



Vanessa Sofia Cardoso Fadista

Licenciada em Química Aplicada

Aplicação de aminoguanidinas em organocatálise

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Química Bioorgânica

Orientador: Doutora Paula Branco, Professora auxiliar, FCT/UNL

Co-orientador: Doutora Ana Lourenço, Professora auxiliar, FCT/UNL

Júri:

Presidente: Doutor António Jorge Dias Parola, Professor Associado com Agregação, FCT/UNL

Arguente: Doutora Maria Manuel Martinho Sequeira Barata Marques, Investigadora com
Agregação, FCT/UNL

Vogal: Doutora Paula Cristina de Sério Branco, Professora auxiliar, FCT/UNL

Outubro, 2017



FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

Vanessa Sofia Cardoso Fadista

Licenciada em Química Aplicada

Aplicação de aminoguanidinas em organocatálise

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Química Bioorgânica

Orientador: Doutora Paula Branco, Professora auxiliar, FCT/UNL

Co-orientador: Doutora Ana Lourenço, Professora auxiliar, FCT/UNL

Júri:

Presidente: Doutor António Jorge Dias Parola, Professor Associado com Agregação, FCT/UNL

Arguente: Doutora Maria Manuel Martinho Sequeira Barata Marques, Investigadora com
Agregação, FCT/UNL

Vogal: Doutora Paula Cristina de Sérgio Branco, Professora auxiliar, FCT/UNL

Outubro, 2017

Título

Copyright © Vanessa Sofia Cardoso Fadista, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à professora Paula Branco por ter aceite ser minha orientadora, por todos os conselhos e conhecimentos que me transmitiu bem como toda a paciência e apoio que me dedicou. Tal como agradeço à minha co-orientadora professora Ana Lourenço por todos os seus conhecimentos e ajuda que me deu durante a tese.

Quero agradecer também à professora Luísa Ferreira e à Patrícia Máximo por todas as ajudas e conselhos prestados durante a realização deste trabalho.

Não podia deixar de agradecer a todos os meus colegas de laboratório do 202 e 205 por todos os dias que passámos juntos e pelos ensinamentos que cada um deles me transmitiu. Em especial ao meu “mestre” Rafael Mamede por toda a paciência, toda a ajuda, todos os ensinamentos e conselhos e acima de tudo pela sua amizade. Não esquecendo claro do João Macara, Pedro Ferreira e da Sofia Santos por todos os momentos bons e maus que passamos juntos e claro dos nossos jogos de sueca, graças a vocês tudo se tornou mais fácil.

Em relação ao serviço de RMN os meus agradecimentos para a Doutora Ana Teresa Lopes. Os espectrómetros de RMN fazem parte da “The National RMN Facility” com o apoio da Fundação para a Ciência e a Tecnologia (RECI/BBBQB/0230/2012).

Agradeço também a todos os meus amigos, em especial ao Bruno Lopes, Catarina Tomás, Rita Pires e Sofia Cardoso por toda a paciência e apoio que me deram durante todo este tempo e por serem os melhores, obrigada.

Por último, mas não menos importantes, um agradecimento especial a toda a minha família, principalmente aos meus pais, ao meu irmão e aos meus avôs por todo o apoio, por estarem sempre ao meu lado e por todos os sacrifícios feitos pois sem eles nada disto teria sido possível.

Resumo

A guanidina é uma das organobases mais básicas atraindo por isso muita atenção devido ao seu papel proeminente na organocatálise. Os catalisadores quirais são muito aplicados em síntese assimétrica, nomeadamente nas reações de Michael, Mannich e Diels-Alder, entre outras.

O presente trabalho teve como objetivo a síntese de guanidinas cíclicas para posteriormente serem aplicadas como catalisadores na reação modelo de Michael entre β -ceto ésteres e nitro-olefinas, sendo esta uma ferramenta sintética muito utilizada para a construção de β -ceto ésteres contendo um átomo de azoto e dois centros estereogénicos.

As guanidinas foram preparadas a partir do aminoácido natural L-prolina tendo como passos chaves o rearranjo de Curtius, o rearranjo de Lossen e o uso de reagentes de acoplamento para a transformação do grupo carboxílico deste aminoácido em derivados ureia ou amida. A reação do grupo amina deste aminoácido com carbodiimidas permitiu a preparação dos catalisadores guanidina. A recuperação dos catalisadores quando aplicados em reações de síntese assimétrica é muito importante e por isso as guanidinas foram paralelamente imobilizadas numa base sólida em uma resina de (aminometil) poliestireno. A atividade catalítica das guanidinas foi testada na reação de Michael com o intuito de estudar a sua eficiência na indução de centros estereogénicos e na formação de diastereoisómeros. Os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de infravermelho, ^1H -RMN e ^{13}C -RMN, e espectrometria de massa.

Abstract

Guanidine is one of the most basic organobases and has been investigated over the years due to their role in organocatalyzed reactions. Chiral catalyzers have a key role in asymmetric synthesis, namely Michael, Mannich, Diels-Alder reactions among others.

This work aims to synthesize cyclic guanidines to be applied as catalysts in the Michael model reaction between β -keto esters and nitroolefins, this being an efficient synthetic tool for the construction of nitrogen-containing β -keto esters with a nitrogen atom and two stereogenic centers.

The guanidines were prepared from the natural amino acid L-proline having as key steps the Curtius rearrangement, the Lossen rearrangement and the use of coupling reagents for the transformation of the carboxylic group of this amino acid into urea or amide derivatives. Reaction of the amino group of this amino acid with carbodiimides allowed the preparation of the guanidine catalysts. The recovery of the catalysts when applied in asymmetric synthesis reactions is very important and therefore the guanidines were parallelly immobilized on a solid phase in an (aminomethyl) polystyrene resin. The catalytic activity of guanidines was tested in the Michael reaction in order to study their efficiency in the induction of stereogenic centers and the formation of diastereomers. The synthesized compounds were characterized by infrared spectroscopy, $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$, and mass spectrometry.

Abreviaturas

δ	Desvio químico
ν	Número de onda (cm^{-1})
^{13}C -RMN	Ressonância magnética nuclear de carbono
^1H -RMN	Ressonância magnética nuclear de próton
Boc	<i>Terc</i> -butoxicarbonilo
c.c.f	Cromatografia em camada fina
CDI	Carbonilo diimidazole
d	Dupleto
dd	Dupleto de dupletos
DCC	1,3-Diciclo-hexilcarbodiimida
DIC	<i>N,N'</i> -Diisopropilcarbodiimida
DPPA	Difenil fosforil azida
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
dr	Razão Diastereomérica
eq	Equivalente molar
Fmoc	Cloroformiato de 9-fluorenilmetilo
GC	Cromatografia gasosa
HMBC	Correlação heteronuclear a múltiplas ligações
HMQC	Correlação heteronuclear de quantum simples
IBCF	Cloroformiato de isobutilo
IE	Impacto eletrônico
IQ	Ionização química
IV	Infra-vermelho
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
m/z	Razão massa/carga
MS	Espectrometria de massa
NMM	<i>N</i> -metil morfolina
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Singuleto
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoracético

Índice

Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Abstract	xi
Abreviaturas	xiii
Índice de Figuras	xix
Índice de Tabelas.....	xxii
1 Introdução	1
1.1 Preâmbulo.....	1
1.2 Guanidinas.....	1
1.2.1. Métodos de preparação de guanidinas e seus derivados.....	3
1.2.2. Guanidinas como catalisadores.....	4
1.3. Rearranjo de Curtius.....	6
1.4. Rearranjo de Lossen	7
1.5. Reações em fase sólida.....	8
1.6 Síntese Assimétrica	10
1.6.1 Organocatálise	10
1.6.2 Adição de Michael	10
Glossário de reações.....	12
2. Discussão de Resultados	14
2.1. Preâmbulo.....	14
2.2. Reações de derivatização da L-Prolina.....	14
2.2.1. Preparação de Boc-Prolina (3)	15
2.2.2. Inserção do grupo carbodiimida.....	17
2.2.3. Formação de ácidos hidroxâmicos.....	21
2.2.3.1. Preparação de Boc-ProlinaNHOH.....	21
2.2.3.2. Preparação de Boc-carbamoil-prolinaNHOH	23
2.2.3.3. Fmoc-ProlinaNHOH.....	24
2.2.4. Preparação do ácido <i>N, N'</i> -díciclo-hexilcarbamiidoil-pirrolidina-2-carboxílico (11)	26
2.3. Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Lossen	30

2.3.1. Reação com nucleófilos de carbono	30
2.3.2. Reação com nucleófilos de oxigénio.....	30
2.4. Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Curtius	32
2.4.1. Reação com nucleófilos de carbon	32
2.4.1.1. Síntese do Boc-benzamidopirrolidina (12).....	32
2.4.1.2. Síntese de Boc-carbamoil- benzamidopirrolidina (15).....	32
2.4.2. Reação com nucleófilos de oxigénio.....	34
2.4.3. Reação com nucleófilos de azoto.....	35
2.5. Preparação do catalisador (<i>N,N'</i> -díciclohexilcarbamimidoil)- <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxiamida (22)	37
2.5.1. Via sintética A.....	37
2.5.2. Via sintética B	39
2.6. Preparação do catalisador (<i>E</i>)-2-(3-benzilureido) - <i>N, N'</i> -díciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (26)	42
2.7. Preparação dos catalisadores em fase sólida	45
2.7.1. Preparação do catalisador (<i>N,N'</i> -díciclohexilcarbamimidoil)- <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxamida imobilizado em fase sólida (30)	46
2.7.2. Preparação do catalisador 2-(3-benzilureido)- <i>N, N'</i> -díciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida imobilizado em fase sólida (33)	48
2.7.2.1. Rearranjo de Lossen	48
2.7.2.2. Rearranjo de Curtius.....	50
2.8. Aplicação dos catalisadores sintetizados na reação de Michael entre 2-oxocicloalcano-1-carboxilato de etilo e nitroestireno	53
2.8.1. Síntese de 1-(2-nitro-1-feniletil)-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (36).....	53
2.8.2. Síntese do 1-(2-nitro-1-feniletil) -2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (38).....	56
2.9. Conclusões.....	60
3. Parte experimental.....	62
3.1. Preâmbulo.....	62
3.2. Reações de derivatização da L-Prolina.....	63
3.2.1. Síntese de <i>N-terc</i> -butiloxicarbonil- <i>S</i> -prolina (3)	63

3.2.2. Síntese de <i>N,N'</i> -di(<i>tert</i> -butiloxicarbonil) carbamimidoil-L-prolina (<i>N</i> -Boc-carbamoil-prolina, 5).....	64
3.2.3. Síntese do <i>N</i> -diBoc-carbamoil-prolina metil éster (6).....	64
3.2.4. Síntese do <i>tert</i> -butil ((<i>tert</i> -butoxicarbonil) imino) (2- (hidroxicarbamol) pirrolidin-1-il) metil carbamato (Boc-ProlinaNHOH, 7).....	65
3.2.5. Síntese do <i>tert</i> -butil ((<i>tert</i> -butoxicarbonil) imino) (2-(hidroxicarbamol) pirrolidina-1-il) metil carbamato (Boc-carbamoil-prolinaNHOH,8).....	65
3.2.6. Síntese do (9-fluorenil) metil 2-(hidroxicarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato (Fmoc-Prolina NHOH, 9).....	66
3.2.7. Síntese do <i>N</i> -hidroxipirrolidina-2-carboxamida (10).....	67
3.2.8. Síntese do ácido <i>N,N'</i> -díciclo-hexilcarbaimidoil)pirrolidina-2-carboxílico (DCC-pirrolidina-COOH,11).....	67
3.3. Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Lossen.....	68
3.3.1. Reação com nucleófilos de carbono.....	68
3.3.1.1. Síntese do <i>N</i> - <i>tert</i> -butil 1-carboxilato-2-benzamidopirrolidina (12).....	68
3.3.2. Reação com nucleófilos de oxigénio.....	68
3.3.2.1. Síntese do (<i>S</i>)- <i>tert</i> -butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13).....	68
3.4. Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Curtius.....	69
3.4.1. Reação com nucleófilos de carbono.....	69
3.4.1.1. Síntese do <i>N</i> - <i>tert</i> -butil 1-carboxilato-2-benzamidopirrolidina (12).....	69
3.4.1.2. Síntese do Boc-carbamoil- benzamidopirrolidina (15).....	70
a) Preparação da acil azida: <i>N</i> -Boc-carbamoil-2(azidocarbonil)prolina (16).....	70
b) Transformação da acil azida no isocianato e reação com reagente de Grignard (16).....	70
3.4.2. Reação com nucleófilos de oxigénio.....	71
3.4.2.1. (<i>E</i>)- <i>tert</i> -butil 2-(((cinamiloxi) carbonil) amino) pirrolidina-1-carboxilato (Boc-Cinamiloxi-amino-pirrolidina, 14).....	71
3.4.3. Reação com nucleófilos de azoto.....	71
a) Preparação da acil azida (17).....	71

b) Formação do isocianato e adição da benzilamina (18).....	72
3.5. Preparação do catalisador (<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbamimidoil)- <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxiamida (22)	72
3.5.1. Método A.....	72
3.5.2. Método B.....	73
3.6. Preparação do catalisador (<i>E</i>)-2-(3-benzilureido) - <i>N, N'</i> -diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida.....	75
3.6.1. Síntese do (9-fluorenil) 2- (3-benzilureido) pirrolidina-1-carboxilato (24).....	75
3.6.2. Remoção do grupo Fmoc (27).....	75
3.7. Preparação dos catalisadores em fase sólida	76
3.7.1. Preparação do catalisador (<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbamimidoil)- <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxiamida imobilizado em fase sólida (30)	76
3.7.2. Preparação do catalisador 2-(3-benzilureido)- <i>N,N'</i> -diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida imobilizado em fase sólida (33).....	77
3.7.2.1. Rearranjo de Lossen	77
3.7.2.2. Rearranjo de Curtius.....	78
3.8. Aplicação dos catalisadores sintetizados na reação de Michael entre 2-oxocicloalcano-1-carboxilato de etilo e nitroestireno	80
3.8.1. Síntese de 1-(2-nitro-1-feniletil)-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo.....	80
3.8.2. Síntese de 1-(2-nitro-1-feniletil) -2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo	81
4. Bibliografia	83
5. Anexos.....	85
5.1. Espectro de ¹ H RMN de Boc-ProlinaNHOH (7).....	85
5.2. Espectro de ¹³ C RMN de Boc-ProlinaNHOH (7).....	85
5.3. Espectro Massa por IE de Boc-ProlinaNHOH (7).....	86
5.4. Espectro de ¹ H RMN de Fmoc-L-prolinaNHOH (9).....	86
5.5. Espectro de massa por IQ-MS do ácido <i>N,N'</i> -diciclo-hexilcarbaimidoil-pirrolidina-2-carboxílico (11)	87
5.6. Espectro de IV do (<i>S</i>)- <i>terc</i> -butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13).....	87

5.7. Espectro de ^1H RMN do (<i>S</i>)- <i>tert</i> -butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13).....	88
5.8. Espectro de ^{13}C RMN do (<i>S</i>)- <i>tert</i> -butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13).....	88
5.9. Espectro Massa por IE do (<i>S</i>)- <i>tert</i> -butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13).....	89
5.10. Espectro de ^1H RMN do (<i>E</i>)- <i>tert</i> -butil 2-(((cinamiloxi) carbonil) amino) pirrolidina-1-carboxilato (Boc-Cinamiloxi-amino-pirrolidina, 14).....	89
5.11. Espectro de ^1H RMN do <i>N</i> -benzilpirrolidina-2-carboxamida (21)	90
5.12. Espectro de ^1H RMN do catalisador (<i>N,N'</i> -dicclohexilcarbamimidoil)- <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxiamida (22)	90
5.13. Espectro de ^{13}C RMN do do catalisador (<i>N,N'</i> -dicclohexilcarbamimidoil)- <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxiamida (22)	91
5.14. Espectro de ^1H RMN do etil 1-(2-nitro-1-feniletíl)-2-oxociclohexanocarboxilato (36).....	91

Índice de Figuras

Fig. 1.1 Estrutura da Cernumidina.	1
Fig.1.2 Estrutura geral da guanidina substituída.	2
Fig.1.3 Derivados Naturais de Guanidina: A- Enduracididina; B- Canavanina; C- Aplysinopsin; D- Nitensidina	2
Fig. 1.4 Esquema geral de preparação de guanidinas a partir de aminas por guanidinação.....	3
Fig. 1.5. Vias sintéticas para a formação de guanidinas envolvendo a reação com aminas de: A) Tioureias, B) Ácidos sulfónicos, C) pirazole carboximidamidas, e D) Isotioureia.....	4
Fig. 1.6. Interação iónica da ligação de hidrogénio com o nucleófilo e o com o eletrófilo.	5
Fig. 1.7 Exemplo da utilização de guanidinas como organocatalisadores numa reação de adição de Michael. ¹⁰	5
Fig.1.8 Exemplo do uso de uma guanidina quiral numa reação de aminação electrofílica assimétrica. ¹¹	6
Fig. 1.9 Mecanismo de formação do isocianato envolvendo a espécie nitreno como intermediário. ¹³ ...	6
Fig. 1.10 Mecanismo de formação do isocianato em que a migração do grupo R se dá concertada com a libertação de N ₂ . ¹⁴	7
Fig. 1.11 Formação da acil azida.....	7
Fig. 1.12 Rearranjo de Lossen envolvendo a conversão de um ácido hidroxâmico numa amina.	8
Fig.1.13 Mecanismo reacional do Rearranjo de Lossen.....	8
Fig.1.14 Exemplo utilizando a Resina amida de Rink.	9
Fig.1.15 Resina base de PEG ChemMatriz®	9
Fig. 1.16 Prolina protegida com PG (grupo de proteção) ligada à resina.....	9
Fig. 1.17 Adição de um ceto éster a uma nitro-olefina.....	11
Fig. 1.18 Interação iónica da guanidina com o ceto-éster cíclico e a nitro-olefina.	11
Fig.2.1 Síntese de <i>N</i> - <i>tert</i> -butiloxicarbonil- <i>S</i> -prolina (3).....	15
Fig..2.2– Mecanismo proposto para a formação do Boc-Prolina (3).	15
Fig.2.3 Espectro de ¹ H RMN do composto 3 em CDCl ₃	16
Fig.2.4 – Espectro de ¹³ C RMN do composto 3 em CDCl ₃	17
Fig.2.5 Rotação intramolecular do composto 3.....	17
Fig. 2.6 Síntese de <i>N</i> , <i>N'</i> -di(<i>tert</i> -butiloxicarbonil)carbamimidoil- <i>S</i> -prolina (<i>N</i> -Boc-carbamoil-prolina, 5).....	18
Fig.2.7 Mecanismo reacional para a formação de <i>N</i> -Boc-carbamoil-prolina (5).....	18
Fig.2.8 Espectro de ¹ H RMN do composto 5 em CDCl ₃	19
Fig.2.9 Espectro de ¹³ C RMN do composto 5 em CDCl ₃	19
Fig.2.10 Síntese do <i>N</i> -diBoc-carbamoil-prolina metil éster (6).	20
Fig.2.11 Mecanismo reacional para a formação do <i>N</i> -di-Boc-carbamoil-prolina metil éster (6).....	20

Fig.2.12 Espectro de ^1H RMN do composto 6 em CDCl_3	21
Fig.2.13 Formação do ácido hidroxâmico do <i>N-terc</i> -butiloxicarbonil- <i>S</i> -prolina (Boc-ProlinaNHOH, 7).	21
Fig.2.14 Mecanismo reacional para a formação do ácido hidroxâmico 7.....	22
Fig.2.15 Fragmentações propostas para os picos observados no espectro de massa obtido por impacto eletrônico (IE) do composto 7.....	23
Fig.2.16 Formação de (Boc-carbamoil-prolina NHOH, 8).	23
Fig.2.17 Formação do ácido hidroxâmico de Fmoc-L-prolinaNHOH (9).....	24
Fig. 2.18 Remoção do grupo Fmoc do composto Fmoc-L-prolinaNHOH (9).	25
Fig.2.19 Mecanismo reacional da remoção do grupo Fmoc.....	25
Fig.2.20 Comparação do espectro de ^1H RMN de A- Fmoc-L-prolinaNHOH (9) com o B- <i>N</i> -hidroxipirrolidina-2-carboxamida (10).....	26
Fig.2.21 Inserção do reagente de acoplamento DCC na L-Prolina. Preparação de <i>N, N'</i> -diclohexilcarbaimidoil) pirrolidina-2-carboxílico (DCC-pirrolidina-COOH, 11).	27
Fig.2.22 Mecanismo reacional da inserção do reagente de acoplamento DCC na L-Prolina. Possivelmente e nas condições da reação o grupo carboxílico encontra-se na forma de carboxilato. ..	27
Fig.2.23 Espectro ^1H RMN do ácido <i>N, N'</i> -diclo-hexilcarbaimidoil-pirrolidina-2-carboxílico (11). 28	
Fig.2.24 Espectro de ^{13}C RMN do ácido <i>N, N'</i> -diclo-hexilcarbaimidoil-pirrolidina-2-carboxílico (11).	29
Fig. 2.25 Fragmentações propostas para os picos observados no espectro de IQ-MS do composto 11.29	
Fig.2.26 Síntese do <i>N-terc</i> -butil 1-carboxilato-2-benzamidopirrolidina (12).....	30
Fig.2.27 Formação do composto 14 por reação do intermediário isocianato com um nucleófilo de oxigênio.....	30
Fig.2.28 Formação do composto 13 por reação de imidazole com o intermediário isocianato.....	31
Fig.2.29 Fragmentações propostas para os picos observados no espectro de IE do composto 13.	31
Fig.2.30 Síntese do Boc-benzamidopirrolidina (12).	32
Fig.2.31 Síntese do Boc-carbamoil- benzamidopirrolidina (15).	33
Fig.2.32 Mecanismo reacional para a formação da acil azida (16).	33
Fig.2.33 Síntese de Boc-Cinamiloxi-amino-pirrolidina (14).	34
Fig. 2.34 Síntese do 2-ciclohexil-3-(ciclohexilimino) hexahydro - ^1H - pirrol [1,2,-c] imidazole (18)..	35
Fig.2.35 Espectro de ^1H RMN do 2-ciclohexil-3-(ciclohexilimino) hexahydro - ^1H - pirrol [1,2,-c] imidazole (18)	36
Fig.2.36 Espectro de ^{13}C RMN do 2-ciclohexil-3-(ciclohexilimino) hexahydro - ^1H - pirrol [1,2,-c] imidazole (18)	36
Fig.2.37 Síntese do catalisador (<i>E</i>)-1-(<i>N, N'</i> -diclohexilcarbaimidoil) - <i>N</i> -fenilpirrolidina-2-carboxiamida (22) pelo método A.....	37
Fig.2.38 Mecanismo reacional para a formação do composto 21.	38

Fig.2.39 Mecanismo reacional proposto para a remoção do Fmoc.	38
Fig.2.40 Síntese do catalisador (<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbamimidoil)- <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxiamida(22) pelo método B.	40
Fig.2.41 Mecanismo reacional da remoção do grupo de proteção Boc.	40
Fig.2.42 Comparação do espectro de ¹ H RMN de A-presença de Boc (23) B- ausência de Boc (21)..	41
Fig.2.43 Mecanismo reacional de adição de DCC utilizando o <i>n</i> -Buli.	42
Fig. 2.44 Síntese delineada para a preparação do catalisador (<i>E</i>)-2-(3-benzilureido) - <i>N, N'</i> -diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (26)	43
Fig.2.45 Espectro de ¹ H RMN do composto 24.	44
Fig.2.46 Fragmentações propostas para os picos observados no espectro de massa obtido por impacto eletrônico (IE) do composto 27.	44
Fig.2.47 Infra-vermelho em KBr da resina de (aminometil) poliestireno.	45
Fig.2.48 Síntese do catalisador (<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbamimidoil)- <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxamida (30) imobilizado em fase sólida	46
Fig.2.49 Espectro de IV do composto 28.	47
Fig.2.50 Espectro de IV do catalisador (<i>N, N'</i> -diciclohexilcarbamimidoil) - <i>N''</i> -fenilpirrolidina-2-carboxamida (30) imobilizado em fase sólida.	48
Fig.2.51 Síntese do catalisador 2-(3-benzilureido) - <i>N, N'</i> -diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (33) imobilizado em fase sólida.	49
Fig.2.52 Espectro de IV do composto 31.	49
Fig.2.53 Espectro de IV do catalisador 2-(3-benzilureido)- <i>N,N'</i> -diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida imobilizado (33) em fase sólida	50
Fig.2.54 Síntese do catalisador 2-(3-benzilureido) - <i>N, N'</i> -diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (33) pelo rearranjo de Curtius.	51
Fig.2.55 Espectro de IV do composto 31.	51
Fig.2.56 Espectro de IV do catalisador 2-(3-benzilureido)- <i>N,N'</i> -diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (33)	52
Fig.2.57 Adição de Michael do oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (34) ao nitroestireno (35).	53
Fig.2.58 Mecanismo reacional da adição de Michael.	53
Fig.2.59 Expansão do espectro de ¹ H RMN do composto 36 na zona entre 5,20 e 5,02 ppm	55
Fig.2.60 Adição de Michael do oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (37) ao nitroestireno (35).	56
Fig.2.61 Espectro de ¹ H RMN do composto 38.	57
Fig.2.62 Expansão do espectro de ¹ H RMN do composto 38 na zona entre 5,35 e 4,85 ppm.	57

Índice de Tabelas

Tabela 1- Ensaios da reação de Michael entre o oxociclohexano (34) e o nitroestireno (35).....	54
Tabela 2 - Ensaios da reação de Michael entre o oxociclopentano (37) e o nitroestireno (35).....	59
Tabela 3- Condições experimentais dos ensaios da reação de Michael entre o oxociclohexano (34) e o nitroestireno (35).....	80
Tabela 4 - Condições experimentais dos ensaios da reação de Michael entre o oxociclopentano (37) e o nitroestireno (35).....	82

1 Introdução

1.1 Preâmbulo

As guanidinas são das moléculas orgânicas mais interessantes e promissoras desde organosuperbases capazes de catalisar reações orgânicas até núcleos estruturais muito importantes em química medicinal. A Cernumidina é um alcalóide natural com uma estrutura (2-aminopirrolidin-1-il) carboxamidina condensada com uma unidade do ácido ferúlico (3-hidroxi-4-metoxicinâmico) isolado das folhas de *Solanum cernuum* Vell. (Solanaceae), originária do Sul e Sudeste do Brasil (Fig. 1.1).¹ Este composto que inibe a interleucina-8 pelas células HT-29 do carcinoma do cólon, possui um núcleo C4N-guanidina ((2-aminopirrolidin-1-il) carboxamidina) singular não descrito na literatura.

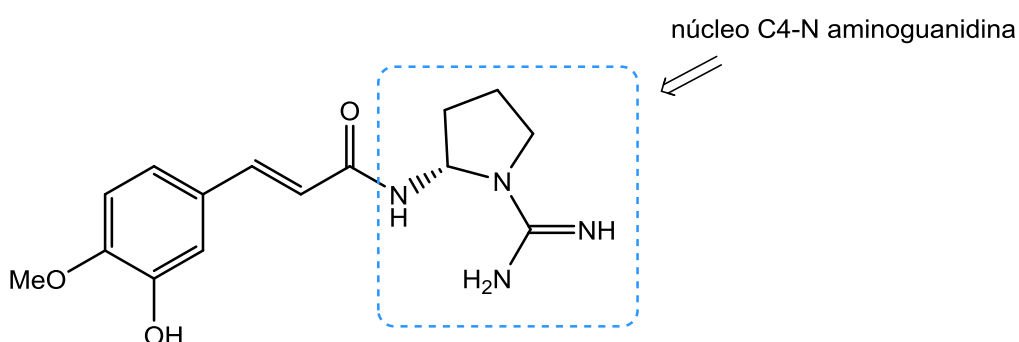


Fig. 1.1 Estrutura da Cernumidina.

Foi objetivo deste trabalho explorar a capacidade deste núcleo singular como organocatalisador por possuir a funcionalidade guanidina. Delineou-se assim a preparação de derivados deste núcleo tendo por base a prolina e envolvendo como passos chave a transformação do grupo carboxílico deste aminoácido numa função amida pelo rearranjo de Curtius, ou análogos, e a derivatização da função amina em guanidina por reação de guanidação. Dada a importância da recuperação de catalisadores em reações de síntese assimétrica foi delineada a incorporação do catalisador num suporte sólido e aplicação em reações de Michael entre ceto-ésteres e nitro-olefinas.

1.2 Guanidinas

O grupo funcional guanidina (Fig. 1.2) é um componente estrutural importante em muitos compostos biologicamente ativos.

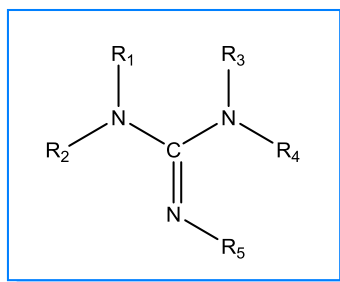


Fig.1.2 Estrutura geral da guanidina substituída.

Esta importância deve-se ao fato do seu caráter básico, sendo frequentemente designada por organosuperbase que em condições fisiológicas está protonado e as cargas positivas originadas proporcionam uma interação entre ligando e recetor mediadas por ligações de pontes de hidrogénio ou por interações electrostáticas.²

São exemplos de compostos naturais que possuem na sua estrutura o grupo funcional guanidina, as enduracididina, canavanina, aplysinopsin e nitensidina (Fig.1. 3).³ A enduracididina (A) e a canavanina (B) foram isoladas de plantas e são aminoácidos não-proteinogénicos. A aplysinopsin (C), é um alcalóide marinho presente em esponjas marinhas. A nitensidina (D) é usada em bioensaio para anti-cancerígenos devido ao seu potencial como agente modificador de DNA.

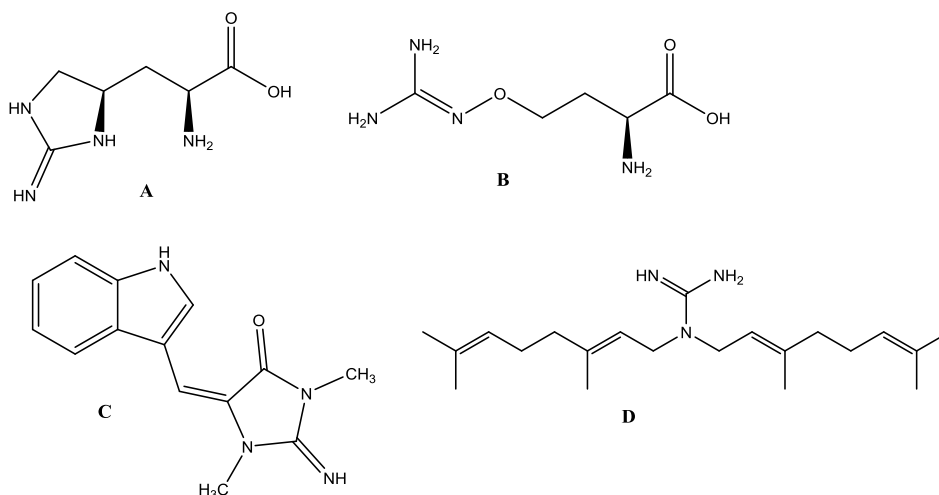


Fig.1.3 Derivados Naturais de Guanidina: A- Enduracididina; B- Canavanina; C- Aplysinopsin; D-Nitensidina

Desde a primeira síntese da guanidina ainda no século XIX vários foram os métodos desenvolvidos para a preparação de guanidinas. Algumas destas vias de síntese possuem alto rendimento e por isso têm um grande interesse na área de química medicinal.⁴

1.2.1. Métodos de preparação de guanidinas e seus derivados

A guanidina foi sintetizada pela primeira vez através da degradação oxidativa da guanina. O método mais clássico ou tradicional de preparação destes compostos envolve a reação de guanidação de aminas (Fig. 1.4).⁵

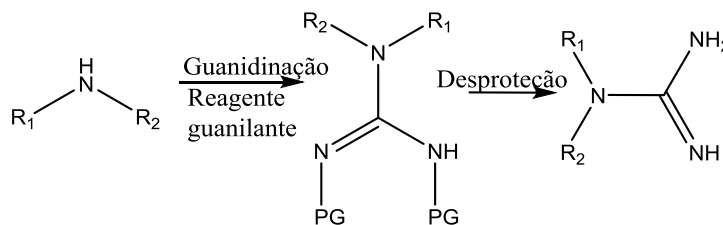


Fig. 1.4 Esquema geral de preparação de guanidinas a partir de aminas por guanidação.

A guanidação é um método que envolve a reação de uma amina primária ou secundária com um reagente guanilante ocorrendo a conversão de uma amina numa guanidina. Esta reação envolve a ligação do azoto da amina com o grupo $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ (ou derivado) dando origem à guanidina.⁵

Atualmente são conhecidas diversas vias sintéticas. Alguns exemplos dessas vias estão apresentados na Fig. 1.5⁶. A reação de guanidação pode envolver entre outros o uso de tioureias, isotioureias, ácido sulfônicos, cianamidas, carbodiimidas e seus derivados (Fig. 1.5).

As tioureias (A) são bons agentes de guanidação devido ao seu caráter eletrófilico e são amplamente utilizadas. Contudo a sua síntese para além de não ser direta, necessita da preparação prévia dos precursores que envolve o uso de reagentes tóxicos. Por outro lado, as isotioureias (D) são bons reagentes guanilantes e para além da sua fácil preparação também estão disponíveis comercialmente. Os ácidos sulfônicos (B), derivados da tioureia por uma reação de oxidação, são normalmente usados para a obtenção de guanidinas di-, tri- e tetra-substituídas. Apresentam uma melhoria nos rendimentos devido a ser um procedimento “one-pot”. Os reagentes de transferência de pirazole carboximidamida (C) têm como desvantagem os mais baixos rendimentos reacionais.⁶

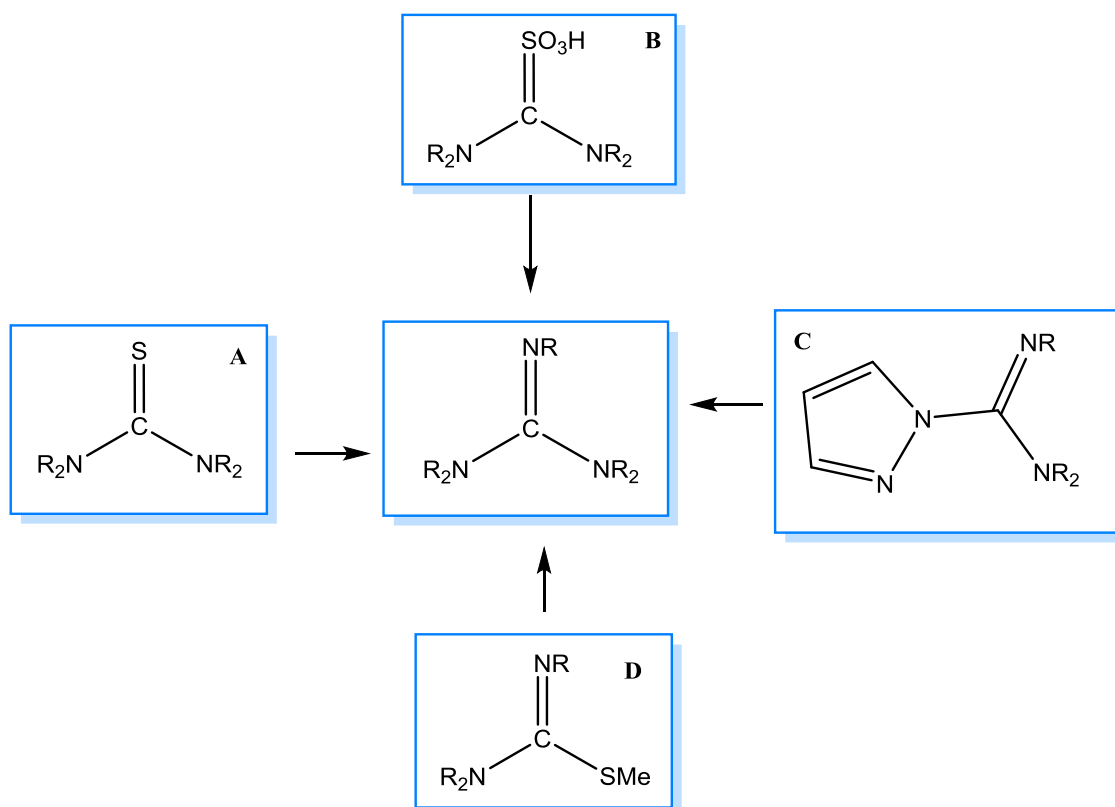


Fig. 1.5. Vias sintéticas para a formação de guanidinas envolvendo a reação com aminas de: A) Tioureias, B) Ácidos sulfônicos, C) pirazole carboximidamidas, e D) Isotiureia.

A síntese de compostos possuindo o grupo guanidina enfrenta muitos desafios uma vez que as guanidinas têm vários átomos de azoto reativos para além da sua elevada basicidade, polaridade e solubilidade em água, o que dificulta o seu uso em algumas reações e também nas purificações cromatográficas necessárias.⁵

1.2.2. Guanidinas como catalisadores

A guanidina tem tido um papel muito importante na organocatálise, sendo uma das organobases básicas mais utilizadas.⁷ Resultando por isso um crescente interesse no desenvolvimento de novas estratégias sintéticas para a obtenção dos seus análogos. É muito usada como catalisador quiral em diversas aplicações na área da síntese assimétrica, como por exemplo, reações de Michael, Mannich e Diels–Alder.

As guanidinas têm características importantes para serem usadas como catalisadores, como os valores de pKa elevados e devido à coordenação de ambos os substratos. Esta bifuncionalidade baseia-se na interação iónica da ligação de hidrogénio que permite a ativação do nucleófilo, ou do eletrófilo,

ou dos dois em simultâneo (Fig. 1.6). Deste modo é possível aumentar a taxa de reação e/ou indução quiral.^{8,9}

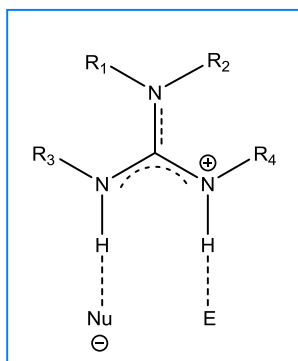


Fig. 1.6. Interação iónica da ligação de hidrogénio com o nucleófilo e o com o eletrófilo.

As guanidinas são muito usadas como catalisadores em reações orgânicas e de seguida apresentam-se dois exemplos. Na Fig. 1.7 é apresentada uma reação de Michael catalisada por uma guanidina cíclica rígida. O objetivo é a utilização das aminoguanidinas sintetizadas como catalisadores numa reação de Michael entre um ceto-éster e uma nitro-olefina, beneficiando da bifuncionalidade da guanidina para obter a quiralidade desejada.¹⁰ O esqueleto quiral usado na preparação deste tipo de catalisador são os derivados da L-prolina, o ácido piperólico ou o ácido ramiprilo. A preparação do catalisador envolve a adição da amida de lítio à carbodiimida.

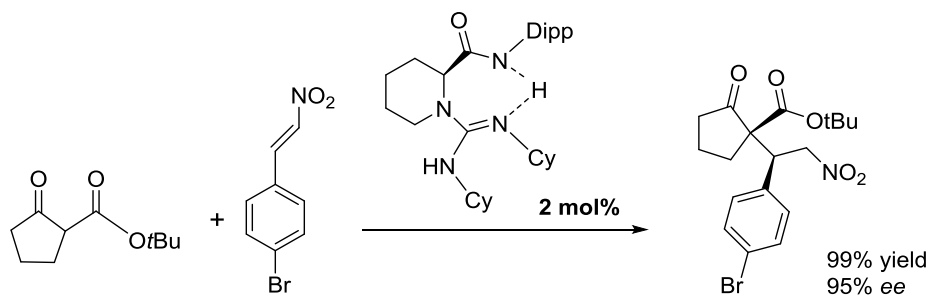


Fig. 1.7 Exemplo da utilização de guanidinas como organocatalisadores numa reação de adição de Michael.¹⁰

Noutro exemplo (Fig. 1.8) é usado um catalisador mais complexo, uma guanidina axialmente quiral com uma estrutura de um anel de sete membros. Apesar de ter um impedimento estereoquímico maior continua a ser possível a formação de múltiplas ligações por pontes de hidrogénio através dos prótons dos átomos azoto. Este catalisador tem a particularidade de ter um eixo de simetria e mostrou que facilita o ataque eletrofílico. Os resultados obtidos apresentam uma alta enantiosseletividade e uma boa atividade catalítica.¹¹

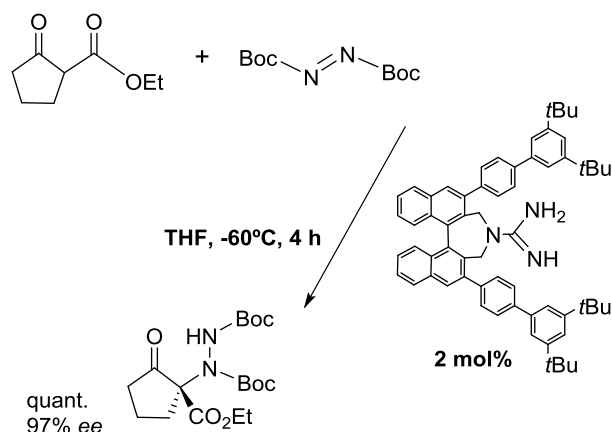


Fig.1.8 Exemplo do uso de uma guanidina quiral numa reação de aaminação electrofílica assimétrica. ¹¹

1.3. Rearranjo de Curtius

O rearranjo de Curtius é uma reação orgânica que converte um ácido carboxílico num isocianato que pode ser isolado ou convertido na amina, produto de hidrólise do isocianato. É um método muito eficiente uma vez que ocorre com retenção da configuração absoluta, no caso de um substrato quiral. Isto verifica-se devido ao mecanismo do rearranjo de Curtius ser um processo concertado. ¹²⁻¹⁴

O mecanismo apresentado na Fig. 1.9, mostra a acil azida, derivada do ácido carboxílico, que com o aquecimento se decompõe e liberta azoto gasoso (N_2) formando um nitreno. Esta é uma espécie muito reativa possuindo apenas uma ligação covalente e uma orbital vazia sendo uma espécie muito electrofílica. Nesta situação o grupo substituinte R vai migrar do carbono para o átomo de azoto para dar o isocianato. ¹³

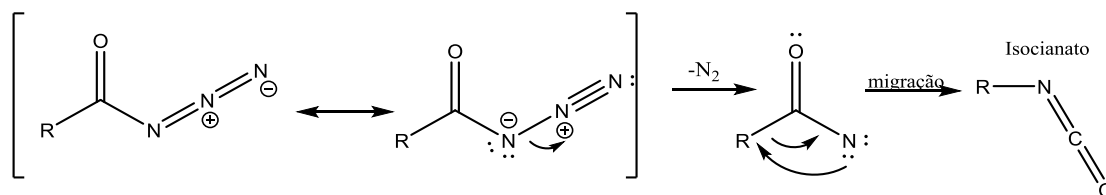


Fig. 1.9 Mecanismo de formação do isocianato envolvendo a espécie nitreno como intermediário. ¹³

Outro mecanismo também plausível para a formação do isocianato (Fig. 1.10) começa mais uma vez com a acil azida onde a libertação da molécula de azoto se dá concertada com a migração do grupo R. No entanto ocorre primeiro a transferência do grupo R ligado ao carbono carboxílico para o átomo

de azoto e posteriormente a libertação do azoto gasoso (N_2) que vai ser a força motriz para a formação do isocianato.¹⁴

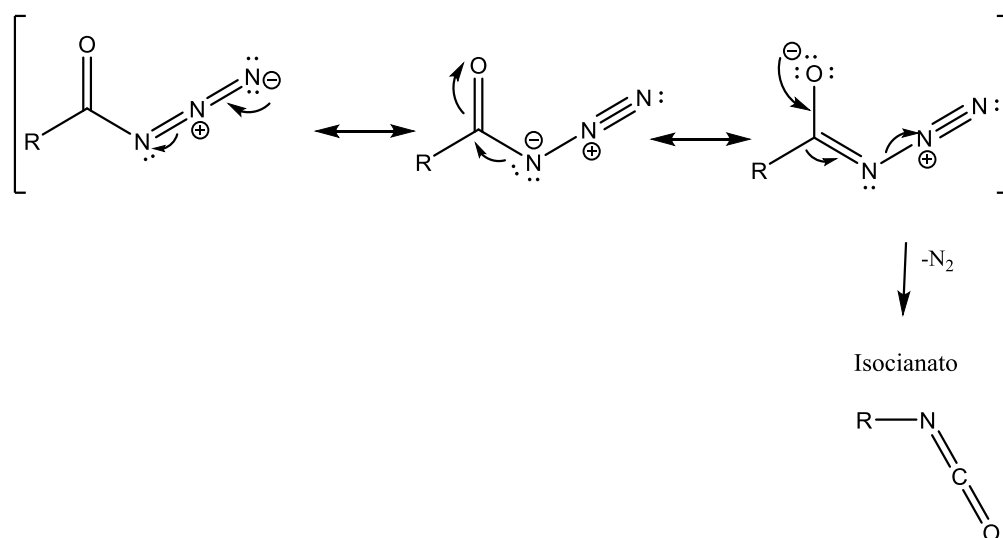


Fig. 1.10 Mecanismo de formação do isocianato em que a migração do grupo R se dá concertada com a libertação de N_2 .¹⁴

Para a formação da acil azida (Fig.1.11) pode ser usado um éster ou um anidrido misto que reage com a azida de sódio (NaN_3), ou pode ser também obtida por uma substituição nucleófila de um cloreto de acilo com uma azida de sódio.¹³

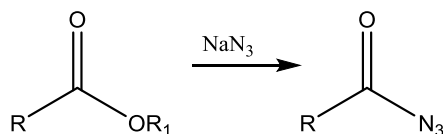


Fig. 1.11 Formação da acil azida

1.4. Rearranjo de Lossen

O rearranjo de Lossen é um método que permite converter um ácido hidroxâmico em isocianato (Fig.1.12). É um método comum do rearranjo de Curtius, mas em que o substrato derivado do ácido carboxílico é neste caso um ácido hidroxâmico enquanto que no rearranjo de Curtius está envolvida uma acil azida.

