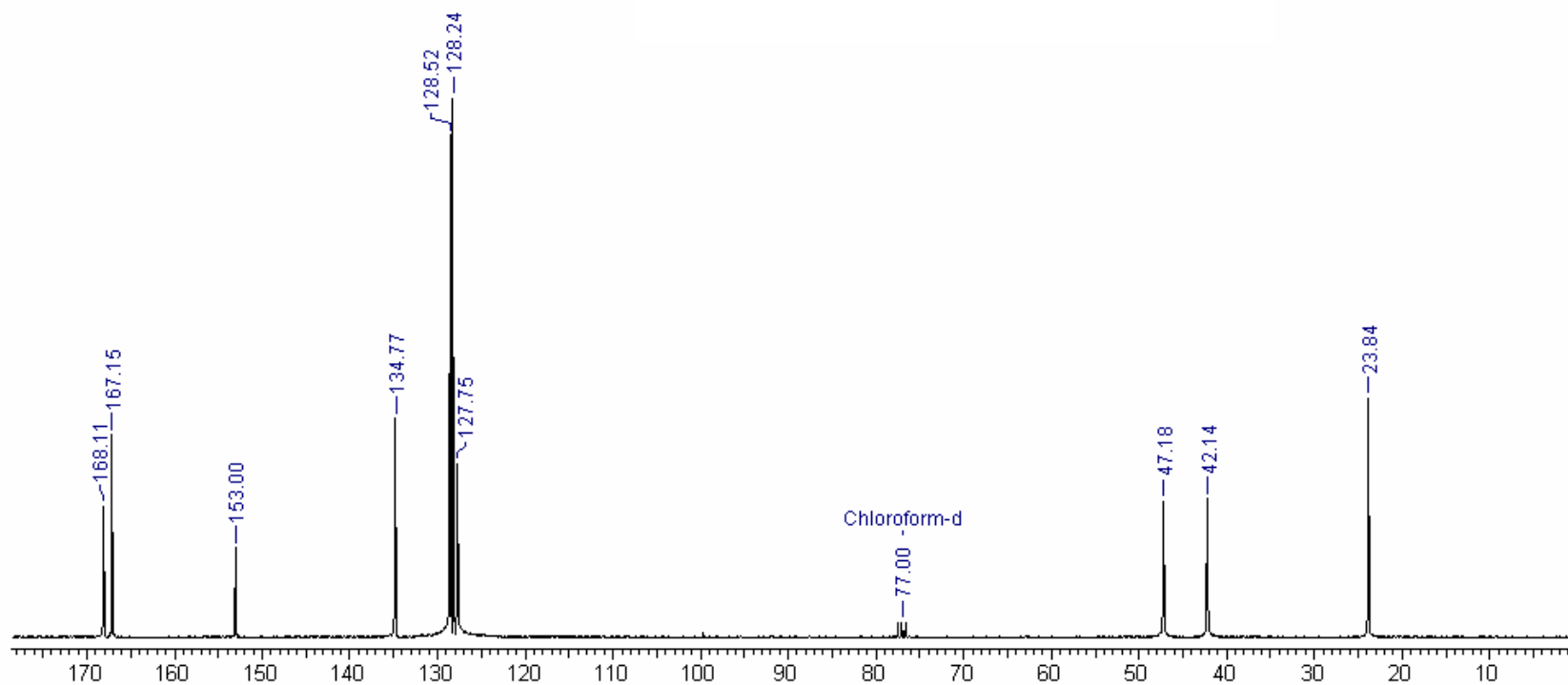
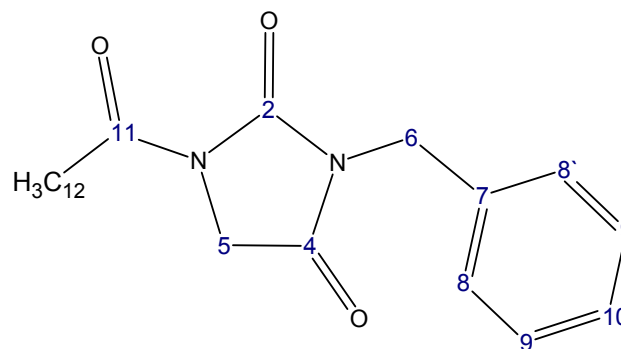
Infravermelho (ν cm⁻¹; KBr) do 1-N-acetil-3-N-benzil-hidantoína (147c).

Date Nov 30 2005
Comment 49hwr115
Acquisition Time (sec) 12.4897
Frequency (MHz) 300.07
Nucleus 1H
Number of Transients 16
Solvent CDCl3
Sweep Width (Hz) 2602.13
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 27.000
Points Count 32768



Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 1-N-acetil-3-N-benzil-hidantoína (147c).

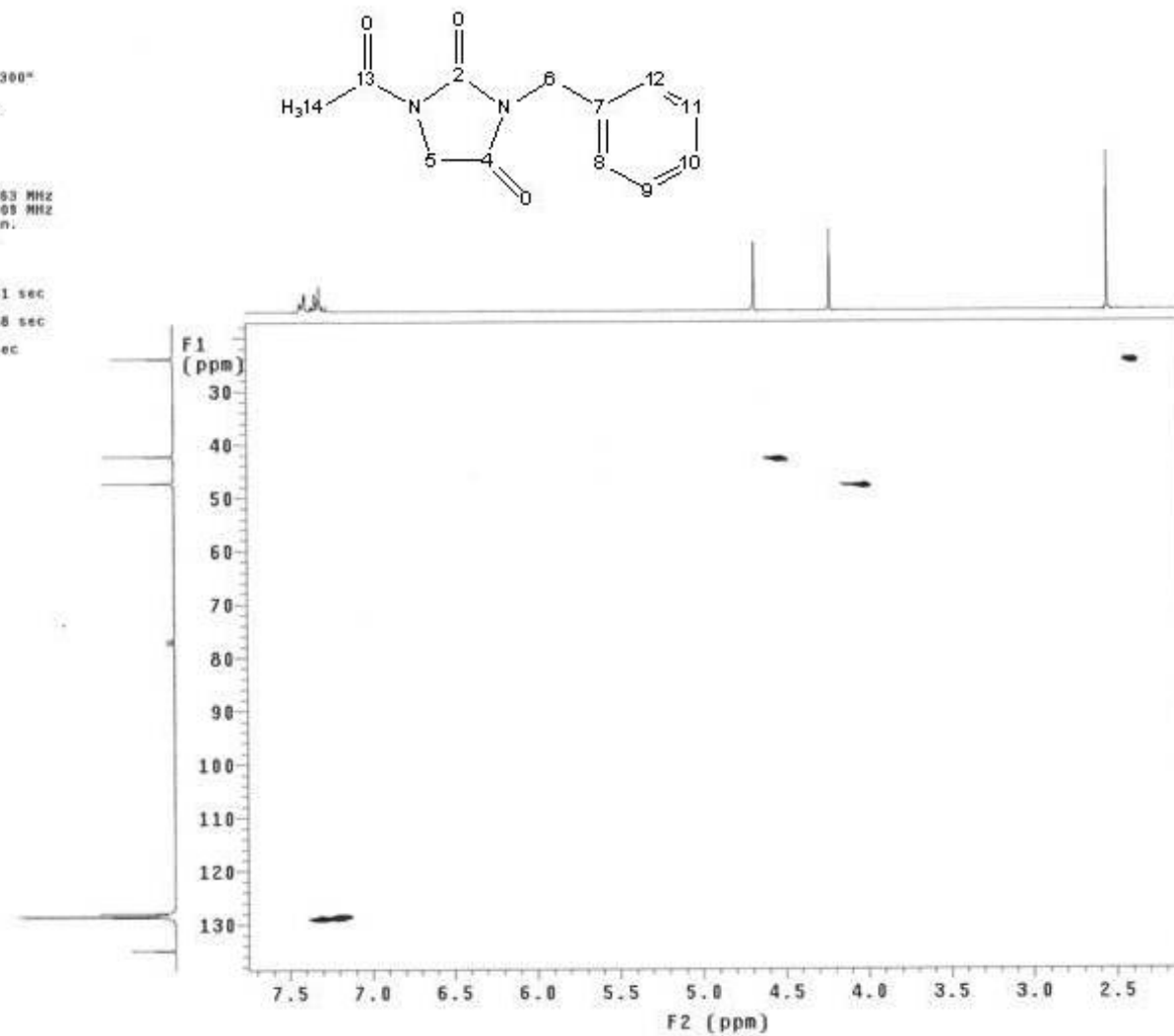
Date Nov 30 2005
Comment 49cwr115
Acquisition Time (sec) 1.7225
Frequency (MHz) 75.46
Nucleus ^{13}C
Number of Transients 512
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent CDCl_3
Sweep Width (Hz) 18867.92
Temperature (grad C) 27.000



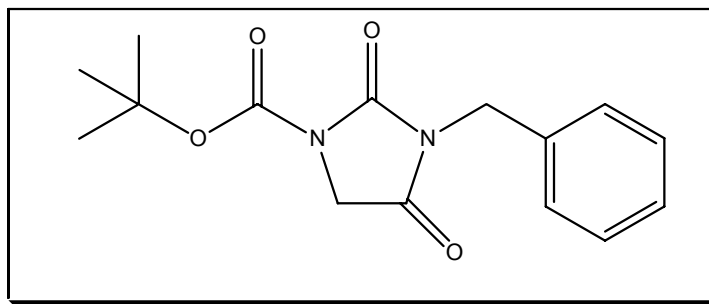
Espectro de RMN ^{13}C (75,4 MHz; CDCl_3) do 1-N-acetil-3-N-benzil-hidantoína (147c).

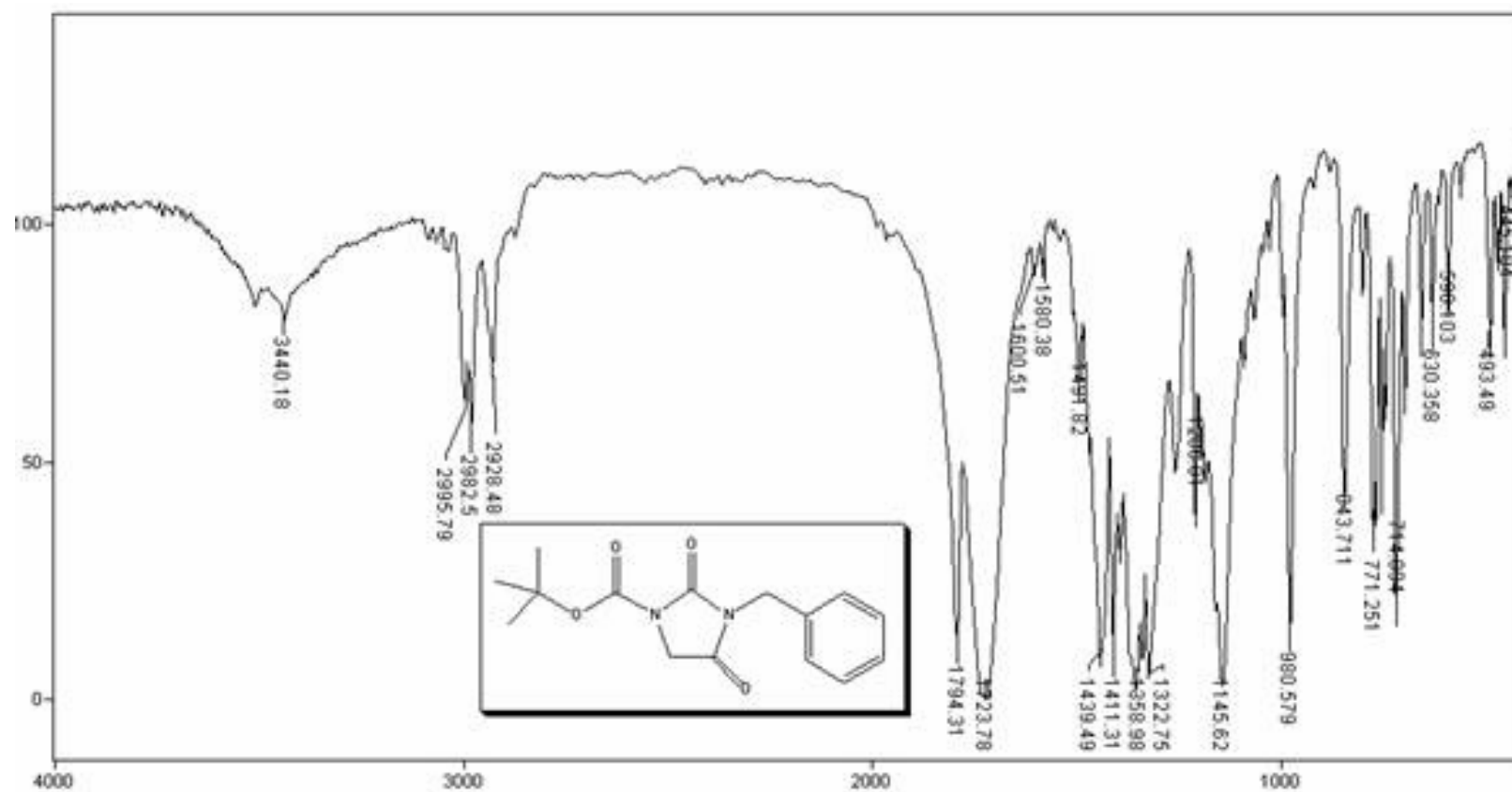
45gHMOCvr115
acetilbenzilhidantoína
Sample directory:
Pulse Sequence: gHMOC
Solvent: CDCl3
Ambient temperature
File: 45gHMOCvr115
Mercury-30000 "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.197 sec
Width 2602.8 Hz
2D Width 12820.5 Hz
4 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 300.0657363 MHz
DECOUPLE C13, 75.4572398 MHz
Low power 1023 dB atten.
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.091 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.018 sec
F1 size 1024 x 2648
Total time 23 min, 52 sec



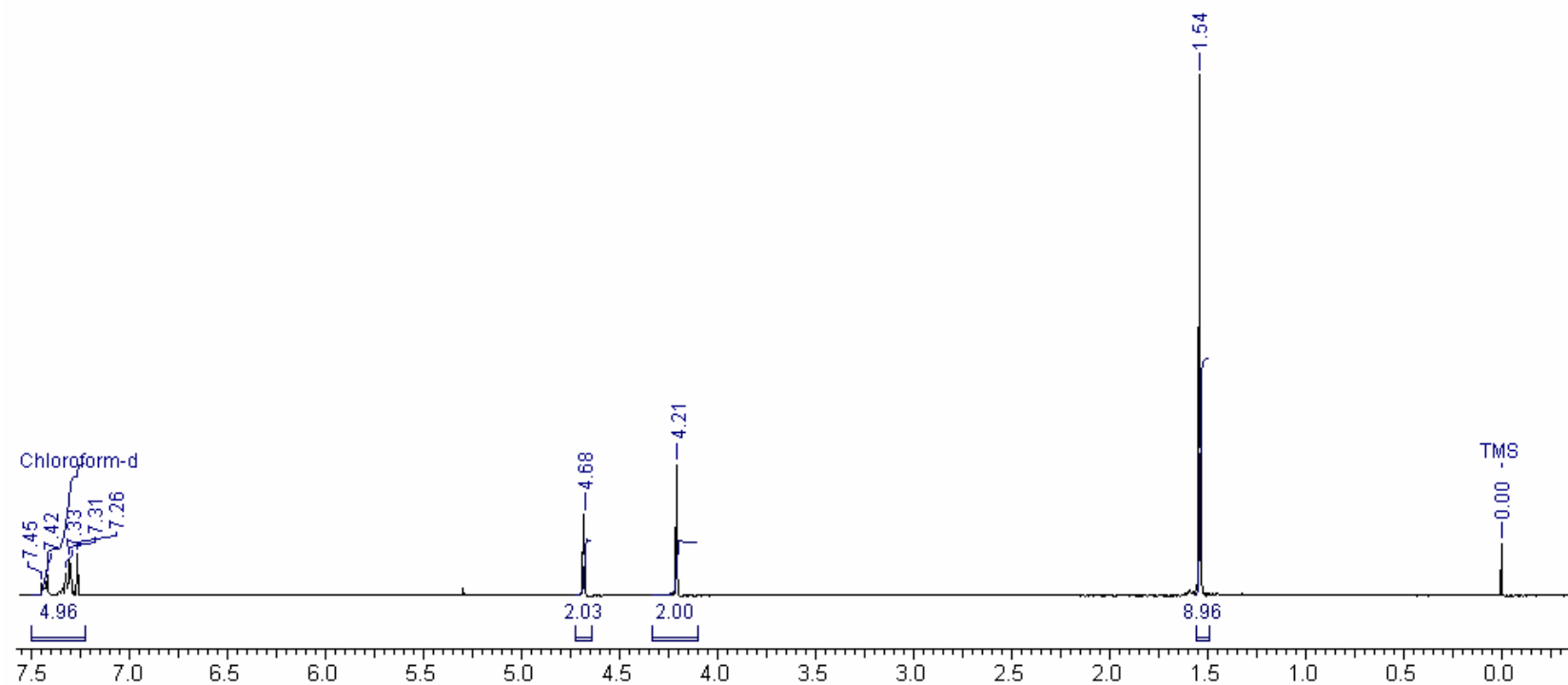
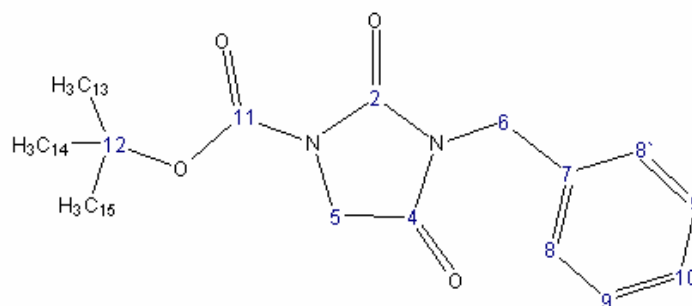
Espectro de HMQC do 1-N-acetil-3-N-benzil-hidantoína (147c).





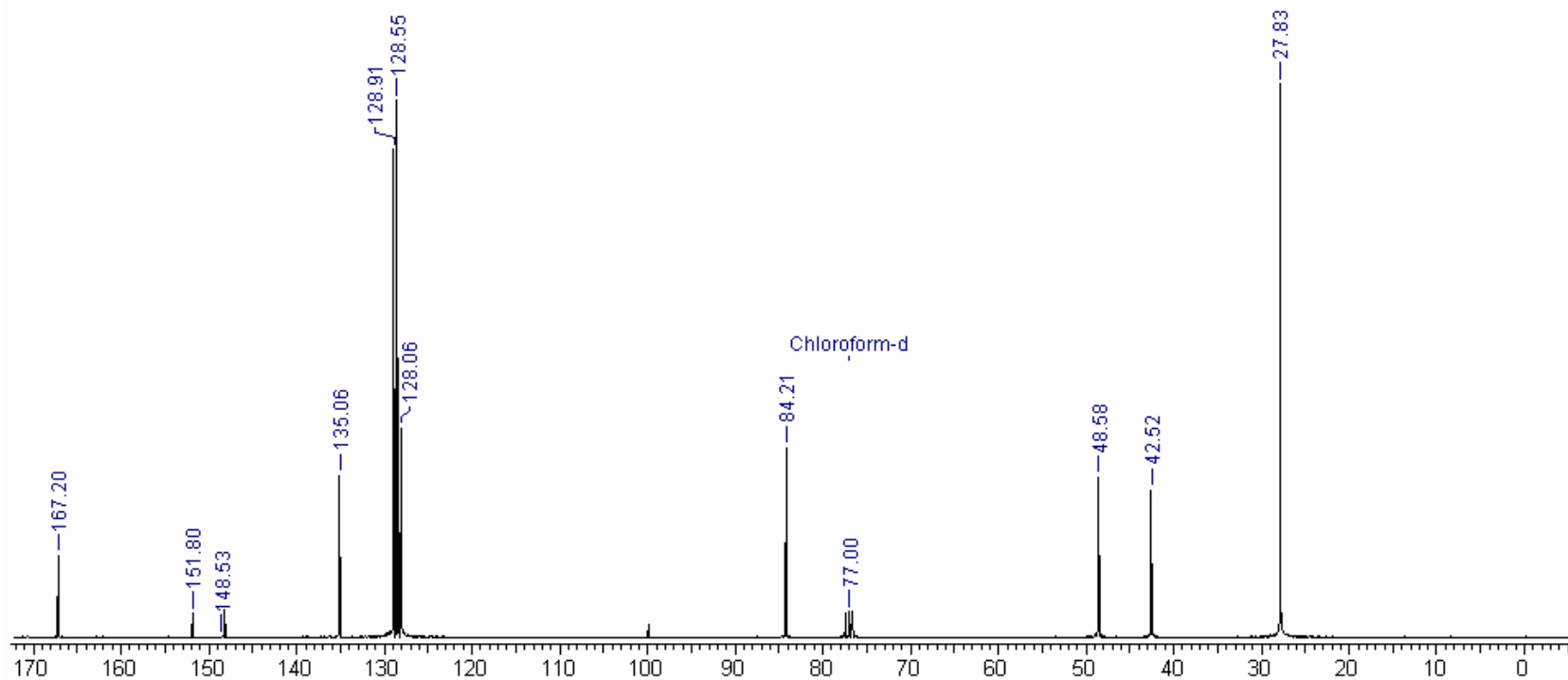
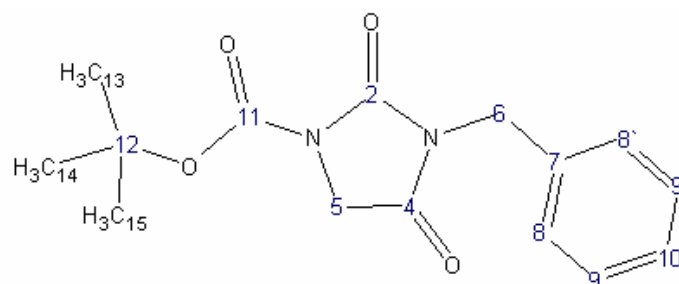
Infravermelho (ν cm^{-1} ; KBr) do 3-*N*-benzil-1-*N*-Boc-hidantoína (147d).

Date Jun 1 2006
Comment 22h wr172
Acquisition Time (sec) 11.0370
Frequency (MHz) 300.07
Nucleus 1H
Solvent CDCl3
Sweep Width (Hz) 2944.64
Number of Transients 16
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 27.000
Points Count 32768

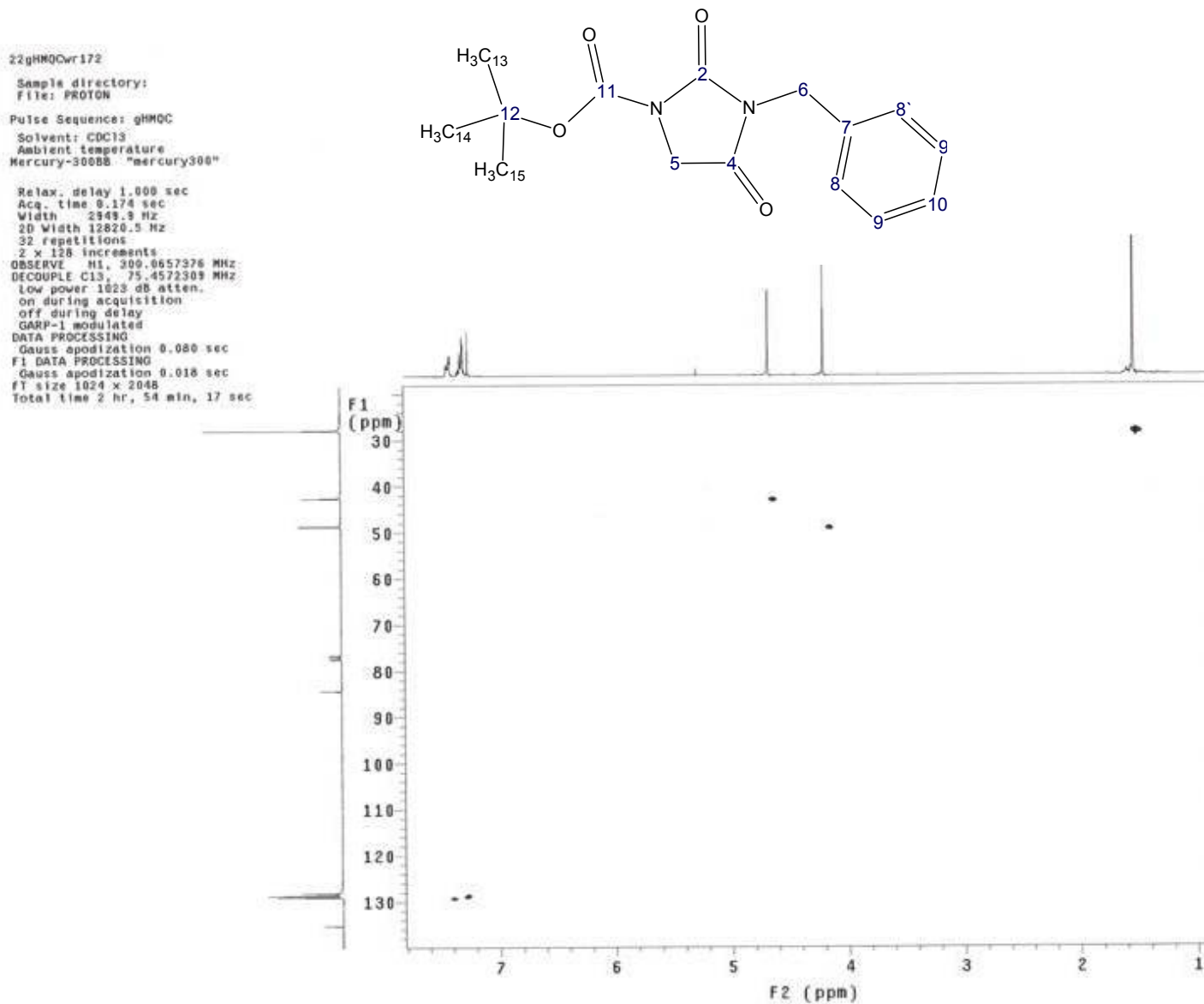


Espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) do 3-N-benzil-1-N-Boc-hidantóina (147d).

