



Universidade Federal do ABC

Universidade Federal do ABC

Centro de Ciências Naturais e Humanas – CCNH

Bacharelado em Química

Trabalho de Conclusão de Curso

## **ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA CARAMBOXINA**

Aluna: Vanessa Mayumi Higa

Orientador: Prof. Dr. Álvaro Takeo Omori

Santo André – SP

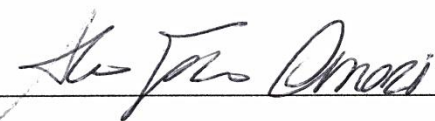
2018

VANESSA MAYUMI HIGA

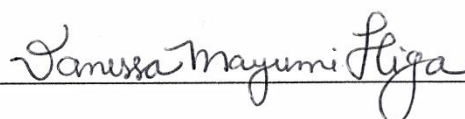
**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA CARAMBOXINA**

Trabalho de Conclusão de Curso

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências Naturais e Humanas da Universidade Federal do ABC, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Química



Orientador: Prof. Dr. Álvaro Takeo Omori



Aluna: Vanessa Mayumi Higa

Santo André – SP

2018

## **RESUMO**

A caramboxina é uma toxina isolada da carambola e foi atribuída por ser responsável pelos efeitos neurotóxicos. Como foi isolada recentemente, a sua síntese total ainda não foi feita. Assim, este trabalho de conclusão de curso investigou algumas rotas de síntese visando uma estrutura similar à caramboxina. Em uma das rotas, investigamos a possibilidade de utilizar o éster malonato como agente acilante na acilação de Friedel-Crafts intramolecular, entretanto os resultados indicaram a formação do monoéster. A segunda rota teve como etapa chave a reação de Vilsmeier-Haack, que se mostrou mais adequada. Porém a etapa de oxidação do aldeído ao ácido e a etapa de hidrólise da amida precisam ser estudadas com mais detalhe.

Palavras-chave: caramboxina, síntese total, reações intramoleculares

## SUMÁRIO

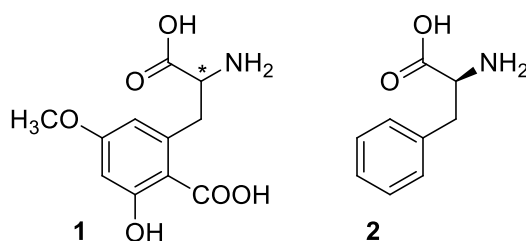
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>8</b>
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>9</b>
3.1. Acilação intramolecular .....	9
3.2. Via Vilsmeier-Haack .....	10
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>11</b>
4.1. Acilação intramolecular .....	11
4.1.1. Tentativa de amidação com ácido bórico em Dean-Stark .....	11
4.1.2. Amidação usando métodos de síntese de peptídeos atuais (DIC, HOBt, .....	11
4.1.3. Testes visando o éster malonato como agente acilante na Friedel-Crafts .....	13
4.2. Via Vilsmeier-Haack .....	14
4.2.1. Obtenção do composto 24a .....	14
4.2.2. Alquilação e hidrólise.....	17
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>18</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>19</b>
<b>ANEXO I – PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>21</b>
<b>ANEXO II – ESPECTROS SELECIONADOS .....</b>	<b>24</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A carambola é o fruto da árvore *Averrhoa carambola*, popularmente conhecida como caramboleira e que faz parte da família das *Oxalidaceae*. É uma árvore ornamental de pequeno porte que pode ser encontrada em regiões tropicais, sendo originária da Ásia. O fruto possui coloração amarelada ou esverdeada com sabor que varia do ácido ao doce. Sabe-se que pacientes com insuficiência renal crônica podem ser intoxicados ao ingerir a fruta, sendo que a carambola pode causar efeitos adversos como soluços intratáveis, convulsões epilépticas prolongadas, confusões mentais e até a morte.<sup>1,2</sup>

Porém por muitos anos acreditava-se que este problema estivesse relacionado ao ácido oxálico (HOCCOOH) presente na fruta. Este ácido é encontrado em muitas frutas e vegetais, porém em grandes quantidades, o seu consumo pode ser considerado tóxico. A toxicidade do ácido oxálico está associada ao fato de ser um dos principais constituintes dos cálculos renais e a sua ligação com as doenças renais parecia plausível.<sup>2</sup>

Em 2013, pesquisadores brasileiros descobriram que a toxina responsável pelos efeitos adversos é um composto químico, que foi denominado como caramboxina (Figura 1). A estrutura da caramboxina possui esqueleto de fenilalanina e um grupo carbóxi ligado ao anel aromático em posição *orto*.<sup>2</sup>



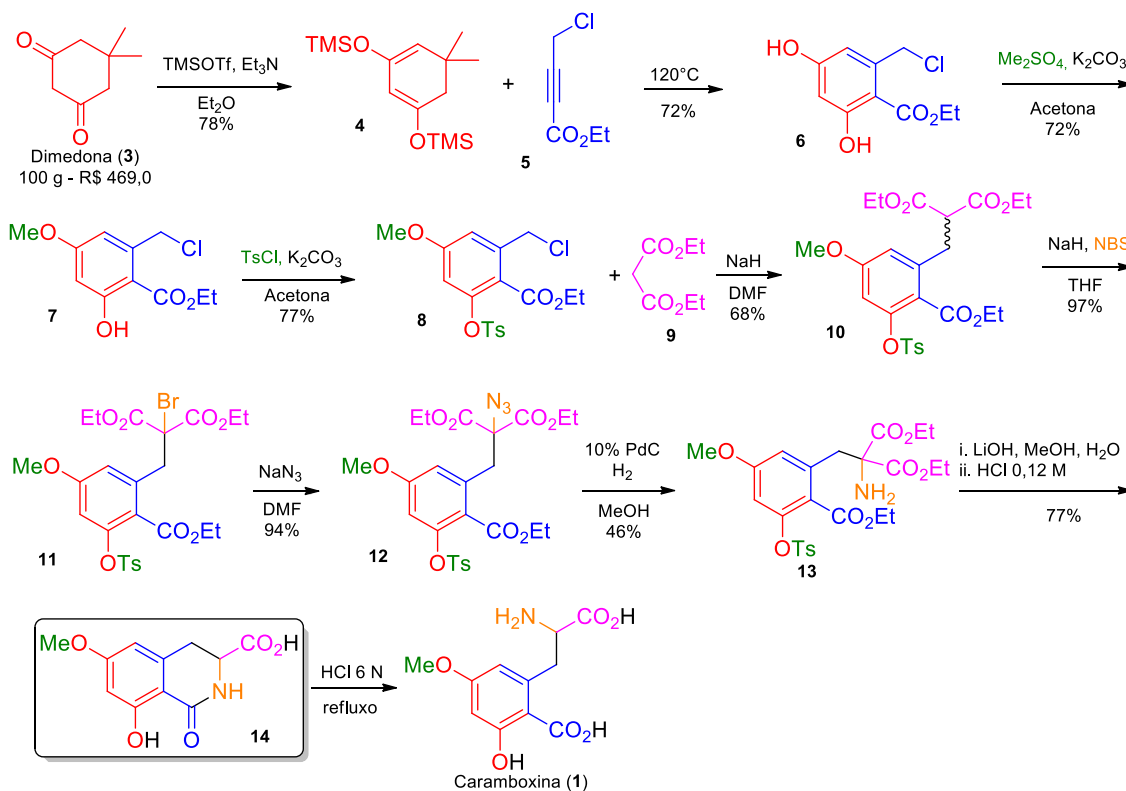
**Figura 1.** Estrutura da caramboxina (1) e da fenilalanina (2)

Analisando a estereoquímica, a caramboxina possui um centro estereogênico localizado no carbono  $\alpha$ -aminoácido. Sabe-se que a quiralidade está diretamente relacionada à atividade biológica,<sup>3</sup> e, portanto, é de suma importância a determinação da configuração absoluta. Os autores inferiram a configuração absoluta sendo igual ao da L-fenilalanina (enantiômero S) apenas por comparação dos sinais dos valores de  $[\alpha]_D$  do aminoácido e do composto em questão.<sup>2</sup>

Garcia-Cairasco e colaboradores reportaram que pessoas com problemas renais agudas estão mais suscetíveis a se intoxicar com o consumo da carambola. Nestas pessoas, a fruta pode causar neurotoxicidade aguda como soluços, vômitos, confusão mental, convulsão, coma e até a morte. Não há relatos de intoxicação de pessoas saudáveis após a ingestão da carambola, exceto os episódios de soluços após a ingestão de grandes quantidades da fruta.<sup>2</sup>

A nefrotoxicidade da carambola em pessoas com função renal normal ocorre raramente e não está associado com a neurotoxicidade. Moyses-Neto e colaboradores mencionam que o problema renal está relacionado com o alto teor de oxalato presente na fruta. Os autores consideram que a ingestão de grande quantidade de oxalato na carambola causa insuficiência renal, seguido por efeito neurotóxicos, principalmente soluços intratáveis.<sup>4</sup>