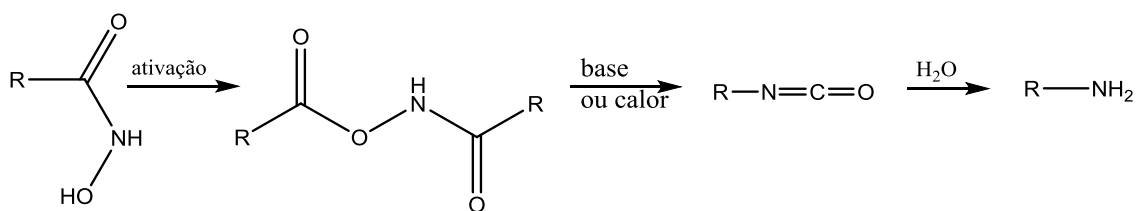


Fig. 1.12 Rearranjo de Lossen envolvendo a conversão de um ácido hidroxâmico numa amina.

O mecanismo reacional envolve primeiramente a ativação do ácido hidroxâmico com um reagente de acilo ou sulfonilo que, após tratamento com uma base, ou por aquecimento, pode desencadear a migração do grupo R e formar assim o isocianato (Fig.1.13). O grupo de saída está dependente do processo de ativação do ácido hidroxâmico podendo ser o grupo acetato, sulfonato ou outro. O isocianato na presença de água hidrolisa e ocorre a descarboxilação formando uma amina e posterior libertação de dióxido de carbono.^{15,16}

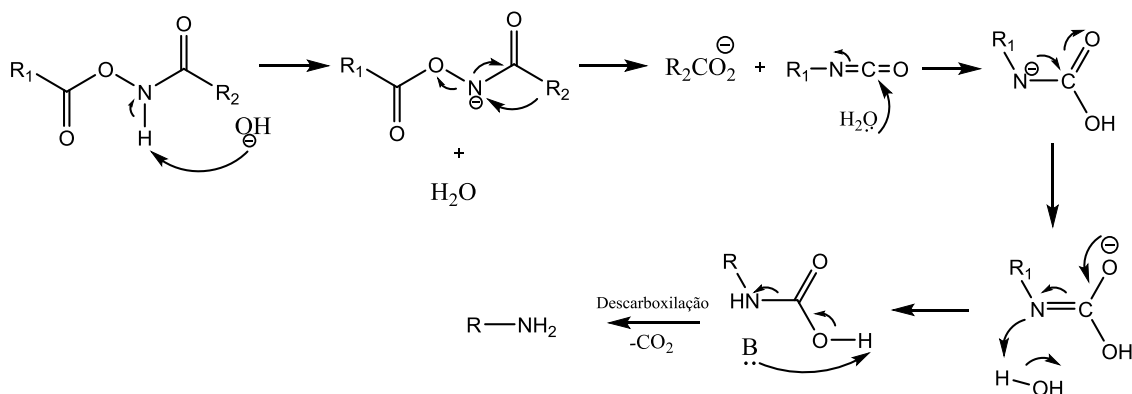


Fig.1.13 Mecanismo reacional do Rearranjo de Lossen

1.5. Reações em fase sólida

Esta técnica tem como princípio manter o substrato desejado ligado, por uma ligação covalente, a um polímero insolúvel. Tem a vantagem de após cada reação os reagentes em excesso que não reagiram serem eliminados por lavagens e filtrações, não sendo por isso necessárias purificações. Existem diversos suportes de fase sólida que são escolhidos conforme as sínteses a serem realizadas e os substratos utilizados.

Como exemplo, a síntese de uma resina funcionalizada com um grupo amina foi usada para reagir com um isotioisocianato aromático para gerar guanidinas dissustituídas. Foi usado neste caso como fase sólida uma resina amida de Rink (Fig.1.14).¹⁷

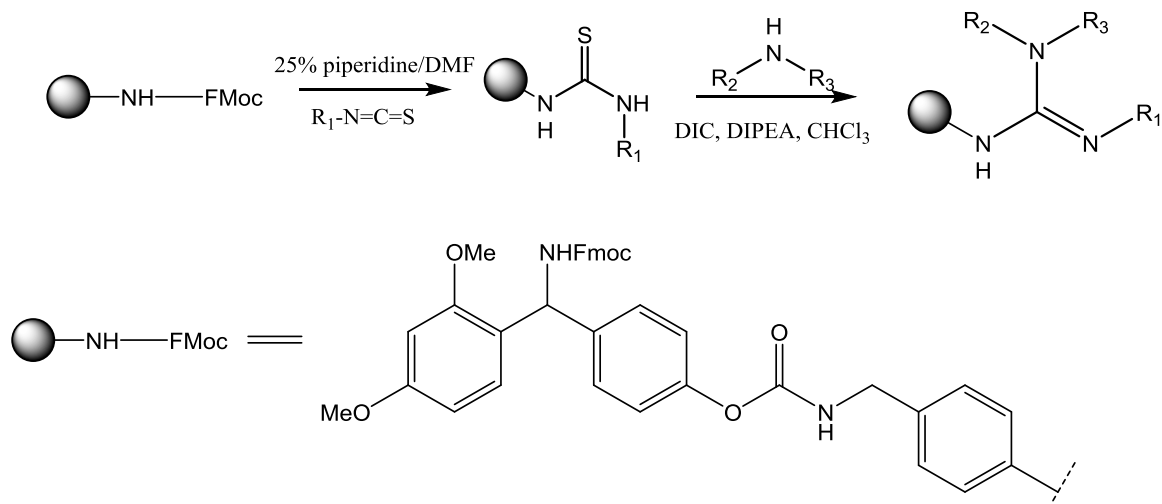


Fig.1.14 Exemplo utilizando a Resina amida de Rink.

Outro exemplo é o caso de um método eficiente para converter tioésteres de péptidos ligados a resina em péptidos tioácidos num meio aquoso tampão onde foi usada uma resina base de PEG chemmatrix® resin (Fig.1.15).⁵

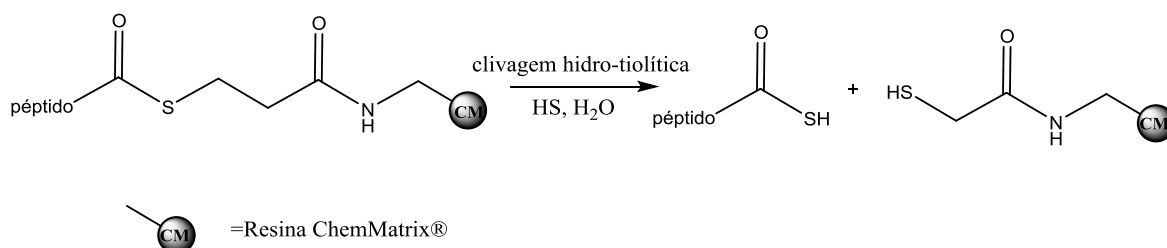


Fig.1.15 Resina base de PEG ChemMatriz®.

A variedade de suportes sólidos é enorme e a escolha depende sempre do grupo funcional presente na molécula que se pretende ligar ao suporte sólido assim como das reações envolvidas. Como o substrato de partida para o nosso trabalho é o aminoácido prolina e a funcionalidade pretendida uma amida, usou-se como suporte sólido uma resina de (aminometil) poliestireno (Fig.1.16).

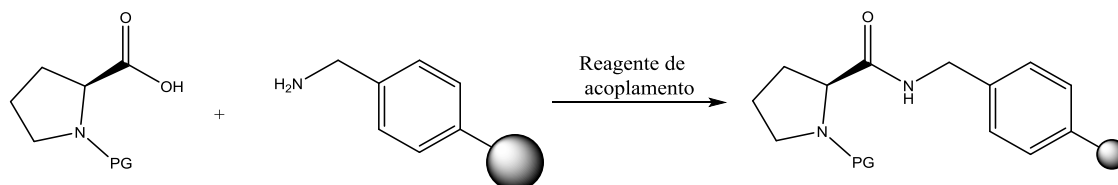


Fig. 1.16 Prolina protegida com PG (grupo de proteção) ligada à resina.

1.6 Síntese Assimétrica

A síntese assimétrica é um processo que produz diretamente um composto opticamente ativo que contém um ou mais centros assimétricos existindo sínteses diastereosseletivas e enantiosseletivas.

As reações enantiosseletivas verificam-se quando numa reação química se formam dois enantiómeros em quantidades diferentes, ocorrendo a formação preferencial de um enantiómero sobre o outro. As reações diastereosseletivas ocorrem quando um centro estereogénico é induzido numa molécula quando nesta já existia um ou mais centros assimétricos ocorrendo deste modo a formação de diastereoisómeros.¹⁸

Os primeiros métodos para a obtenção de compostos enantiomericamente puros baseavam-se na resolução de racematos através da utilização de compostos opticamente puros. Atualmente utilizam-se outros métodos para atingir uma síntese assimétrica tais como usar como material de partida compostos enantiomericamente puros tanto naturais como de síntese, usar reagentes quirais, auxiliares quirais e catalisadores quirais.¹⁹

Quando o catalisador usado na reação química é quiral está-se na presença de uma catálise assimétrica.

Existem vários exemplos de reações assimétricas envolvendo organocatalisadores como por exemplo: reações de Diels-Alder, reações de aldol, reações de Mannich e reações de adição de Michael, entre outras.

1.6.1 Organocatálise

A organocatálise consiste num processo onde moléculas orgânicas de baixo peso molecular catalisam reações orgânicas. Tem existido um enorme interesse neste campo uma vez que nestas reações para além da quantidade usada ser catalítica (quantidades muito pequenas) não existe a presença de metais o que faz com que a toxicidade seja reduzida e contribui assim para uma química mais verde.²⁰ Quando essa molécula é quiral pode ocorrer uma síntese assimétrica.

1.6.2 Adição de Michael

A adição de Michael é um método para a formação estereoseletiva de uma ligação carbono-carbono sendo por isso muito usada em síntese orgânica. É normalmente conhecida por uma “adição 1,4” e consiste na reação de um nucleófilo com um composto carbonilo α , β -insaturado.^{21,22}

A adição de Michael de interesse neste trabalho para verificar a efetividade do organocatalisador preparado é a adição de um ceto éster a uma nitro-olefina (Fig. 1.17). Esta reação é

Aplicação de aminoguanidinas em organocatálise

muito útil e eficiente para a construção de derivados de ceto-ésteres contendo um átomo de azoto e dois centros estereogénicos.^{23,24}

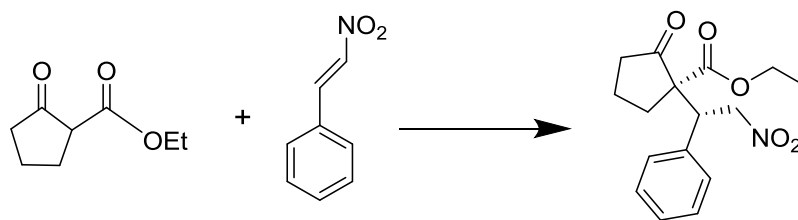


Fig. 1.17 Adição de um ceto éster a uma nitro-olefina.

Existem diversos aceptores de Michael, sendo que neste caso o éster atua como nucleófilo enquanto que o nitroalceno é um excelente aceitador.^{23,24}

Neste trabalho as guanidinas foram usadas como catalisadores orgânicos quirais para a reação de adição de Michael entre ceto-ésteres cíclicos e nitro-olefinas.^{24,25} Está exemplificado na Fig. 1.18 a interação esperada por ligações por ponte de hidrogénio em ambos os substratos.

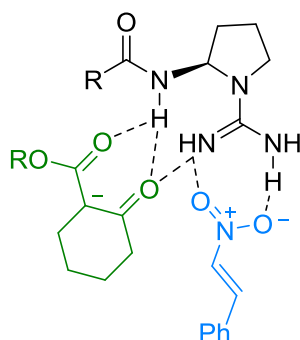
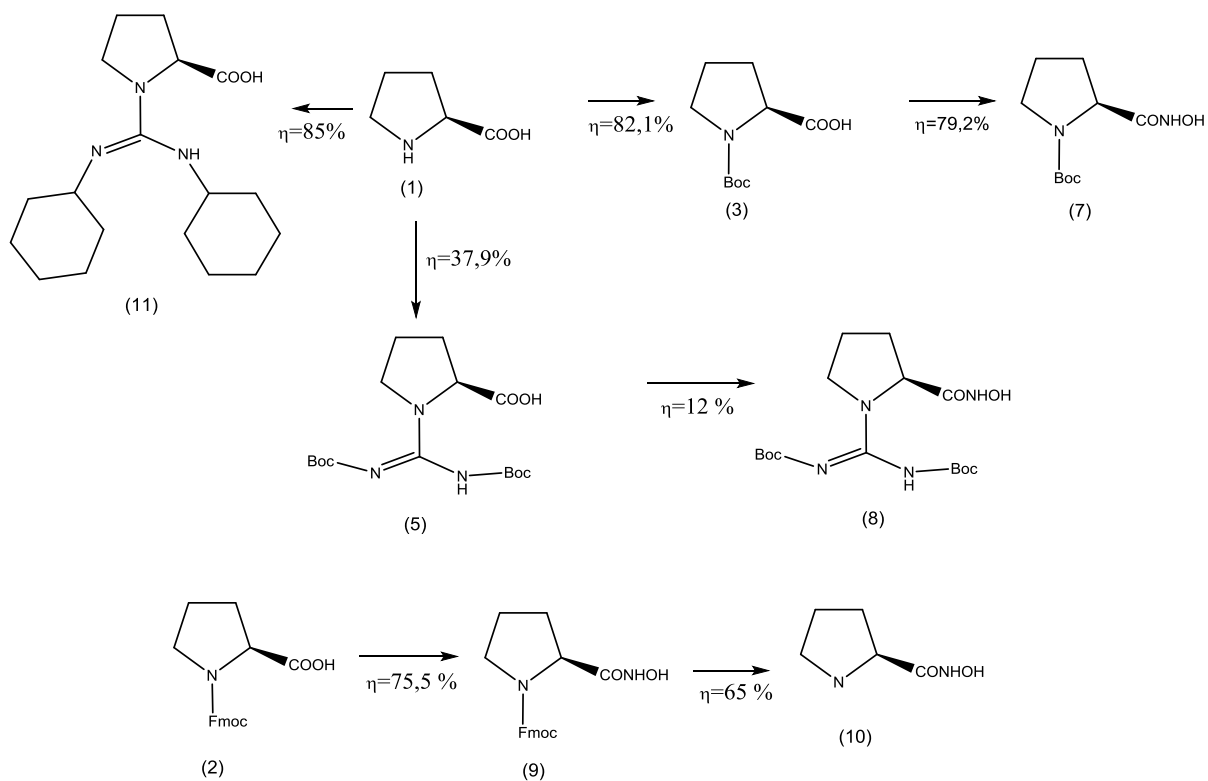


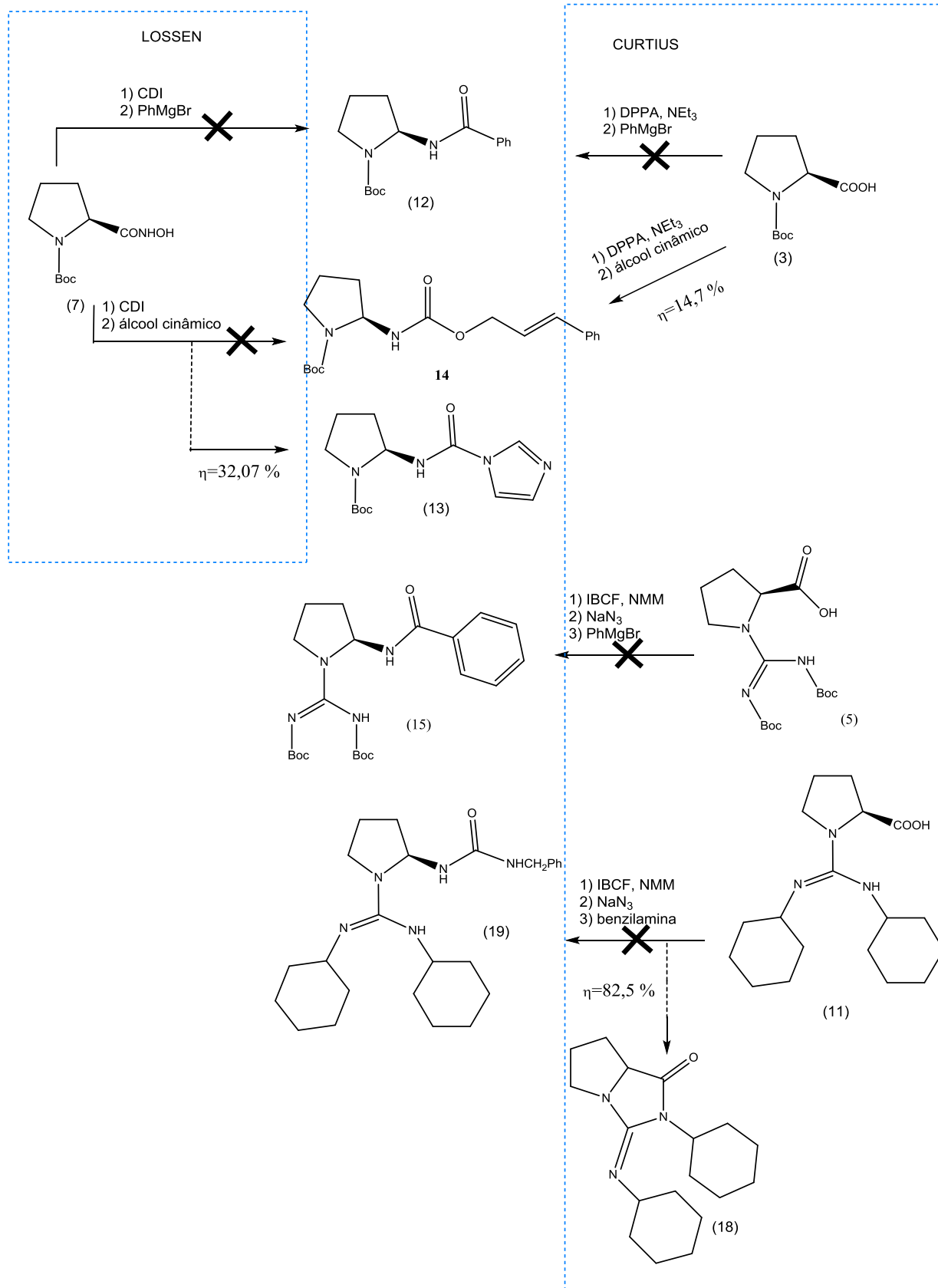
Fig. 1.18 Interação iónica da guanidina com o ceto-éster cíclico e a nitro-olefina.

Glossário de reações

Reações de derivatização da L-prolina



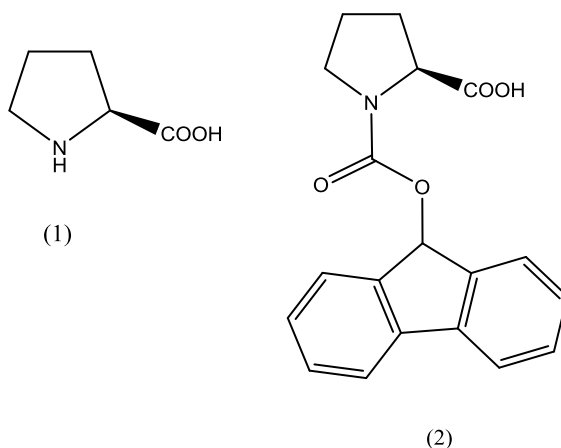
Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Lossen e Curtius



2. Discussão de Resultados

2.1. Preâmbulo

Para preparação dos derivados guanidina da L-prolina foram realizadas diferentes abordagens sintéticas. Foi usado como material de partida a L-Prolina (1) ou o seu derivado Fmoc-L-Prolina (2).



A L-Prolina foi ainda protegida com o di-*tert*-butil-dicarbonato (Boc) e com o grupo diciclohexilcarbodiimida (DCC) pela sua introdução direta no azoto da prolina.

Para a obtenção dos derivados guanidina da L-prolina foram necessárias diversas reações tais como, reações para a formação de derivados de ácidos carboxílicos envolvendo reagentes de acoplamento (CDI e DIC), o rearranjo de Curtius e o rearranjo de Lossen. Para a reação de derivados da L-Prolina com o DCC foi necessário a remoção prévia do grupo protetor Fmoc. As mesmas reações foram também realizadas em fase sólida com a resina amino-metil poliestireno com vista a obter o derivado guanidina da L-prolina ligado a um suporte sólido.

Após a síntese de algumas das guanidinas pretendidas estas foram usadas para catalisar a reação de adição de Michael entre um ceto-éster e o nitro estireno.

Discute-se assim, nos capítulos seguintes, as diferentes reações e as abordagens sintéticas realizadas quer na síntese das guanidinas como posteriormente a sua aplicação em organocatálise.

2.2. Reações de derivatização da L-Prolina

O material de partida escolhido foi a L-prolina uma vez que já tem a quiralidade desejada para as posteriores reações. Este aminoácido é multifuncional e por isso foi necessário em primeiro lugar a proteção do átomo de azoto do anel da prolina para posteriormente ser sujeito a transformações pelo rearranjo de Lossen e Curtius.

2.2.1. Preparação de Boc-Prolina (3)

A proteção do átomo de azoto da L-Prolina foi realizada com o *tert*-butil-carbonato tendo como solventes o 1,4-dioxano e água (Fig. 2.1). O composto *N-tert*-butiloxicarbonil-*S*-prolina (Boc-Prolina, 3) foi obtido com um rendimento de 82,1 %.

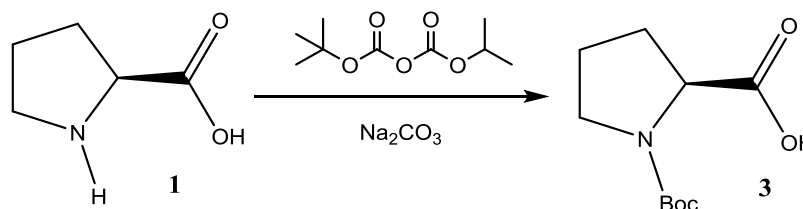


Fig.2.1 Síntese de *N-tert*-butiloxicarbonil-*S*-prolina (3).

O ponto de fusão obtido 126-132°C apresenta um intervalo largo o que pode ser indicativo de algum grau de impureza apesar de se aproximar do valor da literatura 135-137 °C.²⁶

O primeiro passo do mecanismo reacional (Fig..2.2) consiste no ataque nucleofílico do azoto da prolina ao carbonilo do dicarbonato. Ao ocorrer a recuperação do grupo carbonilo há uma eliminação favorável de dióxido de carbono e a formação do *tert*-butanol que é facilmente removido da mistura reacional por evaporação a pressão reduzida juntamente com o dioxano pois apresenta um ponto de ebulição mais baixo. A força motriz da reação, que se reflete no bom rendimento obtido, é devido a esta eliminação do CO_2 e conseqüentemente a formação do *tert*-butanol.

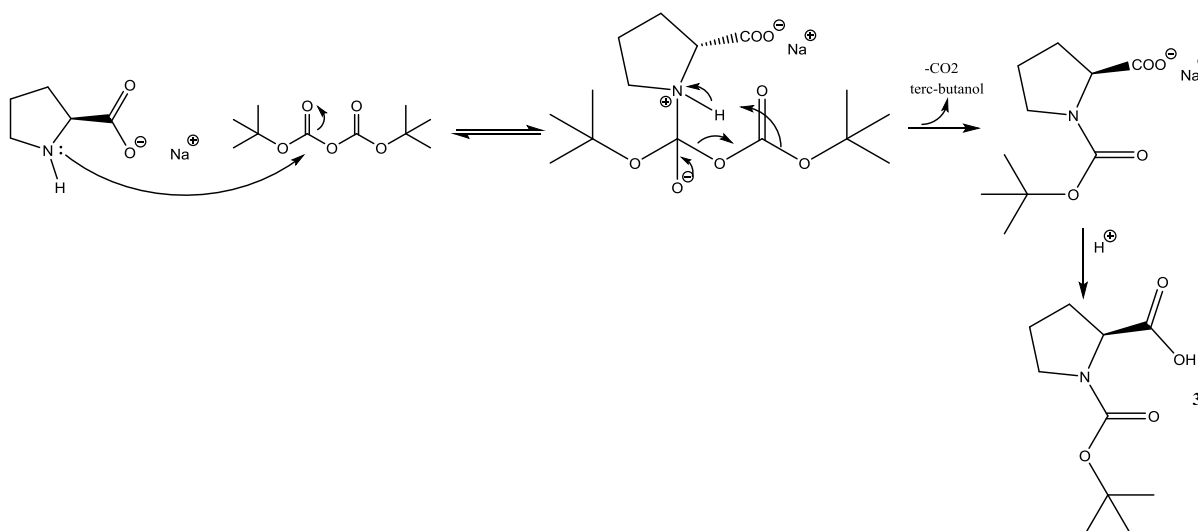


Fig..2.2– Mecanismo proposto para a formação do Boc-Prolina (3).

A estrutura de **3** foi confirmada por espectroscopia de IV, por RMN de próton (^1H) e de carbono (^{13}C). Através do espectro de IV observou-se a presença de duas bandas características dos grupos carbonilo, a 1739 cm^{-1} correspondente ao ácido carboxílico e a 1638 cm^{-1} que corresponde ao grupo carbamato. Os dois grupos carbonilo têm diferenças no número de onda das duas bandas uma vez que a ligação carbonilo do ácido carboxílico é mais forte, tendo um maior carácter de dupla ligação devido ao efeito indutivo atrator do oxigénio adjacente, ao contrário do grupo carbamato onde o átomo de azoto da prolina tem um efeito dador de eletrões e que se sobrepõem ao indutivo do oxigénio diminuindo o carácter de dupla ligação. Em relação a cadeia alifática é caracterizada pela banda forte a 2977 cm^{-1} provenientes do estiramento das ligações $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$. Outra banda característica é a banda larga do grupo hidroxilo do grupo ácido carboxílico presente entre $3100\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$. A confirmação da estrutura de **3** veio da análise dos espectros de ^1H -RMN e de ^{13}C -RMN. Pelo espectro de próton (Fig. 2.3) observam-se dois singletos a 1,50 e 1,44 ppm que integram no total para 9H correspondente aos prótons do grupo *tert*-butilo. O espectro de carbono (Fig. 2.4) apresenta os respectivos átomos de carbono a 28,19 e 28,10 ppm enquanto que o átomo de carbono quaternário do *tert*-butilo aparece a 81,40 e 80,35 ppm. Os dois carbonos carbonílicos surgem com sinais a 178,77 e 175,11 ppm para o ácido carboxílico e a 156,44 e 153,89 ppm para o grupo carbamato.

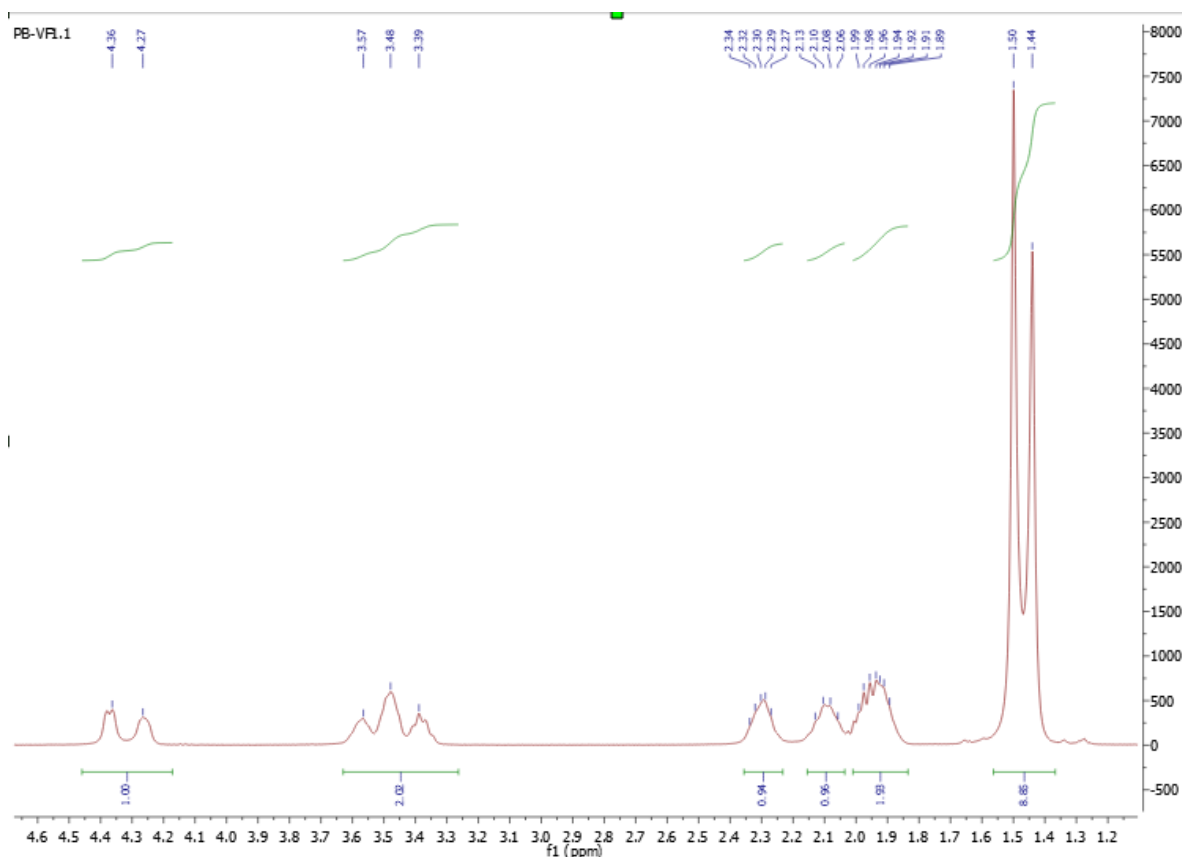


Fig.2.3 Espectro de ^1H RMN do composto **3** em CDCl_3 .

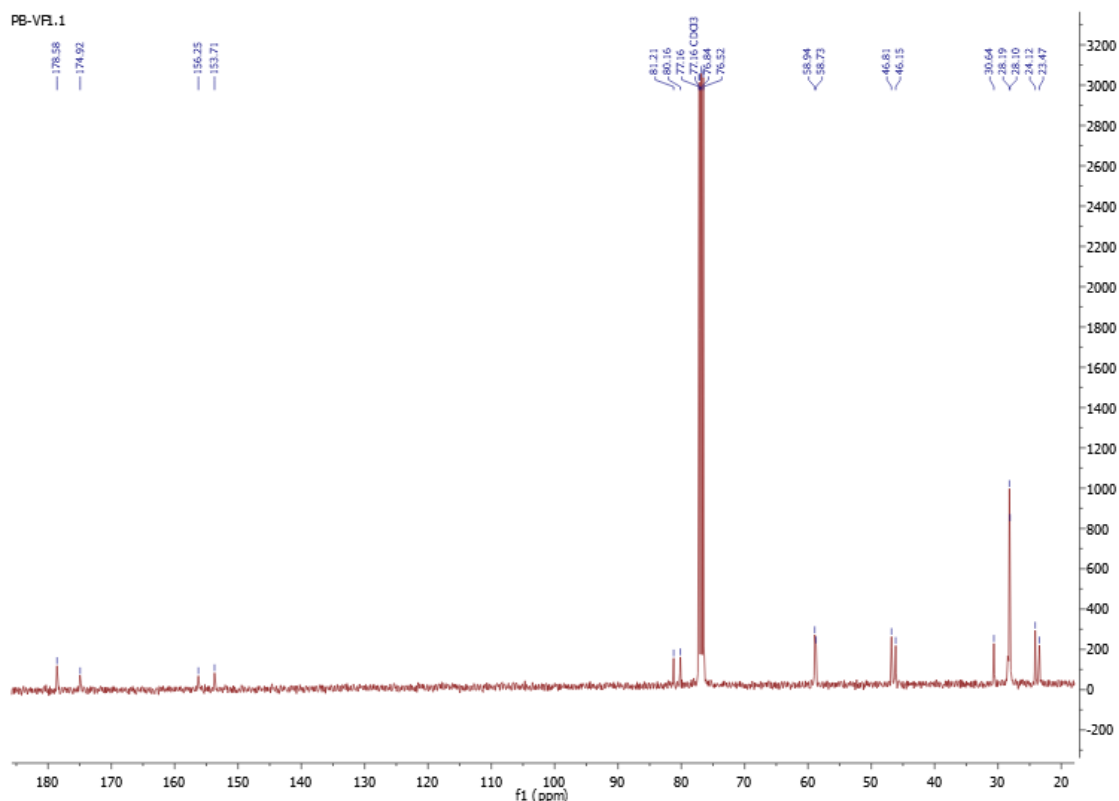


Fig.2.4 – Espectro de ^{13}C RMN do composto **3** em CDCl_3 .

Os sinais duplicados devem-se a presença de rotâmeros, isto acontece devido à ligação do grupo carbamato ter um caráter rotacional e por isso o mesmo núcleo é detetado em dois ambientes químicos e magnéticos diferentes dificultando a atribuição e que por vezes afeta também a multiplicidade de alguns sinais. Isto acontece frequentemente nos compostos protegidos com o grupo Boc.

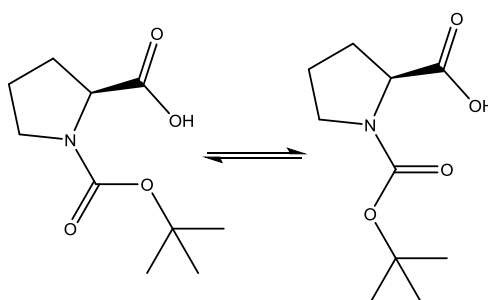


Fig.2.5 Rotação intramolecular do composto **3**.

2.2.2. Inserção do grupo carbodiimida

Nesta reação fez-se reagir a L-prolina com 1,3-di-(*terc*-butiloxicarbonil) -2-metil-2-tiopseudourea (**4**) usando a água e o dioxano como solvente em meio básico. Por esta metodologia iniciou-se a preparação do catalisador de guanidina em primeiro lugar pela reação de guanidinação

protegendo o átomo de azoto da L-Prolina com o grupo *N*-Boc-carbodiimida. O composto *N*-Boc-carbamoil-prolina (**5**) foi obtido com um rendimento de 37,9 %.

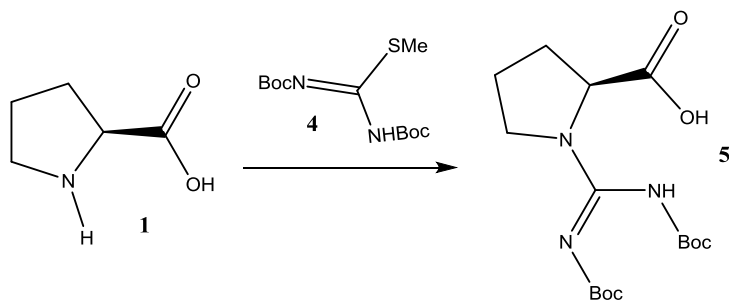


Fig. 2.6 Síntese de *N, N'*-di(terc-butiloxicarbonil) carbamimidoil-*S*-prolina (*N*-Boc-carbamoil-prolina, **5**).

O primeiro passo do mecanismo reacional envolveu o ataque nucleófilo do azoto da L-prolina ao carbono do 1,3-di-(terc-butiloxicarbonil)2-metil-2-tiopseudoureia (**4**) forçando assim a deslocação do par de electrões da dupla ligação para o átomo de azoto. A força motriz desta reação é a recuperação da ligação dupla que elimina o metanotiol gasoso formando assim o *N*-Boc-carbamoil-prolina (**5**).

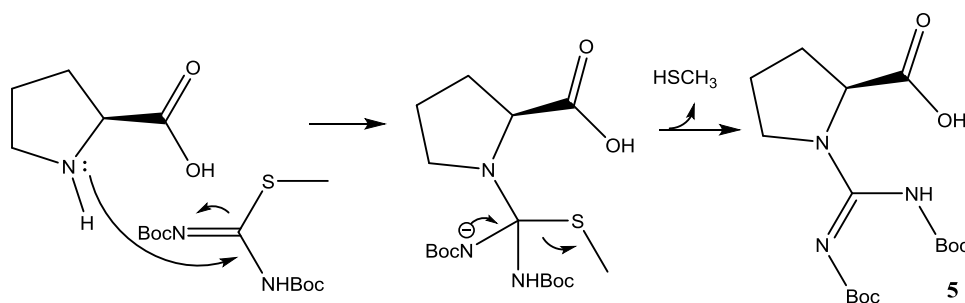


Fig.2.7 Mecanismo reacional para a formação de *N*-Boc-carbamoil-prolina (**5**).

A confirmação estrutural de **5** foi obtida pelos resultados de espectroscopia de IV, por RMN de protão (¹H) e de carbono (¹³C). Através do espectro de IV observou-se a 3547 cm⁻¹ a banda correspondente ao ácido carboxílico bem como as duas bandas a 1761 cm⁻¹ e a 1647 cm⁻¹ dos grupos carbonilo, sendo a primeira correspondente ao ácido carboxílico e segunda ao grupo carbamato. Esta diferença, como já foi referida em cima, deve-se à ligação do ácido carboxílico ter maior força devido ao efeito indutivo do oxigénio adjacente ao contrário do carbamato onde o efeito é compensado pelo átomo de azoto da prolina. Pelo espectro de protão (Fig. 2.8) é possível confirmar a presença dos grupos de proteção Boc pelo singuleto a 1,51 ppm que integra para 18 protões. No espectro de carbono (Fig. 2.9) os carbonos dos grupos carbonilo aparecem a 170,71 e 148,64 ppm sendo respetivamente do ácido carboxílico e do carbamato. O carbono central do grupo carbodiimida surge a 155,0 ppm enquanto que o carbono quaternário dos grupos Boc aparece a 83,23 ppm.

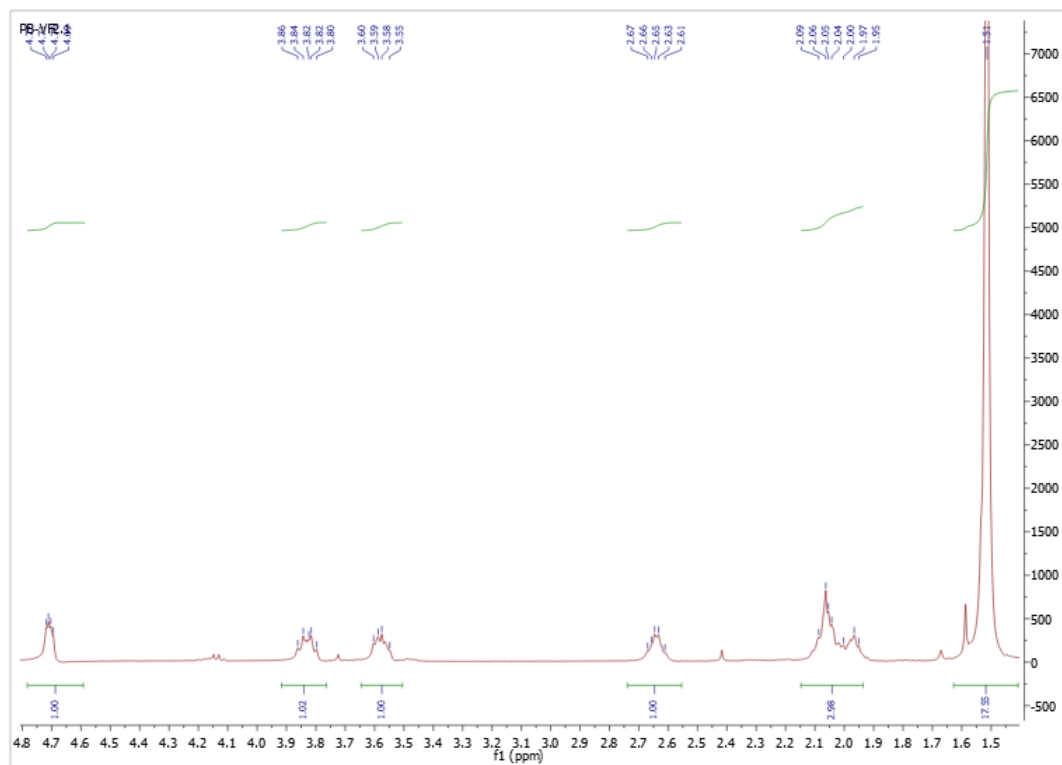


Fig.2.8 Espectro de ¹H RMN do composto **5** em CDCl₃.

