

# Universidade Estadual de Campinas Instituto de Química

# Aplicações Sintéticas da Reação de Morita-Baylis-Hillman. 1) Novas Abordagens Visando a Síntese da (□/-)-Plicamina. 2) Síntese de Espirocicloexadienonas.

Dissertação apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do Curso de Pós-graduação do Instituto de Química, para obtenção do título de Mestre em Química.

# Dissertação de Mestrado

## Rodrigo Vezula Pirovani

## Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho Orientador

Campinas, 2009

## FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

Pirovani, Rodrigo Vezula. Aplicações sintéticas da reação de *Morita-Baylis-Hillman*. 1) Novas abordagens visando a síntese da (+/-) - Plicamina. 2) Síntese de espirocicloexadienonas / Rodrigo Vezula Pirovani. -- Campinas, SP: [s.n], 2009.
Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho.
Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.
1. Reação de *Morita-Baylis-Hillman*. 2. Plicamina.
3. Espirocicloexadienonas. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

**Título em inglês:** Synthetic applications of the *Morita-Baylis-Hillman* reaction. 1) New approach towards the synthesis of the (+/-)-Plicamine. 2) Synthesis of spirocyclohexadienones.

**Palavras-chaves em inglês:** *Morita-Baylis-Hillman* reaction, Plicamine, Spirocyclohexadienones

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

**Banca examinadora:** Fernando Antonio Santos Coelho (orientador), Edna Faria de Medeiros (DQUI-UFES), Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 17/08/2009

## ATITUDE DE VENCEDOR

Um vencedor diz: "Vamos encontrar a resposta"; Um perdedor diz: "Ninguém sabe disso".

Quando um vencedor comete um erro, diz: "Enganei-me"; Quando um perdedor comete um erro, diz: "A culpa não é minha".

Um vencedor mete-se dentro de um problema e sai do outro lado; Um perdedor cava sua própria cova e não consegue nunca sair dela.

Um vencedor assume compromissos; Um perdedor faz promessas.

Um vencedor diz: "Sou bom, mas posso vir a ser melhor"; Um perdedor diz: "Não sou pior que muitos outros".

Um vencedor procura aprender com aqueles que lhe são superiores; Um perdedor procura destruir os que lhe são superiores. Um vencedor diz: "Há de haver um meio melhor de triunfar";

Um perdedor diz: "Sempre se fez assim".

(Autor Desconhecido)

Não me dêem fórmulas certas, porque eu não espero acertar sempre.

Não me mostre o que esperam de mim, porque vou seguir meu coração!

Não me façam ser o que não sou, não me

convidem a ser igual, porque sinceramente sou diferente!

Não sei amar pela metade, não sei viver de mentiras, não sei voar com os pés no chão. Sou sempre eu mesmo, mas com certeza não serei o mesmo pra sempre!

Clarice Lispector

Dedico esse trabalho aos meus pais, José Adenir e Neuza.

## Agradecimentos

Ao professor Fernando Coelho, pela oportunidade de desenvolver um trabalho sob sua orientação, pela confiança depositada no decorrer do trabalho e pela amizade.

Aos colegas e amigos do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos: Wanda, Patrícia, Bruno, Carlos, Giovanni, Kristerson, Leandra, Fabiano, Juliana, Thaís, Nathalia, Paulo, Mayra, Micheli, Paula, Marília, Mariana, Jorge, Renan, Diogo, Robert, Joel e as meninas da Wanda.

Aos colegas e amigos dos laboratórios vizinhos: Karen, Júlio, Marla, Angélica, Patrícia, Fernandas, Pablo, Francisco, Nilton, Manoel, Cilene, Ilton, Sávio, Dimas, Carla, Carol, Jairton, Raquel, pelos reagentes e vidrarias emprestados e principalmente pela agradável convivência;

Aos meus amigos de república: Daniel, Mendinho, Luiz, Carol, Carlos e Leandro.

À minha família, por terem compartilhado comigo essa trajetória sempre me apoiando e me incentivando.