Após um breve levantamento bibliográfico, a síntese da caramboxina não foi publicada. Quintiliano & Silva Jr. conseguiram sintetizar o intermediário cíclico (**14**) cuja hidrólise levaria à caramboxina (**1**) (Esquema 1).<sup>5</sup> Foi utilizada a dimedona (**3**; 100g – R\$ 469,00)<sup>6</sup> e o composto **14** foi obtido em 10 etapas. Apesar dos autores não reportarem a síntese da caramboxina, o composto **14** pode ser hidrolisado sob adição de ácido clorídrico 6 mol.L<sup>-1</sup>

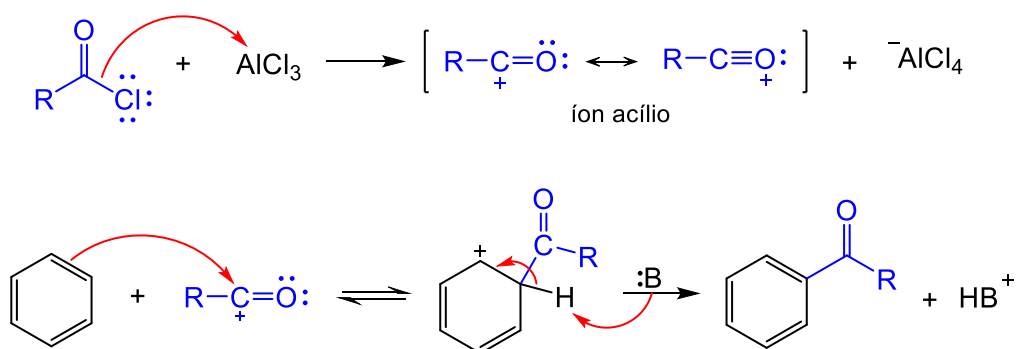


ESQUEMA 1. Rota sintética do intermediário cíclico da caramboxina (14).<sup>5</sup>

Devido à recente descoberta da caramboxina e da falta de síntese total, este trabalho buscou realizar a síntese de análogos da caramboxina utilizando reagentes de baixo custo ou envolvendo menos etapas. Investigamos duas rotas com etapas-chave distintas. Uma buscando a acilação intramolecular e a outra através de uma reação Vilsmeier-Haack.

A acilação de Friedel-Crafts consiste na introdução de um grupo acila ( $\text{RCO}^-$ ) em um anel aromático, utilizando um haleto de acila ou um anidrido na presença de um ácido de Lewis. O ácido de Lewis tradicionalmente empregado é o  $\text{AlCl}_3$ . O haleto de acila ao reagir com o ácido de Lewis, forma um eletrófilo ativado (o íon acílio) com a quebra da ligação C-Cl. O íon acílio possui carga positiva que é estabilizada por ressonância. Em seguida ocorre uma substituição eletrofílica aromática, onde os elétrons da dupla ligação

do anel atacam o carbono do íon acílio. Por fim ocorre uma desprotonação para estabelecer novamente a aromaticidade do anel (Esquema 2).<sup>7</sup>



**ESQUEMA 2.** Acilação de Friedel-Crafts

A reação de Vilsmeier-Haack é utilizada para promover a formilação de compostos aromáticos ativados. Essa reação consiste na formação do reagente de Vilsmeier *in situ* a partir do cloreto de fosforila com dimetilformamida. O reagente formado reage com o composto aromático ativado em uma substituição eletrofílica aromática, seguida de uma hidrólise, gerando o produto aldeído.<sup>8</sup>

## 2. OBJETIVOS

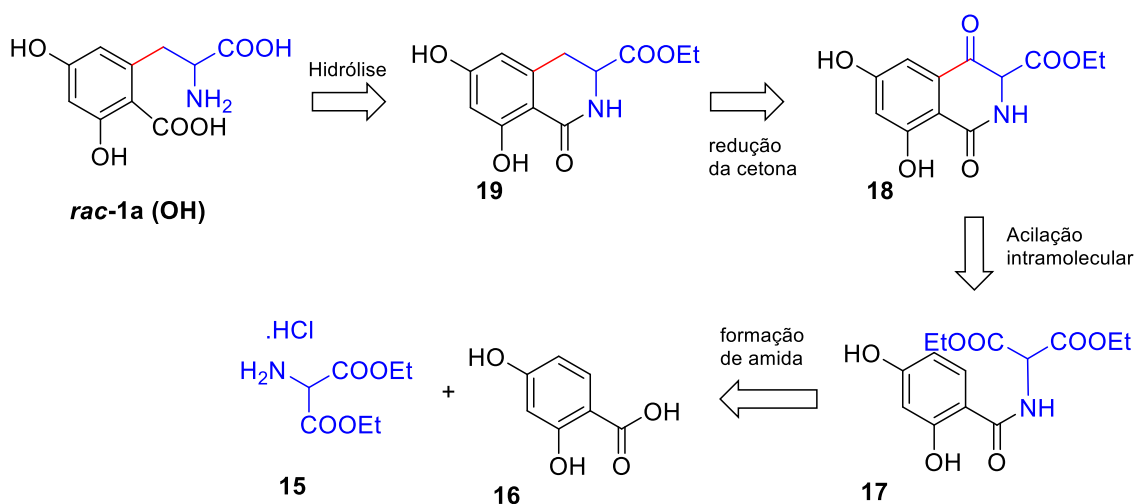
Propor rotas de síntese que forneçam o esqueleto estrutural presente da caramboxina a partir de substratos comercialmente disponíveis. Comparar as duas rotas propostas e verificar qual é a mais viável.



### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Acilação intramolecular

O Esquema 3 abaixo mostra uma análise retrossintética visando a síntese do análogo diidroxilado da caramboxina (*rac* 1a-(OH) (Esquema 3).

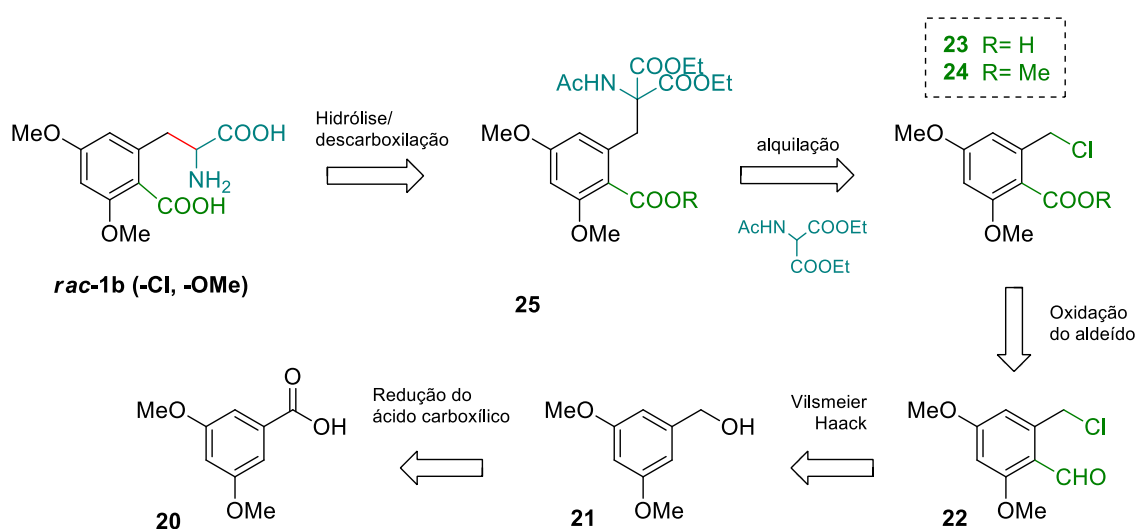


**ESQUEMA 3.** Retrossíntese visando o composto diidroxilado **1a**.

A primeira etapa da reação envolve a formação da amida **17** a partir de uma amina primária **15** e um ácido carboxílico **16**. Dispomos no laboratório os agentes acopladores bastante utilizados na síntese de peptídeos como o DIC/HOBt (diisopropilcarbodiimida/hidroxibenzotriazol)<sup>9</sup> e DCC (dicicloexilcarbodiimida)<sup>10</sup>. Uma vez obtida a amida, a etapa seguinte consiste em uma acilação de Friedel-Crafts intramolecular, levando a um composto bastante similar ao sintetizado por Quintiliano e Silva (composto **18**).<sup>11</sup> Essa acilação intramolecular é mediada por ácidos de Lewis. Em seguida o grupo cetona poderia ser removido por uma reação de redução, formando **19**. Por fim, a etapa consiste na hidrólise da amida, formando-se um grupo amina e um ácido carboxílico (**1a**).

