

Síntese de pró- α -Aminoácidos e pró- α -Aminoamidas:

Ensaio de Reduções Diastereoespecíficas

Carlos Eduardo S J Marques

Orientador: Octavio A C Antunes

Tese apresentada como um dos
requisitos para a obtenção do grau de
Mestre em Ciências junto ao
Departamento de Química Orgânica do
Instituto de Química da Universidade
Federal do Rio de Janeiro

A todos os companheiros do NPPN/UFRJ, IQ/UFRJ, IQ/UFF, EQ/UFRJ e FIOCRUZ, pelas mais diversas razões.

Aos meus amigos Alessandro “Xérox”, Daniel e Fernando pelos anos de convívio na faculdade.

A Flavio Roberto “Betão”, Alexandre “Cuba”, Little John Castillo e aos demais amigos de infância pelo convívio todo este tempo.

A Bia e Ana Claudia, por eu saber o que são irmãos de verdade.

A Julius Rocha e Onerom Paraense que se juntaram à família.

A Carolina, Rodrigo e Livia, até então, e Luísa e Maurício depois, por tudo que me ensinaram.

A meus avós pelos pais que me deram.

A Rosalvo Jovino Marques e Lucy Maria por olharem por mim onde estiverem.

“...é preciso amar as pessoas como se não houvesse amanhã, porque se você parar pra pensar, na verdade não há...”

R. Russo

SUMÁRIO

	pág.
I – Introdução	
I.1 – Quiralidade	01
I.2 – Síntese de Substâncias Enantiomericamente Puras	02
I.2.1 – “Quirons”	03
I.2.2 – Auxiliares Quirais	06
I.2.3 – Catálise Assimétrica	07
I.2.4 – Blocos de Construção Quirais (“Chiral Building Blocks”)	14
I.3 – Aminoácidos e Derivados	16
II – Objetivo	20
III – Estratégia	21
IV – Resultados e Discussão	23
IV.1 – Resultados e Tabelas de Espectros	23
IV.1.1 - N-acetil- e N-benzoilglicina	23
IV.1.2 – Azalactonas	23
IV.1.3 - Ácidos α -acetamidocinâmicos	25
IV.1.4 - N–alquil- α -acetamidocinamamidas	26
IV.1.5 - Produtos de Redução	27
IV.1.5.1 – Aminas	27
IV.1.5.2 – Ácidos	29
IV.2 – Determinação da Geometria do Intermediário	29
V – Conclusão e Perspectivas	30
VI – Parte Experimental	35
VI.1 – Materiais	35
VI.2 – Métodos	35
1) Preparação de N-acetilglicina	35

2) Método geral de preparação de azalactonas a partir de aldeídos aromáticos	35
3) Métodos de obtenção de ácidos α -acetamidocinâmicos	36
3.1) Hidrólise com água/acetona	36
3.2) Hidrólise básica	36
4) Métodos de obtenção de n–alquil- α -acetamidocinamamidas	36
5) Métodos de redução de n–alquil- α -acetamidocinamamidas	37
5.1) NaBH_4 / MCl_n	37
5.2) NaBH_3CN / HCl	37
6) Métodos de redução de ácidos α -acetamidocinâmicos com BF_3 / THF	37
7) Métodos de hidrogenação catalítica heterogênea	38
7.1) PtO_2 , P_{H_2} 0,1atm (a e b)	38
7.2) PtO_2 , P_{H_2} 3atm (a e b)	38
VII – Bibliografia	39
Anexo – Espectros de RMN	40

I – INTRODUÇÃO

I.1 QUIRALIDADE

Quiralidade é uma propriedade de algumas moléculas relacionada às suas estruturas espaciais (tridimensionais). Esta propriedade está ligada à **Simetria** uma vez que, para ser quiral, a molécula não pode admitir nenhum eixo de rotação imprópria, ou seja, não pode performar a operação **S**.

A quiralidade, enquanto propriedade molecular, é reconhecida pela atividade ótica, já que uma molécula quiral desvia o plano da luz polarizada.

O número de isômeros possíveis de uma determinada substância é dado pela fórmula 2^n , onde n é o número de centros quirais e/ou de estereogênicos. Quando dois isômeros óticos são imagens espaciais um do outro eles são chamados de enantiômeros, quando não o são, chamam-se diastereoisômeros. Na natureza, dentre as moléculas orgânicas, apenas um dos isômeros óticos é geralmente encontrado, pois os organismos vivos os produzem desta forma. Isto se deve ao fato de os receptores biológicos, bem como as enzimas, também possuírem quiralidade, reconhecendo ou biossintetizando apenas um dos enantiômeros¹.

Diversas atividades biológicas ou farmacológicas podem ser relacionadas à estrutura, ou às diferenças estruturais entre os isômeros. Um exemplo é o limoneno que, quando com configuração S (**1**), apresenta aroma componente do limão, enquanto que o de configuração R (**2**), aroma de laranja.

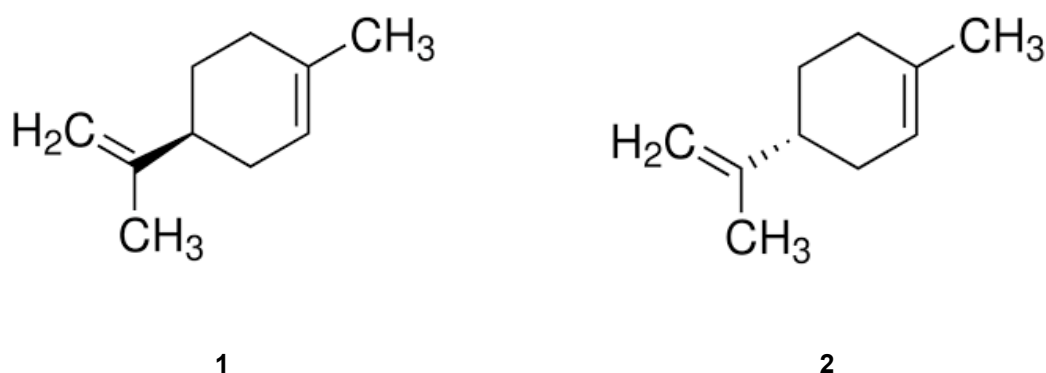


FIGURA I – isômeros do limoneno

Em um par de isômeros óticos, um pode apresentar a atividade terapêutica desejada, sendo chamado eutômero, e o outro uma atividade indesejável ou ser inócuo, o distômero. Em alguns casos o distômero, mesmo que inócuo, pode se ligar aos receptores do eutômero, comprometendo a atividade deste.

O conhecido caso da tragédia ocorrida com a comercialização da Talidomida mostrou que o uso do racemato, que é uma mistura 50:50 dos dois enantiômeros, produziu efeitos teratogênicos² e, embora ambos os enantiômeros (**3** e **4**) possuísem efeito sedativo, somente o isômero S (**4**) produzia o efeito teratogênico³.

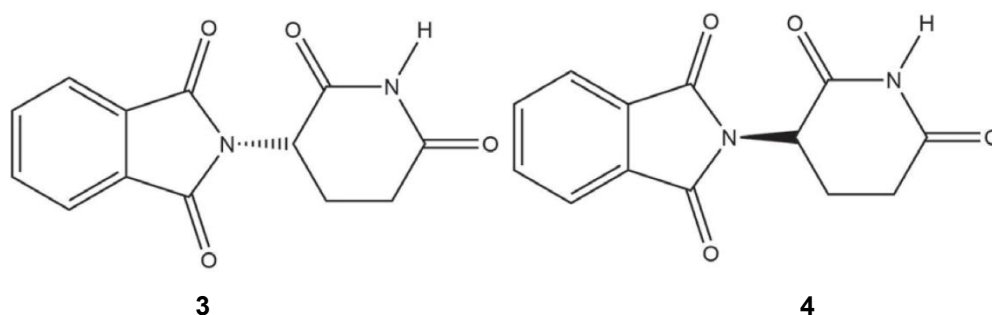


FIGURA II – isômeros da Talidomida

Estudos posteriores mostraram que, mesmo com o uso do enantiômero puro, ocorria uma racemização no organismo dando origem ao racemato e, consequentemente, ao distômero.

Em consequência destes e de outros fatores, a Comunidade Econômica Europeia e os EUA, através de seus órgãos reguladores, têm exigido testes em ambos os isômeros isoladamente, além do racemato, para que só então as substâncias sejam comercializadas⁴.

I.2 – SÍNTESE DE COMPOSTOS ENANTIOMERICAMENTE PUROS

Devido aos fatores acima citados, a demanda por produtos com pureza ótica de 100% (holênicos) ou misturas oticamente enriquecidas (escalêmicas) têm crescido

muito, principalmente a partir da década de 70. Como em certos casos a resolução, método de eleição para a separação de enantiômeros, é trabalhosa e/ou economicamente inviável, os processos sintéticos têm caminhado para o desenvolvimento de produtos holêmicos ou escalêmicos altamente enriquecidos. Os processos onde se transformam centros pró-quirais em centros quirais são conhecidos como processos de síntese enantioespecífica. Por outro lado, quando a molécula já possui centros quirais e estes induzem a quiralidade na formação de novos centros, estes processos são chamados diastereoespecíficos. Há ainda a possibilidade de obtenção de produtos quirais em que a quiralidade é transferida intramolecularmente, isto é, apenas por centros quirais já existentes, sem o uso de reagentes quirais, sendo esta metodologia baseada seja no uso de blocos quirais de construção pertencentes ao já existente “pool” quiral, seja no chamado “chiron approach” (ataque via quirons).

Dada a importância de processos de introdução ou manipulação de quiralidade algumas revistas foram criadas especificamente neste assunto, como *Tetrahedron: Asymmetry*, *Chirality* e *Enantiomer*.

Para se manipular um centro pró-quiral é necessário se entender como funciona a introdução de quiralidade. Um centro pro-quiral possui geralmente um carbono sp^2 (olefina, carbonila), que é transformado em sp^3 . O reagente se aproxima por uma das duas faces deste plano para haver a reação sendo, destarte, o segredo da manipulação o modo como se dá a distinção entre as suas duas faces. Esta distinção depende de alguns fatores como a quelação interna, efeitos estéricos ou estereoeletrônicos, que são explorados de acordo com as necessidades específicas de cada tipo de reação ou de cada produto-alvo de uma síntese.

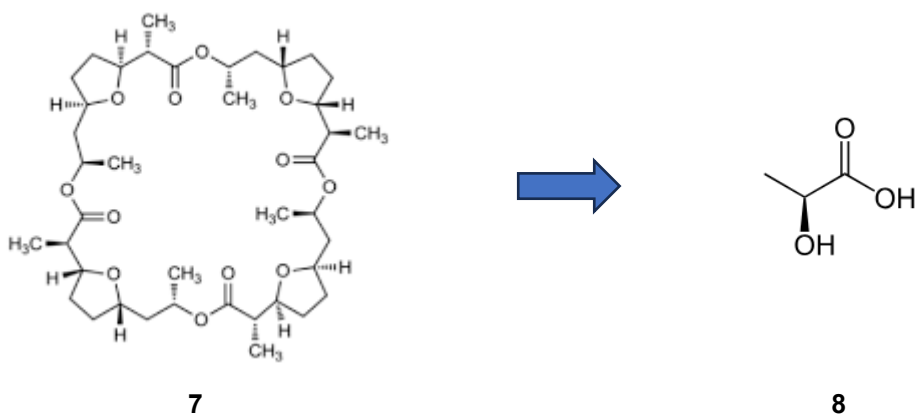
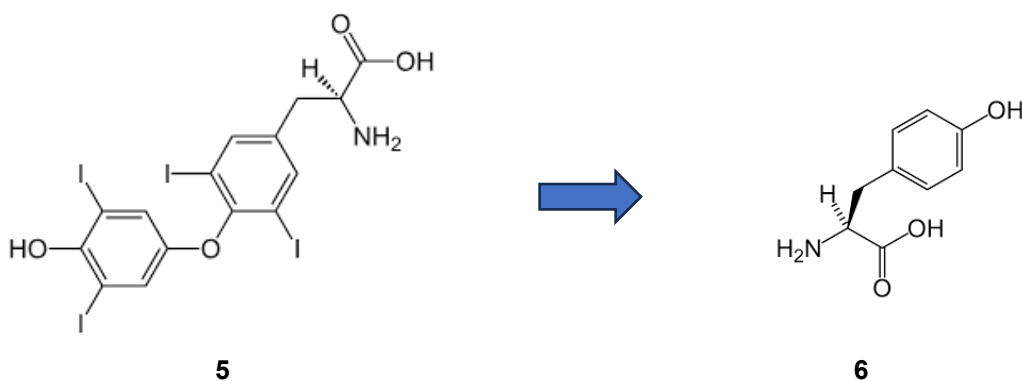
As metodologias utilizadas em síntese de compostos enantiomericamente puros se baseiam na utilização de “quirons”, de blocos de construção quirais (“chiral building blocks”), de auxiliares quirais ou via catálise assimétrica.

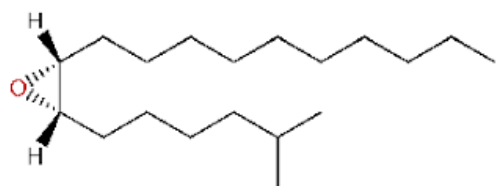
1.2.1 – “QUIRONS”

“Quirons” são derivados de moldes quirais, capazes de originar substâncias quirais (os Alvos). Por sua vez, estes moldes derivam de produtos naturais

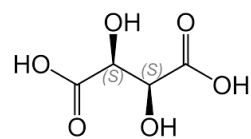
abundantes. Assim, a “inteligência” molecular, em termos de estereoquímica e grupos funcionais, bem como o próprio “esqueleto” contido no substrato, são utilizados na conversão do produto, sendo o *design* sintético baseado em cuidadosa análise retro-sintética.

Várias classes de substâncias são utilizadas como quirons, entre elas estão os aminoácidos, como na obtenção da S-tiroxina (**5**) a partir da S-tirosina (**6**)⁵; hidroxiácidos, como na obtenção da nonactina (**7**) a partir do S-ácido láctico (**8**)⁶ e da “disparlure” (**9**) a partir do ácido S,S tartárico(**10**)⁷; terpenos, como na obtenção da picrotoxina (**11**) a partir da (-)-carvona (**12**)⁸; e carboidratos, como na obtenção da anisomicina (**13**) e da biotina (**14**) a partir da d-glicose (**15**)^{9,10}.

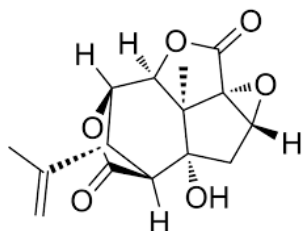




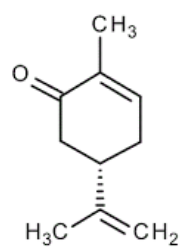
9



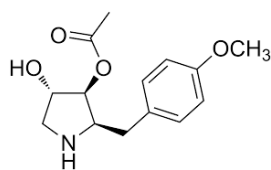
10



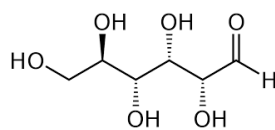
11



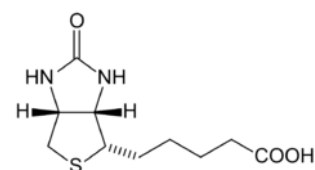
12



13



15



14

ESQUEMA I – uso de quirons em síntese

I.2.2 – AUXILIARES QUIRAIS

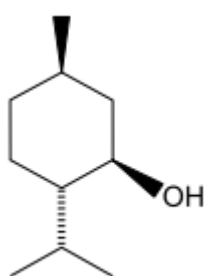
O uso de auxiliares quirais em síntese assimétrica é uma das mais fascinantes metodologias, com inúmeros trabalhos tendo sido publicados neste sentido¹¹⁻¹⁵.

Um auxiliar quiral pode, por exemplo, impedir estericamente uma das faces de um centro pró-quiral, fazendo com que a reação se opere pela face oposta à que está ligado. Esta etapa é fundamental na reação assimétrica, pois é nela que se dá a transferência de quiralidade, razão que justifica o seu uso.

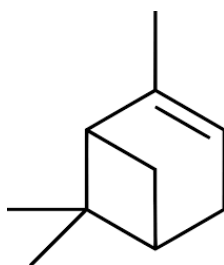
Quando a ligação com o auxiliar quiral é covalente, ela pode (e deve) ser quebrada ao final da reação para a recuperação do auxiliar quiral com sua consequente reutilização. Esta possibilidade de reutilização é limitante quanto ao aproveitamento do processo pela indústria.

Os auxiliares quirais são, portanto, um meio de se chegar a produtos com a configuração desejada. Pode-se agora modelar o auxiliar para determinada reação ou conjunto de reações.

Os auxiliares podem ser obtidos a partir de produtos abundantes na natureza, dada a sua facilidade comercial. Alguns entre os mais importantes são os terpenos, como o (-)-mentol (**16**) e derivados do α -pineno (**17**) e da cânfora (**18**), e derivados de hidroxi- e aminoácidos, tendo estes últimos merecido destaque na literatura¹.



16



17



18

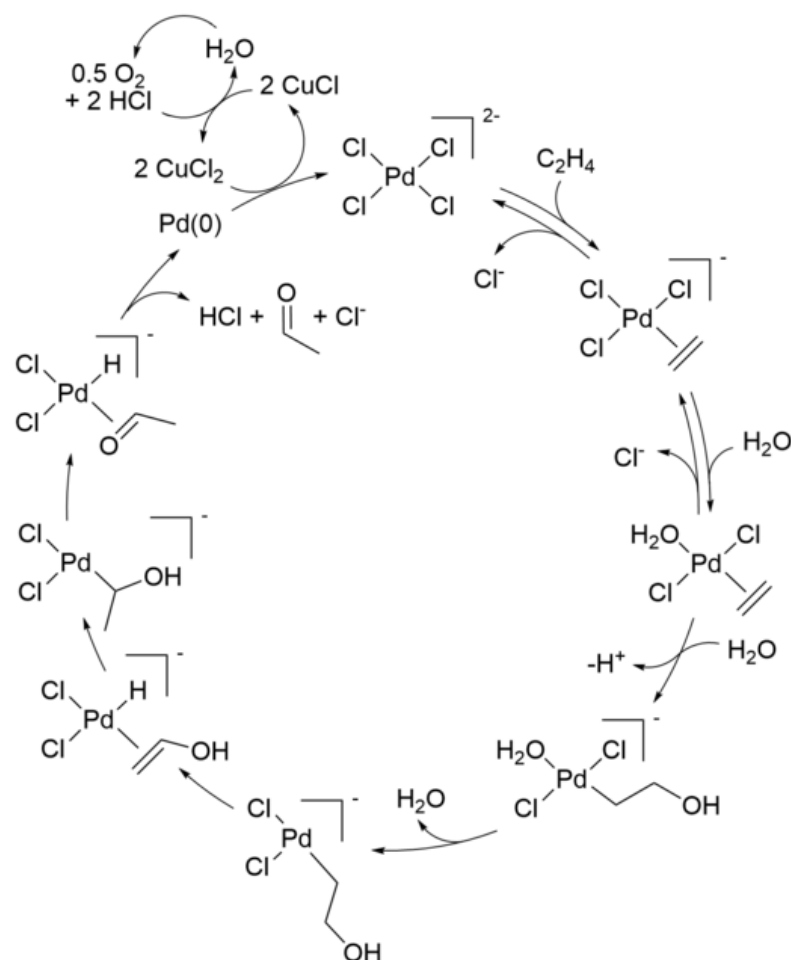
FIGURA III – auxiliares e precursores de auxiliares quirais

I.2.3 – CATÁLISE ASSIMÉTRICA

A catálise assimétrica tem se mostrado um processo bastante atrativo em síntese orgânica, em resumo, é um processo em que a transferência de quiralidade se dá através de um complexo de um metal com ligantes quirais.

A grosso modo há duas subdivisões na catálise, a heterogênea e a homogênea. Na catálise heterogênea se faz passar um gás ou um líquido ou uma solução do substrato pela superfície de um catalisador sólido, enquanto que na homogênea o catalisador é solúvel no meio.

Sob o ponto de vista da eficiência do processo, a catálise homogênea possui vantagens sobre a heterogênea pelo fato de que, com o catalisador em solução, isto é, solvatado, as energias de ativação de todo o sistema são baixas além de existir uma maior probabilidade de colisões. Como consequência da tridimensionalidade, qualquer informação quiral contida no catalisador homogêneo é passível de ser transferida ao produto, o que tem probabilidade muito menos de acontecer em catálise heterogênea. Adicionalmente, a formação de subprodutos na superfície do catalisador heterogêneo pode diminuir sua atividade. Entretanto, do ponto de vista industrial, o processo heterogêneo parece ser tecnicamente vantajoso pois não existe o problema de isolar o produto do catalisador, o que pode acontecer no processo homogêneo¹⁶. O esquema II mostra o processo Wacker de obtenção do acetaldeído a partir do eteno, que é um processo industrial onde ocorre um verdadeiro ciclo catalítico. Neste processo, as chaves do ciclo são a reoxidação do Pd(0) a Pd(II) e a de Cu(I) a Cu(II), etapas que foram viabilizadas com a presença de excesso de íons cloreto²².



ESQUEMA II: Processo Wacker

O desafio para os pesquisadores em catálise homogênea é o desenho de processos em que a separação do produto final do meio reacional seja alcançada mais facilmente e/ou a otimização da reação para que, após uma análise custo-benefício, a eficiência em termos de especificidade seja suficiente para superar aquelas desvantagens técnicas. Todavia, em termos de quiralidade, praticamente todos os processos baseiam-se em catálise homogênea, exatamente com base no fato que neste tipo de processo as três dimensões estão disponíveis para reconhecimento molecular.

Um dos processos homogêneos mais estudados tem sido o da utilização do catalisador de Wilkinson¹⁷⁻¹⁹ modificado por ligantes quirais^{20,21}. Estes ligantes podem ser obtidos a um custo relativamente baixo, utilizando como materiais de partida produtos quirais abundantes na natureza.

Um cuidado que se deve ter é que, na etapa de indução (transferência de quiralidade), o ligante deve estar ligado ao metal e este complexo coordenado ao substrato, obrigatoriamente. Ainda, o ligante deve proporcionar boa indução (para boa especificidade), não deve comprometer a velocidade da reação e deve ter uma boa frequência de rotação (“turnover”) para que o catalisador possa ser usado por muitas vezes no ciclo, já que os metais utilizados são por vezes muito caros.