Aos funcionários do Instituto de Química, em especial ao Edson pelo suporte técnico, às Sônia e Paula pela colaboração com os espectros de ressonância magnética nuclear e a Bel pela sua educação e atenção com os assuntos burocráticos;

Ao CNPq, pela bolsa e auxílio financeiro concedido.

"Nas grandes batalhas da vida, o primeiro passo para a vitória é o desejo de vencer!"

Gandhi

# **Curriculum Vitae**

## 1. Dados pessoais

Rodrigo Vezula Pirovani

Filiação: José Adenir Pirovani e Neuza Maria Vezula Pirovani Nascimento: 15/09/1984 - Alegre/ES – Brasil

## 2. Formação Acadêmica

## 2007-2009 Mestrado em Química

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil Título: Aplicações Sintéticas da Reação de Morita-Baylis-Hillman. 1) Novas Abordagens Visando a Síntese da (+/-)-Plicamina. 2) Síntese de Espirocicloexadienonas. Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho Bolsista: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

## 2003 - 2007 Graduação em Química

Universidade Federal do Espírito Santo, UFES, Vitoria, Brasil Monografia: Estudo da Síntese de Rotundial, um Repelente Natural do Mosquito Aedis aegypti Orientadora: Edna Faria de Medeiros

## **2000 - 2002** Técnico Agricola com Habilitação em Agropecuária Escola Agrotécnica Federal de Alegre, EAFA, Brasil

## 3. Produção científica

## 3.1. Publicação

- 1. Pirovani, R.V.; Ferreira, B.R.V., Coelho, F. Intramolecular Highty Functionalized Spirocyclohexadienones from Morita-Baylis-Hillman adducts. *Synlett* **2009**, 2333.
- Ferreira, B.R.V., Pirovani, R.V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. Nájera oxime-derived palladacycles catalyze intermolecular Heck reaction with Morita–Baylis–Hillman adducts. An improved and highly efficient synthesis of α-benzyl-β-ketoesters. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7712.

## 3.2. Resumo do trabalho científico apresentado em congresso

1. Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. Nájera Oxime-Derived Palladacycles catalyzed Intermolecular Heck Reaction with Morita-Baylis-Hillman Adducts. Efficient synthesis of  $\alpha$ -benzyl- $\beta$ -keto esters. 50° Tetrahedron Symposium. Paris, 2009.

2. Pirovani, R. V.; Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. Síntese de Espiroquinonas altamente funcionalizadas a partir de adutos de Morita-Baylis-Hillman. 32ªRASBQ. Fortaleza, 2009.

3. Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. Investigação da Reação de Heck Intermolecular a partir de Adutos de Morita-Baylis-Hillman. A eficiência de paladaciclos de Nájera como catalisadores na síntese de  $\alpha$ -benzil- $\beta$ -cetoésteres. 32ªRASBQ. Fortaleza, 2009.

4. Melo, C. V. P., Donadia, J. F., Pirovani, R. V., Santos, T.G., Penha, T.R, Silva, E. M., Morigaki, M. K. A Olimpíada capixaba de Química e o Ensino Desta ciência no Estado do Espírito Santo. XLVI Congresso Brasileiro de Química, 2006, Salvador, 2006.

5. Teles, C. R., Munaro, C. J., Cassini, S. T. A., Pirovani, R. V. Monitoramento da biodegradação aeróbia de lodo de esgoto em solos via modelos matemáticos. VIII Simpósio Italo brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental. Fortaleza, 2006.

## 4. Outros

## 4.1. Iniciação científica

1. Biodegradação de agrotóxicos e hidrocarbonetos. Bolsista CNPq. Orientador: Servio Tulio Alves Cassini (DEA-UFES). Período: 07/2005-07/2006.

## 4.2. Monitorias

- 1. 02/2005-07/2007 Olímpiada Capixaba de Química PROEX, UFES.
- 2. 06/2006-12/2006 Química Geral Experimental II DQUI-UFES.
- 3. 03/2007-07/2007 Química Orgânica Experimental I DQUI-UFES.