### 3.2. Via Vilsmeier-Haack

Na possibilidade do insucesso da rota anterior, temos um projeto em andamento que está sendo realizado pelo aluno de doutorado Ronaldo E. O. Filho. Neste caso, a etapa chave consiste na reação de Vilsmeier-Haack (VH) para inserção do grupo carbonil em *orto*. A nossa contribuição neste projeto consiste em tentar obter o composto **1b** (Esquema 4) a partir do composto **24**. O Esquema 4 abaixo mostra uma análise retrossintética do composto **1b** (rac **1b** (-Cl, -OMe) a partir do ácido comercial **20**.



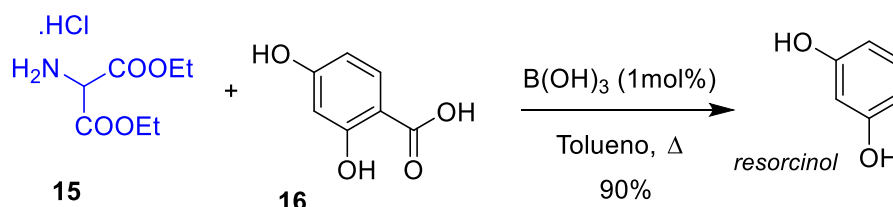
**ESQUEMA 4.** Retrossíntese visando o composto **1b**.

Neste caso, o ácido comercial **20** seria reduzido ao correspondente álcool **21** e posteriormente submetido à reação de VH. O produto **22** é conhecido e a etapa seguinte seria a oxidação do aldeído ao correspondente ácido **23**.<sup>12</sup> Entre os métodos mais brandos de oxidação de aldeídos aromáticos, usaremos a oxidação de Lindgren. Com o ácido **23** em mãos, a próxima etapa consistiria em “proteger” o ácido formado através da conversão ao seu correspondente metil éster **24**. A alquilação via malonato derivado do N-acetil aminomalonato de etila leva ao composto **25**. Uma hidrólise e descarboxilação levaria à caramboxina metoxilada **1b** na forma racêmica.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1. Acilação intramolecular

#### 4.1.1. Tentativa de amidação com ácido bórico em Dean-Stark

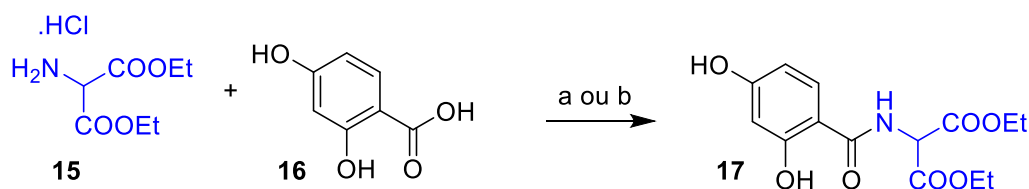


**ESQUEMA 5.** Tentativa de amidação com ácido bórico

A etapa inicial desta rota envolveu o acoplamento do ácido 2,4-diidróxibenzóico (**16**) com aminomalonato de dietila (**15**). Uma das metodologias mais simples encontrada na literatura consiste no uso de ácido bórico em quantidade catalítica sob destilação azeotrópica (Esquema 5).<sup>13</sup>

A reação consumiu o material de partida, porém obteve-se o resorcinol (Esquema 5), identificado por CCD em comparação com amostra padrão do produto e também por espectrometria de massas. Acredita-se, portanto, que o substrato é suscetível à descarboxilação em altas temperaturas em meio ácido. Partimos então para outros métodos mais modernos de amidação.

#### 4.1.2. Amidação usando métodos de síntese de peptídeos atuais (DIC, HOBt, DCC)

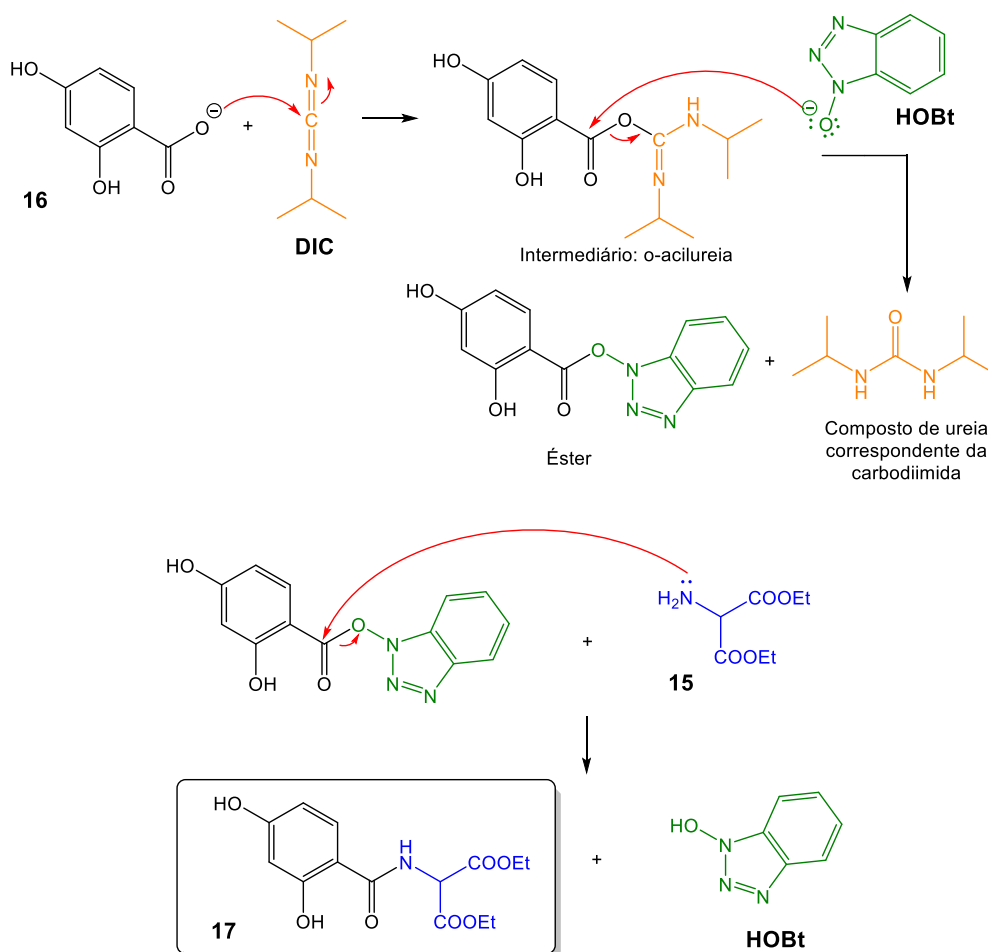


Condições experimentais: a) DIC (1 equiv.), HOBt (0,1 equiv.), N-metilmorfolina (3 equiv.), THF (74%).  
b) DCC (2 equiv.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\Delta$  (54%)

**ESQUEMA 6.** Amidação usando métodos de síntese de peptídeos atuais

A síntese de amidas é considerada uma das reações mais importantes na química orgânica/bioquímica. Muitos métodos estão disponíveis e foi testado dois destes (Esquema 6). O primeiro método (a) consistiu no uso de derivados de benzotriazóis (HOBt) e uma carbodiimida (DIC). O rendimento isolado foi de 74%.<sup>9</sup>

No método A, a N-metilmorfolina atua como base, abstraindo o hidrogênio do ácido (**16**). O nucleófilo gerado ataca o carbono do DIC que possui um caráter eletrofílico em virtude dos elétrons da ligação carbono-nitrogênio estarem deslocados para o átomo de nitrogênio. Em seguida o HOBt ataca o carbono da carbonila, formando um éster ativado. Este éster reage com a amina (**15**), formando a amida (**17**) (Esquema 7).<sup>14</sup>



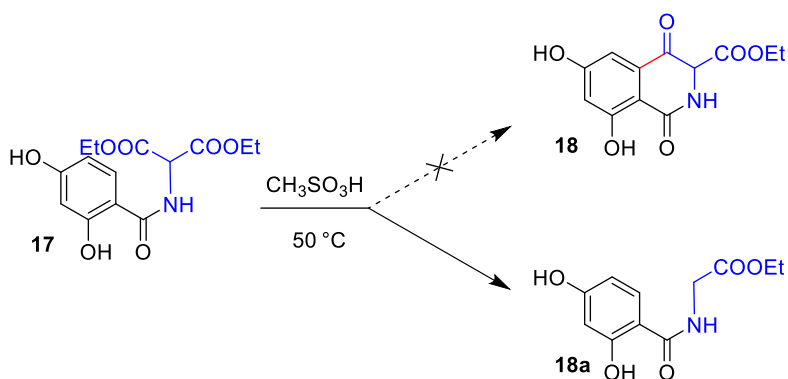
**ESQUEMA 7.** Mecanismo de formação da amida empregando uma carbodiimida (DIC) e um derivado de benzotriazol (HOBt)

Outro método (b), mais simples e menos custoso, consistiu no uso de uma outra carbodiimida (DCC) em refluxo de acetonitrila. Neste caso o rendimento isolado foi de 54%.<sup>10</sup> O mecanismo desta reação se assemelha ao mostrado no Esquema 7. O ácido (**16**) em sua forma desprotonada ataca o carbono da carbodiimida, formando o intermediário o-acylureia. Os elétrons não ligantes da amina (**15**) atacam o carbono da carbonila deste intermediário, dando origem à amida **17**. Não há a etapa de formação do éster pois não foi utilizado o HOBt.<sup>14</sup>

O espectro de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio do composto **17** pode ser visualizado na Figura A1 do Anexo II.