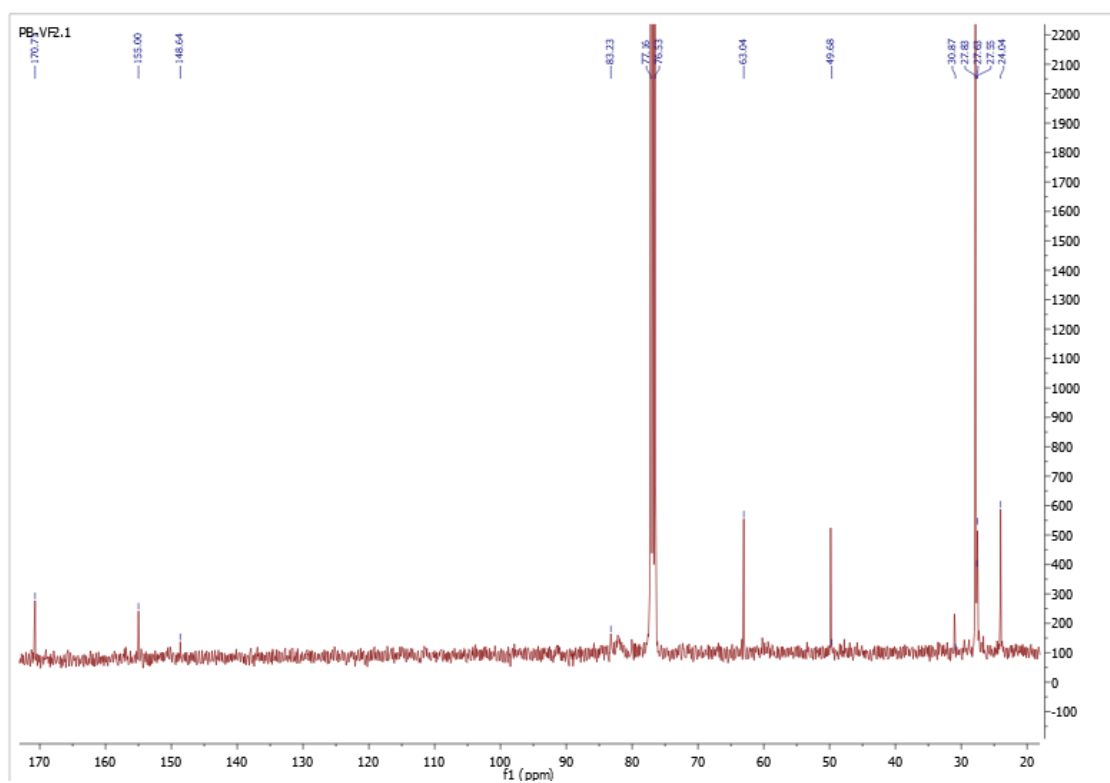


Fig.2.9 Espectro de ¹³C RMN do composto **5** em CDCl₃.

Para confirmação da estrutura do composto foi feita a reação de metilação com diazometano do composto **5** em metanol obtendo-se o *N*-diBoc-carbamoil-prolina metil éster (**6**) com um rendimento de 17,1 %.

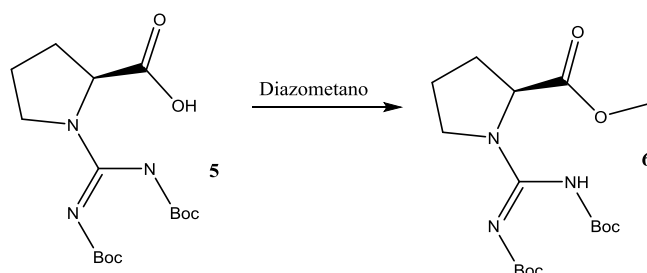


Fig.2.10 Síntese do *N*-diBoc-carbamoil-prolina metil éster (**6**).

O mecanismo de esterificação inicia-se com a protonação do diazometano pelo ácido carboxílico, ocorrendo a formação de um carboxilato que de seguida ataca o grupo metilo libertando o azoto formando o composto **6**. O diazometano é usado como agente de alquilação devido a ter um bom grupo de saída o N_2 e o processo de purificação final ser bastante acessível por evaporação do solvente. O rendimento foi muito baixo o que não seria de esperar em reações de metilação de ácidos carboxílicos com diazometano, mas pode ter resultado de possível alquilação do átomo de azoto do grupo guanidina já que foi necessário a purificação do composto final por cromatografia dada a mistura reacional complexa formada.

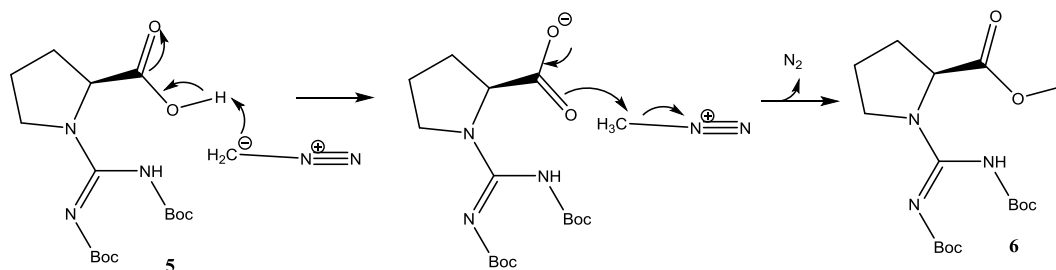


Fig.2.11 Mecanismo reacional para a formação do *N*-di-Boc-carbamoil-prolina metil éster (**6**).

A estrutura de **6** foi confirmada por espectroscopia de IV e por RMN de protão (1H). Sendo que o aspeto mais importante para a caracterização do composto é a presença do singuleto a 3,79 ppm integrando para 3 protões no espectro de 1H RMN (Fig. 2.12) o que é indicativo de que ocorreu a reação de metilação.

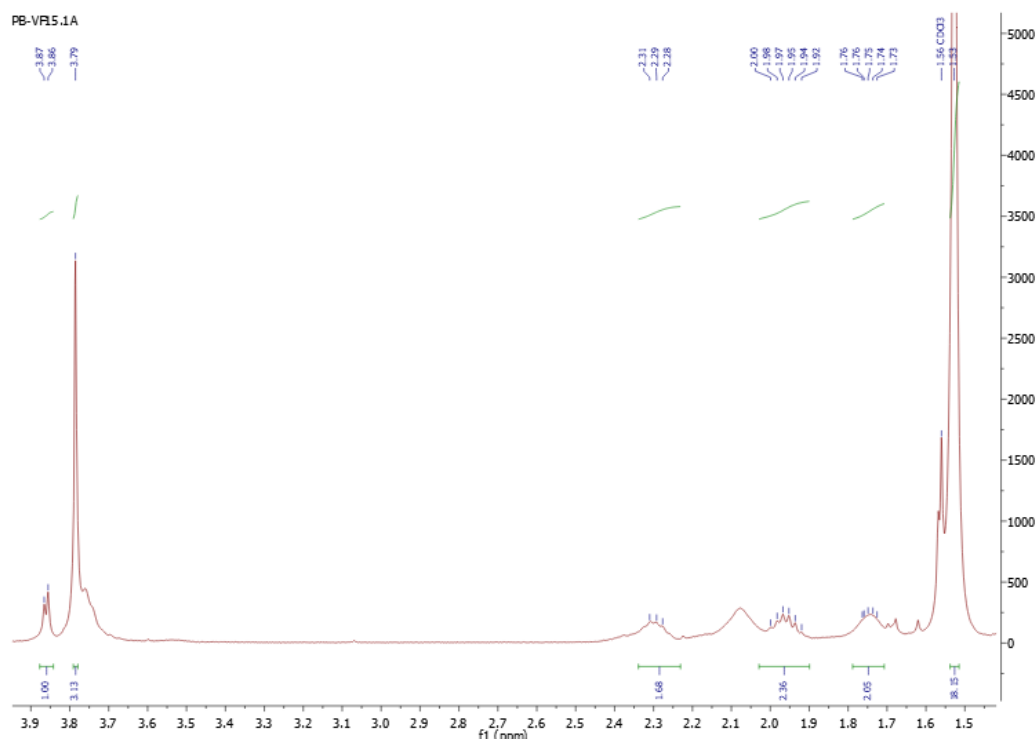


Fig.2.12 Espectro de ^1H RMN do composto **6** em CDCl_3 .

2.2.3. Formação de ácidos hidroxâmicos

2.2.3.1. Preparação de Boc-ProlinaNHOH

Os ácidos hidroxâmicos foram preparados para serem usados como substratos para o rearranjo de Lossen que irá ser abordado no capítulo (2.3). Esta reação foi feita em acetonitrilo, com o uso de um reagente de acoplamento o CDI e posteriormente foi adicionado o hidrocloreto de hidroxilamina obtendo-se o *tert*-butil ((*tert*-butoxicarbonil) -imino) -(2-(hidroxicarbamol) -pirrolidin-1-il) -metil) -carbamat (Boc-ProlinaNHOH, **7**) com um rendimento de 79,2% (Fig.2.13).

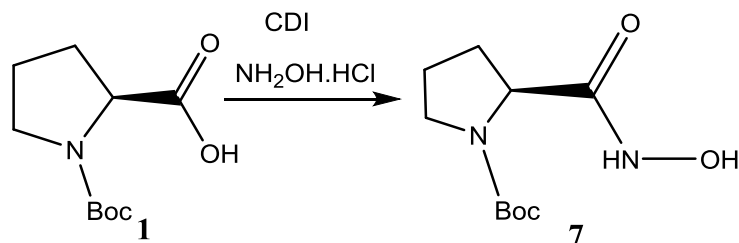


Fig.2.13 Formação do ácido hidroxâmico do *N-tert*-butiloxicarbonil-*S*-prolina (Boc-ProlinaNHOH, **7**).

Aplicação de aminoguanidinas em organocatálise

O mecanismo reacional inicia-se com o ataque do azoto do CDI ao próton do grupo hidroxilo deixando assim o oxigênio desprotonado que vai posteriormente atacar o carbonilo do CDI. Quando adicionado o hidrocloreto de hidroxilamina vai ocorrer um ataque nucleofílico ao carbonilo expulsando assim dióxido de carbono e imidazole formando o ácido hidroxâmico (**7**). (Fig.2.14)

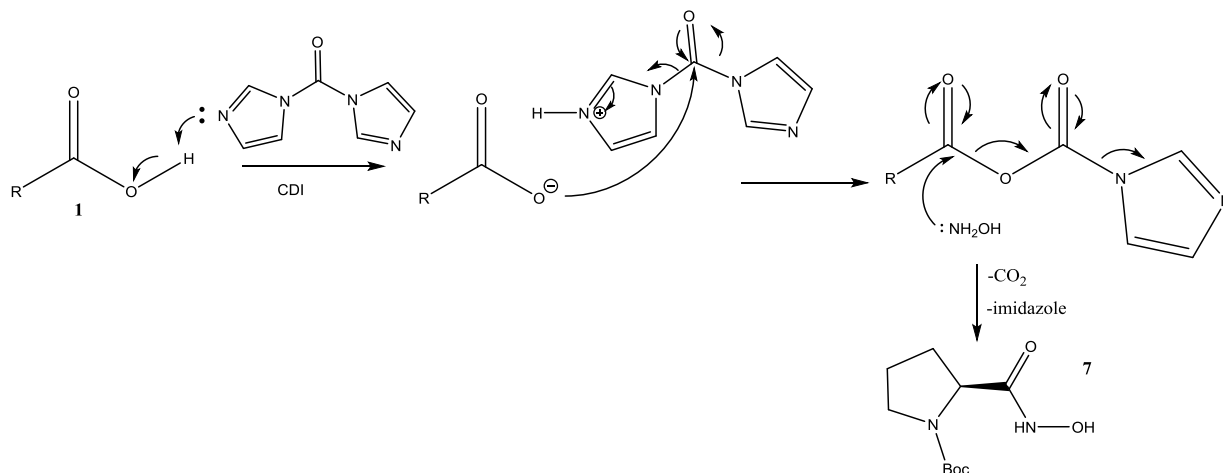


Fig.2.14 Mecanismo reacional para a formação do ácido hidroxâmico **7**.

A confirmação estrutural do composto **7** foi feita pelos resultados obtidos na espectroscopia de IV, por RMN de próton e de carbono e por GC-MS.

Por espectroscopia de IV podemos comprovar a presença do grupo hidroxilo a 3216 cm^{-1} e do NH a 3025 cm^{-1} , bem como a presença do grupo carbonilo a 1667 e 1670 cm^{-1} .

O espectro de próton (anexo 5.1) indica-nos a presença do grupo Boc com o singuleto a $1,45$ ppm integrado para 9H . Já o espectro de carbono (anexo 5.2) indica-nos a presença de possíveis rotâmeros devido aos sinais alargados. Podemos retirar deste espectro os sinais dos grupos carbonilo a, $170,12$ ppm correspondente ao ácido carboxílico e a $155,7$ e $154,72$ ppm correspondentes ao grupo carbamato, enquanto que o carbono quaternário do grupo Boc surge a $80,87$ ppm.

O espectro de massa (anexo 5.3) obtido por impacto eletrónico (IE) apresenta o ião molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ a m/z 231 u.m.a. Na figura 2.15 são apresentadas possíveis fragmentações para justificar os picos observados.

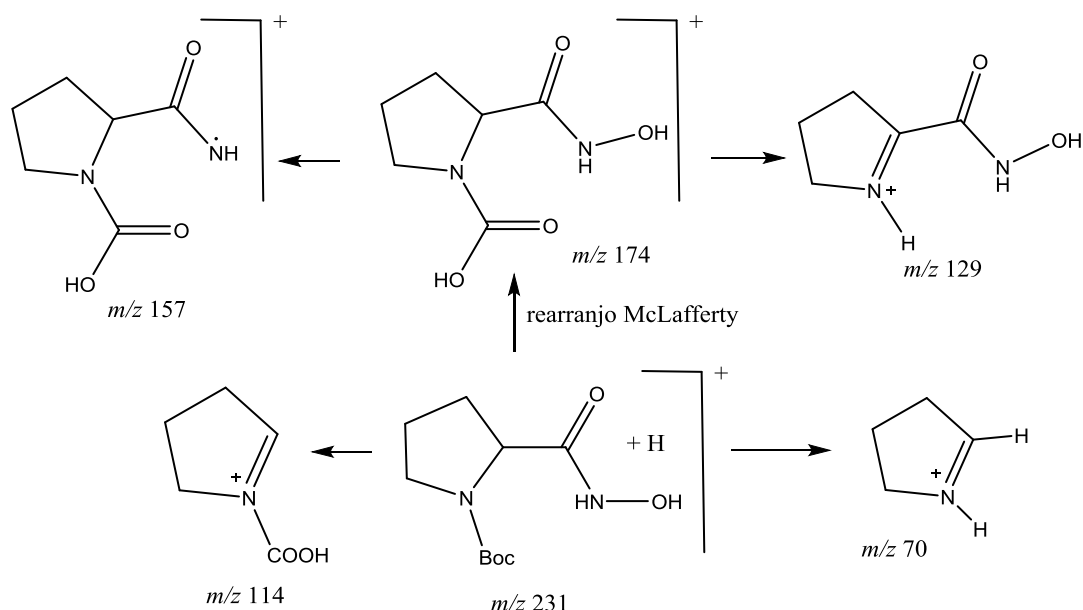


Fig.2.15 Fragmentações propostas para os picos observados no espectro de massa obtido por impacto eletrônico (IE) do composto **7**.

O intervalo de fusão tão alargado entre 73 e 85 °C pode também indicar que o composto se encontra impuro, no entanto não foi feita nenhuma recristalização para purificar o composto.

2.2.3.2. Preparação de Boc-carbamoil-prolinaNHOH

O procedimento experimental foi o mesmo do que anteriormente referido tendo sido usado como composto de partida para derivatização ao ácido hidroxâmico o composto N-Boc-carbamoil-prolina (**5**) (Fig.2.16). Foi obtido o *tert*-butil ((*tert*-butoxicarbonil) -imino) - (2- (hidroxicarbamol)-pirrolidin-1-il) - metil - carbamato (Boc-carbamoil-prolinaNHOH, **8**) com um rendimento de 12 %.

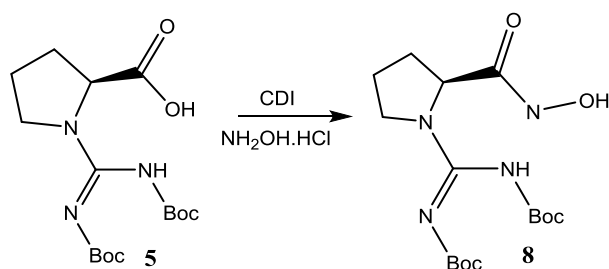


Fig.2.16 Formação de (Boc-carbamoil-prolina NHOH, **8**).

O rendimento (12%) desta reação quando comparando com o rendimento obtido na reação de formação do composto **7** (79,2%) foi bastante inferior. Esta diferença pode dever-se ao maior impedimento estereoquímico do composto **5** devido ao grupo *N*-Boc-carbodiimida ou a algum ataque

intramolecular deste grupo ao intermediário da reação com o CDI dando origem a outros produtos laterais os quais não foram isolados e como tal não identificados.

Para confirmação da estrutura do composto **8** foi traçado o espectro de RMN de próton. Foi possível neste espectro identificar os sinais que era esperado para os grupos Boc que surgem como vários singuletos entre 1,46 e 1,20 ppm integrando para os 18 H esperados. O ponto de fusão obtido também apresenta um intervalo de fusão grande entre 67 e 75 °C o que não é de estranhar tendo em atenção que o composto não foi purificado.

Devido ao baixo rendimento não se prosseguiu com este composto para as restantes reações.

2.2.3.3. Fmoc-ProlinaNHOH

Nesta reação foi usada mais uma vez o CDI como reagente de acoplamento e posteriormente foi adicionado o hidrocloreto de hidroxilamina (Fig.2.17) obtendo-se o (9- fluorenil) - metil- 2-(hidroxicarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato (Fmoc-ProlinaNHOH, **9**) com um rendimento 75,5 %.

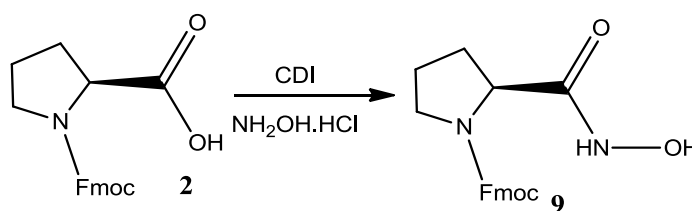


Fig.2.17 Formação do ácido hidroxâmico de Fmoc-L-prolinaNHOH (**9**).

Comparando o rendimento obtido nesta reação (75,5%) com os das duas anteriores podemos ver que em relação à reação da formação do composto **4** (79,2%) o rendimento é semelhante.

A estrutura do composto **9** foi confirmada por espectroscopia de RMN de próton (anexo 5.4). No espectro de ¹H RMN identifica-se a presença do grupo Fmoc com os sinais bastante característicos na zona aromática entre 7,8 e 7,0 ppm, bem como sinais correspondentes ao esqueleto pirrolidina da prolina.

De seguida procedeu-se à remoção do grupo protetor Fmoc usando uma solução de 5 % de piperidina em DMF obtendo-se a *N*-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (**10**) com um rendimento de 65%.

O grupo Fmoc é em geral removido rapidamente por aminas primárias (p.e. ciclohexilamina e etanolamina) e amina secundárias (p.e. piperidina e piperazina) e muito lentamente por aminas terciárias (p.e. trietilamina e *n, n*-diisopropiletilamina). Outro dos fatores que influencia o tempo de reação é o meio, sendo que a remoção ocorre mais rapidamente em meios polares (p.e. DMF (Dimetilformamida) e NMP (N-metilpirrolidona)) em comparação com meios apolares (p.e. diclorometano (DCM)).^{27,28}

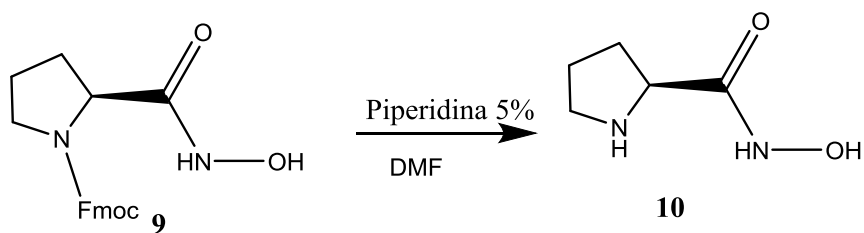


Fig. 2.18 Remoção do grupo Fmoc do composto Fmoc-L-prolinaNHOH (**9**).

O primeiro passo do mecanismo reacional é a remoção do próton mais ácido do grupo Fmoc e posteriormente ocorre uma reação de eliminação que vai formar como produtos laterais o dibenzofulveno e o dióxido de carbono. (Fig.2.19)

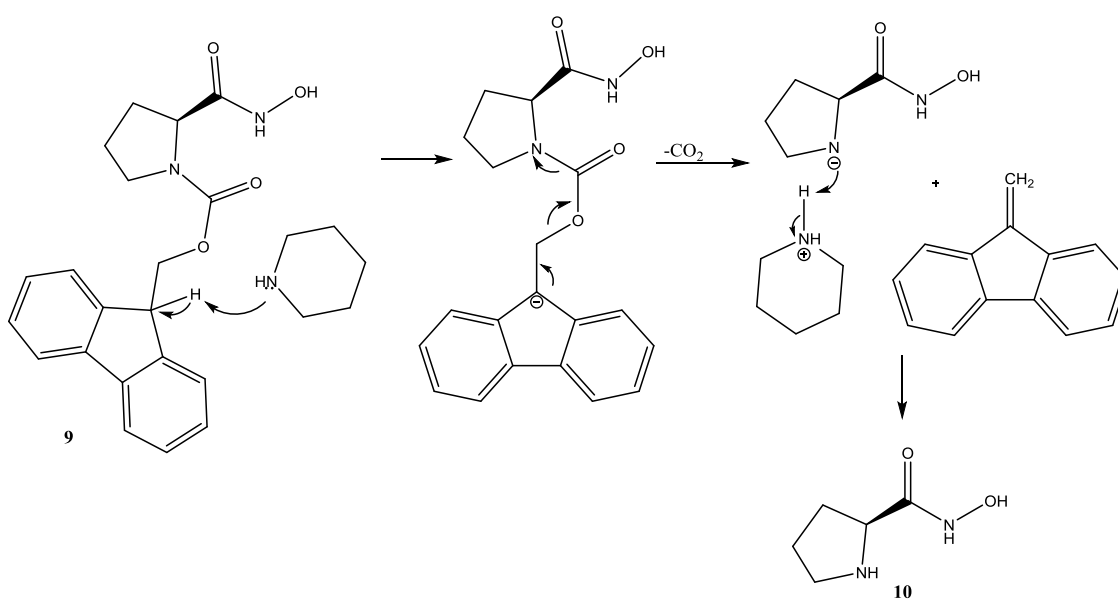


Fig.2.19 Mecanismo reacional da remoção do grupo Fmoc.

A confirmação estrutural foi feita por espectroscopia de ^1H RMN. Comparando os espectros de RMN próton do composto **9** e **10** na zona aromática pode observar-se que no espectro do composto **10** estão ausentes os sinais que pertenciam ao grupo Fmoc. Apesar do espectro ter ainda resíduos de piperidina e DMF foi possível fazer a caracterização dos prótons do esqueleto da prolina.

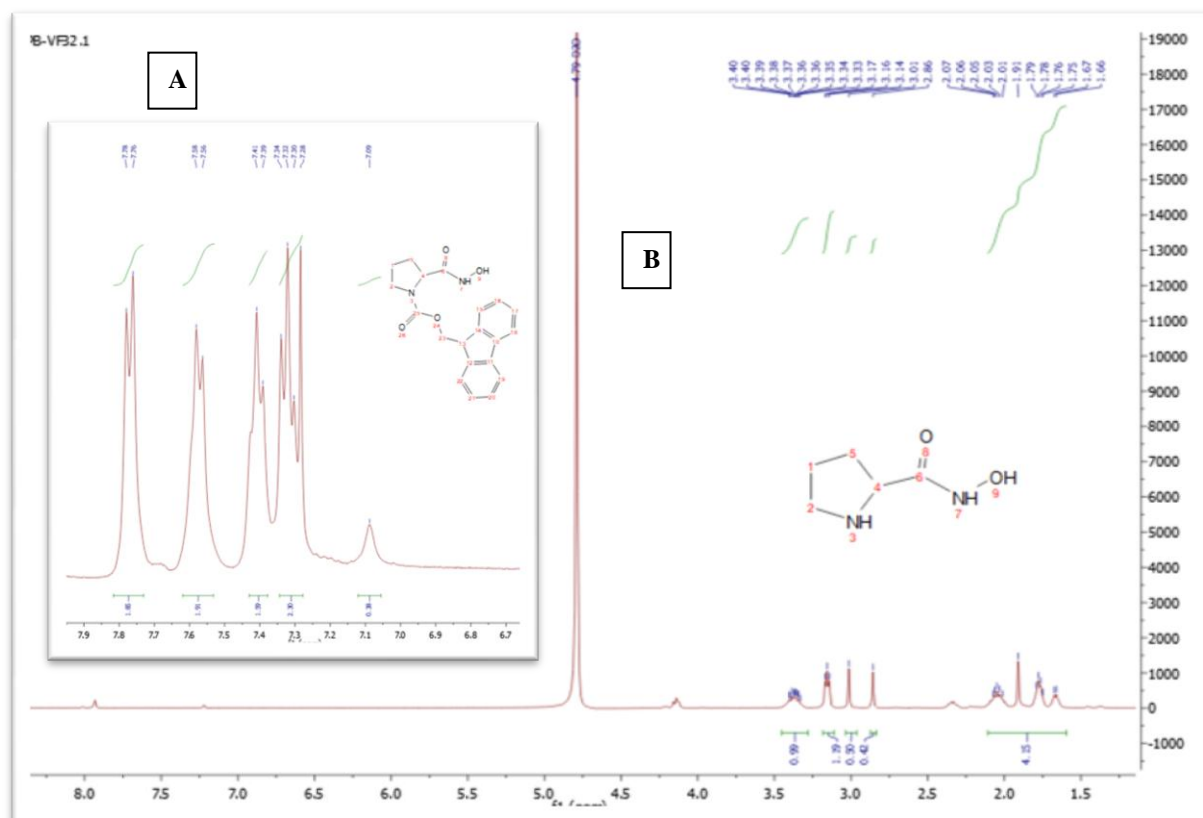


Fig.2.20 Comparação do espectro de ^1H RMN de A- Fmoc-L-prolinaNHOH (**9**) com o B- *N*-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (**10**).

2.2.4. Preparação do ácido *N, N'*-díciclo-hexilcarbaimidoil-pirrolidina-2-carboxílico (**11**)

Nesta reação realizaram-se dois métodos para a obtenção do produto sendo que a diferença foi a base usada (Fig.2.21). No método A partiu-se da L-Prolina usando como solvente água/metanol (1:1) sendo a base usada o NaOH com o meio reacional encontrava-se a pH 9. Por fim foi adicionado a diciclohexilcarbodimida (DCC) e após uma filtração a vácuo obteve-se o precipitado do composto, o ácido *N, N'*-díciclo-hexilcarbaimidoil) pirrolidina-2-carboxílico (DCC-pirrolidina-COOH, **11**) com um rendimento de 85 % No método B usou-se como solvente o acetonitrilo e como base o carbonato de cézio e por fim adicionou-se o DCC. Neste caso o composto **11** foi obtido num rendimento de 4,87 %.

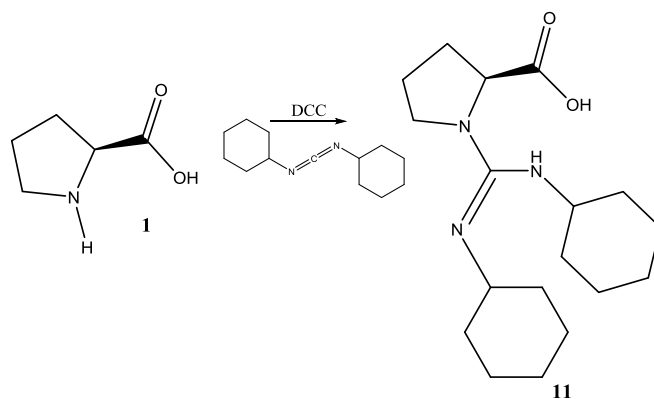


Fig.2.21 Inserção do reagente de acoplamento DCC na L-Prolina. Preparação de *N, N'*-díciclohexilcarbaimidoil pirrolidina-2-carboxílico (DCC-pirrolidina-COOH, **11**).

Para além da diferença de basicidade das bases usadas, NaOH é uma base mais forte que o Cs_2CO_3 , o solvente pode ter tido um papel de relevo já que a solubilidade da L-prolina em acetonitrilo é reduzida. Também o facto de se ter apenas usado um equivalente de base pode ter sido responsável pelo baixo rendimento já que pode ter ocorrido a formação do carboxilato em vez da remoção do próton do átomo de azoto.

O mecanismo reacional (Fig.2.22) inicia-se com a desprotonação do azoto da L-prolina pela base existente no meio reacional tornando-o mais nucleofílico para reagir com o DCC.

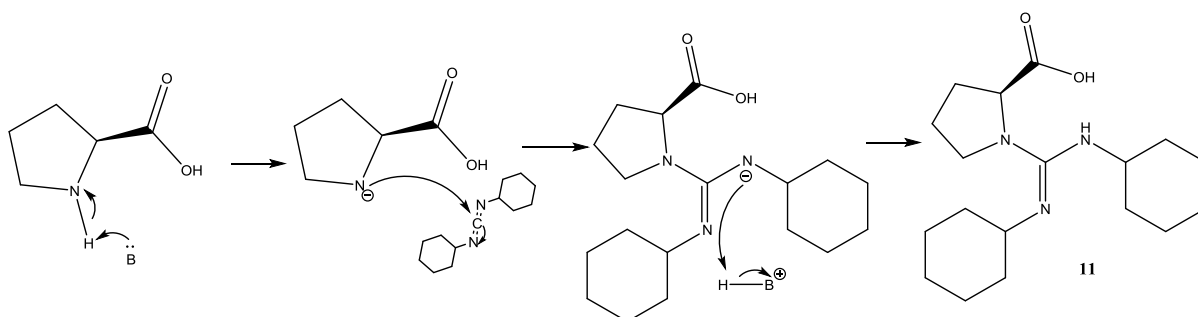


Fig.2.22 Mecanismo reacional da inserção do reagente de acoplamento DCC na L-Prolina. Possivelmente e nas condições da reação o grupo carboxílico encontra-se na forma de carboxilato.

A caracterização do composto obtido pelo método A foi feita por espectroscopia de IV, por RMN de próton e de carbono e por espectrometria de massa usando como método de ionização, a ionização química (IQ).

Pelo espectro de IV foi possível observar-se a presença dos grupos funcionais mais relevantes para a estrutura como as bandas dos grupos OH e NH, a 3413 e 3240 cm^{-1} respetivamente, bem como as bandas do grupo carbonilo a 1616 cm^{-1} e das ligações C-N presentes a 1449 , 1389 e 1268 cm^{-1} .

Pelo espectro de próton (Fig. 2.23) é mais uma vez possível a caracterização do esqueleto da prolina bem como comprovar a presença dos sinais pertencentes ao esqueleto carbonado dos grupos

ciclohexilo que aparecem como um multipletto entre 2,22 e 1,23 ppm. Esta zona aparece com um ligeiro excesso de prótons o que se verifica habitualmente, muitas vezes em resultado da diciclohexilureia que é de difícil remoção.

No espectro de carbono (Fig. 2.24) é possível observar o sinal correspondente ao grupo carbonilo a 173,95 ppm e o carbono do grupo guanidina C=N a 155,53 ppm. Outros sinais importantes são os dos carbonos alifáticos na zona entre os 35 e 20 ppm.

O espectro de IQ-MS (anexo 5.5), de onde podemos retirar mais informação acerca do composto obtido, apresenta o ião molecular $[M+H]^+$ a 322 u.m.a e a perda de água dá origem ao fragmento a m/z 304 u.m.a. A proposta de fragmentações está representada na figura (2.25).

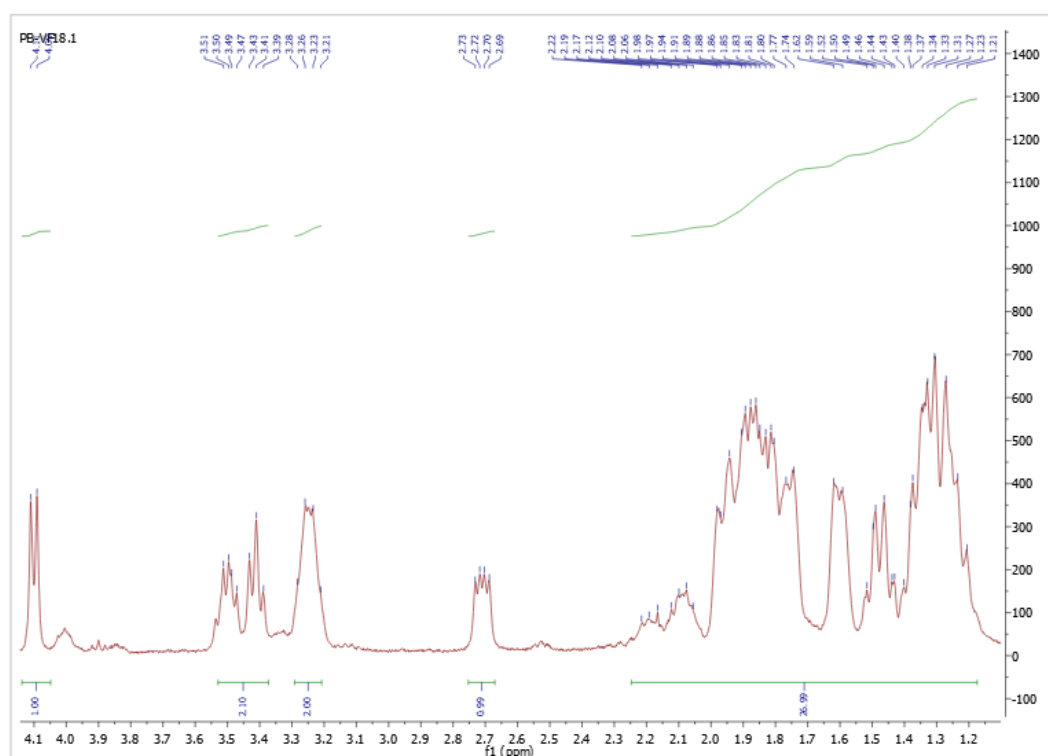


Fig.2.23 Espectro ^1H RMN do ácido *N, N'*-diciclo-hexilcarbaimidoil-pirrolidina-2-carboxílico (**11**).

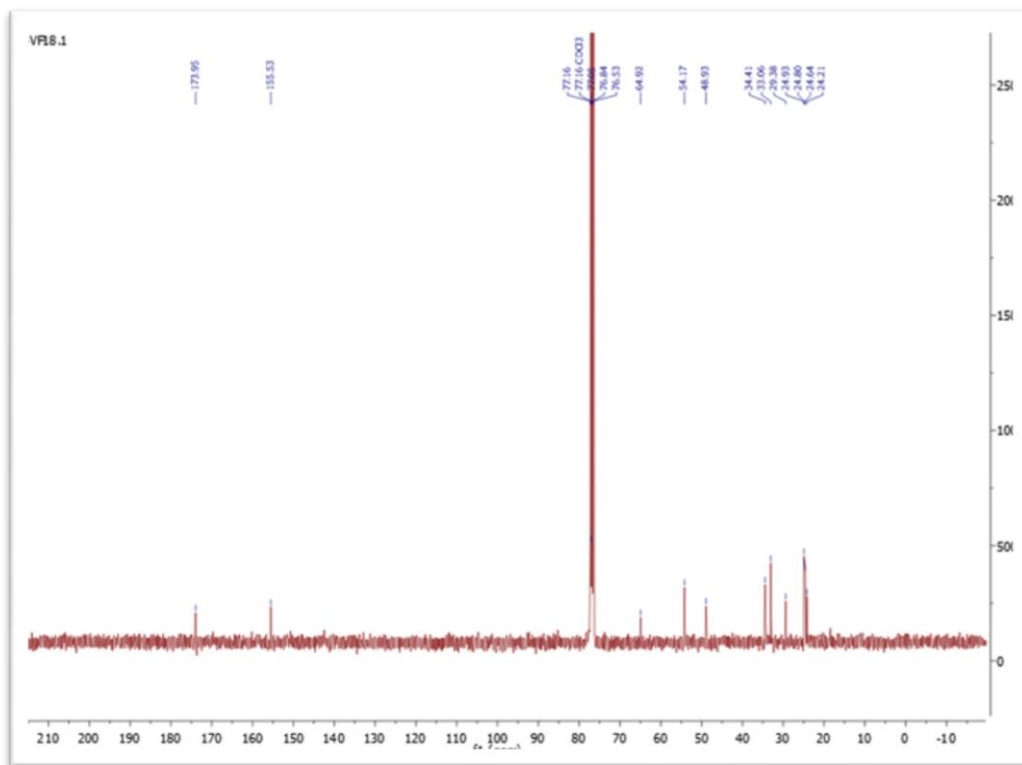


Fig.2.24 Espectro de ^{13}C RMN do ácido *N, N'*-diciclo-hexilcarbaimidoil-pirrolidina-2-carboxílico (**11**).

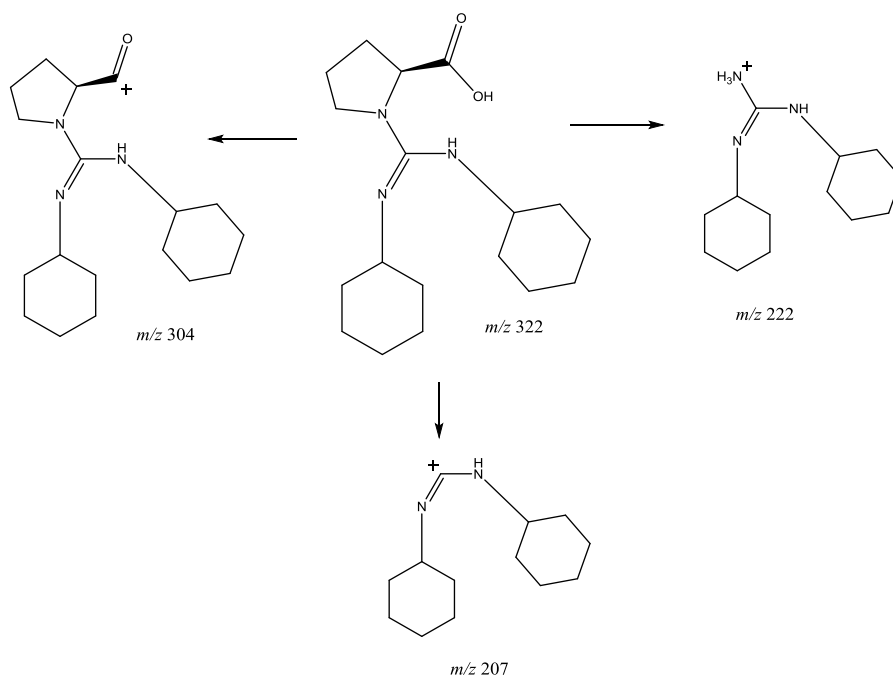


Fig. 2.25 Fragmentações propostas para os picos observados no espectro de IQ-MS do composto **11**.

2.3. Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Lossen

2.3.1. Reação com nucleófilos de carbono

Pelo rearranjo de Lossen é possível a transformação de ácidos carboxílicos em aminas ou derivados envolvendo como substrato o ácido hidroxâmico obtido por derivatização do ácido carboxílico e como intermediário nestas reações, um isocianato. O isocianato é uma espécie muito reativa que pode reagir com diversos nucleófilos dando assim origem a derivados de aminas. Para a preparação do composto *N*-terc-butil 1-carboxilato-2-benzamidopirrolidina (Boc-benzamidopirrolidina, **12**) usou-se como nucleófilo o reagente de Grignard, brometo de fenil magnésio. Reagiu-se o Boc-ProlinaNHOH (**7**) com o reagente de acoplamento CDI em acetonitrilo seco e, posteriormente por aquecimento foi obtido o isocianato “in situ” que reagiu de seguida com o brometo de fenil magnésio (Fig.2.26). Não foi possível a sua caracterização uma vez que a análise por RMN foi inconclusiva. O padrão característico do anel aromático não estava presente.

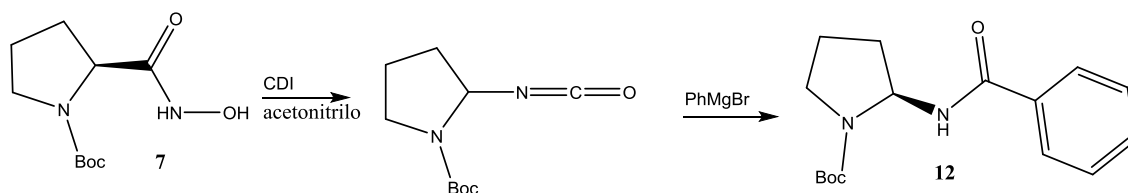


Fig.2.26 Síntese do *N*-terc-butil 1-carboxilato-2-benzamidopirrolidina (**12**).

2.3.2. Reação com nucleófilos de oxigénio

Para obtenção do composto (**14**) resultante da reação do intermediário isocianato com um nucleófilo de oxigénio foi usado o método A anteriormente referido em 2.3.1 e o álcool cinâmico como nucleófilo (Fig.2.27). No entanto, nesta reação de Boc-ProlinaNHOH (**7**) com o reagente de acoplamento CDI em acetonitrilo verificou-se que após aquecimento para rearranjo ao isocianato este foi armadilhado pelo imidazole tendo-se obtido o composto (**13**) com rendimento de 32,07 %. (Fig. 2.28).

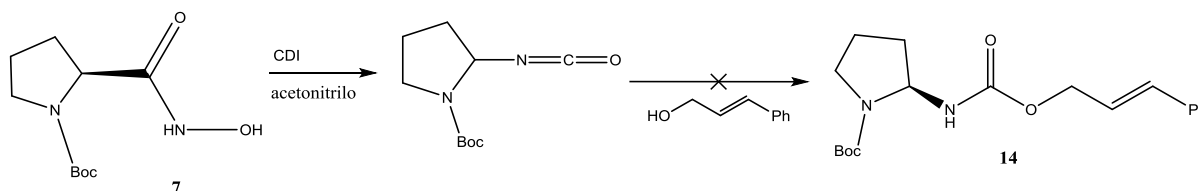


Fig.2.27 Formação do composto **14** por reação do intermediário isocianato com um nucleófilo de oxigénio.

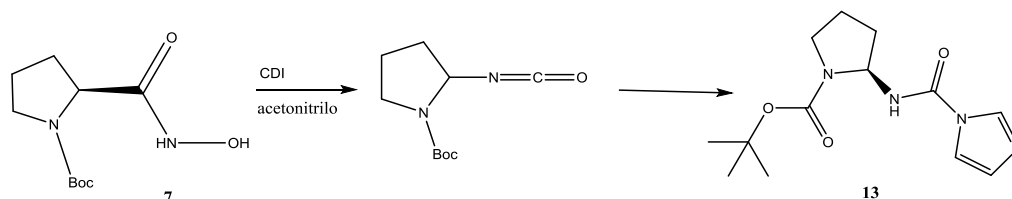


Fig.2.28 Formação do composto **13** por reação de imidazole com o intermediário isocianato.

A razão para este composto se ter formado pode ter sido devido ao fato do imidazole sendo nucleofílico e estando presente no meio reacional ter reagido com o isocianato preferencialmente ao o álcool cinâmico.

A caracterização do composto **13** foi feita por espectroscopia de IV, por RMN de prótio (^1H), de carbono (^{13}C) e por IE-MS.

Pelo espectro de prótio (anexo 5.7) foi possível a caraterização dos prótões pertencentes ao imidazole entre 7,62-7,51 e 6,98-6,87 ppm bem como os grupos metil a 1,3 ppm como um duplete integrado para 9 prótões. A mesma caracterização foi possível ser feita pelo espectro de carbono onde os carbonos do imidazole aparecem a 135, 129 e 116 ppm e os dos grupos metil entre 23 e 22 ppm. Os carbonos pertencentes aos carbonilos aparecem a 154 e 153 ppm (anexo 5.8).

Por IV (anexo 5.9) foi possível confirmar os grupos funcionais, sendo os mais importantes os dois grupos carbonilo sobrepostos a 1699 cm^{-1} correspondente ao grupo amida e ao carbamato.

O espectro de massa obtido por impacto eletrônico (IE) (anexo 5.9) apresenta o ião molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ a m/z 281 u.m.a. Na figura 2.29 são apresentadas possíveis fragmentações para justificar os picos observados.