Aplicações Sintéticas da Reação de Morita-Baylis-Hillman. 1) Novas Abordagens Visando a Síntese da (±)-Plicamina. 2) Síntese de Espirocicloexadienonas.

#### Resumo

A (+)-Plicamina, um alcalóide que pertence à família Amaryllidaceae, foi isolado em 1999. Este alcalóide é o primeiro produto natural de sua classe com dois átomos de nitrogênio na sua estrutura. Esta nova estrutura química conduziu à criação de uma nova subclasse do grupo das Tazetinas. Como parte de um programa de pesquisa voltada para a síntese de produtos naturais e fármacos, descrevemos a síntese de uma isoquinolina funcionalizada para ser utilizada como um intermediário na síntese total racêmica da Plicamina. Dois diferentes métodos sintéticos foram testados, e alguns intermediários avançados foram preparados em rendimentos globais moderados. Na segunda parte deste trabalho, uma nova estratégia foi descrita síntese de polifuncionalizadas para а espirocicloexadienonas. Nossa estratégia foi baseada na associação de uma reação Heck intermolecular entre um aduto de Morita-Baylis-Hillman e iodophenol usando como catalizador um paladaciclo Nájera. Assim, os α-hidroxibenzil-βcetoésteres foram utilizados como substratos para uma oxidação fenólica mediada por composto de iodo hipervalente, obtendo as espirocicloexadienonas em duas etapas a partir dos adutos de MBH, com rendimento global de 20-40%. O padrão estrutural espiro está presente em vários produtos naturais biologicamente ativos, especialmente na classe dos alcalóides.

## Synthetic Applications of the Morita-Baylis-Hillman Reaction. 1) New Approach Towards the Synthesis of the (±)-Plicamine. 2) Synthesis of Spirocyclohexadienones.

#### Abstract

The (+)-Plicamine, an alkaloid that belongs to the Amaryllidaceae family, was isolated in 1999. This alkaloid is the first natural product in its class having two nitrogen atoms in the structure. This unusual chemical structure led to the creation of a brand new subclass in the Tazetine Group. As part of a research program directed toward the synthesis of natural products and drugs, we describe the synthesis of a functionalized isoguinoline to be used as an intermediate in a shorter total synthesis of racemic Plicamine. Two different synthetic methods have been tested, and some advanced intermediates have been prepared in moderate overall yields. In the second part of this work, a new strategy for the synthesis of polyfunctionalized spirocyclohexadienones is described. Spiro arrangement is present in several biologically active natural products, especially in the alkaloid class. Our strategy was based on the association of a intermolecular Heck reaction between a Morita-Baylis-Hillman adduct and a iodophenol using a Nájera The  $\alpha$ -hydroxybenzyl- $\beta$ -ketoesters were used as palladacycle as catalyst. substrates for a phenolic oxidation mediated by a hypervalent iodine compounds. Spirocyclohexadienones compounds were afforded in two steps from the MBH' adducts in 20-40% overall yield.