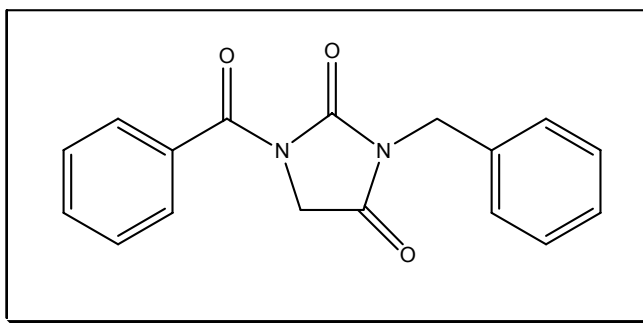
Date Jun 1 2006
Comment 22cwr172
Acquisition Time (sec) 1.7225
Frequency (MHz) 75.46
Nucleus 13C
Number of Transients 1024
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent CDCl3
Sweep Width (Hz) 18867.92
Temperature (grad C) 27.000

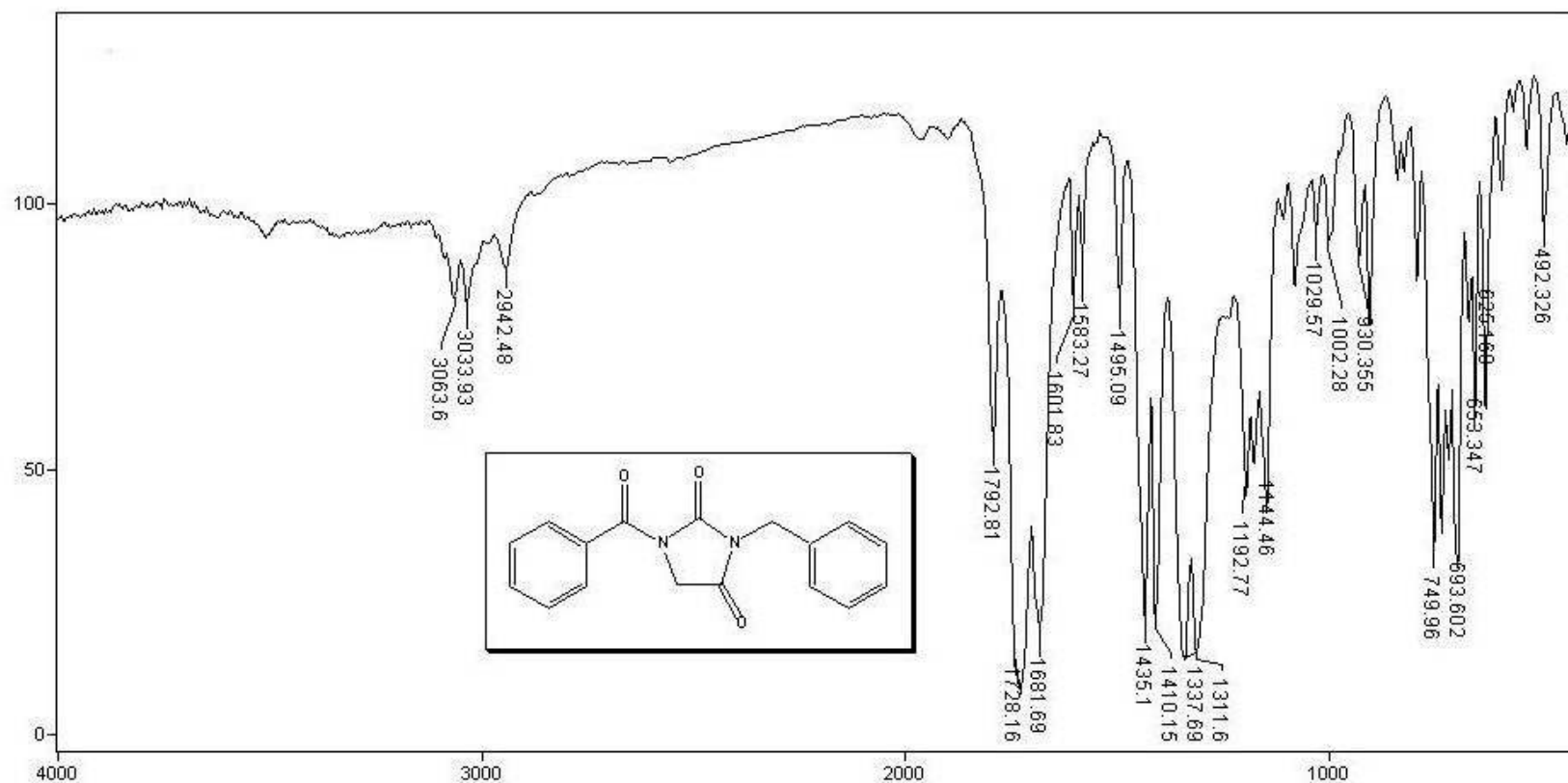


Espectro de RMN ^{13}C (75,4 MHz; CDCl_3) do 3-N-benzil-1-N-Boc-hidantóina (147d).

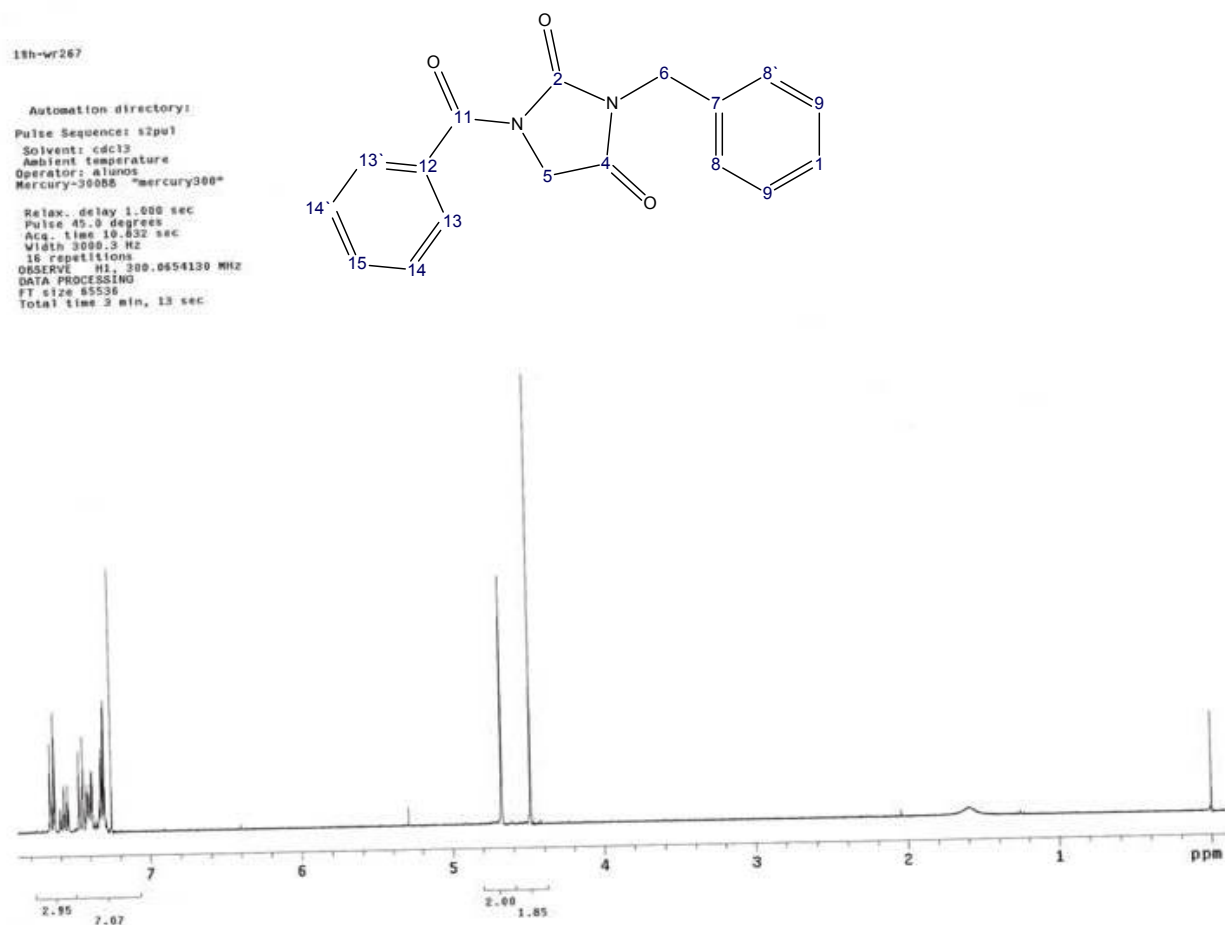


Espectro de HMQC do 3-N-benzil-1-N-Boc-hidantoína (147d).

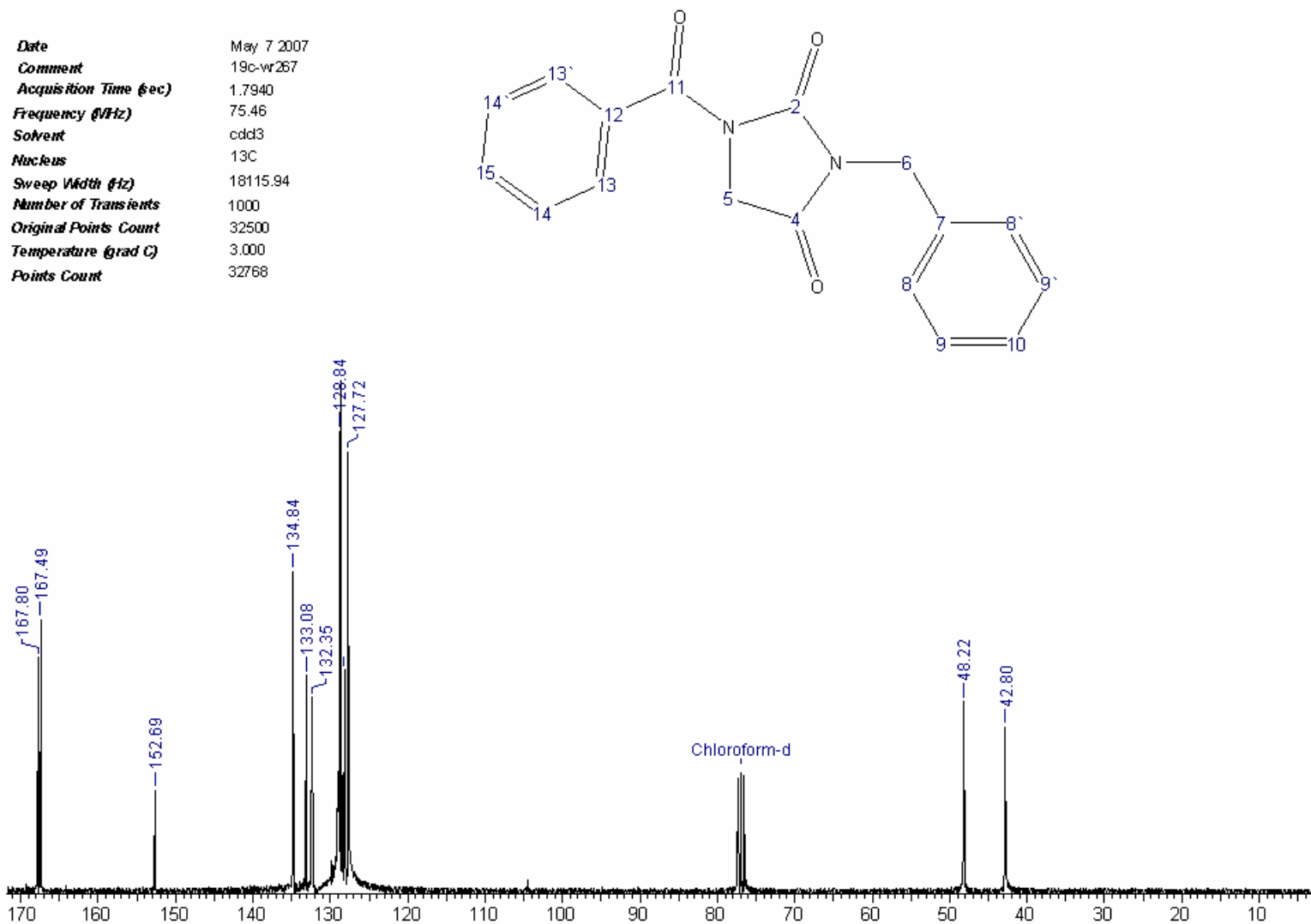




Infravermelho (ν cm⁻¹; KBr) do 1-N-benzoil-3-N-benzil-hidantoina (147e).



Espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) do 1-N-benzoil-3-N-benzil-hidantoína (147e).

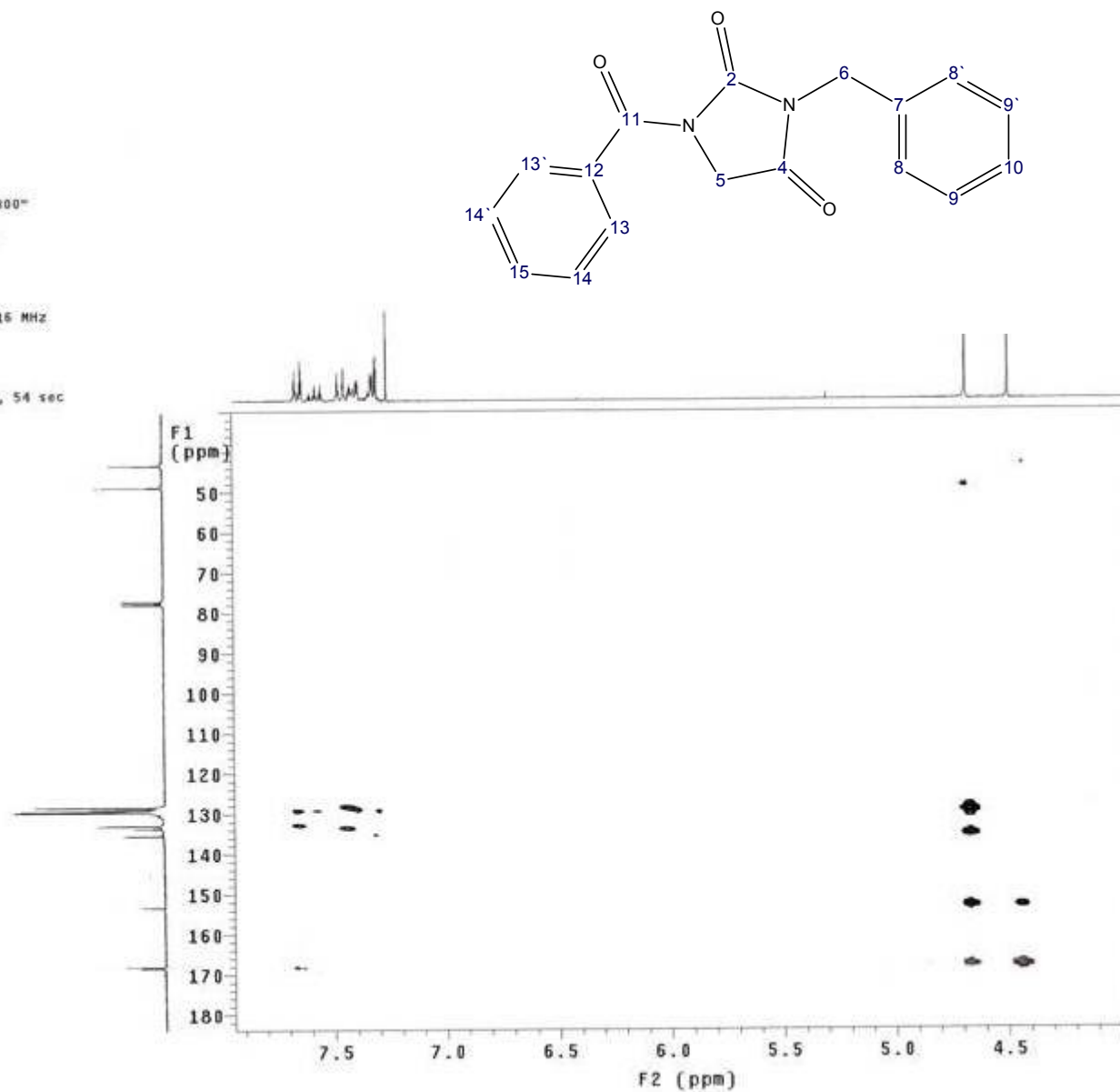


Espectro de RMN ¹³C (75,4 Hz; CDCl₃) do 1-N-benzoil-3-N-benzil-hidantóina (147e).

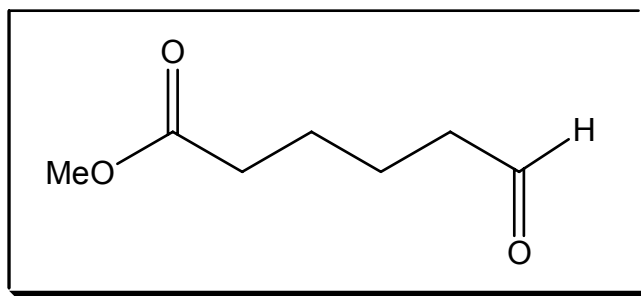
1fgHMBC-wr267

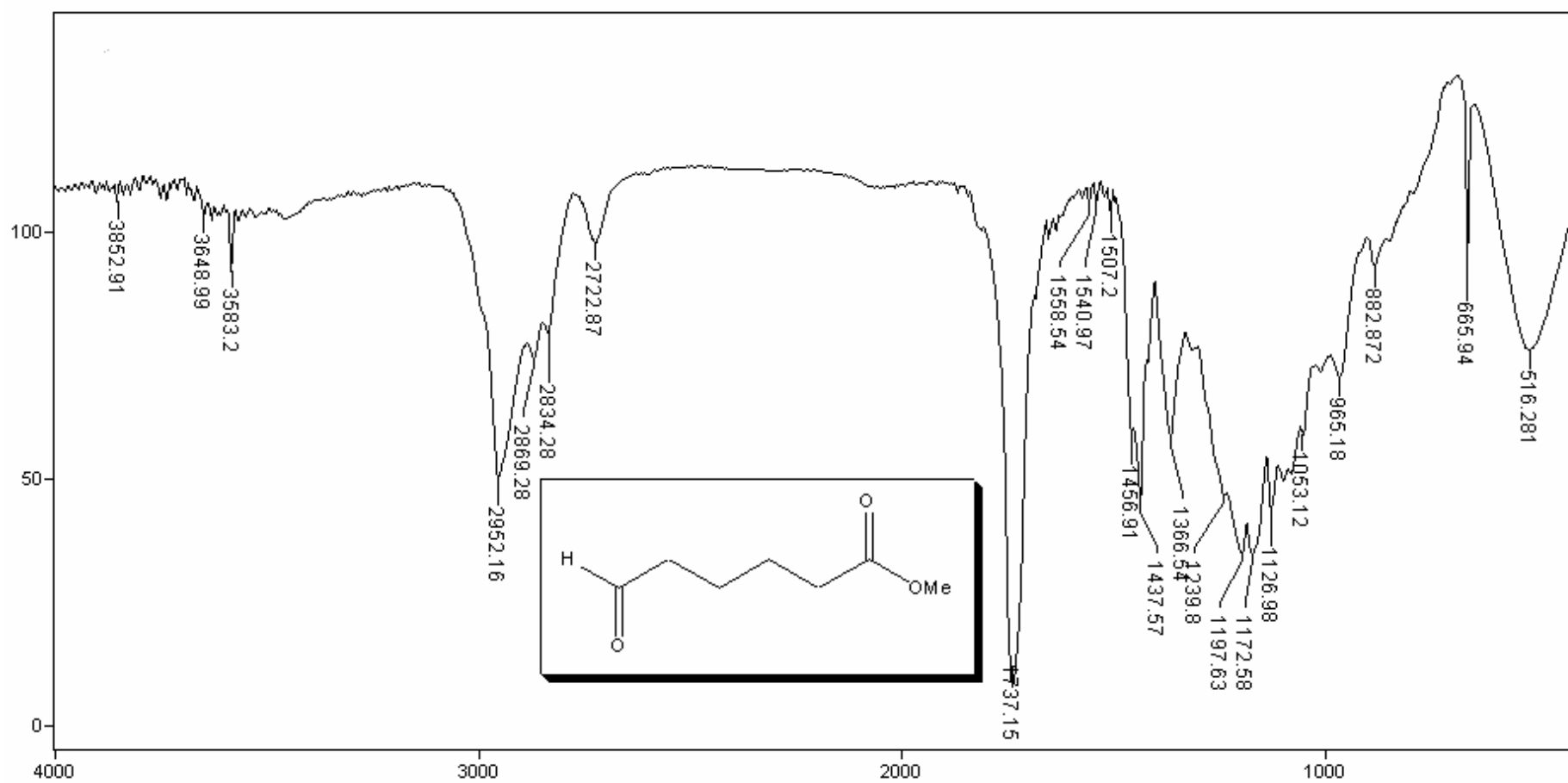
Automation directory:
Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: cdc13
Ambient temperature
Operator: alunos
Mercury-3000B "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3993.0 Hz
2D Width 18115.9 Hz
16 repetitions
400 increments
OBSERVE H1 300.0654115 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.085 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.011 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 2 hr, 19 min, 54 sec

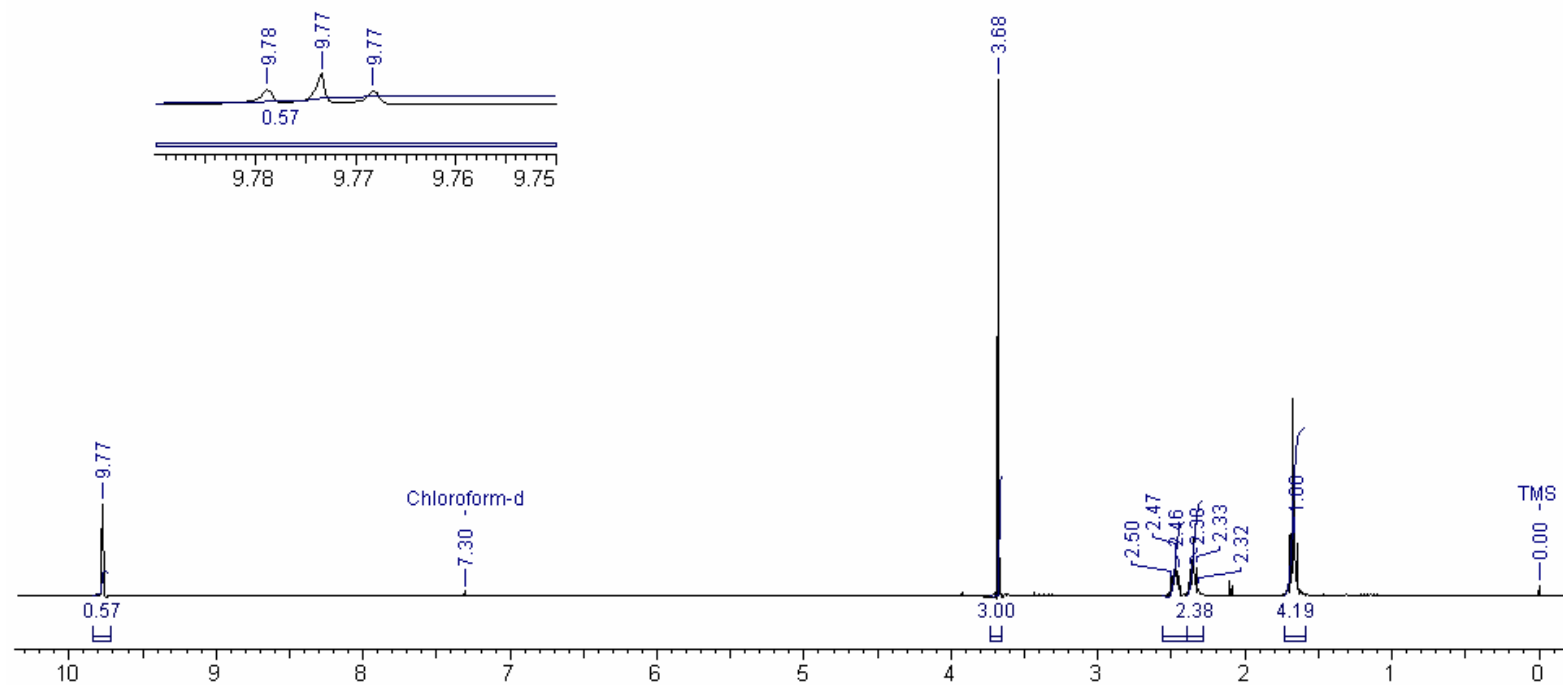
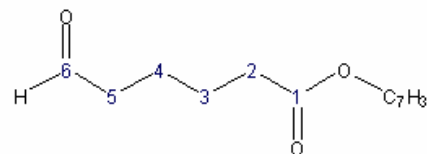


Espectro de HMBC do-1-N-benzoil-3-N-benzil-hidantoína (147e).