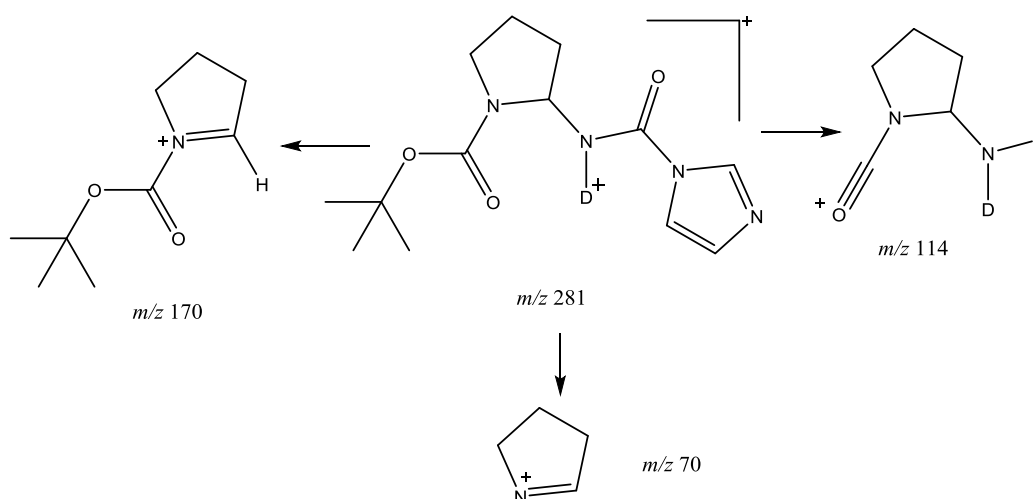


Fig.2.29 Fragmentações propostas para os picos observados no espectro de IE do composto **13**.

Dados aos resultados obtidos serem inconclusivos pelos nucleófilos de carbono e do composto obtido pelo nucleófilo de oxigénio não ter sido o desejado abandonou-se o rearranjo de Lossen e optou-se por usar o rearranjo de Curtius.

2.4. Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Curtius

2.4.1. Reação com nucleófilos de carbono

2.4.1.1. Síntese do Boc-benzamidopirrolidina (12)

Nesta reação fez-se reagir o Boc-Prolina (**3**) com a difenil fosforil azida (DPPA) num meio básico de trietilamina que foi colocado em aquecimento e por fim foi adicionado o reagente de Grignard, o brometo de fenil magnésio.²⁹

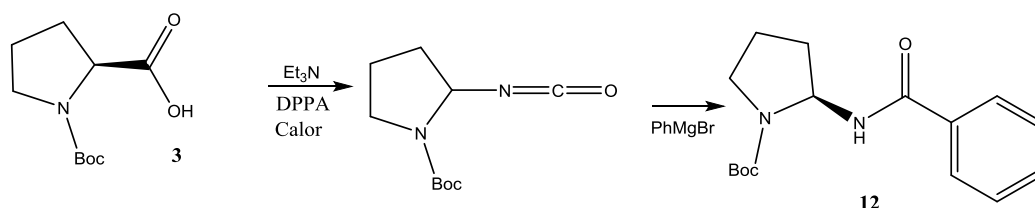


Fig.2.30 Síntese do Boc-benzamidopirrolidina (**12**).

Trata-se de uma reação modificada do rearranjo de Curtius onde o ácido carboxílico, na presença do DPPA, em trietilamina é convertido na acil azida correspondente que quando colocada em aquecimento forma o isocianato que posteriormente vai reagir com brometo de fenil magnésio e formar o composto **12**. No entanto, a análise do espectro de RMN de protão foi inconclusivo.

2.4.1.2. Síntese de Boc-carbamoil- benzamidopirrolidina (**15**)

Para a síntese do composto **15** foi necessário primeiro a conversão do ácido carboxílico do N-Boc-carbamoil-prolina (**5**) na acil azida correspondente (*N*-Boc-carbamoil-2(azidocarbonil)prolina (**16**), posteriormente por aquecimento transformar a acil azida em isocianato e por fim reagir com o reagente de Grignard obtendo-se o Boc-carbamoil- benzamidopirrolidina (**15**).

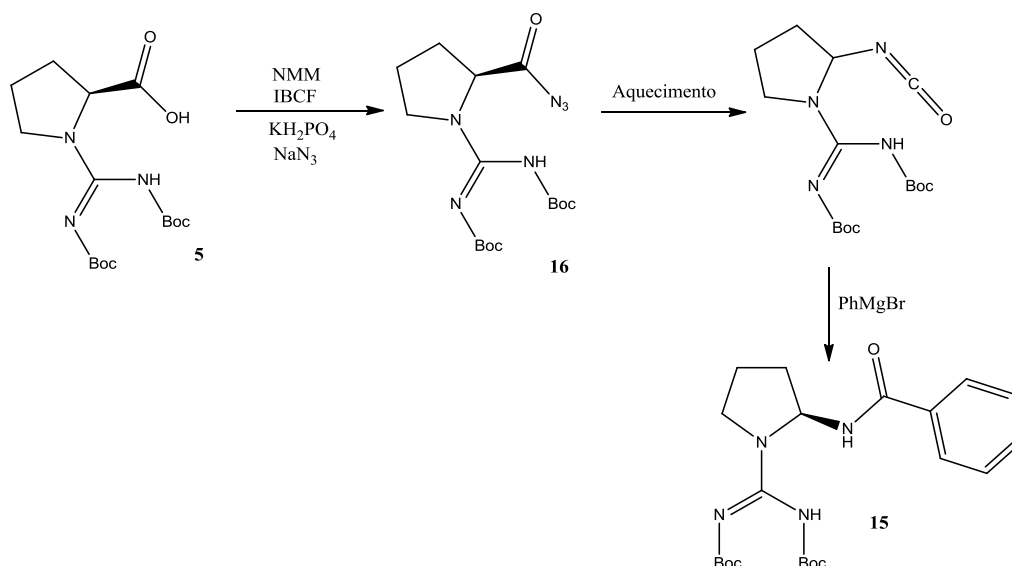


Fig.2.31 Síntese do Boc-carbamoil- benzamidopirrolidina (**15**).

O processo de formação da acil azida envolveu a formação de um anidrido misto. O reagente acilante usado nesta reação foi o cloro formiato de isobutilo (IBCF) e a base foi a NMM (*N*-metilmorfolina). O mecanismo reacional representado na figura 2.32 envolve a desprotonação do ácido carboxílico da L-prolina por meio do NMM. O carbonilo do cloro formiato de isobutilo é então atacado pelo carboxilato ocorrendo por isso a saída do íon cloreto e formando o anidrido misto. Posteriormente é adicionada a azida de sódio (NaN_3) que vai atacar o carbonilo mais eletrofílico libertando assim o dióxido de carbono e o álcool com formação da acil azida (**16**).^{12,30}

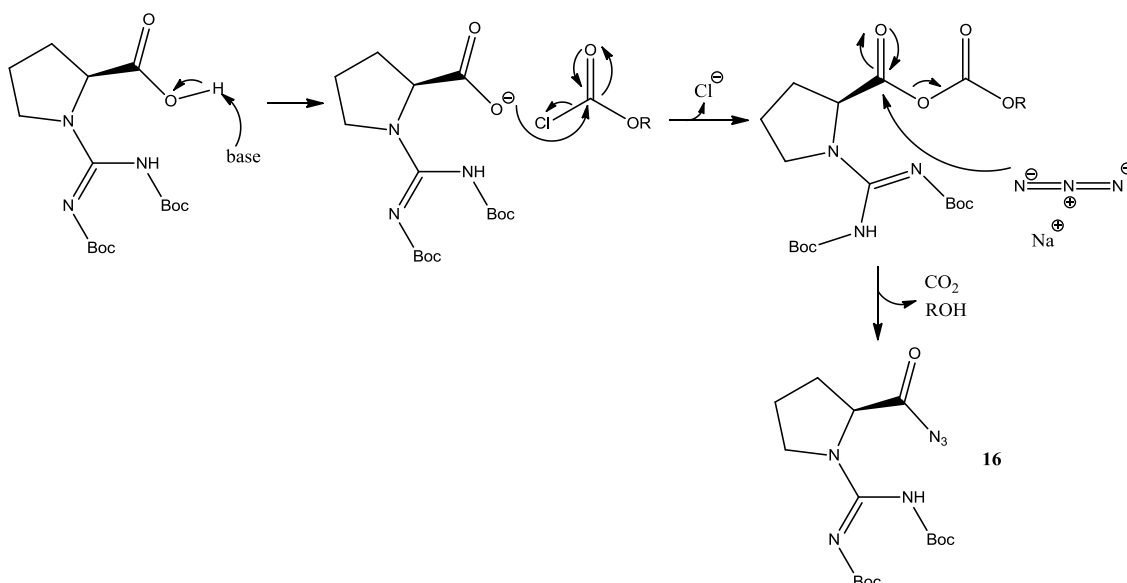


Fig.2.32 Mecanismo reacional para a formação da acil azida (**16**).

Não foi possível fazer a caracterização do composto **15** uma vez que o espectro de ^1H RMN foi inconclusivo. Não podemos excluir aqui o possível ataque intramolecular do grupo guanidina ao isocianato (Fig.2.31).

2.4.2. Reação com nucleófilos de oxigénio

Nesta reação fez-se reagir o composto **3** com o DPPA num meio reacional de trietilamina que foi colocada em aquecimento para ocorrer a reação de rearranjo ao isocianato e posteriormente foi adicionado o álcool cinâmico obtendo-se o (*E*)-*tert*-butil 2-(((cinamiloxi) carbonil) amino) pirrolidina-1-carboxilato (Boc-Cinamiloxi-amino-pirrolidina, **14**) com um rendimento de 14,7 %.

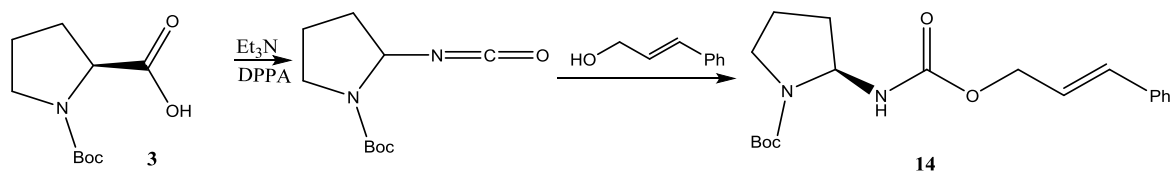


Fig.2.33 Síntese de Boc-Cinamiloxi-amino-pirrolidina (**14**).

A caracterização do composto obtido foi feita por espectroscopia de IV e por RMN de próton.

Pelo espectro de infravermelho foi possível a identificação a 3423 cm^{-1} da banda característica da ligação N-H, a 1695 cm^{-1} o grupo carbonilo e a 1389 cm^{-1} as ligações C=C do anel aromático.

Apesar do espectro de ^1H NMR (anexo 5.10) conter algumas impurezas, foi possível identificar os sinais correspondentes do composto **14**. Entre 7,48 e 7,31 ppm encontram-se os prótons do anel aromático enquanto que o próton da ligação dupla mais perto do anel aromático se encontra a 6,63 ppm como um duplete com uma constante de acoplamento de 16Hz e o outro próton a 6,49-6,36 ppm como um multiplete. Foi mais uma vez possível caracterizar o esqueleto pirrolidina da prolina e os grupos metilo do grupo de proteção Boc que aparecem como uma singuleto a 1,56 ppm integrado para 9 prótons.

Comparando esta reação com a reação 2.3.2 que são semelhantes, sendo que na 2.3.2 foi utilizado o rearranjo de Lossen e neste o rearranjo de Curtius, podemos concluir que com os nucleófilos de oxigénio no rearranjo de Lossen existe a reação paralela com o imidazole o mesmo não acontecendo com o rearranjo de Curtius onde conseguimos obter o produto desejado.

2.4.3. Reação com nucleófilos de azoto

Esta reação teve como objetivo a formação da acil azida (**17**) do composto **11** para ser convertida a isocianato e posteriormente ser adicionado a benzilamina formando assim o composto **19** sendo que o composto que se obteve foi o composto **18** com um rendimento de 82,5 %.

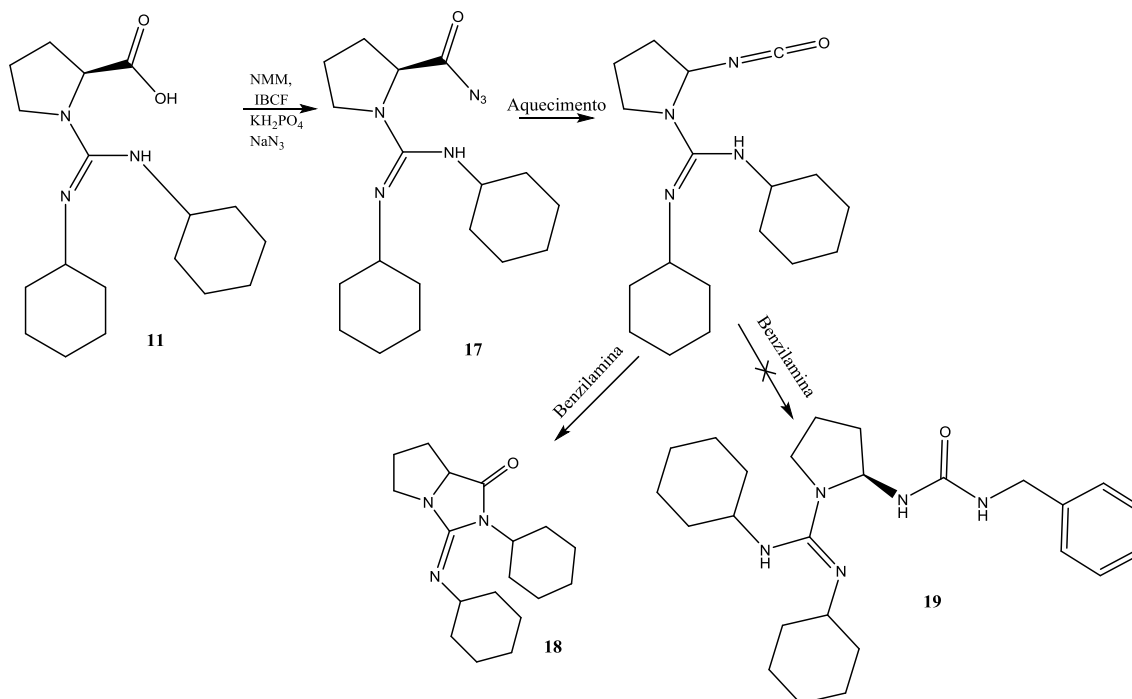


Fig. 2.34 Síntese do 2-ciclohexil-3-(ciclohexilimino) hexahydro -¹H- pirrol [1,2,-c] imidazole (**18**).

O mecanismo desta reação nomeadamente a formação do intermediário acil azida foi anteriormente abordado no capítulo 2.4.1.2 (Fig. 2.32)

O composto obtido (**18**) está descrito na literatura³¹ e foi possível assim comparar os dados físicos espectroscópicos obtidos com os descritos na literatura. Em relação ao espectro de ¹H RMN (Fig. 2.35) estão os prótons alifáticos entre 1,94 e 1,22 ppm como um multipletto integrado para 24H que na literatura que se encontra em 1,25 e 1,97 ppm, no esqueleto da prolina o próton adjacente ao grupo carbonilo aparece como um tripleto a 3,93 e 3,89 ppm como uma constante de acoplamento de 8 Hz que comparado com a literatura também aparece como um tripleto a 3,90 com uma constante de acoplamento de 7,9 Hz. No espectro de carbono (Fig. 2.36) temos dois sinais importantes o carbono pertencente ao grupo carbonilo que surge a 174,04 ppm, na literatura a 173,97 ppm, e o carbono quaternário do grupo guanidina que surge a 161,82 ppm sendo que na literatura aparece a 151,04 ppm. Os carbonos alifáticos encontram-se desde 34,6 a 24,40 ppm correspondentes aos carbonos do esqueleto do anel da pirrolidina e os carbonos dos grupos ciclohexilo estando os sinais da literatura dentro dos mesmos valores. A diferença principal foi encontrada no sinal quaternário do grupo

guanidina para a qual não encontramos justificção. Como todos os valores serem concordantes a diferença pode ter sido o resultado de um erro gráfico no artigo.³¹

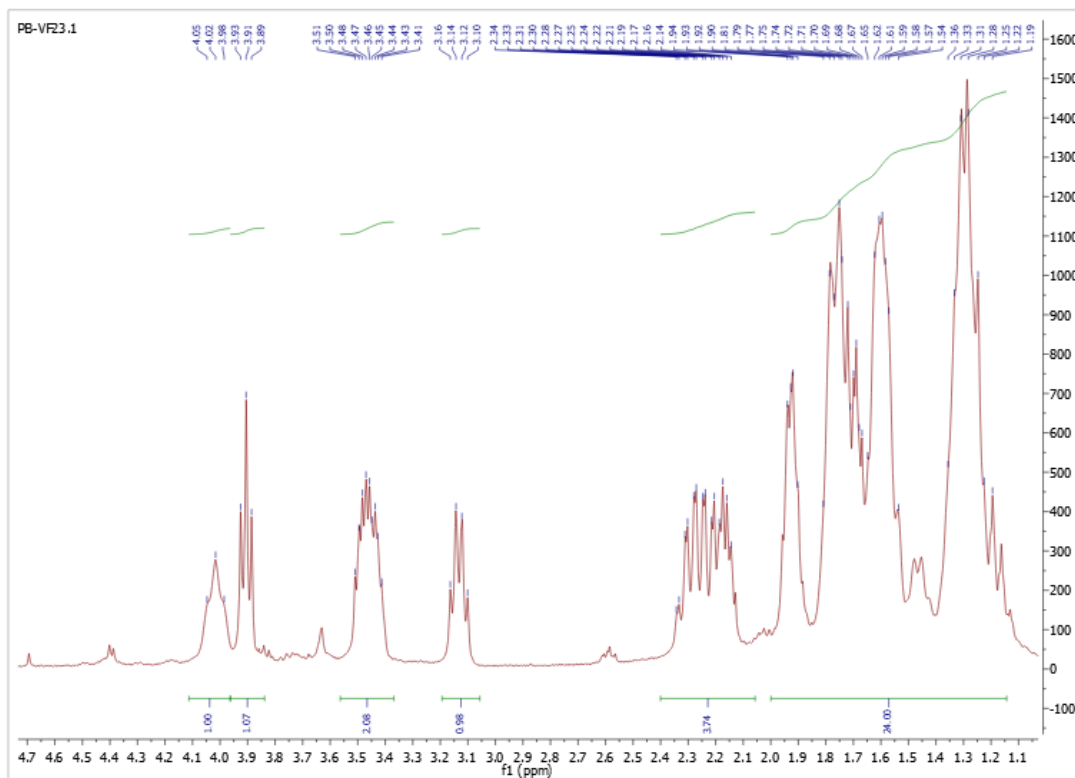


Fig.2.35 Espectro de ^1H RMN do 2-ciclohexil-3-(ciclohexilimino) hexahidro -1H- pirrolo [1,2,-c] imidazole (**18**)

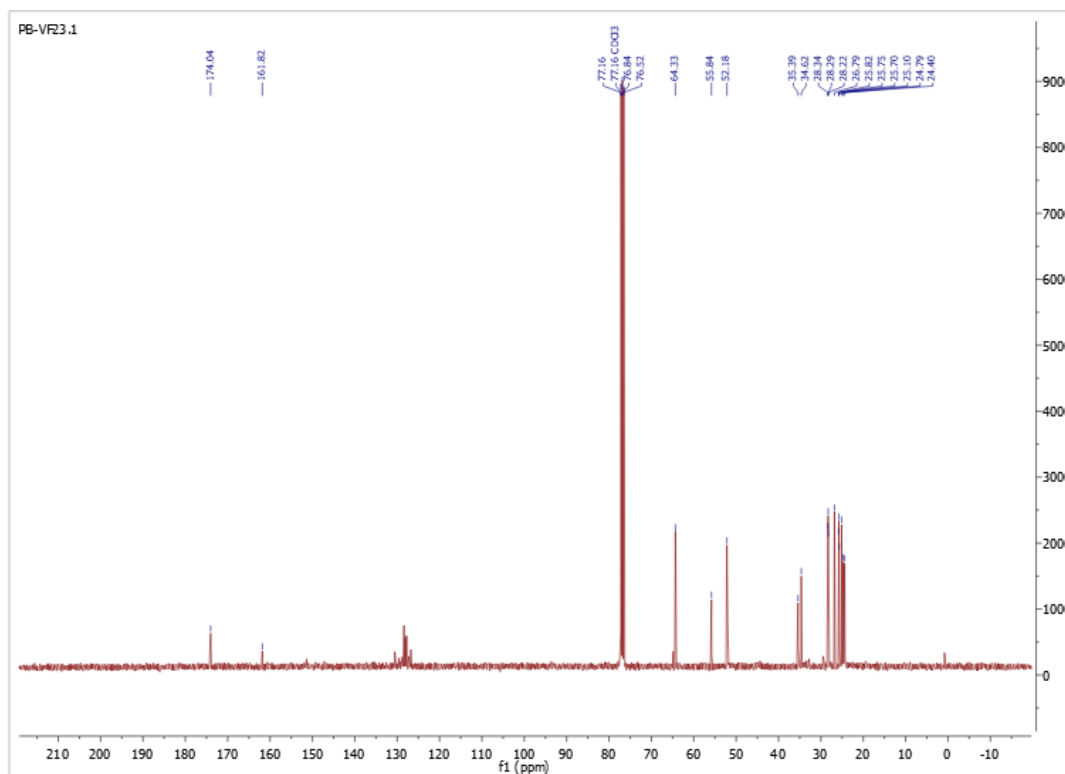


Fig.2.36 Espectro de ^{13}C RMN do 2-ciclohexil-3-(ciclohexilimino) hexahidro -1H- pirrolo [1,2,-c] imidazole (**18**)

2.5. Preparação do catalisador (*N*, *N'*-diciclohexilcarbamimidoil) -*N'*'-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (**22**)

Para a preparação deste catalisador realizaram-se duas vias sintéticas.

2.5.1. Via sintética A

Nesta reação usou-se como material de partida a Fmoc-L-Prolina (**2**) que se fez reagir com a benzilamina usando para tal o DIC como reagente de acoplamento. Nestas condições reacionais a benzilamina atuou como base tendo simultaneamente ocorrido remoção do grupo Fmoc. O composto *N*-benzilpirrolidina-2-carboxamida (**21**) foi obtido com um rendimento de 20,2 % e por fim adicionou-se a diciclohexilcarbodiimida (DCC) formando-se o catalisador (*N*, *N'*-diciclohexilcarbamimidoil) -*N'*'-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (**22**) com um rendimento de 8,5 %.

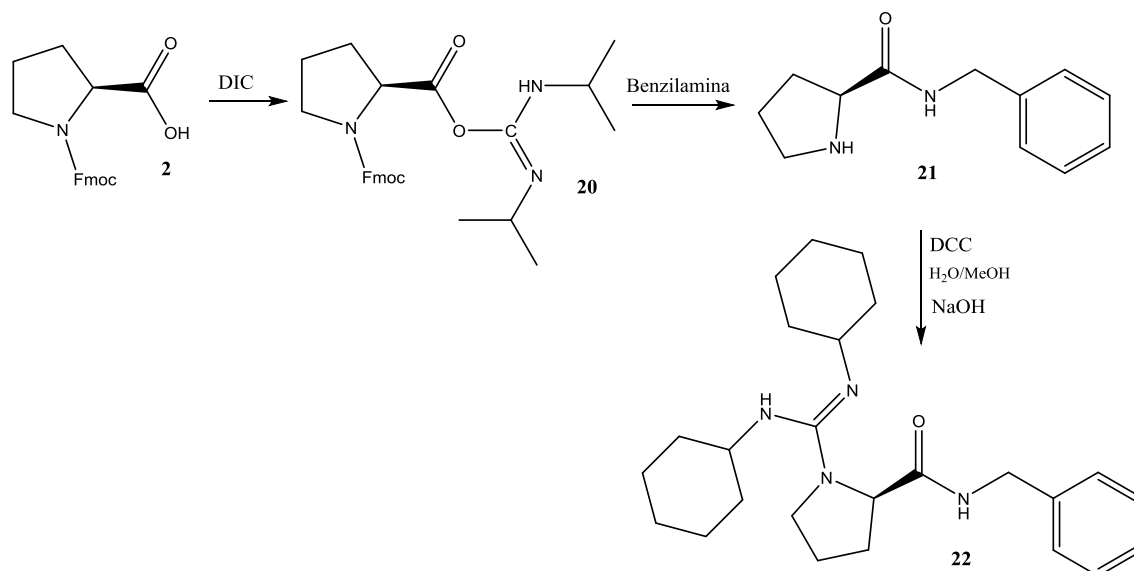


Fig.2.37 Síntese do catalisador (*E*)-1-(*N*, *N'*-diciclohexilcarbamimidoil) -*N'*'-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (**22**) pelo método A.

O mecanismo reacional para a formação do composto **21** apresenta-se na Fig.2.38, onde é utilizado como reagente de acoplamento o DIC e após a formação do intermediário é adicionado a benzilamina.

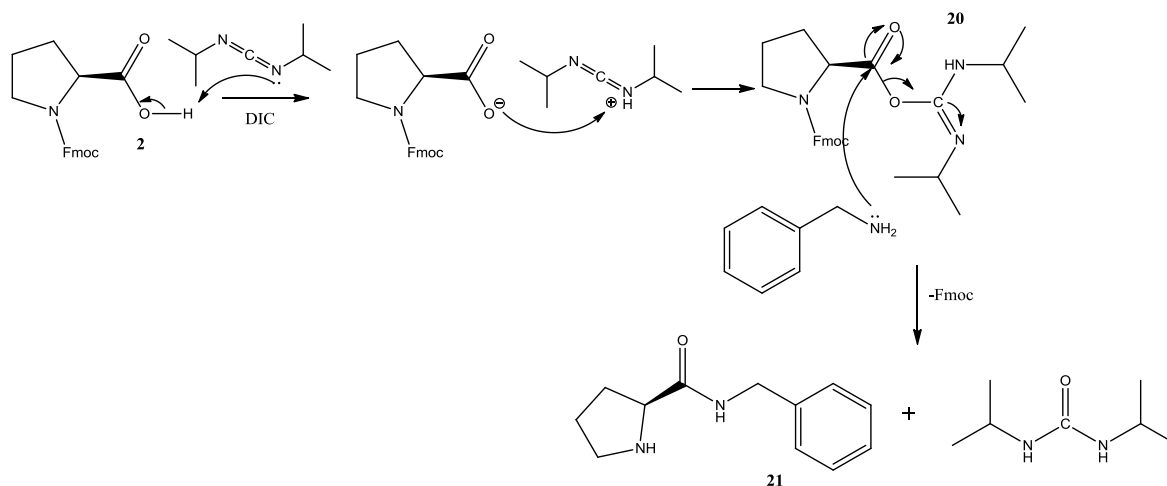


Fig.2.38 Mecanismo reacional para a formação do composto **21**.

O DIC é um reagente de acoplamento muito usado para a formação de ligações amida e o seu mecanismo reacional baseia-se na remoção do próton do grupo hidroxilo, deixando o oxigênio na sua forma de alcóxido que vai posteriormente atacar o átomo central de carbono do DIC que se encontra protonado formando assim o composto **20**. Por fim ao adicionar-se como nucleófilo a benzilamina esta vai atacar o carbonilo ligando-se assim à molécula ocorrendo eliminação de 1,3-diisopropil ureia. O composto **21** foi formado perdendo o grupo de proteção Fmoc devido ao ataque da benzilamina, o mecanismo reacional proposto para a remoção do Fmoc nesta situação encontra-se na figura 2.39.

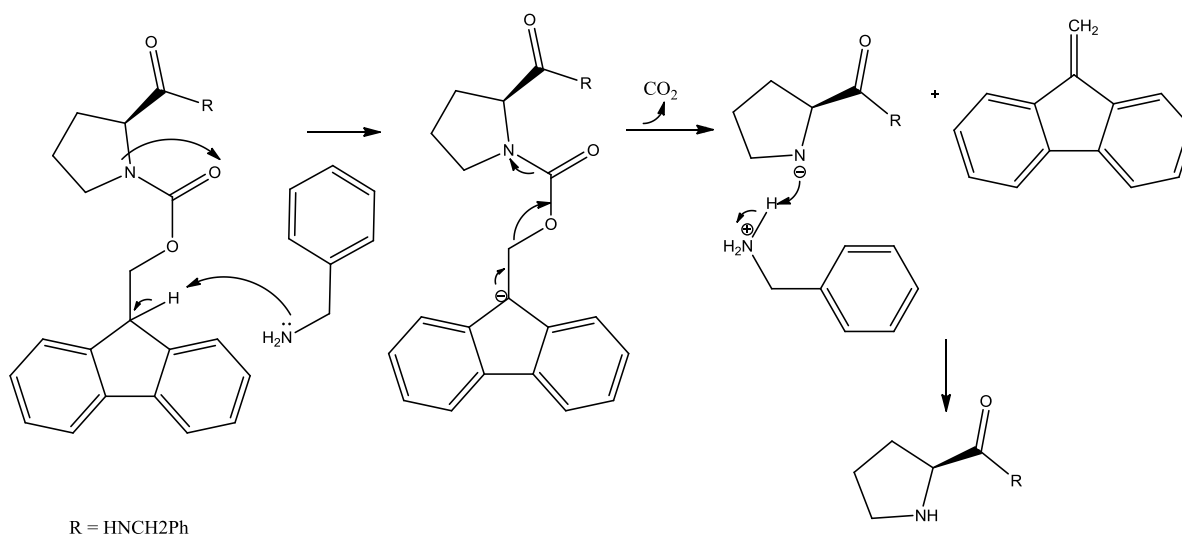


Fig.2.39 Mecanismo reacional proposto para a remoção do Fmoc.

A caracterização do composto **21** foi feita por espectroscopia de IV e por ¹H RMN. Por infravermelho foi possível observar a presença dos grupos funcionais, a 3403 cm⁻¹ a vibração da ligação NH, o grupo carbonilo aparece a 1713 cm⁻¹ e as ligações duplas pertencentes ao anel aromático a 1451

cm^{-1} . A inserção da benzilamina foi confirmada pelo espectro de RMN de próton (anexo 5.11) pela presença de um multiplete a 7,36-7,24 ppm integrado para 5H e pelo CH_2 que aparece a 4,44 ppm como um duplete com uma constante de acoplamento de 4 Hz integrado para 2H. A remoção do grupo de proteção é também comprovada uma vez que não existe os sinais característicos da zona aromática do grupo Fmoc e há o aparecimento do próton correspondente ao NH a 3,12 ppm, tendo sido também possível a caracterização do esqueleto pirrolidina da prolina.

O catalisador (*N, N'*-diciclohexilcarbamimidoil) -*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (**22**) foi posteriormente obtido pela inserção da diciclohexilcarbodiimida (DCC) no composto **21**. O mecanismo reacional desta inserção foi já referido anteriormente na figura 2.22 sendo que a única diferença é o substrato de partida.

O catalisador (**22**) foi então caracterizado por espectroscopia de IV e por ^1H RMN. Apesar do espectro de próton (anexo 5.12) não estar totalmente limpo foi possível a caracterização da zona aromática a 7,33-7,18 ppm como um multiplete integrado para 5 prótons, o CH_2 pertencente a benzilamina como um multiplete a 4,45-4,43 integrado para 2 prótons e os prótons alifáticos pertencentes ao grupo ciclohexilo, alguns ao esqueleto pirrolidina da prolina como um multiplete a 2,0-1,15 ppm com uma integração de 23 H.

O IV indica-nos a presença do grupo NH a 3206 cm^{-1} , do grupo carbonilo a 1734 cm^{-1} bem como as ligações duplas C=N a 1613 e as ligações do anel aromático a 1452 cm^{-1} .

2.5.2. Via sintética B

Devido ao baixo rendimento obtido na via sintética anterior procedeu-se então a uma nova abordagem.

Nesta via sintética (Fig.2.40) utilizou-se como substrato de partida a Pro-Boc (**3**) que reagiu com o cloro formiato de isobutilo em meio básico utilizando a trietilamina como base formando-se o *tert*-butil 2- (benzilcarbamoil) pirrolidina-1-carboxilat (**23**), com um rendimento de 72,1 %. Posteriormente com o TFA (ácido trifluoroacético) foi removido o grupo protetor Boc obtendo-se a *N*-benzilpirrolidina-2-carboxamida (**21**), com 90,9 % de rendimento. Por fim foi adicionada a diciclohexilcarbodiimida (DCC) obtendo-se assim o catalisador (*N, N'*-diciclohexilcarbamimidoil) -*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (**22**) com um rendimento de 37,3 %.

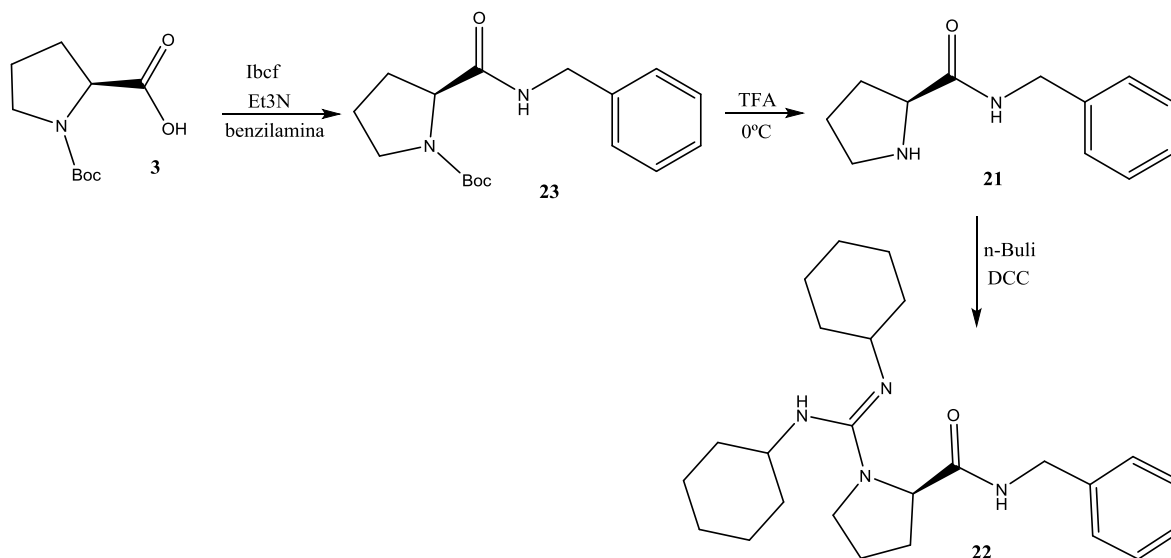


Fig.2.40 Síntese do catalisador (*N, N'*-diclohexilcarbamimidoil)-*N'*-fenilpirrolidina-2-carboxamida (**22**) pelo método B

O processo de formação do composto **22** envolve a formação de um anidrido misto, tendo como reagente acilante o cloro formiato de isobutilo e como base a trietilamina onde posteriormente é adicionada a benzilamina.

O mecanismo reacional para a síntese do *tert*-butil 2- (benzilcarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato (**22**) é semelhante ao anteriormente apresentado na preparação da acil azida apenas que é usado neste caso a benzilamina em vez do ião azida como nucleófilo.

Para a obtenção do composto **21** foi necessário utilizar o TFA para a remoção do grupo protetor Boc de **23** cujo o mecanismo reacional se encontra na figura 2.41.

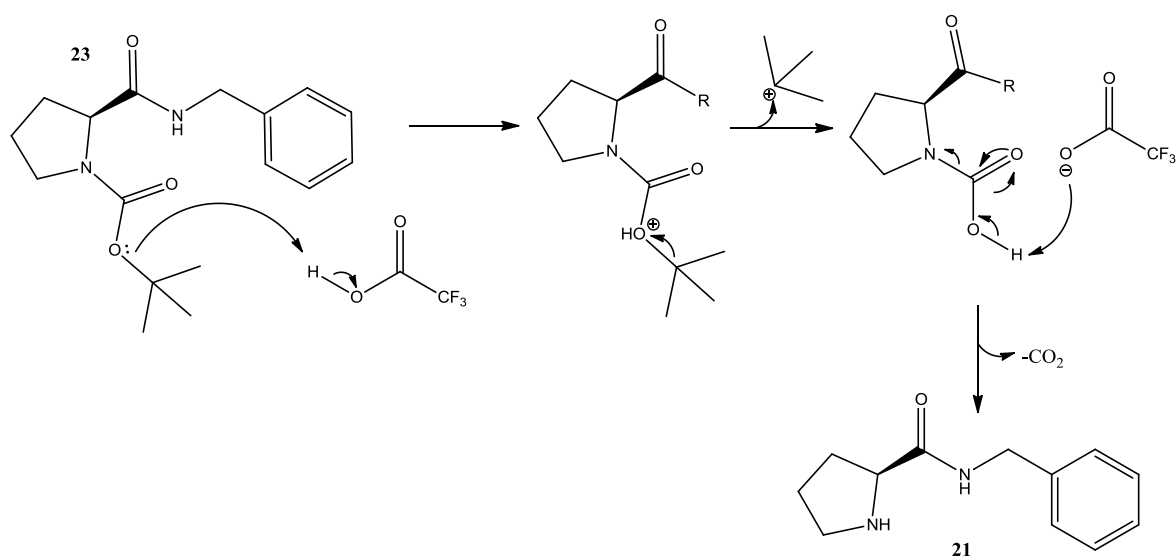


Fig.2.41 Mecanismo reacional da remoção do grupo de proteção Boc.

O composto **21** foi caracterizado por espectroscopia de ^1H RMN tendo sido possível a caracterização dos prótons aromáticos bem como dos prótons CH_2 , sendo o que o mais relevante é a ausência do singuleto a 1,39 ppm correspondente aos CH_3 provenientes do grupo Boc. Na figura 2.43 observa-se a comparação do RMN de próton entre os 2 e 1 ppm do composto **23** e **21**.

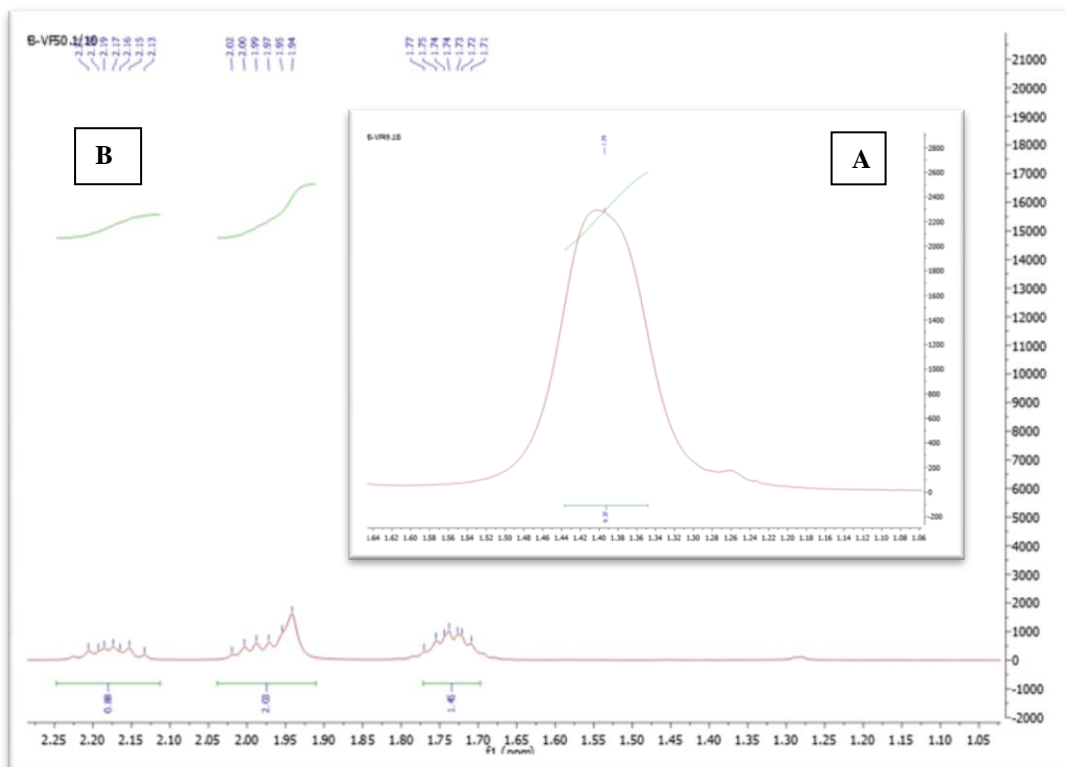


Fig.2.42 Comparação do espectro de ^1H RMN de A-presença de Boc (**23**) B- ausência de Boc (**21**).

Para obtenção do catalisador *N,N'*-diciclohexilcarbamimidoil)-*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (**22**) foi necessário adicionar o grupo diciclohexilcarbodiimida ao composto **21** e para isso utilizou-se um reagente organometálico, o *n*-BuLi de acordo com o procedimento da literatura¹⁰. O mecanismo reacional desta adição encontra-se na figura 2.43.

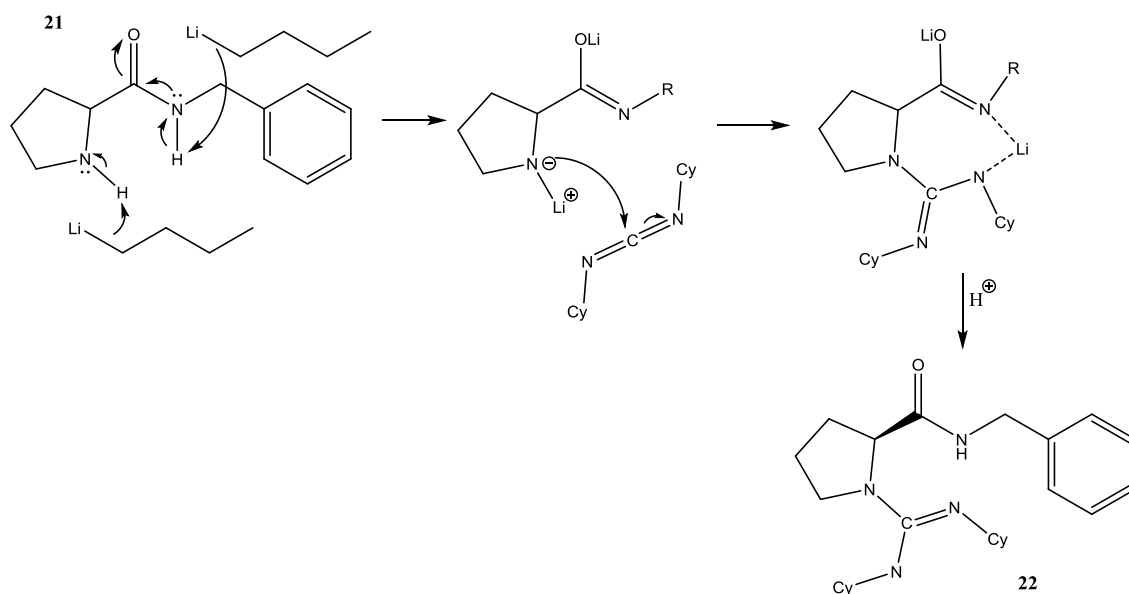


Fig.2.43 Mecanismo reacional de adição de DCC utilizando o *n*-Buli.

A estrutura do catalisador **22** foi confirmada por RMN de próton (^1H), de carbono (^{13}C) e confirmado recorrendo a espectros bidimensionais, foi também medida a rotação ótica. O espectro de próton já foi caracterizado em cima, mas neste caso utilizou também o espectro de carbono (anexo 5.13) onde foi possível observar o sinal correspondente ao grupo carbonilo a 172, 63 ppm bem como o carbono do grupo guanidina C=N a 153,96 ppm os carbonos alifáticos pertencentes aos grupos ciclohexil a aparecem na zona dos 35 e 23 ppm. Apesar do recurso a espectroscopia de correlação bidimensional não foi possível a atribuição exata dos grupos ciclohexil.