		. XXI
		XXII
	LISTA DE TABELAS E QUADROS	XXIII
	LISTA DE ESPECTROS	XXIV
1.	CONSIDERAÇÕES GERAIS	1
	1.1. REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN	1
2	NOVAS ABORDAGENS VISANDO A SÍNTESE DA (□/-)-PLICAMINA	6
	2.1. INTRODUÇÃO	6
	2.1.1. Alcalóides Amaryllidaceae	6
	2.1.2. O Alcalóide Plicamina	11
	2.1.3. Síntese do Intermediário Diidroisoquinolínico N-alquilado	13
	2.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
	2.2.1. Análise Retrossintética	15
	2.2.2. Obtenção do intermediário ( $\pm$ )-25	17
	2.2.2.1. Preparação do Aduto de MBH 16	17
	2.2.2.2. Proteção da hidroxila benzílica do Aduto de MBH 16: Preparação do intermediário 29	18
	2.2.2.3. Clivagem oxidativa da dupla ligação do composto 29: Preparação do intermediario 30	20
	2.2.2.4. Estados visando a sintese do internediano 24 via aninação redutiva do composito 50 2.2.2.5. Preparação de aminoalcoóis: estudo com modelo	21
	2.2.2.6. Preparação do aminoálcool 47	30
	2.2.3. Nova abordagem visando à síntese do intermediário 49	32
	2.2.3.1. Preparação do aduto de MBH 51 e proteção da hidroxila	32
	2.2.3.2. Adição de Michael em nitro-olefinas: preparação do intermediário 54	35
	2.2.3.3. Estudos de redução do grupo nitro do composto 54	36
	2.2.3.4. Mudança do grupo de proteção e novo teste de redução do grupo nitro	38
	2.2.4. Nova estratégia visando a síntese do núcleo isoquinolínico 64	41
	2.2.4.1. Preparação do intermediário 64	42
	2.3. CONCLUSÃO	47
3.	SÍNTESE DE ESPIROCICLOEXADIENONAS	48
	3.1. INTRODUÇÃO	48
	3.2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
	3.2.1. Preparação dos Adutos de MBH	53
	3.2.2. Preparação dos α-4-hidroxibenzil-β-cetoésteres	55
	3.2.3. Preparação de espirocicloexadienonas	58
	3.2.4. Resultados preliminares de avaliação biológica	62
	3.3. CONCLUSÃO	63
4	PARTE EXPERIMENTAL	64
	4.1. Considerações Gerais	64
	4.2. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E ESPECTROS	66
	4.2.1. Novas Abordagens Visando a Síntese da (+/-)-Plicamina	66
	4.2.1.1. 2-[(6-bromo-benzodioxol-5-il-hidroxi-metil]-acrilato de metila, 16	66
	4.2.1.2. 2-[(6-Bromo-benzodioxol-5-il-( <i>terc</i> -butildimetilsilaniloxi)-metil]-acrilato de metila, 29	68
	4.2.1.3. Procedimento geral para a ozonólise	70