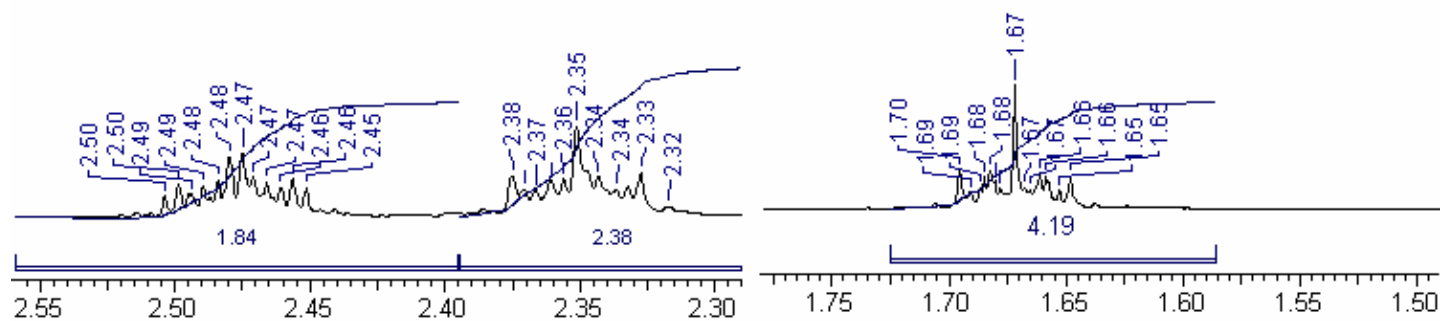
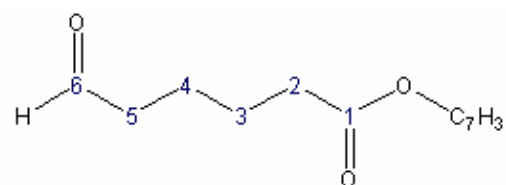




Solvent CDCl₃
Date Mar 7 2005
Comment 10hw67
Acquisition Time (sec) 9.1130
Frequency (MHz) 300.07
Nucleus ¹H
Number of Transients 16
Temperature (grad C) 29.000
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Sweep Width (Hz) 3566.33

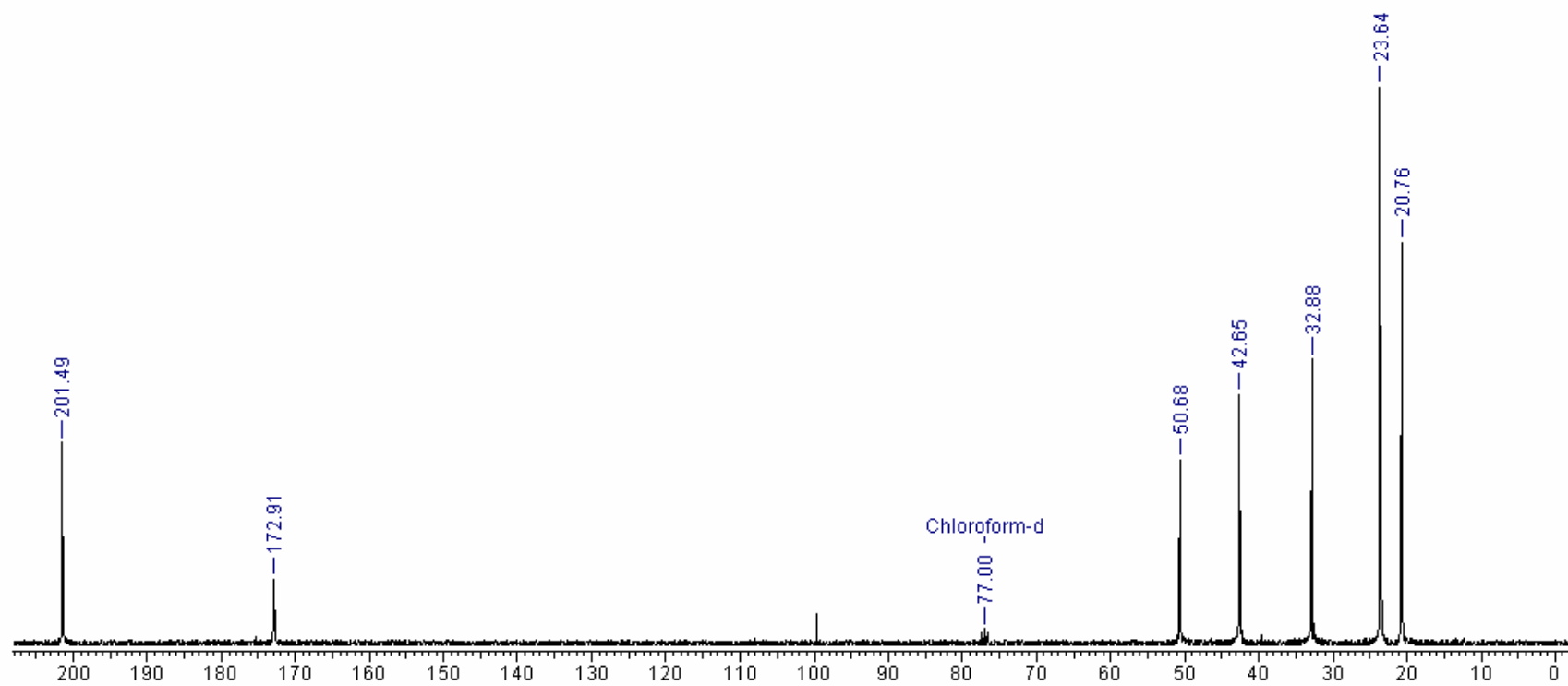
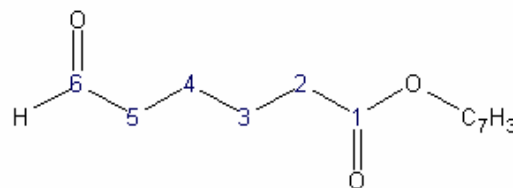


Espectro de RMN ¹H (300 Hz; CDCl₃) do 6-oxo-hexanoato de metila (148).



Expansão da região alifática do 6-oxo-haxanoato de metila (148).

Date Mar 7 2005
Comment 10cw67
Acquisition Time (sec) 1.7225
Frequency (MHz) 75.46
Solvent CDCl₃
Nucleus ¹³C
Sweep Width (Hz) 18867.92
Number of Transients 1024
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 27.000
Points Count 32768

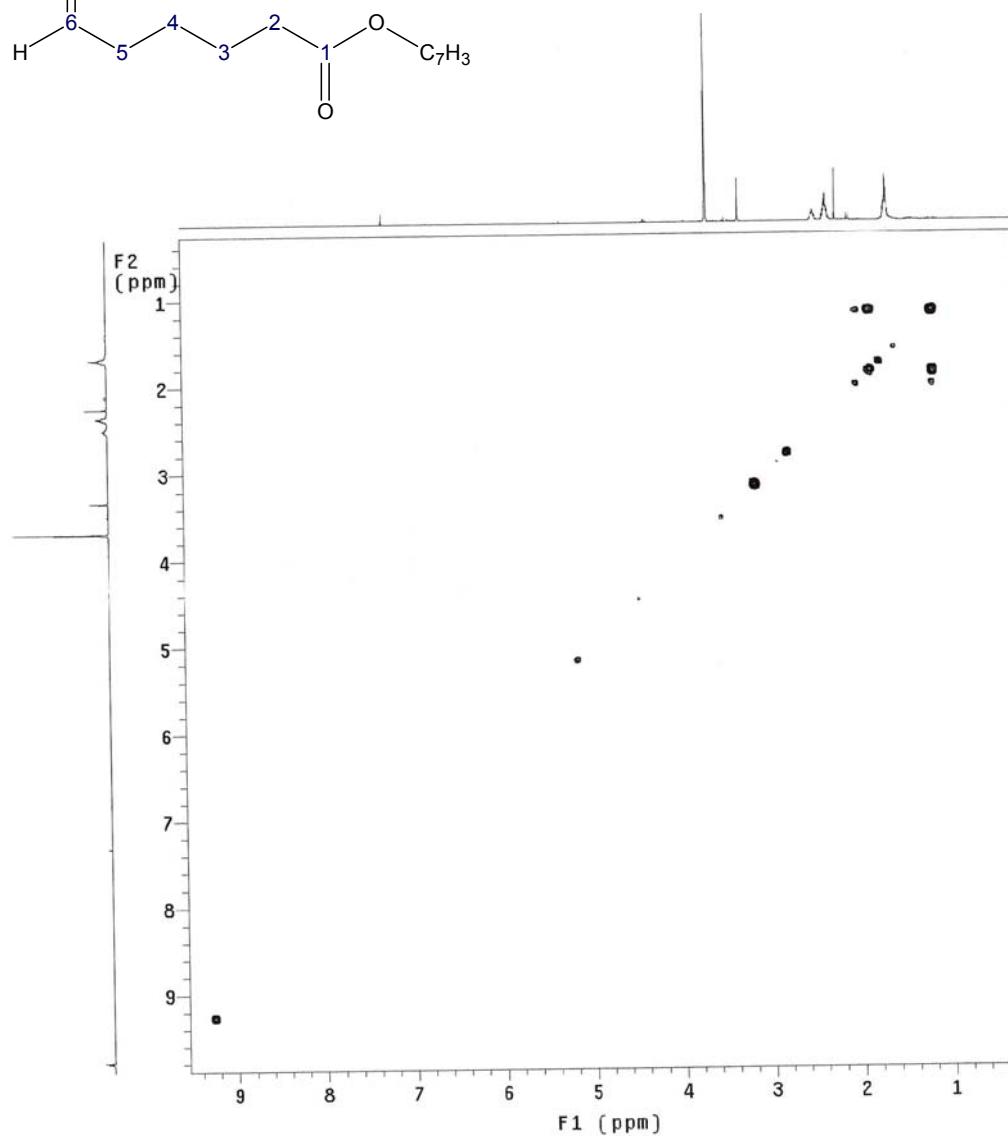
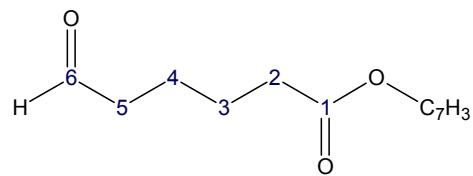


Espectro de RMN ¹³C (75,4 Hz; CDCl₃) do 6-oxo-hexanoato de metila (148).

2hwr51

Sample directory:
File: PROTON

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.148 sec
Width 3448.3 Hz
2D Width 3448.3 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 300.0657269 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.074 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.037 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 11 min, 17 sec

Espectro de COSY do 6-oxo-hexanoato de metila (148).

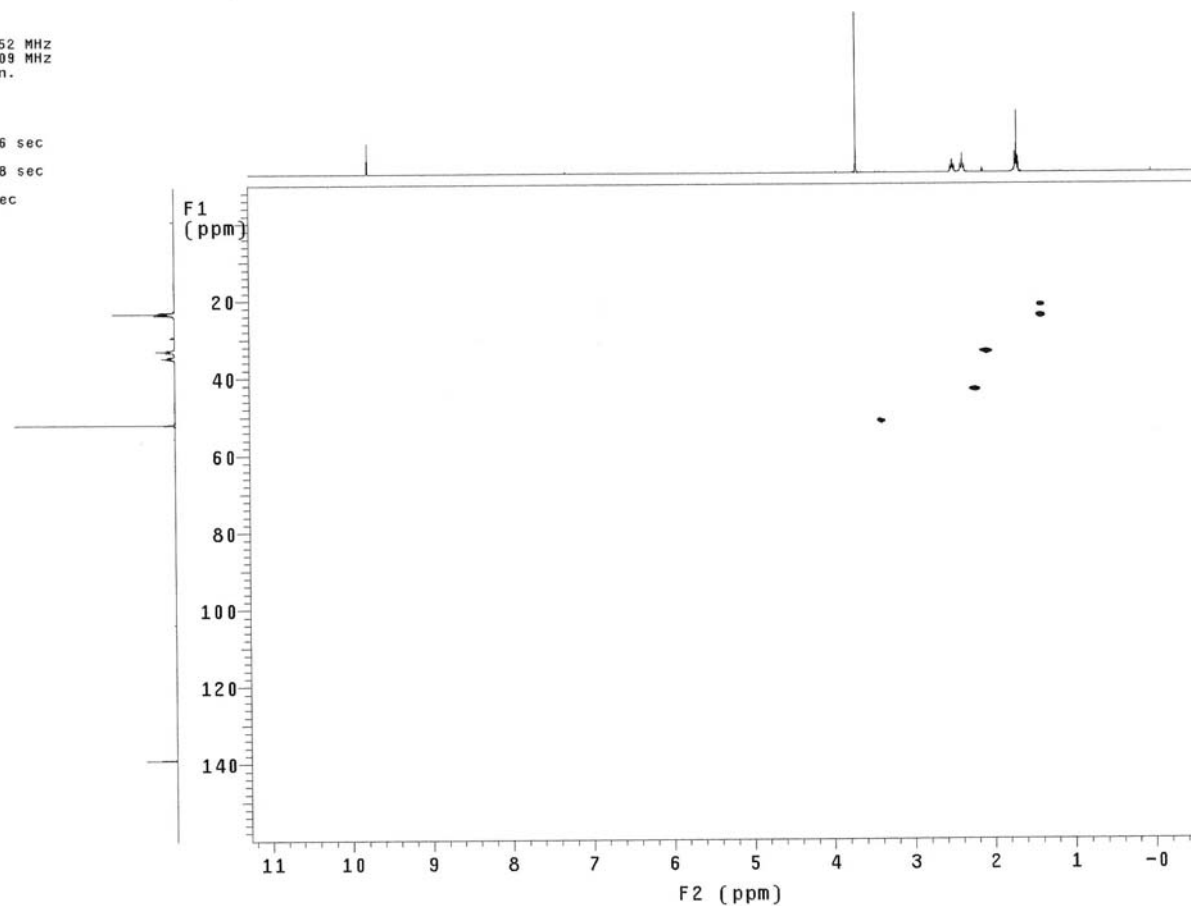
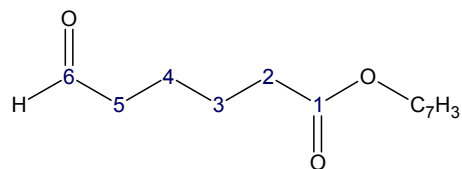
10hwr67

Sample directory:
File: PROTON

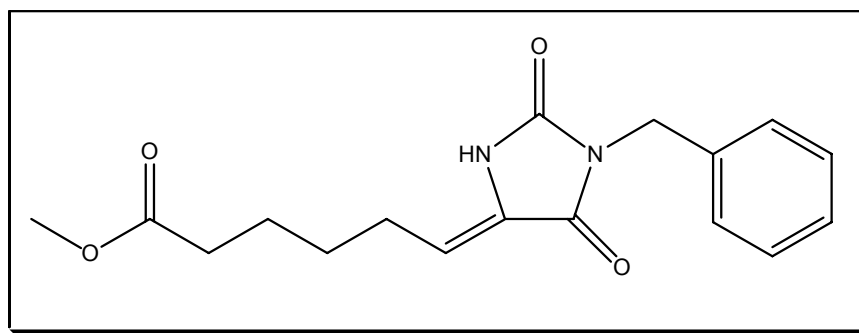
Pulse Sequence: gHMQC

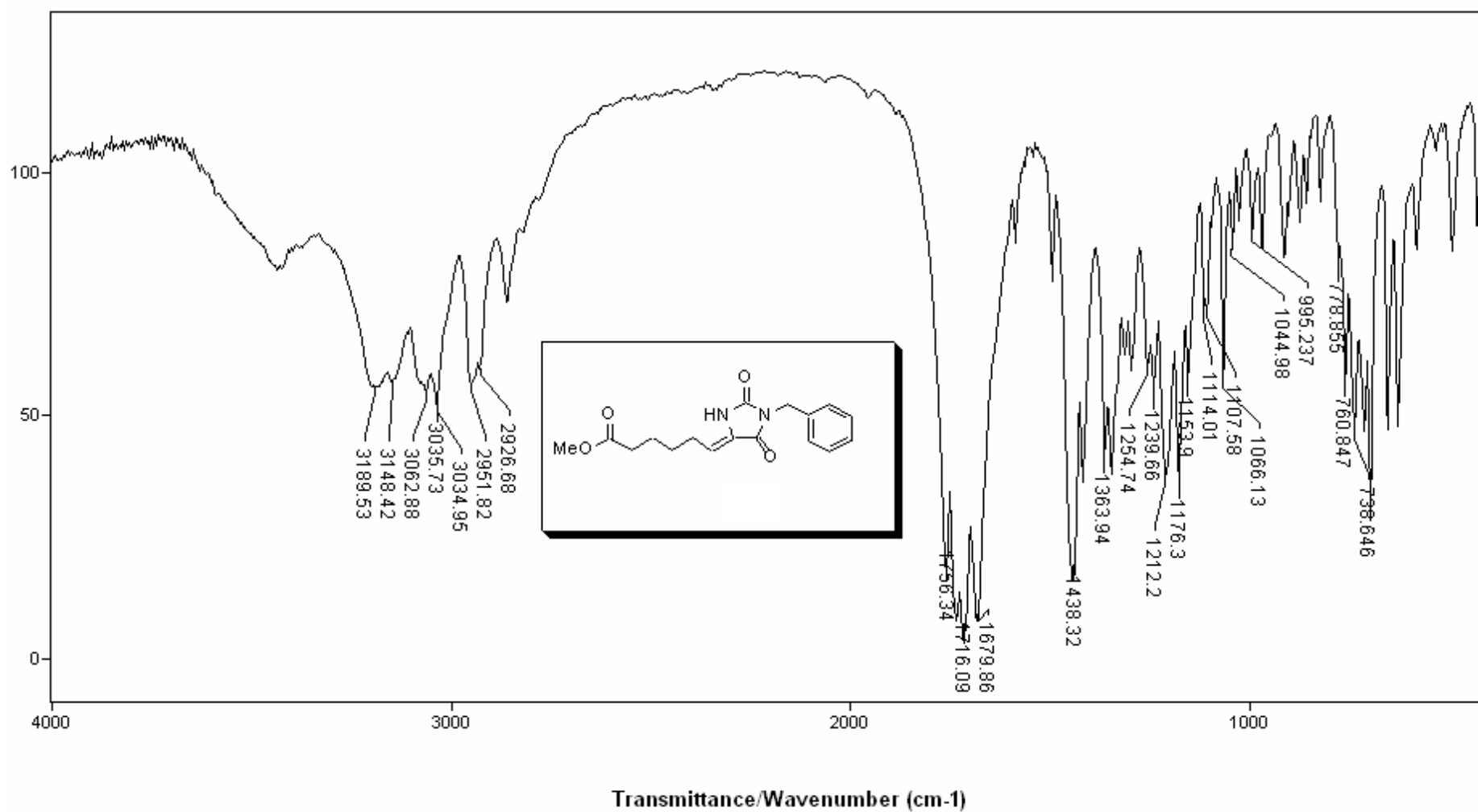
Solvent: CDC13
Ambient temperature
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.143 sec
Width 3571.4 Hz
2D Width 12820.5 Hz
8 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 300.0657252 MHz
DECOUPLE C13, 75.4572309 MHz
Low power 1923 dB atten.
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.066 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.018 sec
F1 size 1024 x 2048
Total time 43 min, 46 sec



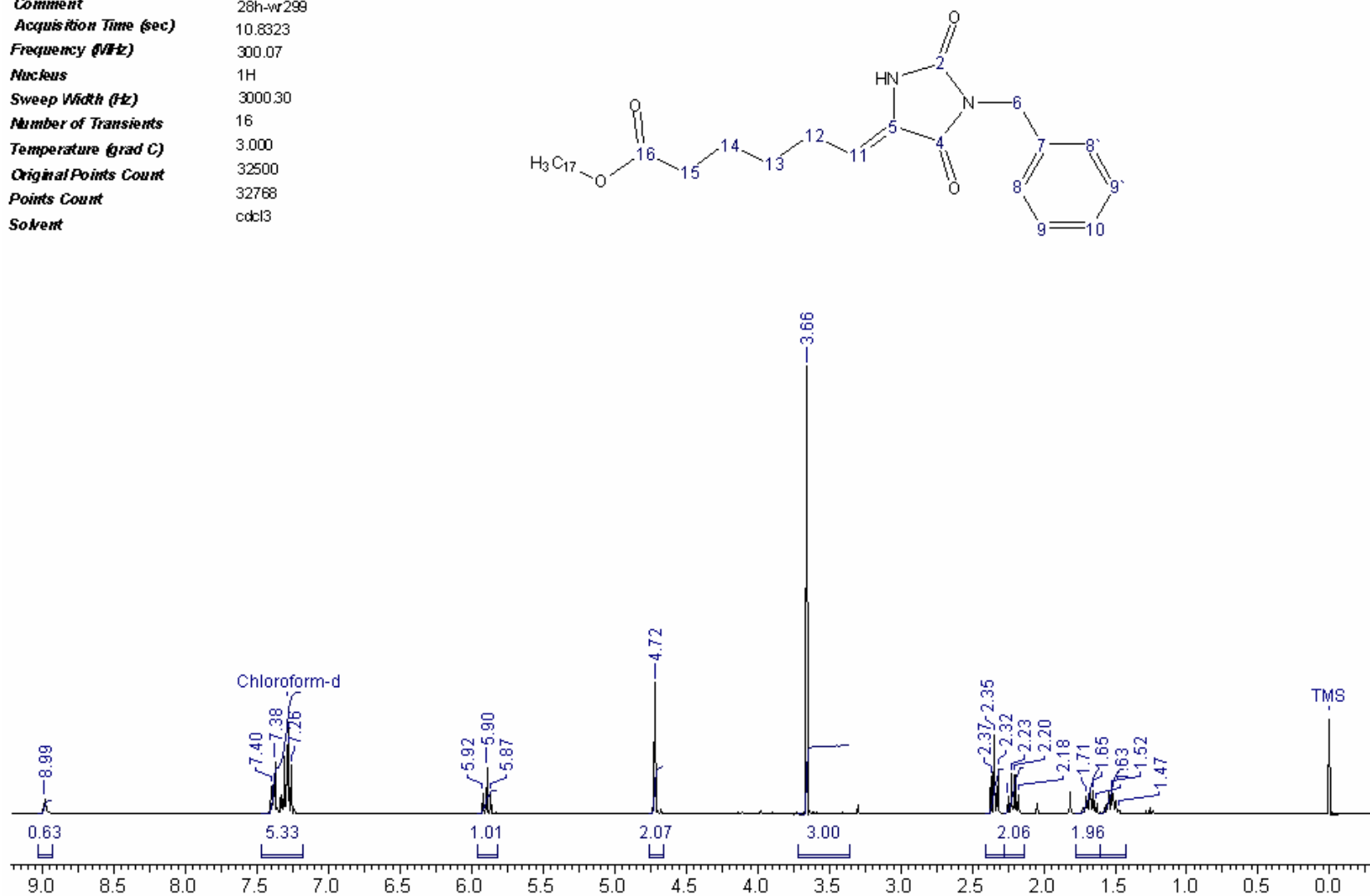
Espectro de HMQC do 6-oxo-hexanoato de metila (148).



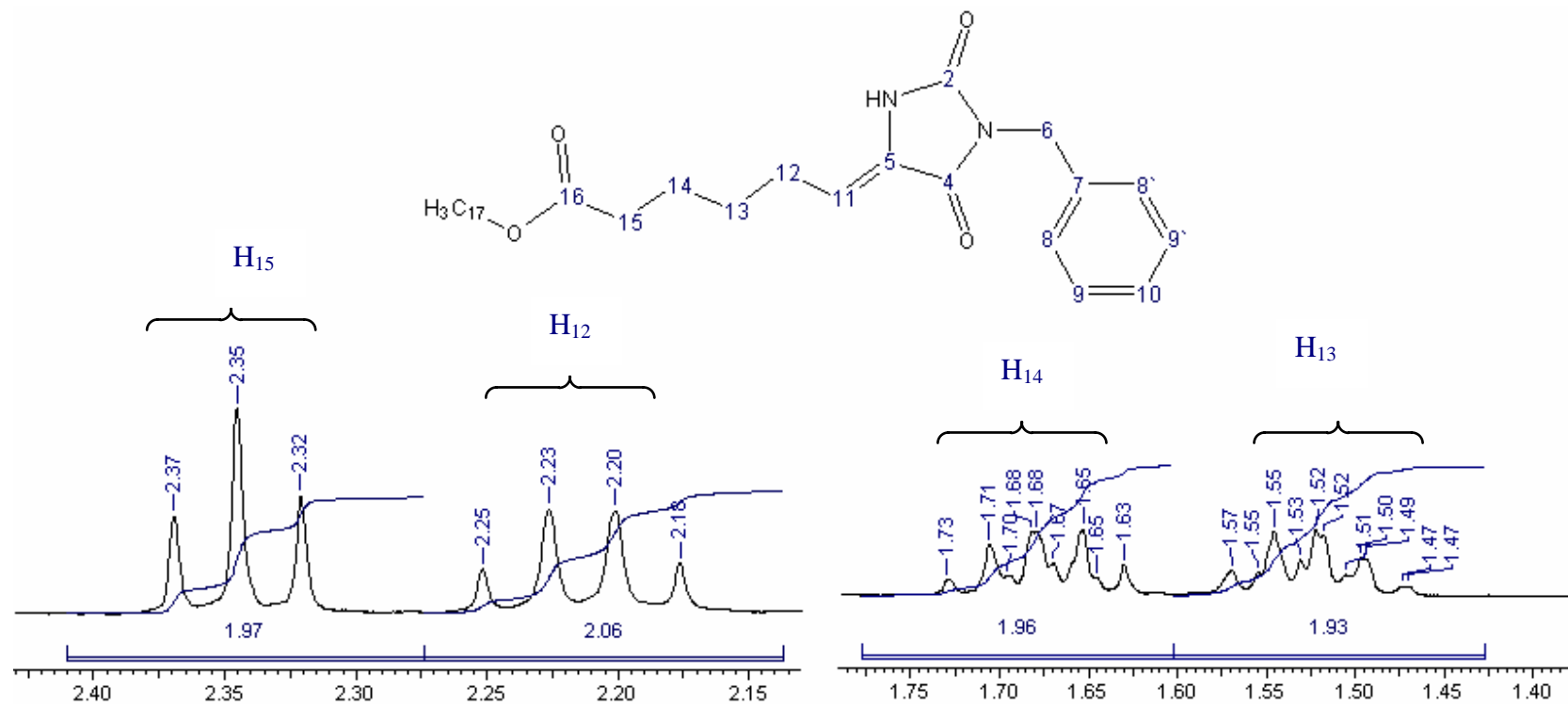


Infravermelho (ν cm⁻¹; KBr) do derivado 150a.

Date Jul 11 2007
Comment 28h-wr299
Acquisition Time (sec) 10.8323
Frequency (MHz) 300.07
Nucleus 1H
Sweep Width (Hz) 3000.30
Number of Transients 16
Temperature (grad C) 3.000
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent cdcl3

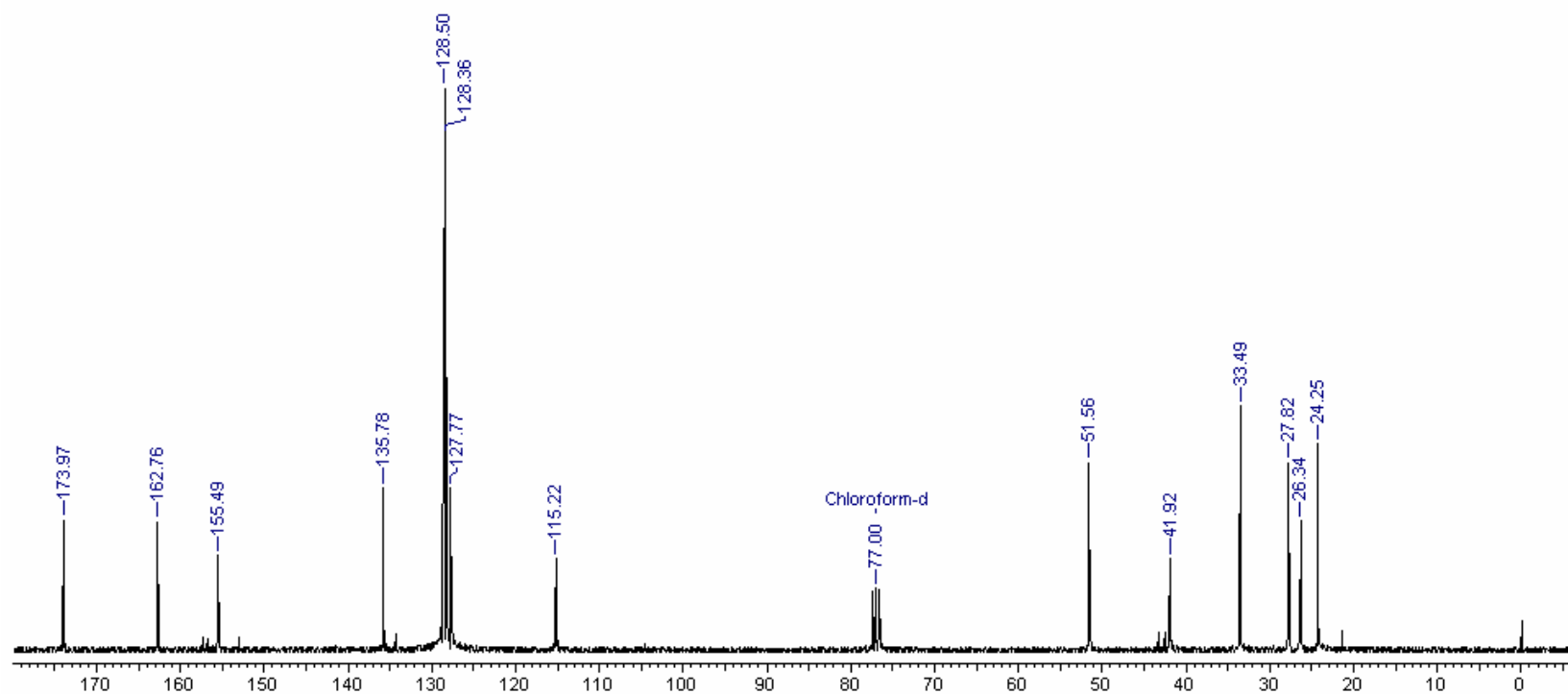
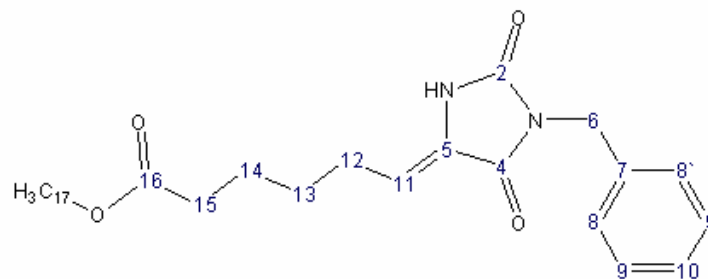


Espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) do derivado 150a.