Uma vez obtido a amida **17**, partimos para testes visando a ciclização via Friedel-Crafts intramolecular.

#### 4.1.3. Testes visando o éster malonato como agente acilante na Friedel-Crafts



**ESQUEMA 8.** Tentativa de acilação de Friedel-Crafts intramolecular

Um levantamento bibliográfico nos incentivou a testar o éster malonato como agente acilante para possível acilação de Friedel-Crafts intramolecular, levando possivelmente ao composto cíclico **18** (Esquema 8).<sup>11</sup>

Foram realizados dois testes com ácido metanosulfônico (50 °C e outro a 70 °C). Com 50 °C obteve 35 mg do produto (partindo de 100 mg de **17**) de m/z 239. Análise de

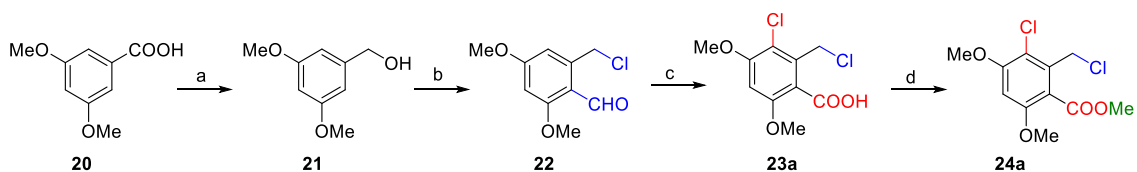
RMN mostrou a formação do monoéster **18a** (Figura A2, Anexo II). Com 70 °C também foi obtido o mesmo produto (102 mg partindo de 297 mg), indicando que houve uma descarboxilação.

Com base no insucesso da tentativa da acilação intramolecular, prosseguimos com a outra metodologia proposta.

## 4.2. Via Vilsmeier-Haack

### 4.2.1. Obtenção do composto **24a**

Em paralelo ao trabalho de conclusão de curso, o grupo de pesquisa conseguiu desenvolver uma rota de síntese em que utiliza a reação de Vilsmeier-Haack para a inserção do grupo formil (Esquema 9).



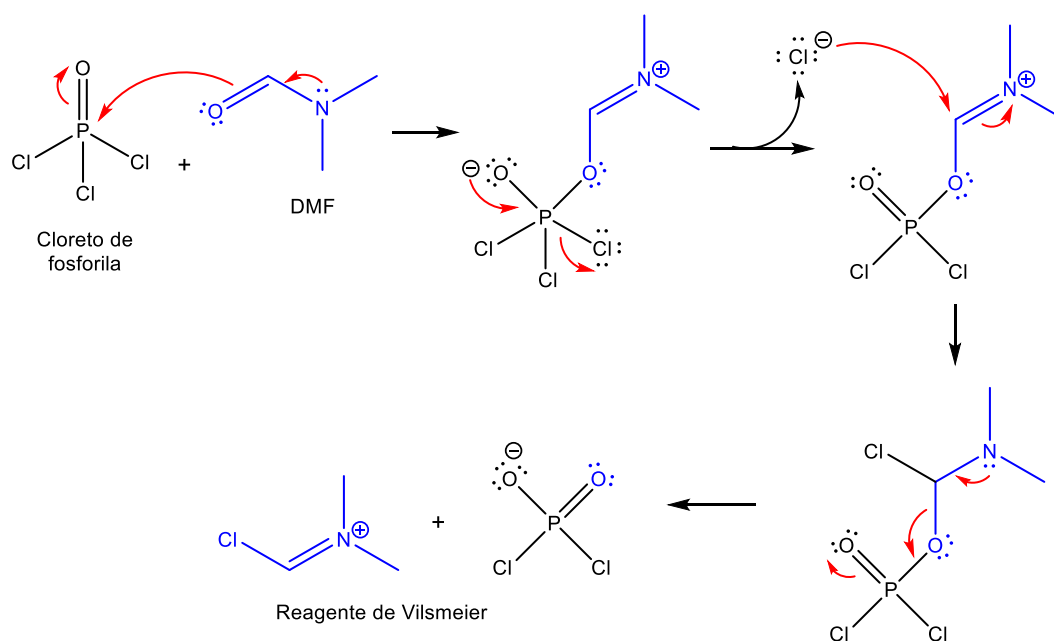
(a)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 0 °C  $\rightarrow$  rt,  $\text{N}_2$ , 1 h (99%); (b)  $\text{POCl}_3$ , DMF, 0  $\rightarrow$  75 °C,  $\text{N}_2$ , 2.5 h (90%); (c)  $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}/\text{DMSO}$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ . 0 a t.a. 24h, quant. (d)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , DMF, rt,  $\text{N}_2$ , 30 min (59%).

#### ESQUEMA 9. Rota adotada pelo aluno Ronaldo E. O. Filho para obtenção do composto **24a**

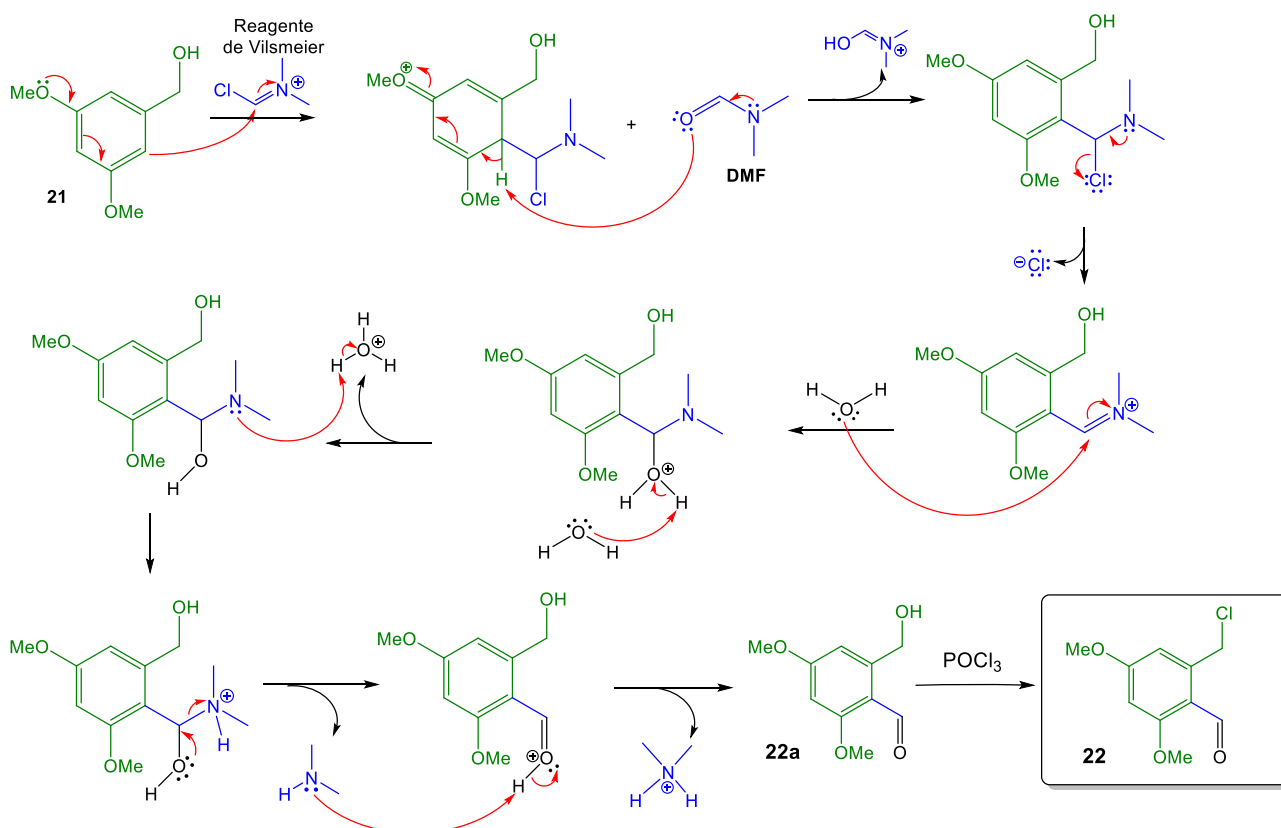
O ácido comercial **20** foi reduzido com hidreto de lítio e alumínio, onde o hidreto atua como nucleófilo, atacando o carbono da carbonila que possui densidade de carga positiva, que levará a formação do grupo aldeído. O aldeído formado se submete à outra reação de redução, onde o hidreto ataca novamente o carbono da carbonila, produzindo o álcool **21**.<sup>7</sup>