# Índice

4.2.1.3.1.	3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-3-( <i>terc</i> -butildimetilsilaniloxi)-2-oxopropanoato de metila	a, 30
4.2.1.3.2.	Ester 3-( <i>terc</i> -butildimetilsilaniloxi)-2-oxo-3-tenil-propil acetico, 41	71
4.2.1.3.3.	1-(6-Bromobenzodioxoi-5-ii)-1,3-bis-(terc-butildimetiisiianiioxi)-propan-2-one, 46	
4.2.1.4.	3-(6-bromobenzodioxol-5-ii)-3-( <i>tert</i> -butildimetilsilaniloxi)-2-hidroxipropanoato de metila	, 31
4045	/5 0 /// and have the line it is it (for it) and it) a called a degratite of 00	
4.2.1.5.	2-(( <i>terc</i> -butildimetilsilaniloxi)(tenil)metil)actilato de metila, 38	/ /
4.2.1.6.	Procedimento geral para a redução do ester metilico	79
4.2.1.7.		83
4.2.1.8.	Ester 2-amino-3-( <i>terc</i> -butil-dimetil-silaniloxi)-3-pnenil-propil acetico, 42	85
4.2.1.9.	5-Bromo-6-[1-( <i>terc</i> -butil-dimetil-silaniloxi)-2-( <i>terc</i> -butil-dimetil-silaniloximetil)-aliii]-	07
benzodiox	Olano, 45	8/
4.2.1.10.		00
Silaniioxim	2 (Characterizational 5 ii) 2 sites and 2 of 4 of 54	89
4.2.1.11.	3-(6-bromobenzodioxol-5-ii)-2-nitroprop-2-en-1-oi, 51	91
4.2.1.12.	(5-(6-bromoberizodioxol-5-ii)-2-fillioaliloxi)(terc-butii)almetiisilano, 55	93
4.2.1.13.	3-(6-bromobenzodioxol-5-ii)-3-(1,3-ditian-2-ii)-2-nitropropoxi)(terc-butii)dimetiisiiano, 5-	495
4.2.1.14.	3-(6-bromobenzodioxol-5-ii)-3-(1,3-ditian-2-ii)-2-nitropropan-1-oi, 56	98
4.2.1.15.	5 -(3-(benziloxi)-2-hitroprop-1-enii)-6-bromobenzodioxolano, 59	101
4.2.1.16.	5-(3-(benziloxi)-1-(1,3-ditian-2-ii)-2-nitropropii)-6-bromobenzodioxolano, 60	103
4.2.1.17.	4-(benziloxi)-2-(6-bromobenzodioxoi-5-ii)but-2-enai, 62	106
4.2.1.18.	1-(benzodioxol-5-il)-3-hidroxipropan-2-one, 68	108
4.2.1.19.	3-(6-bromobenzodioxoi-5-ii)-2-nitropropan-1-0i, 69	110
4.2.1.20.	2-amino-3-(6-bromobenzodioxol-5-il)propan-1-ol, 63	112
4.2.1.21.	2-(4-metoxitenil)acetaldeido, /1	114
4.2.1.22.	3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-2-(4-metoxifeniletilamino)propan-1-ol, /2	116
4.2.1.23.	1-(6-bromobenzodioxol-5-ii)-3-( <i>terc</i> -butildimetilsililoxi)-N-(4-metoxifeniletii)propan-2-an	nina,
74	120 7 ((Amerika Middler etile Viller i) or etile (Comercia Ville i i etile) 7.0 etile i den etile (A. 5. etile etile	
4.2.1.24.	7-(( <i>terc</i> -butilalmetilsiilioxi)metil)-6-(4-metoxiteniletil)-7,8-alniaro-aloxolo[4,5-g]isoquinol	in-
5(6H)-ona	(, / )	122
4.2.2. 5	Intese de Espirocicioexadienonas	125
4.2.2.1.	Procedimento geral para preparação de adutos de MBH	125
4.2.2.1.1.	2-(hidroxi(tenil)metil)acrilato de metila, 37	125
4.2.2.1.2.	2-(benzodioxol-5-il(hidroxi)metil)acrilato de metila, 97	126
4.2.2.1.3.	2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)acrilato de metila, 98	126
4.2.2.1.4.	2-(hidroxi(4-nitrotenil)metil)acrilato de metila, 99	127
4.2.2.1.5.	2-(hidroxi(tioen-2-il)metil)acrilato de metila, 100	127
4.2.2.1.6.	3-hidroxi-2-metilenopentanoato de etila, 101	128
4.2.2.2.	Procedimento geral para preparação de α-4-hidroxibenzil-β-cetoesters	136
4.2.2.2.1.	2-(4-hidroxibenzil)-3-oxo-fenilpropanoato de metila, 104	136
4.2.2.2.2.	3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(4-hidroxibenzil)-3-oxopropanoato de metila, 105	137
4.2.2.2.3.	2-(4-nidroxibenzil)-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metila, 106	137
4.2.2.2.4.	2-(4-hidroxibenzil)-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de metila, 107	138
4.2.2.2.5.	2-(4-hidroxibenzil)-3-oxo-3-(tien-2-il)propanoato de metila, 108	138
4.2.2.2.6.	2-(4-hidroxibenzil)-3-oxopentanoato de etila, 109	139
4.2.2.3.	Procedimento geral para preparação de espirocicloexadienonas	146
4.2.2.3.1.	8-oxo-2-renii-1-oxaespiro[4,5]-deca-2,6,9-triene-3-carboxilato de metila, 115	146
4.2.2.3.2.	2-(1,3-penzodioxol-5-ii)-8-oxo-1-oxaespiro[4,5]deca-2,6,9-triene-3-carboxilato de m	etila,
116		47
4.2.2.3.3.	2-(4-metoxitenii)-8-oxo-1-oxaespiro[4,5]deca-2,6,9-triene-3-carboxilato de metila, 1	17
40001		
4.2.2.3.4.	2-(4-mitrorenii)-8-oxo-1-oxaespiro[4,5]geca-2,6,9-triene-3-carboxilato de metila, 118	148
4.2.2.3.5.	8-oxo-2-(tien-2-ii)-1-oxaespiro[4,5]deca-2,6,9-triene-3-carboxilato, 119	148
42236	z-etil-8-oxo-1-oxaespirol4.5ideca-2.6.9-triene-3-carboxilato de etila. 120	149