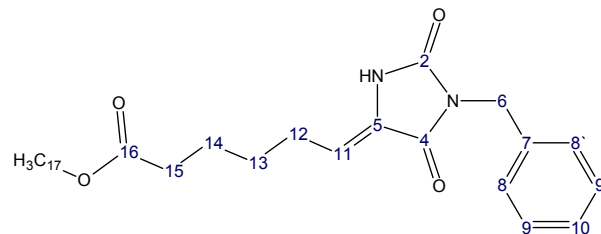
Expansão da região alifática do espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 150a.

Date Jul 17 2007
Comment 29c-wr305
Acquisition Time (sec) 1.7940
Number of Transients 512
Nucleus ^{13}C
Sweep Width (Hz) 18115.94
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 3.000
Points Count 32768
Solvent cdcl_3
Frequency (MHz) 75.46



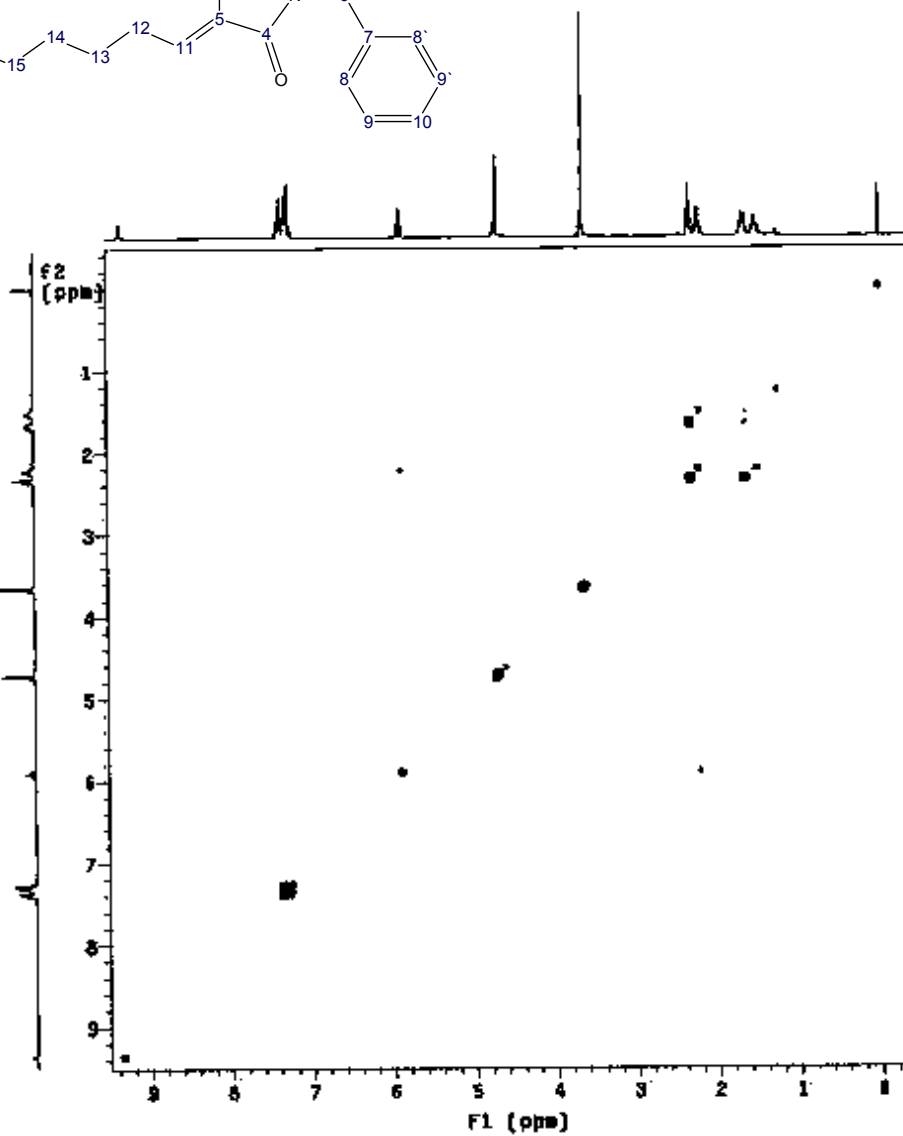
Espectro de RMN ^{13}C (75,4 MHz; CDCl_3) do derivado 150a.

1390057-ucsb-robotics
CA-pero-148 mg



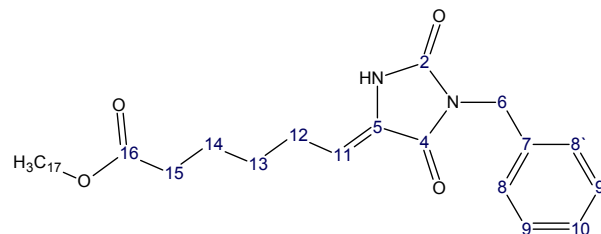
Automation directory:
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: cdCl3
Ambient temperature
Operator: bob
Mercury-3000 "mercury3000"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3053.0 Hz
2D Width 3053.0 Hz
4 resolutions
128 increments
OBSERVE W1 500.055418 MHz
DATA PROCESSING
Sv. sine bell 0.005 sec
F1 DATA PROCESSING
Sv. sine bell 0.005 sec
F2 size 1024 x 1024
Total time 31 min, 50 sec



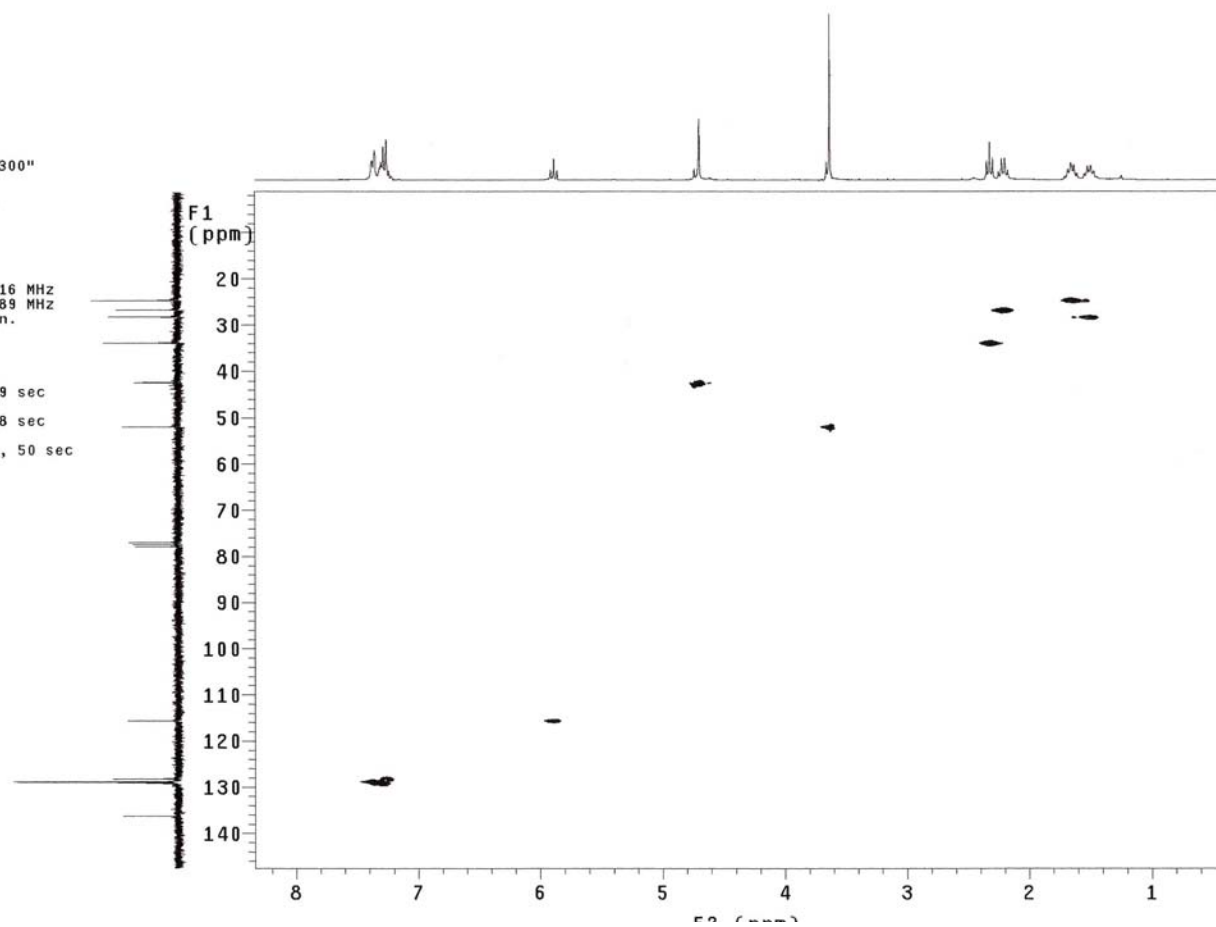
Espectro de COSY do derivado 150a.

29gHMQC-wr305-repeticao
CA-puro-140 mg



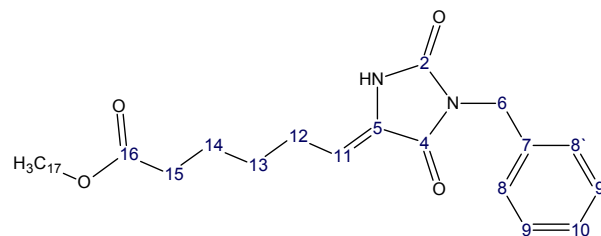
Automation directory:
Pulse Sequence: gHMQC
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ines
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 12820.5 Hz
32 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 300.0654116 MHz
DECOUPLE C13, 75.4571489 MHz
Low power 1023 dB atten.
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.079 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.018 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 2 hr, 53 min, 50 sec



Espectro de HMQC do derivado 150a.

29gHMBC-wr305-repeticao
CA-puro-140 mg



Automation directory:

Pulse Sequence: gHMBC

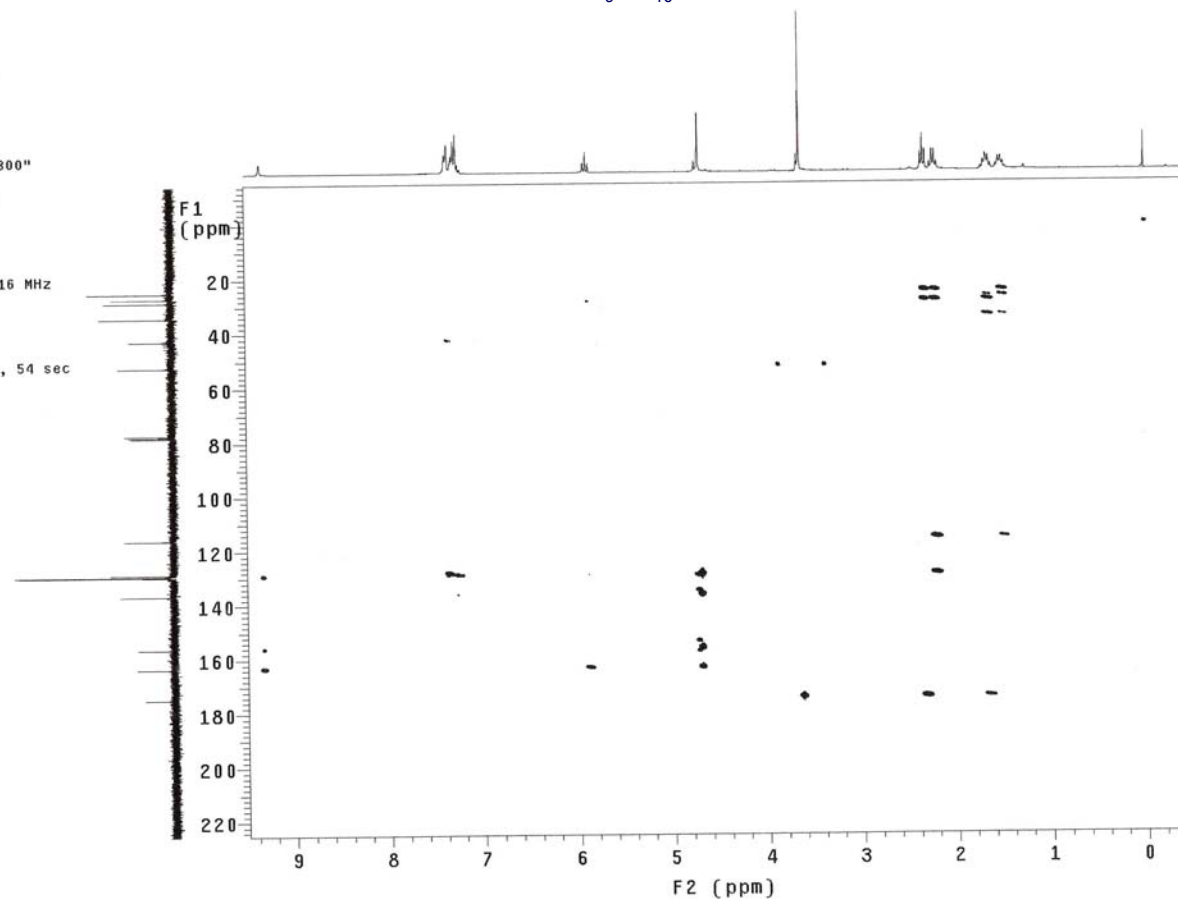
Solvent: cdcl3

Ambient temperature

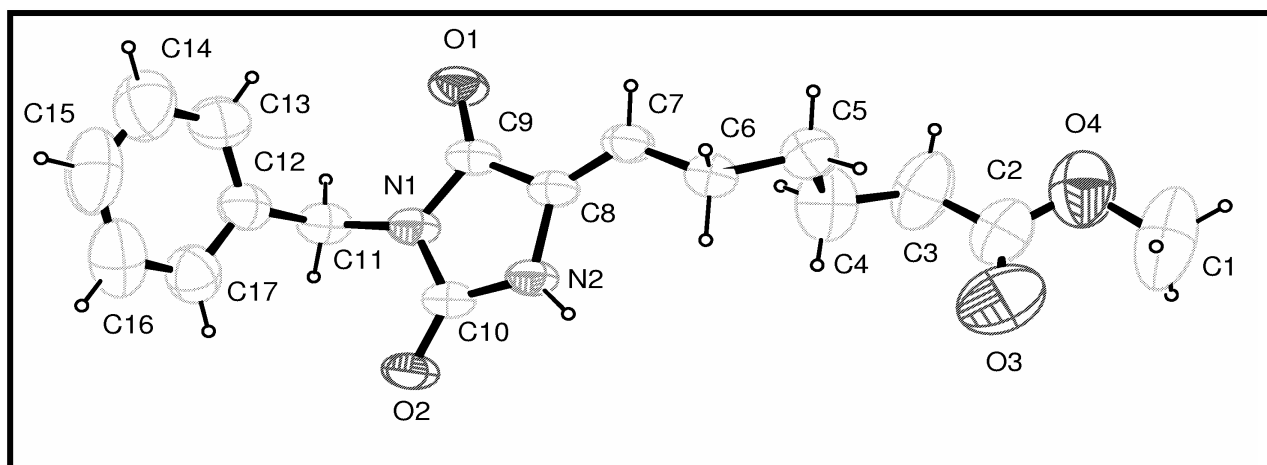
Operator: ines

Mercury-300BB "mercury300"

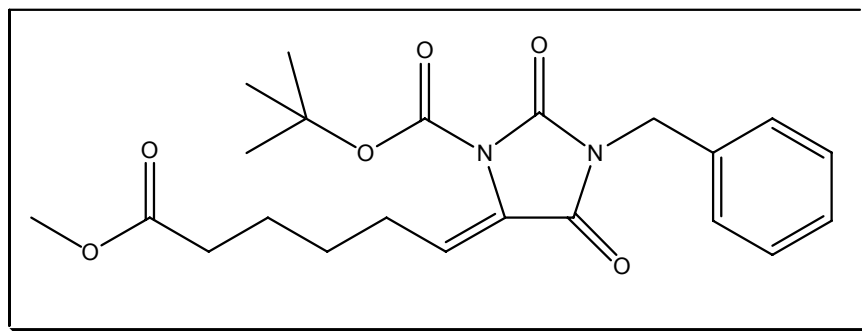
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 18115.9 Hz
16 repetitions
400 increments
OBSERVE H1, 300.0654116 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.085 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.011 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 2 hr, 19 min, 54 sec

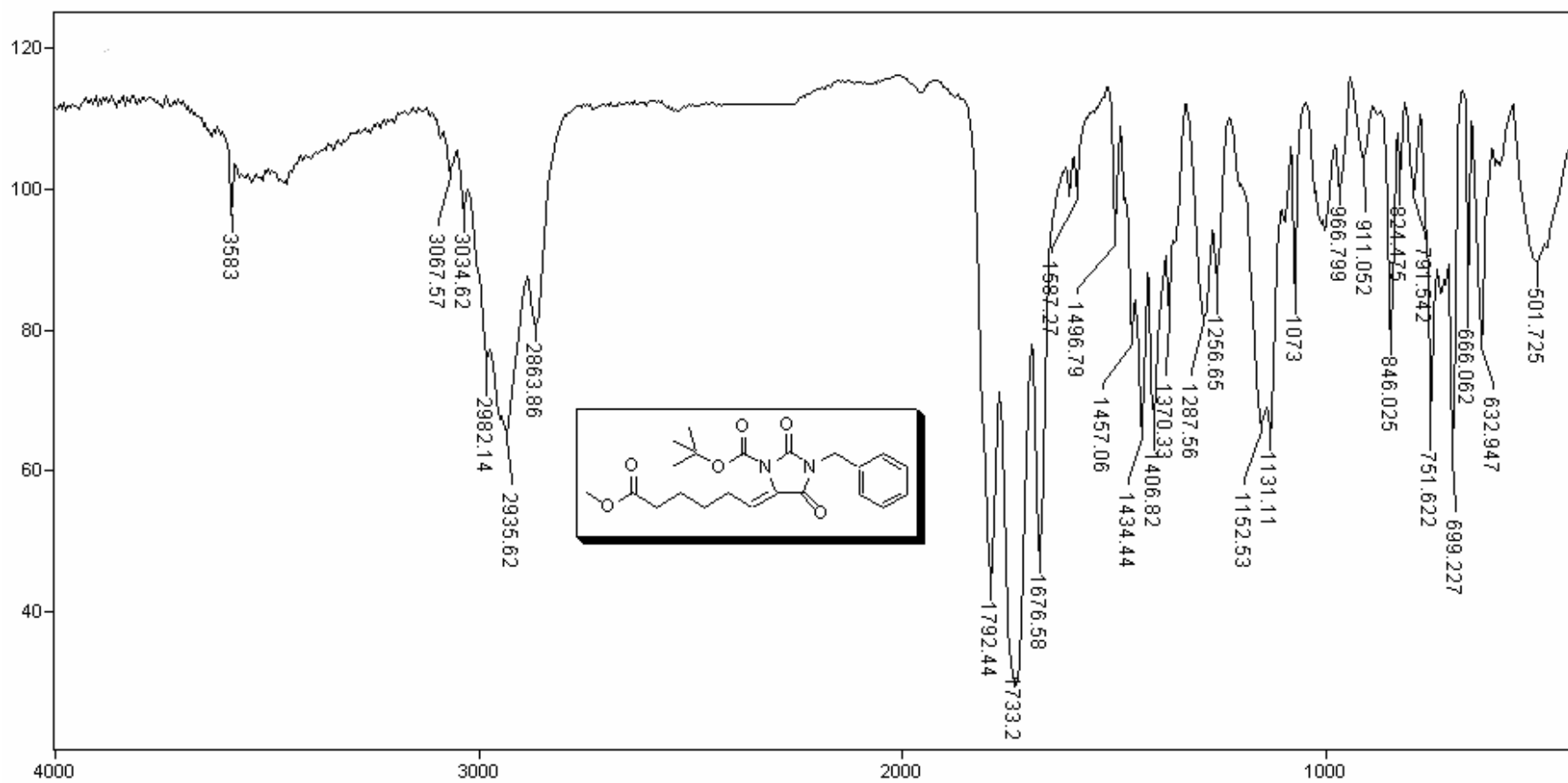


Espectro de HMBC do derivado 150a.



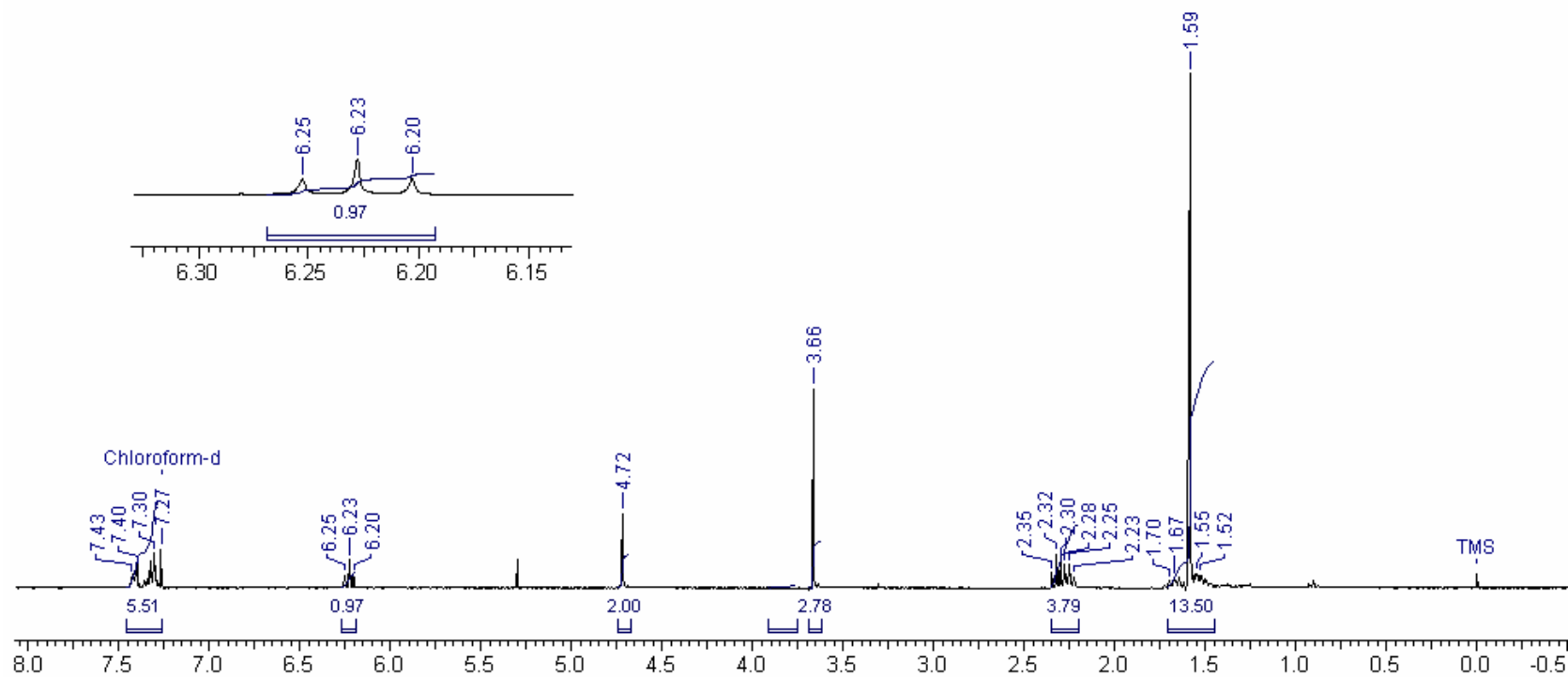
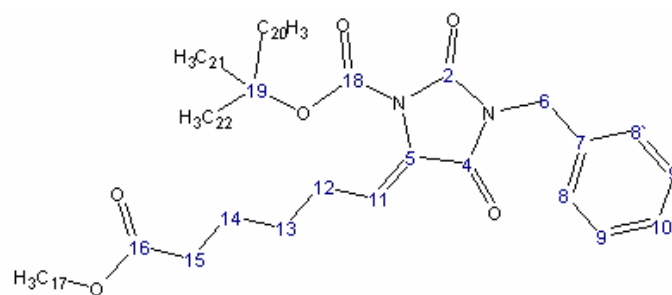
Raio x de 150a



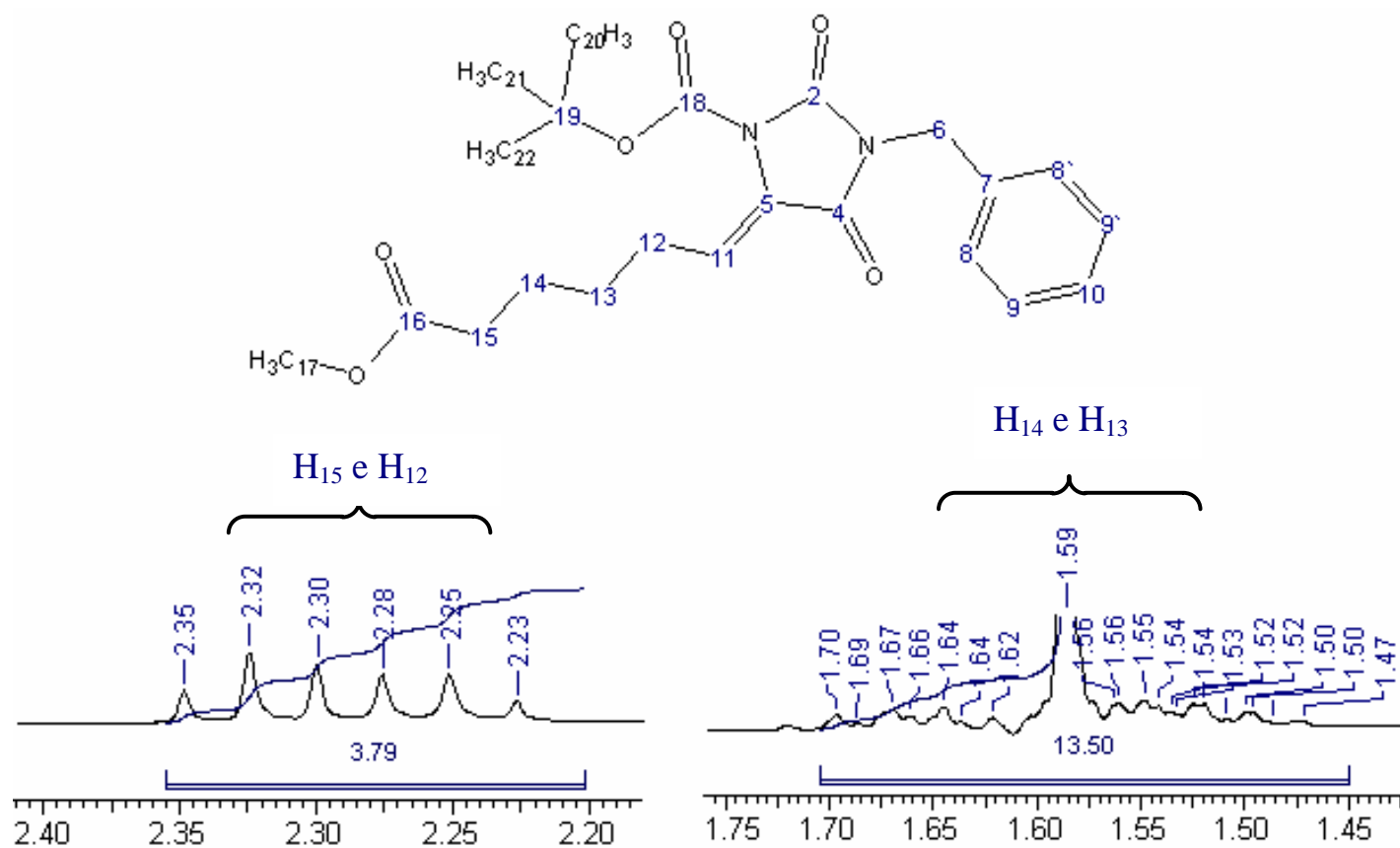


Infravermelho (ν cm⁻¹; Filme) do derivado 150d.