Em seguida o álcool **21** foi submetido às condições de VH. Essa reação envolve duas etapas: inicialmente há a formação do reagente de Vilsmeier, partindo-se do cloreto

de fosforila e a dimetilformamida (Esquema 10); posteriormente este reagente formado reage com álcool **21**, como é mostrado no mecanismo da reação no Esquema 11.<sup>8</sup>

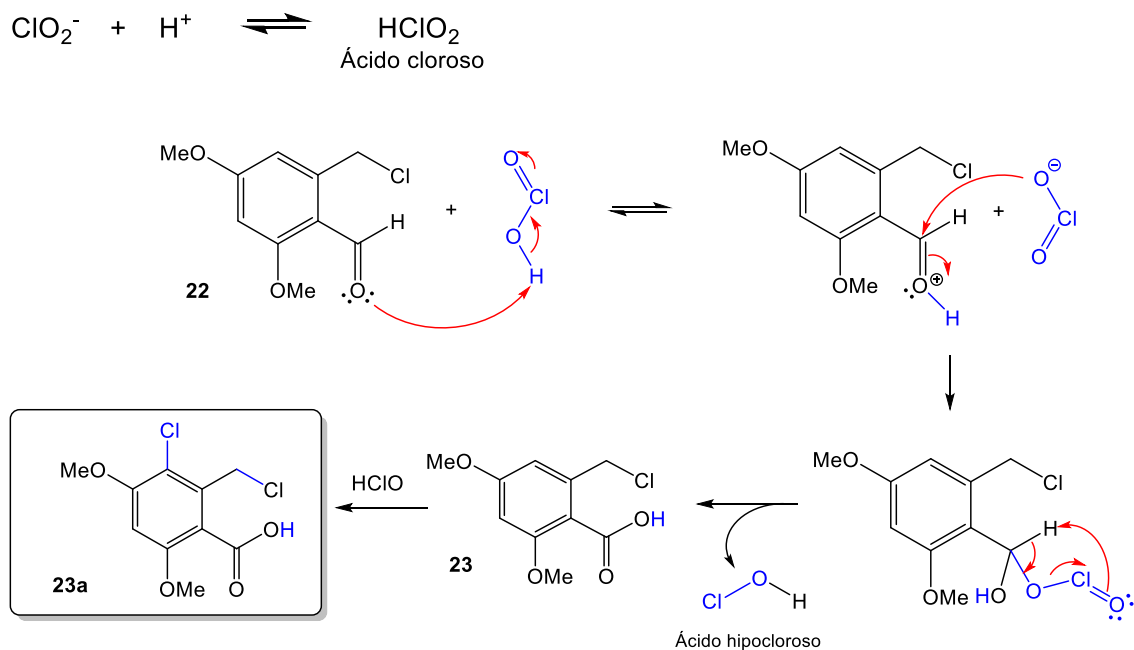


**ESQUEMA 10.** Formação do reagente de Vilsmeier



**ESQUEMA 11.** Mecanismo da reação de Vilsmeier-Haack

O composto **22** foi obtido em alto rendimento e foi submetido às condições de oxidação de Lindgren.<sup>12</sup> Nesta reação, o ânion clorito entra em equilíbrio em meio ácido, formando o ácido cloroso (HClO<sub>2</sub>). Este ácido reage com o composto **22**, como mostra o mecanismo descrito no Esquema 12.<sup>8</sup>



**ESQUEMA 12.** Mecanismo da oxidação de Lindgren

Neste teste, conseguimos apenas o ácido contendo um átomo de cloro indesejado no anel aromático **23a** (detectado por LRMS e RMN). O ácido hipocloroso gerado é muito reativo e pode reagir com o NaClO<sub>2</sub> ou causar reações indesejadas, principalmente com substrato que contenha duplas ligações carbono-carbono, provocando uma cloração. Para prevenir isso, pode se utilizar alguns sequestradores para consumir o HOCl, como por exemplo o ácido sulfâmico.<sup>8</sup> Mesmo com um átomo de cloro indesejado no anel aromático do composto **23a**, decidimos explorar este composto para as próximas reações.

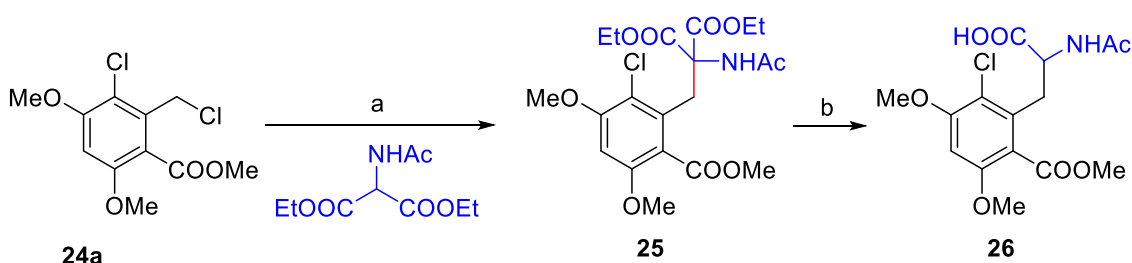
De posse do ácido **23a**, fizemos a esterificação com iodometano (apesar de diazometano ser a melhor opção, utilizamos os reagentes disponíveis no laboratório). O rendimento foi de 59%. A esterificação foi necessária para a próxima reação de alquilação



com um derivado do malonato de etila, que requer o uso de base. A esterificação ocorreu via substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ), utilizando-se o carbonato de césio como base para abstrair o hidrogênio ácido do **23a**. A espécie gerada, um nucleófilo, ataca o carbono do iodometano que possui densidade de carga positiva. O iodeto é expulso como grupo de saída, em uma reação concertada, formando-se o éster **24a**.

O espectro de RMN  $^1H$  do composto **24a** é mostrada na Figura A3 do Anexo II.

#### 4.2.2. Alquilação e hidrólise



(a) KI (cat.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeCN, rt, overnight (60%); (b) HCl 6 mol L<sup>-1</sup>, CH<sub>3</sub>COOH,  $\mu$ W (150 W, 90 °C, 10 min) (94%).<sup>15</sup>

#### ESQUEMA 13. Alquilação e tentativa de hidrólise

As duas últimas reações testadas neste trabalho consistiram na alquilação no cloreto benzílico presente no éster **24a** (Esquema 13). A alquilação foi feita usando o N-acetilmalonato de dietila e carbonato de césio como base. O composto **25** foi obtido em 60% de rendimento isolado. A reação ocorreu via  $S_N2$ , onde inicialmente a base abstrai o hidrogênio ácido ligado ao carbono  $\alpha$ -carbonílico do N-acetilmalonato de dietila, gerando o ânion enolato que é estabilizado por ressonância. O enolato ataca o carbono ligado ao átomo de cloro (composto **24a**) numa  $S_N2$ , tendo o cloreto como o grupo de saída e produzindo o composto **25**. O espectro de RMN  $^1H$  do composto **25** é mostrado na Figura A4 do Anexo II.

Como a quantidade de material era muito pequena, fizemos apenas um teste de hidrólise e optamos por via ácida. Usando micro-ondas, obtivemos apenas o produto de descarboxilação **26** (Espectro de RMN  $^1\text{H}$  na Figura A5 do Anexo II).<sup>15</sup> Apesar do insucesso da hidrólise do éster e do N-acetil, conseguimos chegar em um composto muito similar à caramboxina.