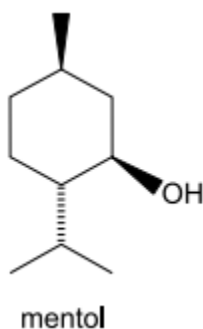
Os ligantes podem ser preparados a partir das mesmas substâncias já citadas anteriormente. Vejamos então alguns exemplos:

a) Terpenos, como o mentol em carbonilação de aziridinas²³ e hidrogenação de derivados do ácido acrílico²⁴; a cânfora, como em ciclopropanação de olefinas²⁵ e reações de Diels-Alder²⁶; o careno (**19**), em alquilboração de aldeídos²⁷ e o pineno, como em redução de cetonas²⁸ e hidroboração de olefinas²⁷;

b) Carboidratos, como o manitol (**20**) em reações de Diels-Alder²⁹ e hidrogenação de enamidas³⁰, a glicose em redução de cetonas³¹ e da galactose (**21**) em adições de Michael³²;

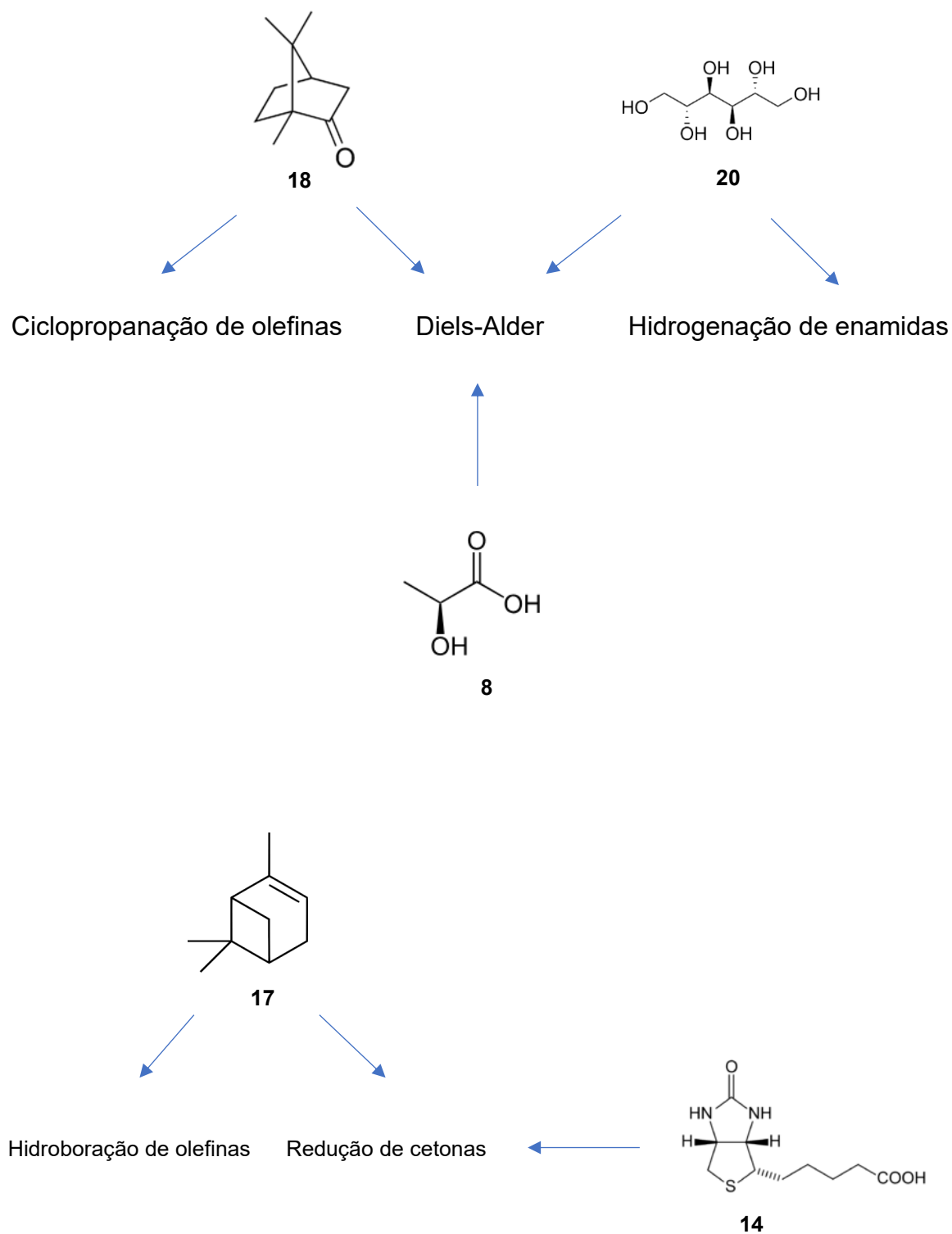
c) Hidroxiácidos, como o ácido tartárico em diidroxilação de olefinas³³ e do ácido láctico em reações de Diels-Alder³⁴ e;

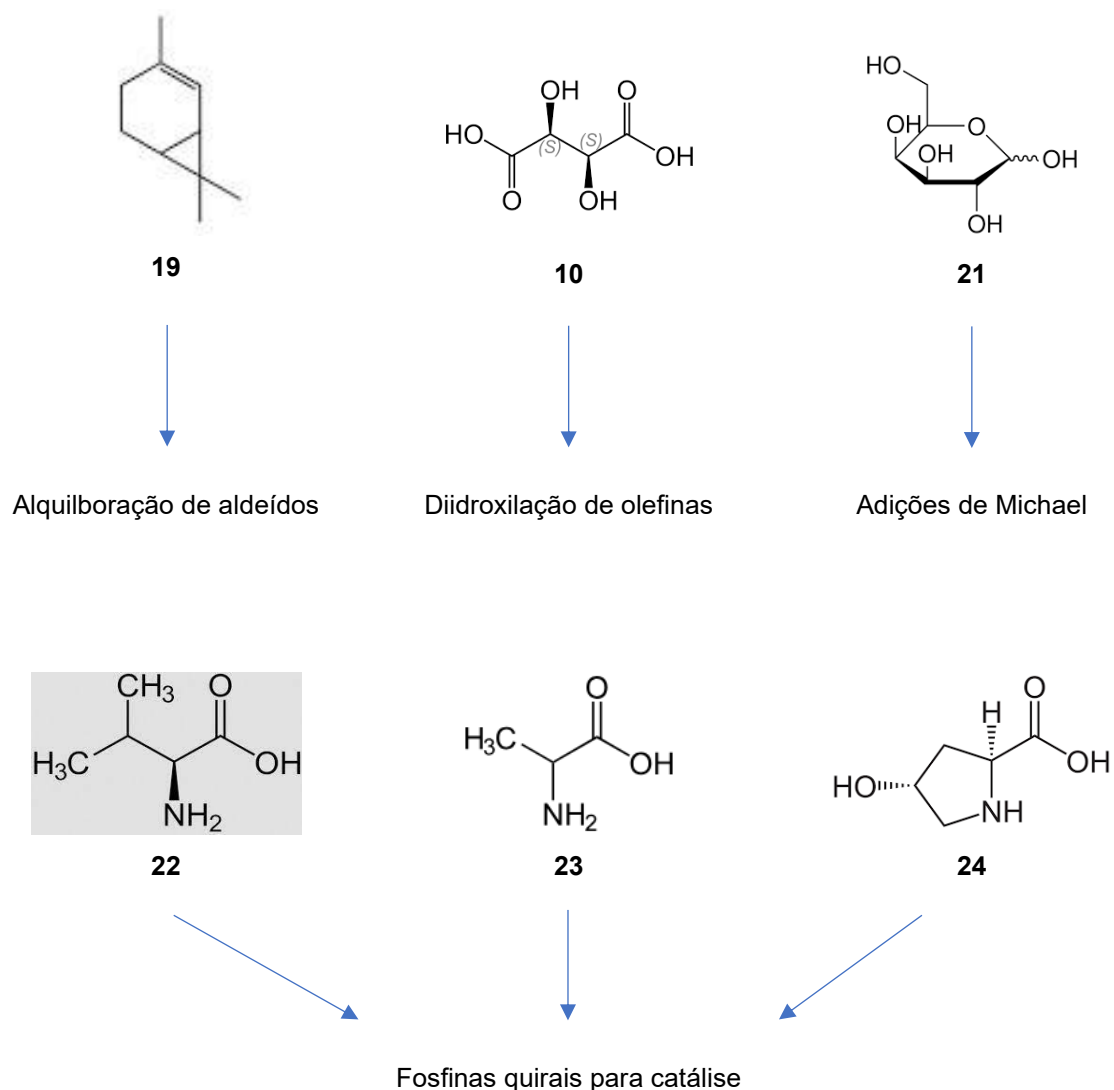
d) Ligantes fosfinas derivadas de valina (**22**)³⁵, alanina (**23**)³⁶ e 4-hidroxiprolina (**24**)³⁷, como em hidrogenações assimétricas, para aminoácidos.



Carboxilação de olefinas

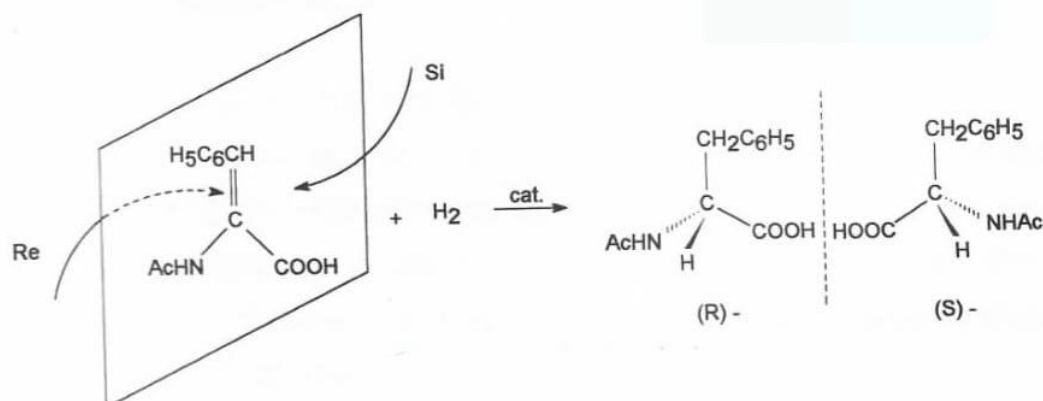
Hidrogenação de derivados do ácido láctico



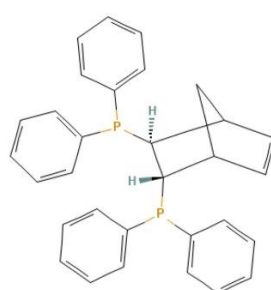


ESQUEMA III – alguns ligantes usados em catálise

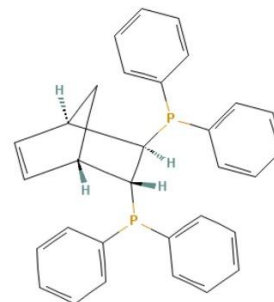
Diversos ligantes quirais têm sido usados em catálise proporcionando e.e. maiores que 95%¹⁵ em diferentes tipos de reação, principalmente em hidrogenações assimétricas de pró-aminoácidos, como o (R,R)-CHIRAPHOS (**25**)³⁸, o PPM (**26**) e o BPPM (**27**)^{37a} (fig. V). Uma grande vantagem é que, quando disponíveis comercialmente nas duas formas enantioméricas, é possível obter-se o produto final com a estereoquímica desejada, ou seja, pode-se controlar a reação em termos de indução. Um exemplo, a hidrogenação do ácido Z- α -acetamidocinâmico com o complexo Rh(I)/(-)-NORPHOS (**28**), dando e.e. de 96% (**R:S** = 2:98), em etanol³⁸. O uso do (+)-NORPHOS (**29**, fig.V), também disponível comercialmente, dá origem ao enantiômero R majoritariamente³⁹. O esquema a seguir mostra a reação acima, genericamente:



Cat – Rh(I)/(-)-Norphos ou (+)-Norphos



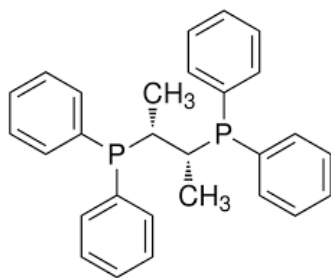
28



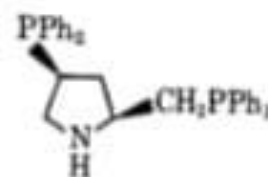
29

ESQUEMA IV – hidrogenação do ácido Z-α-acetamidocinâmico

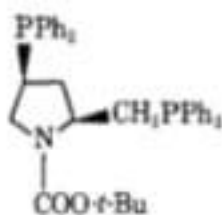
Nota-se que a diferença entre os produtos vem do ataque ao precursor, que pode ser feito pela frente ou por trás do plano estabelecido no esquema IV.



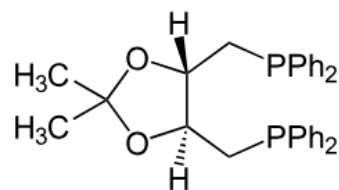
25



26



27

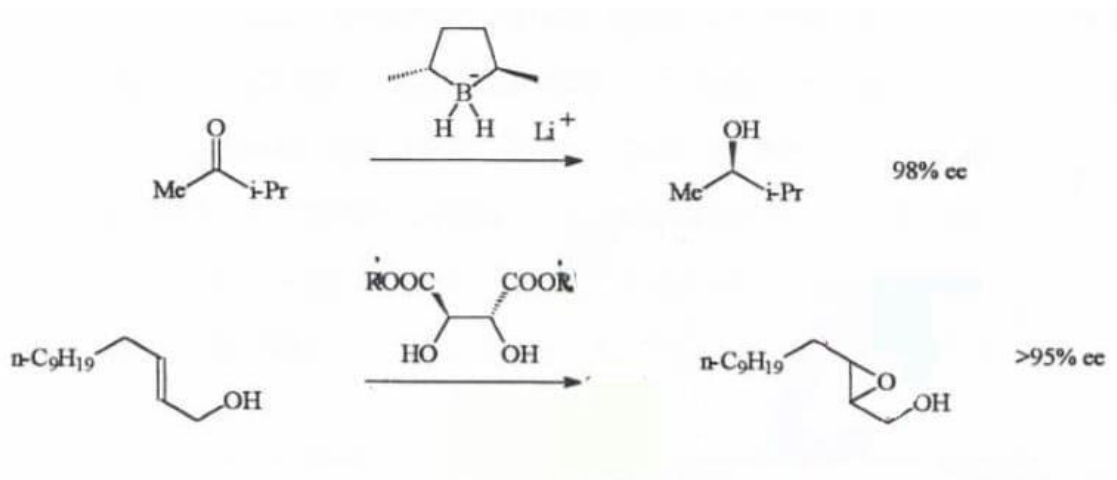


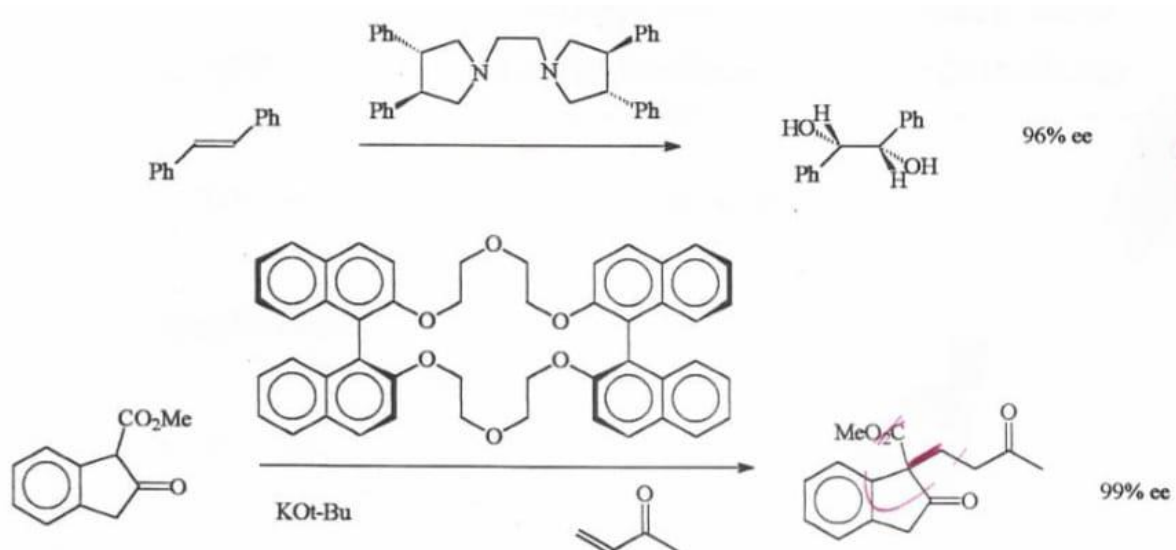
30

FIGURA V – alguns ligantes usados em catálise

Uma enorme variedade de compostos quirais que possuem o eixo de simetria **C₂** têm sido desenvolvidos e utilizados como ligante quirais. Por terem este elemento de simetria estes ligantes possuem grande vantagem visto que, de qualquer forma que eles sejam complexados aos metais, ou seja, mesmo que a ligação M-ligante sofra rotação de 180°, dar-se-á origem ao mesmo complexo.

A introdução do ligante quiral DIOP (**30**) por Kagan e cols.²⁰ tem uma importância fundamental hoje em dia pois, além de ser historicamente o primeiro ligante quiral com eixo **C₂** a ser utilizado em catálise, representa a entrada nos níveis de indução acima de 90%⁴⁰. A partir deste ponto tem-se assistido a um grande desenvolvimento nesta área, com diversos novos ligantes, mono, bi e polidentados sintetizados, com resultados bastante significativos com relação à indução, conforme o esquema V⁴¹⁻⁴⁴.





ESQUEMA V – alguns ligantes quirais com C_2

I.2.4 – BLOCOS DE CONSTRUÇÃO QUIRAIS (BCQ) ("CHIRAL BUILDING BLOCKS")

O uso de BCQ, atualmente, é uma estratégia extremamente utilizada em síntese de compostos enantiomericamente puros, com resultados cada vez mais expressivos. Esta metodologia se baseia em processos químicos e bioquímicos.

Os processos bioquímicos podem ser muito interessantes sinteticamente pois existem vários tipos de enzimas que podem gerar resultados bastante significativos. Estas enzimas são bastante específicas quanto ao tipo de reação a ser efetuada, conforme o esquema VI⁴⁵, e muitas delas são disponíveis comercialmente. O que pode ser encarado como uma limitação em certos casos é a necessidade do uso de um cofator, uma coenzima.

ENZIMAS	REAÇÕES CATALISADAS	COENZIMAS REQUERIDAS
Oxirredutases	Oxidações / Reduções	+
Transferases	$A - (B) + C = A - C + (B)$	+
Hidrolases	Condensações Hidratações Transesterificações	-
Liases	Adições	-
Isomerases	Isomerizações	-
Ligases	Formação de C-X	+

ESQUEMA VI – enzimas em catálise

Estes processos têm sido aplicados a diversas sínteses totais de produtos bioativos como a enterobactina (**31**)^{46,47}, o (S,S)-metil-epijasmonato (**32**)⁴⁸ e do hidroperóxido de diacil-glicerofosfolina (**33**)⁴⁹ (fig. VI)

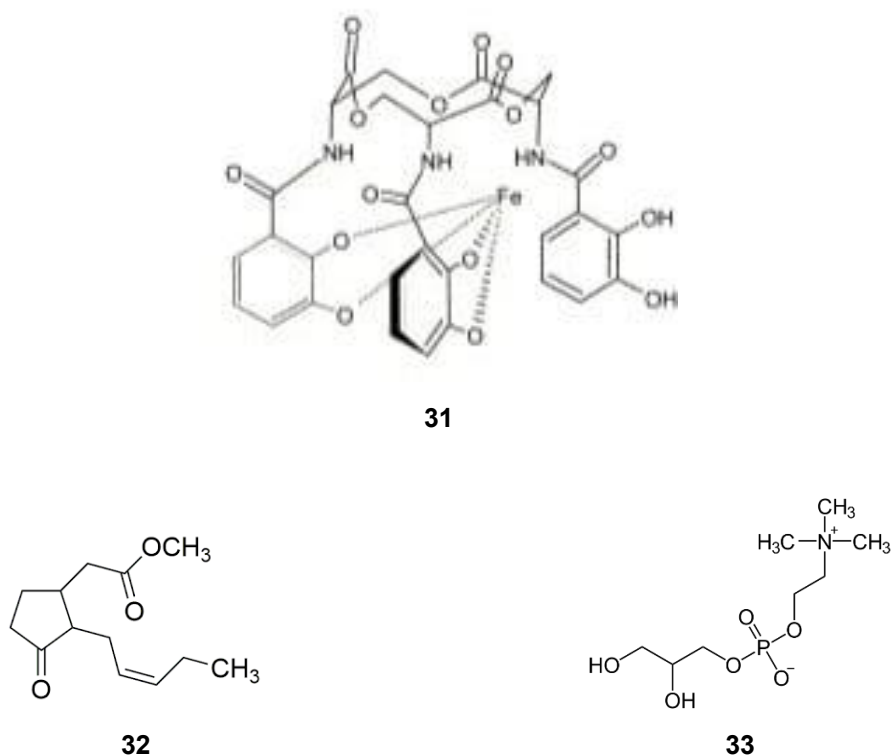


FIGURA VI – produtos bioativos sintetizados

É importante ressaltar que estas metodologias empregadas em síntese de compostos enantiomericamente puros não possuem uma definição muito estabelecida; sempre vai depender do tipo de transformação que a molécula vai sofrer, ou do tipo de uso que ela vai ter. Em suma, uma substância pode ser um “quiron” em uma síntese e ser um BCQ em outra ou, ainda, ser um auxiliar quiral ou formar um complexo metálico para catalisar uma reação. Esta versatilidade de algumas classes de substâncias, como os aminoácidos e derivados, como pode ser observado até aqui, é que despertou o interesse do nosso grupo em realizar este e outros trabalhos focalizando os aminoácidos e seus derivados.

I.3 – AMINOÁCIDOS E DERIVADOS

Os aminoácidos são essenciais à vida. Eles são a unidade estrutural das proteínas, que participam do controle das atividades químicas das células. A sequência destas subunidades faz com que as proteínas sejam capazes de realizar funções altamente específicas. Em um organismo complexo, há pelo menos vários milhares de proteínas diferentes, cada qual com sua função especial e natureza química única.

O Homem só é capaz de sintetizar uma pequena quantidade de aminoácidos necessários e, portanto, a maior parte deve ser ingerida.

Os aminoácidos, por esta razão, têm grande demanda pelas indústrias farmacêutica e de alimentos e, como já foi dito anteriormente, os enantiômeros podem ter diferentes atividades. Tomando por exemplo a penicilina, verificou-se que o enantiômero **S** (**34**) pode ser usado como um eficaz antídoto em envenenamentos com ouro e mercúrio⁵⁰, enquanto que o enantiômero **R** (**35**) pode causar atrofia ocular, levando à cegueira⁵¹. Os **S**-enantiômeros da leucina, da fenilalanina e do triptofano (**36**, **37** e **38**) possuem gosto amargo, enquanto que os correspondentes **R** (**39**, **40** e **41**) enantiômeros têm sabor doce (fig. VII).

A maioria dos aminoácidos naturais possuem a configuração **S**, exceto os sulfurados e selenilados que são **R**. Eles têm, entretanto, a mesma configuração absoluta, apenas há inversão na prioridade nos grupos ligados ao centro quiral.

Os aminoácidos e seus derivados, como os aminoálcoois, estão entre as mais versáteis substâncias utilizadas em síntese assimétrica pois, além de disponíveis comercialmente nas duas formas enantioméricas, podem atuar como *quírons*, auxiliares quirais, blocos de construção quirais, além de serem transformados em eficientes ligantes para catálise homogênea.

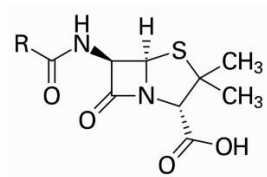
Aminoálcoois opticamente ativos tanto podem ser obtidos a partir de aminoácidos como podem ocorrer naturalmente⁵², são componentes de certos peptídeos e análogos que funcionam como inibidores de certas enzimas, como no caso da renina⁵³, no tratamento da hipertensão, ou podem ser precursores de alguns deles muito importantes atualmente, como inibidores da HIV-protease.

Neste último caso é sabido que a enzima é de extrema importância para o ciclo de replicação do vírus e que a inativação da protease resultou na produção de vírus não infecciosos em culturas de células⁵⁴. Por esta razão a inativação desta enzima se transformou no alvo chave da quimioterapia anti-AIDS⁵⁵⁻⁵⁸.

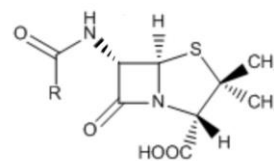
Os dois sub-tipos de vírus, HIV-1 e HIV-2 possuem proteases semelhantes, sendo ambas homodímeros. Na HIV-PR, cada monômero possui aproximadamente 100 resíduos de aminoácidos⁵⁷. O sítio ativo contém dois resíduos do ácido (S)-aspártico e é responsável pela quebra de ligações peptídicas, praticamente sem nenhuma seletividade. Por esta razão, seus inibidores podem ser desenhados a partir de aminoácidos e aminoálcoois quirais⁵⁹ de modo a complexar com o sítio ativo e bloquear reação de hidrólise.

Aminoácidos e aminoálcoois quirais também podem ser utilizados como ligantes quirais em catálise^{60,61} ou ainda dar origem, *in situ*, a reagentes quirais muito utilizados atualmente como as oxaborazolidinas, que catalisam reações de obtenção de álcoois quirais a partir de cetonas⁶²⁻⁶⁵ e também outras reações, como redução de iminas⁶⁶, hidroborações catalisadas por ródio⁶⁷, reações de Diels-Alder⁶⁸⁻⁷¹ e síntese de aminoácidos⁷² (Esq. VII).

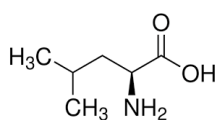
Diaminas, que também podem derivar de aminoácidos, também podem ser usadas para preparar compostos análogos às oxaborazolidinas, as diazaborolidinas, que podem catalisar reduções de cetonas⁷³.