## Lista de Esquemas

ESQUEMA 1. ESQUEMA GERAL DA REAÇÃO DE MBH.	1
ESQUEMA 2. PROPOSTA INICIAL DO MECANISMO DA REAÇÃO DE MBH.	3
ESQUEMA 3: RECENTES PROPOSTAS PARA O MECANISMO DA REAÇÃO DE MBH.	4
ESQUEMA 4. SÍNTESE DO FRAGMENTO ISOQUINOLÍNICO A PATIR DE ADUTOS DE MBH	.14
ESQUEMA 5. ANÁLISE RETROSSINTÉTICA INICIALMENTE PROPOSTA PARA A SÍNTESE DO ALCALÓIDE (±)-	
PLICAMINA 10.	.15
ESQUEMA 6. REAÇÃO DE OBTENÇÃO DO ADUTO DE MBH 16	.17
ESQUEMA 7. OBTENÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 29	.19
ESQUEMA 8. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 21.	20
ESQUEMA 9. MECANISMO GERAL PARA A REAÇÃO DE OZONÓLISE.	.21
ESQUEMA 10. MECANISMO GERAL PARA AS REAÇÕES DE AMINAÇÃO REDUTIVA	22
ESQUEMA 11. TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DA AMINA VIA REDUÇÃO DE UMA AZIDA E DE UMA OXIMA	25
ESQUEMA 12. NOVA ESTRATÉGIA PARA A SÍNTESE DE UM INTEMEDIÁRIO DA (+/-)-PLICAMINA	26
ESQUEMA 13. ESTRATÉGIA SINTÉTICA PARA OBTENÇÃO DE AMINOALCOÓIS	27
ESQUEMA 14. MECANISMO DE REDUÇÃO DE ÉSTER A ÁLCOOL COM DIBAL-H	28
ESQUEMA 15. PREPARAÇÃO DO AMINOÁLCOOL 47	31
ESQUEMA 17. PREPARAÇÃO DO ADUTO DE MBH 51 VIA NITRO-OLEFINAS.	33
ESQUEMA 18. PROTEÇÃO DA HIDROXILA PRIMÁRIA DO ADUTO 51	35
ESQUEMA 19. PREPARAÇÃO DO INTEMEDIÁRIO 54.	36
ESQUEMA 20. TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DA AMINA 55	37
ESQUEMA 21. REDUÇÃO DE NITRO COMPOSTOS COM LIALH <sub>4</sub>	38
ESQUEMA 22. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 60.	39
ESQUEMA 23. TENTATIVAS DE PREPARAÇÃO DO COMPOSTO 61	39
ESQUEMA 24. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 62.	40
ESQUEMA 25. NOVA ESTRATÉGIA PARA A PREPARAÇÃO DE ISOQUINOLINAS.	41
ESQUEMA 26. PREPARAÇÃO DA CETONA 68.	.42
ESQUEMA 27. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 66.	42
ESQUEMA 28. PREPARAÇÃO DO ALDEÍDO 66.	44
ESQUEMA 29. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 72.	45
ESQUEMA 30. PREPARAÇÃO DO INTERMEDIÁRIO 74.	45
ESQUEMA 31. PREPARAÇÃO DA ISOQUINOLINA 75.	46
ESQUEMA 32. ESTRATÉGIA PROPOSTA PARA A SÍNTESE DE ESPIROCICLOEXADIENONAS	53
ESQUEMA 33. POSSÍVEIS PRODUTOS FORMADOS EM UMA REAÇÃO DE HECK COM ÁLCOOIS ALÍLICOS	57
ESQUEMA 34. PROPOSTA MECANÍSTICA PARA EXPLICAR A FORMAÇÃO DE UMA ESPIROCICLOEXADIENON	NA.
	61