Comment 14h-WR248
Acquisition Time (sec) 9.0285
Nucleus 1H
Number of Transients 16
Temperature (grad C) 3.000
Date Apr 2 2007
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent cdcl3
Frequency (MHz) 300.07
Sweep Width (Hz) 3599.71

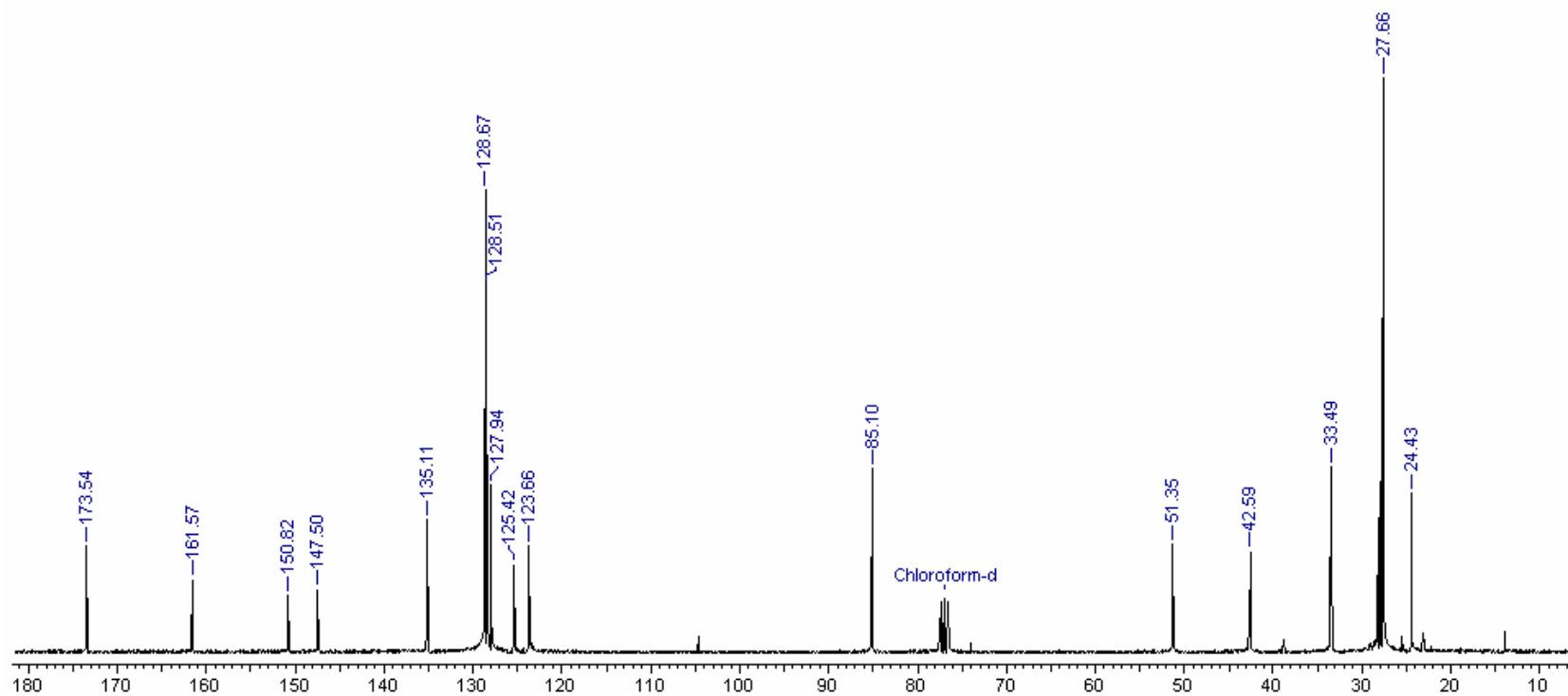
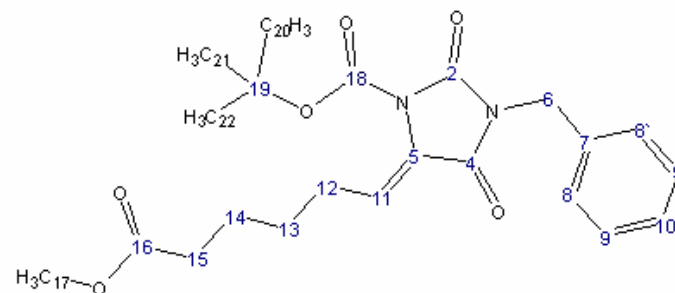


Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) do derivado 150d.



Expansão da região alifática RMN de ^1H (300 MHz; CDCl_3) do derivado 150d.

Date Apr 2 2007
Comment 14c-WR248
Acquisition Time (sec) 1.7940
Frequency (MHz) 75.46
Nucleus ^{13}C
Number of Transients 2000
Solvent cdd3
Sweep Width (Hz) 18115.94
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 3.000
Points Count 32768



Espectro de RMN de ^{13}C (75,4 MHz; CDCl_3) do derivado 150d.

18gCOSY-wr264-sw2400Hz
fracao9-protacaoCAboc

Automation directory:

Pulse Sequence: gCOSY

Solvent: cdc13

Ambient temperature

Operator: alunos

Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec

Acq. time 0.213 sec

Width 2401.0 Hz

2D Width 2401.0 Hz

4 repetitions

128 increments

OBSERVE H1, 300.0654123 MHz

DATA PROCESSING

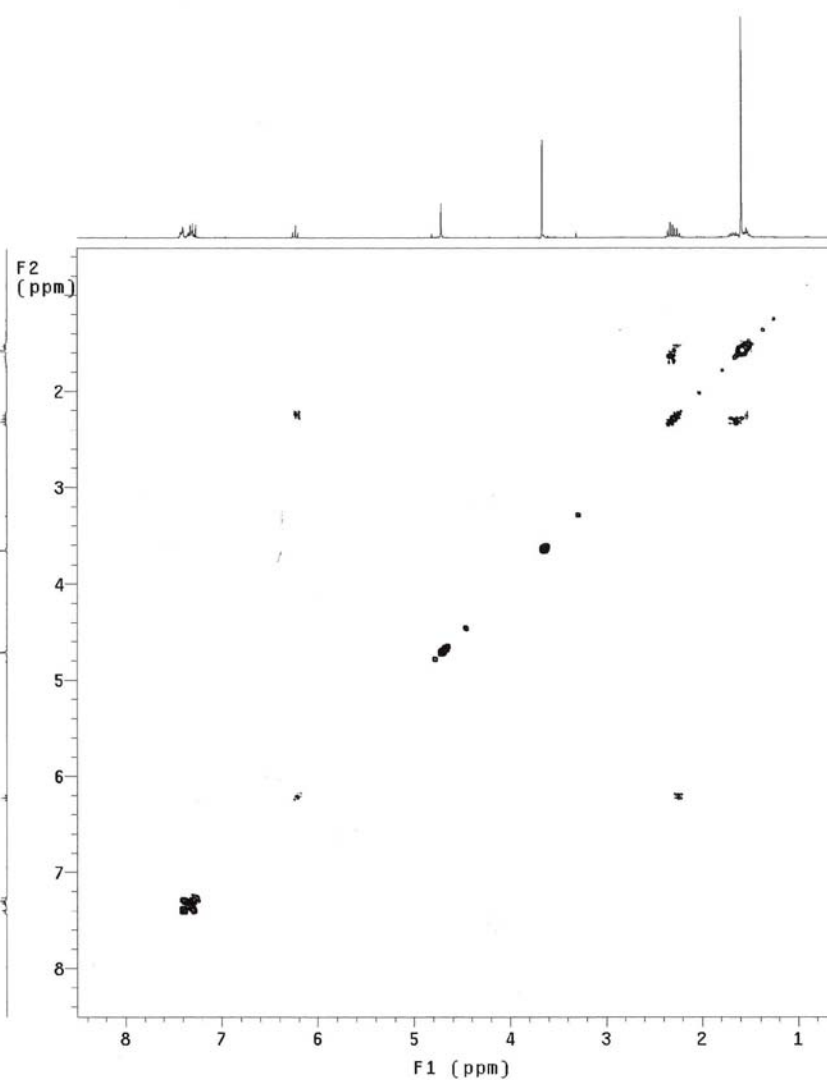
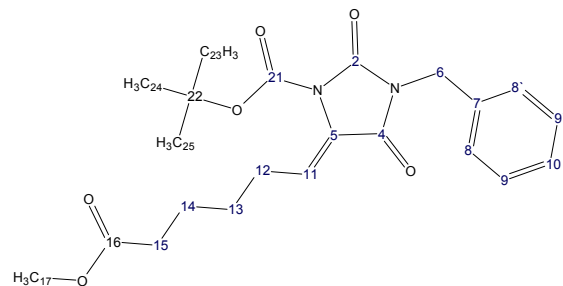
Sq. sine bell 0.107 sec

F1 DATA PROCESSING

Sq. sine bell 0.053 sec

FT size 1024 x 1024

Total time 0 min, 0 sec



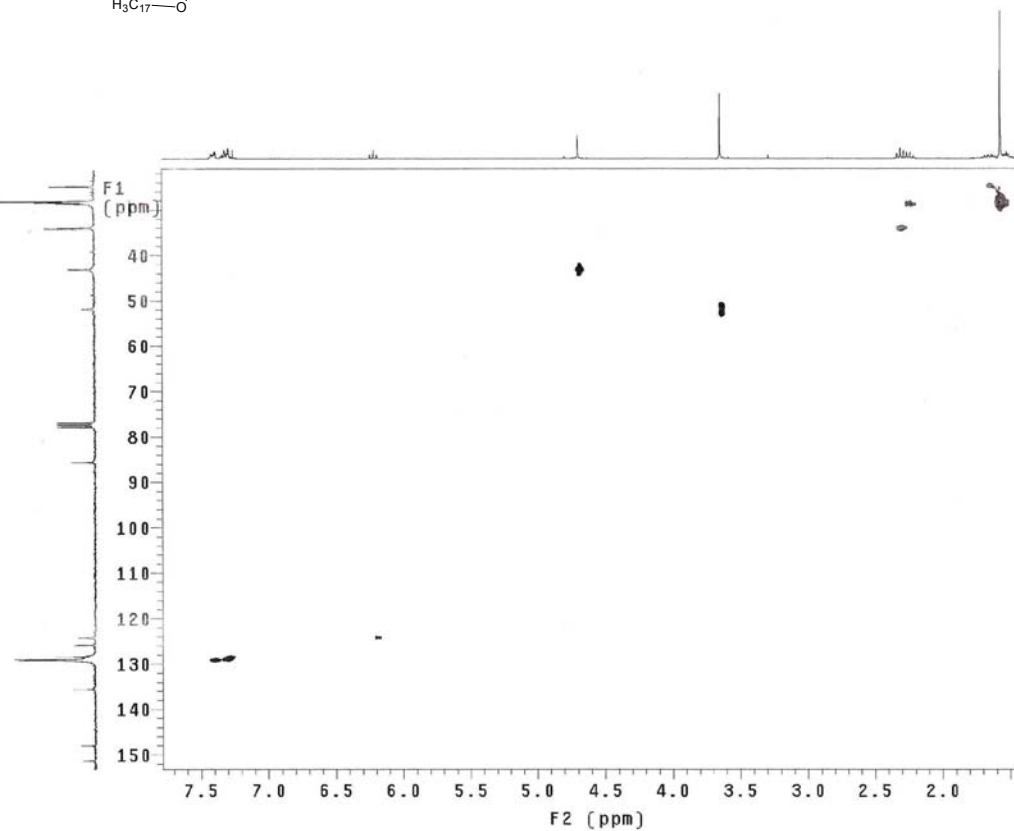
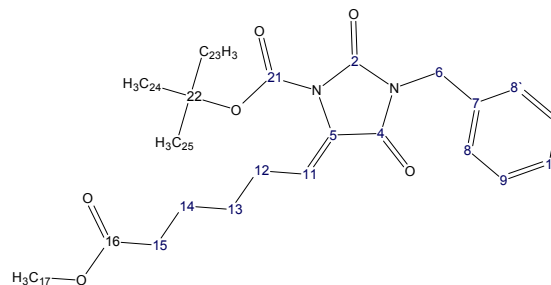
Espectro de COSY do derivado 150d.

18h-wr264-sw2400Hz
fracao9-protacaoCABoc

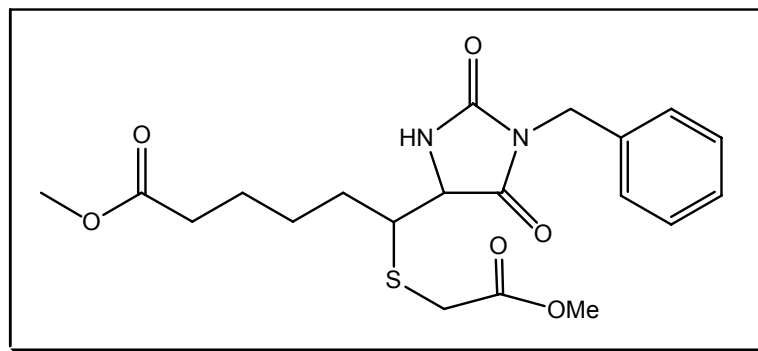
Automation directory:

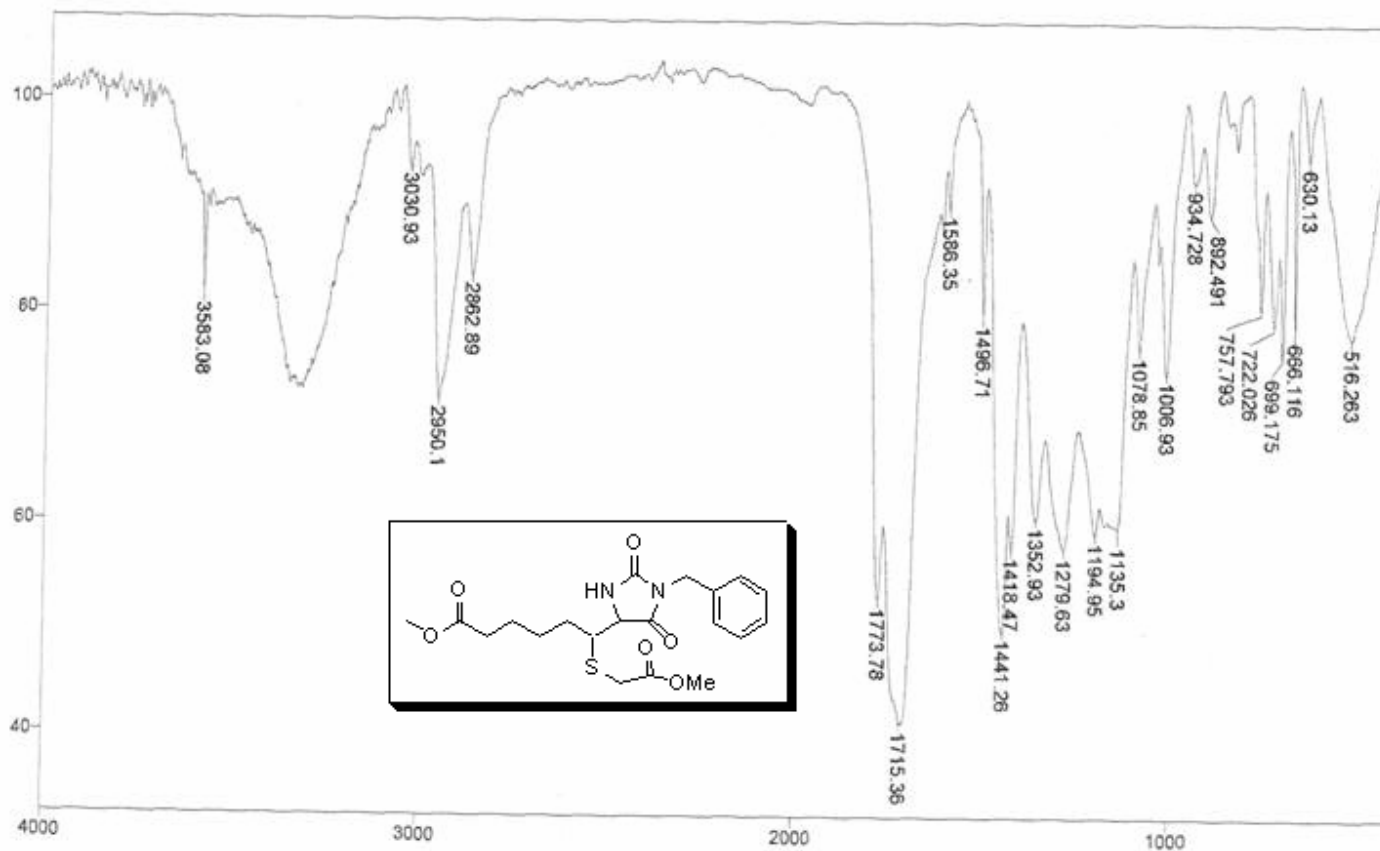
Pulse Sequence: gHMOC
Solvent: cdcl3
Ambient Temperature
Operator: alunos
File: 18gHMOC-W264
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.213 sec
Width 2401.0 Hz
ZD Width 12820.5 Hz
4 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 300.0654129 MHz
DECUPLE C13, 75.4571489 MHz
Low power 1023 dB atten.
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.099 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.018 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 24 min, 9 sec



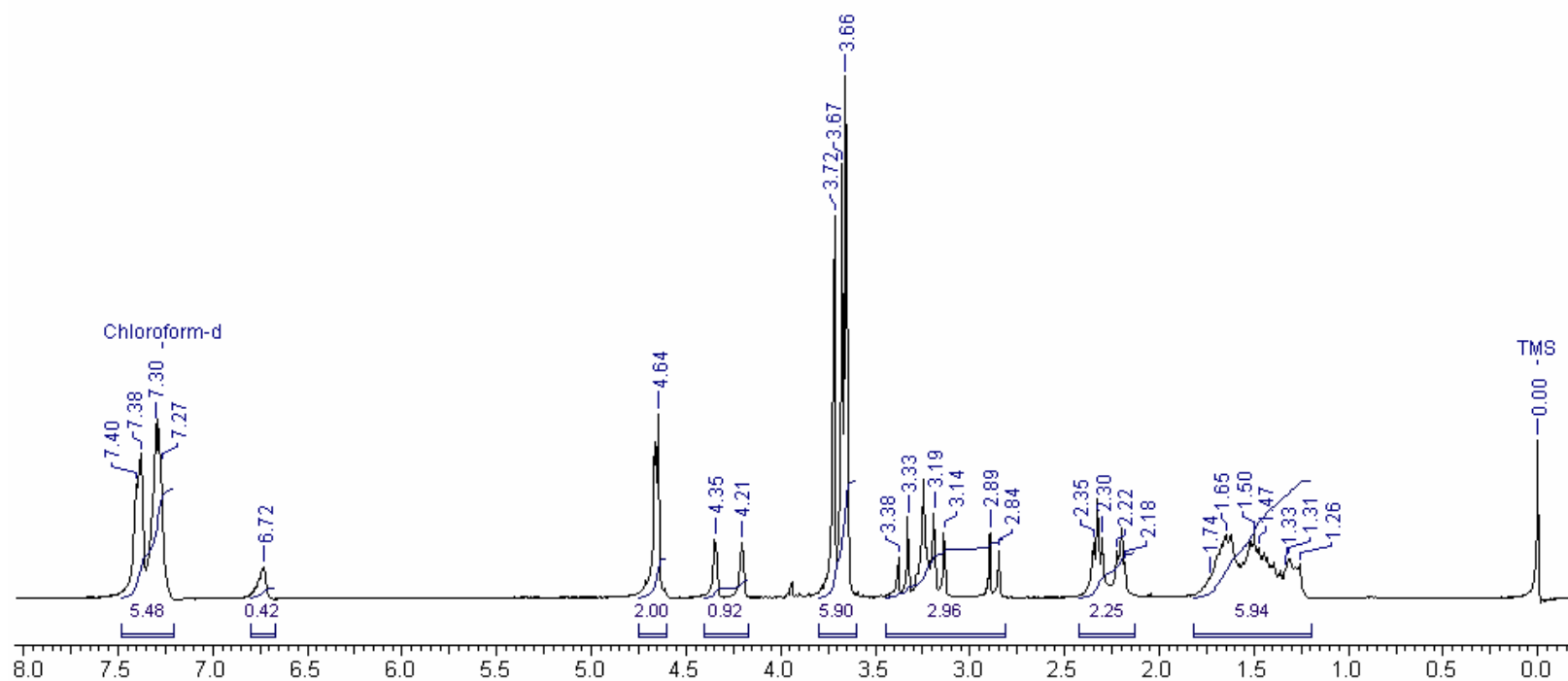
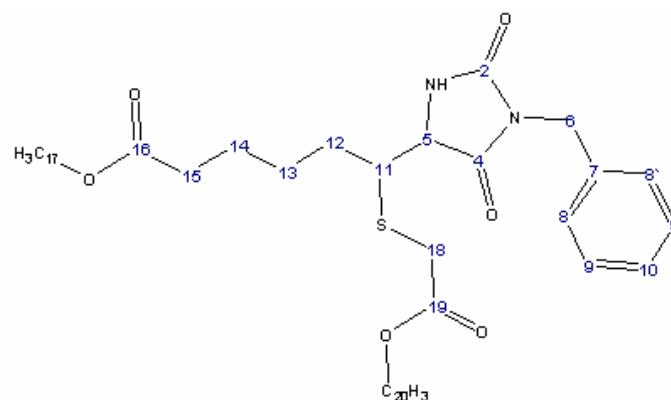
Espectro de HMQC do derivado 150d.



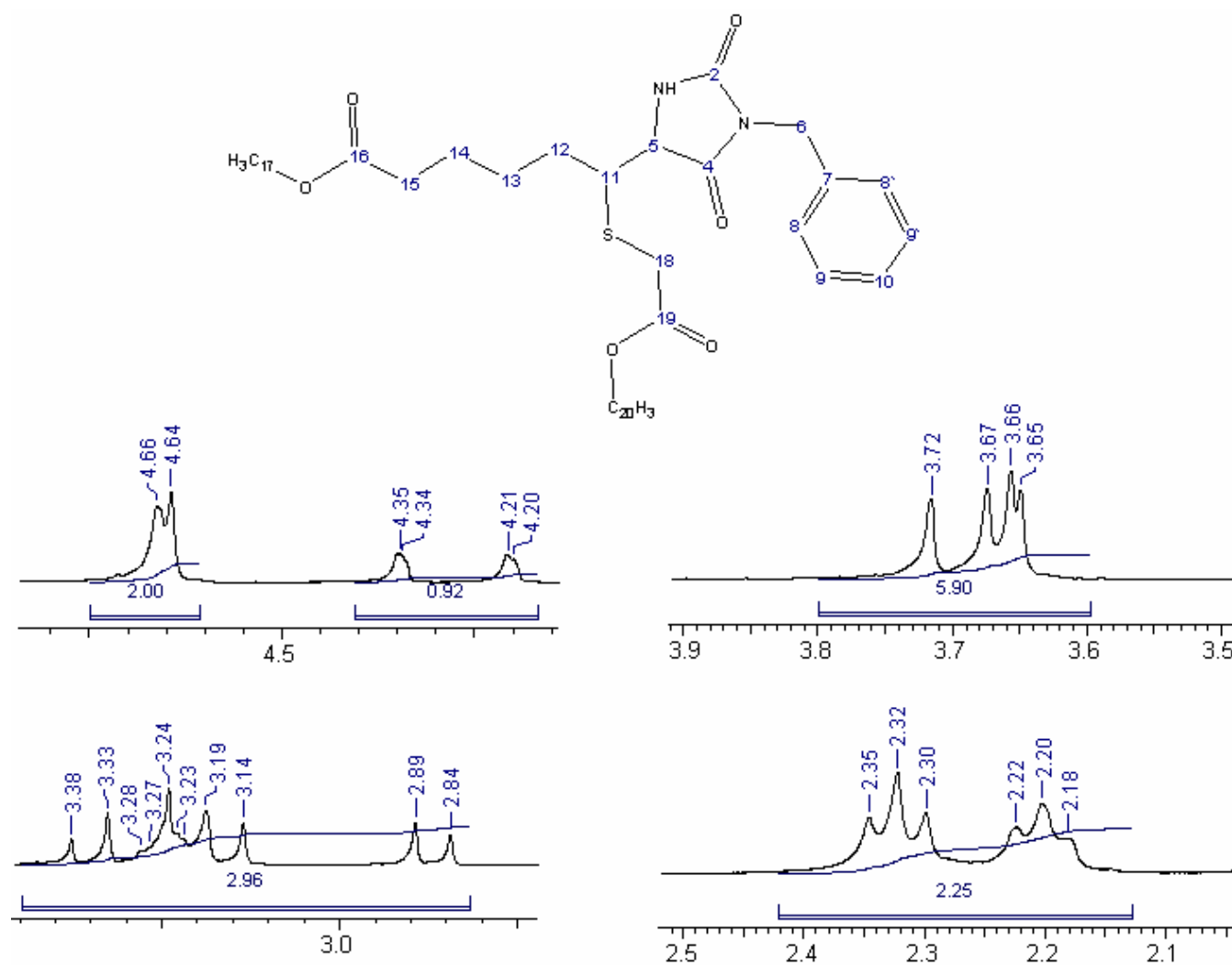


Infravermelho (ν cm⁻¹; Filme) do derivado 150a.