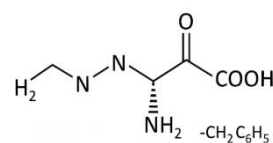
34



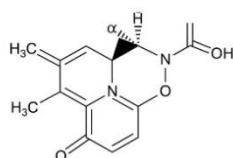
35



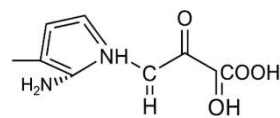
36



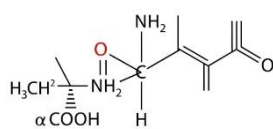
37



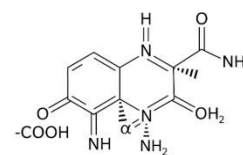
38



39

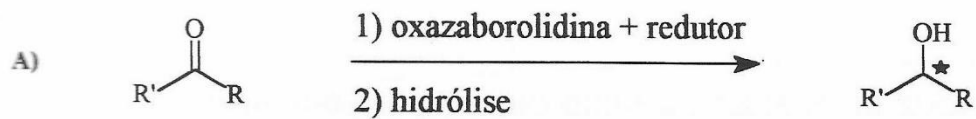


40

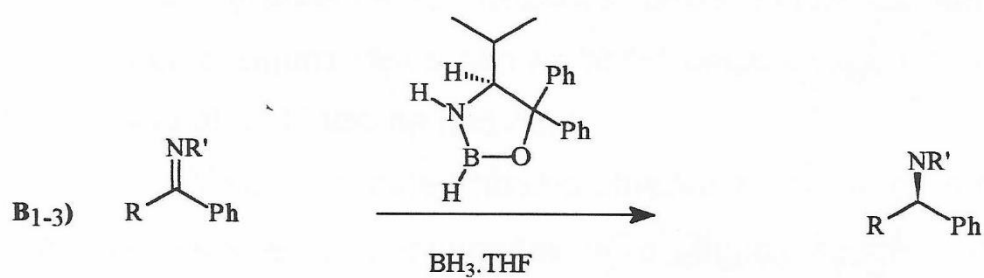


41

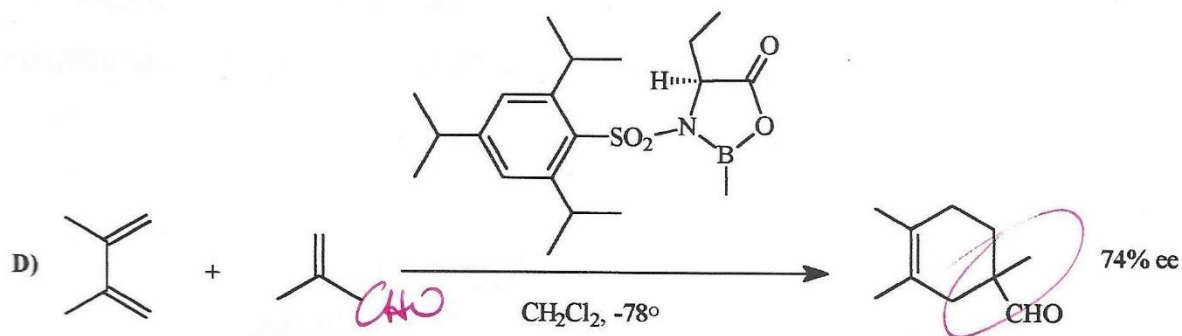
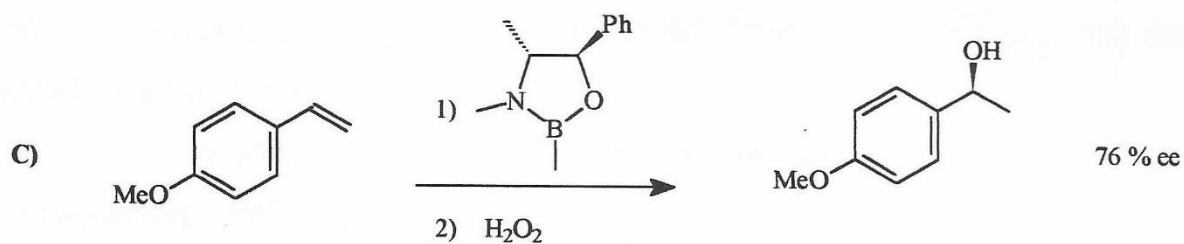
FIGURA VII – aminoácidos



A) Reação genérica de redução de cetonas usando oxazaborolidinas



- 1) R = Et, R' = Ph; ee = 78%
- 2) R = n-C₃H₇, R' = Ph, ee = 88%
- 3) R = Me, R' = n-C₇H₁₃, ee = 52%



ESQ.VII - uso de oxazaborolidinas.

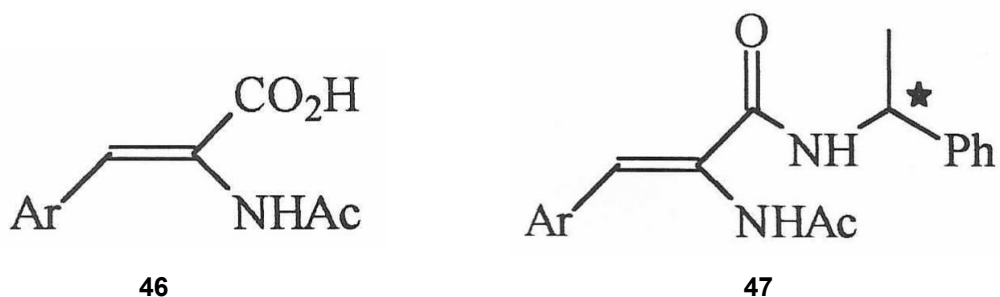
II - OBJETIVO

Os aminoácidos estão entre as classes de substâncias mais versáteis utilizadas em síntese assimétrica. Além disso, são essenciais à vida e grandemente utilizados pelas indústrias farmacêutica e alimentícia com alguns deles sendo matérias primas extremamente baratas dada sua abundância na natureza.

Visto isso, este trabalho objetiva a síntese de precursores de α -aminoácidos e α -aminoamidas e a alguns ensaios de reduções diastereoespecíficas.

Os produtos obtidos, α -aminoácidos e α -aminoamidas, serão utilizados por nosso grupo tanto no desenvolvimento de novos catalisadores (e.g. oxazaborolidinas), como na construção de inibidores da HIV-PR.

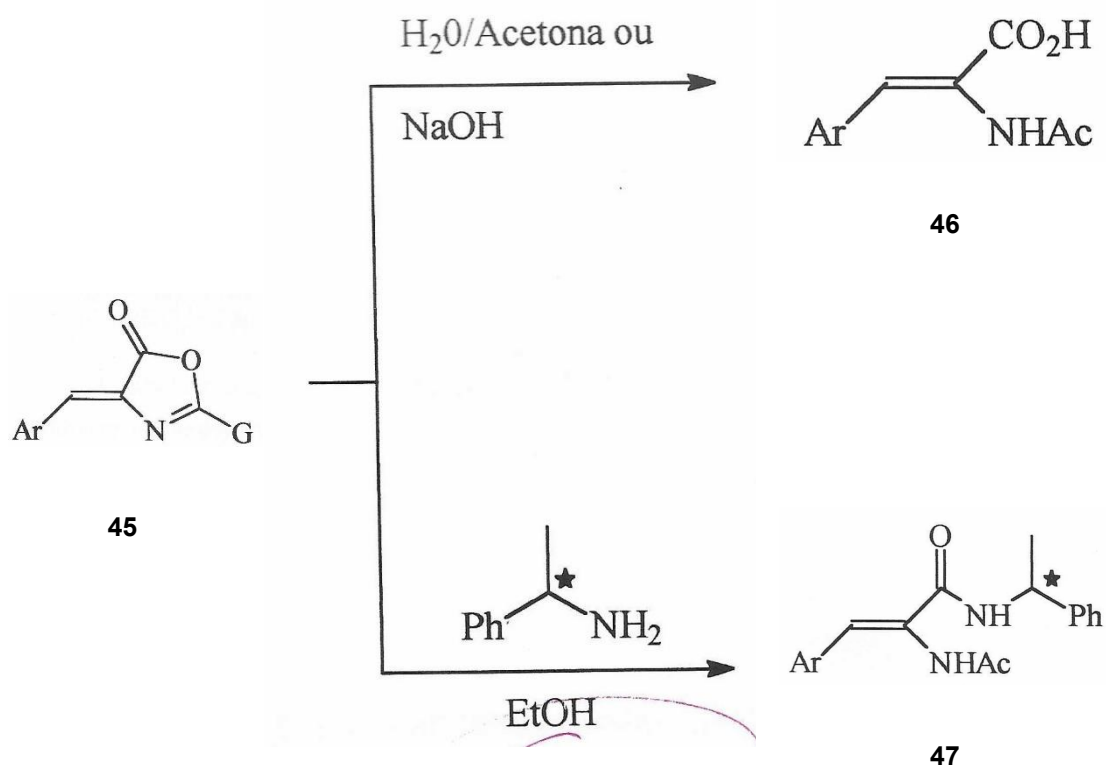
Assim, através da redução catalítica, heterogênea e homogênea, de aminoácidos (**46**) e diamidas (**47**) pró-quirais, poderão ser obtidos os produtos quirais correspondentes. Da redução de **46** pode obter-se aminoácidos e aminoálcoois, enquanto que **47** origina diamidas e diaminas. Também objetiva-se explorar a influência de grupos substituintes do anel aromáticos destas substâncias pró quirais tanto em termos de reatividade frente à redução e e.e. quanto atividade farmacológica posterior.



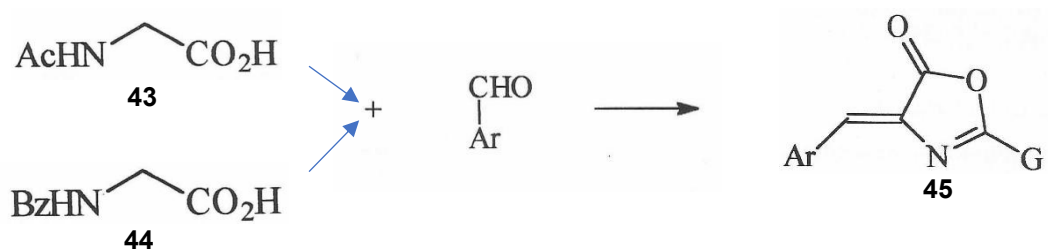
III - ESTRATÉGIA

As reduções heterogêneas são hidrogenações catalisadas por PtO_2 no caso das diamidas, que são produtos de partida que já contém a quiralidade e, portanto, a transferência se dará intramolecularmente.

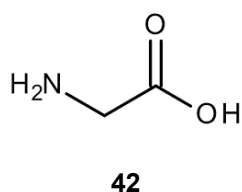
Os substratos das reduções são obtidos partir de um intermediário chave, uma azalactona (**45**). O heterociclo deste intermediário será hidrolisado, com água ou hidróxido de sódio, ou sofre aminólise, com metilbenzilaminas, para dar origem ao pró-aminoácido ou a diamidas, respectivamente. O processo de aminólise será testado com outras aminas não quirais, para se obter diamidas não quirais, para se testar a sua reatividade frente a reduções. Serão testadas algumas aminas secundárias ou aromáticas.



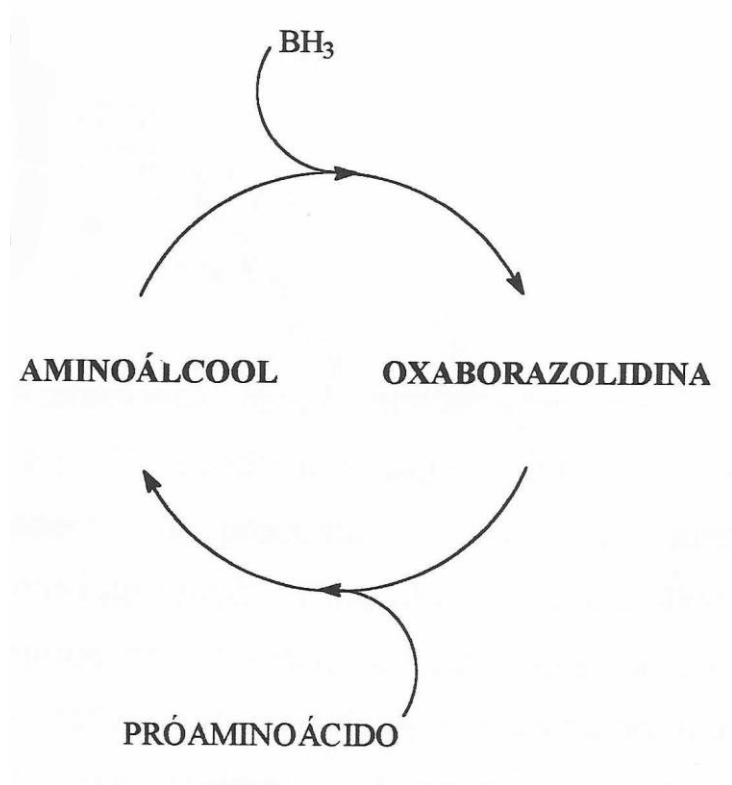
O intermediário chave será obtido através da condensação da N-acetilglicina e da N-benzoilglicina com aldeídos aromáticos, reação conhecida como Síntese de Erlenmeyer. É nesta etapa que se escolhe os grupamentos substituintes do anel aromático dos produtos. Esta escolha se dá a partir de efeitos conhecidos destes grupos, de aumento ou diminuição da estabilidade de cargas na molécula. Outro fator na escolha dos aldeídos é, obviamente, a disponibilidade comercial.



Por sua vez, a N-acetilglicina e a N-benzoilglicina são as formas protegidas em seu grupo amino da glicina (**42**), material de partida muito barato e abundante no mercado nacional.



Os produtos destas reações são ligantes quirais em potencial e poderão ser utilizados em catálise, fechando um ciclo semelhante a ao da figura a seguir:

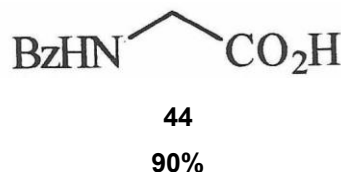
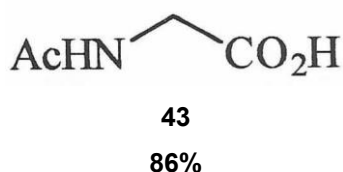


IV – RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV.1 – RESULTADOS E TABELAS DE ESPECTROS

IV.1.1 – N-acetil e N benzoilglicina

Os compostos foram obtidos com rendimento de 86% e 90% respectivamente e os sinais de seu espectro de RMN H^1 são mostrados na tabela abaixo:



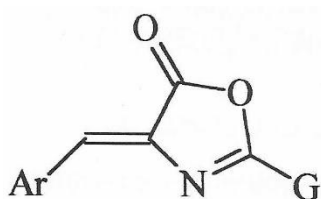
RMN H^1 (dmso, d_6);

43: 12,52(s); 8,27(t); 3,81(d); 1,93(s).

44: 12,80(s); 8,97(t); 7,95(d); 7,70-7,55(m); 4,04(d).

IV.1.2 – Azalactonas;

As azalactonas foram obtidas segundo o procedimento descrito na literatura⁷⁴, sendo que para aldeídos diferentes daquele relatado (benzaldeído), o processo foi otimizado observando-se as condições de tempo de reação. Para aldeídos substituídos em seu anel aromático por grupos retiradores de elétrons, que tornam o carbono da carbonila mais eletrofílico, o tempo de reação foi menor que o utilizado no processo original, conseguindo-se também um rendimento superior àquele. Para este composto o tempo de reação semelhante ao original causou diminuição do rendimento. Quando o grupo substituinte apresenta grupos doadores de elétrons aumentando a eletrofilicidade do carbono da carbonila, foi necessário um tempo de reação duas vezes maior que o original para se obter o rendimento máximo, que nem assim chegou ao valor relatado na literatura, como pode ser observado na tabela que segue:



45

G = Me ou Ph

Ar = 3R4RC₆H₃

a – R = R' = H
 b – R = H, R' = NO₂
 c – R, R' = OCH₂O
 d – Ar = 1-naftil
 e – R = H; R' = Cl
 f – R = R' = OMe

Espectro	Composto	G	Rend. (%)	Tempo (h)
1	a	Me	70	1
2	b	Me	91	0,5
3	c	Me	52	2
4	d	Me	80	2
5	e	Me	80	1
6	f	Me	30	2
7	a	Ph	80	1
8	b	Ph	95	0,5
9	c	Ph	90	2

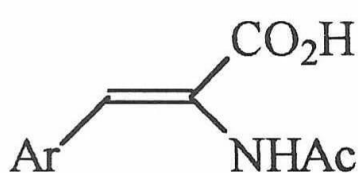
Os sinais dos espectros de RMN H¹ destas substâncias são mostrados na tabela a seguir:

- 45:
- 1) 8,07(m); 7,45-7,42(m); **7,14(s)**; 2,40(s)
 - 2) 8,07(m); 7,45(d); **7,12(s)**; 2,38(s)
 - 3) 8,91(m); 7,39(dd); **7,04(s)**; 6,86(d); 6,03(s); 2,38(s)
 - 4) 8,4(d); 8,2-7,8(m); 7,65-7,45(m); 2,2(s)
 - 5) 7,73(d); 7,50(d); **7,28(s)**; 2,09(s)
 - 6) 7,35(s); 7,22(d); **7,18(s)**; 7,0(d); 3,8(s); 2,0(s)
 - 7) 8,45-8,35(m); 8,25(d); 7,75-7,45(m);
 - 8) 8,40(d); 8,15(d); 7,80-7,45(m); **7,30(s)**;
 - 9) 8,25(d); 8,20(d); 8,15(d); 8,0-7,85(m); 7,70-7,40(m); **7,14(s)**;

A tabela mostra em negrito, também, apenas um sinal referente ao deslocamento químico do próton vinílico, indicando que apenas um dos isômeros geométricos (**E** ou **Z**) foi formado em cada caso. Nas entradas 7 e 9 não foi possível a identificação do próton vinílico por causa da complexidade de sinais encontrados nesta região.

IV.1.3 – ácidos α -acetamidocinâmicos

Para ácidos α -acetamidocinâmicos, foram utilizados processos descritos na literatura, onde a otimização desta etapa foi conseguida em uma hidrólise com uma solução de NaOH, seguida de acidificação com HCl, com exceção dos compostos hidroxilados. Os rendimentos obtidos foram compatíveis com os descritos⁷⁴, como mostra a tabela a seguir.



46

Ar = 3R4R'C₆H₃

- a – R = R' = H
- b – R = H, R' = NO₂
- c – R, R' = OCH₂O
- d – Ar = 1-naftil
- e – R' = Cl
- f – R = R' = OMe

Espectro	Composto	Rendimento (%) ^a
1	A	85 (60)
2	B	95 (85)
3	C	75 (50)
4	D	90
5	E	90
6	F	0 (40)

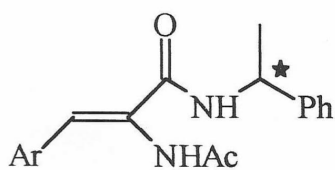
a: entre parênteses método 3.1; fora, método 3.2 (pag. 43)

RMN¹ (dmso, d₆)

- 46**
- 1) 9,50(s); 7,65(d); 7,40(m); **7,20(s)**; 2,0(s)
 - 2) 9,56(s); 8,21(d); 7,79(d); **7,23(s)**; 1,99(s);
 - 3) 9,40(s); 7,25(d); **7,18(s)**; 7,13(dd); 6,95(d); 6,00(s); 2,0(s);
 - 4) 9,38(s); 7,98-7,82(m), 7,70-7,50(m); 1,84(s)
 - 5) 9,37(s); 7,60(d); 7,46(d); **7,19(s)**; 1,97(s)
 - 6) 9,4(s); 7,4(s); 7,35(d); 7,2(s); 7,0(s); 4,2(s); 3,8(s); 2,00(s)

Novamente foram destacados os sinais referentes aos prótons vinílicos, que mostram a formação de apenas um dos isômeros geométricos **E** ou **Z** para cada caso referente ao próton vinílico, pela complexidade dos sinais encontrado nesta região.

IV.1.4 – N-alquil-A-acetamidocinamamidas



47

- 1) R'' = CH₂(Me)Ph (S)
- 2) R'' = CH₂(Me)Ph (R)
- 3) R'' = CH₂(Me)Ph (*rac*)
- 4) R''' = Bn
- 5) NH-R''' = morfoil
- 6) R''' = diisopropil
- 7) R''' = pirrolidil
- 8) R''' = dipropil

- R'' = Me(m) ou Ph(p)
a – R = R' = H
b – R = H, R' = NO₂
c – R, R' = OCH₂O
d – Ar = 1-naftil
e – R = H, R' = Cl
f – o-salicil
g – R = R' = OMe

Espectro	Comp.	Rend. (%)	Espectro	Comp.	Rend. (%)
1	1-m-a	55	13	3-m-b	60
2	1-m-b	60	14	3-m-c	55
3	1-m-c	55	15	4-m-b	65
4	1-m-d	60	16	4-m-d	70
5	1-m-e	60	17	4-p-a	70
6	1-m-f	-----	18	4-p-b	75
7	1-m-g	40	19	4-p-d	75
8	1-p-a	60	20	5-p-a	20
9	1-p-b	65	21	5-p-b	30
10	2-m-b	60	22	6-p-b	-----
11	2-p-b	65	23	8-p-b	-----
12	3-m-a	55			

RMN¹ (dmsO, d₆)

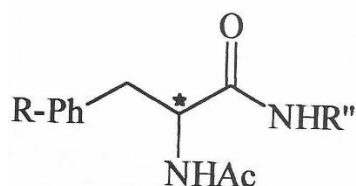
- 47** 1) 9,40(s); 8,38(d); 7,58(d); 7,42-7,20(m); **6,96(s)**; 5,04(p); 2,00(s); 1,42(d).
2) 8,13(s); 7,55-7,32(m); **7,07(s)**; 4,30(q); 1,98(s); 1,46(d).
3) -----
4) 9,05(s); 9,01-7,89(m); 7,85(d); 7,58-7,29(m); 4,28(q); 1,80(s); 1,43(d).
5) 9,00(s); 7,47-7,29(m); **7,06(s)**; 1,937(s); 1,42(d).
6) -----
7) 9,12(s); 7,47-7,26(m); 7,15(d); **7,03(s)**; 4,20(q); 3,748(d); 1,96(s); 1,38(d).
8) 9,95(s); 8,50(d); 8,06-7,86(m); 7,60-7,26(m); **7,18(s)**; 4,20(q); 1,44(d).
9) 8,75(s); 8,25(d); 7,80(d); 7,60-7,24(m); **7,14(s)**; 4,65(q); 1,45(d).
10) 9,3(s); 8,2(d); 7,7-7,4(m); **7,05(s)**; 4,29(q); 1,98(s); 1,46(d).
11) 8,48(s); 8,06(d); 7,80(d); 7,55-7,31(m); **6,83(s)**; 4,71(q); 1,6(d).
12) 9,10(s); 7,5-7,2(m); **7,08(s)**; 4,2(q); 1,95(s); 1,4(d).
13) 9,3(s); 8,2(d); 7,65-7,40(m); **7,12(s)**; 4,4(q); 2,05(s); 1,55(d).
14) -----
15) 9,4(s); 8,2(d); 7,7-7,4(m); **7,1(s)**; 4,1(t); 2,1(s)
16) 9,15(s); 8,04-7,88(m); 7,8(d); 7,60-7,25(m); 4,42(t); 1,86(s); 1,80(d).
17) 9,98(s); 8,72(t); 8,03(d); 7,60-7,47(m); 7,33-7,21(m); 4,33(t)
18) 10,1(s); 8,90(t); 8,22(d); 8,05(d); 7,8(d); 7,6-7,52(m); 7,32(d); **7,27(s)**; 4,41(d).
19) 9,80(s); 8,85(t); 7,83(d); 7,67-7,30(m); **7,20(s)**; 4,45(d).
20) 10,42(s); 7,94(d); 7,60-7,29(m); **6,63(s)**; 3,49(t); 2,65(d).
21) 8,25(t); 7,95(d); 7,63-7,47(m); **6,75(s)**; 3,56(t); 2,50(t);
22) 10,3(s); 8,23(d); 7,88-7,70(m); 7,60-7,49(m); **7,42(s)**; 4,20(q); 1,30(t).
23) 10,2(s); 8,43(d); 8,28(d); 8,18(dd); 8,0-7,88(m); 7,65-7,5(m); **7,4(s)**; 4,20(q); 1,25(t).

Também nestes casos houve a formação de apenas um dos isômeros geométricos **E** ou **Z**, como mostram os sinais referentes aos prótons vinílicos em destaque na tabela acima. Uma discussão será apresentada na seção IV.2, com base nos resultados tanto deste trabalho quanto os descritos na literatura, para se estabelecer a geometria destes produtos intermediários. Também neste caso, nas entradas 4, 15 e 16, não foi possível o assinalamento dos respectivos prótons vinílicos dada a complexidade de sinais encontrados naquelas regiões.

IV.1.5 – Produtos de redução

Estas substâncias foram produzidas através de métodos diferentes, decorrentes tanto da utilização de equipamentos distintos quanto da variação das condições de reação, com os métodos descritos na parte experimental. Os pares de sinais destacados nas tabelas referem-se aos pares de diastereoisômeros obtidos e os excessos diastereoisoméricos, apresentados em tabela, foram calculados mediante integração, quando possível, ou medição das alturas destes sinais.