## 5. CONCLUSÃO

Entre as propostas de síntese adotadas para a obtenção do esqueleto da caramboxina, a rota utilizando uma reação de Vilsmeier-Haack sugere ser a mais adequada. No entanto, a reação de hidrólise não foi bem sucedida e a oxidação do aldeído ao ácido ainda não foi detalhadamente estudada. Outros alunos do grupo investigarão com mais ênfase cada uma destas etapas para então conseguir a caramboxina metoxilada.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] OLIVEIRA, E. S. M.; AGUIAR, A. S.; Por que a ingestão de carambola é proibida para pacientes com doença renal crônica? *J. Bras. Nefrol.* **2015**, 37, 241.
- [2] GARCIA-CAIRASCO, N.; MOYSES-NETO, M.; DEL VECCHIO, F.; OLIVEIRA, J. A. C.; DOS SANTOS, F. L.; CASTRO, O. W.; ARISI, G.M.; DANTAS, M.; CAROLINO, R. O. G.; COUTINHO-NETTO, J.; DAGOSTIN, A. L. A.; RODRIGUES, M. C.A.; LEÃO, R. M.; QUINTILIANO, S. A. P.; SILVA JR. L. F.; GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Elucidating the Neurotoxicity of the Star Fruit. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13067.
- [3] LIMA, V. L. E. Os fármacos e a quiralidade: uma breve abordagem. *Química Nova* **1997**, 20, 657.
- [4] MOYSES-NETO, M.; SILVA, G. E. B.; COSTA, R. S.; VIEIRA-NETO, O. M.; GARCIA-CAIRASCO, N.; LOPES, N. P.; HAENDCHEN, P. F. C.; SILVEIRA, C.; MENDES, A. R.; FILHO, R. R.; DANTAS, M. Star fruit: simultaneous neurotoxic and nephrotoxic effects in people with previously normal renal function. *NDT Plus.* **2009**, 2, 485-488.
- [5] QUINTILIANO, S. A. P.; SILVA JR., L. F. Practical synthesis of a functionalized 1-oxo1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3808.
- [6] SIGMA-ALDRICH. 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexanedione. Valor sugerido no site: <<http://www.sigmaaldrich.com/brazil.html>>
- [7] CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. Organic Chemistry. Oxford, **2001**.
- [8] KÜRTI, L.; CZAKÓ, B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis – Background and detailed mechanisms. Elsevier, **2005**.
- [9] BORCHARDT, ALLE, J. *et al.* Preparation of heteroaryl compounds, particularly 1,2,4-triazole derivatives as inhibitors of Rho kinase. PCT Int. Appl., 2008011557, 24 jan 2008.
- [10] WITSCHEL, MATTHIAS *et al.* Synthesis of benzoyl-substituted alanine derivatives for use as agricultural herbicides. PCT Int. Appl. 2007134971, 29 Nov 2007

- [11] LEE, H.; HARVEY, R. G. Synthesis of the active diol epoxide metabolites of the potent carcinogenic hydrocarbon 7,12-dimethylbenz[a]anthrene. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 18, 3502-3507
- [12] GARBACCIO, R. M.; STACHEL, S. J.; BAESCHLIN, D. K.; DANISHEFSKY, S. J. Concise Asymmetric Syntheses of Radicicol and Monocillin I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 10903.
- [13] TANG, P. W. Boric acid catalyzed amide formation from carboxylic acids and amines: n-benzyl-4-phenylbutyramide. *Org. Synth.* **2005**, 81, 262.
- [14] VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 606-631.
- [15] HUMPHREY, C. E.; FUREGATI, M.; LAUMEN, K.; VECCHIA, L. L.; LEUTERT, T.; MÜLLER-HARTWIEG, J. C. D.; VÖGTLE, M. Optimized Synthesis of l-m-Tyrosine Suitable for Chemical Scale-Up. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 1069.

## **ANEXO I – PARTE EXPERIMENTAL**

Os reagentes e solventes foram adquiridos da Sigma-Aldrich e da Synth, respectivamente, e foram utilizados sem prévia purificação. As análises de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram realizadas em BRUKER DPX-300 ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em 300MHz;  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  em 500MHz). As purificações dos compostos sintetizados foram feitas por cromatografia líquida em coluna flash, utilizando como fase estacionária sílica gel Sigma-Aldrich 60Å (35-70µm) e como fase móvel os solventes indicados.

### **A1. Acilação intramolecular**

#### **A1.1. Síntese do Composto 17**

##### **A1.1.1. Tentativa de amidação com ácido bórico em Dean-Stark**

Em um balão de fundo redondo de 100 mL foram adicionados o ácido 2,4-diidróxi benzóico (**16**) (20 mmol; 3,08 g), tolueno (70 mL), ácido bórico (1 mmol; 62 mg) e o hidrocloreto derivado do aminomalonato de dietila (**15**) (20 mmol ; 4,2 g). A reação foi mantida sob refluxo e com sistema Dean-Stark por 7 horas. O meio reacional foi extraído com acetato de etila (40 mL), lavado com água (10 mL) e com solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Foi obtido um óleo alaranjado.

##### **A1.1.2. Amidação usando métodos de síntese de peptídeos atuais (DIC, HOBt, DCC)**

###### ***Método A***

Em um balão de fundo redondo (100 mL) contendo 30 mL de THF foram adicionados o hidrocloreto derivado do aminomalonato de dietila (**15**) (5 mmol; 1,06 g), o ácido 2,4-diidróxi benzóico (**16**) (5 mmol; 771 mg) e o HOBt (0,5 mmol; 68 mg). Em

seguida foram adicionados o diisopropilcarbodiimida - DIC (5 mmol; 0,775 mL) e a N-metil morfolina (15 mmol; 1,65 mL). O sistema foi mantido sob agitação magnética por 12h e depois o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi diretamente purificado por cromatografia em coluna (sílica flash) usando eluente Hexano/Acetato de etila 1:1. Foi obtido um óleo alaranjado (1,15 g - 3,7 mmol).  
Rendimento 74%

### ***Método B***

Em um balão de fundo redondo (100 mL) contendo 30 mL de acetonitrila foram adicionados o hidrocloreto derivado do aminomalonato de dietila (**15**) (5 mmol; 1,06 g), o ácido 2,4-diidróxi benzoico (**16**) (5 mmol; 771 mg) e a dicitcloexilcarbodiimida (10 mmol; 2,06 g). O sistema foi agitado sob refluxo por 6h e depois o solvente foi removido sob pressão reduzida. O material bruto foi diretamente purificado por cromatografia em coluna (sílica flash) usando eluente Hexano/Acetato de etila 1:1. Foi obtido um óleo (936 mg). Rendimento 54%.

### **A1.2. Testes visando o éster malonato como agente acilante na Friedel-Crafts**

Em um balão de 10 mL foram adicionados a amida **17** (100 mg) e o ácido metanosulfônico (5 mL). O sistema foi mantido sob agitação a 50 °C por 12h. Após este tempo a mistura foi transferida para um béquer contendo gelo e o produto foi extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada sucessivamente com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>, NaCl, seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrado e evaporado. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash) com eluente Hexano/Acetato de etila 2:1. Foi obtido um sólido branco (35 mg).

## **A2. Via Vilsmeier-Haack**

### **A2.1. Síntese do Composto 25**

Em um balão de 25 mL contendo 5 mL de acetonitrila foram adicionados o éster **24a** (0,47 mmol; 115 mg), N-acetilmalonato de dietila (0,47 mmol; 102 mg), carbonato de céσιο (1,13 mmol; 368 mg) e KI (1,13 mmol; 187 mg). O sistema foi mantido sob agitação por 3 dias à temperatura ambiente. O meio reacional foi extraído em acetato de etila (40 mL), lavado com água (10 mL) e com solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica flash), com eluente Acetato de etila/Hexano (4:1 a 1:1). Foi obtido um sólido branco (134,0 mg). Rendimento 60%.

### **A2.2. Síntese do Composto 26**

Em um balão de 10 mL foram adicionados o composto **25** (0,1 mmol; 51 mg), ácido acético glacial (2 mL) e ácido clorídrico 6 mol.L<sup>-1</sup> (2 mL). O meio reacional foi irradiado com 150 W à 90 °C por 10 minutos. O produto bruto foi concentrado sob pressão reduzida e purificado por cromatografia flash em sílica gel, utilizando como eluente Diclorometano/Metanol (9:1 a 4:1), fornecendo um sólido (10,7 mmol; 41 mg;).