Date Jul 18 2007
Comment 29h-wr306
Acquisition Time (sec) 10.8323
Frequency (MHz) 300.07
Nucleus 1H
Number of Transients 16
Sweep Width (Hz) 3000.30
Temperature (grad C) 3.000
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent cdd3

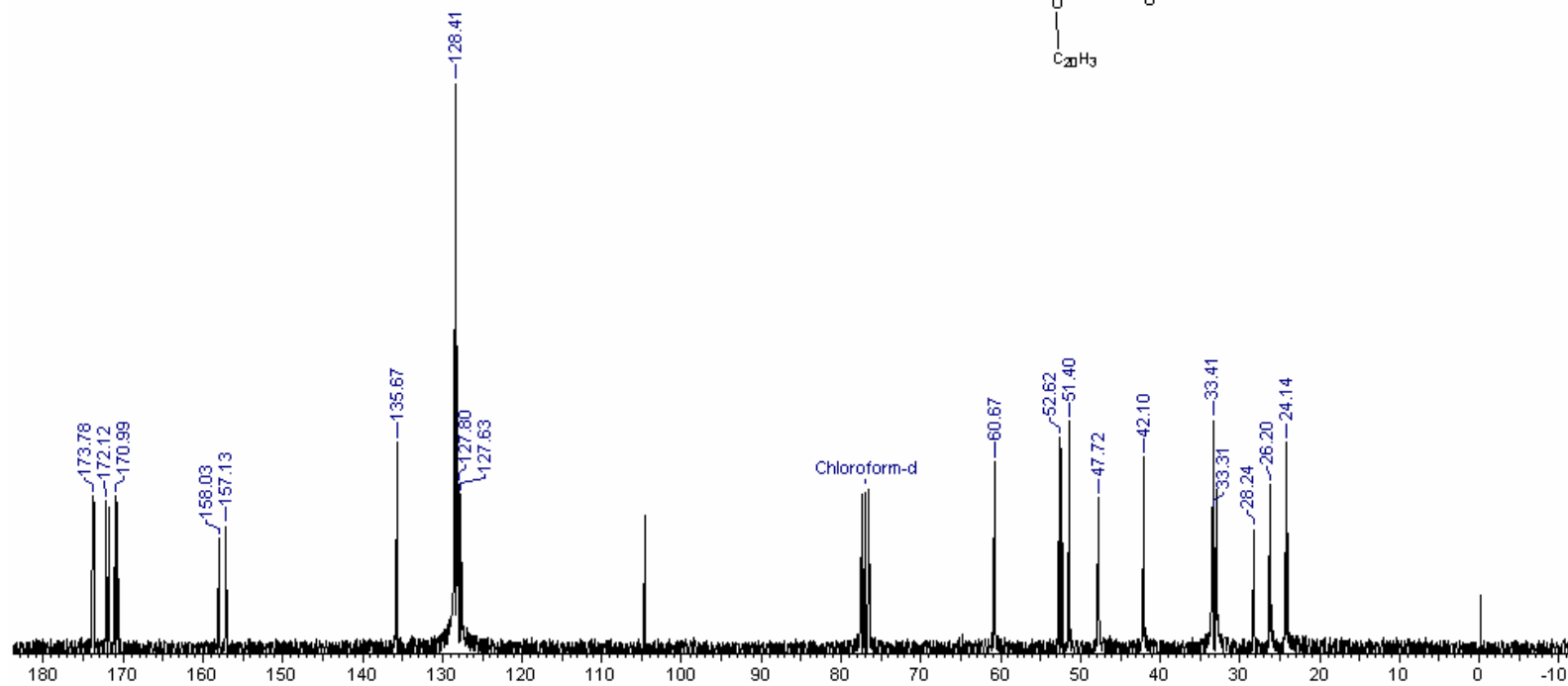
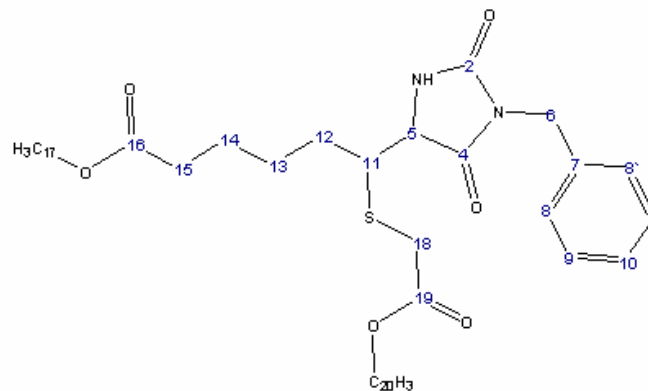


Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) do derivado 150a.



Expansão do espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) do derivado 150a.

Date Jul 18 2007
Comment 29c-w306
Acquisition Time (sec) 1.7940
Nucleus ^{13}C
Number of Transients 512
Sweep Width (Hz) 18115.94
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 3.000
Points Count 32768
Solvent cdcl_3
Frequency (MHz) 75.46

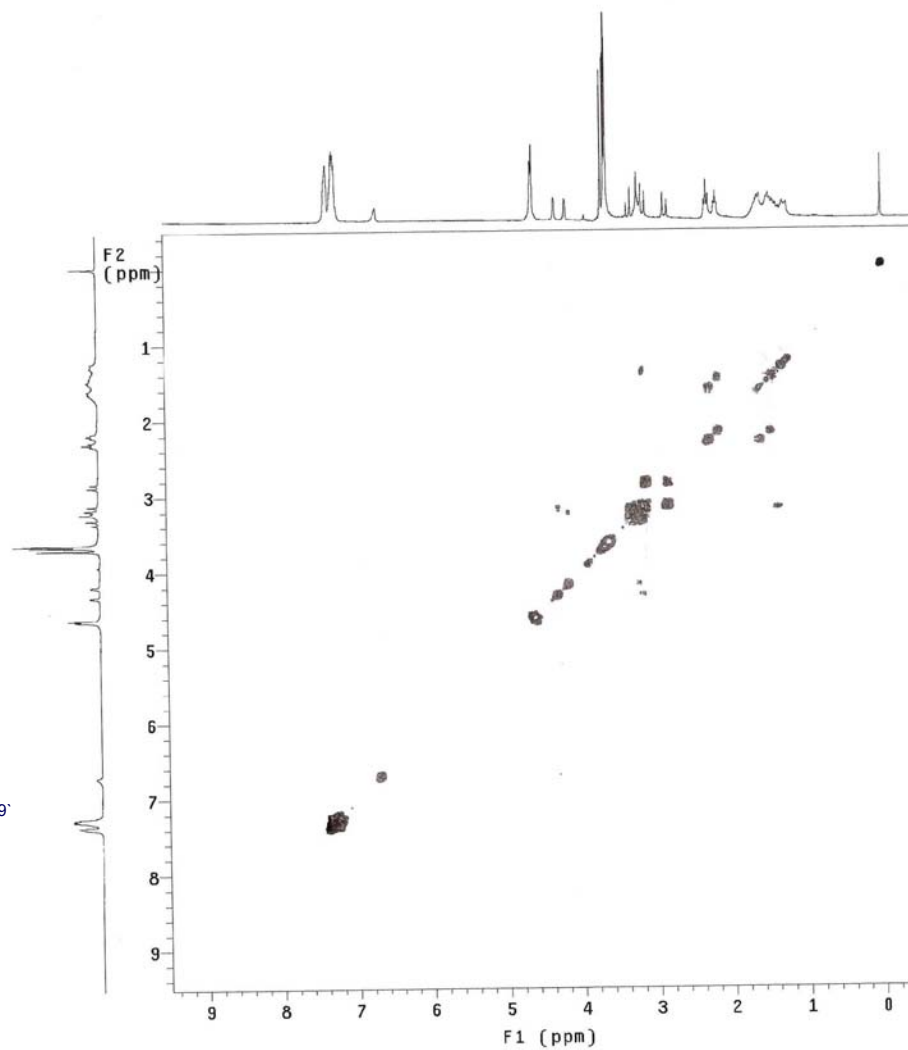
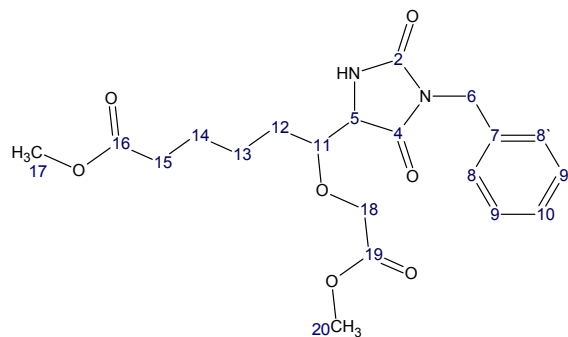


Espectro de RMN ^{13}C (75,4 MHz, CDCl_3) do derivado 150a.

29gCOSY-wr306
AM-Cinchonina

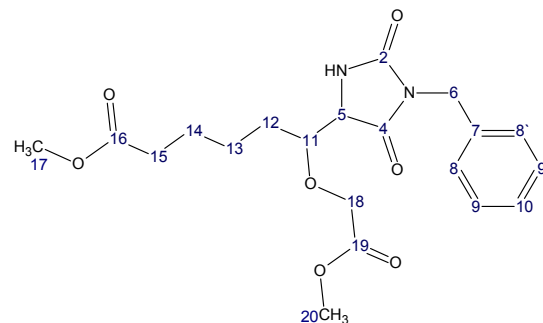
Automation directory:
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: cdc13
Ambient temperature
Operator: ines
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 3003.0 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 300.0654116 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.085 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.043 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 11 min, 30 sec



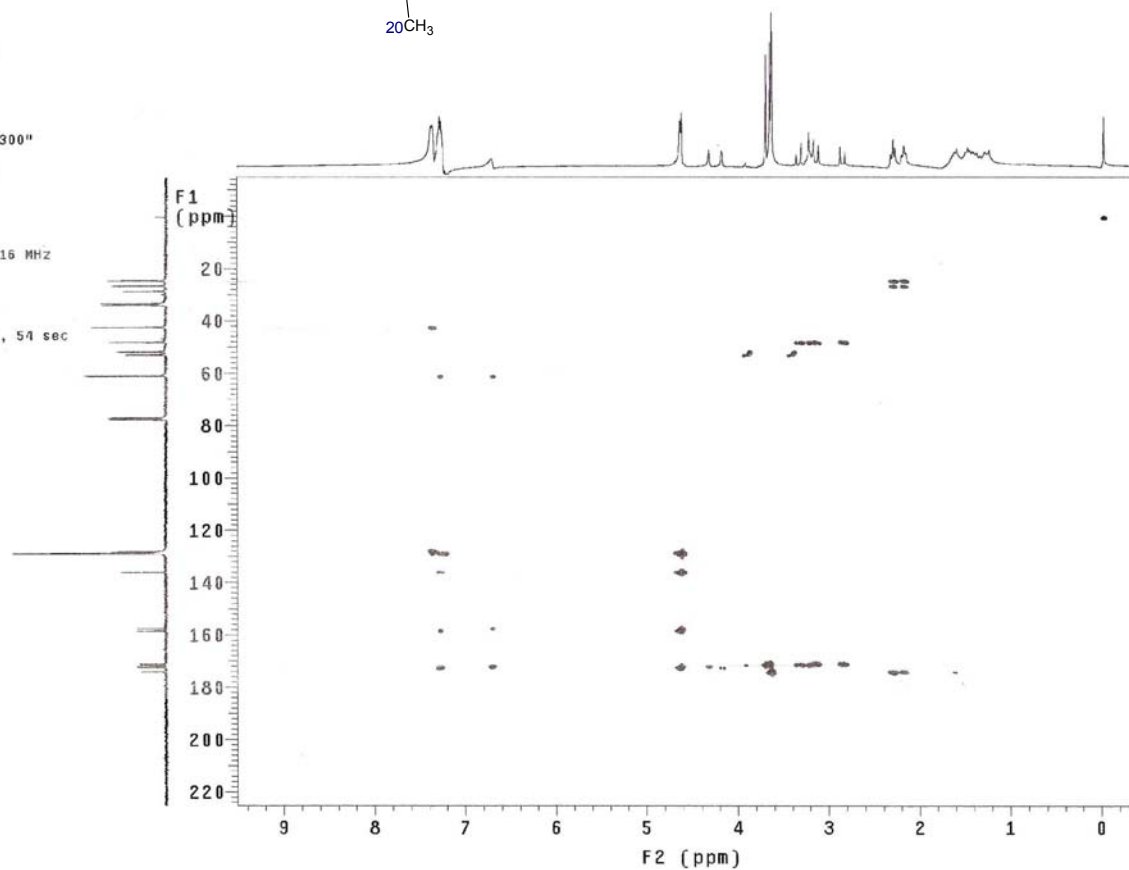
Espectro de COSY do derivado 151a.

25gHMBC-wr306
AN-Cinchonina



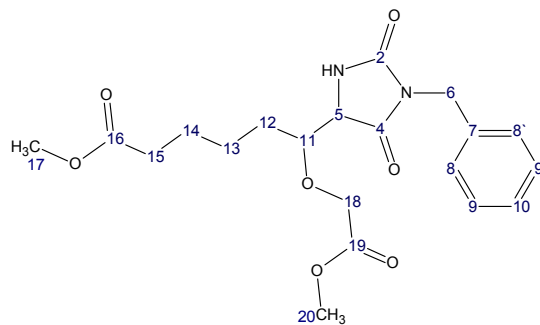
Automation directory:
Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ines
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 18115.9 Hz
16 repetitions
400 increments
OBSERVE H1, 300.0654116 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.085 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.011 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 2 hr, 19 min, 54 sec



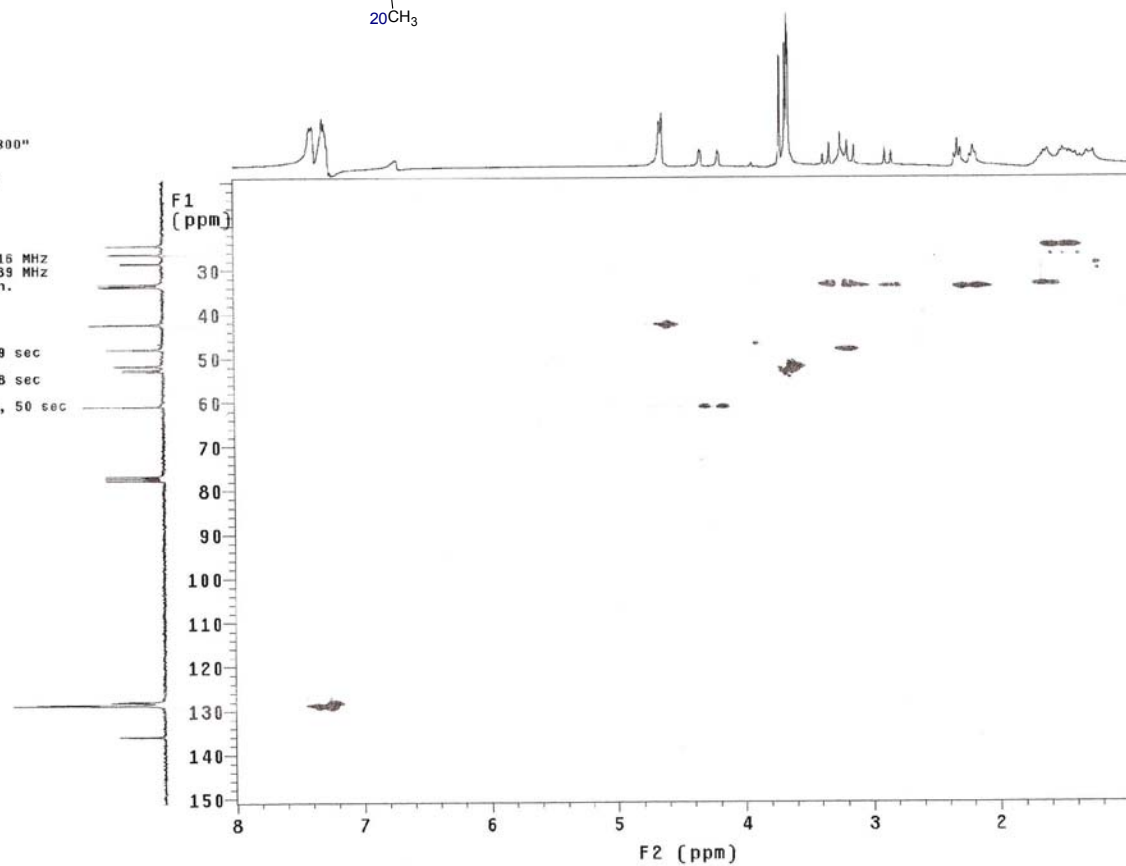
Espectro de HMBC do derivado 151a.

25gHMQC-wr306
AM-Cinchonina

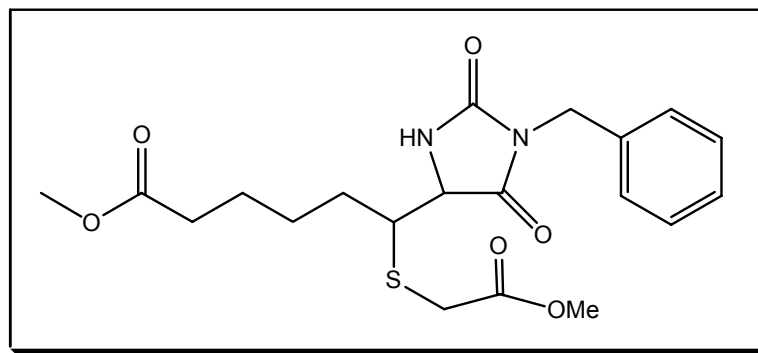


Automation directory:
Pulse Sequence: gHMQC
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: ines
Mercury-300BB "mercury300"

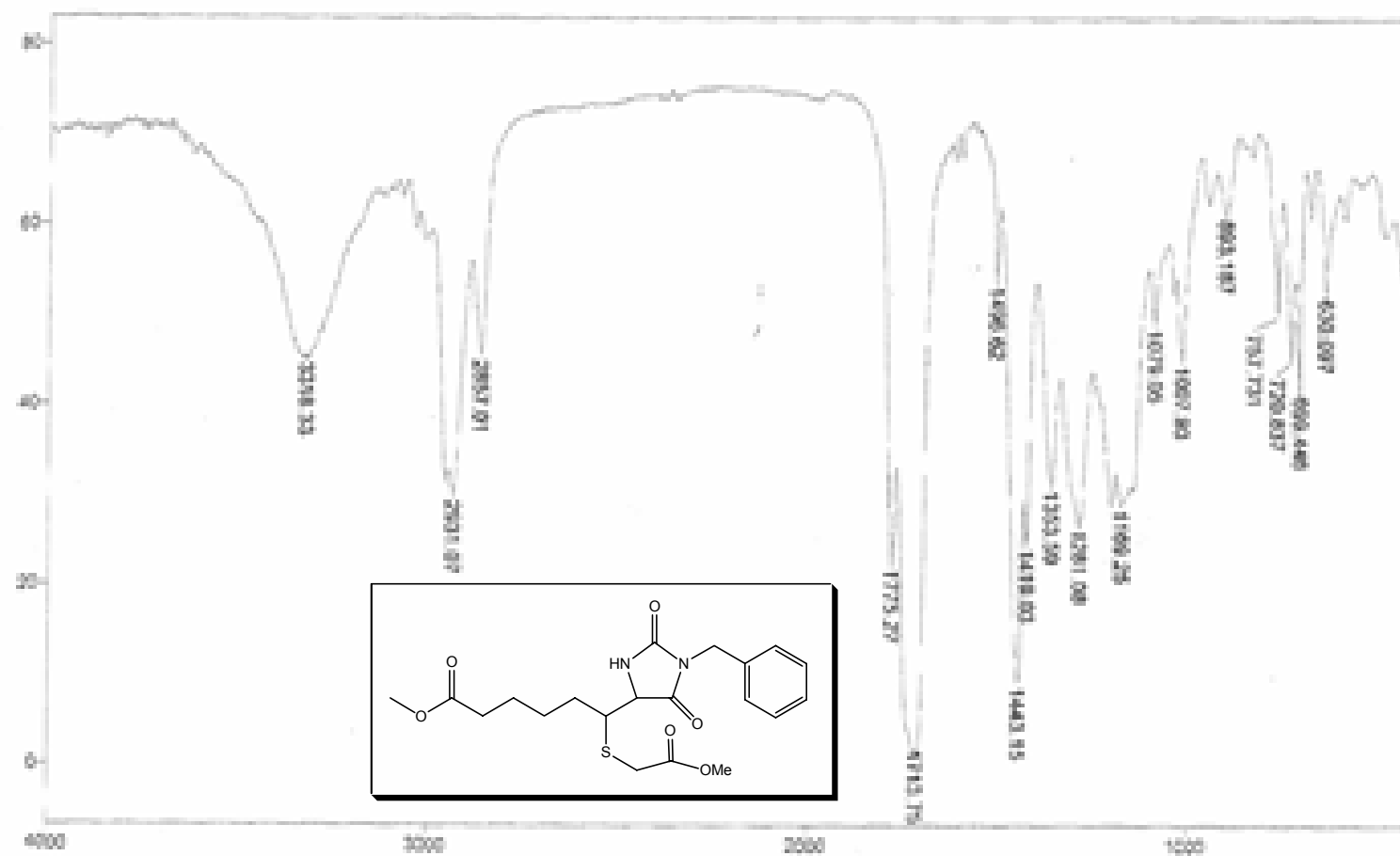
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 12820.5 Hz
S2 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 300.0654116 MHz
DECOUPLE C13, 75.4571489 MHz
Low power 1023 dB atten.
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.079 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.018 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 2 hr, 53 min, 50 sec



Espectro de HMQC do derivado 151a.

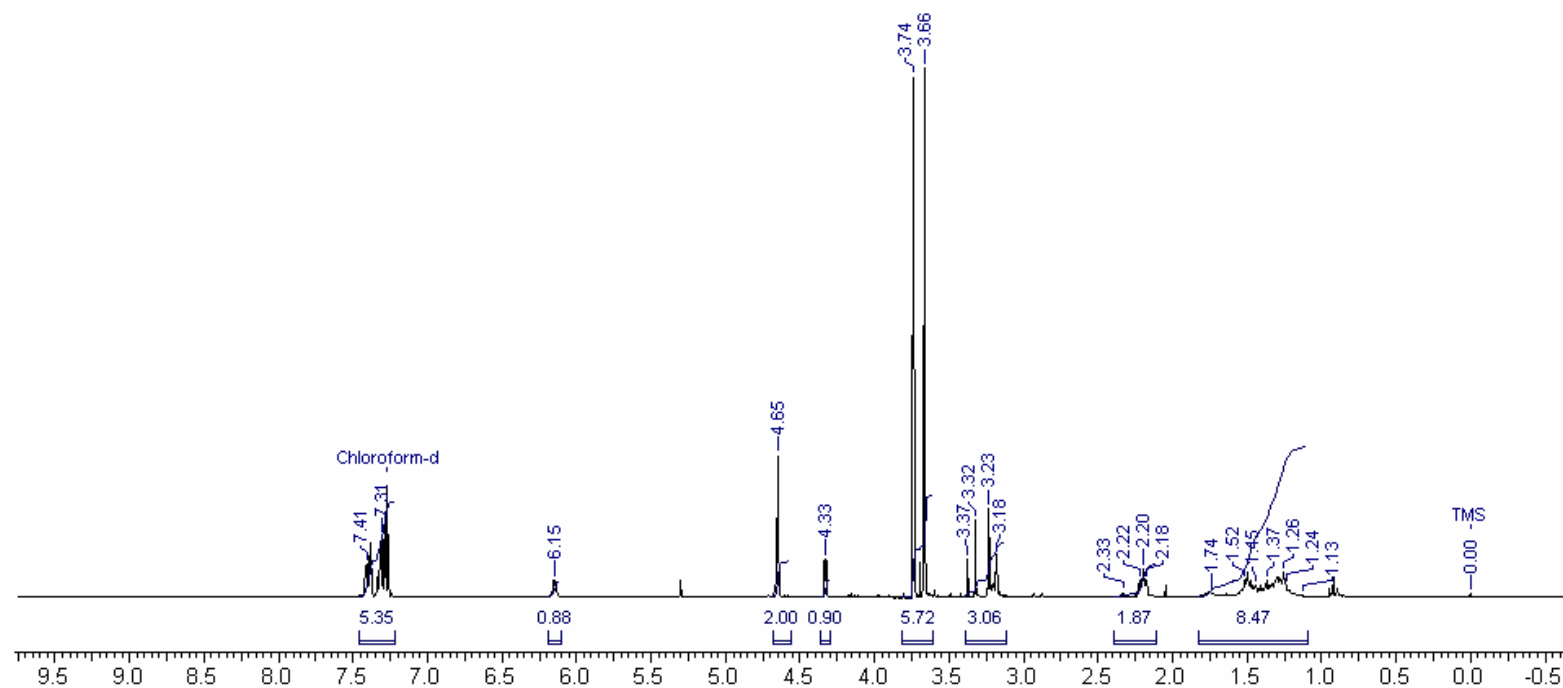
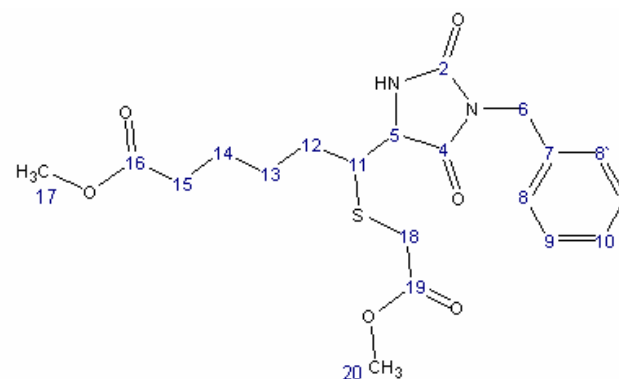


Mistura principalmente de um dos isômeros de 151a

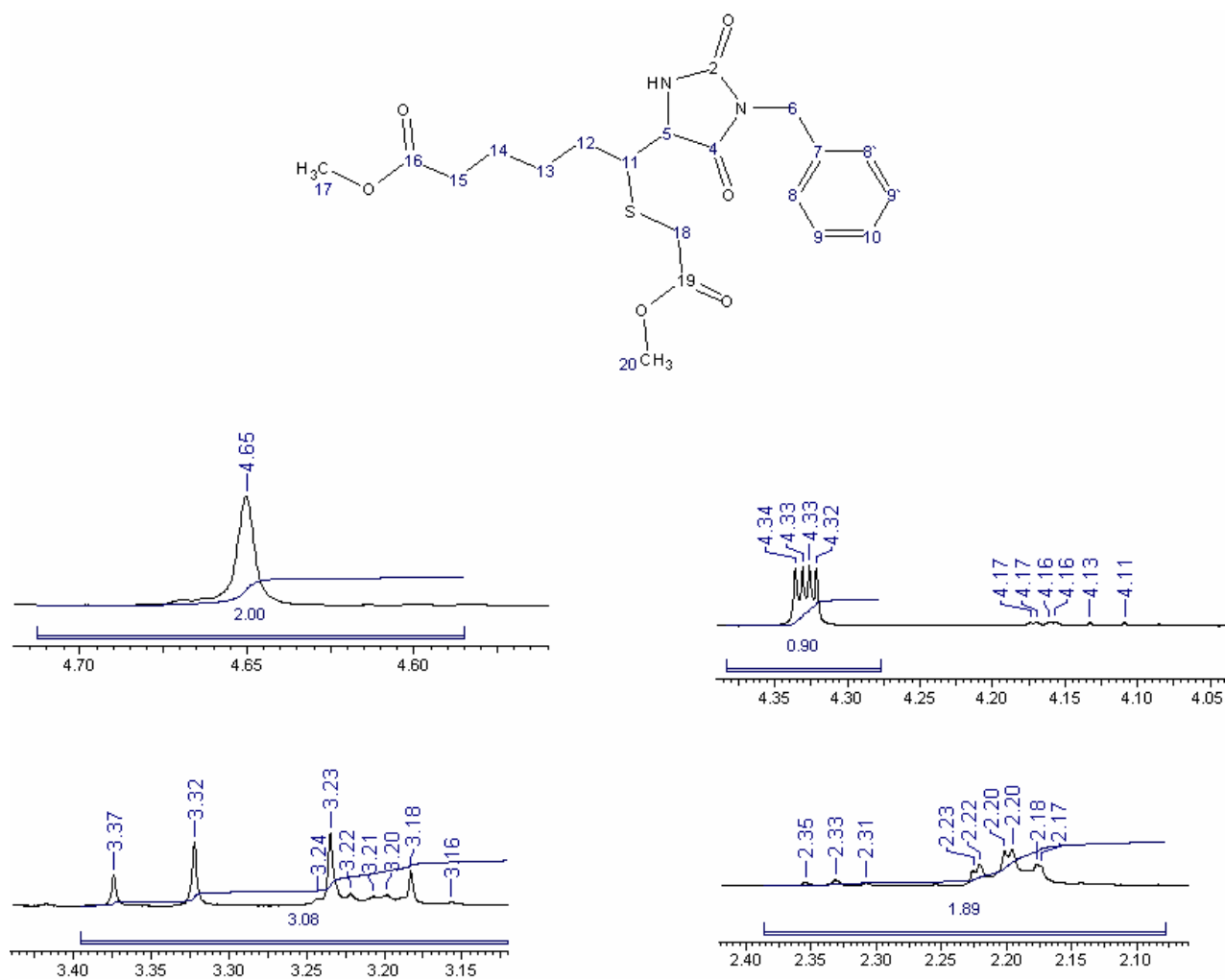


Infravermelho ($\nu \text{ cm}^{-1}$, Filme) da mistura principalmente de um dos isômeros de 151a.