IV.1.5.1 – Amidas



- R =
- a) H
 - b) 4-NO₂
 - c) 3,4-OCH₂O
 - d) R-Ph = 1-nft
 - e) 4-Cl

- R'' =
- a) CH₂(Me)Ph(**S**)
 - b) CH₂(Me)Ph(*rac*)

Espectro	R	R'	R''	Conv.(%) ^a	e.d.(%)	Método
1	a	a	Me	15	-----	7.1.b
2	a	a	Me	~100	13	7.1.a
3	a	a	Me	~100	13	7.2.b
4	a	b	Me	15	-----	7.1.b
5	b	a	Me	38	-----	7.1.b
6	b	a	Me	~100	60	7.2.a
7	b	b	Me	~100	-----	6
8	b	b	Me	15	-----	7.1.b
9	c	a	Me	~100	28	7.2.a
10	c	b	Me	~100	28	7.2.a
11	d	a	Me	~100	≥95	7.2.a
12	e	a	Me	~100	Nd	7.2.a

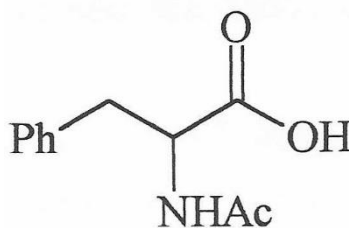
a – conversão determinada pela integração dos sinais de RMN H¹ ou medição das alturas dos sinais

RMN H¹ (dmso = **d**, CD₃OD = **m**)

- d** 1) 7,47-7,19(m); 4,22(q); 3,1(dd); 2,98-2,87(m); **1,96(s)**; **1,2(d)**.
d 2) 7,44-7,24(m); 4,16(q); 3,1(dd); 2,9-2,8(m); **1,92-1,88(d)**; **1,4-12(d)**.
d 3) 7,47-7,28(m); 4,2(q); 3,1(dd); 2,92-2,87(m); **1,79(s)**; **1,3(d)**.
d 4) 7,45-7,24(m); 4,18(q); 3,1(dd); 2,91-2,88(m); **1,76(s)**; **1,2(d)**.
d 5) 7,45-7,28(m); 7,0(d); 6,45(d); 4,06(q); 2,88(dd); 2,71-2,60(m); **1,77(s)**; **1,19(d)**.
d 6) 7,45-7,28(m); 7,0(d); 6,45(d); 4,06(q); 2,88(dd); 2,71-2,60(m); **1,75-7,67(m)**; **1,42-7,12(d)**.
d 7) 8,17(d); 7,37(d); 3,6(dd); 3,3(dd); 3,0-2,7(m); **2,65(q)**; **1,1(t)**.
d 8) 7,44-7,25(m); 6,8(d); 6,4(d); 4,07(q); 2,87(dd); 2,71-2,65(m); **1,76(s)**; **1,22(d)**.
m 9) 7,4-7,18(m); 7,12-6,98(m); 5,95-5,85(d); 4,24(q); 3,02-2,72(m); 1,93-19(s); **1,52(d)**; **1,4(d)**.
m 10) 7,4-7,22(m); 7,06-6,98(m); 6,11-6,0(m); 4,28(q); 2,98-2,62(m); 2,0-1,9(s); **1,52(d)**; **1,4(d)**.
d 11) 8,2(d); 7,86-7,72(m); 7,56-7,35(m); 4,34(q); 3,58(dd); 3,19-3,08(m); **1,71(d)**; **1,10(d)**.
m 12) 8,0(d); 7,4-7,25(m); 4,2(q); 3,0-2,8(m); 1,9(s); **1,39(d)**; **1,22(d)**.

Os resultados mostrados nas entradas 9 e 10 na tabela anterior indicam que quando se utiliza a mistura racêmica das amidas cada enantiômero se comporta individualmente, ou seja, fornecendo um e.d. determinado. Isto significa que quando se usa a amina quiral temos um par de diastereoisômeros predominante **R**(ou **S**)-**S**, acompanhado de seu antípoda ótico **S**(ou **R**)-**S** (sinais em RMN H¹ indistinguíveis), seguindo-se o mesmo e.d. entre os pares.

IV.1.5.2 – Ácidos



Espectro	Conv. (%)	Método
1	~25	5.1.a
2	~50	5.1.b
3	0	7.2.a

RMN H^1 (dmso, d_6)

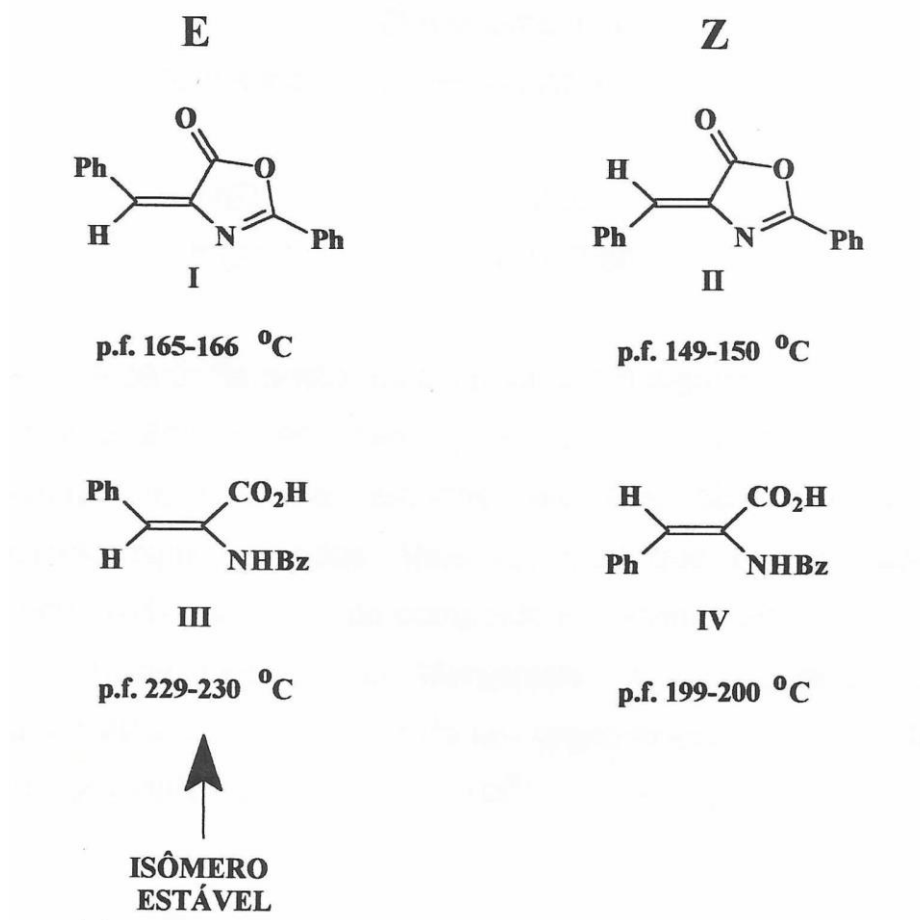
1) 9,59(s); 7,73(d); 7,55-7,3(m); 3,08(dd); 2,93-2,85(m); 1,87(s)

IV.2 – DETERMINAÇÃO DA GEOMETRIA DO INTERMEDIÁRIO

Foi visto nas seções anteriores que tratavam dos resultados que as azalactonas e seus produtos de hidrólise e aminólise, obtidos a partir da Síntese de Erlenmeyer, apresentam apenas um sinal referente aos prótons vinílicos, comprovando que apenas um dos isômeros geométricos **E** ou **Z** foi sintetizado; é importante ressaltar que a determinação de qual dos dois isômeros é o obtido é indispensável para o estudo dos produtos de redução já que os resultados desta etapa são dependentes do isômero utilizado⁷⁵.

Entretanto, quando se vai à literatura para se fazer esta determinação o que se vê são resultados que durante algum tempo foram conflitantes.

Buckles e cols., em 1951⁷⁶, baseando-se apenas na análise dos PFs dos compostos, sugeriu que o isômero mais estável, o obtido na síntese de Erlenmeyer, seria o isômero **E**. Assim sendo, toda a sua “família” teria a mesma configuração já que Carter e Risse, em 1941⁷⁷, mostraram que a hidrólise básica, produzindo os ácidos correspondentes, são feitas com retenção de configuração, conforme a figura a seguir:

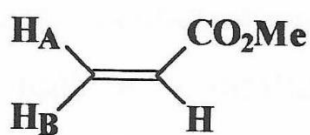


Brocklehurst e cols., em 1968⁷⁸, confirmaram que apenas um dos isômeros era obtido na condensação, pela presença de apenas um sinal (um singlete) referente ao próton vinílico do produto e, baseados nos resultados anteriores, mostraram a diferença de deslocamento químico entre os prótons vinílicos dos isômeros, conforme a tabela que segue, justificando estes valores com base nos efeitos *cis* e *trans* dos grupos carboxila e benzamido ao próton citado.

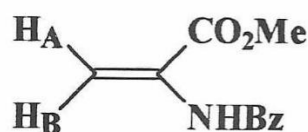
Composto	Deslocamento Químico do próton vinílico (PPM)
I (E)	7,27
II (Z)	7,39-7,68

A partir de então foram publicados alguns trabalhos, como o de Jersey e Zerner, em 1969⁷⁹, em que se fazia várias reações enzimáticas bem como estudos de absorção em ultravioleta empregando aqueles dados. Vale ressaltar que nestes trabalhos o conhecimento da geometria do composto é fundamental.

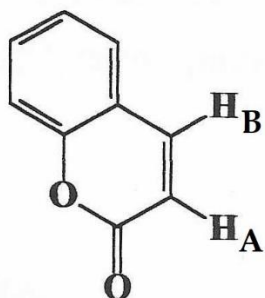
Neste mesmo ano Morgenstem e cols.⁸⁰ pela primeira vez procuraram estabelecer o efeito de um grupo benzamido, isoladamente, sobre prótons vinílicos *cis* e *trans* a ele.



V



VI



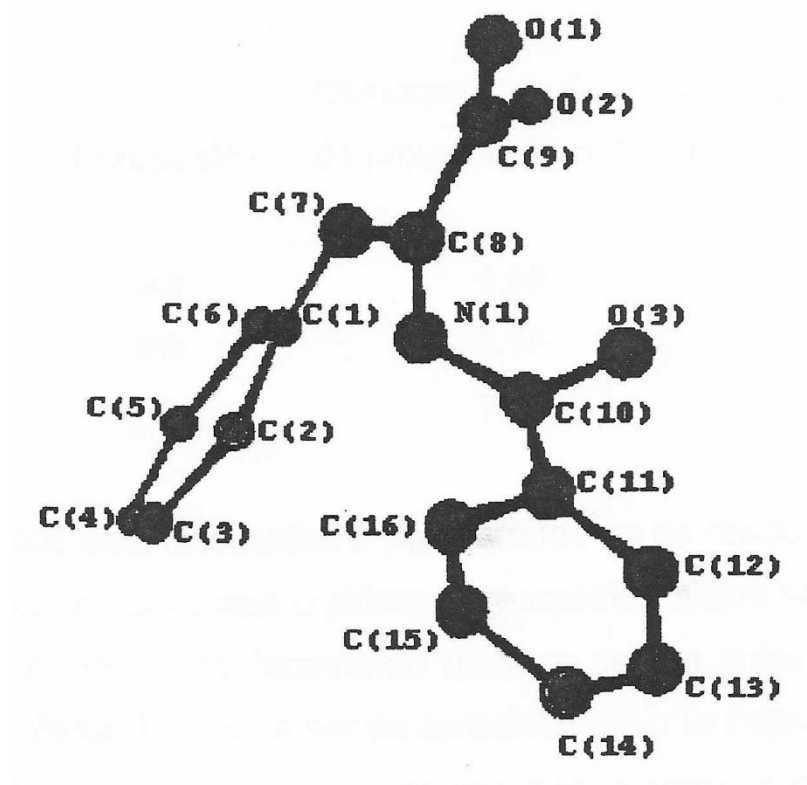
VII



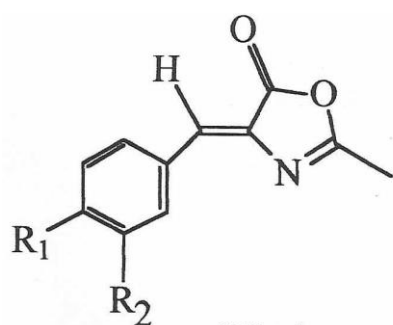
VIII

Composto	Deslocamento Químico do próton vinílico (PPM)
V	6,32 (H _A); 5,82 (H _B)
VI	6,01 (H _A); 6,80 (H _B)
VII	7,80
VIII	8,83

A partir destes resultados vê-se que a introdução de um grupo benzamido na molécula (compostos **V** e **VI**) faz com que H_A tenha deslocamento até menor, enquanto que H_B tem um aumento de aproximadamente 1ppm. Esta contribuição é confirmada em compostos (**VII** e **VIII**) que apresentam apenas uma possibilidade de ter o grupo benzamido *cis* ao próton vinílico (aumento do deslocamento de aproximadamente 1ppm). Não ficou clara, porém, qual a contribuição dos grupos carboxila ou carboxilatos isoladamente. Esta dúvida foi apenas esclarecida definitivamente depois que Brocklehurst e cols., em 1971⁸¹, fizeram a Cristalografia de Raio X do produto da síntese de Erlenmeyer, mostrando que o isômero estável é o **Z**, como pode ser visto a seguir:

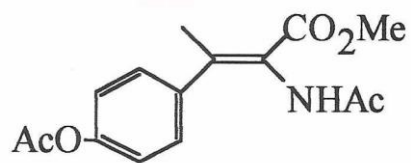


Posteriormente, Glasser e Twaik, em 1976⁸², mostraram que o mesmo tipo de contribuição de um grupo benzamido é observada para o grupo acetamido, segundo figura e tabela a seguir:



IX a,b

- a) $R_1 = \text{OAc}$, $R_2 = \text{H}$
 b) $R_1 = \text{OAc}$, $R_2 = \text{OMe}$



X

Composto	Deslocamento Químico do próton vinílico (PPM)
IXa	6,98
IXb	6,95
X	7,21

Após esta discussão e, comparando-se com os resultados da literatura, fica claro que o isômero geométrico a que se refere este trabalho é o **Z**, pois o deslocamento químico de um próton vinílico do isômero geométrico **E** deveria ser de aproximadamente 8ppm, para todos os casos. Este trabalho também comprova que as reações de hidrólise e aminólise das azalactonas são feitas com retenção de configuração.

V – CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Diversos pró- α -aminoácidos e pró- α -aminoamidas foram obtidos com bom rendimento, tendo sido suas configurações determinadas via RMN H^1 .

Foram efetuados alguns ensaios de reduções diastereoespecíficas, com razoáveis e.d., tendo a redução do derivado 1-naftil com **R** ou **S**-feniletilamina ocorreu com e.d. $\geq 95\%$.

Reduções quirais homogêneas e heterogêneas deverão ser efetuadas nestes substratos pró-quirais.

VI – PARTE EXPERIMENTAL

VI.1 – MATERIAIS

VI.2 – MÉTODOS

1) Preparação de N-acetilglicina⁸³

Em um balão de 200ml uma solução de 15g (0,2mol) de glicina em 48ml de água foi preparada sob ligeiro aquecimento (~10min). Foram adicionados, então, 40ml de anidrido acético e a solução resultante foi agitada sob refluxo. Após 2h a solução foi coletada e posta no congelador. Após uma noite um sólido branco foi filtrado em funil de Büchner e lavado com água gelada. A solução restante foi concentrada até 70ml e novamente posta no congelador. Após nova filtração e lavagem, iguais às anteriores, o sólido branco foi seco em dessecador contendo P_2O_5 e pesou, no total, 19,464g, 86% de rendimento.

2) Método geral de preparação de azalactonas a partir de aldeídos aromáticos⁷⁴

Em um balão de 100ml uma mistura de 30mmol do aldeído aromático, 2,34g (20mmol) de N-acetilglicina, 1,2g (15mmol) de acetato de sódio anidro e 6,0ml (64mmol) de anidrido acético foi ligeiramente aquecida até a completa solubilização, quando então foi agitada sob brando refluxo pelo tempo determinado para cada aldeído. A solução foi então colhida, resfriada até a temperatura ambiente e posta no congelador. Após uma noite foi filtrada em funil de Büchner e o sólido lavado com água gelada em abundância. O sólido, após seco em dessecador contendo P_2O_5 , foi obtido com rendimentos variáveis de acordo com o aldeído utilizado, apresentados na tab. da pág. 24.

3) Métodos de obtenção de ácidos α -acetamidocinâmicos

3.1) Hidrólise com água/acetona

A 6mmol de uma azalactona foram adicionados 10ml de acetona e 4,3ml de água e a solução resultante foi agitada sob refluxo por 4h. a acetona foi então removida no evaporador rotativo e, à solução aquosa, adicionou-se mais 10ml de água e a solução foi fervida por 10 min. Após ser resfriada até a temperatura ambiente a solução foi guardada no congelador por uma noite, filtrada em funil de Büchner e o sólido lavado com água gelada. O produto foi seco em dessecador contendo P_2O_5 .

3.2) Hidrólise básica

A 6mmol de uma azalactona foram adicionados 22ml de uma solução 0,5N de NaOH, sob leve aquecimento e a solução resultante foi acidificada com HCl 6N até haver precipitação, que acabou quando o pH era ~ 2 . O produto foi deixado em repouso até o dia seguinte e então foi filtrado em funil de Büchner e lavado com água gelada. O sólido foi seco em dessecador contendo P_2O_5 .

4) Método de obtenção de N-alkil- α -acetamidocinamamidas⁸⁴

Em um balão de 25ml, a uma solução de 300mg (1,6mmol) de uma azalactona em 5ml de etanol (obtida com leve aquecimento) foram adicionados gota a gota 1,76mmol (1,1 eq) da amina e a solução resultante foi agitada sob refluxo por 20h. o produto foi transferido para um becker com auxílio de etanol e recristalizado neste. Após filtração em funil de Büchner e lavagem com etanol gelado, o produto foi seco ao ar.

5) Métodos de redução de N-alkil- α -acetamidocinamamidas

5.1 - NaBH_4 / MCl_n

Em um balão de 25ml, a uma solução de 0,6mmol do pró-aminoácido e 0,9mmol do cloreto de metal (MCl_n) em 10ml de etanol, previamente agitada por 30min*(a) em atmosfera de N_2 , foram adicionados 1,2mmol de NaBH_4 , verificando-se liberação de H_2 e ligeiro aquecimento, e a solução adquiriu uma coloração mais escura que a original. Após 14h sob agitação à temperatura ambiente foram adicionados 4ml de HCl 4N, quando a solução voltou à coloração anterior e o produto foi extraído em acetato de etila que, após agitação com Na_2SO_4 , foi removido no evaporador rotativo.

* Também foi feito com agitação durante 4h(b)

5.2 - NaBH_3CN / HCl

Em um balão de 25ml uma mistura de 40,6mg (0,64mmol) de NaBH_3CN e 200mg (0,6mmol) da N-(R)-metilbenzil-(4)-nitro- α -acetamidocinamamida foi agitada mecanicamente na presença de alguns cristais de alaranjado de metila em 10ml de etanol enquanto 1ml de HCl 4N foi adicionada gota a gota e a solução, então amarelada, tornou-se avermelhada. Se houvesse necessidade, adicionar-se-ia periodicamente mais HCl para manter esta coloração, mas não foi preciso. Após 1h, 10 ml de água foram adicionados e a solução foi resfriada, porém sem o aparecimento de cristais. O produto foi então extraído em acetato de etila que, após agitação com Na_2SO_4 , foi removido no evaporador rotativo.

6) Método de redução de ácidos- α -acetamidocinâmicos com BH_3 .THF

Em um balão de 125ml de 3 bocas, provido de uma torneira de cromatografia, um condensador e com uma boca septada foram adicionados, sob atmosfera de N_2 e à 0°C , 7,95ml de uma solução 1N do complexo BH_3 .THF a uma solução de 300mg

(1,6mmol) do ácido-4'nitro- α -acetamidocinâmico em 8ml de THF seco, durante 10min, e a solução resultante foi agitada à temperatura ambiente por 4h. foram então adicionados 20ml de ácido acético, com liberação de H_2 , e o produto foi extraído em CH_2Cl_2 , seco com agitação com Na_2SO_4 , e o solvente removido no evaporador rotativo. O pH foi então elevado a ~ 10 com adição de uma solução 1N de NaOH e o produto novamente extraído em CH_2Cl_2 , seco com agitação com Na_2SO_4 e o solvente extraído em evaporador rotativo.

7) Métodos de hidrogenação catalítica heterogênea

7.1) PtO_2 , P_{H_2} 0,1 atm

Em uma aparelhagem de hidrogenação à pressão atmosférica provida de uma coluna d'água de aproximadamente 1,5m, foram adicionados 0,05mmol de PtO_2 a uma solução de 0,5mmol da cinamamida em 25ml de etanol e a mistura foi agitada sob P_{H_2} 0,1atm a T ambiente, após a linha ter sido purgada 3 vezes com H_2 . Ao final de 120h*(7.1.a), a solução foi filtrada e o solvente removido no evaporador rotativo.

* Também foi feito em 24h (7.1.b)

7.2) PtO_2 , P_{H_2} 3 atm

Em um frasco reator de 500ml de um hidrogenador Parr, foram adicionados 0,05mmol de PtO_2 a uma solução de 0,5mmol da cinamamida em 25ml de metanol e a mistura foi agitada sob P_{H_2} 3atm a T ambiente, após a linha ter sido purgada 3 vezes com H_2 . Depois de 9h*(7.2.a) a agitação foi desligada e a mistura ficou sob pressão de H_2 por 15h, quando a agitação foi religada por mais 10h. A solução foi então filtrada e o solvente removido no evaporador rotativo.

* Também foi feito em 4h (7.2.b)

VII - BIBLIOGRAFIA

- 1 - Coppola, G. M. e Schuster, H. F., *Asymmetric synthesis, construction of chiral molecules using amino acids*. John Wiley & Sons, Chichester, 1987, 393 p.
- 2 – Mellin, G. W. e Katzenstein, M., *New Engl. J. Med.* **267**, 1184 (1962).
- 3 – von Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Finkentscher, K. e Köhler, F., *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* **29**, 1640 (1979).
- 4 – FDA. *FDA'S Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs*; FDA: Silver Spring, MD, USA, 1992; Volume 4
- 5 – Chalmers, J., Dickson, G.; Elks, J. e Hems, B., *J. Chem. Soc.* 1949, 3424.
- 6 – Schmidt, U.; Gombos, J.; Haslinger, E. e Zak, H., *Chem. Ber.* **109**, 2628 (1976).
- 7 – Mori, K.; Takigawa, T. e Matsui, M., *Tetrahedron Lett.* 3953 (1976).
- 8 – Corey, E. J. e Pearce, H. L., *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 5831 (1979).
- 9 – Verheyden, J. P. H. *et al*, *Pure Appl. Chem.* **50**, 1363 (1978).
- 10 – Ogawa, T.; Kawana, T. e Matsui, M., *Carbohydr. Res.* **57**, C31 (1977).
- 11 – Evans, D. A.; Metternich, R.; Novack, V. J. e Sheppard, G. S., *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 866 (1990).
- 12 – D'Angelo, J.; Revial, G.; Costa, P. R. R.; Castro, R. N. e Antunes, O. A. C., *Tetrahedron: Asymmetry* **2**, 199 (1992).
- 13 – Oppolzer, W., *Tetrahedron* **43**, 1969 (1987).
- 14 – Kim, B. H. e Curran, D. P., *Tetrahedron* **49**, 293 (1993).
- 15 – Blaser, H. U., *Chem Ber.* **92**, 935 (1992).
- 16 – Osborn J. A., *Endeavour* **26**, 144 (1967).

- 17 – Gillard, R. D.; Osborn J. A. e Wilkinson, G., *J. Chem Soc.* 1965, 1951.
- 18 – Evans, D.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H. e Wilkinson, G., *Nature* **208**, 1203 (1965).
- 19 – Wilkinson, G. *Bull. Soc. Chim. France* 5055 (1968).
- 20 – Kagan, H. B. e Dang, T. P., *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 6429 (1972).
- 21 – Kagan, H. B. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed. Academic Press: New York, 1983, vol.2, pp. 1-39.
- 22 – Douglas, B. McDaniel, D. H. e Alexander, J. J.; *Concept and Models of Inorganic Chemistry*, 2th edition, Ed. Wiley, Singapore, 1983, pp. 470-477.
- 23 – Calet, S.; Urso, F. e Alper, H., *J. Am. Chem. Soc.* **111**, 931 (1989).
- 24 – Morrison, J. D. *et al.*, *ibid.*, **93**, 1301 (1971).
- 25 – Matlin, S. A. *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1984, 1038.
- 26 – Narasaka, K., *Synthesis* 1991, 1.
- 27 – Brown, H. C. e Ramachandran, P. V., *Pure Appl. Chem.* **63**, 307 (1991).
- 28 – Falorni, M.; Lardicci, L.; Rossini, C. e Giacomelli, G., *J. Org. Chem.* **51**, 2030 (1986).
- 29 – Chapuis, C. e Jurczak, J., *Helv. Chim. Acta* **70**, 436 (1987).
- 30 – Yamashita, M.; Naoi, M.; Imoto, H. e Oshikawa, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **62**, 942 (1989).
- 31 – Morrison, J. D. e Mosher, H. S., *Asymmetric Organic Reactions: American Chemical Society*: Washington, DC, 1976, p 214.
- 32 – Alonzo-Lopez, M.; Martin-Lomas, M. e Penades, S. *Tetrahedron Lett.* **27**, 3551 (1986).