## ANEXO II – ESPECTROS SELECIONADOS

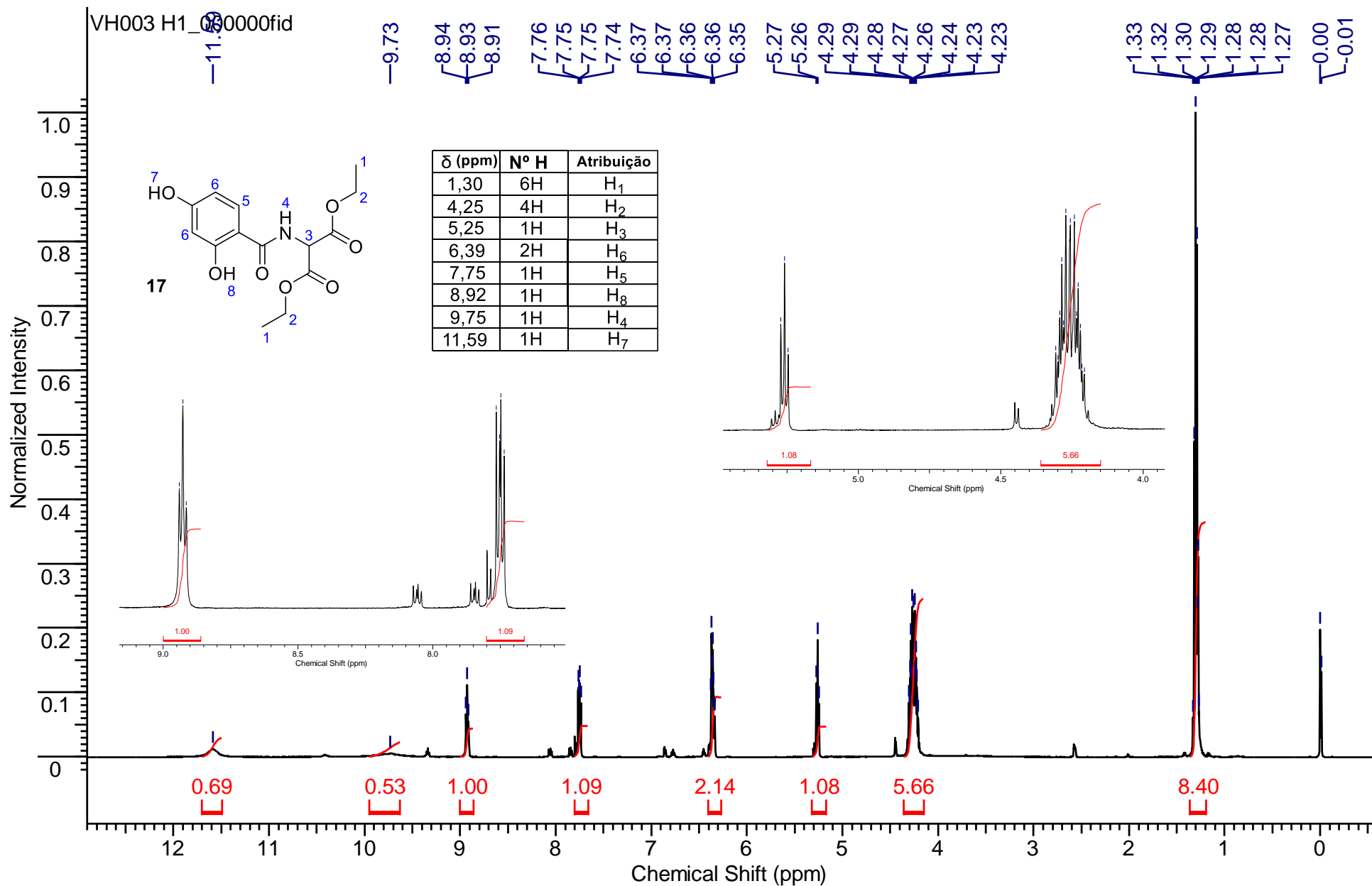


Figura A1. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) do Composto 17



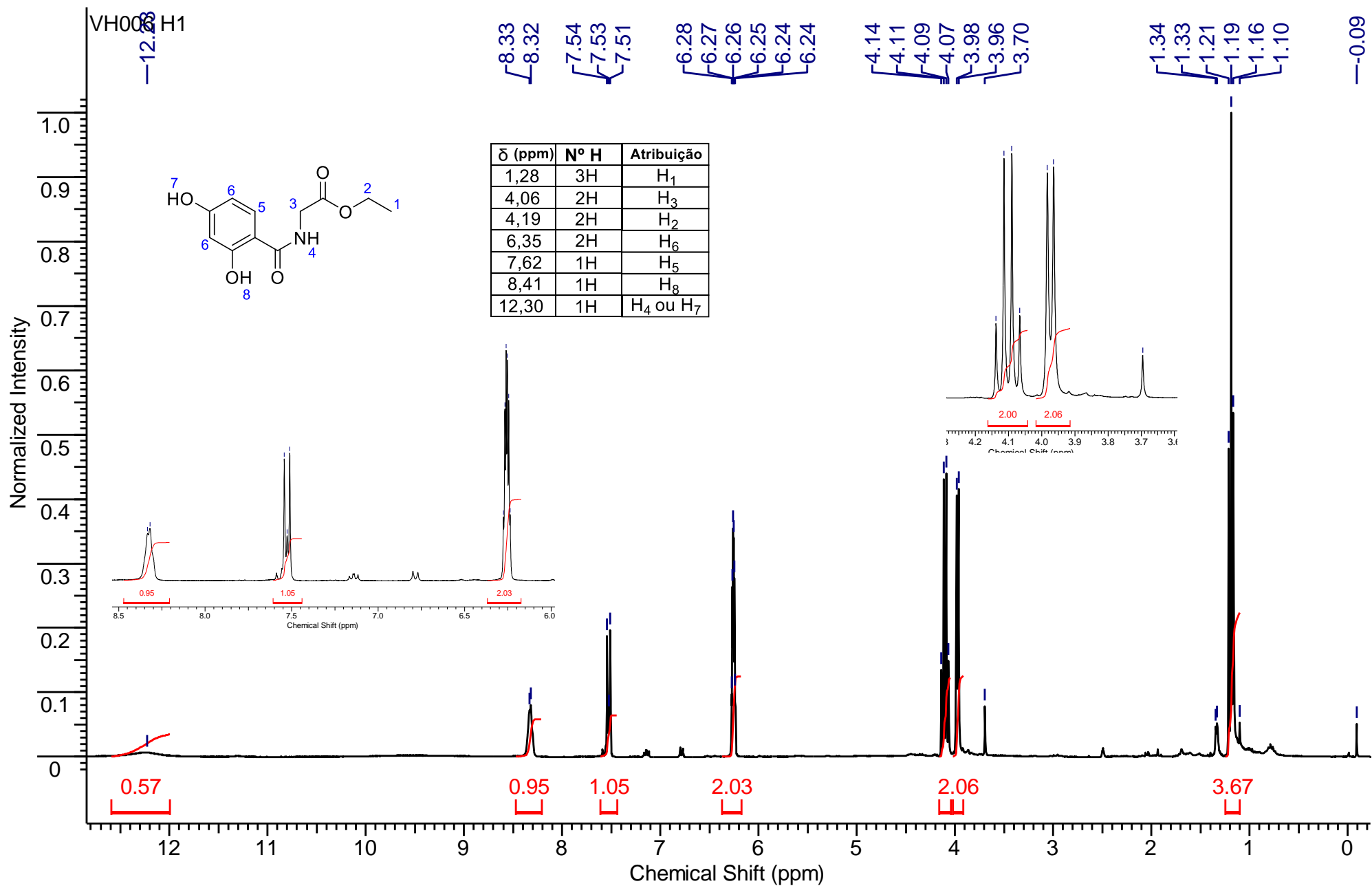


Figura A2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) do Composto 18a

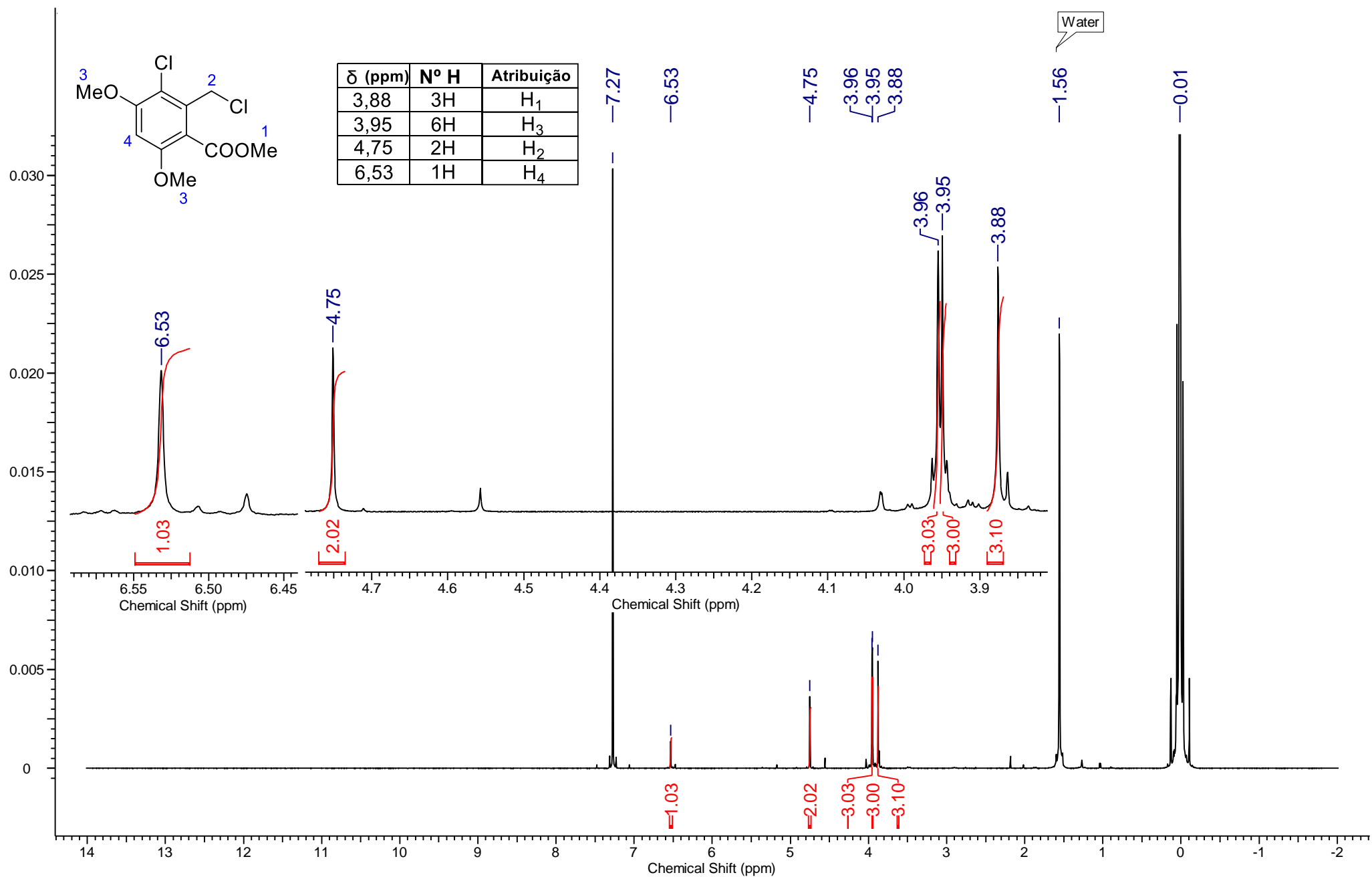