Date Nov 12 2007
Comment 46h-wr356
Acquisition Time (sec) 10.8323
Frequency (MHz) 300.07
Sweep Width (Hz) 3000.30
Nucleus 1H
Number of Transients 32
Temperature (grad C) 3.000
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent cdcl3

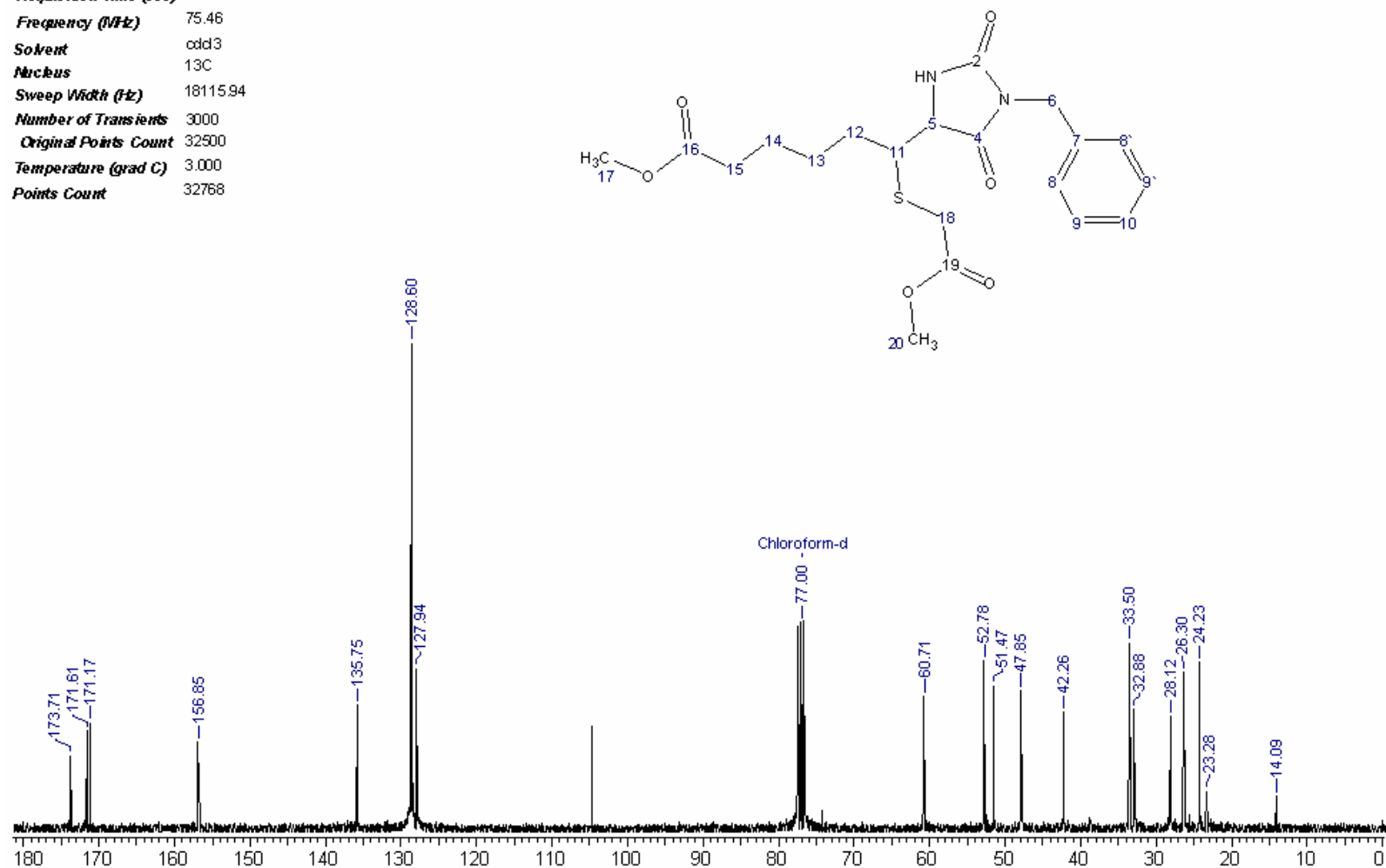


Espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) da mistura principalmente de um dos isômeros de 151a



Expansão do RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3) da mistura principalmente de um dos isômeros de 151a

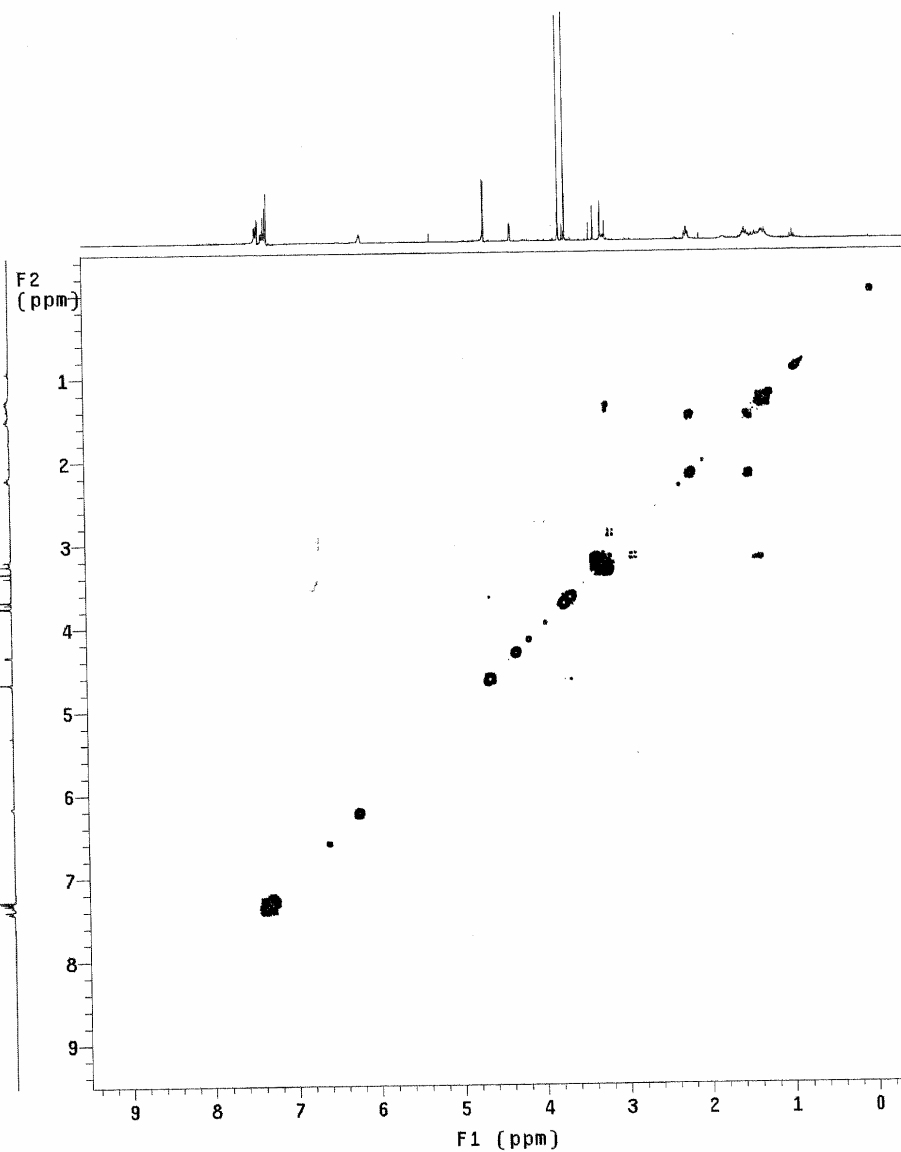
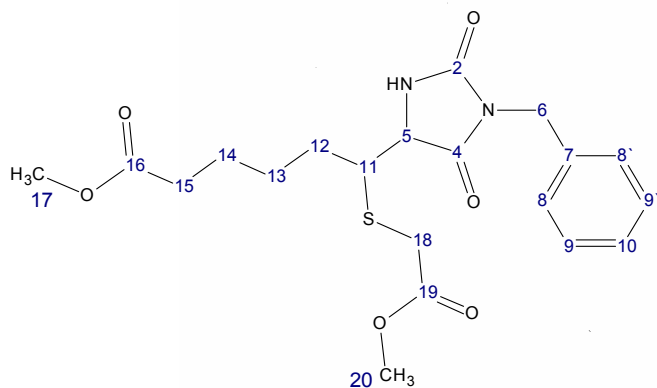
Date Nov 14 2007
Comment 46c-w356
Acquisition Time (sec) 1.7940
Frequency (MHz) 75.46
Solvent cdd3
Nucleus 13C
Sweep Width (Hz) 18115.94
Number of Transients 3000
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 3.000
Points Count 32768



Espectro de RMN ^{13}C (75,4 MHz; CDCl_3) da mistura principalmente de um dos isômeros de 151a

46gCOSY-wr356
F23
Tentativa de ciclizacao
Automation directory:
Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: cdcl3
Ambient temperature
Operator: alunos
Mercury-300BB "mercury300"

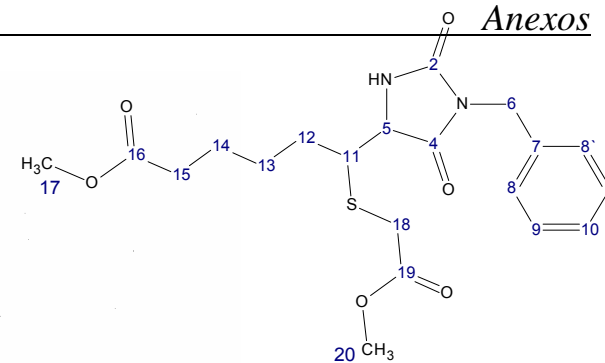
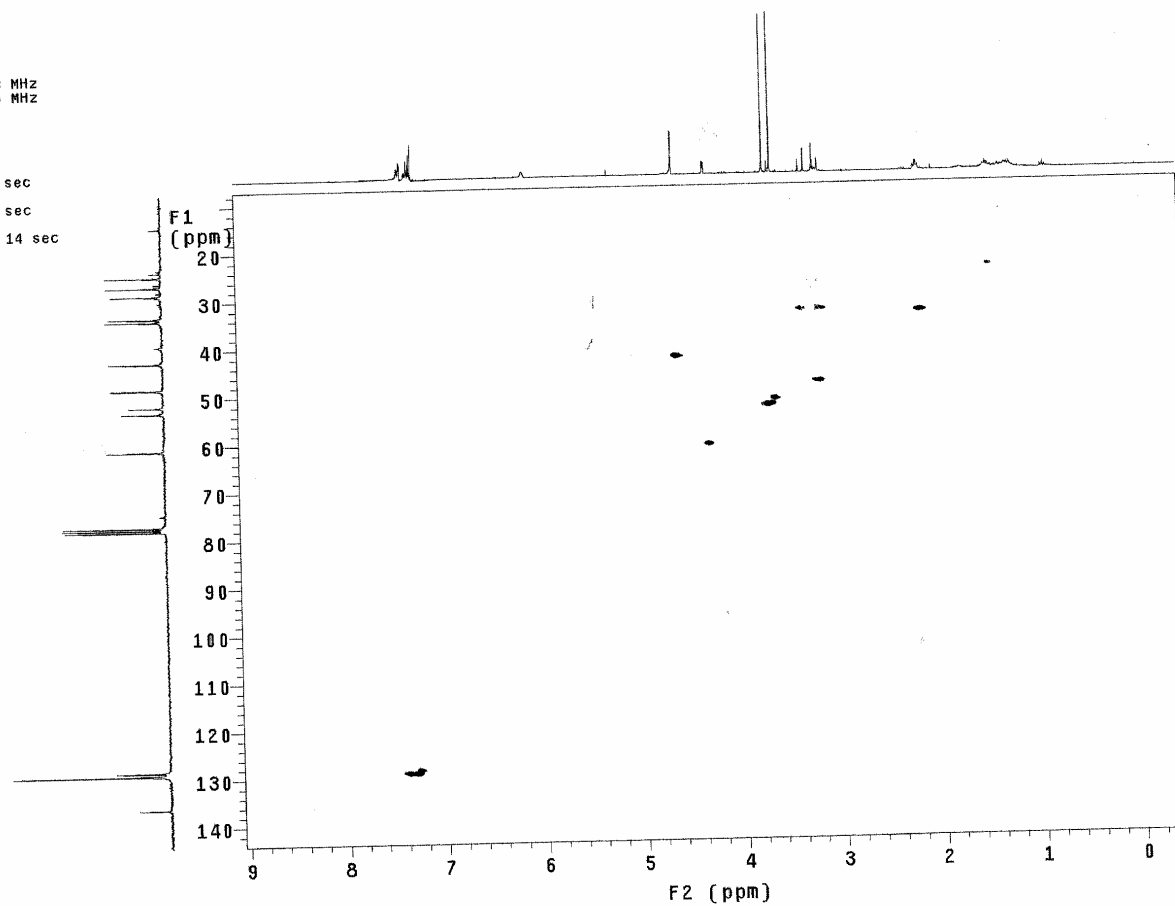
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 3003.0 Hz
4 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 300.0654116 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.085 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.043 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 11 min, 30 sec



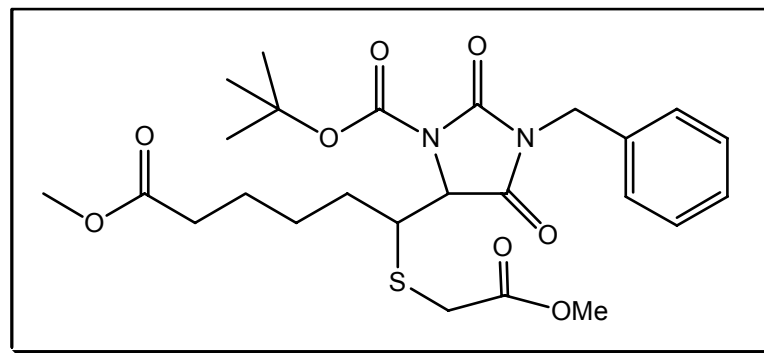
Espectros de COSY da mistura principalmente de um dos isômeros de 151a

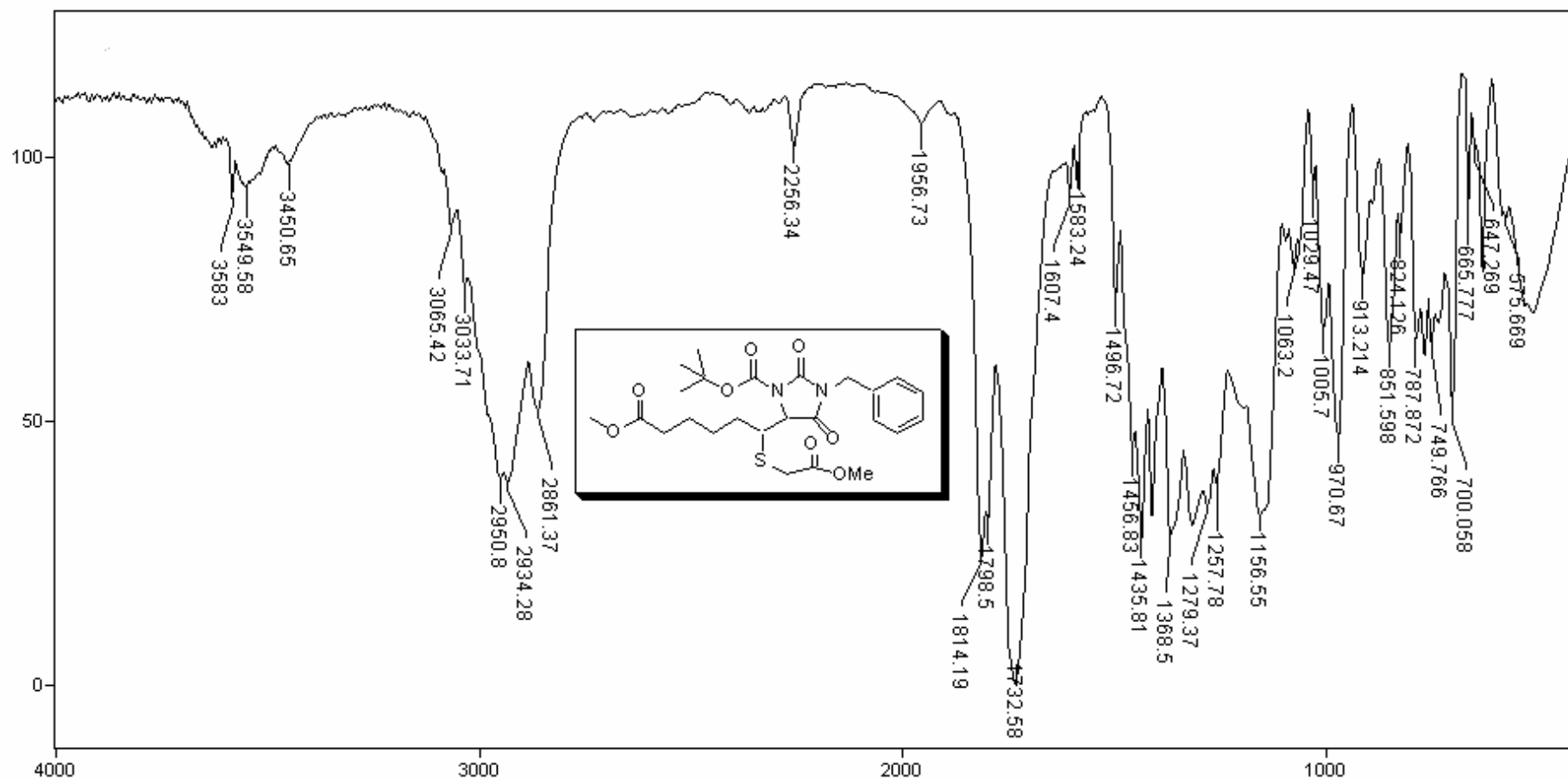
48gHMOC-wr356
 F23
 Tentativa de ciclizacao
 Automation directory:
 Pulse Sequence: gHMOC
 Solvent: cdc13
 Ambient temperature
 Operator: alunos
 Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
 Acq. time 0.170 sec
 Width 3003.0 Hz
 2D Width 12820.5 Hz
 88 repetitions
 2 x 128 increments
 OBSERVE H1, 300.0654083 MHz
 DECOUPLE C13, 75.4571489 MHz
 Low power 1023 db atten.
 on during acquisition
 off during delay
 GARP-1 modulated
 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.079 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Gauss apodization 0.018 sec
 FT size 1024 x 2048
 Total time 7 hr, 57 min, 14 sec



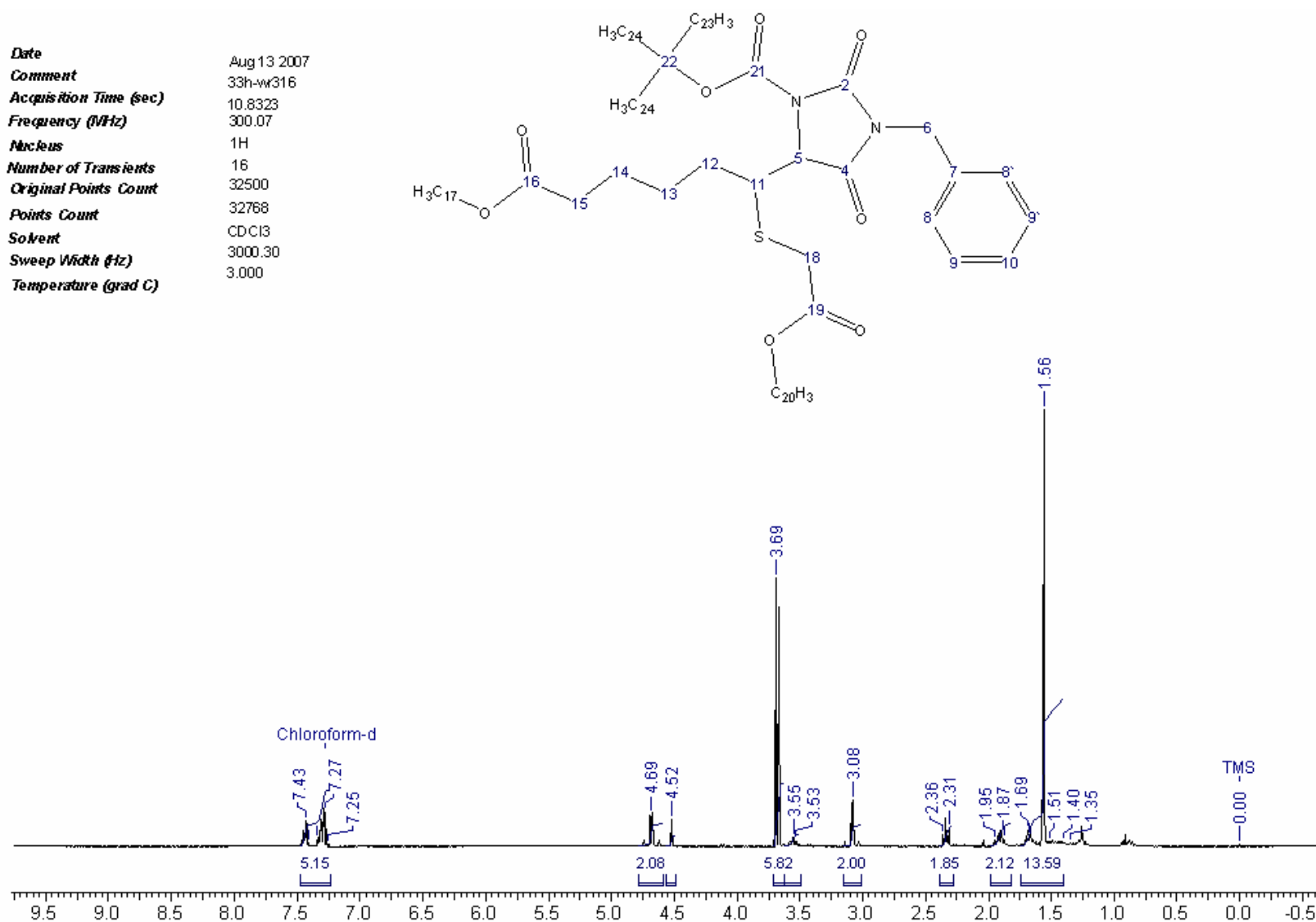
Espectro de HMQC da mistura principalmente de um dos isômeros de 151a



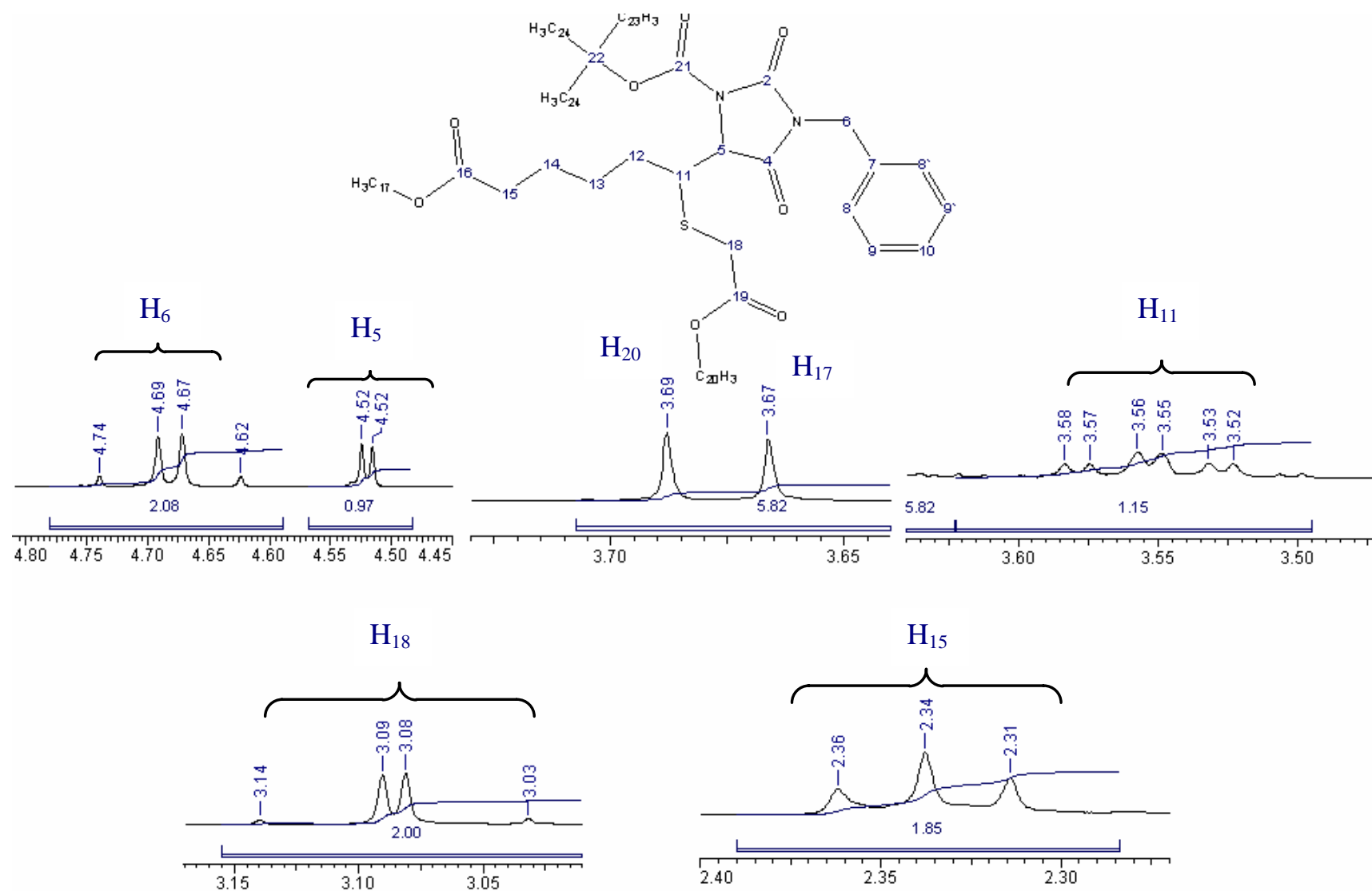


Infravermelho (v cm^{-1} ; Filme) do derivado 151d.