- 33 – Tomioka, K., *Synthesis* 1990, 541.
- 34 – Brunner, H. Prester, F., *J Organomet. Chem.* **414**, 401 (1991).
- 35 – Bergstein, W.; Kleemann, A. e Martens, J. *Synthesis* 1981, 76.
- 36 – Kellner, K.; Tzschach, A.; Nagy-Magos, Z. e Marko, L, *J. Organomet. Chem.* **193**, 307 (1980).
- 37 – **a)** Achiwa, K., *J. Am. Chem Soc.* **9**, 8265 (1976). **b)** Baker, G. L.; Fritschel, S. J.; Stille, J. R. e Stille, J. K., *J. Org. Chem.* **46**, 2954 (1981). **c)** Achiwa, K. *Chem. Lett.* 1977,777. **d)** Schmidt, U.; Häusler, J.; Oehler, E. e Poisel, H. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **37**, 251 (1979). **e)** Ojima, I. e Yoda, N., *Tetrahedron Lett.* 1051 (1980).
- 38 – Fryzuk, M.D. e Bosnich, B., *J. Am. Chem Soc.* **99**, 6262 (1977).
- 39 – Bruner, H. e Pieronczyk, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 620 (1979).
- 40 – Whitesell, J. K., *Chem Rev.* **89**, 1581 (1989).
- 41 – Masamune, S.; Kennedy, R. M. e Petersen, J. S., *J. Am. Chem Soc.* **108**, 7404 (1986).
- 42 – Pfenninger, A., *Synthesis* 1986, 89.
- 43 – Tomioka, K. Nakajima, M. e Koga, K., *J. Am. Chem Soc.* **109**, 6213 (1987).
- 44 – Cram, D. J. e Sogah, G. D. Y., *J. Chem Soc., Chem. Commun.* 1981, 625.
- 45 – Santaniello, E.; Ferraboschi, P.; Grisenti, P. e Manzochi, A., *Chem. Rev.* **92**, 1071 (1992).
- 46 – Corey, E. J. e Bhattacharyya, S., *Tetrahedron Lett.* 1977, 3919.
- 47 – Corey, E. J. e Hurt, S. D., *Tetrahedron Lett.* 1977, 3923.
- 48 – Helmchen, G. *et al.*, *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **29**, 1024 (1990).

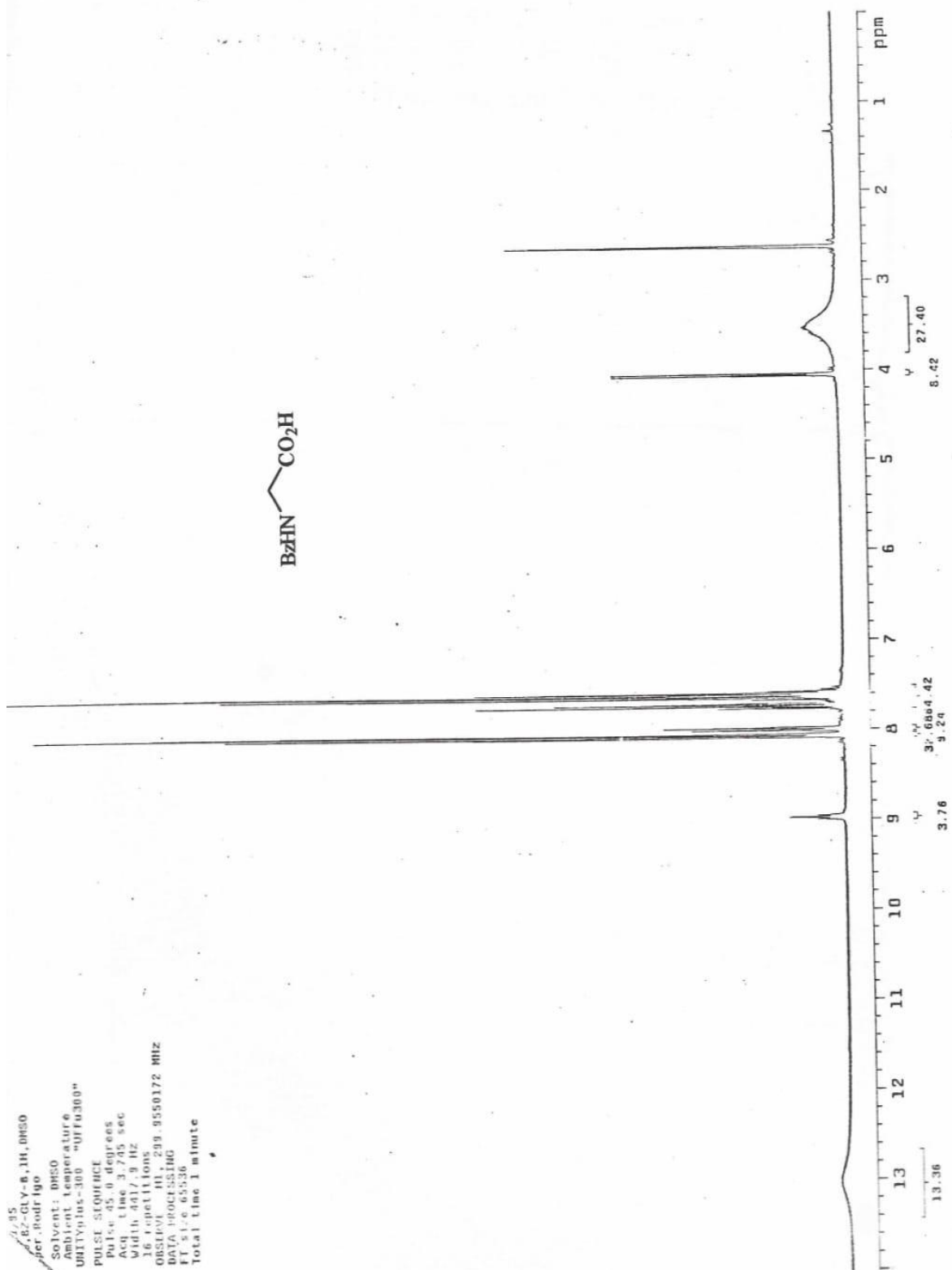
- 49 – Osman, A. M.; El-Maghaby, M. A.; Khalil, Z. H. e Hassan, Kh. M., *Egypt. J. Chem.* **18**, 993 (1975).
- 50 – Bodansky, M.; U.S. Patent 3,880,838 (1975); *Chem. Abstr.* **83**, 43746d (1975).
- 51 – Reetz, M. T.; Drewes, M. W. e Schmitz, A., *Angew. Chem. Int Ed. Engl.* **26**, 1141 (1987).
- 52 – Rich, D. H., *J. Med. Chem.* **28**, 263 (1985).
- 53 – Baba, N. *et al.*, *J. Chem Soc., Chem. Commun.* 1990, 1281.
- 54 – Kohl, N. E., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 4686 (1988).
- 55 – Dunn, B. M. e Kay, J., *J. Antiviral Chem. and Chemoterapy* **1**, 3 (1990).
- 56 – Huff, J. L., *J. Med. Chem.* **34**, 2305 (1991).
- 57 – Abdel-Meguid, S. S., *Med. Res. Rev.* **13**, 731 (1993).
- 58 – Meek, T. D., *J. Enz. Inhib.* **6**, 65 (1992).
- 59 – Kempf, D. J. *et al.*, *J. Org. Chem.* **57**, 5692 (1992).
- 60 – Soai, K.; Okudo, M. e Okamoto, M., *Tetrahedron Lett* **32**, 95 (1991).
- 61 – Brunel, J. M.; Maffei, M. e Buono, G., *Tetrahedron: Asymmetry* **4**, 2255 (1993).
- 62 – Walbaum, S. e Martens, J., *Tetrahedron: Asymmetry* **3**, 1475 (1992).
- 63 – Lohray, B. B. e Bhushan, V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **31**, 729 (1992).
- 64 – Quallich, G. e Woodall, T. M., *Synlett* 1993, 929.
- 65 – Kim, Y. H.; Park, D. H. e Byun, I. S., *J. Org. Chem.* **58**, 4511 (1993).
- 66 – Cho, B. T. e Chun, Y. S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1990, 3200.

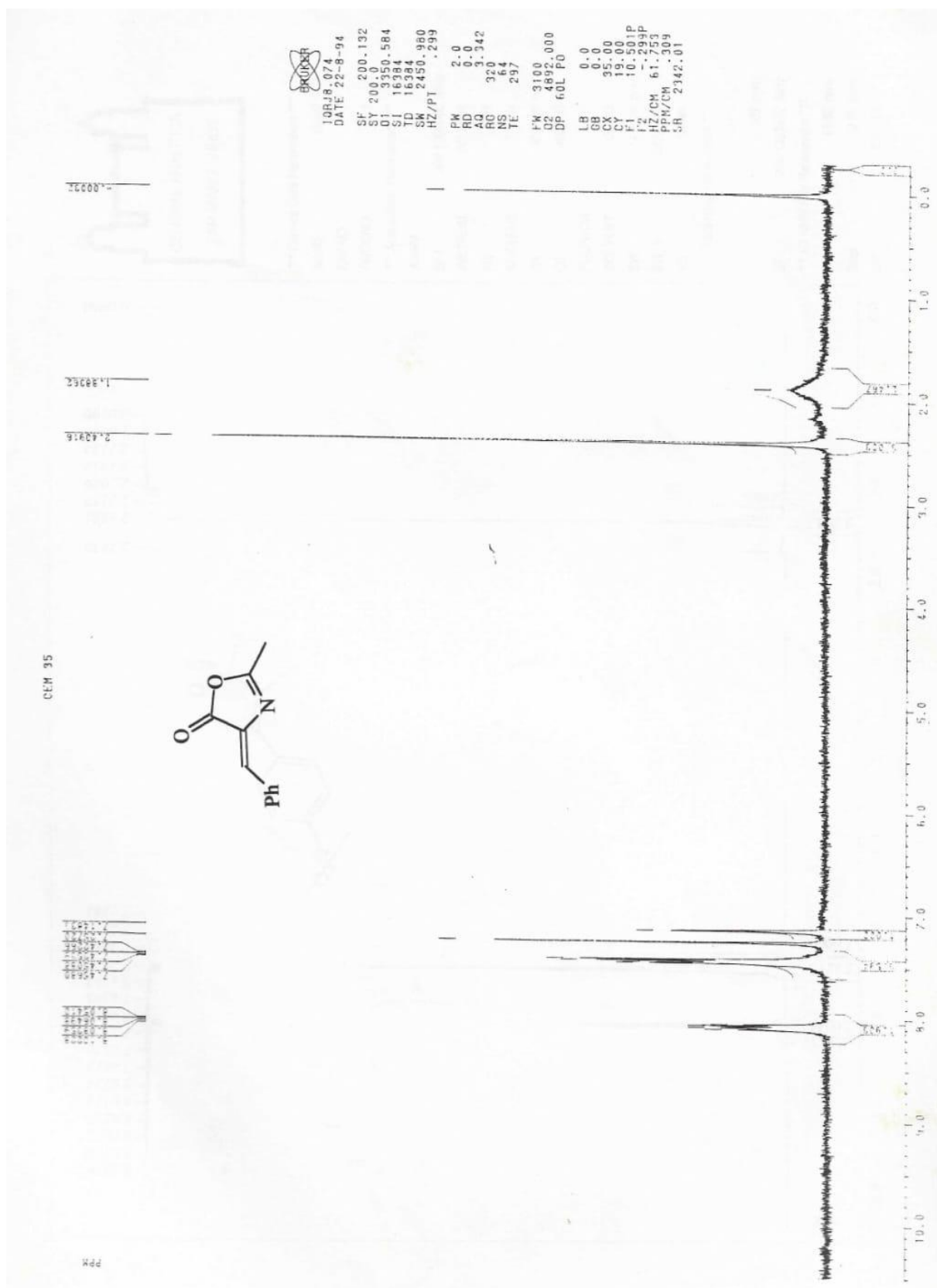
- 67 – Brown, J. M. e Lloyd-Jones, G. C., *Tetrahedron: Asymmetry* **1**, 869 (1990).
- 68 – Sartor, D.; Saffrich, J. e Helmchen, G., *Synlett* 1990,197.
- 69 – Takasu, M. e Yamamoto, H. *Synlett* 1990, 194.
- 70 – Corey, E. J. e Loh, T. P., *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 8966 (1991).
- 71 – Corey, E. J.; Guzman-Perez, A. e Link, J. O., *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 3611 (1994).
- 72 - Corey, E. J. e Link, J. O., *J. Am. Chem. Soc.* **114**, 1906 (1992).
- 73 – Frolic, O.; Bonin, M.; Quirion, J. C. e Husson, P., *Tetrahedron: Asymmetry* **4**, 2335 (1993).
- 74 – Herbst, R. M. e Shemin, D., *Org. Syn. Coll. II*, 1 (1943).
- 75 – Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Backman, G. L. e Weinkauff, D. J., *J. Am. Chem. Soc.* **99** (18),5946 (1977).
- 76 – Buckles, R. E.; Filler, R. e Hilfman, L., *J. Org. Chem.* **17**, 233 (1952).
- 77 – Cater, H. e Risser, W. C., *J. Biol. Chem.* **139**, 255 (1941).
- 78 – Brocklenhurst, K.; Price, H. S. e Williamsin, K., *Chem. Commun.* 884 (1969).
- 79 – Jersey, J. e Zerner, B., *Biochem.* **8**(5), 1975 (1969).
- 80 – Morgenstem, A. P.; Schtij, C. e Nauta, W. Th., *Chem. Commun.* 321 (1971).
- 81 – Brocklenhurst, K.; Bywater, R. P.; Palmer, R. A. e Patrick, R., *Chem. Commun.* 632 (1971).
- 82 – Glaser, R. e Twaik, M., *Tetrahedron Lett.* **15**, 1219 (1976).
- 83 – *Org Syn. Coll. II*, 11 (1943).
- 84 – *Quarterly Reviews* **9**, 150 (1955)

ÍNDICE DE ESPECTROS

	pág.
N-acetilglicina	45
N-benzoilglicina	46
Azalactonas	47
Pró-aminoácidos	50
Pró-diamidas	55
Produtos de redução	64

1.135
 42-GLY-8, 1H, DMSO
 per. Rodrigo
 Solvent: DMSO
 Solvent Temperature
 UNITYplus-300 "0110300"
 PULSE ST00HCE
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.745 sec
 Width 4417.9 Hz
 16 repetitions 239.9550172 MHz
 OBSERVED FREQ
 DATA PROCESSING
 Files 65536
 Total time 1 minute

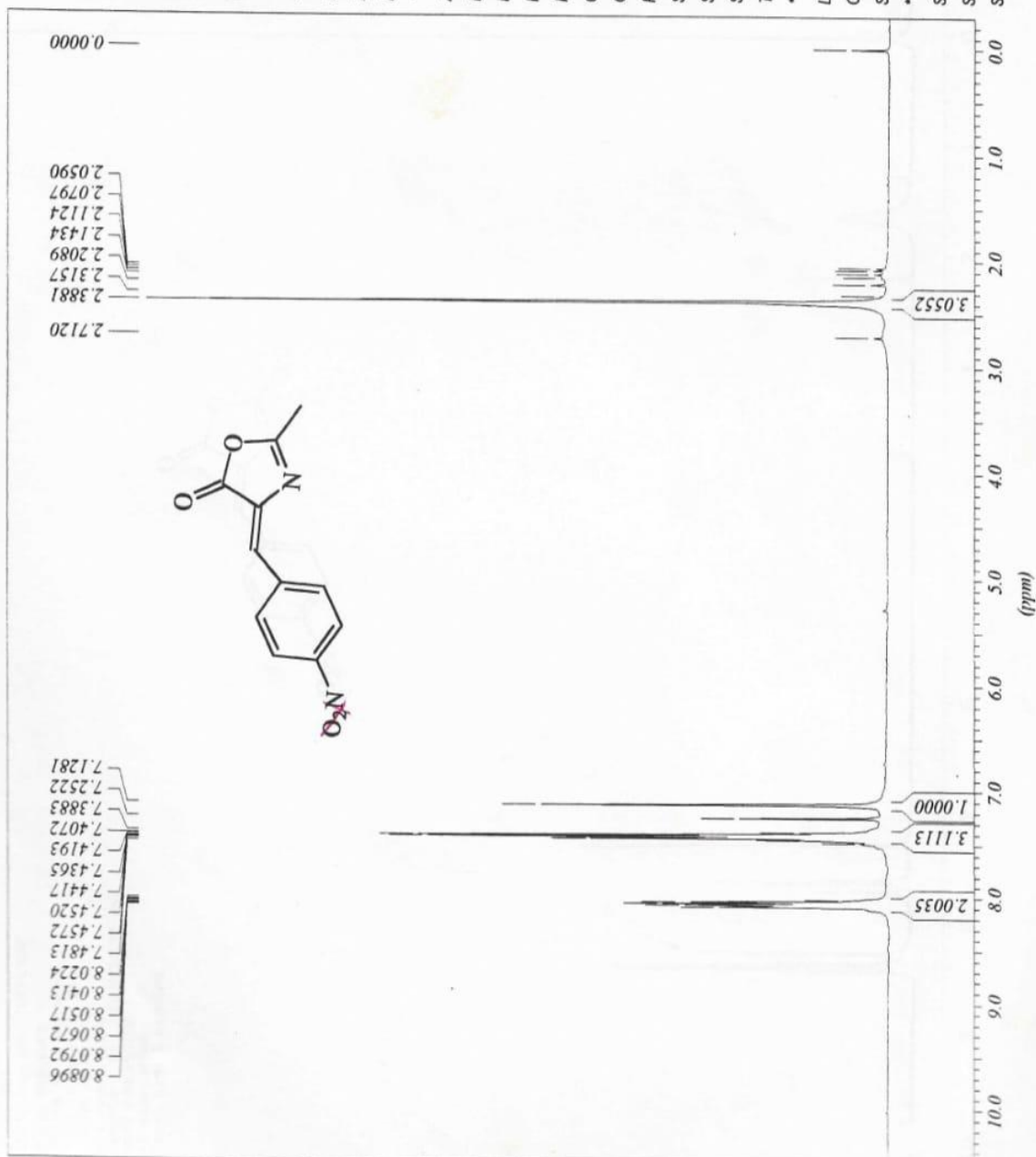




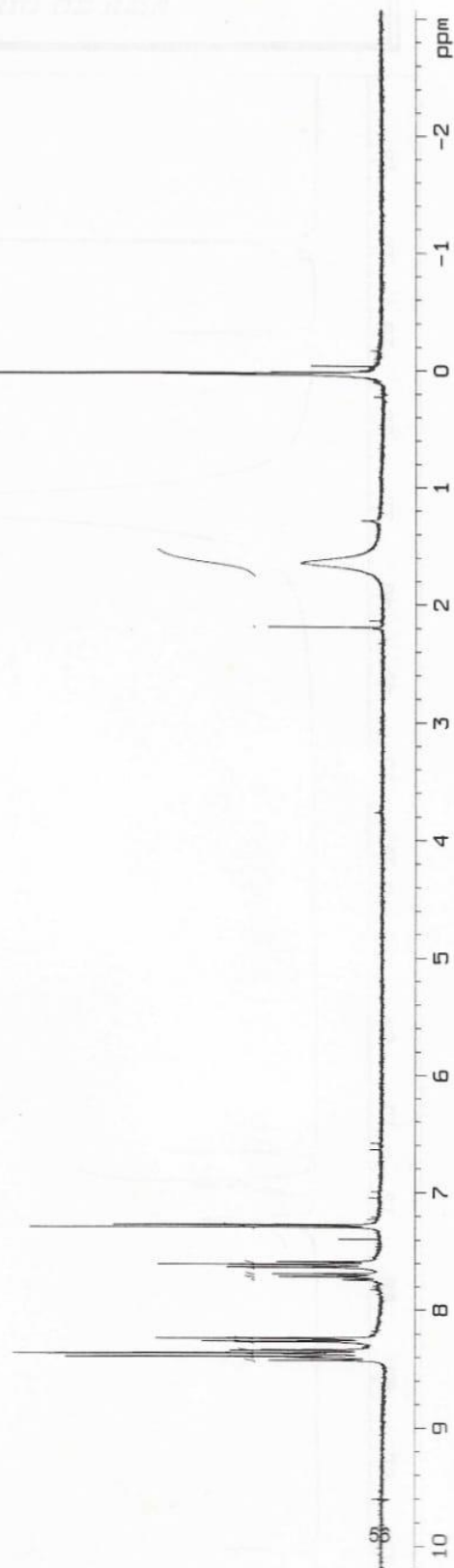
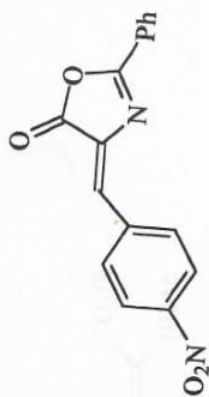
CAR 01



*** Current Data Parameters ***
 NAME : olav9
 EXPNO : 7
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 ALUM :
 BF1 : 200.130000 MHz
 INSTRUM : AC 200A
 NS : 128
 NUCLEUS : ¹H
 O1 : 3631.96 Hz
 O2 : 4892.00 Hz
 PULPROG :
 SOLVENT : CDCl₃
 SW : 14.1150 ppm
 SW_h : 2824.859 Hz
 TD : 16384
 *** Processing Parameters ***
 LB : 0.00 Hz
 OFFSET : 13.507 ppm
 SF : 200.1323412 MHz
 *** 1D NMR Plot Parameters ***
 Start : 10.50 ppm
 Stop : -0.30 ppm
 SR : 2341.25 Hz

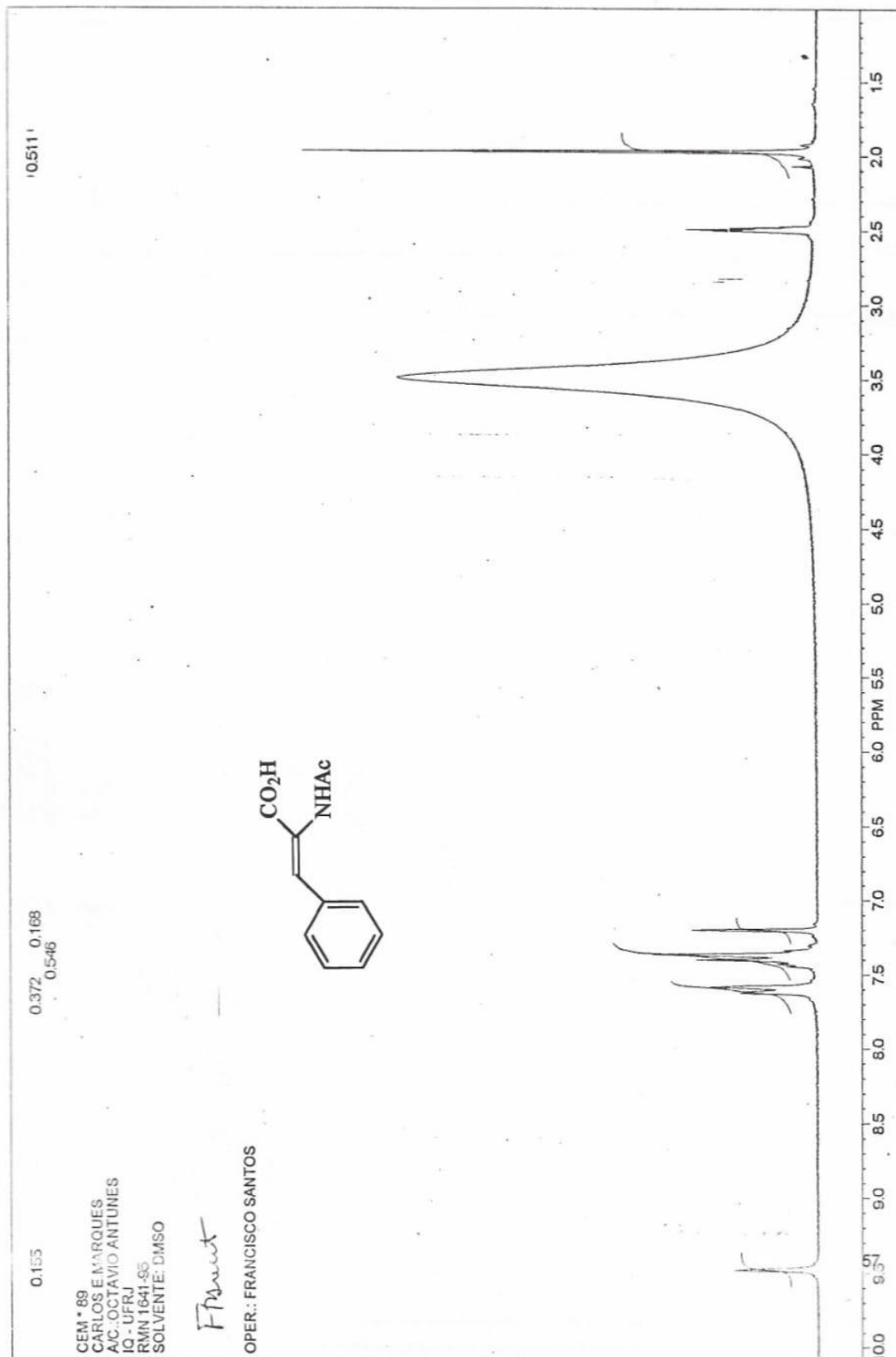


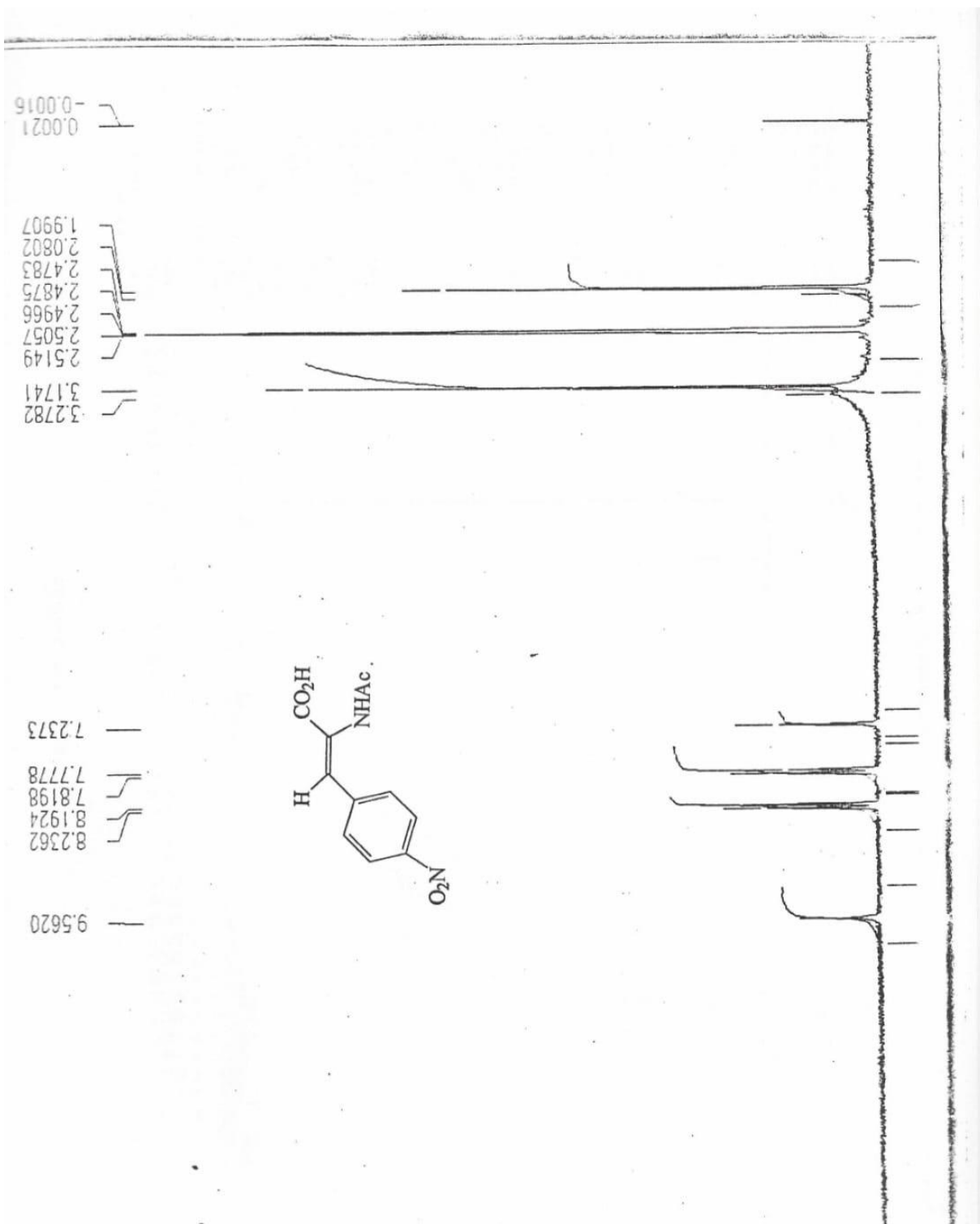
22/01/96
 857.CD4108.1H.CDC13
 Oper. Rodrigo
 Solvent: CDCl3
 Ambient temperature
 File: 857
 UNITplus-300 "JFTu300"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 3.744 sec
 Width 4000.0 Hz
 32 repetitions
 OBSERVE H1. 299.9536228 MHz
 DATA PROCESSING
 FI size 32768
 Total time 2 minutes





NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN





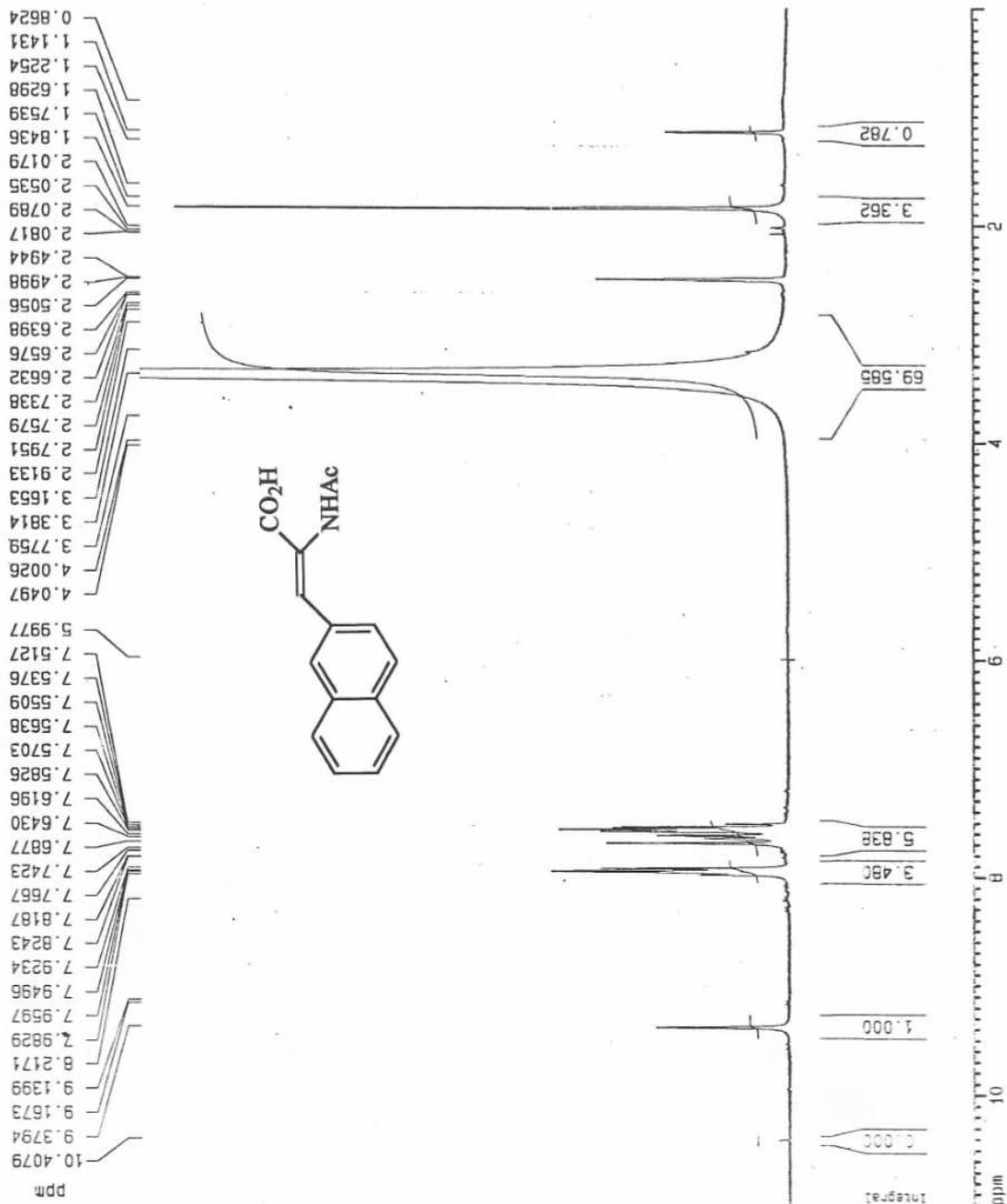
1H/DMSO COM160 CarlosM/Otávio oper: Cristiane

Current Data Parameters
 NAME CarlosM
 EXPNO 1
 PROCNO 1

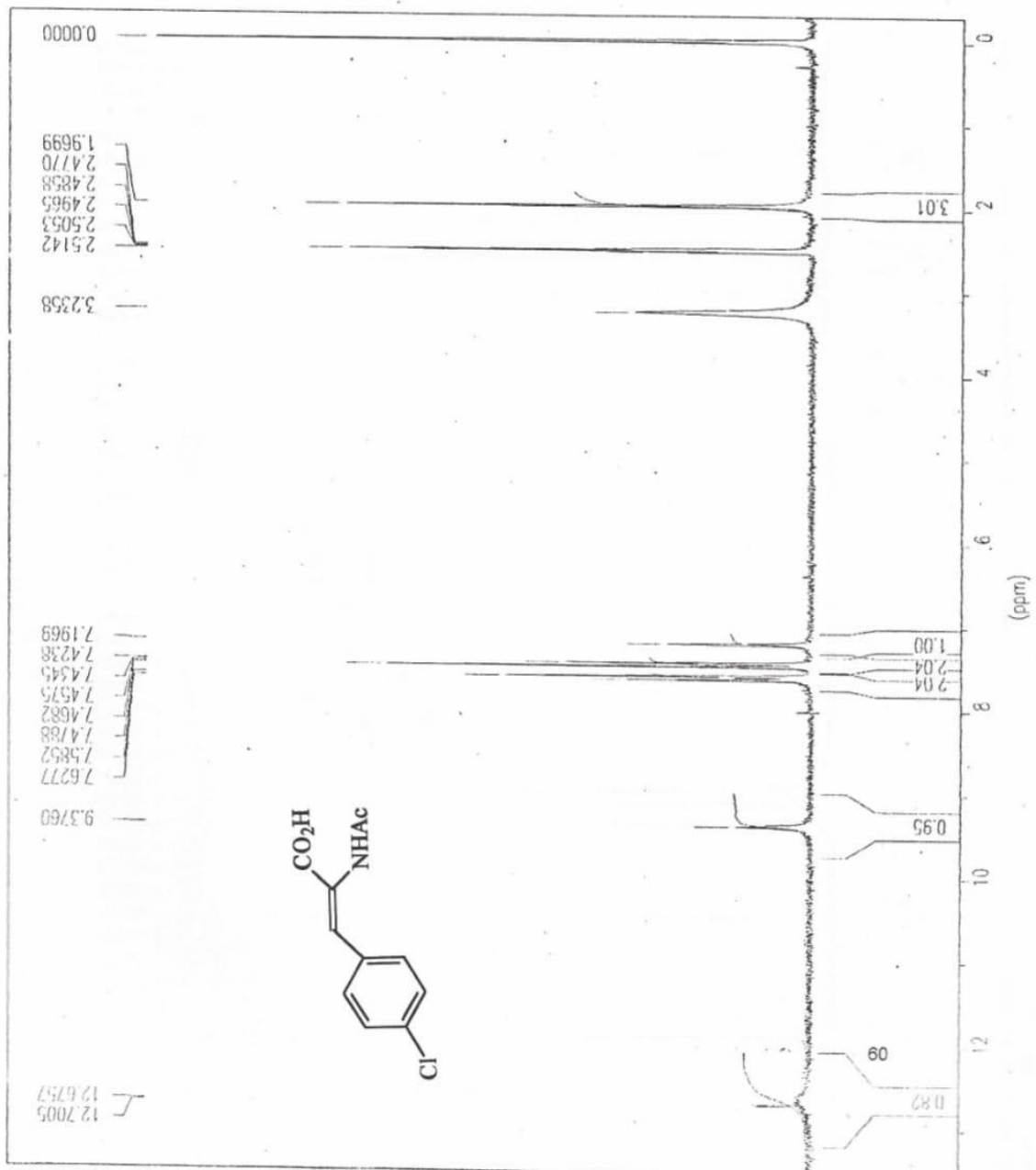
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 961105
 Time 12.52
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinu
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 64
 DS 0
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.183359 Hz
 AQ 2.7263477 sec
 RG 322.5
 DM 83.200 usec
 DE 5.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 13.00 usec
 DE 5.00 usec
 SF01 300.1316007 MHz
 NUC1 1H
 PL1 5.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300004 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 FIP 11.000 ppm
 F1 3301.43 Hz
 F2 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPHCM 0.55000 ppm/cm
 HZCM 165.07150 Hz/cm



COM 157



*** Current Data Parameters ***
 NAME : OTAV10
 EXPNO : 14
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 INSTRUM : AC 200A
 NS : 64
 NUCLEUS : ¹H
 O1 : 4568.85 Hz
 O2 : 4892.00 Hz
 PULPROG :
 SOLVENT : DMSO
 SW : 14.5249 ppm
 TD : 16384
 *** Processing Parameters ***
 LB : 0.00 Hz
 SF : 200.1365766 MHz
 SI : 8192

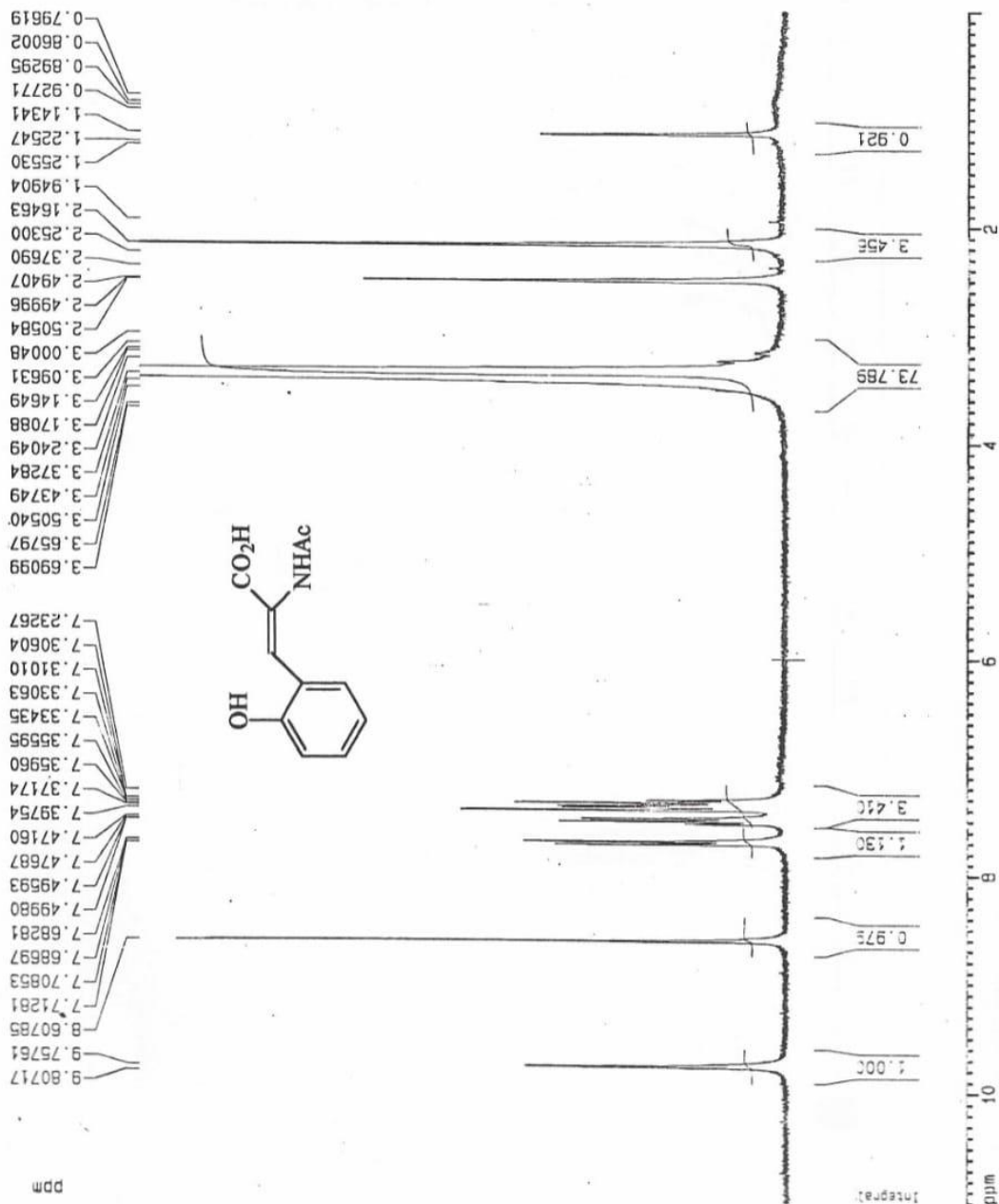
1H/DMSO COM162 CarlosM/Otávio oper: Cristiane

Current Data Parameters
 NAME CarlosM
 EXPNO 6
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 951105
 Time 17.54
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinu
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 48
 DS 0
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.183359 Hz
 AQ 2.7263477 sec
 RG 256
 DW 83.200 usec
 DE 5.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 13.00 usec
 DE 5.00 usec
 SF01 300.1318007 MHz
 NUC1 1H
 PL1 6.00 dB

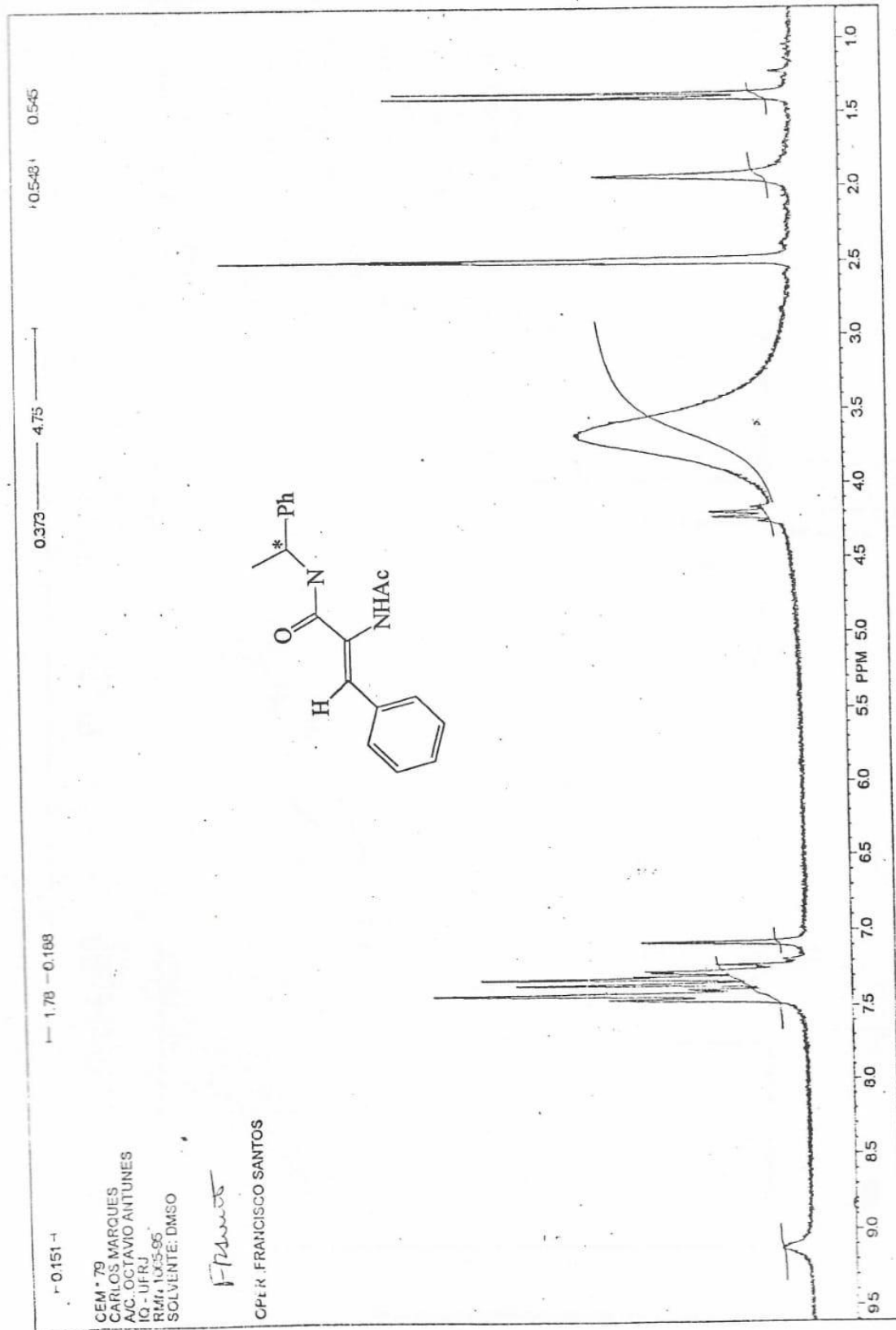
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1300004 MHz
 NCH no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

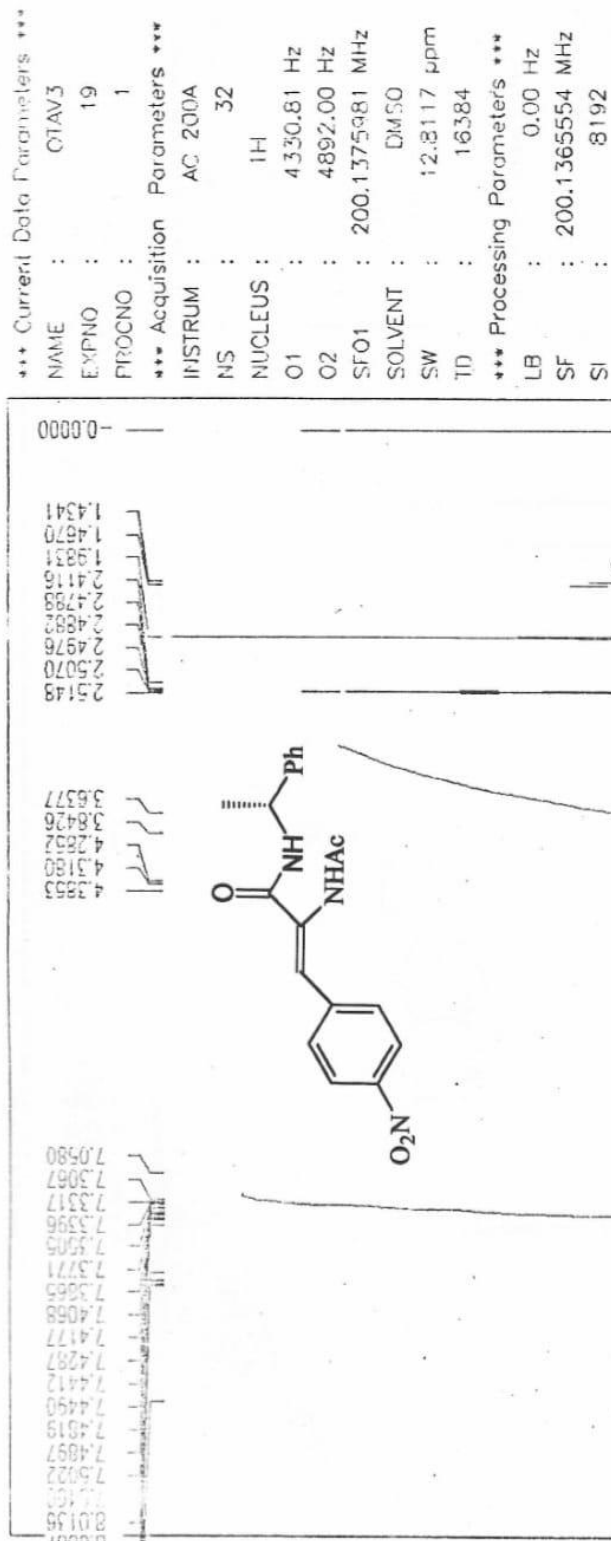
1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 FIP 11.000 ppm
 F1 3351.43 Hz
 F2 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PP4CM 0.55000 ppm/cm
 HZCM 165.07150 Hz/cm