2.6. Preparação do catalisador (*E*)-2-(3-benzilureido) -*N*, *N'*-dicrolohexilpirrolidina-1-carboximidamida (**26**)

O passo chave na preparação do catalisador (**26**) envolveu a transformação do ácido carboxílico da prolina ao derivado ureia. Para tal foi aplicado o rearranjo de Lossen ao ácido hidroxâmico Fmoc-L-prolinaNHOH (**9**) e procedeu-se à armadilha do intermediário isocianato com a benzilamina. A transformação do ácido hidroxâmico (**9**) ao isocianato foi realizado com um reagente de acoplamento, o CDI tal como apresentado anteriormente. Após reação do isocianato preparado “in situ” com benzilamina obteve-se o composto (**24**) obtido com um rendimento de 55,7 %. De seguida procedeu-se à remoção do grupo de proteção, Fmoc, utilizando uma solução de 5% de piperidina em DMF.

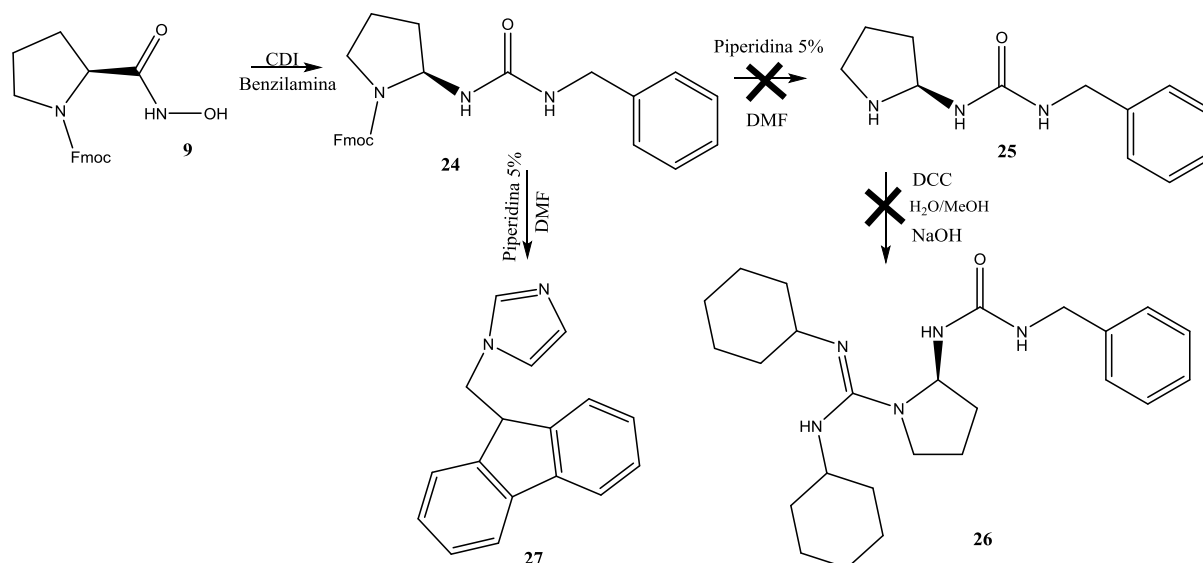


Fig. 2.44 Síntese delineada para a preparação do catalisador (*E*)-2-(3-benzilureido) -*N, N'*-diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (**26**)

O composto **24** foi caracterizado por espectroscopia de IV e por ^1H RMN. Através do infravermelho foi possível identificar as bandas correspondentes aos grupos carbonilos a 1700 e a 1559 cm^{-1} . É também possível identificar a ligação NH a 3346 cm^{-1} e as ligações duplas do anel aromático a 1457 cm^{-1} . No espectro de ^1H RMN (Fig. 2.45) identificam-se os sinais característicos dos prótons aromáticos pertencentes ao grupo Fmoc entre $7,78$ - $7,28$ ppm como um multipeto integrado para 14H uma vez que também contém os aromáticos da benzilamina. O grupo CH_2 pertencente ao Fmoc aparece entre $4,52$ - $4,46$ ppm como um multipeto integrado para 2 prótons enquanto que o CH_2 da benzilamina aparece como um singuleto a $4,38$ ppm. Foi também possível a caracterização do esqueleto da pirrolidina.

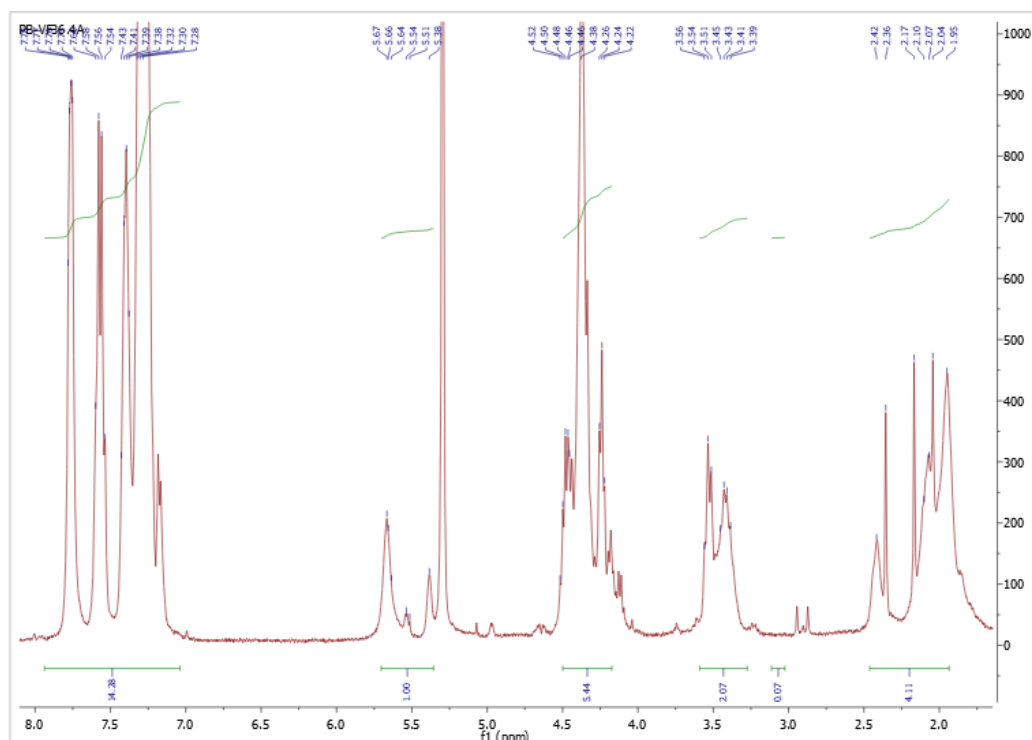


Fig.2.45 Espectro de ^1H RMN do composto **24**.

Para a obtenção do composto **25** foi necessária a remoção do grupo proteção Fmoc recorrendo a uma solução de 5% de piperidina em DMF. Um dos problemas desta reação envolvendo o rearranjo de Lossen é a capacidade do imidazole que é nucleófilo de atacar o dibenzofulveno. No entanto, os resultados não foram conclusivos pelo espectro de RMN de protão. O espectro de massa aponta para estrutura do composto **27** seguinte cujo ião molecular $[\text{M}+\text{H}^+]$ surge a m/z 247 u.m.a.

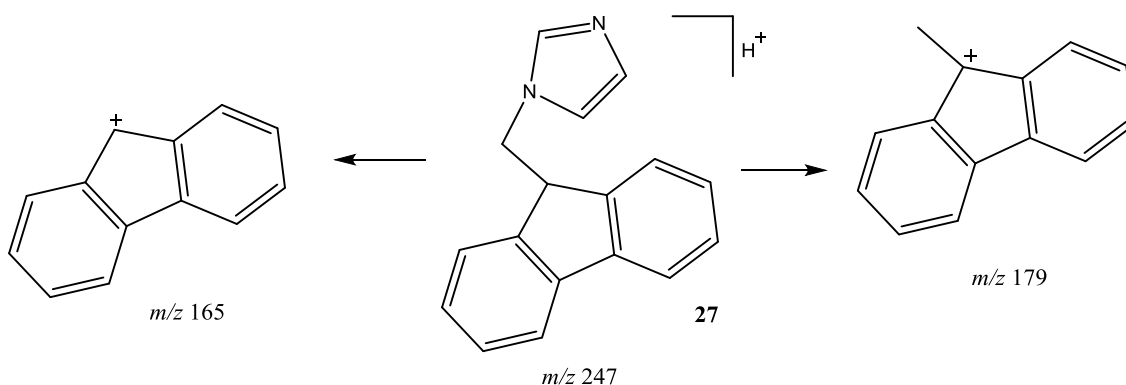


Fig.2.46 Fragmentações propostas para os picos observados no espectro de massa obtido por impacto eletrónico (IE) do composto **27**.

Tendo em atenção este resultado não se procedeu o passo seguinte que correspondia à inserção do DCC.

2.7. Preparação dos catalisadores em fase sólida

A imobilização de catalisadores como anteriormente referido é muito importante pois permite a sua reutilização futura. No entanto, a imobilização dos catalisadores do ponto de vista sintético apresenta problemas pois a sua análise espectroscópica é difícil e o decorrer das reações é seguido pelo recurso a métodos colorimétricos. Na preparação destes catalisadores em fase sólida utilizou-se dois métodos colorimétricos, o teste de Kaiser utilizado para a identificação de amins primárias e o teste do cloronil utilizado para as amins secundárias.

O método do cloronil é realizado adicionando duas gotas de uma solução de 2 % de acetaldeído em DMF seguido de uma adição de duas gotas de uma solução de 2 % de cloronil em DMF.

O teste de Kaiser é um teste qualitativo para a presença ou ausência de amins primarias livres que é baseado na reação de ninidrina com a amins primária dando uma cor azul escura.³²

Neste trabalho experimental este teste foi realizado adicionando-se três gotas de três soluções: uma solução de 5 g de ninidrina em etanol, uma de 80% fenol em etanol e a terceira, KCN em piridina.

A resina usada neste trabalho, já que se pretendia formar uma ligação amida ou ureia, foi a resina de (aminometil) poliestireno cujo IV se apresenta a seguir na Fig.2.47

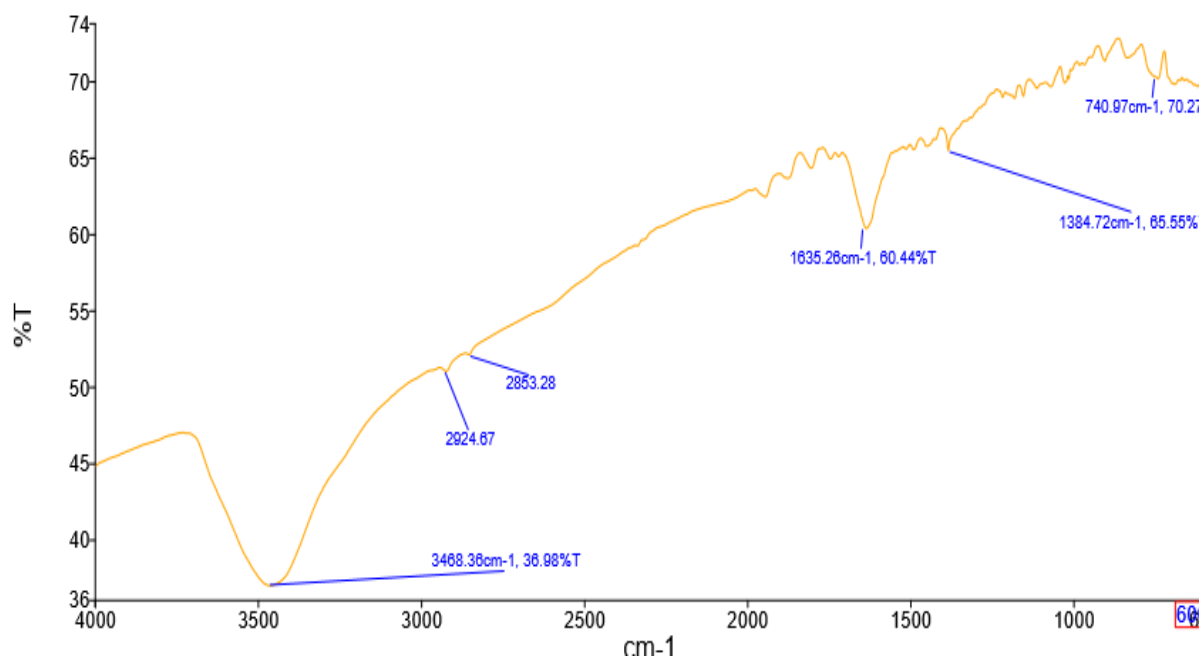


Fig.2.47 Infra-vermelho em KBr da resina de (aminometil) poliestireno.

2.7.1. Preparação do catalisador (*N*, *N'*-díciclohexilcarbamimidoil) -*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxamida imobilizado em fase sólida (30**)**

Para a preparação deste catalisador utilizou-se como substrato de partida o Fmoc-L-Prolina (**2**) fazendo-a reagir com o DIC e adição posterior à resina de (aminometil)-poliestireno, obtendo-se o composto (**28**). Após remoção do grupo de proteção Fmoc com uma solução de 20% de piperidina em DMF espera-se a formação de **29** ao qual foi adicionado o DCC obtendo assim o catalisador (**30**).

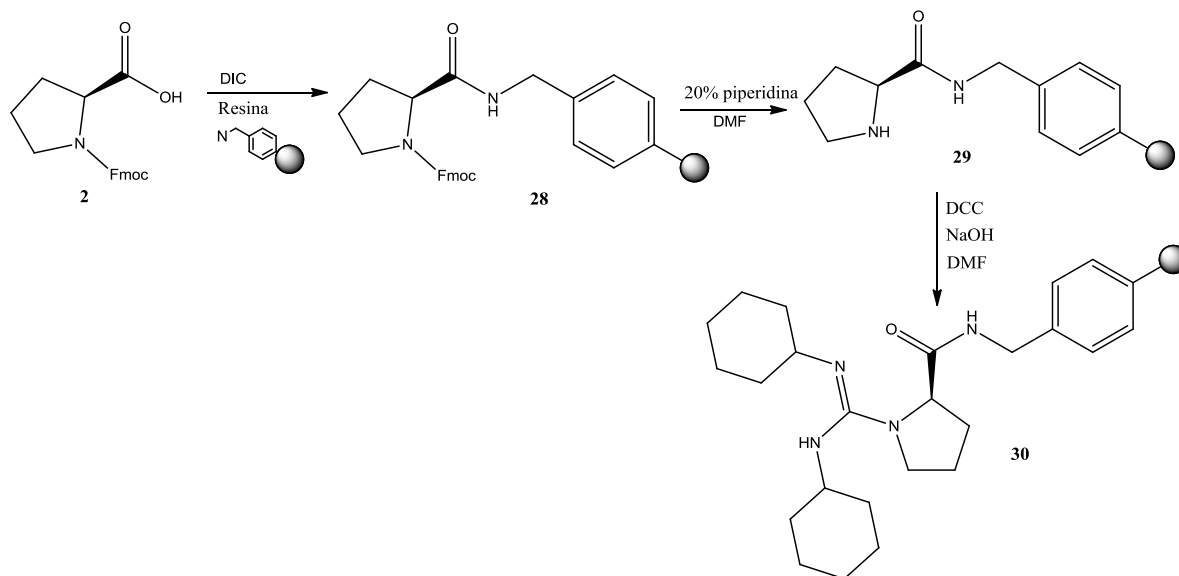


Fig.2.48 Síntese do catalisador (*N*, *N'*-díciclohexilcarbamimidoil) -*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxamida (**30**) imobilizado em fase sólida

A reação foi seguida por espectroscopia de IV e por testes colorimétricos. O teste realizado foi o teste de Kaiser de forma a identificar a existência de amins primárias livres por reagir. No caso de a resina ficar incolor há indicação de que já não existem amins primárias livres. No IV observou-se o aparecimento figura 2.49, de duas bandas a 1704 e 1620 cm^{-1} pertencentes ao grupo carbonilo do grupo Fmoc e da Prolina mostrando assim que a resina se ligou ao intermediário formando o composto (**28**).

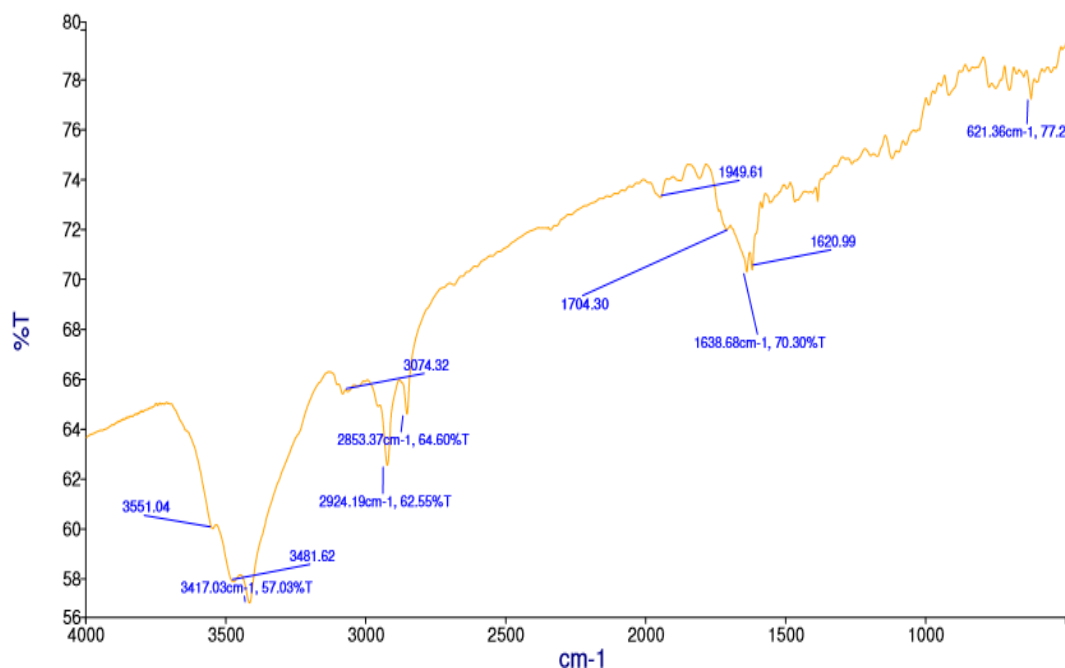


Fig.2.49 Espectro de IV do composto **28**.

A resina funcionalizada **29** foi obtida após a remoção do Fmoc do composto **28** utilizando uma solução de 20% de piperidina em DMF. A remoção do Fmoc foi comprovada pelo teste do cloronil, usado para aminas secundárias, tendo a resina passado de incolor para um castanho escuro indicando assim que o grupo protetor foi removido.

Para finalizar a preparação do catalisador (**30**) foi necessário adicionar o DCC. Uma vez que os testes colorimétricos não são aplicados neste caso a caracterização do catalisador foi feita apenas por espectroscopia de IV. Na comparação entre os espectros de IV da resina (Fig.2.47) e do catalisador (Fig.2.50) é visível uma pequena banda a 1736 cm⁻¹ pertencente ao grupo carbonilo proveniente da prolina e uma banda a 2111 cm⁻¹ da ligação N-C=N do grupo guanidina, bem como as bandas características presentes na resina base a 3448 cm⁻¹ do grupo NH e as bandas dos carbonos alifáticos a 2923 e a 2847 cm⁻¹, sendo que estas últimas bandas são mais intensas no IV da resina funcionalizada.

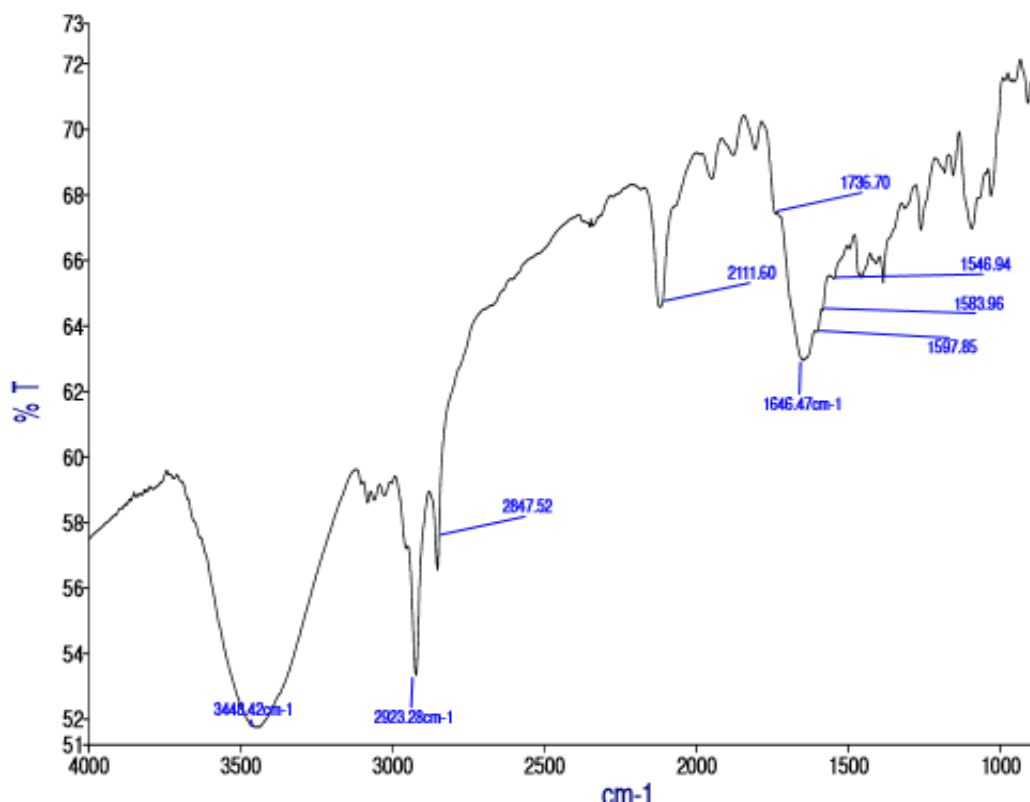


Fig.2.50 Espectro de IV do catalisador (*N, N'*-diciclohexilcarbamimidoil)-*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxamida (**30**) imobilizado em fase sólida.

2.7.2. Preparação do catalisador 2-(3-benzilureido)-*N, N'*-diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida imobilizado em fase sólida (**33**)

A preparação deste catalisador foi feita por dois métodos, recorrendo ao rearranjo de Lossen e ao rearranjo de Curtius.

2.7.2.1. Rearranjo de Lossen

A preparação deste catalisador (**33**) foi feita utilizando como material de partida o composto **9** sujeito ao rearranjo de Lossen por reação com o CDI, tal como anteriormente referido na preparação do mesmo catalisador em solução. Na figura 2.51 é apresentado o esquema reacional.

Aplicação de aminoguanidinas em organocatálise

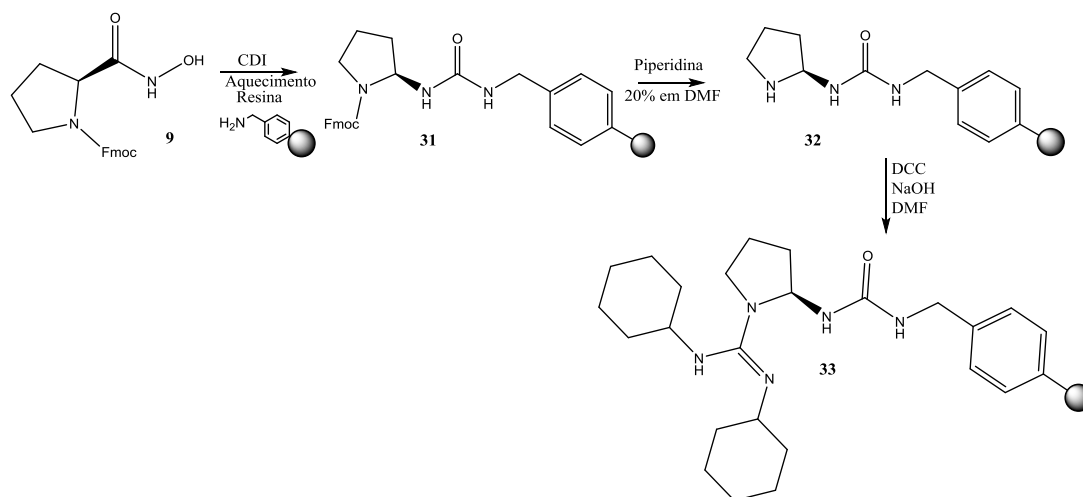


Fig.2.51 Síntese do catalisador 2-(3-benzilureido)-*N,N'*-diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (**33**) imobilizado em fase sólida.

A imobilização do catalisador na fase sólida iniciou-se com a formação em solução do isocianato que foi posteriormente adicionado à resina obtendo o composto **31**. Ao composto **31** foi realizado o teste de Kaiser, para aminas primárias, que nos indicou que ainda existiam aminas primárias livres uma vez que persistiu a cor azul escura. Como após 9 dias não havia alterações no teste colorimétrico e no IV foi possível ver-se a banda do grupo carbonilo da prolina a 1658 cm^{-1} (Fig.2.52) parou-se a reação pois não seria expectável a presença do grupo isocianato ao fim deste período.

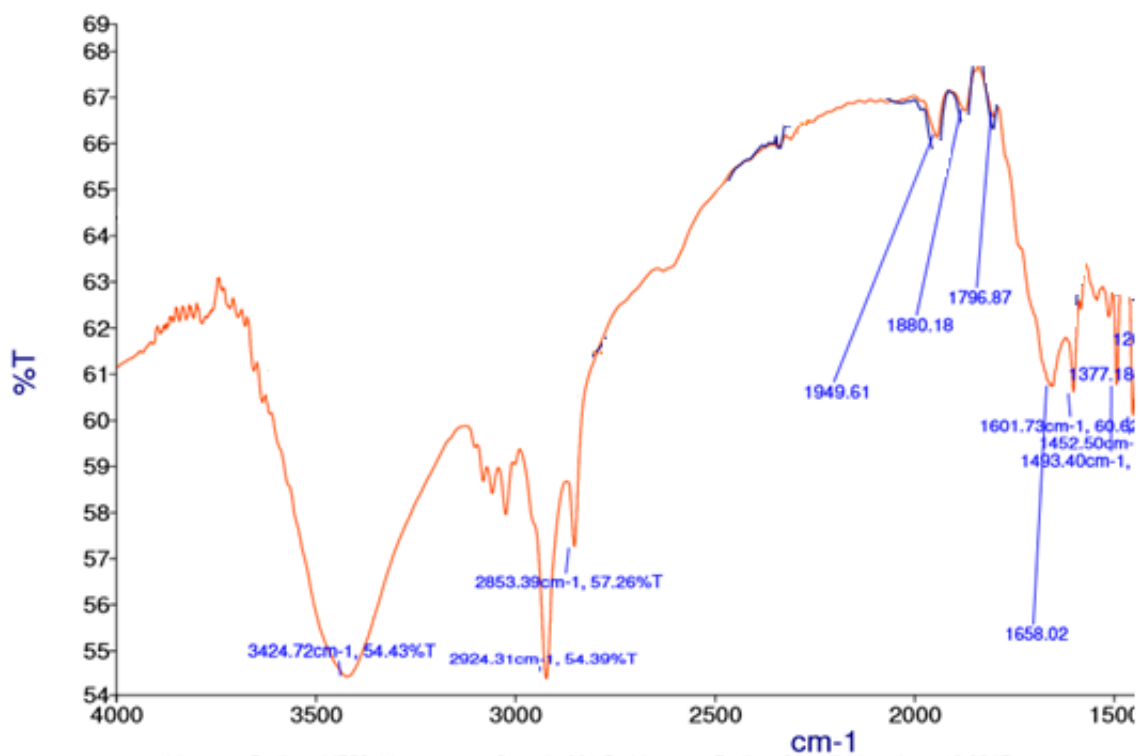


Fig.2.52 Espectro de IV do composto **31**.

Para a remoção do grupo de proteção Fmoc do composto **31** para a obtenção do composto **32** foi utilizada uma solução de 20 % de piperidina em DMF. O teste usado para comprovar a remoção do grupo Fmoc foi o teste cloronil, usado para aminas secundárias. A alteração de coloração de verde para um azul escuro indica assim a sua remoção.

A adição do DCC foi então o último passo para a preparação do catalisador (**33**). Os testes colorimétricos não foram realizados neste caso tendo sido traçado o IV (Fig. 2.53) que ao ser comparado com o IV da resina (Fig.2.47) é visível uma banda a 1647 cm^{-1} pertencente ao grupo carbonilo proveniente da prolina e uma banda a 2118 cm^{-1} da ligação -N-C=N do grupo guanidina bem como as bandas características na resina base a 3426 cm^{-1} do NH e as bandas dos carbonos alifáticos a 2918 e a 2853 cm^{-1} , sendo que estas últimas bandas são mais intensas no IV da resina funcionalizada.

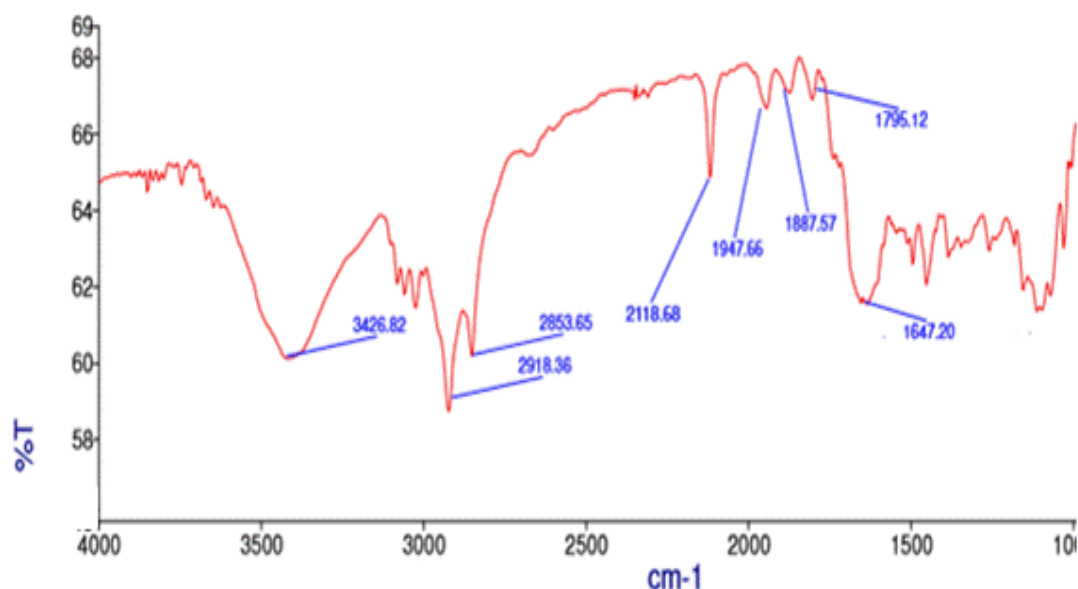


Fig.2.53 Espectro de IV do catalisador 2-(3-benzilureido) -*N, N'*-d ciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida imobilizado (**33**) em fase sólida

2.7.2.2. Rearranjo de Curtius

Para preparação do catalisador (**33**) pelo rearranjo de Curtius (Fig.2.54) utilizou-se como material de partida o Fmoc-Pro (**2**) que foi pelo rearranjo de Curtius transformado na acil azida correspondente que em aquecimento originou o isocianato que foi adicionado à resina. Por fim procedeu-se à remoção do grupo Fmoc para posteriormente ser adicionado o DCC.

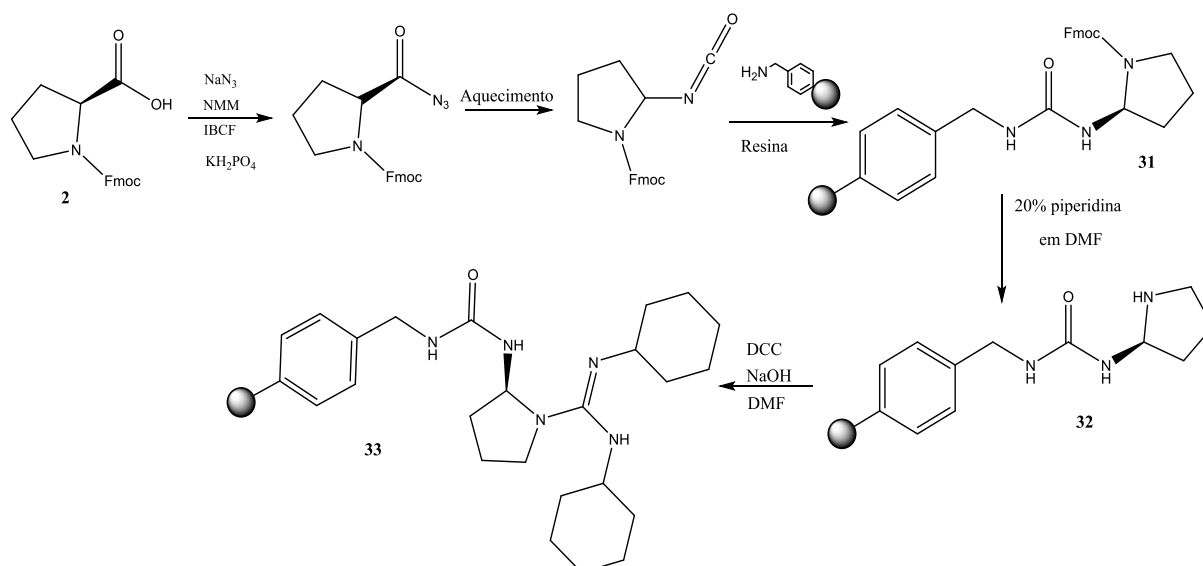


Fig.2.54 Síntese do catalisador 2-(3-benzilureido) -*N, N'*-diclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (**33**) pelo rearranjo de Curtius.

O processo de formação da acil azida envolveu a formação do anidrido misto usando como agente acilante o cloro formiato de isobutilo e a NMM como base. O mecanismo reacional está representado na figura 2.32. Após aquecimento e formação do isocianato que foi observado pelo IV (aparecimento de uma banda intensa a 2247 cm^{-1} característica do grupo funcional isocianato) foi então adicionado na resina.

Ao composto **31** foi realizado o IV bem como o teste de Kaiser. O resultado do teste de Kaiser indicou-nos que ainda existiam aminas primárias, o IV mostrou o aparecimento de uma banda a 1653 cm^{-1} correspondente ao grupo carbonilo (Fig.2.55). Uma vez que ao fim de alguns dias o teste de Kaiser não se alterou parou-se a reação.

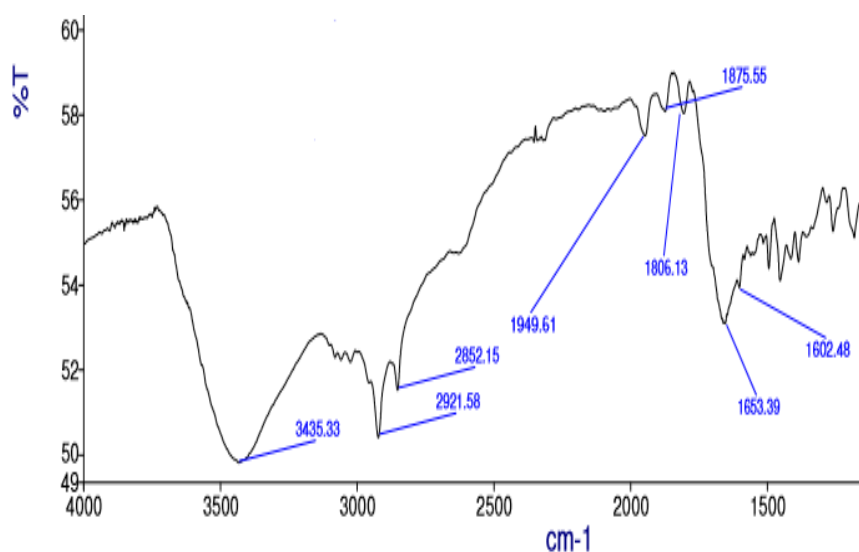


Fig.2.55 Espectro de IV do composto **31**.

Para a obtenção do composto (**32**) removeu-se o grupo de proteção Fmoc do composto (**31**) utilizando uma solução de 20 % de piperidina em DMF. O teste usado para comprovar a remoção do grupo Fmoc foi o do cloronil, usado para aminas secundárias. Para verificar a remoção do grupo Fmoc observa-se a passagem de verde claro para um azul escuro o que é indicativa da remoção.

O último passo para preparação do catalisador (**33**) foi a adição do DDC. Os testes colorimétricos não foram realizados neste caso tendo sido realizado um infra-vermelho que ao ser comparado com o IV da resina (Fig.2.47) apresenta uma banda a 1632 cm^{-1} pertencente ao grupo carbonilo proveniente da prolina e uma banda a 2121 cm^{-1} da ligação -N-C=N do grupo guanidina. Estão também presentes bandas características da resina base a 3436 cm^{-1} do NH e as bandas dos carbonos alifáticos a 2925 e a 2856 cm^{-1} , sendo que estas ultimas são mais salientes no IV da resina funcionalizada.

Comparando com o espectro da Fig.2.53 obtido através do rearranjo de Lossen pode observar-se que são bastante semelhantes quer na banda correspondente ao NH na zona dos 3400 cm^{-1} quer na banda com máximos a 2118 e 2121 cm^{-1} da ligação -N-C=N do grupo guanidina, sendo que a maior diferença é a banda do grupo carbonilo que aparece a 1632 cm^{-1} neste caso, pelo rearranjo de Curtius, e a 1647 cm^{-1} no caso anterior.

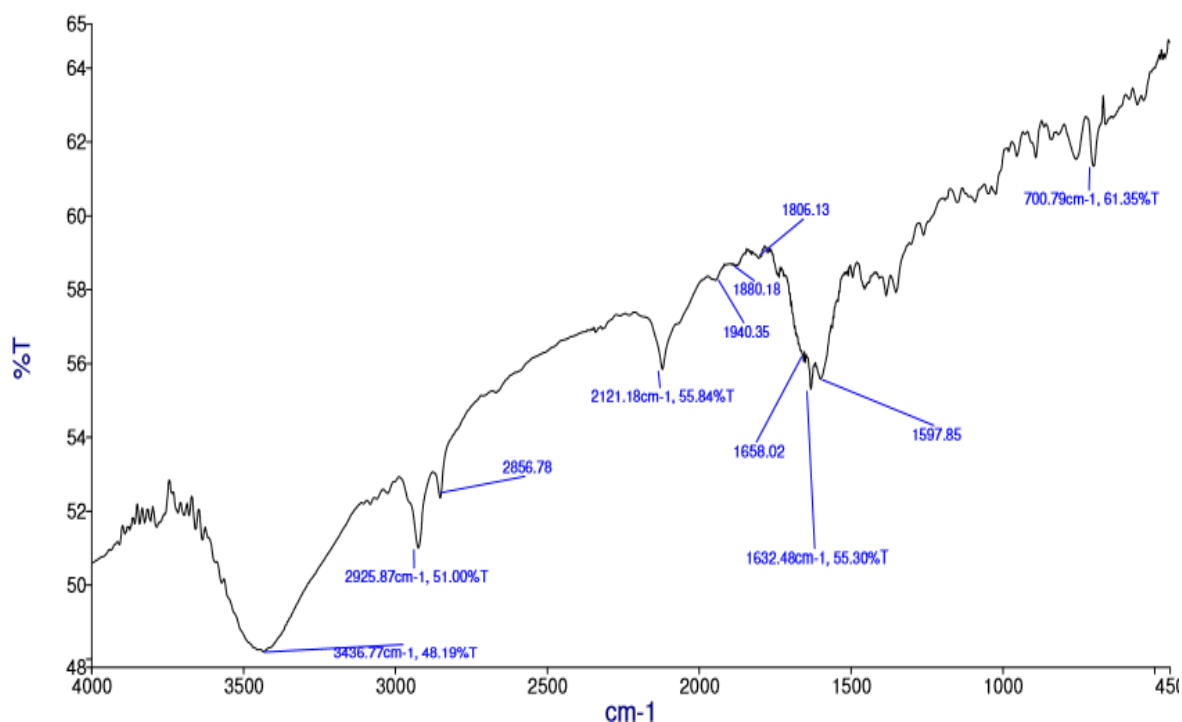


Fig.2.56 Espectro de IV do catalisador 2-(3-benzilureido) -*N, N'*-diclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (**33**)

2.8. Aplicação dos catalisadores sintetizados na reação de Michael entre 2-oxocicloalcano-1-carboxilato de etilo e nitroestireno

2.8.1. Síntese de 1-(2-nitro-1-feniletil)-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (**36**)

A reação de adição de Michael utilizada neste trabalho foi a adição de um ceto éster a uma nitro-olefina, sendo que neste caso se utilizou o oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (**34**) e o nitroestireno (**35**) respetivamente (Fig.2.57).

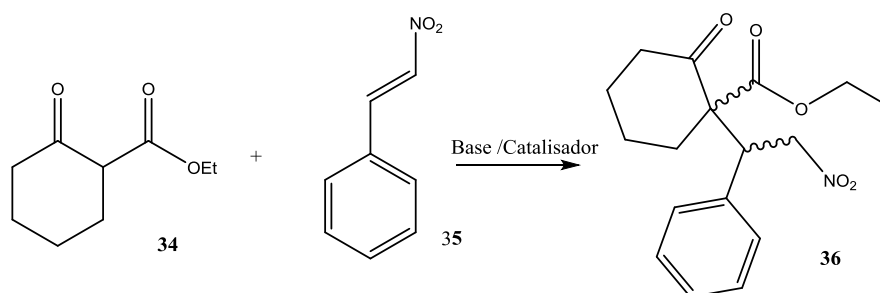


Fig.2.57 Adição de Michael do oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (**34**) ao nitroestireno (**35**).

O mecanismo reacional desta adição encontra-se na figura 2.58 representada em baixo.

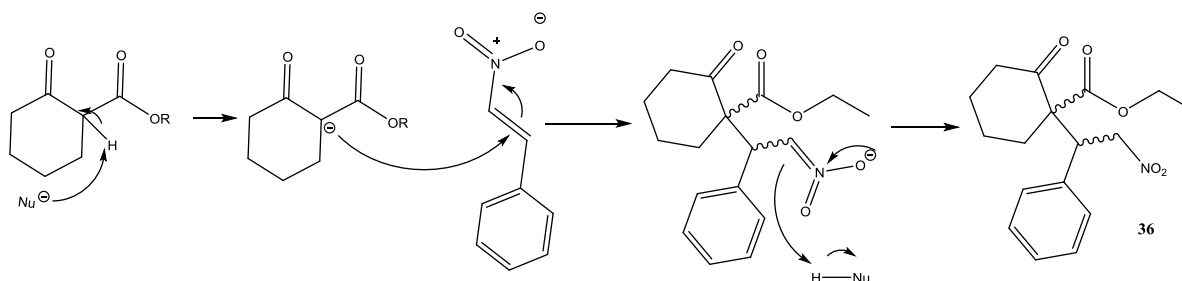
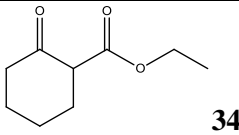
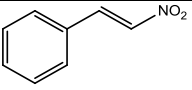


Fig.2.58 Mecanismo reacional da adição de Michael.

Este produto é difícil de ser conseguido o que pode estar relacionado com a reação poder ser reversível. A primeira referência à dificuldade em se conseguir este produto foi relatada em 1994³⁵. Recentemente Andrés e colaboradores³⁶ usaram um catalisador quiral derivado de tioureias (“fullerothioureias”) tendo obtido o composto **36** com uma *dr* de 98:2 (*anti/syn*) e um *er* de > 99:1 (*anti*).

As condições reacionais dos diversos ensaios encontram-se na tabela 1, apresentada em baixo.