Date Aug 13 2007
Comment 33h-wr316
Acquisition Time (sec) 10.8323
Frequency (MHz) 300.07
Nucleus 1H
Number of Transients 16
Original Points Count 32500
Points Count 32768
Solvent CDCl3
Sweep Width (Hz) 3000.30
Temperature (grad C) 3.000

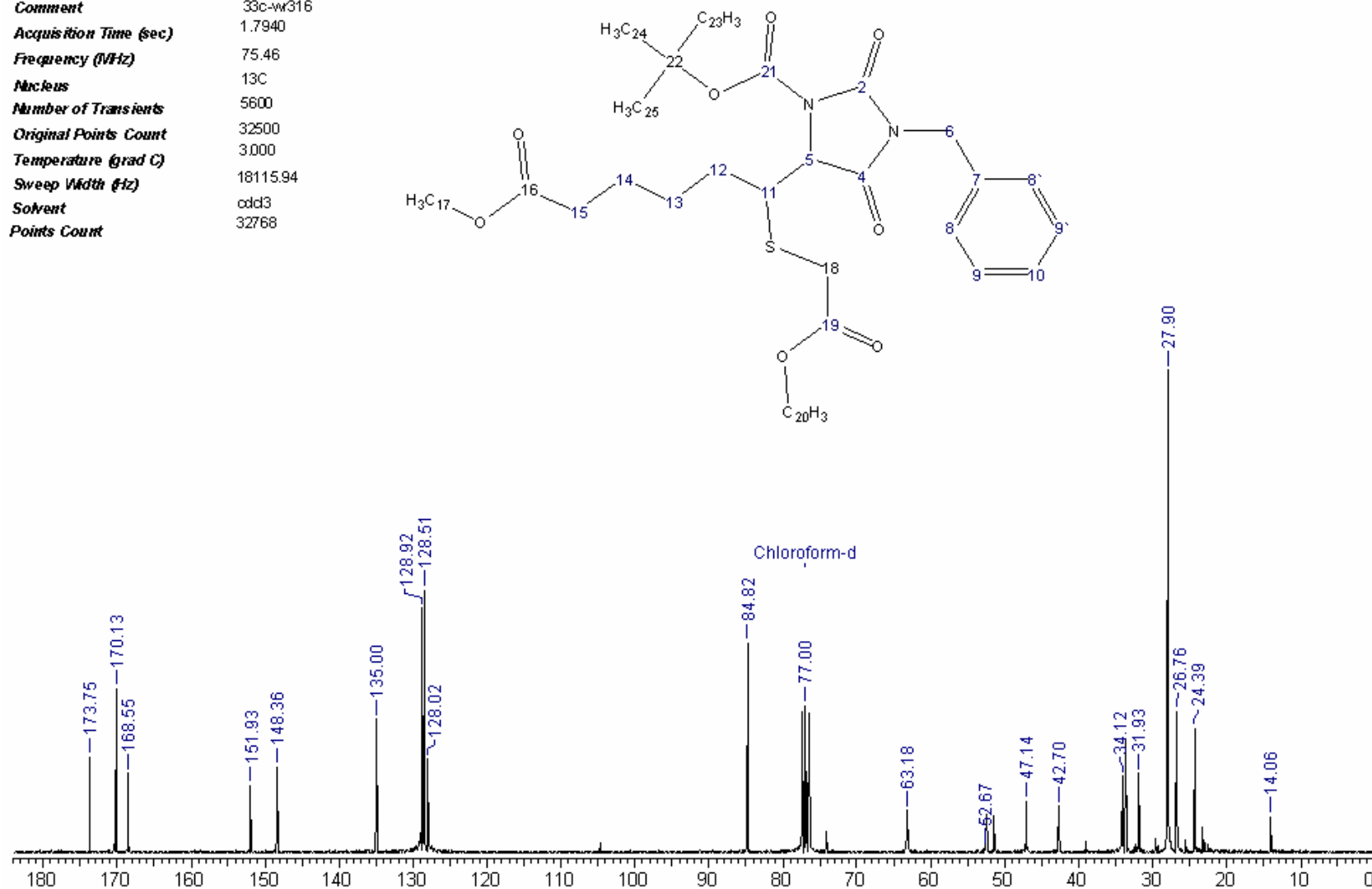


Espectro de RMN ¹H (300 MHz; CDCl₃) do derivado 151d.



Expansão do espectro de RMN ^1H do derivado 151d.

Date Aug 13 2007
Comment 33c-w316
Acquisition Time (sec) 1.7940
Frequency (MHz) 75.46
Nucleus ^{13}C
Number of Transients 5600
Original Points Count 32500
Temperature (grad C) 3.000
Sweep Width (Hz) 18115.94
Solvent cdd3
Points Count 32768



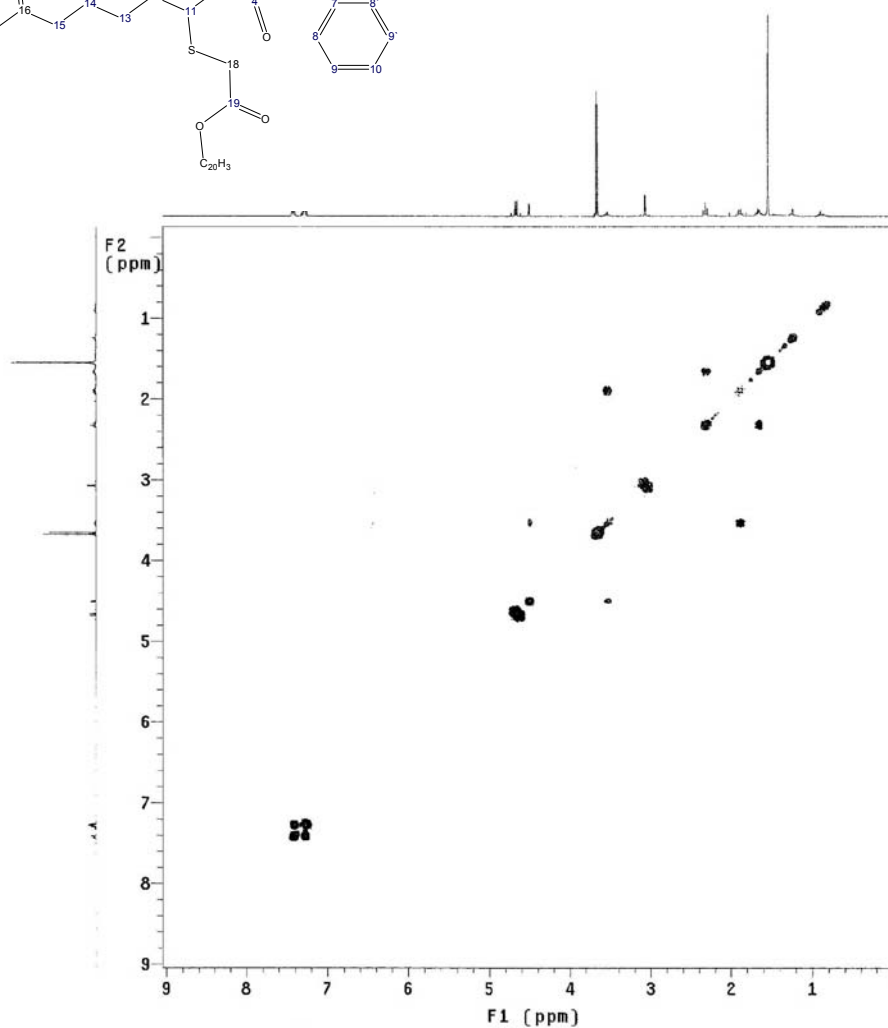
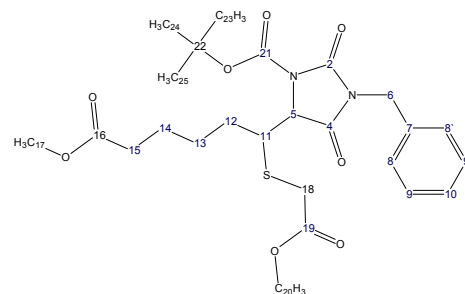
Espectro de RMN ^{13}C (75,4 MHz; CDCl_3) do derivado 151d.

33gCOSY-wr316
AM-Fr.18
54 mg

Automation directory:

Pulse Sequence: gCOSY
Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Operator: Ines
Mercury-300BS "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 3003.0 Hz
16 repetitions
128 increments
OBSERVE H1, 300.0654116 MHz
DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.085 sec
F1 DATA PROCESSING
Sq. sine bell 0.043 sec
FT size 1024 x 1024
Total time 42 min, 54 sec

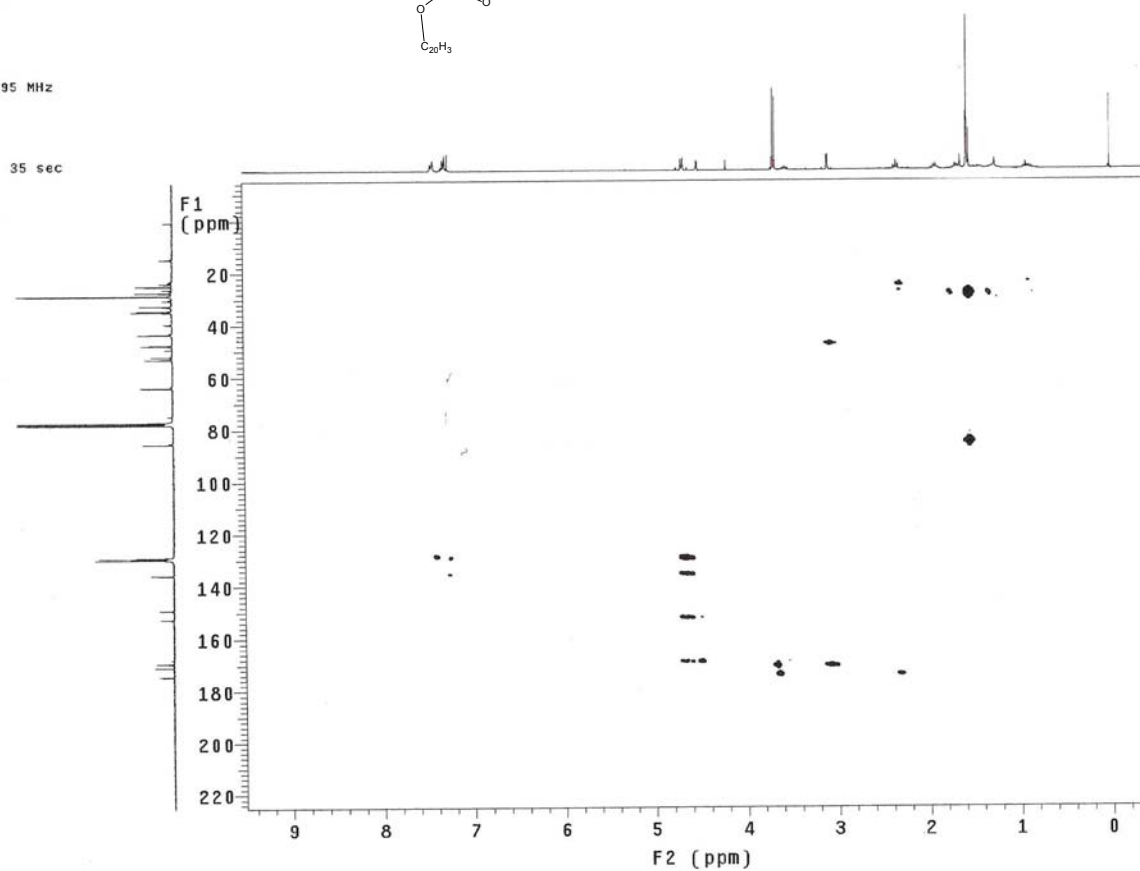
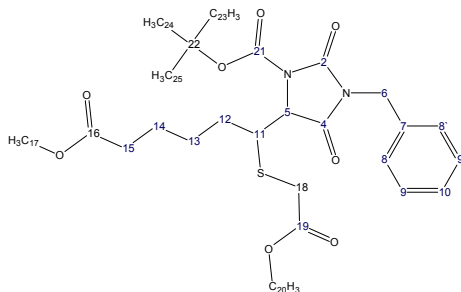


Espectro de COSY do derivado 151d.

31gHMBC-wr312
Fr. 20
AM-BOC-Cinchonina 50% mol

Automation directory:
Pulse Sequence: gHMBC
Solvent: CDCl₃
Ambient temperature
Operator: alunos
Mercury-300BB "mercury300"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 18115.9 Hz
56 repetitions
400 increments
OBSERVE H1, 300.0654095 MHz
DATA PROCESSING
Sine bell 0.085 sec
F1 DATA PROCESSING
Sine bell 0.011 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 8 hr, 8 min, 35 sec



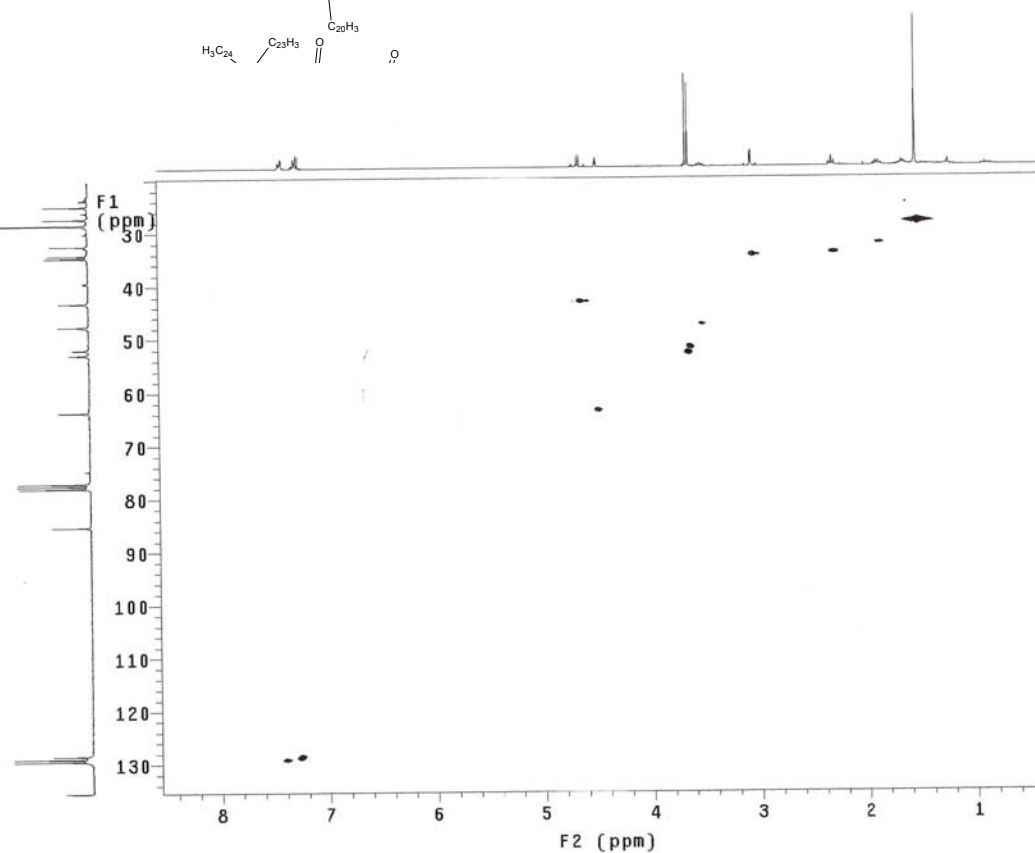
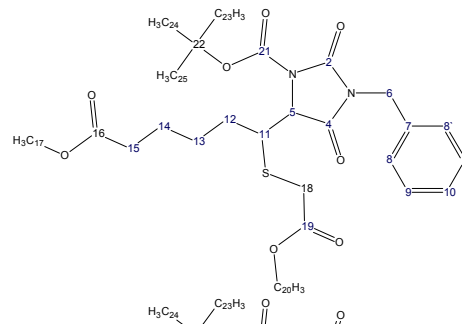
Espectro de HMBC do derivado 151d.

33gHMOC-wr316
AM-Fr.18
54 mg

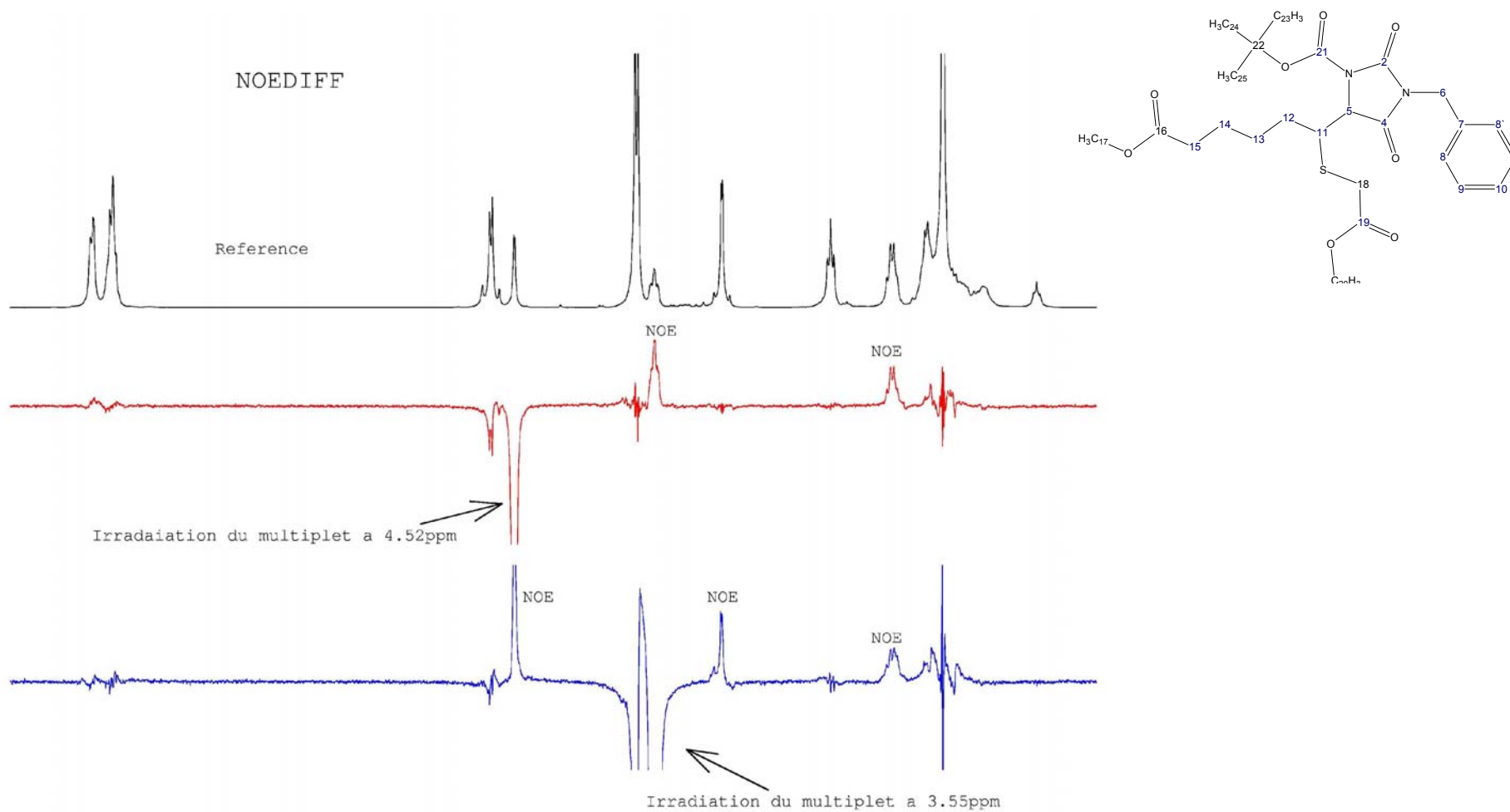
Automation directory:

Pulse Sequence: gHMOC
Solvent: CDC13
Ambient temperature
Operator: ines
Mercury-300BB "mercury300"

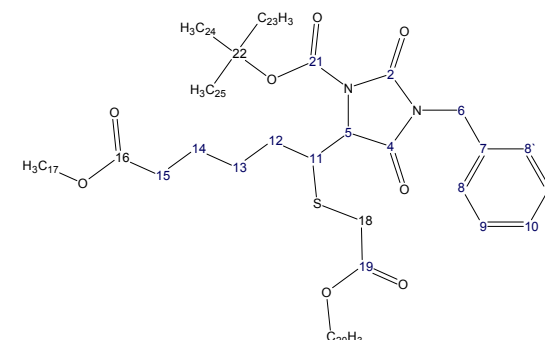
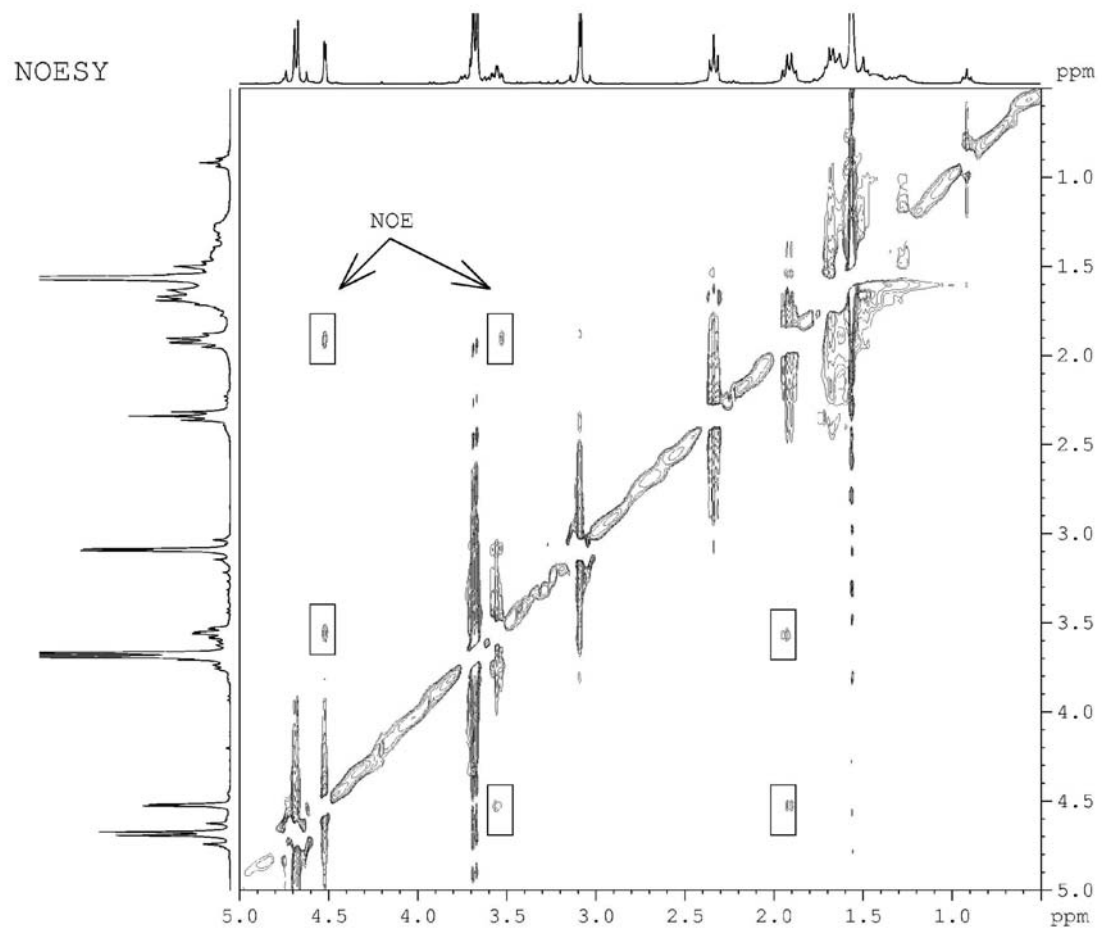
Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 0.170 sec
Width 3003.0 Hz
2D Width 12820.5 Hz
100 repetitions
2 x 256 increments
OBSERVE H1, 300.0654116 MHz
DECOUPLE C13, 75.4571489 MHz
Low power 1023 dB atten.
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.079 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.018 sec
FT size 1024 x 2048
Total time 18 hr, 8 min, 19 sec



Espectro de HMOC do derivado 151d.



NOEDIFF do derivado 151d.



NOESY do derivado 151d.