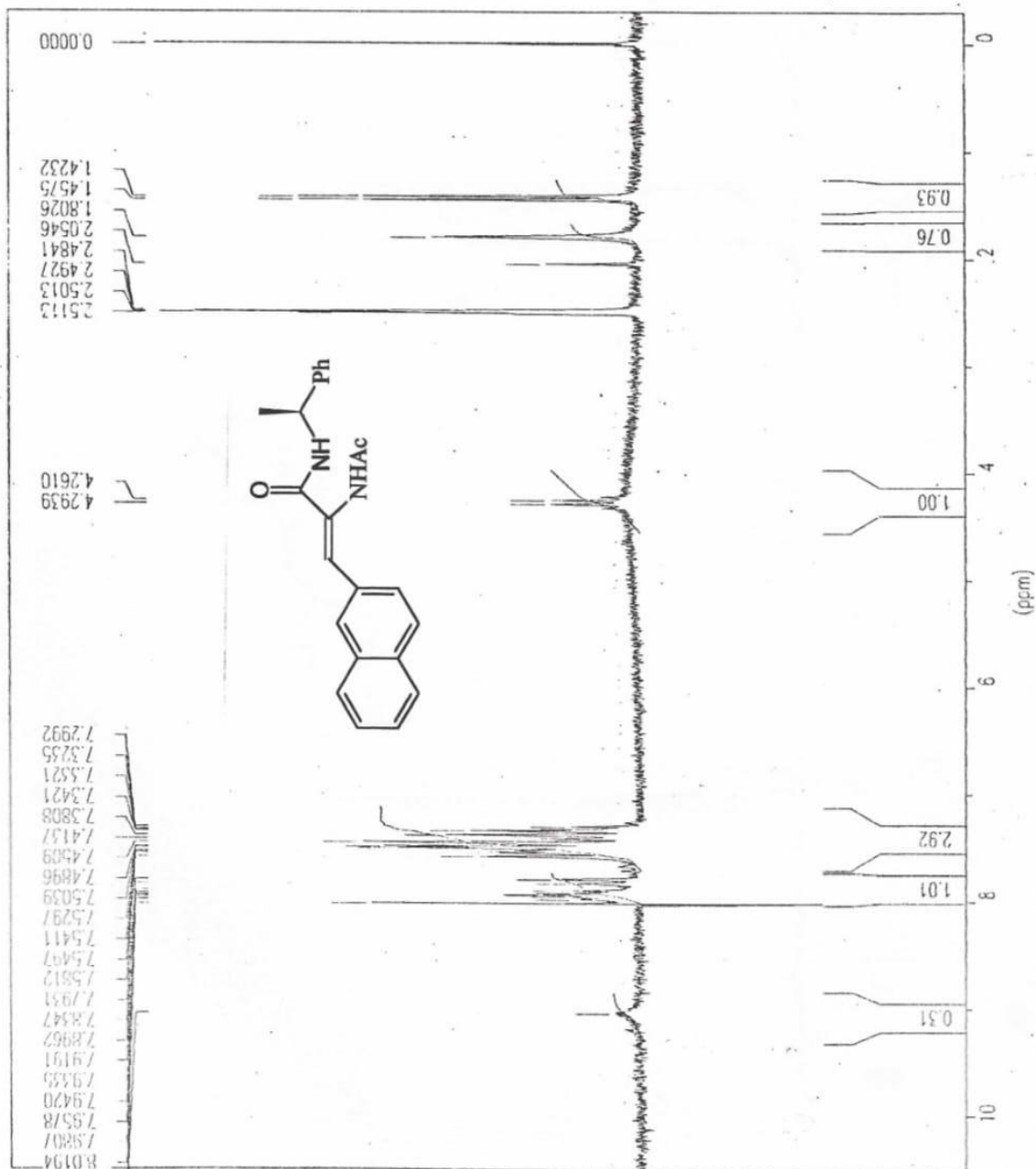


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN





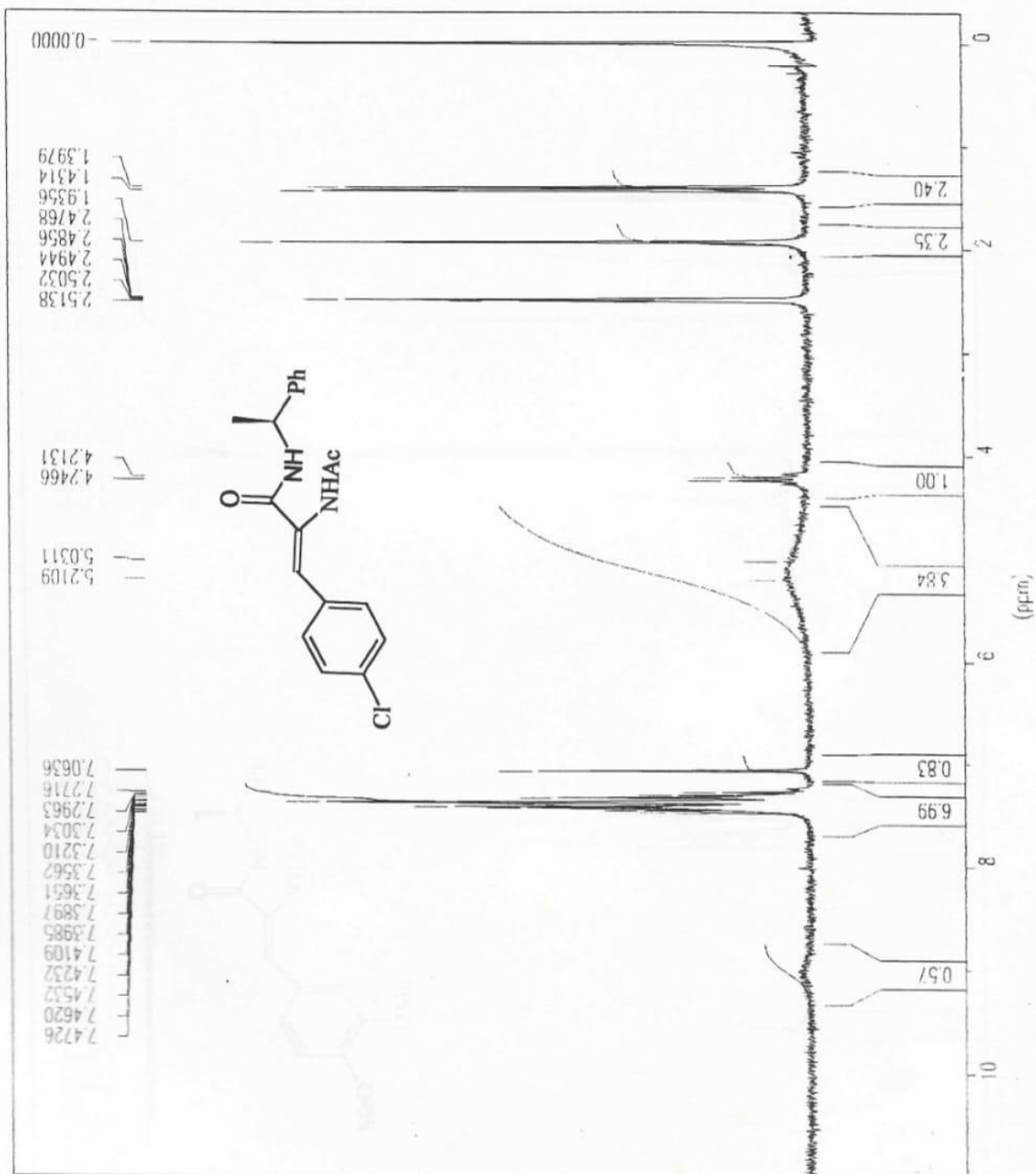
COM 164



*** Current Data Parameters ***
 NAME : OTAV11
 EXPNO : 5
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 INSTRUM : AC 200A
 NS : 32
 NUCLEUS : ¹H
 O1 : 4316.77 Hz
 O2 : 4892.00 Hz
 PULPROG :
 SOLVENT : DMSO
 SW : 11.7290 ppm
 TD : 16384
 *** Processing Parameters ***
 LB : 0.00 Hz
 SF : 200.1365740 MHz
 SI : 8192

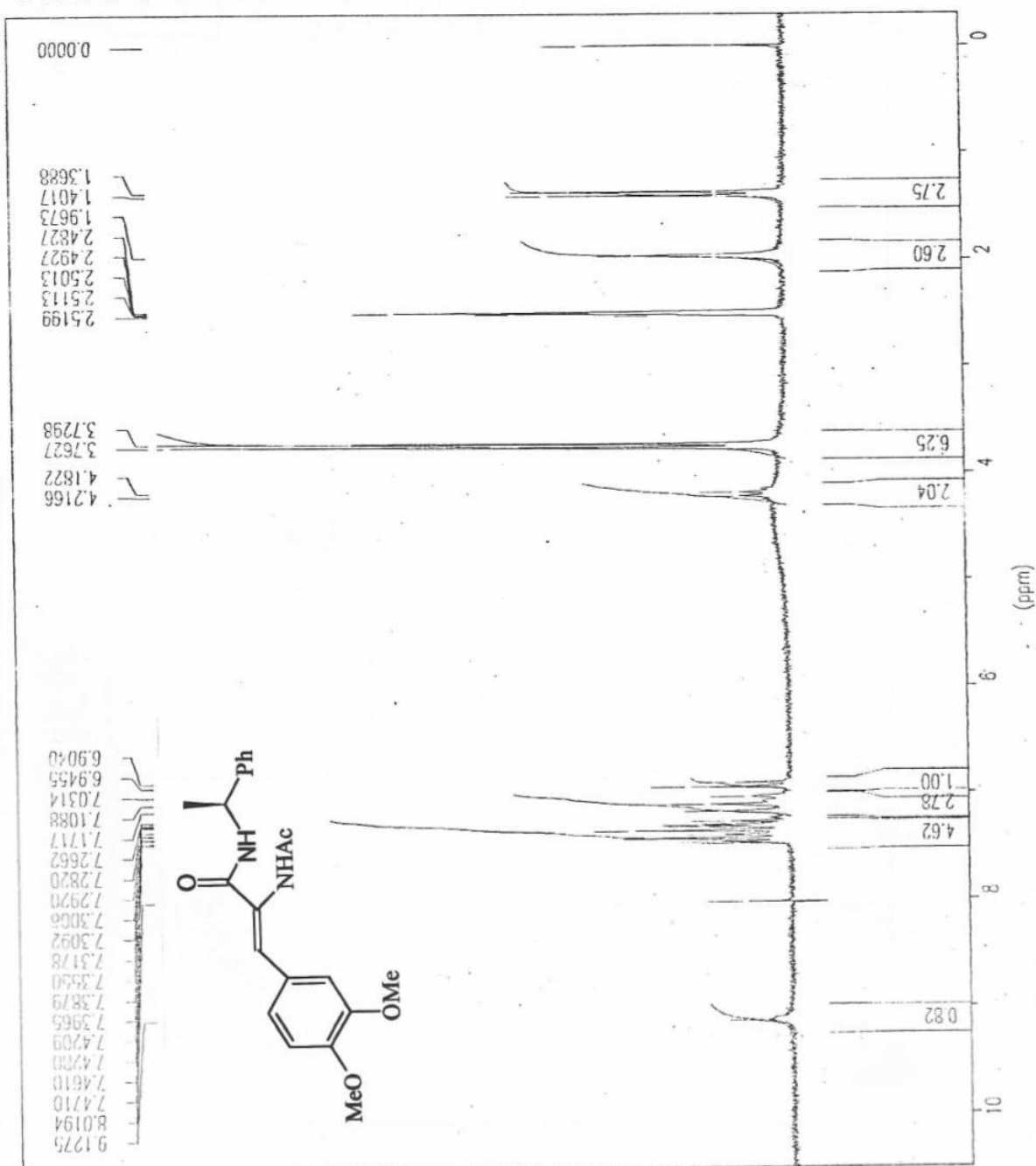
*** Current Data Parameters ***

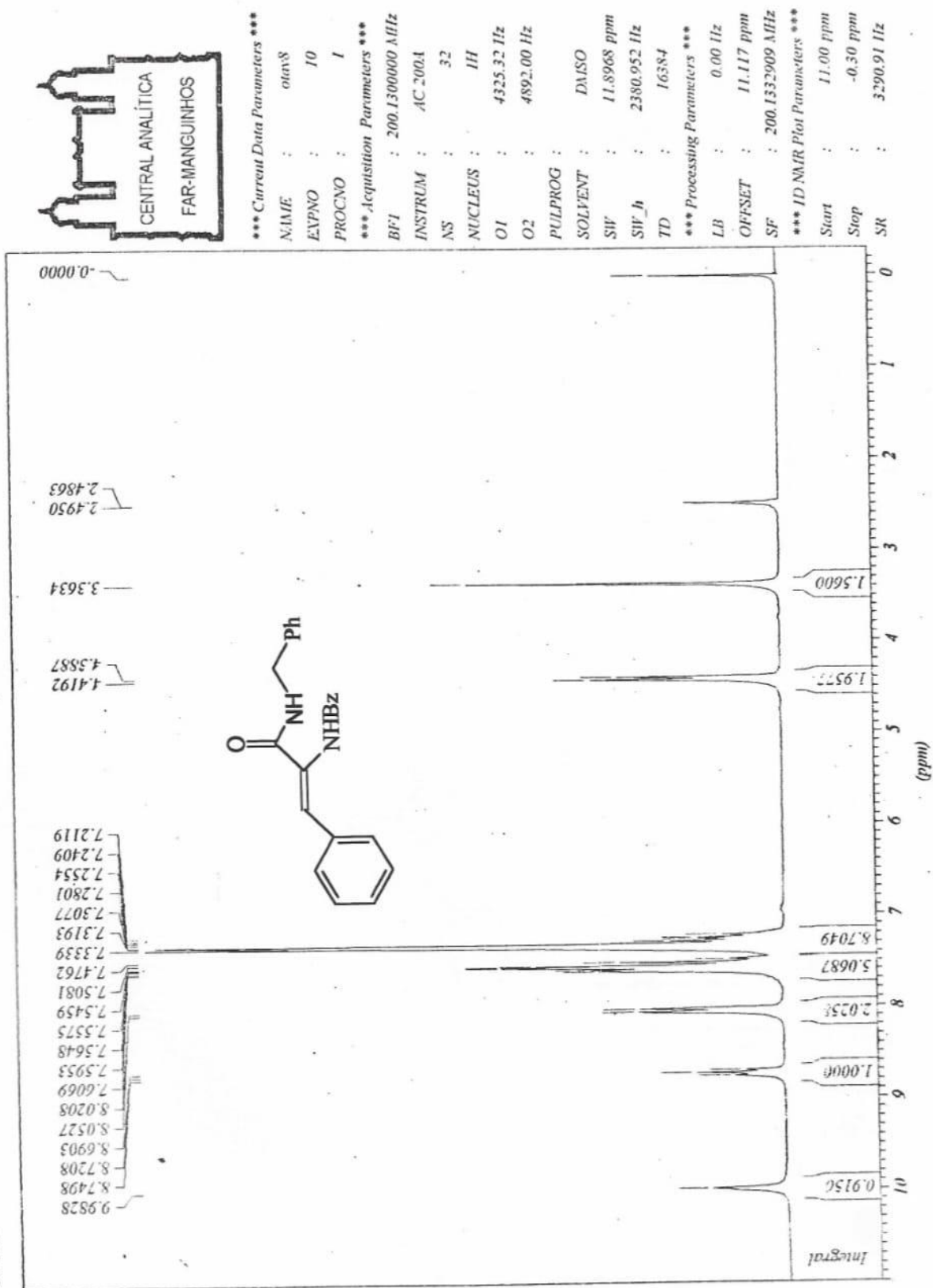
NAME : OTAV11
 EXPNO : 15
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 INSTRUM : AC 200A
 NS : 32
 NUCLEUS : ¹H
 O1 : 4592.65 Hz
 O2 : 4892.00 Hz
 PULPROG :
 SOLVENT : DMSO
 SW : 14.4409 ppm
 TD : 16384
 *** Processing Parameters ***
 LB : 0.00 Hz
 SF : 200.1365765 MHz
 SI :

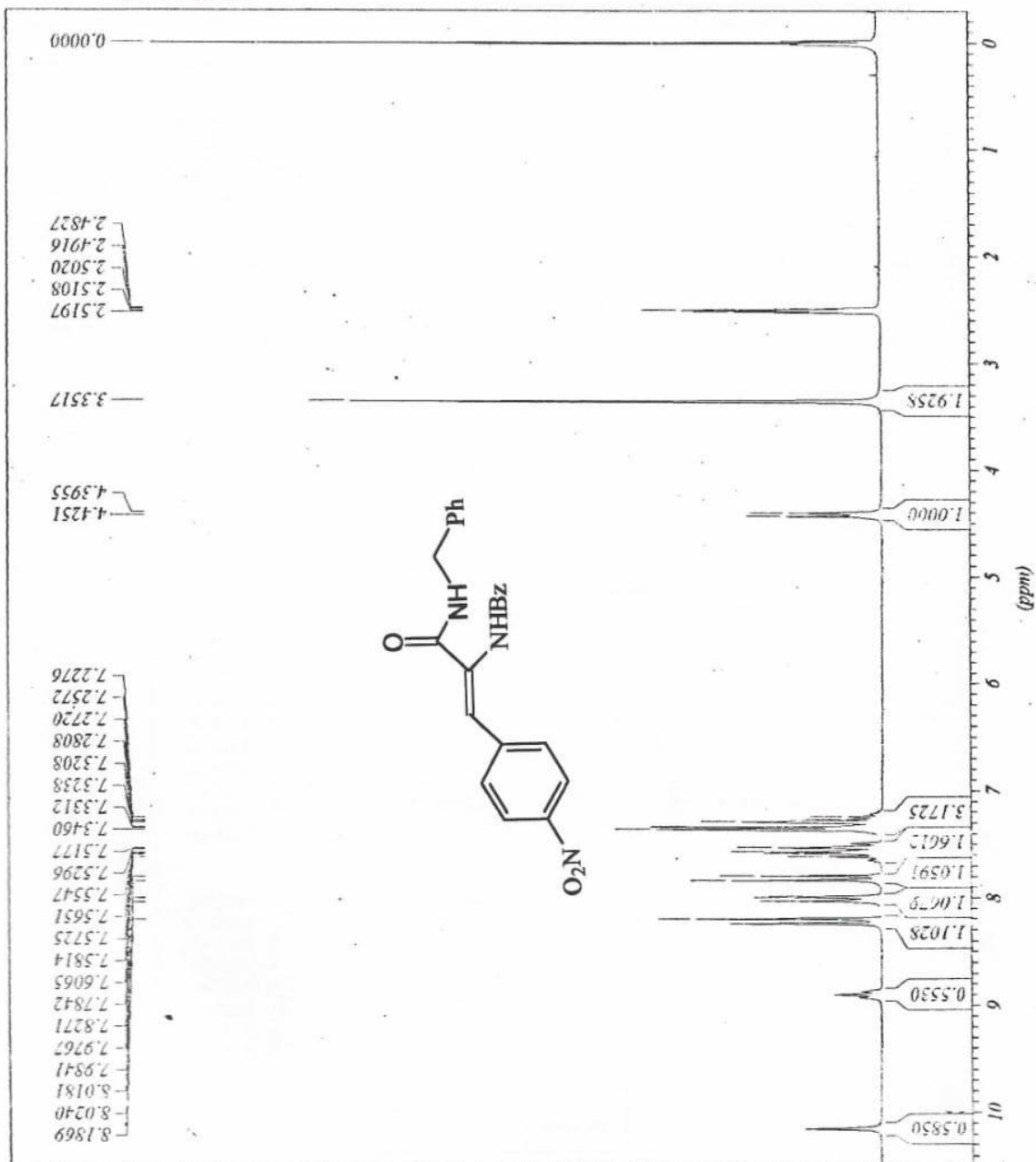


*** Current Data Parameters ***

NAME : OTAV11
 EXPNO : 6
 PROCNO : 1
 *** Acquisition Parameters ***
 INSTRUM : AC 200A
 NS : 64
 NUCLEUS : ¹H
 O1 : 4316.77 Hz
 O2 : 4892.00 Hz
 PULPROG :
 SOLVENT : DMSO
 SW : 11.7290 ppm
 TD : 16384
 *** Processing Parameters ***
 LB : 0.00 Hz
 SF : 200.1365740 MHz
 SI :







*** Current Data Parameters ***

NAME : olav8
EXPNO : 3
PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

BF1 : 200.1300000 MHz
INSTRUM : AC 200A
NS : 32
NUCLEUS : ¹H
O1 : 4338.13 Hz
O2 : 4892.00 Hz

PULPROG :

SOLVENT : DMSO

SIW : 12.1278 ppm

SIW_h : 2427.184 Hz

TD : 16384

*** Processing Parameters ***

LB : 0.00 Hz

OFFSET : 11.309 ppm

SF : 200.1332884 MHz

*** 1D NMR Plot Parameters ***

Start : 10.50 ppm

Stop : -0.30 ppm

SR : 3288.39 Hz

CENTRAL ANALÍTICA
FAR-MANGUINHOS

*** Current Data Parameters ***

NAME	:	STATUS
...	:	...

EXPLO : 7

PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

200 1300000 MHz

Food of

19

H
MILITARY : H

1367 43 117

1807 00 117

500

DATE

THE
JOURNAL OF
POLITICAL ECONOMY

Walden

2007-2008

 TD | : | 10337 | |

Processing Parameters

LB : 0.00 Hz

OFFSET : 11.612 ppm

 $SF : 200.133286 \text{ MHz}$

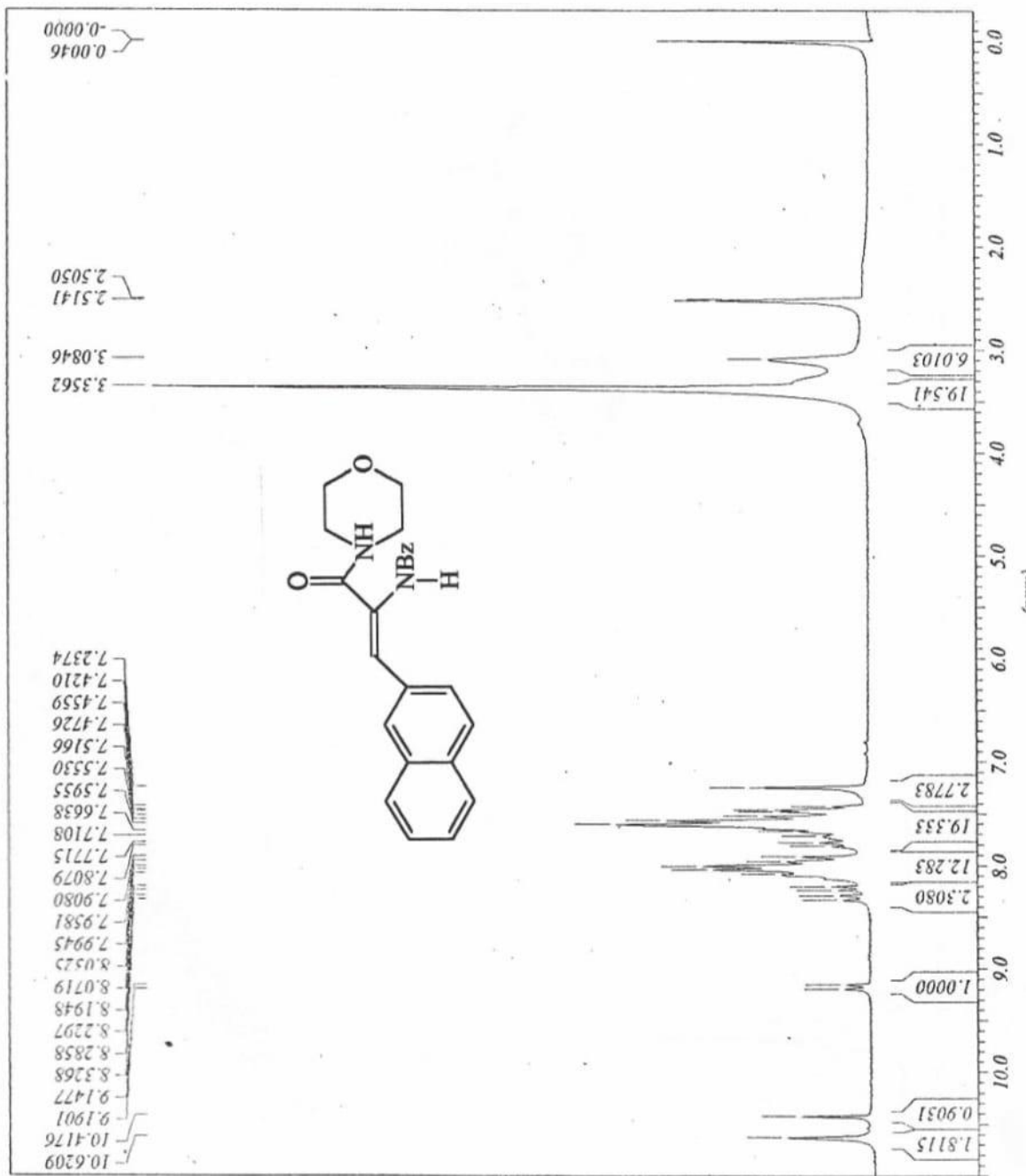
*** 1D NMR Plot Parameters ***

Start : 11.00 ppm

Stop : -0.30 ppm

$$SR : 3286.71 \text{ Hz}$$

COM 197



*** Current Data Parameters ***

NAME : otav8
EXPNO : 5
PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

BF1 : 200.1300000 MHz
INSTRUM : AC 200A
NS : 64
NUCLEUS : 1H
O1 : 4367.43 Hz
O2 : 4892.00 Hz

PULPROG :