# Lista de Figuras

FIGURA 1. ALCALÓIDES AMARYLLIDACEAE COM DESTACADA ATIVIDADE BIOLÓGICA	8
FIGURA 2. SUBSTÂNCIA UTILIZADA NO TRATAMENTO DO MAL DE ALZHEIMER.	9
FIGURA 3. ALCALÓIDES AMARYLLIDACEAE REPRESENTATIVOS DE CADA GRUPO.	9
FIGURA 4. ALCALÓIDES ISOLADOS DE GALANTHUS PLICATUS SUBSP. BYZANTINUS.	. 11
FIGURA 5. ALCALÓIDES COM ESTRUTURA 2-BENZOPIRANO-[3,4-C]-HIDROINDOLANO	. 12
FIGURA 6. OUTROS ALCALÓIDES ISOLADOS DE GALANTHUS PLICATUS SUBSP. BYZANTINUS	. 13
FIGURA 7. ESTRUTURA DO ADUTO DE MBH 16	. 18
FIGURA 8. ADUTO DE MBH 51	34
FIGURA 9. PRODUTO 56.	37
FIGURA 10. ISOQUINOLINONAS INIBIDORA DA PARP-1.	41
FIGURA 11. ESPECTRO DE HIDROGÊNIO (250 MHZ, CDCL3) PARA A MISTURA DO PRODUTO 71 E	
ANISALDEÍDO	43
FIGURA 12. ALGUNS EXEMPLOS DE SISTEMAS ESPIROS NOMEADOS DE ACORDO COM AS REGRAS DA	
IUPAC	48
FIGURA 13. EXEMPLOS DE PRODUTOS NATURAIS CONTENDO ANÉIS ESPIRO EM SUAS ESTRUTURAS	.49
FIGURA 14. REAGENTES DE IODO HIPERVALENTE USADOS EM OXIDAÇÃO FENÓLICA.	51
FIGURA 15. SÍNTESE DO INTEMEDIÁRIO 82 DA (+)-PUUPEFENONA.	. 52
FIGURA 16. PREPARAÇÃO DE ESPIROLACTONAS E ESPIROFURANONAS.	. 52
FIGURA 17. ESTRUTURA DE UM LÍQUIDO IÔNICO	54
FIGURA 18. PALADACICLOS DESENVOLVIDOS POR NÁJERA	. 55
FIGURA 19. ESPECTRO DE RMN DE <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCL <sub>3</sub> ) DO COMPOSTO 104.	. 58
FIGURA 20. ESPECTRO DE RMN DE <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCL <sub>3</sub> ) DO COMPOSTO 116.	.60
FIGURA 21. POSSÍVEIS HETEROCICLOS QUE PODEM SER PREPARADOS VIA ESTRATÉGIA DO ESQUEMA 3	32.
	.62

# Lista de Tabelas e Quadros

TABELA 1. CLASSIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS ALCALÓIDES AMARYLLIDACEAE	. 10
QUADRO 1. TENTATIVAS PARA PREPARAÇÃO AMINOALCOÓIS 24 DIRETAMENTE A PARTIR DE $lpha$ -	
CETOÉSTER 30.	23
TABELA 2: PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE MBH	54
TABELA 3: REAÇÃO DE HECK INTERMOLECULAR COM ADUTOS DE MBH USANDO CATALISADORES DE	
NÁJERA	. 56
TABELA 4: PREPARAÇÃO DE ESPIROCICLOEXADIENONAS	. 59