Tabela 1- Ensaios da reação de Michael entre o oxociclohexano (**34**) e o nitroestireno (**35**)

Entrada	 34	 35	Base /Catalisador (eq.)	Rendimento (η %)	Razão diastereomérica (<i>dr</i>) <i>anti:syn</i>
1	1 eq	1 eq	DBU (adicionado 1 dia depois) (1 eq)	Não ocorre reação	--
2	2 eq	1 eq	DBU (1 eq)	Não ocorre reação	--
3	1 eq	1 eq	Cs ₂ CO ₃ (1 eq)	Não ocorre reação	--
4	2 eq	1 eq	DBU (0,02 + 0,2 eq)	Não ocorre reação	--
5	2 eq	1 eq	NaH (1 eq)	50,8 %*	53:47
6 ^{a)}	2 eq	1 eq	11 + Cs ₂ CO ₃ (0,1+1 eq)	Não ocorre reação	--
7 ^{b)}	2 eq	1 eq	11 + NaH (0,1+1 eq)	62,5 %*	63:37
8 ^{c)}	2 eq	1 eq	11 + NaH (0,1+1 eq)	64,5 %*	64:36
9	2 eq	1 eq	Resina 33 (0,1 eq)	Não ocorre reação	--

a) Iniciou-se a reação por adição do catalisador (**11**) e após 7 dias foi adicionado a base Cs₂CO₃ na quantidade indicada; b) iniciou-se a reação por adição do catalisador (**11**) e após 10 dias foi adicionado NaH na quantidade indicada; c) iniciou-se a reação por adição do catalisador (**11**) e após 5 minutos foi adicionado NaH na quantidade indicada

* Rendimento obtido após purificações por coluna cromatográfica com o eluente: *n*-hexano/ acetato de etilo (9:1)

Antes da aplicação dos catalisadores sintetizados na reação de Michael experimentou-se a mesma reação com diferentes bases, sendo que a única que resultou foi a reação (Tabela 1, entrada 5) onde foi usada como base o NaH.

Apesar do composto **36** ter sido purificado por cromatografia em coluna (9:1 hexano/acetato de etilo) o espectro de ¹H RMN (anexo 5.14) obtido não estava limpo, mas mesmo assim foi possível comparar com a literatura³⁶.

Observa-se a presença dos prótons aromáticos na zona dos 7,31-7,14 ppm como um multipletto integrando para 5H, a zona alifática do ciclohexano entre os 2,49-1,56 ppm. O grupo etilo é caracterizado pelos dois tripletos a 1,27 e 1,22 ppm correspondentes aos metilos dos dois diastereoisómeros com integral para 6H no total e pelo multipletto a 4,22-4,11 integrado para quatro prótons.

Os sinais característicos desta estrutura são o próton adjacente ao anel aromático que aparece como um dupletto de dupletos ambos como uma constante de acoplamento de 4 Hz e com os sinais correspondentes aos prótons adjacentes ao grupo nitro aparecendo dois sinais a 5,16 e 5,06 ppm como dupletos de dupletos pertencentes aos diastereoisómeros.

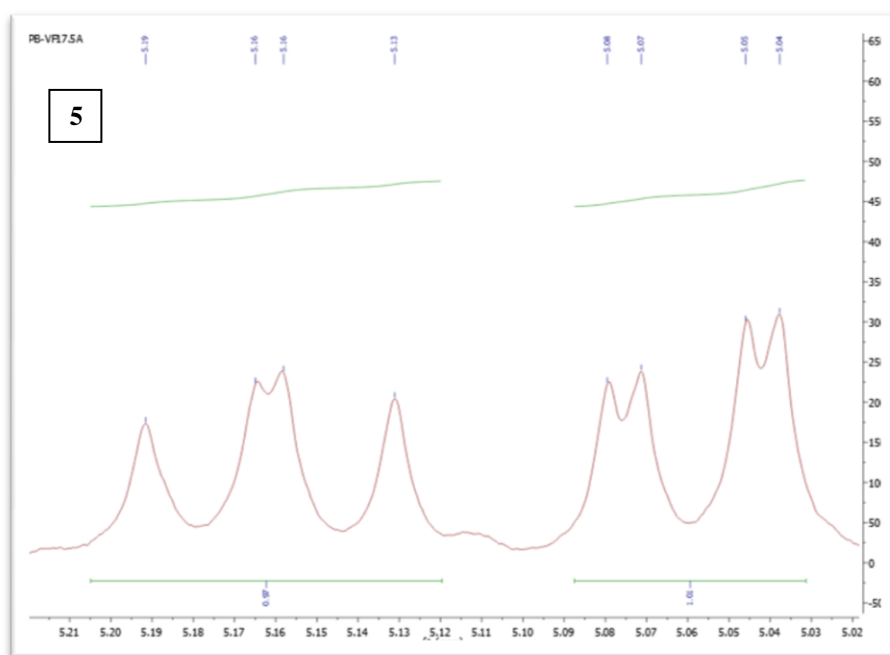


Fig.2.59 Expansão do espectro de ^1H RMN do composto **36** na zona entre 5,20 e 5,02 ppm

Após o resultado positivo com a utilização do NaH foi então aplicado o catalisador sintetizado anteriormente (Tabela 1, entrada 7 e 8). Como não se observou reação, adicionou-se a base NaH após o período indicado, num primeiro caso o NaH foi adicionado dez dias após o início da reação enquanto que no segundo caso (Tabela 1 entrada 8) foi adicionado cinco minutos após o início da reação. Nos dois casos os produtos das reações não foram purificados, contudo foi possível integrar os sinais correspondentes aos diastereoisómeros tendo-se observado em ambas as situações que o catalisador foi capaz de induzir algum carácter assimétrico na reação. Por último aplicou-se o catalisador imobilizado em fase sólida (**33**) sem o uso de qualquer base no meio e observou-se que não houve qualquer reação. Também se observou (tabela 1, entrada 6), que a substituição da base por Cs_2CO_3 não se mostrou vantajosa já que não ocorreu reação.

2.8.2. Síntese do 1-(2-nitro-1-feniletil) -2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (38)

A outra reação de adição de Michael estudada neste trabalho envolveu a adição de Michael do oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**37**) ao nitroestireno (**35**).

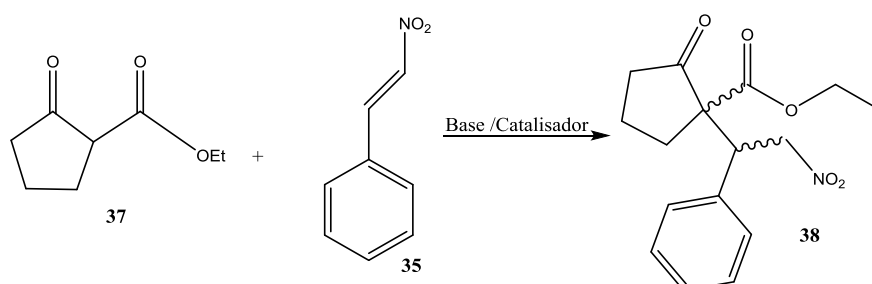


Fig.2.60 Adição de Michael do oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**37**) ao nitroestireno (**35**).

O composto **38** foi caracterizado por espectroscopia de ^1H RMN (Fig.2.61) e por comparação com a literatura ¹⁰. Foi possível a identificação e caracterização do anel aromático com um multiplete a 7,35-7,37 ppm integrado para 5H, a zona alifática do ciclopentano surge entre 2,43-2,33 ppm como um multiplete integrado para 2 prótons e a 2,08-1,82 ppm integrado para os restantes 4 prótons. O grupo etilo é caracterizado pelo tripleto a 1,29 ppm com uma constante de acoplamento de 8 Hz integrado para 3H pertencentes ao metilo terminal e pelo quarteto do grupo metileno a 4,24 ppm com a mesma constante de acoplamento integrado para dois prótons. O sinal do próton adjacente ao anel aromático aparece como um duplete de dupletos a 4,2 ppm, com uma constante de acoplamento de 4 e 3,6 Hz respetivamente, integrado para 1 próton, os prótons adjacentes ao grupo nitro aparecem como dois sinais, um duplete de dupletos a 5,2 e um duplete de dupletos a 5,03 ppm pertencente a um dos diastereoisómeros e a 5,31 e a 4,36 para o outro diastereómero.

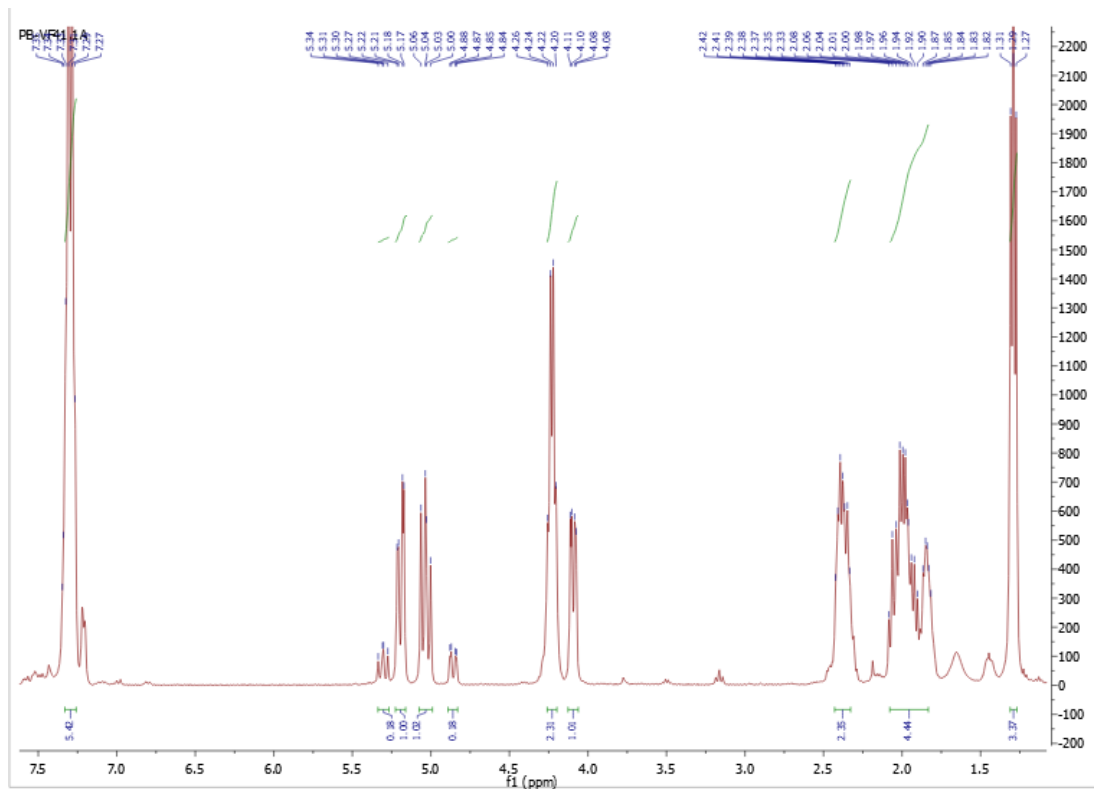


Fig.2.61 Espectro de ^1H RMN do composto **38**.

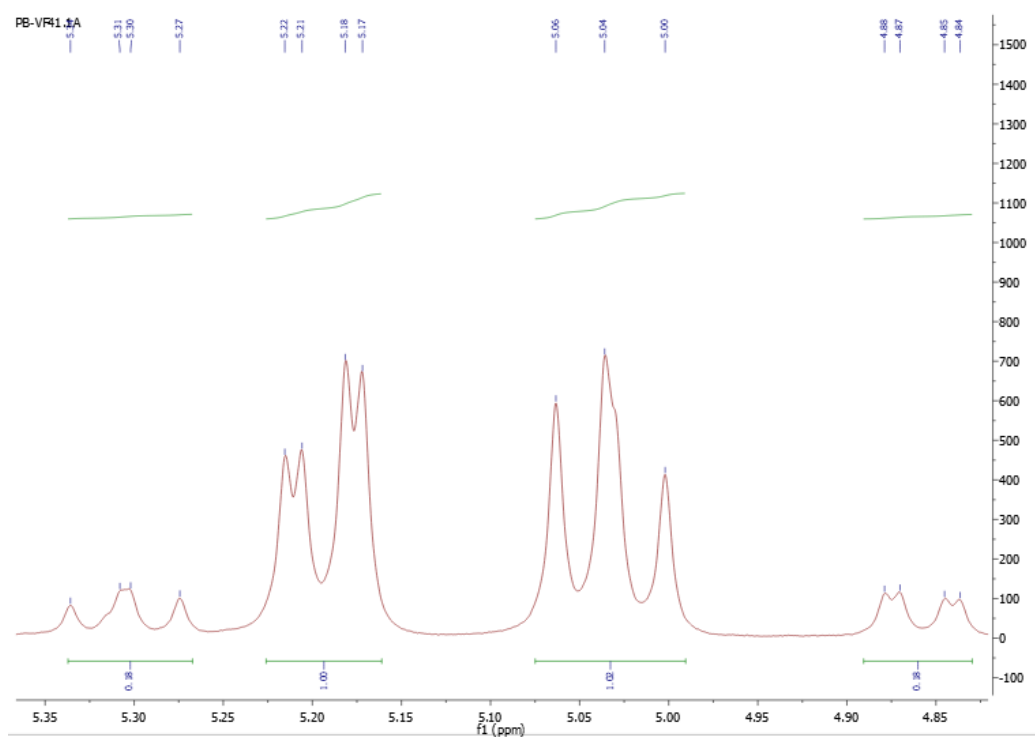


Fig.2.62 Expansão do espectro de ^1H RMN do composto **38** na zona entre 5,35 e 4,85 ppm.

Na tabela 2 estão apresentados os resultados obtidos. Como foi possível a identificação do excesso diastereomérico apenas por análise do crude da reação esta foi a metodologia adotada para a identificação da razão *dr* colocada na tabela em alguns dos casos. Antes da aplicação dos catalisadores fez-se uma reação sem a utilização de qualquer tipo de catalisador ou base e observou-se então que não houve qualquer tipo de reação (tabela 2, entrada 1). Quando se usou o DBU como base e apesar de ter ocorrido reação (tabela 2, entrada 2 a 5) a melhor *dr* obtida foi de 80:20 com 0,1 eq (Tabela 2, entrada 3). Quando se utilizou o catalisador **11**, (tabela 2, entrada 6 e 7) foi obtida uma *dr* de 76:24 e 80:20, respetivamente. A diferença entre o excesso obtido com o DBU e com o catalisador **11** não foi muito notória. Aplicou-se então o catalisador **22** (tabela 2, entrada 8) com as mesmas condições reacionais, no entanto neste caso a *dr* de 64:36 é inferior quando comparado com o catalisador **11**.

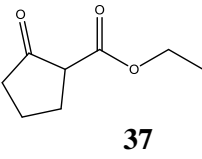
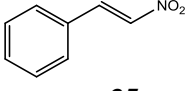
Após estes resultados passou-se então para a aplicação dos catalisadores imobilizados em fase sólida. Sendo que nos primeiros ensaios (tabela 2, entrada 9 e 10) se utilizou apenas a resina base (amino-metil poliestireno). O aumento do tempo de reação não levou quer a uma melhoria do rendimento quer da *dr*. No ensaio seguinte (tabela 2, entrada 11) alterou-se o número de equivalentes do oxociclopentano (**37**), foi diminuído de 2 eq para 1,2 eq, e apesar de ter sido necessário mais tempo para a reação terminar, resultando a *dr* de 90:10.

Nos ensaios seguintes (tabela 2, entrada 12-15) foi utilizado o catalisador imobilizado na resina **30**, sendo que as condições reacionais foram as mesmas, variando apenas o tempo de reação. A resina foi também reutilizada de um ensaio para o outro. Com esta reutilização observou-se que a resina foi ficando amarela podendo indicar que o nitroestireno se estaria a ligar aos NH₂ livres existentes na resina. Verificou-se que nas reações subsequentes correspondentes às entradas 12-14 da tabela 2, o rendimento foi aumentando uma vez que o nitroestireno se deixou de ligar à resina (numa reação paralela indesejada) estando mais disponível para a adição de Michael ao composto **37**. Nestas reações a *dr* não variou muito ficando entre os 85:15 e 87:13. Mas na última reação em que se utilizou esta mesma resina (tabela 2, entrada 15) o rendimento foi muito inferior e foi necessário mais tempo de reação, podendo indicar que a resina já não estaria tão funcional, contudo a *dr* foi melhor (cerca de 89:11).

Ao diminuir o número de equivalentes do oxociclopentano (**37**) de 2 para 1,2 eq utilizando a mesma resina **30** (tabela 2, entrada 16) observou-se que foi necessário mais tempo para ocorrer a reação, mas a *dr* (89:11) foi também superior quando comparada com os ensaios anteriores (tabela 2, entrada 12-15).

Utilizou-se por fim a resina **33** sintetizada pelo rearranjo de Lossen e rearranjo de Curtius nos ensaios (tabela 2, entradas 17-20). Nos primeiros ensaios (tabela 2, entrada 17-19) a resina **33** foi sintetizada pelo rearranjo de Lossen e foi mais uma vez reutilizada sendo que o tempo reacional não variou muito entre 17,5 e 23 h bem como a *dr* que variou entre 77:23 e 80:20. A resina **33**, sintetizada pelo rearranjo de Curtius (tabela 2 entrada 20) demorou 22,5 h com uma *dr* de 78:22 estando dentro do intervalo obtidos pelos ensaios anteriores.

Tabela 2 - Ensaios da reação de Michael entre o oxociclopentano (**37**) e o nitroestireno (**35**)

Entrada	 37	 35	Base / Catalisador (0,1 eq.)	Tempo	Rendimento (η)	Razão Diastereomérica (<i>dr</i>) <i>anti:syn</i>
1	2 eq	1 eq	---	24 h	---	---
2	2 eq	1eq	DBU	26 h	Crude	68:32
3	2 eq	1eq	DBU	26,5 h	34,9 %*	80:20
4	1 eq	1eq	DBU	27 h	Crude	76:24
5	2 eq	1eq	DBU	47 h	Crude	76:24
6	2 eq	1eq	11	22 h	Crude	76:24
7	2 eq	1eq	11	23 h	Crude	80:20
8	2 eq	1 eq	22	22 h	29,4 % *	64:36
9	2 eq	1 eq	Resina base	23 h	39,9 %	89:11
10	2 eq	1 eq	Resina base	120 h	27%*	88:12
11	1,2 eq	1 eq	Resina base	168 h	Crude	90:10
12	2 eq	1 eq	Resina 30	22 h	31 %*	85:15
13	2 eq	1 eq	Resina 30**	22,5 h	40,7 %*	87:13
14	2 eq	1 eq	Resina 30**	28 h	56,2 %*	85:15
15	2 eq	1 eq	Resina 30**	47 h	29 %*	89:11
16	1,2 eq	1 eq	Resina 30	52 h	46,5 %*	89:11
17	2 eq	1 eq	Resina 33 (Lossen)	23 h	51,3 %	77:23
18	2 eq	1 eq	Resina 33** (Lossen)	17,5 h	Crude	78:22
19	2 eq	1 eq	Resina 33** (Lossen)	18 h	Crude	80:20
20	2 eq	1 eq	Resina 33 (Curtius)	22,5 h	Crude	78:22

*As purificações foram feitas por placas preparativas de 0,5 e 1 mm com o eluente 6:4 (*n*-hexano/éter);

**Reutilização das resinas

2.9. Conclusões

Este trabalho teve como objetivo a síntese de guanidinas derivadas da L-Prolina e a sua posterior aplicação como catalisadores em organocatálise. Utilizou-se como material de partida o aminoácido L-Prolina uma vez que já apresenta um centro estereogénico e pelas transformações efetuadas não se esperava que ocorresse racemização.

Os passos chave para a síntese das guanidinas baseou-se na transformação do grupo ácido da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Curtius e ao rearranjo de Lossen seguido da condensação do intermediário isocianato com nucleófilos de carbono, de oxigénio e de azoto.

Para o rearranjo de Lossen foi necessário sintetizar ácidos hidroxâmicos como substratos, tendo sido sintetizado os ácidos hidroxâmicos dos derivados prolina, **7**, **8** e **9** com um rendimento de 79,2 %, 12% e 75,5% respetivamente. Apenas o ácido hidroxâmico **7** foi sujeito ao rearranjo de Lossen tendo o isocianato intermediário sido sujeito à reação com um nucleófilo de carbono, o reagente de Grignard, brometo de fenil magnésio, no entanto sem sucesso. Observou-se, na reação com o álcool cinâmico que o produto lateral resultante da reação com o imidazole, levou à formação do composto **13** com um rendimento de 32,1 %. Para o rearranjo de Curtius foram feitas duas abordagens partindo dos ácidos carboxílicos. A primeira envolvendo o DPPA em meio básico de trietilamina apenas permitiu obter produto na reação com o álcool cinâmico tendo o composto **14** sido obtido com 14,7% de rendimento. A segunda abordagem ao rearranjo de Curtius envolveu a formação da acil azida por recurso a um anidrido misto e azida de sódio a qual após rearranjo com aquecimento deu origem ao isocianato. O rearranjo de Curtius não foi efetivo para os derivados da prolina **5** e **11**. Neste último caso foi identificada a formação do produto lateral **18** com um rendimento de 82,5 %.

Na síntese do catalisador **11** envolvendo a reação da L-Prolina com DCC, a base NaOH mostrou ser mais apropriada do que o Cs_2CO_3 tendo o composto **11** sido obtido com um rendimento de 85 %.

Quando este catalisador é aplicado na reação de Michael entre o oxociclohexano (**34**) e o nitroestireno (**35**) observa-se que utilizando o NaH como base a reação ocorre e o catalisador foi capaz de induzir algum carácter assimétrico na reação obtendo-se uma razão de diastereómeros (*dr*) de 64:36.

Para a preparação do catalisador **22** foram realizadas duas abordagens sintéticas, a primeira partindo de Fmoc-Prolina (**2**) tendo o composto **22** sido obtido com um rendimento de 8,5% e a segunda partindo da Boc-Prolina (**3**) em que o catalisador **22** foi obtido com um rendimento de 37,3%. Este catalisador foi então aplicado na reação de Michael de oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**37**) ao nitroestireno (**35**) tendo sido obtido uma *dr* muito baixa de 64:36. A medição da rotação ótica dos catalisadores **11** e **22** indicou os valores de -286° ($c=1$; diclorometano) e -8° ($c=1$; diclorometano) respetivamente. Apesar de os valores serem diferentes de zero, nada nos permite concluir que não tenha ocorrido alguma racemização durante a síntese destes catalisadores.

A preparação do catalisador (*E*)-2-(3-benzilureido) -*N*, *N'*-diclohexilpirrolidina-1-carboximidamida (**26**) que tinha como passo chave o rearranjo de Lossen não foi conseguido tendo sido apenas identificado o composto **27** resultante da reação do imidazole com o dibenzofulveno.

Comparando os resultados obtidos pelos catalisadores **11** e **22** quando aplicados como organocatalisadores na reação entre o oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**37**) e o nitroestireno (**35**) observa-se que o *dr* obtido por **22** foi de 64:36, o que é inferior ao obtido pelo catalisador **11** de 76:24 e 80:20.

Por fim, a estrutura dos catalisadores imobilizados em fase sólida **30** e **33** careceu de uma comprovação da estrutura obtida e apesar dos testes colorimétricos e dos espectros de IV realizados não se pode concluir que os grupos amino da resina tenham sido totalmente derivatizados. Quando aplicadas estas resinas à reação de adição de Michael entre o oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (**37**) e o nitroestireno (**35**) observa-se que utilizando a resina base e a resina **30** a *dr* foi de 85:15 e 90:10 obtendo melhores resultados do que quando usada a resina **33** onde a *dr* varia entre 77:33 e 80:20. Comparando os catalisadores **11** e **22** com os catalisadores imobilizados em fase sólida (**30** e **33**) observa-se que nestes últimos a razão diastereomérica foi superior.

3. Parte experimental

3.1. Preâmbulo

Para a realização do trabalho experimental foi necessário o recurso a procedimentos gerais de laboratório bem como a equipamentos especializados descritos abaixo:

As reações foram seguidas por cromatografia de camada fina de placa de sílica Kieselgel GF 254 de 0,2 mm de espessura, em suporte de alumínio, a sua revelação foi feita através da radiação ultravioleta (UV) a 254 nm e/ou 366 nm e também através de reveladores, como por exemplo o reagente de Dragendorff, ninidrina e ácido fosfomolibdico.

Quando necessário os compostos foram purificados através de colunas de sílica gel flash (Kieselgel 60 (Merck) de 230 – 400 mesh. As purificações por preparativa foram efetuadas em placas de sílica Kieselgel Merck GF 254 de espessura de 0,5 mm e de 1 mm.

Os solventes e reagentes usados foram de marca Sigma-Aldrich e Scharlau. Para a realização de algumas reações foi necessário a secagem dos solventes efetuadas de acordo com a literatura.³³ A medição do pH foi feita utilizando o papel indicar universal (Merck).

Para a caracterização dos compostos obtidos usou-se a Espectroscopia de infravermelho (IV). Os espectros foram adquiridos num espectrofotómetro Perkin Elmer Spectrum Two. No caso das amostras líquidas ou oleosas utilizaram-se células de cloreto de sódio (NaCl) como suporte foi para as amostras sólidas o suporte utilizou-se pastilhas de brometo de potássio (KBr). Para a descrição dos espectros são apenas indicadas as frequências mais intensas, ou as mais características, que se apresentam segundo a frequência do máximo da banda de absorção (ν_{\max} em cm^{-1}) e da atribuição do grupo funcional correspondente.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear foram adquiridos num espectrómetro Bruker (modelo ARX 400), tendo sido empregue para os espectros de protão (^1H) 400 MHz e para os espectros de carbono (^{13}C) 101 MHz. Os solventes usados foram o clorofórmio deuterado (CDCl_3) e água deuterada (D_2O). Os dados obtidos foram descritos pelo seguinte formato: solvente deuterado utilizado; desvio químico (δ em ppm); área relativa do sinal (nH, nº de prótons); multiplicidade do sinal: s (singleto), d (duplete), t (tripleto), m (multiplete); constante de acoplamento (J em Hz); atribuição na estrutura. As referências utilizadas foram as dos sinais dos solventes deuterados usados em cada espectro.

A espectrometria de massa (ESI-MS) por ionização por eletrospray de baixa resolução foi utilizado um espectrómetro de massa de quadripolo o Hewlett-Packard modelo HP5988A e para o impacto eletrónico de alta resolução um espectrómetro de massa magnético Micromass modelo Autospec da Unidade de Espectrometria de Masas E PROTEÓMICA (Universidade de Santiago de Compostela). Para a descrição do espectro obtido o formato utilizado foi: massa (m/z); atribuição do ião fragmento. O ião molecular é representado por $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Para a cromatografia gasosa (GS) foi utilizado um cromatógrafo Agilent 6890, com detetor de ionização de chama (FID) e coluna quiral (Quirais Cydex-B 25) do laboratório de análises REQUIMTE, LAQV/FCT.

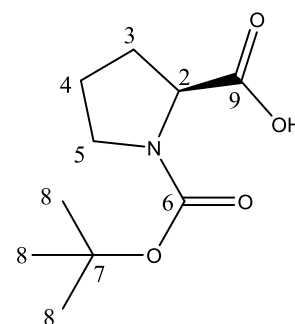
Os pontos de fusão (p.f.) foram medidos num aparelho analógico Stuart Scientific.

A rotação ótica foi medida num polarímetro Perkin Elmer 241MC na risca D do sódio, à temperatura ambiente, usando como solvente o diclorometano.

3.2. Reações de derivatização da L-Prolina

3.2.1. Síntese de *N-terc-butiloxicarbonil-S-prolina* (**3**)

Adicionou-se 51 mL de uma solução aquosa de carbonato de sódio 2M (1 eq) a uma solução de L-prolina (2,81 g, 1,0 eq, 24,5 mmol) em 43,2 mL de 1,4-dioxano e 21,6 mL de água destilada. A reação ficou sob agitação e em atmosfera de azoto. A mistura foi arrefecida com um banho de gelo até atingir a temperatura de 0 °C e adicionou-se 6 mL de di-*terc*-butil-dicarbonato (1,1 eq, 26,0 mmol). Após esta adição deixou-se atingir a temperatura ambiente. Seguiu-se a reação por c.c.f

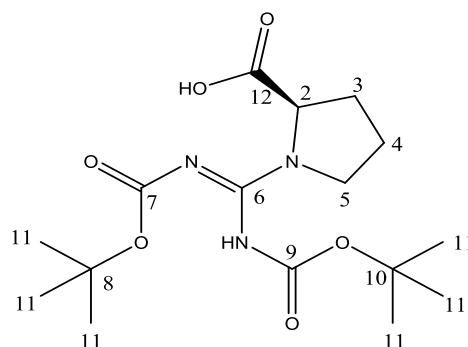


(diclorometano/metanol (7:3), revelação com ninidrina). Ao fim de cerca de 24 horas observou-se o desaparecimento da L-prolina.

O solvente orgânico foi então removido a pressão reduzida e a fase aquosa foi lavada com acetato de etilo, desprezou-se assim esta fase orgânica. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 1M até pH 2 e extraída diversas vezes com acetato de etilo. Secou-se o solvente orgânico com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e por último foi evaporado à secura. Obteve-se 4,15 g do composto **3** um sólido branco, com um rendimento de 82,1%. **p.f.:** 126-132°C (lit. 135-137 °C)²⁶ **IV (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):** 3100-2700 (OH), 2977 (C-alif.), 1739(OH-C=O) e 1638 (O-C=O). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** (Presença de rotâmeros) 4,36 e 4,27 (1H, 2 m H-2), 3,57-3,39 (2H, m, CH₂-5), 2,34-2,27 (1H, m, H-3a), 2,13-2,06 (1H, m, H-3b) 1,99-1,89 (2H, m, CH₂-4), 1,50 e 1,44 (9H, 2 s, CH₃-8). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** (Presença de rotâmeros) 178,77 e 175, 11 (C-9), 156,44 e 153,89 (C-6), 81,40 e 80, 35 (C-7), 58,94 e 58,73 (C-2), 46,81 e 46, 15 (C-5), 30,64 (C-3), 28,19 e 28,10 (C-8), 24,12 e 23,47 (C-4).

3.2.2. Síntese de *N, N'*-di(*tert*-butiloxicarbonil) carbamimidoil-L-prolina (*N*-Boc-carbamoil-prolina, **5**)

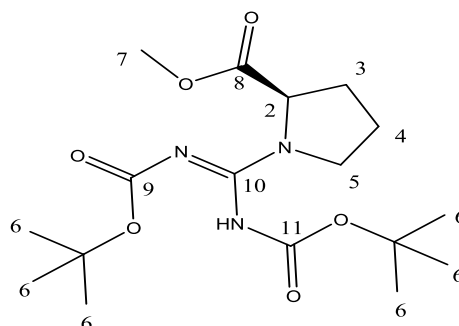
Adicionou-se 0,9 mL de uma solução aquosa de carbonato de sódio 2M (1 eq) a uma solução de L-prolina (201 mg, 1,0 eq, 1,68 mmol) em 10 mL de 1,4-dioxano e 5 mL de água destilada. A reação ficou sob agitação sob atmosfera de azoto. A mistura foi arrefecida com um banho de gelo até atingir a temperatura de 0 °C e adicionou-se por fim o 1,3-di(*tert*-butiloxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea (506 mg, 1,2 eq, 2,01 mmol). Após esta adição deixou-se atingir a temperatura ambiente. Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano/metanol (9:1), revelação com ninidrina). Ao fim de cerca de 120 horas observou-se o desaparecimento da L-prolina.



O solvente orgânico foi então removido a pressão reduzida e a fase aquosa foi lavada com acetato de etilo, desprezou-se assim esta fase orgânica. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico 1M até pH=2 e extraída diversas vezes com acetato de etilo. Secou-se o solvente orgânico com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e por último foi evaporado à secura. Obteve-se a *N*-Boc-carbamoil-prolina (**5**) 86 mg como um sólido branco com um rendimento de 37,9%. **p.f.**: 107-114 °C. **IV (KBr) ν_{max} (cm⁻¹):** 3547 (COOH), 2985 e 2936 (C-alif.), 1761 (C=O), 1647 (C=O). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7,75 (1H, bs, OH/NH), 4,72-4,69 (1H, m, H-2), 3,86-3,80 (1H, m, H-5a), 3,60-3,55 (1H, m, H-5b), 2,67-2,61 (1H, m, H-3a), 2,09-1,95 (3H, m, H-3b, CH₂-4), 1,51 (18H, s, CH₃-11). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 170,71 (C-12), 155,0 (C-6), 148,64 (C-7,9), 83,23 (C-8, 10), 63,04 (C-2), 49,68 (C-5), 30,87 (C-3), 27,83, 27,63 e 27,55 (C-11), 24,04 (C-4).

3.2.3. Síntese do *N*-diBoc-carbamoil-prolina metil éster (**6**)

Dissolveu-se a *N*-Boc-carbamoil-prolina (82 mg, 1,0 eq, 0,229 mmol) em 5 mL de metanol e adicionou-se o diazometano (preparado de acordo com a literatura)³⁴ tendo a reação ficado em agitação à temperatura ambiente. até uma ligeira coloração amarela persistir. A reação foi seguida por c.c.f (diclorometano/metanol (9:1), revelação com Dragendorff). O solvente orgânico foi evaporado à secura,

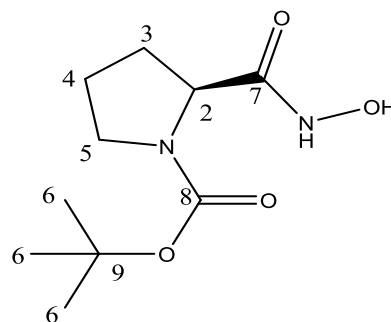


obtendo-se 91,7 mg. Posteriormente procedeu-se à purificação de 43,5 mg do crude por preparativa (*n*-hexano / acetato de etilo (1:1), obtendo-se 14,6 mg de um líquido incolor com um rendimento de 17,1%. **IV (NaCl) ν_{max} (cm⁻¹):** 2979 (C-alif.), 1748 (C=O), 1605 (C=O). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**

δ (ppm): 10,31 (1H, bs, NH), 3,87 (1H, d, $J=4$ Hz, H-2), 3,79 (3H, s, CH_3 -7), 2,31-2,28 (2H, t, $J=6$ Hz, CH_2 -5), 2,00-1,92 (2H, m, CH_2 -3), 1,76-1,73 (2H, m, CH_2 -4), 1,53 (18H, s, CH_3 -6).

3.2.4. Síntese do *tert*-butil ((*tert*-butoxicarbonil) imino) (2-(hidroxicarbamol) pirrolidina-1-il) metil) carbamato (Boc-ProlinaNHOH, 7)

1,1-Carbonildiimidazole (CDI), (325 mg, 1,08 eq, 2,0 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de *N-tert*-butiloxicarbonil-S-prolina (402 mg, 1,0 eq, 1,87 mmol) em 7 mL de acetonitrilo seco. Ao fim de 2,5 horas, em agitação e à temperatura ambiente, observou-se por c.c.f (diclorometano / metanol (9,5:0,5), revelação com iodo) que o composto de partida já tinha sido consumido e adicionou-se então o

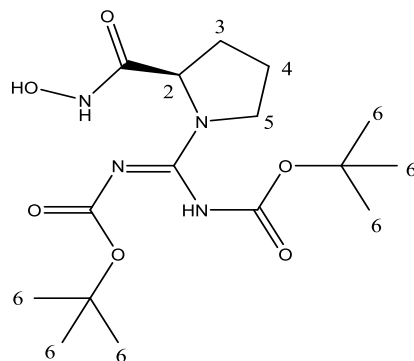


hidrocloreto de hidroxilamina (235 mg, 2,0 eq, 3,72 mmol). A reação foi seguida por c.c.f (diclorometano / metanol (9,5:0,5), revelação com FeCl_3) e ao fim de 20 horas observou-se que a reação já estava completa por isso parou-se a reação e o solvente orgânico foi evaporado. Ao resíduo foi adicionado uma mistura de 20 mL de uma solução aquosa de cloreto de amônio e 20 mL de acetato de etilo e ficou em agitação por 15 minutos. As duas fases foram separadas e à fase aquosa fizeram-se extrações com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura, obtendo-se 341 mg de um sólido branco com um rendimento de 79,2%. **p.f.:** 73-85 °C. **IV (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):** 3216 (OH), 3035 (NH), 2989 e 2916 (C-alif.), 1670 (C=O), 1667 (C=O), 1257 (C-N). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 4,26 (1H, sl, H-2), 3,49-3,35 (2H, m, H-5), 2,31-2,26 (1H, m, H-3a), 2,00-1,88 (3H, m, CH_2 -4, e H-3b), 1,45 (9H, s, CH_3 -6). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** (Presença de rotâmeros, sinais alargados) 170,12 (C-7), 155,7 e 154,72 (C-8), 80,87 (C-9), 57,39 (C-2), 47,14 (C-5), 30,86 (C-3), 28,36 (C-6), 24,56 (C-4). **IE-MS:** 231 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 174 $[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4]^+$, 157 $[\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_2\text{O}]^+$, 129 $[\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2]^+$, 114 $[\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}]^+$, 70 $[\text{C}_4\text{H}_9\text{N}]^+$.

3.2.5. Síntese do *tert*-butil ((*tert*-butoxicarbonil) imino) (2-(hidroxicarbamol) pirrolidina-1-il) metil) carbamato (Boc-carbamoiil-prolinaNHOH,8)

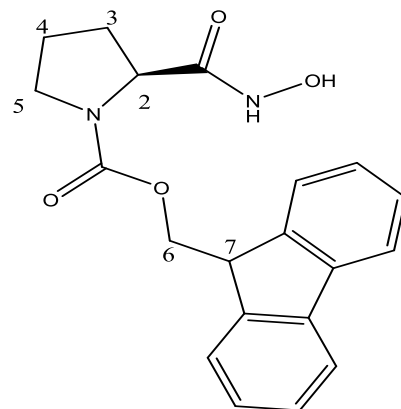
CDI, 1,1 Carbonildiimidazole, (89 mg, 1,08 eq, 0,542 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de *N, N'*-di(*tert*-butiloxicarbonil) -carbamimidoil-L-prolina (180 mg, 1,0 eq, 0,504 mmol) em 1,9 mL de acetonitrilo seco. Ao fim de 2,5 horas, em agitação e à temperatura ambiente, observou-se por c.c.f (diclorometano / metanol (9,5:0,5)), revelação com iodo) que o composto de partida já tinha sido consumido e adicionou-se então a cloro hidroxilamina hidratada 63 mg, 2,0 eq, 1,0 mmol). A reação foi seguida por c.c.f (diclorometano / metanol (9,5:0,5)), revelação com FeCl_3) e ao fim de 20

horas observou-se que a reação já estava completa por isso parou-se a reação, o solvente orgânico foi evaporado. Ao resíduo foi adicionada uma mistura de 10 mL de uma solução aquosa de cloreto de amônio e 10 mL de acetato de etilo e ficou em agitação por 15 minutos. As duas fases foram separadas e à fase aquosa fizeram-se extrações com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura, obtendo-se 22 mg de um sólido branco com um rendimento de 12 %. **p.f.:** 67-75 °C. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 4,34-4,0 (1H, m, H-2), 3,78-3,46 (2H, m, H-5), 2,17-1,90 (4H, m, H-3,4), 1,46-1,20 (18H, m, H-6).



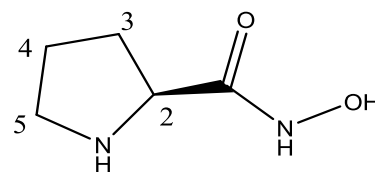
3.2.6. Síntese do (9-fluorenil) metil 2-(hidroxicarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato (Fmoc-Prolina NHOH, 9)

1,1-Carbonildiimidazole (CDI), (86 mg, 1,1 eq, 0,528 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de *N*-(9-Fluorenilmetoxycarbonil) -L-prolina (Fmoc-L-prolina) (162mg, 1,0 eq, 0,480 mmol) em 6 mL de acetonitrilo seco. Ao fim de 2 horas, em agitação e à temperatura ambiente, observou-se por c.c.f (diclorometano / metanol (9,3:0,7), revelação com Dragendorff) que o composto de partida já tinha sido consumido e adicionou-se então o hidrocloreto de hidroxilamina (67 mg, 2,0 eq, 960 mmol). A reação foi seguida por c.c.f (diclorometano / metanol (9,3:0,7), revelação com FeCl₃) e ao fim de 20 horas observou-se que a reação já estava completa. Parou-se a reação e o solvente orgânico foi evaporado. Ao resíduo foi adicionada uma mistura de 20 mL de uma solução aquosa de cloreto de amônio e 20 mL de acetato de etilo e ficou em agitação por 15 minutos. As duas fases foram separadas e à fase aquosa fizeram-se extrações com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura, obtendo-se 128 mg de um sólido branco com um rendimento de 75,5 %. **p.f.:** 100-114 °C. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7,77 (2H, d, *J* = 7,3 Hz, ar-Fmoc), 7,57 (2H, m, ar-Fmoc), 7,40 (2H, m, ar-Fmoc), 7,31 (2H, m, Ar-Fmoc), 7,07 (1H, bs, NH), 4,47-4,35 (2H, m, H-6), 4,31-4,30 (1H, m, H-7), 4,22 (1H, t, *J* = 4 H, H-2), 3,51-3,36 (2H, m, H-5), 2,32-1,89 (4H, m, H-3,4).



3.2.7. Síntese do *N*-hidroxipirrolidina-2-carboxamida (10)

Ao (9- fluorenil) metil 2- (hidroxicarbamoil) pirrolidina - 1- carboxilato (9) (29,1 mg, 1,0 eq, 0,083 mmol) foi adicionado 1 mL de uma solução de 5 % de piperidina em DMF. A reação foi seguida por c.c.f (diclorometano / metanol (9,3:0,7), revelador

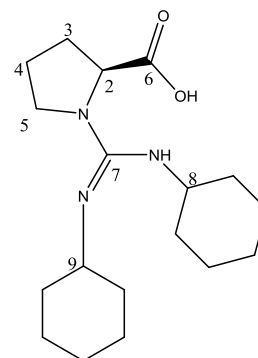


FeCl₃) e passado cerca de 20 minutos observou-se o desaparecimento do material de partida e parou-se a reação. Adicionou-se água à reação e fizeram-se extrações com acetato de etilo. Por c.c.f observou-se que produto estava a na fase aquosa e por isso foi evaporada obtendo um rendimento de 65 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):3,40-3,33 (1H, m, H-2), 3,17-2,86 (2H,m,H-5), 2,07-1,66 (4H,m,H-3,4).

3.2.8. Síntese do ácido *N, N'*-dicro-hexilcarbaimidoil) pirrolidina-2-carboxílico (DCC-pirrolidina-COOH,11)

Método A

A uma solução de L-prolina (0,257 g,1,0 eq, 2,23 mmol) em 10 mL de água foi adicionada uma solução de NaOH 1M até pH 9. De seguida adicionou-se 10 mL de metanol e por fim o DCC (2,76 g, 6,0 eq, 13,38 mmol). Deixou-se a reação em agitação em refluxo durante 96 horas. Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano com 10% de metanol, revelação com Dragendorff e ninidrina). Observou-se o desaparecimento da prolina. Parou-se a reação que foi colocada num banho de gelo e o precipitado filtrado a vácuo, lavou-se o precipitado com uma mistura de água/metanol



(1:1). A solução obtida foi evaporada à secura. Obteve-se 606 mg de um sólido branco com um rendimento de 84,67%. **p.f.:** 74-90 °C. **[α]_D²⁵:** -286° (c 1, diclorometano). **IV (KBr) ν_{max}. (cm⁻¹):** 3413 (OH), 3240 (NH), 2932-2855 (CH₂), 1616(C=O), 1449,1389, 1268 (C-N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,23 (1H, d, J=8 Hz, H-2); 3,73-3,72 (1H, m, H-9); 3,45 (1H, t, J= 8 Hz, H-8); 3,28-3,26 (3H, m, H-5 + NH); 2,58 (1H, m, H-3a); 2,0-1,23 (23H, m, H-3b + CH₂-4 + H-alifáticos). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm):173, 95 (C-6), 155,53 (C-7), 64,92 (C-2), 54,17 (C-9/C-8), 48,93 (C-5), 34,41, 33,06 (C-alif), 29,38 (C-3), 24,93 , 24,80 , 24,64 (C-alif), 24,21 (C-4). **IQ-MS:** 322 [M+H]⁺, 304 [M-H₂O]⁺, 222 [C₁₃H₂₄N₃]⁺.