SOLVENT : DMSO
SW : 12.4295 ppm
SW_h : 2487.562 Hz
TD : 16384

*** Processing Parameters ***

LB : 0.00 Hz
OFFSET : 1.619 ppm
SF : 200.1332858 MHz

*** 1D NMR Plot Parameters ***

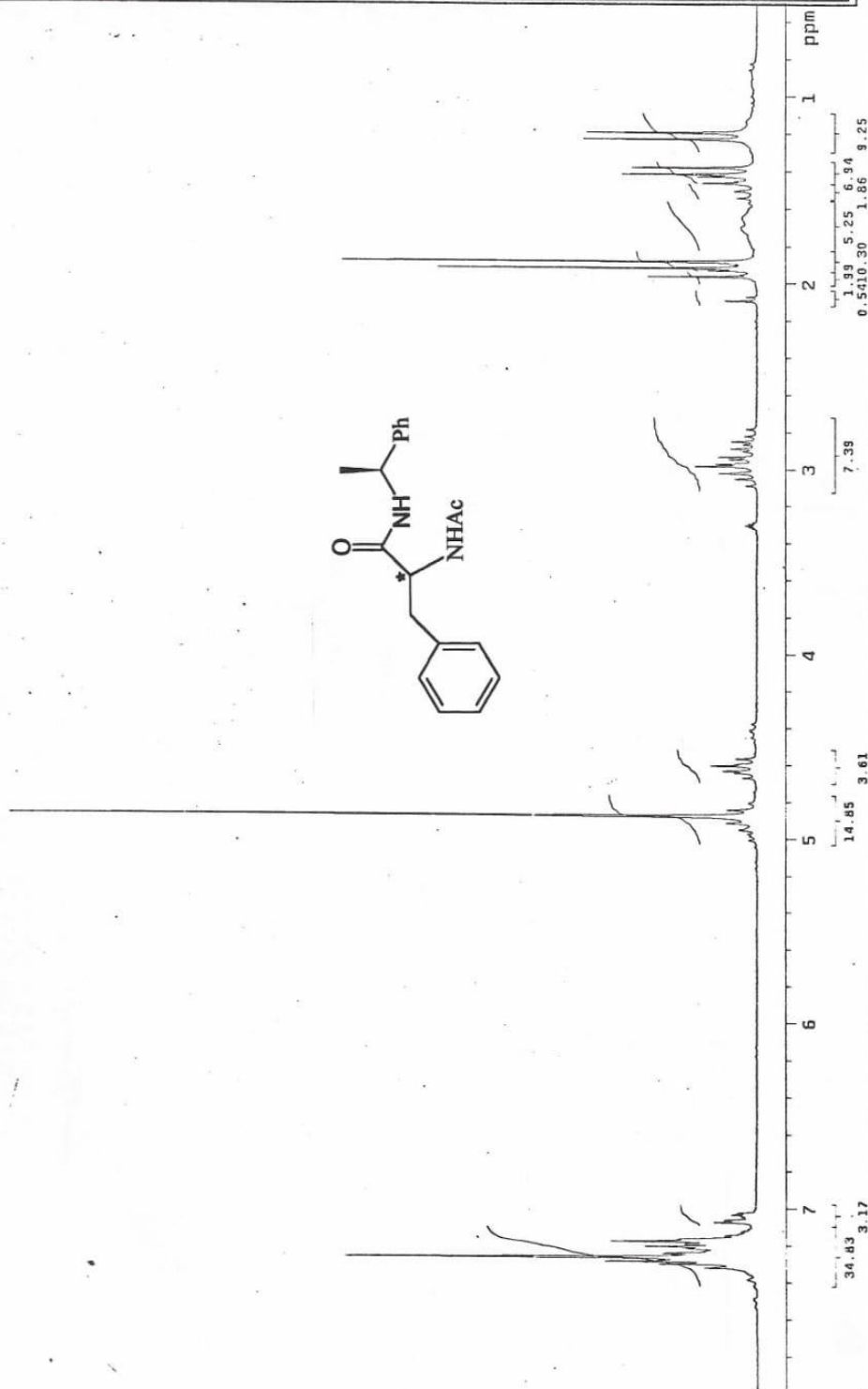
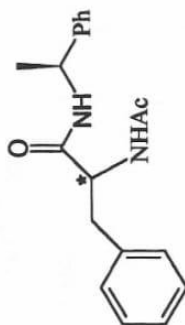
Start : 11.00 ppm
Stop : -0.30 ppm
SR : 3285.80 Hz



NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
CENTRAL ANALITICA
LABORATORIO DE RMN

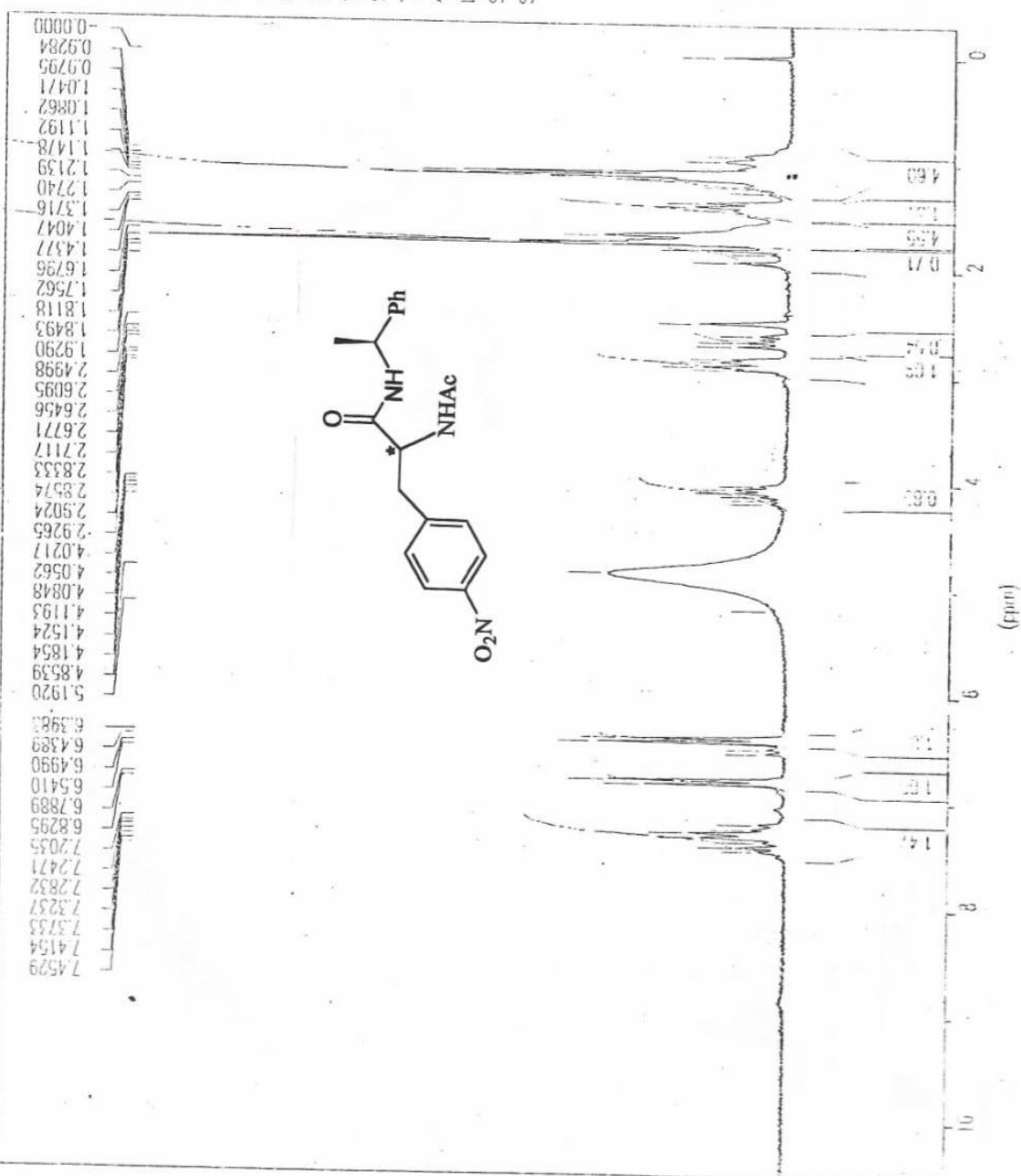
COM # 190
CARLOS E. MARQUES
A/C.: OCTAVIO ANTUNES
IO - UFRJ
RMN 2250-97
OPER.: FRANCISCO SANTOS

Frma



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq. time 2.666 sec Width 3000.3 Hz 16 repetitions	OBSERVE H1, 199.9739603	DATA PROCESSING FT size 65536 Total time 1 minute	CON # 190 CARLOS E. MARQUES A/C.: OCTAVIO ANTUNES IO - UFRJ RMN 2250-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cd3od Ambient temperature
---	--------------------------------	--	--

COM181



*** Current Data Parameters ***

NAME : OTAVI

EXPNO : 8

PROCNO : 1

*** Acquisition Parameters ***

INSTRUM : AC 200A

NS : 32

NUCLEUS : ¹H

O1 : 4325.32 Hz

O2 : 4892.00 Hz

PULPROG :

SOLVENT : DMSO

SW : 12.3068 ppm

TD : 16384

*** Processing Parameters ***

LB : 0.00 Hz

SF : 200.1365538 MHz

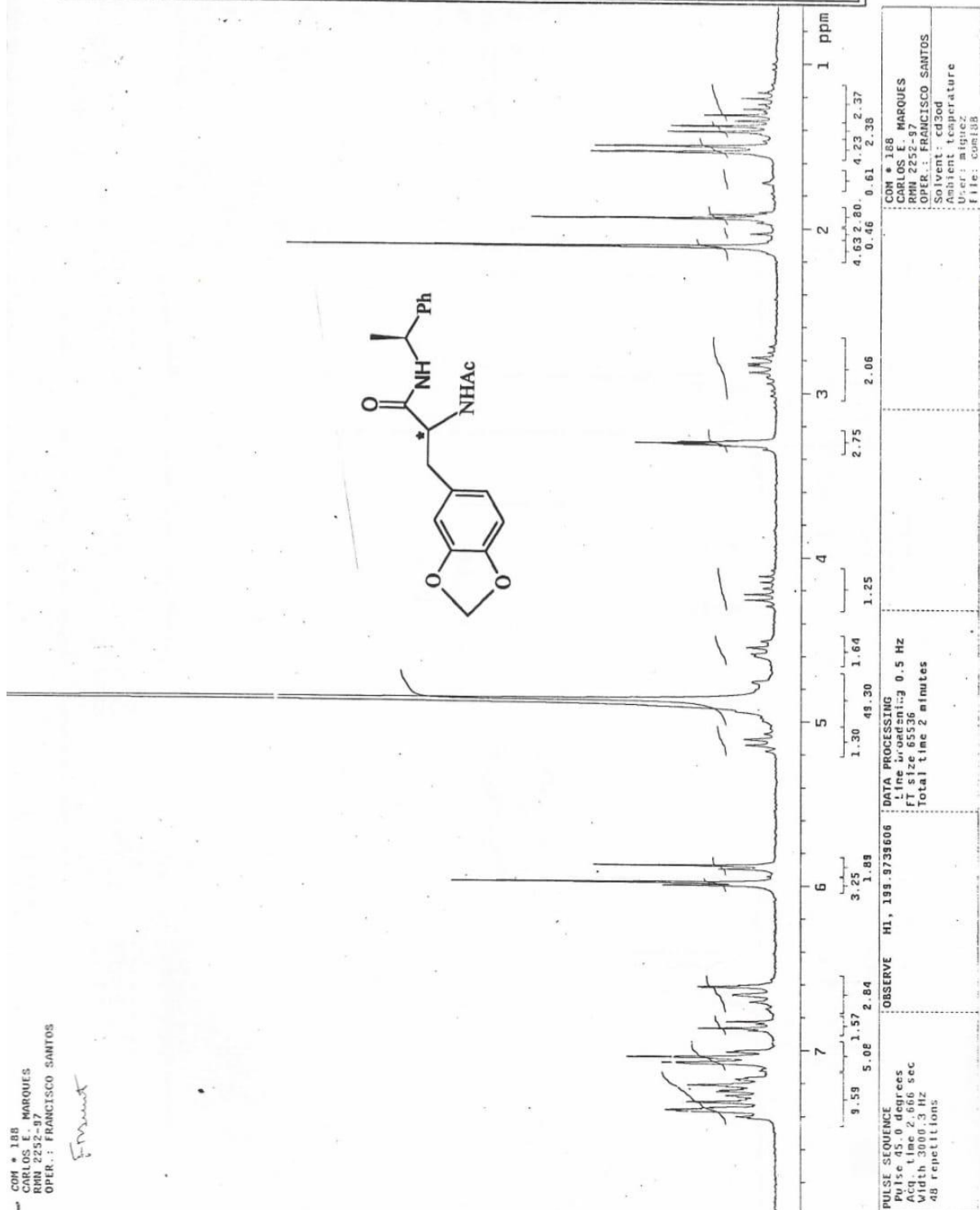
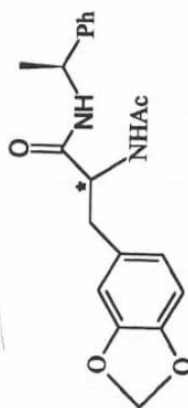
SI :

COM * 188
 CARLOS E. MARQUES
 RMN 2252-97
 OPER.: FRANCISCO SANTOS

Front

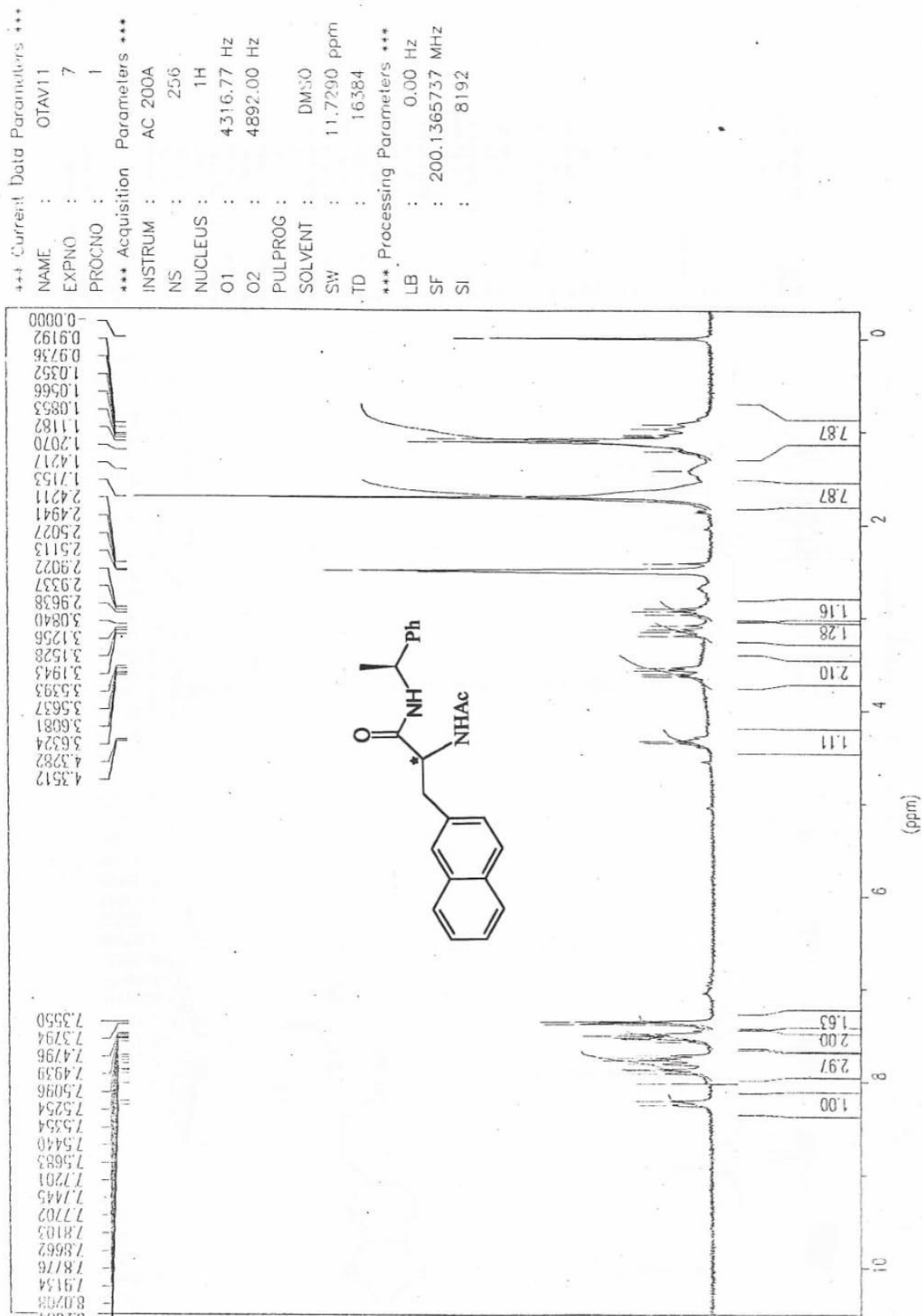


NUCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS
 CENTRAL ANALITICA
 LABORATORIO DE RMN



PULSE SEQUENCE Pulse 45.0 degrees Acq time 2.866 sec Width 800 Hz 48 repetitions	DATA PROCESSING Line wordening 0.5 Hz FT size 65536 Total time 2 minutes	COM * 188 CARLOS E. MARQUES RMN 2252-97 OPER.: FRANCISCO SANTOS Solvent: cd3od Ambient temperature User: miguel File: com188
---	--	--

com 170



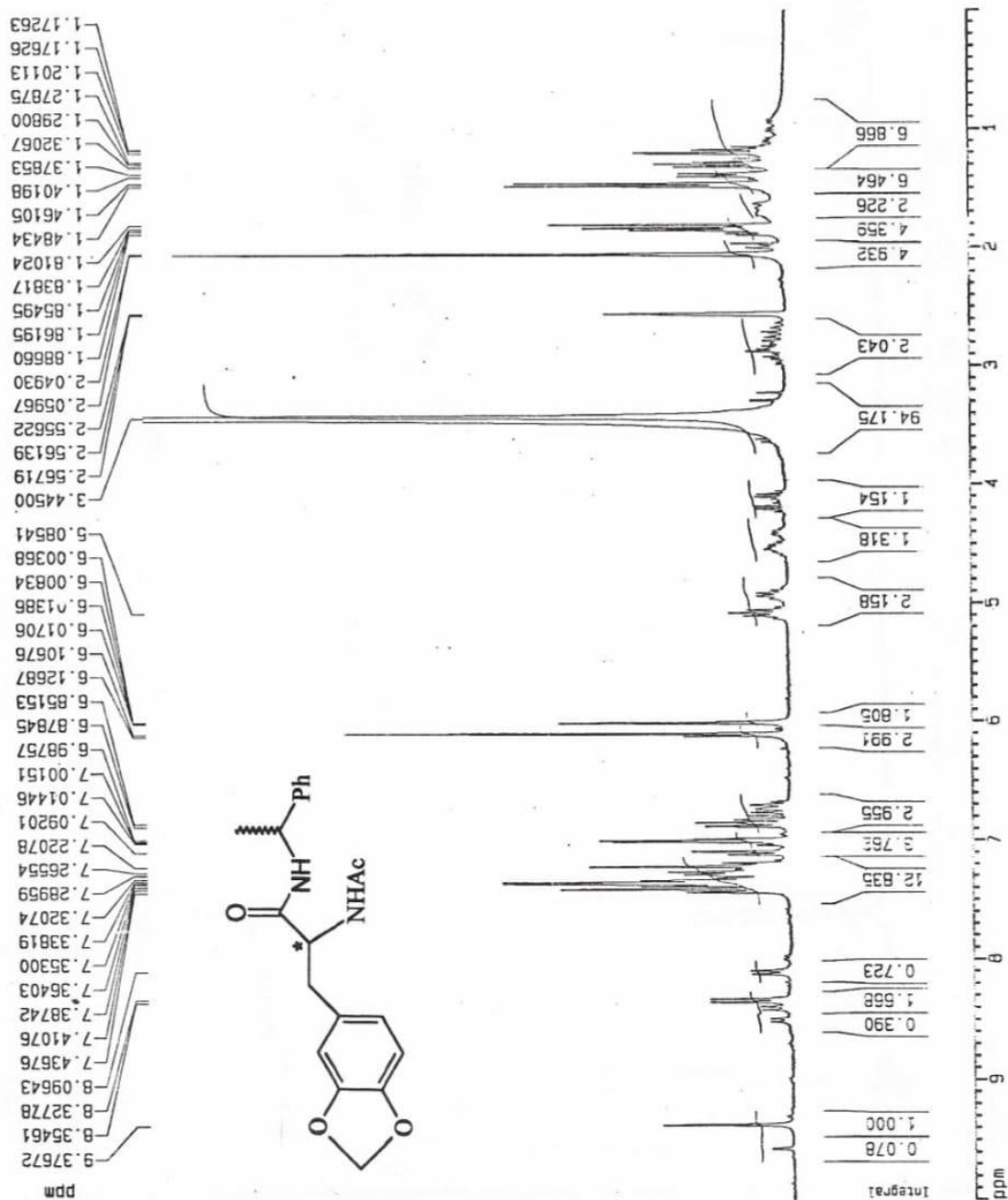
1H/DMSO COM168 Car: losM/Otavio oper: Cristiane

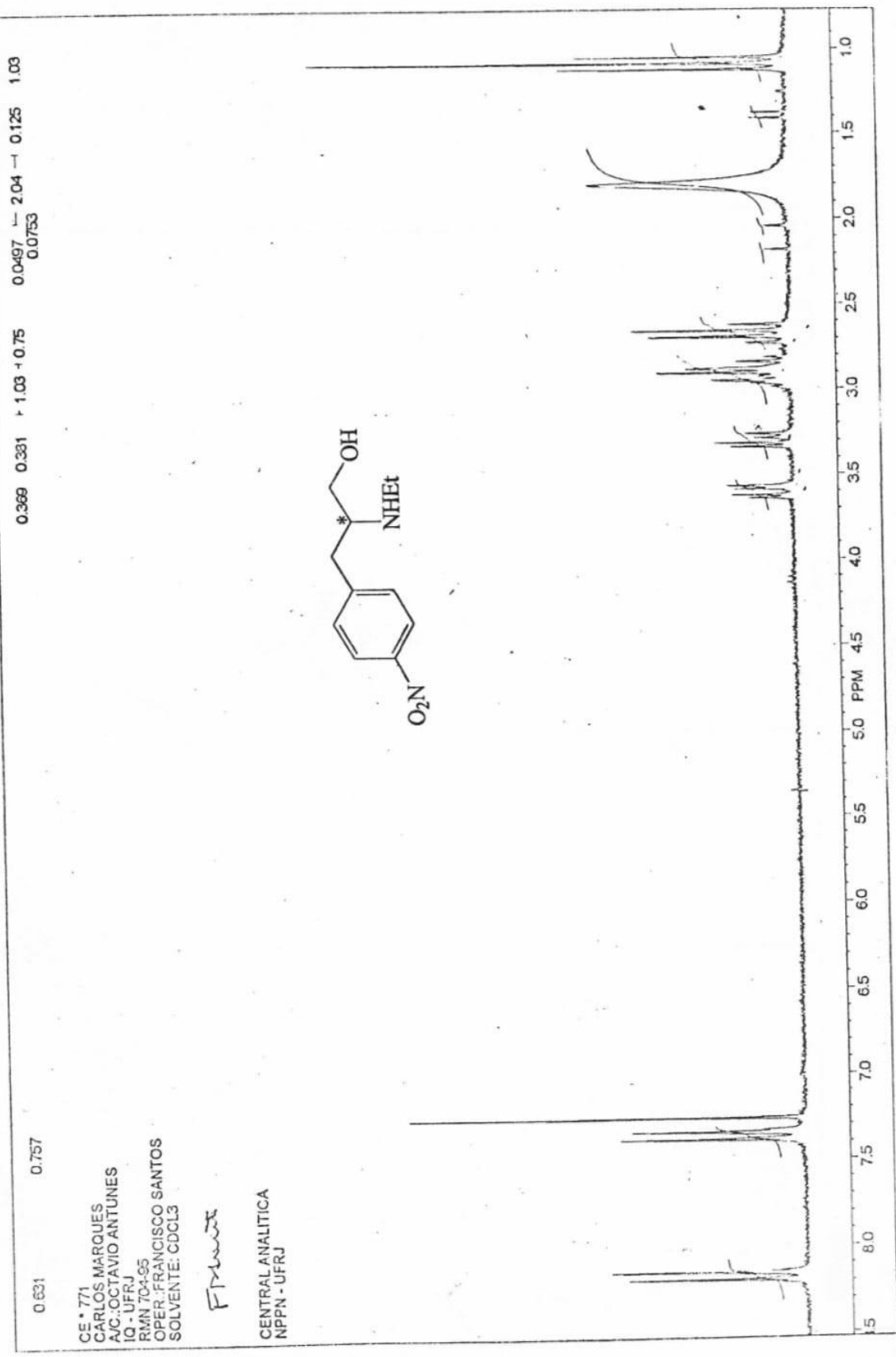
Current Data Parameters
 NAME Car: losM
 EXPNO 7
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 981105
 Time 18.03
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinu
 PULPROG zg30
 TO 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 48
 DS 0
 SWH 6009.615 Hz
 FIDRES 0.183359 Hz
 AQ 2.7263477 sec
 RG 181
 DM 83.200 usec
 DE 5.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.00000000 sec
 P1 13.00 usec
 DE 5.00 usec
 SF01 300.1318007 MHz
 NUC1 1H
 PL1 6.00 dB

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 300.1299822 MHz
 WDW no
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.00

1D NMR plot parameters
 CX 20.00 cm
 F1P 10.000 ppm
 F1 3001.30 Hz
 F2P 0.000 ppm
 F2 0.00 Hz
 PPMCM 0.50000 ppm/cm
 HZCM 150.06499 Hz/cm





25/03/96
 1032, COM 132, 1H, DMSO
 Oper. Ludmila P. Costa
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 UNIIPlus-300 "UFFU300"
 PULSE SEQUENCE
 Pulse 45.00 usec
 Width 18.3746 sec
 Width 4066.7 Hz
 64 repetitions
 OBSERVE H1, 299.9550174 MHz
 DATA PROCESSING
 FT size 32768
 Total time 4 minutes