Figura A3. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do Composto 24a

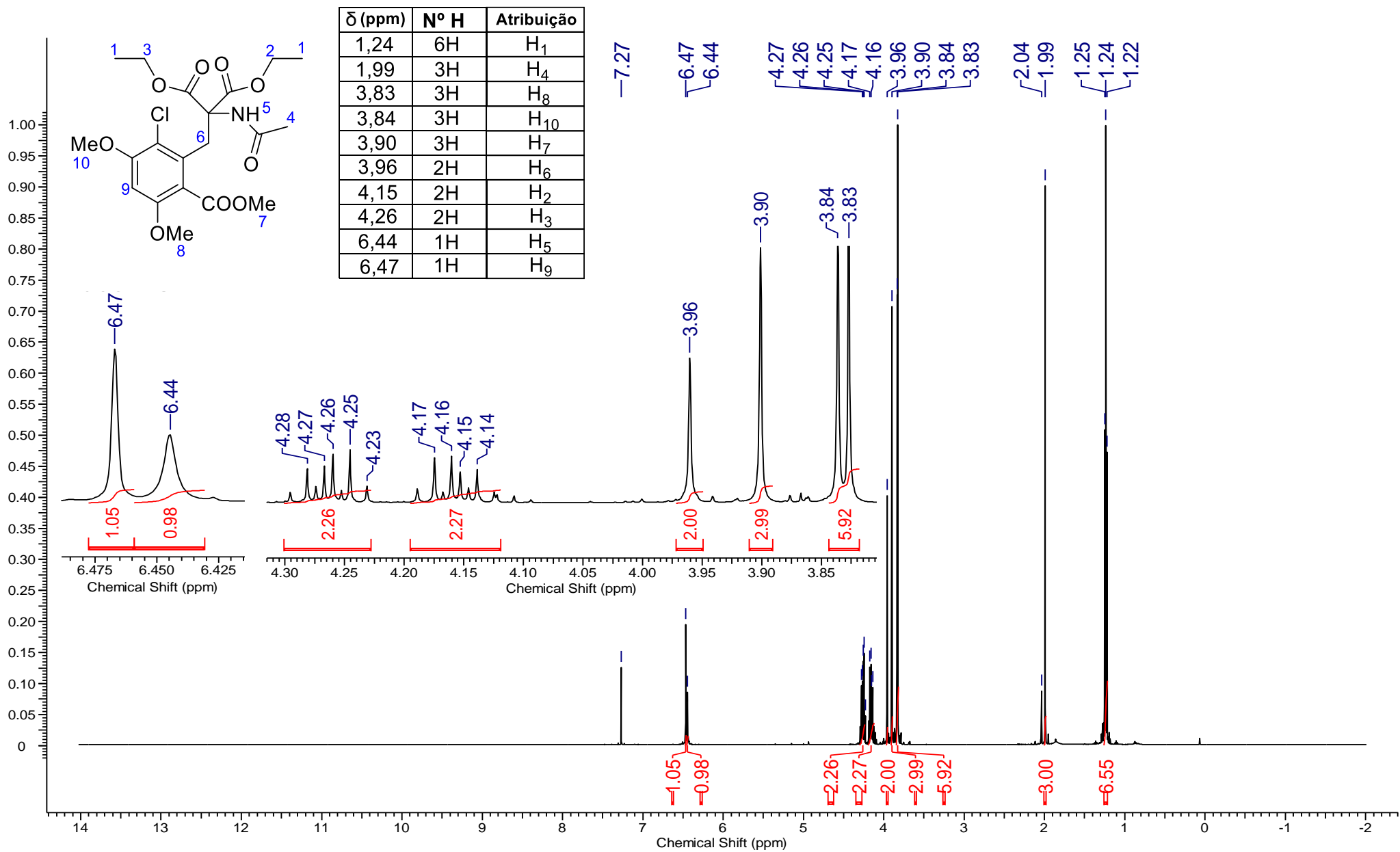


Figura A4. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) do Composto 25

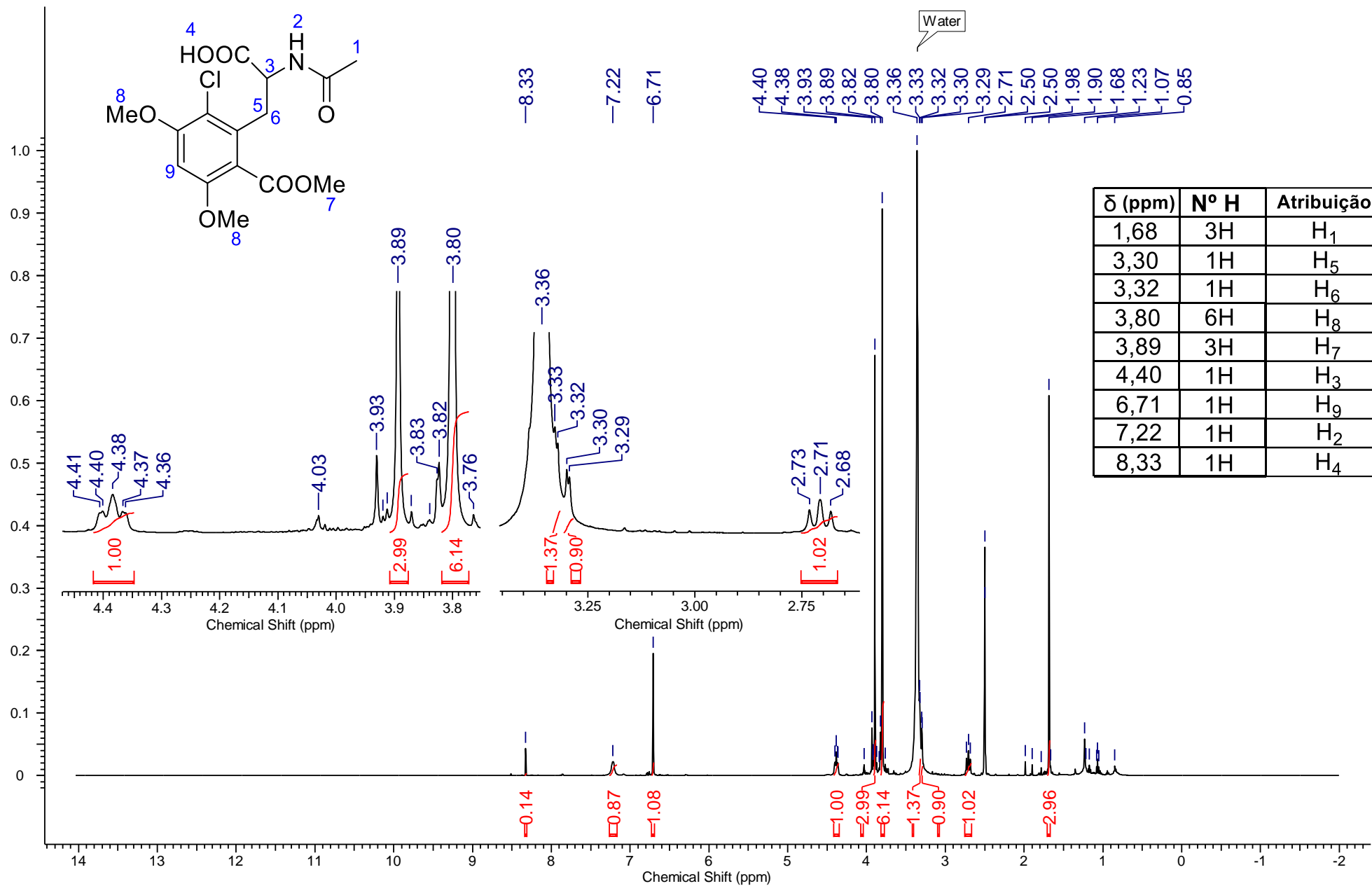


Figura A5. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) do Composto 26