Método B

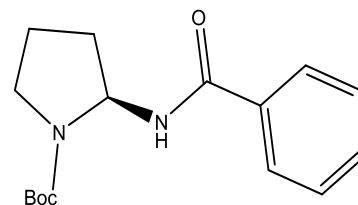
Dissolveu-se a L-prolina (0,169 g, 1,0 eq, 1,47 mmol) em 15 mL de acetonitrilo seco e adicionou-se carbonato de cézio (0,479 g, 1,0 eq, 1,47 mmol) e por fim adicionou-se o DCC (0,606 g, 2,0, 2,94 mmol). A reação ficou em agitação à temperatura ambiente durante 4 dias. Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano com 2% de metanol, revelação com Dragendorff e ninidrina). Adicionou-se água e deixou-se em agitação durante 24h. Evaporou-se à secura e ao resíduo adicionou-se diclorometano e decantou-se. A fase orgânica foi purificada por preparativa de 5mm com diclorometano/metanol (9,5:0,5) como eluente. Obteve-se um óleo amarelo (23 mg) com um rendimento de 4,87 %.—IV (NaCl) ν_{max} . (cm^{-1}): 3219 (NH), 2976 e 2931 (C-alif), 2225 (C=N), 1616 (C=O), 1266 (C-N). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4,21 (1H, d, $J=8$ Hz, H-2), 3,74-3,64 (1H, m, H-9), 3,43 (1H, t, $J=8$ Hz, H-8), 3,26-3,23 (2H, m, CH_2 -5), 2,05-1,18 (27H, m, H-3, H-4, H-alifáticos). $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174,18 (C-6), 155,67 (C-7), 64,56 (C-2), 54,38 (C-9,8), 49,07 (C-5), 34,40, 33,02 (C-alif) 29,50 (C-3), 29,40, 24,94, 24, 80(C-alif) e 24,17 (C-4)

3.3. Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Lossen

3.3.1. Reação com nucleófilos de carbono

3.3.1.1. Síntese do *N*-terc-butil 1-carboxilato-2-benzamidopirrolidina (12)

O 1,1-carbonildiimidazole (CDI), (45,3 mg, 1,2 eq, 0,29 mmol) foi adicionado a uma solução de (*S*)-terc-butil 2-(hidroxicarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato (56,2 mg, 1,0 eq, 0,24 mmol) em acetonitrilo seco. A reação ficou em agitação e à temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente colocou-se



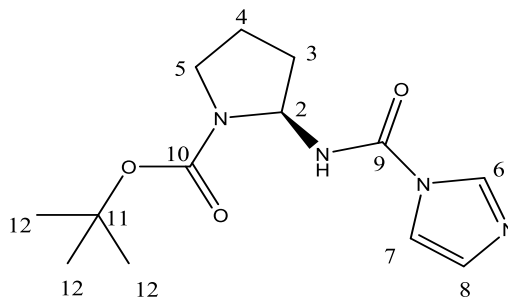
em refluxo durante 1 hora onde foi seguida por c.c.f (diclorometano / metanol (9,5:0,5), revelação com FeCl_3). Ao fim deste tempo e por não ocorrer nenhuma alteração com refluxo adicionou-se o brometo de fenilo magnésio (0,25 mL, 6,5 eq, 1,57 mmol). Parou-se a reação e evaporou-se o solvente orgânico. Ao resíduo foi adicionado água e fizeram-se extrações com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura, obtendo-se 43 mg de um óleo amarelo cuja análise por $^1\text{H RMN}$ foi inconclusiva.

3.3.2. Reação com nucleófilos de oxigénio

3.3.2.1. Síntese do (*S*)-terc-butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13)

CDI (150 mg, 1,2eq, 0,97 mmol) foi adicionado a uma mistura de 0,7 mL de acetonitrilo seco e de (*S*)-terc-butil 2-(hidroxicarbamoil) -pirrolidina-1-carboxilato (187 mg, 1,0 eq, 0,81 mmol) e uma

solução de álcool cinâmico (1,32 mL, 1,2 eq, 0,97 mmol) em acetonitrilo seco. A reação ficou em agitação a refluxo por 3 horas e foi seguida por c.c.f (diclorometano / metanol (9,8:0,2), revelação com KMNO_4). Ao fim deste tempo parou-se a reação e evaporou-se o solvente orgânico. Ao resíduo foi adicionado água e fizeram-se extrações com acetato de etilo. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura, obtendo-se 288 mg.



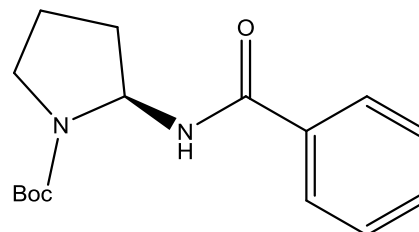
Posteriormente procedeu-se à purificação por coluna cromatográfica (diclorometano / metanol (9,8:0,2)), obtendo-se 90 mg de um óleo amarelo com um rendimento de 32,07 %. **IV (NaCl) v_{max}** (cm^{-1}): 2979 (NH), 2935 e 2884 (C-alif), 1699 (C=O), 1385 (C=H), 1259 (C-N). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: (Presença de rotâmeros) 7,61 e 7,51 (1H, 2 sl, H-imid.); 6,98 e 6,87 (2H, 2 sl, H-imid); 5,94 e 5,78 (1H, 2 sl, H-2); 3,60-3,49 (2H, m, CH_2 -5); 2,34-1,96 (4H, m, CH_2 -3 e CH_2 -4); 1,38 e 1,27 (9H, 2 s, H-12) .. **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm)**: 154,08 (C-10), 153,37 (C-9), 135,63 (C-6), 129,34 (C-8), 116,13 (C-7), 81,02 (C-11), 69,45 (C-2), 46,24 (C-5), 34,62 (C-3), 28,15 (C-4), 23,25, 22,68, 22,35 (C-12). **IE-MS**: 281[M+H]⁺, 170 [$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_2$]⁺, 114 [$\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}_2$]⁺, 70 [$\text{C}_4\text{H}_8\text{N}$]⁺.

3.4. Reações de transformação do grupo acilo da L-Prolina por recurso ao rearranjo de Curtius

3.4.1. Reação com nucleófilos de carbono

3.4.1.1. Síntese do *N*-terc-butil 1-carboxilato-2-benzamidopirrolidina (12)

A difenil fosforil azida (DPPA) (0,149 mL, 1,0 eq, 0,695 mmol) foi adicionada a uma solução de *N*-terc-butiloxycarbonil-*S*-prolina (150 mg, 1,0 eq, 0,695 mmol) com trietilamina (0,116 mL, 1,2 eq, 0,834 mmol) em 6 mL de tolueno seco. A reação ficou a refluxo (110°C) durante 4,5 horas e após observar-se por

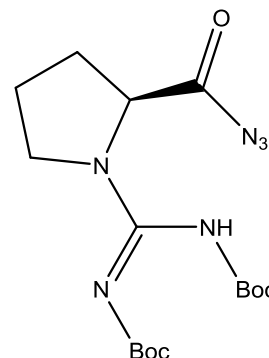


c.c.f (diclorometano / metanol (9,8:0,2), revelação com Dragendorff) que o material de partida tinha sido consumido retirou-se o refluxo até atingir a temperatura ambiente de seguida colocou-se a reação em banho de gelo e adicionou-se o brometo de fenilo magnésio (1,4 mL, 2 eq, 1,39 mmol) que ficou à temperatura ambiente durante a noite. Parou-se a reação e evaporou-se o solvente orgânico. Ao resíduo foi adicionado água e fizeram-se extrações com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura, obtendo-se 77 mg de crude de onde foram purificados apenas 40 mg por c.c.f diclorometano / metanol (9,8:0,2), obtendo-se 5 mg de um óleo amarelo cuja análise por ^1H RMN foi inconclusiva.

3.4.1.2. Síntese do Boc-carbamoil- benzamidopirrolidina (15)

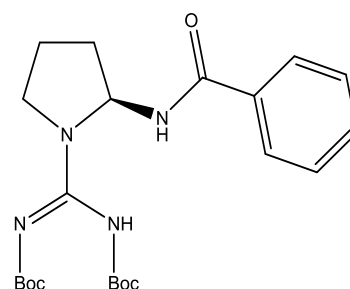
a) Preparação da acil azida: *N*-Boc-carbamoil-2-(azidocarbonil)prolina (16)

A uma solução de *N*-Boc-carbamoil-prolina (**5**) (128 mg, 1,0 eq, 0,358 mmol) em 7 mL de THF seco foi adicionado *N*-metilmorfolina (NMM) (39 μ L, 1,0 eq, 0,358 mmol) lentamente. Adicionou-se, a -10°C , o cloro formiato de isobutilo (51 μ L, 1,1 eq, 0,394 mmol). Após 20 min sob agitação, deixou-se a temperatura atingir 0°C , e adicionou-se o KH_2PO_4 (0146 mg, 3,0 eq, 1,07 mmol), seguido de NaN_3 (038 mg, 1,5 eq, 0,537 mmol). Este último foi adicionado dissolvido em 2 mL de água destilada. Após a adição deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente. Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano com 2% de metanol, revelação com Dragendorff). Ao fim de 2h observou-se o desaparecimento do material de partida. Após a separação das fases evaporou-se o solvente orgânico e ao resíduo foi adicionado 30 mL de acetato de etilo. Lavou-se com 10 mL de água destilada, 20 mL de solução tampão $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ pH 7, 10 mL de solução de HCl a 10%, e 10 mL de *brine*. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se à secura. Obteve-se 62 mg da acil azida em 45,2 % de rendimento. O composto é instável e tem que ser guardado a baixas temperaturas.



b) Transformação da acil azida no isocianato e reação com reagente de Grignard (15)

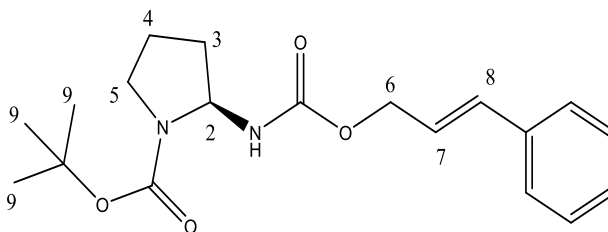
Adicionou-se 7 mL de tolueno seco à acil azida (**16**) (62 mg, 1,0 eq, 0,162 mmol) e colocou-se em banho de óleo a 65°C durante 10 minutos. Após este tempo deixou-se arrefecer à temperatura ambiente e colocou-se em banho de gelo para ser adicionado o brometo de fenilo magnésio (70 μ L, 1,1 eq, 0,178 mmol). Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano com 2% de metanol, revelação com Dragendorff). Ficou em agitação à temperatura ambiente durante a noite. Após este período parou-se a reação e evaporou-se o solvente orgânico. Ao resíduo foi adicionado água e fizeram-se extrações com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura, obtendo-se 29 mg de um óleo. Posteriormente procedeu-se à purificação por c.c.f. (diclorometano / metanol (9,5:0,5)), obtendo-se 12 mg de um óleo cuja análise por ^1H RMN foi inconclusiva.



3.4.2. Reação com nucleófilos de oxigénio

3.4.2.1. (*E*)-*tert*-butil 2-(((cinamiloxi) carbonil) amino) pirrolidina-1-carboxilato (Boc-Cinamiloxi-amino-pirrolidina, **14**)

A difenil fosforil azida (DPPA) (0,145 mL, 1,0 eq, 0,674 mmol) foi adicionada a uma solução de *N-tert*-butiloxicarbonil-*S*-prolina (145 mg, 1,0 eq, 0,674 mmol) com trietilamina (0,113 mL, 1,2 eq, 0,808 mmol) em 5,5 mL de

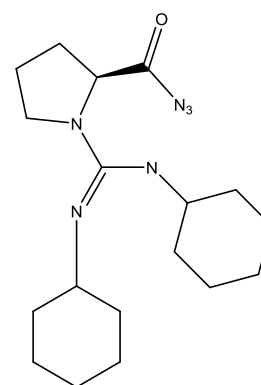


tolueno seco. A reação ficou a refluxo (110°C) durante 3 horas e após observar-se por c.c.f (diclorometano / metanol (9,8:0,2), revelação com Dragendorff) que o material de partida tinha sido consumido adicionou-se uma solução de álcool cinâmico (87 µL, 1,0 eq, 0,674 mmol) em tolueno e a reação ficou à temperatura ambiente durante a noite. Parou-se a reação e evaporou-se o solvente orgânico. Ao resíduo foi adicionado água e fizeram-se extrações com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura, obtendo-se 207 mg de crude. Posteriormente procedeu-se à purificação por coluna cromatográfica (diclorometano / metanol (9,8:0,2), obtendo-se um óleo amarelo com 34 mg e um rendimento de 14,73 %. **IV (NaCl) v_{\max} (cm⁻¹):** 3423 (NH), 2976 e 2932 (C-alif), 2111 (C=C conjugada), 1695 (C=O), 1389 (C=H ar), 1255 (C-N). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7,48-7,31 (5H, m, H-ar), 6,63 (1H, 2d, *J* = 16Hz, H-8), 6,49-6,36 (1H, m, H-7), 5,39 e 5,26 (1H, 2bs, H-2), 4,35 (2H, d, *J* = 4 Hz, H-6), 3,55-3,37 (2H, m, H-5), 2,05-1,94 (2H, m, H-3), 1,81-1,71 (2H, m, H-4), 1,56 (9H, s, H-9).

3.4.3. Reação com nucleófilos de azoto

a) Preparação da acil azida (**17**)

Dissolveu-se a (*E*)-1- (*N*, *N'*-díciclo-hexilcarbaimidoil) pirrolidina-2-ácido carboxílico (**17**) (87 mg, 1,0 eq, 0,272 mmol) em 6 mL de THF seco. Adicionou-se NMM (30 µL, 1,0 eq, 0,272 mmol) lentamente. Adicionou-se, a -10°C, cloro formiato de isobutilo (39 µL, 1,1 eq, 0,299 mmol). Após 20 min sob agitação, subiu-se a temperatura até 0°C, e adicionou-se KH₂PO₄ (0,111 mg, 3,0 eq, 0,816 mmol), seguido de NaN₃ (27,2 mg, 1,5 eq, 0,408 mmol) em 2 mL de água destilada. Após a adição deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente. Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano com 2% de

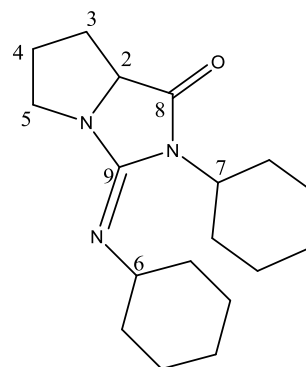


m etanol, revelação com Dragendorff). Ao fim de 2h observou-se o desaparecimento do substrato de partida. Separou-se as fases, evaporou-se o solvente orgânico e adicionou-se 30 mL de acetato de etilo. Lavou-se com 10 mL de água destilada, 20 mL de solução tampão KH₂PO₄/ K₂HPO₄ pH 7, 10 mL de

solução de HCl a 10%, e 10 mL de *brine*. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se à secura. Obteve-se 29 mg de acil azida com 30,77 % de rendimento.

b) Formação do isocianato e adição da benzilamina (18)

Adicionou-se 3 mL de tolueno seco à acil azida (17) (29 mg, 1,0 eq, 0,084 mmol) e colocou-se em banho de óleo a 65°C durante 30 minutos. Após este tempo deixou-se arrefecer à temperatura ambiente e colocou-se em banho de gelo adicionando-se de seguida a benzilamina (9 µL, 1,0 eq, 0,084 mmol). Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano com 2% de metanol, revelação com Dragendorff). Ficou em agitação à temperatura ambiente durante a noite e parou-se a reação. Evaporou-se o solvente orgânico, ao resíduo foi adicionada água e fizeram-se extrações com diclorometano. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, evaporou-se à secura,



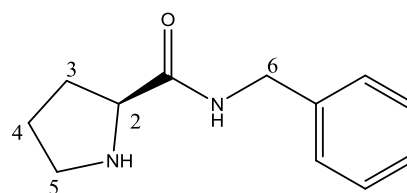
obtendo-se 20 mg do composto (18) com um rendimento de 82,5 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4,05-3,98 (1H, m, H-6), 3,91 (1H, t, J=8 Hz, H-2), 3,51-3,41 (2H, m, H-5), 3,16-3,10 (1H, m, H-7), 2,34-2,14 (4H, m, H-3,4), 1,94-1,22 (24H, m, H-alif.). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174,04 (C-8), 161,82 (C-9), 64,33 (C-2), 55,84 (C-6), 52,18 (C-7), 35,39 (C-5) 34,62, 28,34, 28,39, 28,32, 26,79, 25,82, 25,75, 25,70, 25,10, 24,79 e 24,40 (C-alif).

3.5. Preparação do catalisador (N, N'-dicrolohexilcarbamimidoil)-N''-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (22)

3.5.1. Método A

• Síntese do N-benzilpirrolidina-2-carboxamida (21)

Dissolveu-se o Fmoc-Pro (131 mg, 1,0 eq, 0,387 mmol) em 12 ml de acetonitrilo e por fim adicionou-se o DIC (60 µL, 1,0 eq, 0,387 mmol) e deixou-se em agitação à temperatura ambiente. Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano / metanol (9,5:0,5), revelador Dragendorff) e após o desaparecimento do

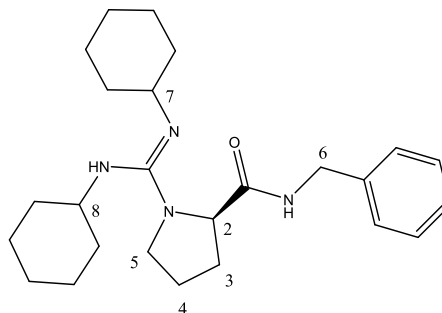


Fmoc-Pro (2,5 horas) adicionou-se a benzilamina (42 µL, 1,0 eq, 0,387 mmol) e ficou durante a noite. Parou-se a reação evaporando o solvente orgânico à secura e realizou-se uma purificação por c.c. diclorometano/metanol (9,8:0,2) obtendo-se 15 mg de um sólido amorfo amarelo com rendimento de 20,2 %. IV (NaCl) ν_{\max} . (cm⁻¹): 3403 (NH), 2979 e 2928 (C-alif.), 1713 (C=O), 1451 (C=C ar), 1293, 1220 e 735 (C-N). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,12 (1H, bs, NH), 7,36-7,24 (5H, m, H-

Ar), 4,44 (2H, d, $J = 4$ Hz, H-6), 3,92-3,88 (1H, m, H-2), 3,12 (1H, bs, NH), 3,07-2,89 (2H, m, H-5), 2,22-1,70 (4H, m, H-3,4)

• **Inserção da dicitlohexilcarbodiimida (22)**

A uma solução de *N*-benzilpirrolidina-2-carboxamida (21) (29 mg, 1,0 eq, 0,143 mmol) em 5 mL de água foi adicionado uma solução de NaOH 1M até pH 9. De seguida adicionou-se 10 mL de metanol e por fim o DCC (146 mg, 5,0 eq, 0,710 mmol). Deixou-se a reação em agitação em refluxo durante 96 horas. Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano/metanol (9,5:0,5), revelação com Dragendorff) onde se

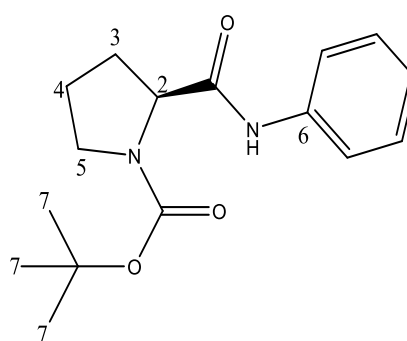


observou o desaparecimento do material de partida ao fim de cerca de 7 dias. Parou-se a reação que foi colocada num banho de gelo e o precipitado filtrado a vácuo, lavou-se o precipitado com uma mistura de água/metanol (1:1). A solução obtida foi evaporada à secura. Realizou-se uma purificação com preparativa de 0,5 mm com o eluente 7% de metanol em diclorometano obtendo-se 5 mg de um óleo amarelo com rendimento de 8,5 %. **IV (NaCl) ν_{\max} (cm^{-1}):** 3206 (NH), 2930 e 2855 (C-alif.), 1734 (C=O), 1613 (C=N), 1452 (C=C ar), 1261 e 733 (C-N). **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7,79 (1H, bs, NH), 7,33-7,18 (5H, m, ar), 4,45-4,43 (2H, m, H-6), 4,23-4,06 (1H, m, H-2), 3,67e 3,54 (1H, 2m, H-7 + H-8), 3,35-3,33 (2H, m, H-5), 2,49-2,39 (1H, m, H-3a), 2,00-1,15 (23 H, m, H-3b + H-4 + H-ciclohexil)

3.5.2. Método B

• **Síntese do *tert*-butil 2- (benzilcarbamoil) pirrolidina-1-carboxilato (23)**

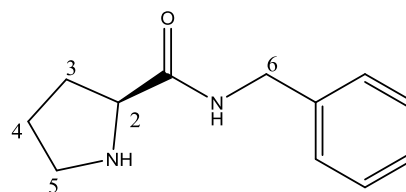
A uma solução de *N-tert*-butiloxycarbonil-*S*-prolina (2,080 g, 1,0 eq, 9,66 mmol) em 20 mL de diclorometano seco adicionou-se a trietilamina (1,5 mL, 1,1 eq, 10,63 mmol) e cloro formiato de isobutilo (1,4 mL, 1,1 eq, 10,63 mmol). A reação ficou em agitação e banho de gelo (0°C) e foi seguida por c.c.f (*n*-hexano/éter (8:2)). Após 1 hora observou-se o desaparecimento do material de partida. Adicionou-se a



benzilamina (1,3 mL, 1,25 eq, 12,1 mmol). Ao fim de 36 horas parou-se a reação e evaporou-se o solvente orgânico a secura e procedeu-se a uma purificação por coluna cromatográfica sendo o eluente éter etílico de onde se obteve 2,12 g de um sólido branco com um rendimento de 72,1%. **p.f.:** 116-121 °C. **IV (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):** 3310 (NH), 2979 e 2872 (C-alif.), 1684 e 1651 (C=O), 1535 (NH), 1395 (C=C ar), 1130 e 724 (C-N). **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7,33-7,28 (5H, m, Ar), 4,44-4,31 (3H, m, H-2,6), 3,48-3,34 (2H, m, H-5), 1,88-1,74 (4H, m, H-3,4), 1,39 (9H, s, H-7).

• Síntese do *N*-benzilpirrolidina-2-carboxamida (**21**)

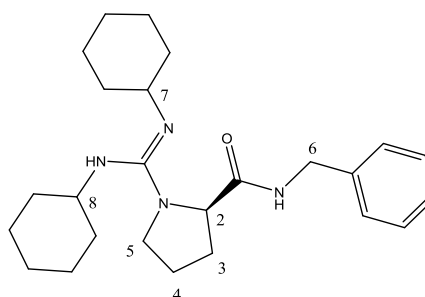
Dissolveu-se o terc-butil 2- (benzilcarbamoyl) pirrolidina-1-carboxilato (1,04 g, 1,0 eq, 3,42 mmol) em 6 mL de diclorometano e colocou-se num banho de gelo (0 °C) e adicionou-se o TFA (1,42 mL, 5,4 eq, 18,46 mmol). A reação foi



seguida por c.c.f (éter etílico) e ao fim de cerca de 24 horas parou-se a reação devido ao desaparecimento do material de partida. Evaporou-se o solvente orgânico à secura, ao resíduo adicionou-se água e NaOH 1M até o pH=11-12 e fizeram-se extrações com diclorometano. As fases orgânicas foram lavadas com brine e secas com sulfato de sódio anidro. Após evaporação à secura obtiveram-se 635 mg um óleo incolor com rendimento 90,9 %. $V(\text{NaCl}) v_{\text{max.}} (\text{cm}^{-1})$: 3305 (NH), 2923 e 2872 (C-alif.), 1659 (C=O), 1556 (NH), 1454 (C=C ar), 1250 e 699 (C-N). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,37 – 7,27 (5H, m, Ar), 4,45 (2H, d, $J=8$ Hz, H-6), 3,82-3,78 (1H, m, H-2), 3,05-2,86 (2H, m, H-5), 2,21-1,71 (4H, m, H-3,4)

• Inserção da diciclohexilcarbodiimida utilizando o *n*-Buli (**22**)

A uma solução de *N*-benzilpirrolidina-2-carboxamida (**21**) (635 mg, 1,0 eq, 3,11 mmol) em 10 mL THF seco num banho de acetona e azoto líquido (- 20°C) adicionou-se gota a gota o *n*-Buli (4 mL, 2,05 eq, 6,376 mmol). Após a adição completa deixou-se em agitação durante 10 minutos e por fim adicionou-se o DCC (707 mg, 1,1 eq, 3,421 mmol) dissolvido em 2 mL de THF seco. A reação ficou em agitação e à



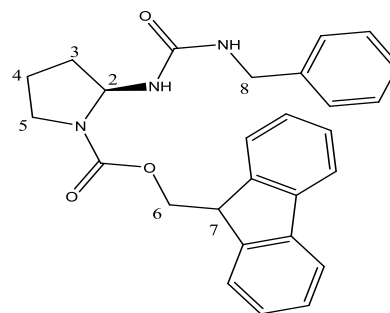
temperatura ambiente durante 43 horas quando se observou o desaparecimento do material de partida por c.c.f (diclorometano/metanol (9,3:0,7), Dragendorff). O THF foi evaporado à secura, ao resíduo adicionou-se água que foi acidificada com HCl 1M até pH 1 e extraiu-se com diclorometano que foi posteriormente lavado com brine, seco com sulfato de sódio anidro. Após filtração o solvente foi evaporado à secura. Posteriormente o resíduo foi purificado por uma coluna cromatográfica (7% MeOH em diclorometano). Ao composto obtido da purificação foi adicionado água que foi basificada com NaOH até pH 12 e fizeram-se extrações com diclorometano obtendo-se 0,475 mg um sólido amorfo amarelo 37,3 %. $[\alpha]_D^{25} = -8^\circ$ (c 1; diclorometano). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,31-7,20 (5H, m, ar), 4,91-4,86 (1H, m, H-2), 4,40 (1H, d, $J=16$ Hz, H-6a), 4,1 (1H, d, $J=16$ Hz, H-6b), 3,45-3,34 (2H, m, H-5), 3,00- 2,96 (2H, m, H-11,12), 2,19-2,10 (2H, m, H-3), 1,94-1,86 (2H, m, H-4), 1,76-1,09 (32H, m, H-alif.). $^{13}\text{C NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172,63 (C-8), 153,96 (C-9), 138,52 (C-7), 128,48, 128,38, 127,86, 127,14, 127,09 (C-Ar), 60,34 (C-2), 54,8 (C-11), 53,08 (C-12),

50,30 (C-5), 43,09 (C-6), 34,96, 34,11, 33,79, 33,48 (CH₂ alif.), 29,68 (C-3), 28,72 (C-4), 25,53, 25,4, 25,31, 25,17, 24,97, 24,82 (CH₂ alif.).

3.6. Preparação do catalisador (*E*)-2-(3-benzilureido)-*N,N'*-diciclohexilpirrolidina-1-carboximidamida

3.6.1. Síntese do (9-fluorenil) 2- (3-benzilureido) pirrolidina-1-carboxilato (24)

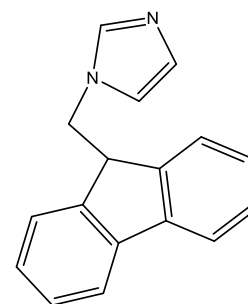
Adicionou-se o CDI (72 mg, 1,4 eq, 0,441 mmol) a uma solução de ácido hidroxâmico Fmoc-L-prolinaNHOH (**9**) (111mg, 1,0 eq, 0,315 mmol) em 15 ml de acetonitrilo seco. A reação ficou em agitação a temperatura ambiente e foi seguida por c.c.f (diclorometano / metanol (9,5:0,5), revelador FeCl₃). Após observar-se o desaparecimento do material de partida colocou-se a reação em refluxo (80 °C) durante 40 minutos e seguiu-se a reação por IV observando-se o aparecimento da banda característica do isocianato (2254 cm⁻¹). Retirou-se a reação do



aquecimento deixando atingir a temperatura ambiente e adicionou-se a benzilamina (34 μL, 1,0 eq, 0,315 mmol). A reação prosseguiu durante a noite e após observar-se o desaparecimento da benzilamina por c.c.f (diclorometano / metanol (9,5:0,5), revelador Dragendorff) parou-se a reação. O solvente orgânico foi evaporado à secura e ao resíduo adicionou-se água e fizeram-se extrações com diclorometano. Posteriormente o crude foi purificado por coluna cromatográfica diclorometano/metanol (9,8:0,2) obtendo-se 78 mg de um óleo amarelo com um rendimento de 55,7 %. **IV (KBr) v_{max}. (cm⁻¹):** 3346 (NH), 2925 (C-alif.), 1700 (C=O éster), 1559 (C=O), 1457 (C=C ar), 1284 e 739 (C-N). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):** 7,78-7,28 (14 H, m, H-ar), 5,67-5,38 (1H, m, H-2), 4,52-4,22 (5H, m, H-6,7,8) 3,56-3,39 (2H, m, H-5), 2,44-1,96 (4H,m,H-3,4).

3.6.2. Remoção do grupo Fmoc (27)

Adicionou-se uma solução de 5% de piperidina em DMF seco (5 ml, 1,0 eq, 0,308 mmol) ao (9-fluorenil) 2- (3-benzilureido) pirrolidina-1-carboxilato (136 mg, 1,0 eq, 0,308 mmol) e deixou-se em atmosfera inerte em agitação a temperatura ambiente. A reação foi seguida por c.c.f (diclorometano/metanol (9,3:0,7), revelador Dragendorff) e parou-se ao fim de 1 hora. Adicionou-se água e fizeram-se extrações com acetato de etilo. Procedeu-se então a uma purificação c.c.f. com o eluente *n*-hexano/acetato de etilo (7:3) obtendo-se 26 mg de um óleo amarelo com rendimento de 38,5%. **GC-MS:** 247 [M-H]⁺, 179 [C₁₃H₁₁], 165 [C₁₃H₉].



3.7. Preparação dos catalisadores em fase sólida

3.7.1. Preparação do catalisador (*N*, *N'*-díciclohexilcarbamimidoil) -*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxamida imobilizado em fase sólida (30)

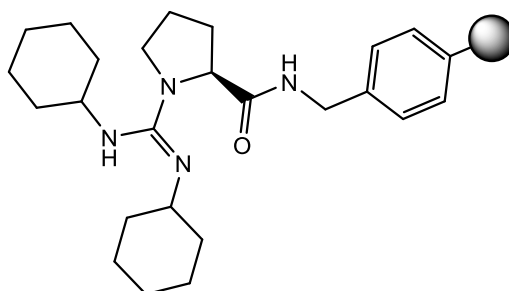
Dissolveu-se Fmoc-Prolina (213 mg, 6 eq em relação a resina, 0,632 mmol) em 2 mL de DMF seco e por último adicionou-se DIC (245 μ L, 2,3 eq em relação ao Fmoc-Pro, 1,58 mmol). A reação ficou em agitação a temperatura ambiente durante 4 horas que foi seguida por c.c.f (diclorometano com 7% de metanol, revelação com Dragendorff). Adicionou-se então esta reação a um schlenk que já contém a resina (aminometil poliestireno 70-90 mesh) (110 mg, 1,0 eq, 110 mmol) em 1,5 mL de DMF seco.

Seguiu-se a reação por IV e por testes colorimétricos. Para tal foi necessário efetuar lavagens à resina com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF. Realizou-se o teste de Kaiser para aminas primárias onde se adiciona à resina 3 gotas de três soluções: a primeira solução é de 5 g de ninidrina em etanol, segunda 80% fenol em etanol e a terceira KCN em piridina. Aqueceu-se a resina que ficou incolor o que indica que já não existem NH₂ livres. O IV indicou-nos que a resina se ligou uma vez que apareceu uma banda a 1704 e 1620 cm⁻¹ (C=O). Assim ao fim de três dias parou-se a reação e fizeram-se as lavagens à resina com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF.

Aos 110 mg (1,0 eq, 110 mmol) da resina resultantes da reação anterior adicionou-se 2,5 mL de DMF com 20% de piperidina e a reação ficou em agitação à temperatura ambiente.

Após 2 horas realizou-se o teste do acetaldéido / cloronil usado para aminas secundárias onde se adiciona 3 gotas de duas soluções uma de 2% acetaldéido em DMF e outra de 2% cloronil em DMF. Comparando com o anterior a resina passou de incolor a castanho escuro e por isso parou-se a reação e fizeram-se as lavagens à resina com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF.

Considerou-se que não houve perda de massa e adicionou-se 2 mL de DMF aos 110 mg (1,0 eq, 0,110 mmol) da resina que foi basificado com uma solução de NaOH 1M até um pH=9. Por fim adicionou-se o DCC (124 mg, 5,5 eq, 0,600 mmol) dissolvido no mínimo de DMF seco e a reação ficou em agitação à temperatura ambiente durante 5 dias após o IV realizado mostrar o aparecimento da banda a 2111 cm⁻¹ (N-C=N). Parou-se a reação e fez-se as lavagens à resina com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF. Obtiveram-se 90 mg da resina funcionalizada.



3.7.2. Preparação do catalisador 2-(3-benzilureido) -N, N'-diclohexilpirrolidina-1-carboximidamida imobilizado em fase sólida (33)

3.7.2.1. Rearranjo de Lossen

A uma solução do ácido hidroxâmico Fmoc-L-prolinaNHOH (**9**) (340 mg, 14,0 eq em relação à resina, 0,966 mmol) em 12 mL de acetonitrilo seco adicionou-se CDI (220 mg, 2,8 eq em relação ao ácido hidroxâmico, 1,35 mmol). A reação ficou em agitação a temperatura ambiente e em atmosfera de azoto durante 23 horas. Por c.c.f (diclorometano com 7% de metanol, revelação com FeCl₃) observou-se o desaparecimento do ácido hidroxâmico. Colocou-se então a reação em aquecimento (80°C) durante 35 minutos e traçou-se um IV onde se observou o aparecimento de uma banda a 2253 cm⁻¹ típica do grupo funcional isocianato. Retirou-se a reação do aquecimento e esta mistura foi adicionada ao schlenk que continha a resina (70 mg, 1,0 eq, 0,07 mmol) em 1 mL de acetonitrilo seco.

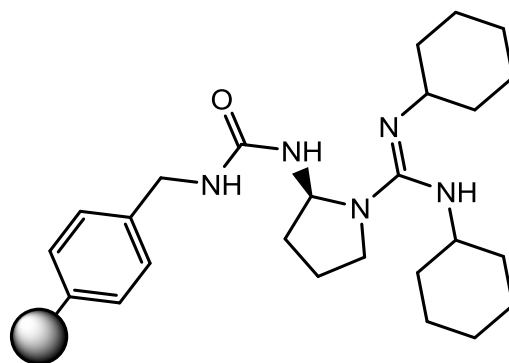
A reação ficou em agitação e a temperatura ambiente durante 9 dias.

Seguiu-se a reação por IV e por testes colorimétricos, para isso foi necessário efetuar lavagens à resina com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF. Usou-se o teste de Kaiser para aminas primárias onde se adiciona à resina 3 gotas de três soluções: a primeira solução é de 5 g de ninidrina em etanol, a segunda 80% fenol em etanol e a terceira KCN em piridina e aqueceu-se. Persistiu a cor azul indicativa de presença de grupos NH₂ livres. Apesar do teste colorimétrico não ser conclusivo o espectro de IV mostrou o aparecimento de uma banda a 1658cm⁻¹. Parou-se a reação e realizaram-se as lavagens à resina com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF.

Considerou-se que não houve perda da massa e por isso aos 70 mg (1,0 eq, 0,07 mmol) da resina adicionou-se 1,2 mL de 20% de piperidina em DMF. A reação ficou em agitação à temperatura ambiente durante 19 horas. A reação foi seguida por testes colorimétricos e foram necessárias as lavagens com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF. O teste usado foi o do acetaldeído / cloronil usado para aminas secundárias onde se adiciona 3 gotas de duas soluções uma de 2% acetaldeído em DMF e outra de 2% cloronil em DMF onde se observou por comparação com o mesmo teste à resina antes da reação a mudança de cor que esta passou de um verde para azul escuro. Parou-se assim a reação e fez-se as lavagens à resina com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF.

Aos 70 mg (1,0 eq, 0,07 mmol) da resina resultantes da reação anterior adicionou-se 1 mL de DMF que foi basificado com uma solução de NaOH 1M até um pH=9. Por fim adicionou-se o DCC (72 mg, 5 eq, 0,350 mmol) dissolvido no mínimo de DMF seco e a reação ficou em agitação à temperatura ambiente durante 3 dias após o IV realizado mostrar o aparecimento da banda a 2118 cm⁻¹ (N-C=N). Parou-se a reação e fez-se as lavagens à resina com H₂O/DMF (1:1), DMF e THF.

Obtiveram-se 38 mg da resina funcionalizada.



3.7.2.2. Rearranjo de Curtius

Dissolveu-se Fmoc-Prolina (331 mg, 1,0 eq, 0,980 mmol) em 10 ml de THF seco sob agitação e em atmosfera inerte e adicionou-se lentamente NMM (118 μ L, 1,1 eq, 1,078 mmol). Após 5 minutos baixou-se a temperatura da reação com um banho de azoto/acetona até $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se o cloroformiato de isobutilo (140 μ L, 1,1 eq, 1,078 mmol) e deixou-se em agitação por 20 minutos. Subiu-se então a temperatura para $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se KH_2PO_4 (400 mg, 3 eq, 2,94 mmol) e o NaN_3 (95 mg, 1,5 eq, 1,47 mmol) dissolvido em 1 mL de H_2O . Retirou-se do banho de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ e deixou-se a reação à temperatura ambiente. Seguiu-se a reação por c.c.f (diclorometano com 7% de metanol, revelação com Dragendorff) e observou-se o desaparecimento do material de partida ao fim de 2 horas. Monitorizou-se por IV onde se observou o aparecimento da banda característica da acil azida a 2139 cm^{-1} . Separaram-se as duas fases e evaporou-se a fase orgânica. Ao resíduo adicionou-se acetato de etilo e fizeram-se lavagens com água destilada, solução tampão $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$ pH=7 e *brine*. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se à securo. Obteve-se 238 mg de crude.

Dissolveram-se os 238 mg (6,6 eq em relação a resina, 0,99 mmol) obtidos anteriormente em 8 mL de tolueno seco e colocou-se em aquecimento ($65\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 30 minutos. Seguiu-se a reação por IV observando-se o desaparecimento da banda da acil azida e o aparecimento de uma nova banda intensa a 2247 cm^{-1} característica do grupo funcional isocianato.

Retirou-se a reação do aquecimento e adicionou-se ao schlenk que continha 150 mg (1,0 eq, 0,150 mmol) da resina (aminometil-poliestireno 70-90 mesh) em 2 mL de tolueno.

Seguiu-se a reação por IV e por testes colorimétricos, por lavagens à resina com $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ (1:1), DMF e THF. Neste caso usou-se o teste de Kaiser para amins primárias onde se adiciona à resina 3 gotas de três soluções: a primeira solução é de 5 g de ninidrina em etanol, segunda 80% fenol em etanol e a terceira KCN em piridina e aqueceu-se. Obteve-se a cor azul que indica que ainda existe NH_2 livres. Apesar de o teste colorimétrico não ser conclusivo o espectro de IV mostrou o

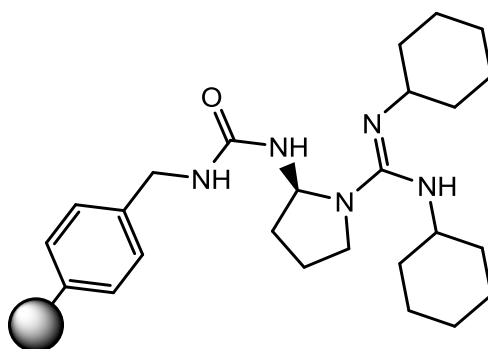
Aplicação de aminoguanidinas em organocatálise

aparecimento de uma banda a 1653 cm^{-1} e por isso ao fim de 3 dias parou-se a reação. O work-up da resina foi feito por lavagens à resina com $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ (1:1), DMF e THF.

Considerando que não houve perda de massa da resina no procedimento anterior aos 150 mg (1,0 eq, 0,150 mmol) da resina no schlenk foi adicionado 2,5 mL de uma solução de 20% de piperidina em DMF. A reação ficou em agitação à temperatura ambiente durante cerca de 20 horas. Mais uma vez a reação foi seguida por testes colorimétricos e foram necessárias lavagens com $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ (1:1), DMF e THF. O teste agora usado foi o do acetaldeído / cloronil usado para aminas secundárias onde se adiciona 3 gotas de duas soluções uma de 2% acetaldeído em DMF e outra de 2% cloronil em DMF. Pelo resultado deste teste e comparando com o mesmo teste à resina antes da reação a mudança de cor passou de um verde claro para um azul escuro. Parou-se assim a reação e fizeram-se as lavagens à resina com $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ (1:1), DMF e THF.

Mais uma vez considerou-se que não houve perda de massa e adicionou-se 1 mL de DMF aos 150 mg (1,0 eq, 0,150 mmol) da resina que foi basificado com uma solução de NaOH 1M até pH=9. Por fim adicionou-se o DCC (155 mg, 5 eq, 0,750 mmol) dissolvido no mínimo de DMF seco e a reação ficou em agitação à temperatura ambiente. A reação foi seguida por testes colorimétricos e por IV. Foi por isso necessário as lavagens com $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ (1:1), DMF e THF. O teste usado foi de novo o do acetaldeído / cloronil usado para aminas secundárias onde se adiciona 3 gotas de duas soluções uma de 2% acetaldeído em DMF e outra de 2% cloronil em DMF. Por IV observou-se o aparecimento de uma banda a 2121 cm^{-1} (N-C=N) e o teste colorimétrico passou de azul escuro para um amarelo esverdeado. Parou-se por isso a reação ao fim de 3 dias e realizaram-se lavagens à resina com $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ (1:1), DMF e THF.

Obtiveram-se 144 mg da resina funcionalizada.



3.8. Aplicação dos catalisadores sintetizados na reação de Michael entre 2-oxocicloalcano-1-carboxilato de etilo e nitroestireno

3.8.1. Síntese de 1-(2-nitro-1-feniletil) -2-oxociclohexanocarboxilato de etilo

Procedimento geral: O 2-oxociclohexano-1-carboxilato de etilo (50-130 μ l) foi adicionado a uma solução de nitroestireno (30-69 mg) em 2 mL de THF seco em banho de gelo ou a temperatura ambiente e por último foi adicionado o catalisador. A reação foi seguida por c.c.f (*n*-hexano/ acetato de etilo (9:1), revelação com ácido fosfomolibdico). As condições experimentais estão descritas na tabela em baixo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,31-7,27 (3H, m, H-ar), 7,16-7,14 (2H, m, H-ar), 5,16 (1H, dd, $J=11$ e $J=13$ Hz, H-2), 5,06 (1H, dd, $J=4$ Hz e $J=12$ Hz, H-2), 4,80-4,76 (1H, m, H-2), 4,22-4,11 4H, m, H-3), 4,02-3,98 (1H, dd, $J=4$ Hz e $J=12$ Hz, H-1), 2,49-2,44 (2H, m, H-5), 2,12-2,03 (2H, m, H-8), 1,68-1,56 (4H, m, H-6,7), 1,26 (3H, t, $J=8$ Hz).

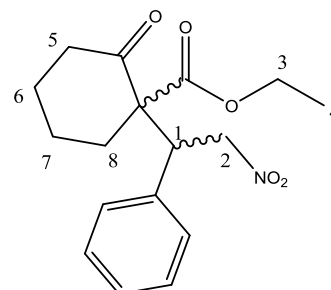


Tabela 3- Condições experimentais dos ensaios da reação de Michael entre o oxociclohexano (**34**) e o nitroestireno (**35**)

			Catalisador	% Catalisador	Temperatura	Tempo
1	1 eq	1 eq	DBU (1 dia depois)	1 eq	T. ambiente	3h (após DBU)
2	2 eq	1 eq	DBU	1 eq	T. ambiente	19 h
3	1 eq	1 eq	CsCO_3	1 eq	T. ambiente	23,5 h
4	2 eq	1 eq	DBU	0,02+ 0,2 eq	T. ambiente	72 + 24 h
5	2 eq	1 eq	NaH	1 eq	0°C	2h
6	2 eq	1 eq	11 + CsCO_3	0,1+1 eq	T. ambiente	168 + 48 h
7	2 eq	1 eq	11 + NaH	0,1+0,1 eq	0°C	240 + 5h
8	2 eq	1 eq	11 + NaH (5min depois)	0,1+0,1 eq	0°C	19 h
9	2 eq	1 eq	Resina 33	0,1 eq	0°C	120 h

3.8.2. Síntese de 1-(2-nitro-1-feniletil) -2-oxociclopentano-1-carboxilato de etilo

Procedimento geral: O oxociclopentano-1-carboxilato de etilo (34-110 μ l) foi adicionado a uma solução de nitroestireno (24-61 mg) em 2 mL de THF seco em banho de gelo ou a temperatura ambiente e por último foi adicionado a base ou o catalisador. A reação foi seguida por c.c.f 6:4 (hexano/éter, revelação com ácido fosfomolibdico). As condições experimentais estão descritas na tabela em baixo. **$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):** 7,35-7,37 (5H, m, H-ar), 5,36 (0,18H, dd, $J=13\text{Hz}$ e $J=12$ Hz), 5,20 (1H, dd, $J=4$ e $J=16$ Hz, H-2), 5,06-5,00 (1H, m, H-2), 4,86 (0,18H, dd, $J=4$ Hz e $J=12$ Hz), 4,23 (2H, q, $J=8$ Hz, H-3), 4,14 (1H, dd, $J=4$ Hz e $J=8$ Hz, H-1), 2,42-2,33 (2H, m, H-5), 2,08-1,82 (4H, m, H-6,7), 1,29 (3H, t, $J=8$ Hz, H-4).

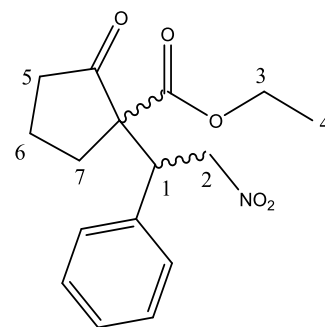
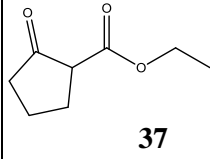
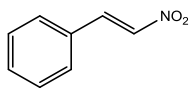


Tabela 4 - Condições experimentais dos ensaios da reação de Michael entre o oxociclopentano (**37**) e o nitroestireno (**35**)

	 37	 35	Catalisador	% Catalisador	Temperatura	Tempo
1	2 eq	1 eq	---	---	0°C	24 h
2	2 eq	1eq	DBU	1 eq	0°C	26 h
3	2 eq	1eq	DBU	0,1 eq	0 °C	26,5 h
4	1 eq	1eq	DBU	0,1 eq	0 °C	27 h
5	2 eq	1eq	DBU	0,1 eq	-15 °C	47 h
6	2 eq	1eq	11	0,1 eq	0 °C	22 h
7	2 eq	1eq	11	0,1 eq	-15 °C	23 h
8	2 eq	1 eq	22	0,1 eq	0°C	22 h
9	2 eq	1 eq	Resina base	0,1 eq	0°C	23 h
10	2 eq	1 eq	Resina base	0,1 eq	0°C	120 h
11	1,2 eq	1 eq	Resina base	0,1 eq	0°C	168 h
12	2 eq	1 eq	Resina 30	0,1 eq	0°C	22 h
13	2 eq	1 eq	Resina 30	0,1 eq	0°C	22,5 h
14	2 eq	1 eq	Resina 30	0,1 eq	0°C	28 h
15	2 eq	1 eq	Resina 30	0,1 eq	0°C	47 h
16	1,2 eq	1 eq	Resina 30	0,1 eq	0°C	52 h
17	2 eq	1 eq	Resina 33 (Lossen)	0,1 eq	0°C	23 h
18	2 eq	1 eq	Resina 33 (Lossen)	0,1 eq	0°C	17,5 h
19	2 eq	1 eq	Resina 33 (Lossen)	0,1 eq	0°C	18 h
20	2 eq	1 eq	Resina 33 (Curtius)	0,1 eq	0°C	22,5 h

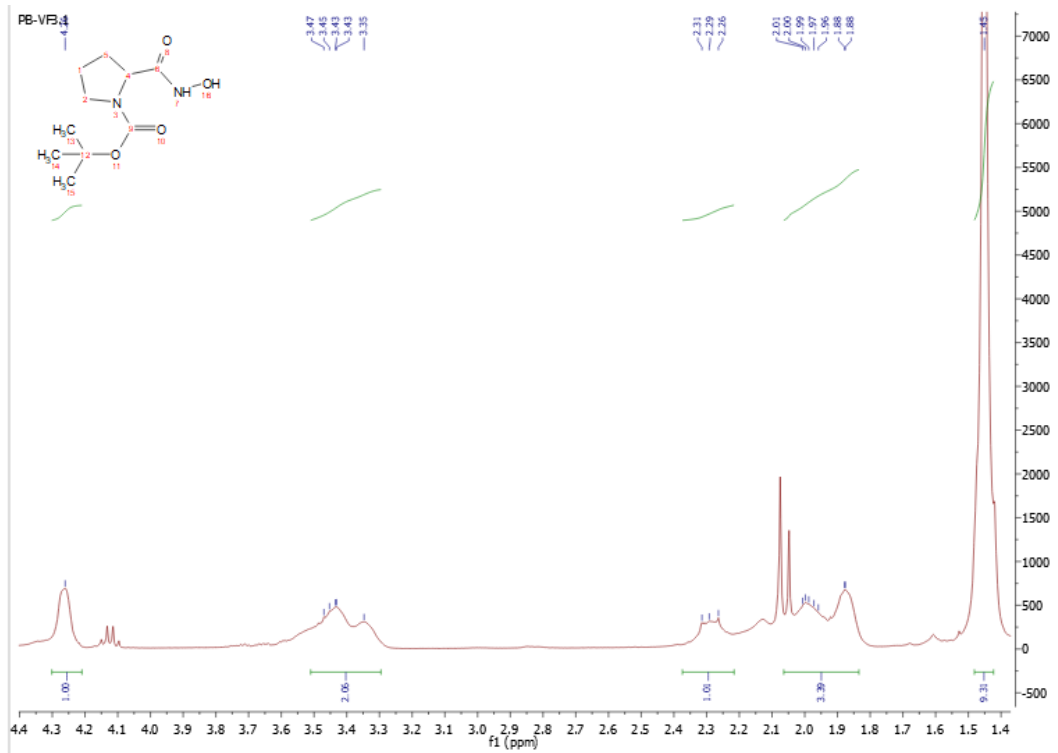
4. Bibliografia

1. Lopes, L. C., Roman, B., Medeiros, M. A., Mukhopadhyay, A., Utrilla, P., Gálvez, J., Feliciano, A. S. (2011). Cernumidine and isocernumidine, new type of cyclic guanidine alkaloids from *Solanum cernuum*. *Tetrahedron Lett*, 52(48), 6392–6395.
2. Taylor, M. S., & Jacobsen, E. N. (2006). Asymmetric catalysis by chiral hydrogen-bond donors. *Angew. Chem. Int. Ed* 45(10), 1520–1543. ibl
3. G.S. Berlinck, R. (1995). Natural Guanidine Derivatives. *Chem Org Nat Prod*, 66, 119.
4. Feichtinger, K., Zapf, C., Sings, H. L., & Goodman, M. (1998). Diprotected Triflylguanidines: A New Class of Guanidinylation Reagents. *J. Org. Chem* 3,263(98), 3804–3805.
5. Powell, D. A., Ramsden, P. D., & Batey, R. A. (2003). Phase-transfer-catalyzed alkylation of guanidines by alkyl halides under biphasic conditions: A convenient protocol for the synthesis of highly functionalized guanidines. *J. Org. Chem*, 68(6), 2300–2309.
6. A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.*, 1861, 118, 151–177
7. Alonso-Moreno, C., Antiñolo, A., Carrillo-Hermosilla, F., & Otero, A. (2014). Guanidines: from classical approaches to efficient catalytic syntheses. *Chem. Soc. Rev.*, 3406(43), 3406–3425.
8. Fu X.; Tan C-H. *Chem. Comm.* 2011, 47, 8210-8222.
9. Yu Z.; Liu X.; Zhou L.; Lin L.; Feng X. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5195 –5198.
10. Yu, Z., Liu, X., Zhou, L., Lin, L., & Feng, X. (2009). Bifunctional guanidine via an amino amide skeleton for asymmetric Michael reactions of β -ketoesters with nitroolefins: A concise synthesis of bicyclic β -Amino acids. *Angew. Chem. Int. Ed* 48(28), 5195–5198
11. Terada, M., Nakano, M., & Ube, H. (2006). Axially chiral guanidine as highly active and enantioselective catalyst for electrophilic amination of unsymmetrically substituted 1,3-dicarbonyl compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 128(50), 16044–16045.
12. Montalbetti, C. A. G. N., & Falque, V. (2005). Amide bond formation and peptide coupling. *Tetrahedron*, 61, 10827–10852.
13. Clayden, J. J., Greeves, N., Warren, S. & Wothers, P. Organic Chemistry. Oxford University Press 40, (2001)
14. L'abbé, G. (1969). Decomposition and addition reactions of organic azides. *Chem. Rev*, 69(3), 345–363.
15. Strotman, N. A., Ortiz, A., Savage, S. A., Wilbert, C. R., Ayers, S., & Kiau, S. (2017). Revisiting a Classic Transformation: A Lossen Rearrangement Initiated by Nitriles and “pseudo-Catalytic” in Isocyanate. *J. Org. Chem*, 82(8), 4044–4049.
16. Yale, H. L. (1943). The hydroxamic acids. *Chem. Rev*, 33(3), 209–256.
17. Li, M., Wilson, L. J., & Portlock, D. E. (2001). A simple solid-phase synthesis of disubstituted guanidines using Rink amide resin as an amine component. *Tetrahedron Letters*, 42(12), 2273–2275.
18. Pinheiro, S. & Ferreira, V. F. Approaches in asymmetric synthesis. *Quim. Nova* 21, 312–318 (1998).
19. Poon, T., Mundy, B. P., & Shattuck, T. W. (2002). The Michael Reaction. *J Chem Educ*, 79(2), 264.
20. Maruoka, K., List, B., Yamamoto, H., & Gong, L.-Z. (2012). Organocatalysis: a web collection. *Chem Commun*, 48, 10703.
21. Jensen, K. L., Poulsen, P. H., Donslund, B. S., Morana, F., & Jørgensen, K. A. (2012). Asymmetric synthesis of γ -nitroesters by an organocatalytic one-pot strategy. *Org. Lett.*, 14(6), 1516–1519.
22. Manzano, R., Andrés, J. M., Muruzábal, M. D., & Pedrosa, R. (2010). Stereocontrolled construction of quaternary stereocenters by inter- and intramolecular nitro-Michael additions catalyzed by bifunctional thioureas. *Adv. Synth. Catal*, 352(18), 3364–3372.
23. Dong, X. Q., Teng, H. L., & Wang, C. J. (2009). Highly enantioselective direct Michael addition of nitroalkanes to nitroalkenes catalyzed by amine thiourea bearing multiple hydrogen-bonding donors. *Org. Lett.*, 11(6), 1265–1268.

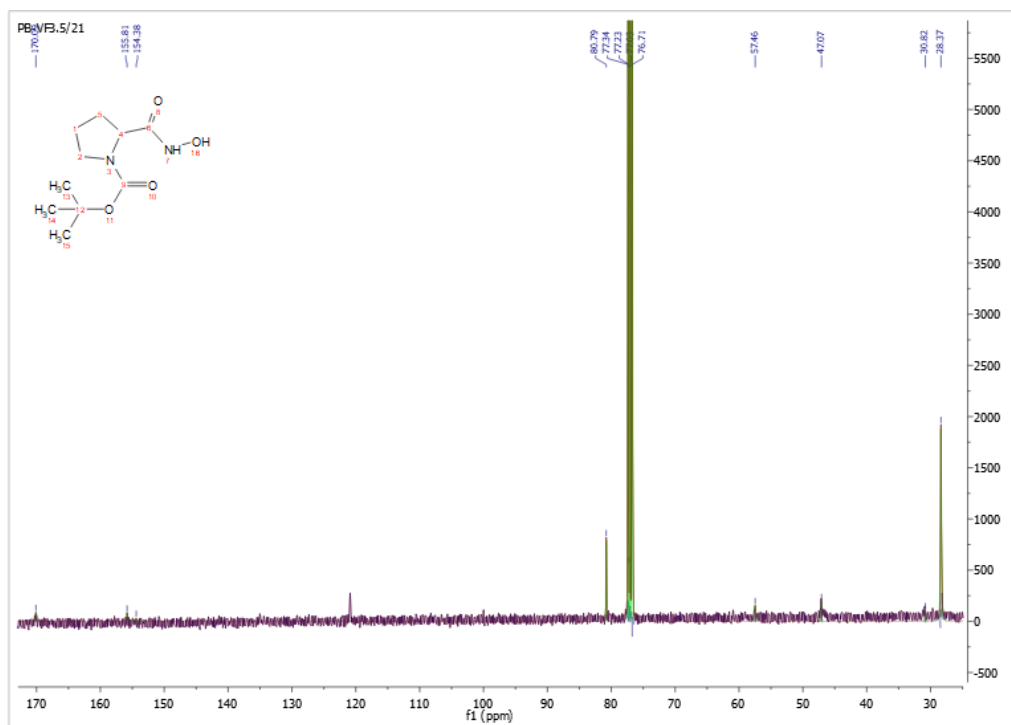
24. Fu, X., & Tan, C.-H. (2011). Mechanistic considerations of guanidine-catalyzed reactions. *Chem Commun*, 47(29), 8210–8222.
25. Yu Z.; Liu X.; Zhou L.; Lin L.; Feng X. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 5195–5198.
26. G.W. Anderson and A.C. McGregor, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 6180 (1957)
27. Han, Y. (1986). Amino-Protecting Group, *J. Org. Chem* 37(62), 3404–3409.
28. Sheppard, R. C. (1981) Procedures for Solid-phase Synthesis using Na-Fluorenylmethoxycarbonylamino-acids. *J.C.S. Perkin*, (538) 65-74
29. Murato, K., Shioiri, T. & Yamada, S.-I. Phosphorus in Organic Synthesis. x. tertButyl Carbamate. An Efficient Additive in a Modified Curtius Reaction by Diphenyl Phosphorazidate (DPPA). 1738–1740 (1975)
30. Verardo, G., Bombardella, E., Geatti, P. & Strazzolini, P. Carbamoyl Azides of α -N-Protected Amino Acids: A Fast and Simple One-Pot Synthesis. *J. Synthesis*. 2008, 438–444 (2008).
31. Chi, Y., Xu, L., Du, S., Yan, H., Zhang, W. X., & Xi, Z. (2015). Synthesis and Mechanistic Study of Cyclic Oxoguanidines via Zn(OTf)₂-Catalyzed Guanylation/Amidation from Readily Available Amino Acid Esters and Carbodiimides. *Chemistry - A European Journal*, 21(29), 10369–10378
32. Boas, U., & Mirsharghi, S. (2014). Color test for selective detection of secondary amines on resin and in solution. *Organic Lett*, 16(22), 5918–5921.
33. Armarego, W. L.. & Perrin, D.. Purification of Laboratory Chemicals. *Molecules* 2, 152 (1997).
34. Vogel, A. I. Vogel's textbook of practical organic chemistry. 5th edn. longman scientific & technical 14, (1990).
35. Lamberth, C. (1994). Journal fur praktische Chemie Chemiker-Zeitung 0. *J. Prakt. Chem*, 336, 632–633.
36. Andrés, J. M., González, M., Maestro, A., Naharro, D., & Pedrosa, R. (2017). Recyclable Chiral Bifunctional Thioureas Derived from Fullerene and Their Use as Highly Efficient Organocatalysts for the Asymmetric Nitro-Michael Reaction, *Eur. J. Org. Chem*, 2017, 2683–2691.

5. Anexos

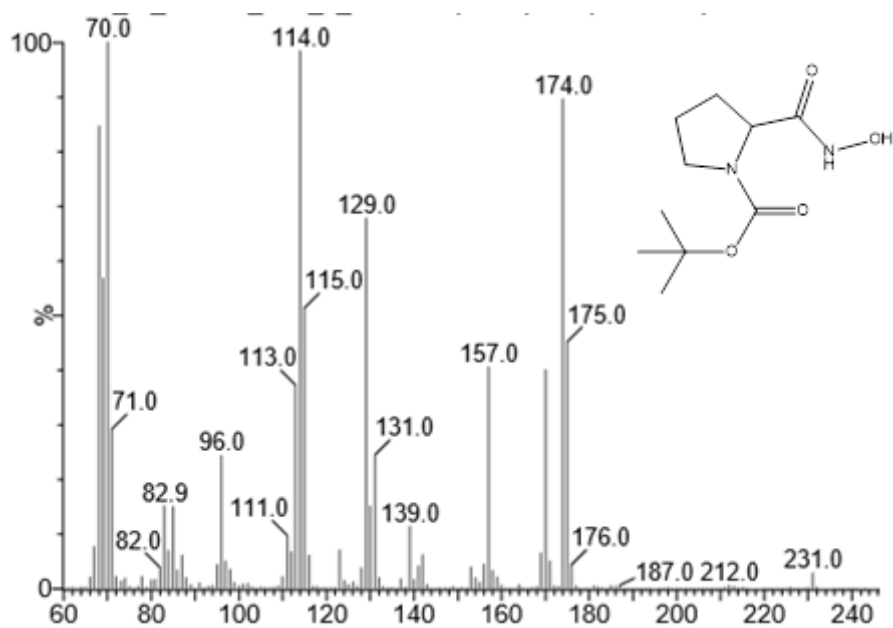
5.1. Espectro de ^1H RMN de Boc-ProlinaNHOH (7)



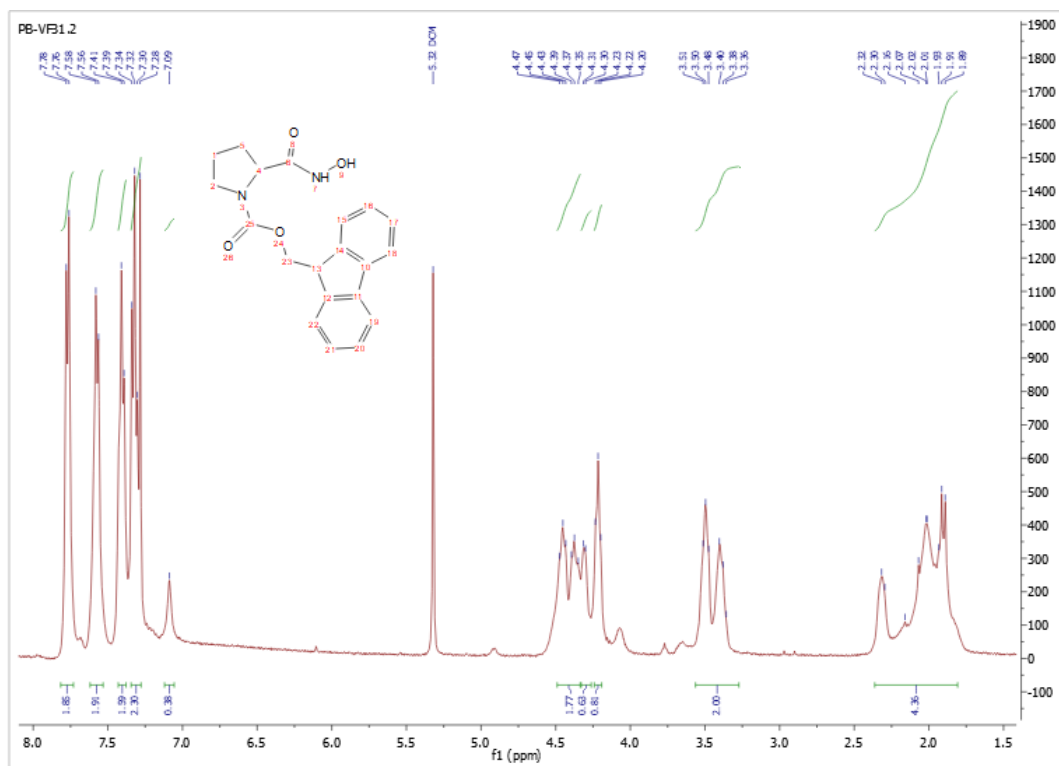
5.2. Espectro de ^{13}C RMN de Boc-ProlinaNHOH (7)



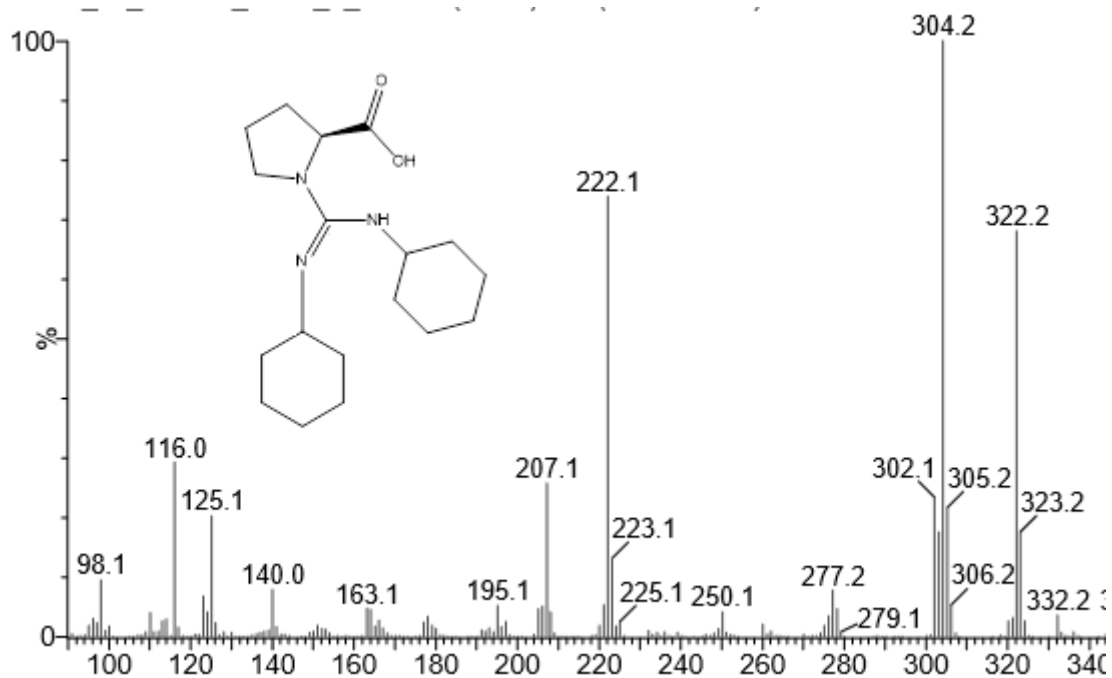
5.3. Espectro Massa por IE de Boc-ProlinaNHOH (7)



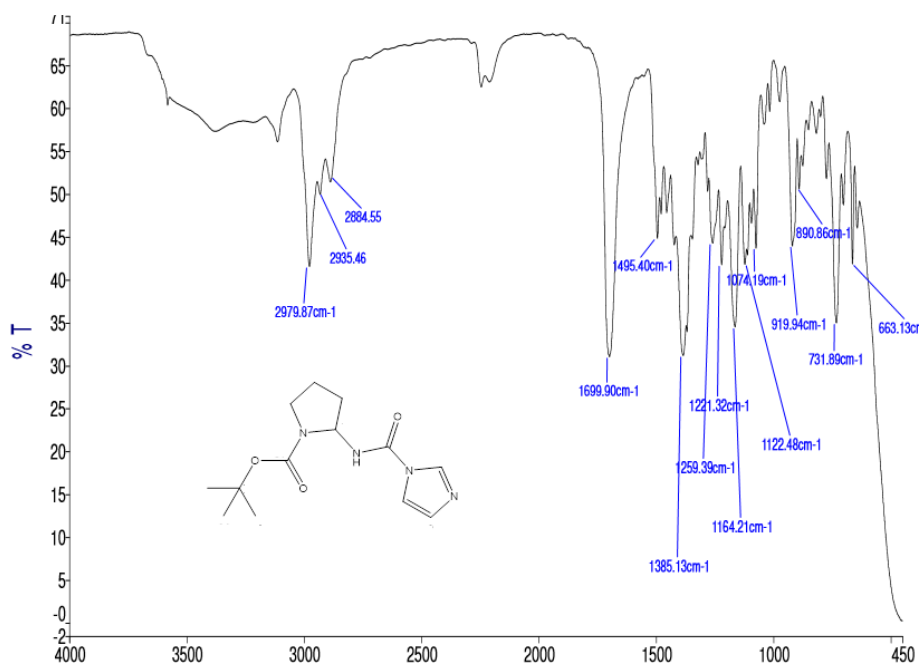
5.4. Espectro de ^1H RMN de Fmoc-L-prolinaNHOH (9)



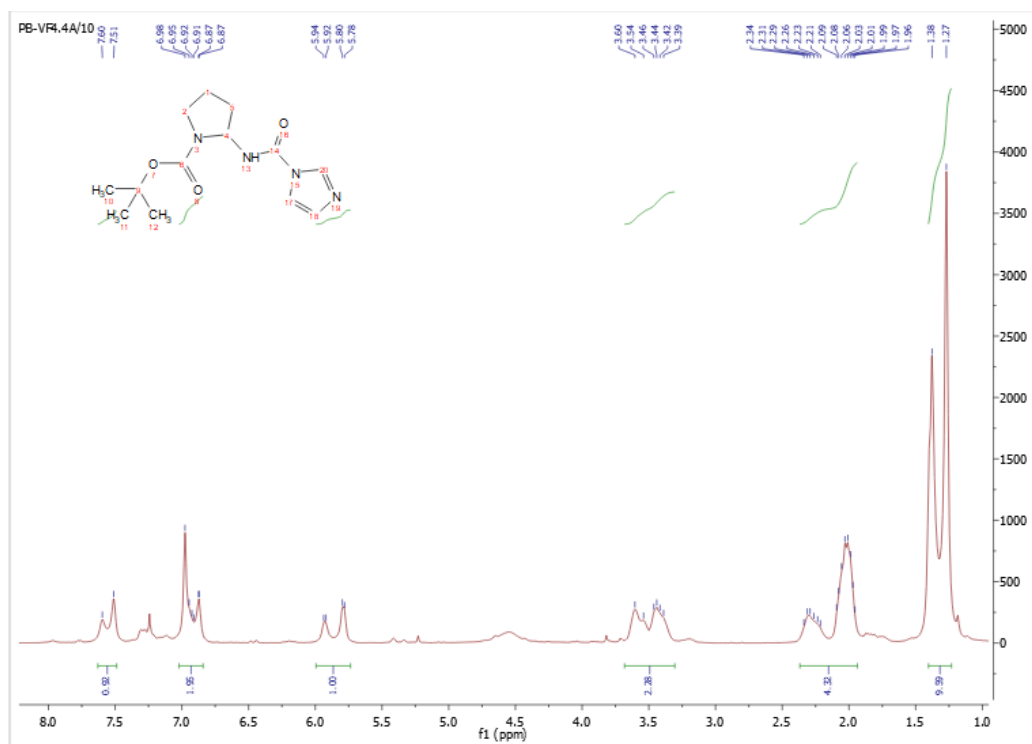
5.5. Espectro de massa por IQ-MS do ácido *N,N'*-dicro-hexilcarbaimidoil-pirrolidina-2-carboxílico (11)



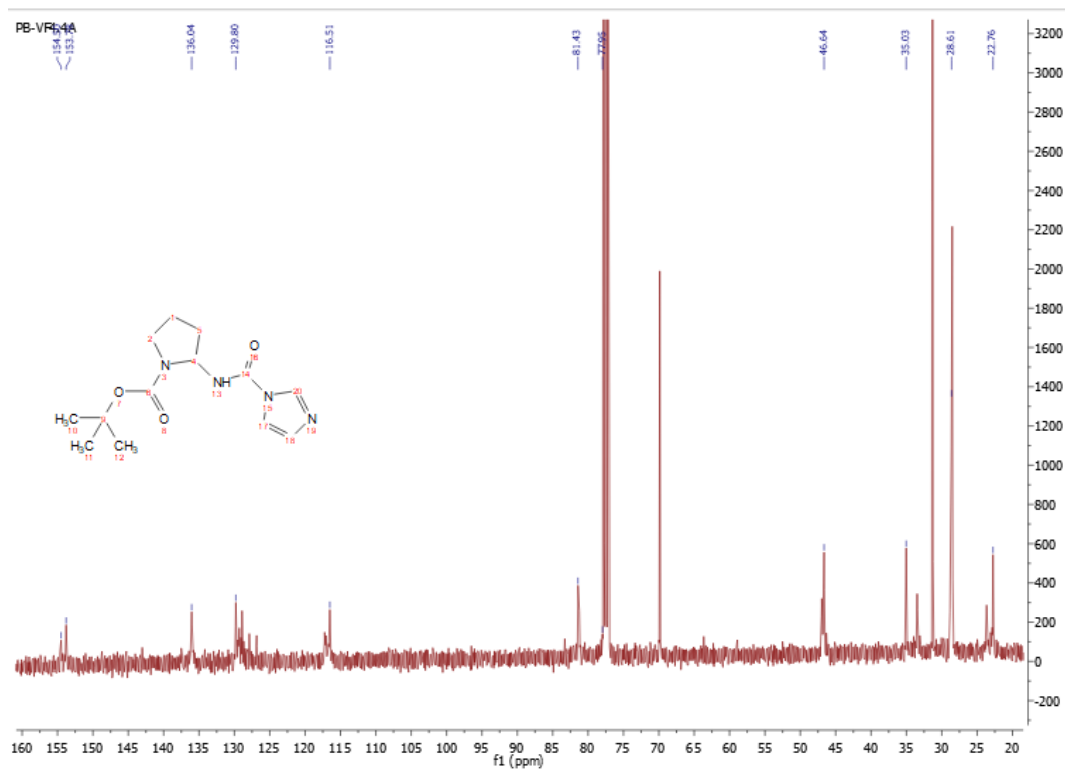
5.6. Espectro de IV do (*S*)-*terc*-butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13)



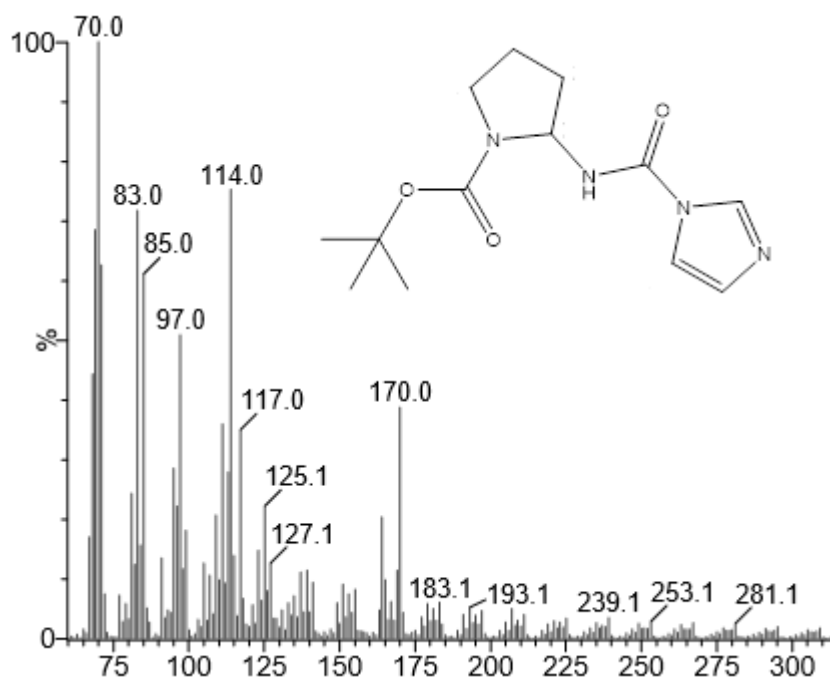
5.7. Espectro de ^1H RMN do (*S*)-*tert*-butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13)



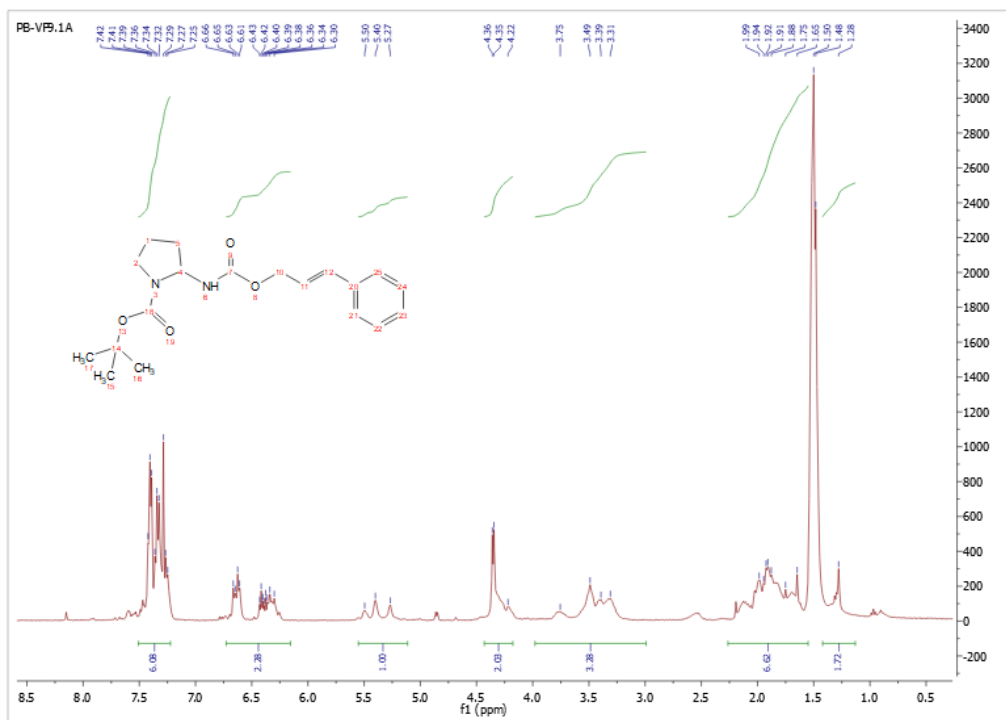
5.8. Espectro de ^{13}C RMN do (*S*)-*tert*-butil (1H-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13)



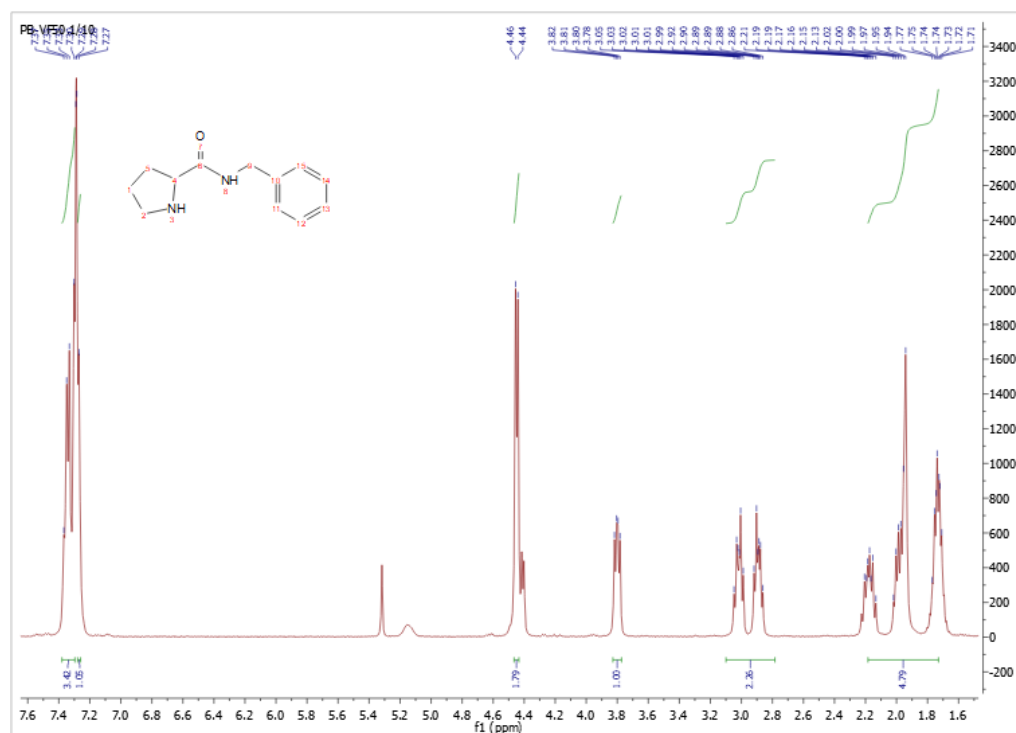
5.9. Espectro Massa por IE do (*S*)-*tert*-butil (1*H*-imidazole-1-carboxamida) pirrolidina -1-carboxilato (13)



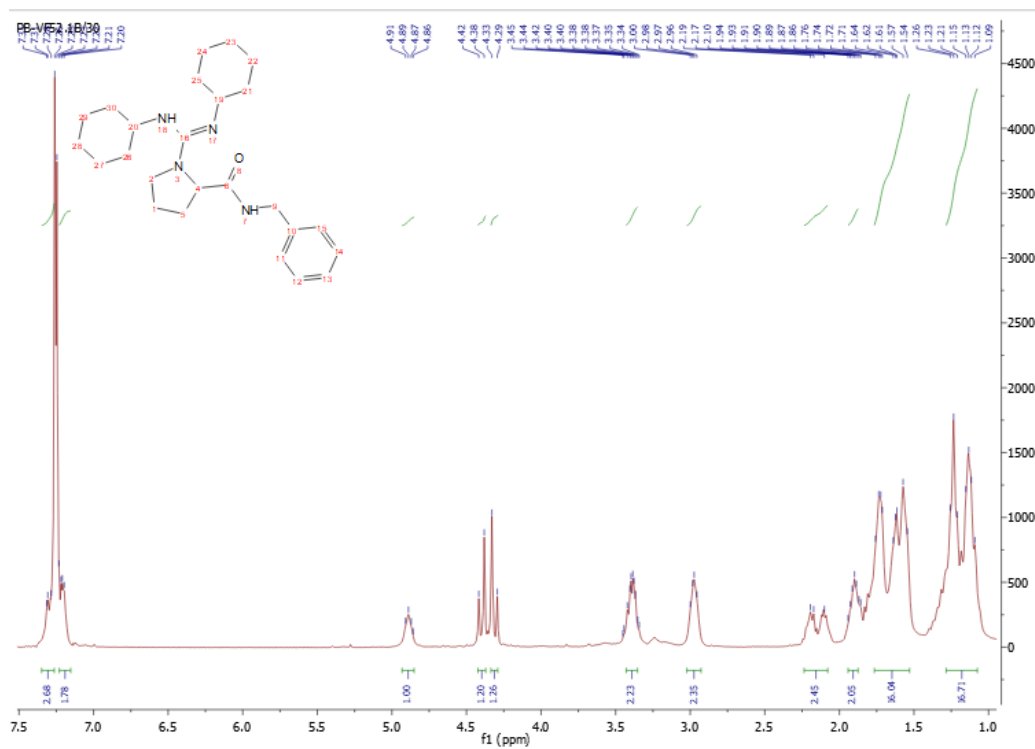
5.10. Espectro de ¹H RMN do (*E*)-*tert*-butil 2-(((cinamiloxi) carbonil) amino) pirrolidina-1-carboxilato (Boc-Cinamiloxi-amino-pirrolidina, 14)



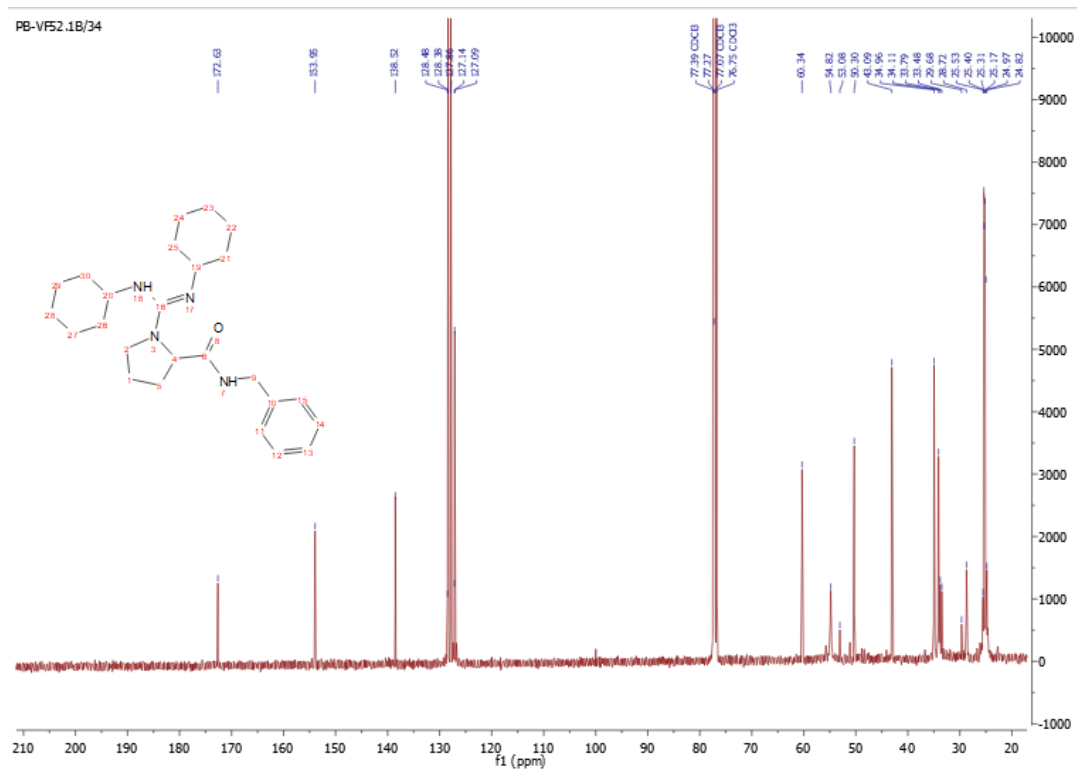
5.11. Espectro de ^1H RMN do *N*-benzilpirrolidina-2-carboxamida (21)



5.12. Espectro de ^1H RMN do catalisador (*N,N'*-diclohexilcarbamimidoil)-*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (22)



5.13. Espectro de ^{13}C RMN do do catalisador (*N,N'*-diciclohexilcarbamimidoil)-*N''*-fenilpirrolidina-2-carboxiamida (22)



5.14. Espectro de ^1H RMN do etil 1-(2-nitro-1-feniletil)-2-oxociclohexanocarboxilato (36)