# Lista de Espectros

Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 16	67
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 16	67
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 29	69
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 29	69
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 30	72
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 30	72
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 41	73
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 41	73
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 46	74
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 46	74
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 31	76
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 31	76
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 38	78
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 39	81
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 39	81
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 44	82
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 44	82
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 40	84
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 40	84
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 42	86
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 42	86
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 45	88
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 45	88
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 47	90
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 47	90
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 51	92
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 51	92
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 53	94
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 53	94
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 54	96
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 54	96
Espectro de DEPT 135 (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 54	97
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 56	99
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 56	99
Espectro de DEPT 135 (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 56	100
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 59	102
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 59	102
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 60	104
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 60	104
Espectro de DEPT 135 (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 60	105
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 62	107
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 62	107
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 68	109
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 68	109
	-

Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 69	. 111
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 69	. 111
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, MeOD): Composto 63	. 113
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, MeOD): Composto 63	. 113
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 71	. 115
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 71	. 115
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, MeOD): Composto 72	. 118
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, MeOD): Composto 72	. 118
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, MeOD): Composto 73	. 119
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, MeOD): Composto 73	. 119
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 74	. 121
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 74	. 121
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 75	. 123
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 75	. 123
Espectro de DEPT 135 (62,5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 75	. 124
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 37	. 129
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 37	. 129
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (500 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 97	. 130
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ); Composto 97	. 130
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCI <sub>3</sub> ); Composto 98	. 131
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62.5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 98	. 131
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCI <sub>3</sub> ). Composto 99	. 132
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62.5 MHz. CDCI <sub>3</sub> ): Composto 99	.132
Espectro de DEPT 135 (62.5 MHz. CDCI <sub>2</sub> ): Composto 99	.133
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCI <sub>2</sub> ); Composto 100	.134
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62.5 MHz. CDCI <sub>2</sub> ): Composto 100.	.134
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>2</sub> ); Composto 101	.135
Espectro de RMN- $^{13}$ C (62 5 MHz CDCl <sub>2</sub> ): Composto 101	135
Espectro de RMN- $^{1}$ H (250 MHz, CDCl <sub>2</sub> ): Composto 104	.140
Espectro de RMN- $^{13}$ C (62.5 MHz, CDCl <sub>2</sub> ); Composto 104	.140
Espectro de RMN- $^{1}$ H (250 MHz, CDCl <sub>2</sub> ): Composto 105	.141
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62 5 MHz CDCl <sub>2</sub> ): Composto 105	141
Espectro de RMN- $^{1}$ H (250 MHz CDCl <sub>2</sub> ): Composto 106	142
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62.5 MHz, CDCl <sub>2</sub> ): Composto 106	142
Espectro de RMN- $^{1}$ H (250 MHz, CDCI <sub>2</sub> ): Composto 107	143
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62.5 MHz, CDCl <sub>2</sub> ): Composto 107	143
Espectro de RMN- $^{1}$ H (250 MHz, CDCI <sub>2</sub> ): Composto 108	144
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62.5 MHz, CDCL): Composto 108	144
Espectro de $\text{PMN}^{-1}$ H (250 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 100	145
Espectro de $\text{PMN}^{-17}$ (200 Mi 12, ODOI3). Composto 109	145
Espectro de $\text{PMN}^{-1}$ H (250 MHz, CDCI <sub>3</sub> ): Composto 105	150
Espectro de PMN $^{13}$ C (62.5 MHz, CDCI): Composto 115	150
Espectro de PMN <sup>-1</sup> $U$ (02.3 Mi12, CDCl <sub>3</sub> ). Composto 116	151
Espectro de RMN- $^{13}$ C (125 MHz CDCL): Composto 116	151
Espectro de $\text{PMN}^{-1}$ H (250 MHz CDCL): Composto 117	150
Espectro de DMN $^{13}$ C (62.5 MHz, CDCI3). Composto 117	152
Espectro de DMN $^{1}$ H (250 MHz, CDCI): Composto 112	152
Espectro de RMNI <sup>13</sup> C (62.5 MHz, CDCI3). Composto 110	103
Espectro de RMN <sup>1</sup> $\cup$ (02.5 MHz, CDCI <sub>3</sub> ). Composto 118	.103
Especiro de RMIN- n (200 MITZ, CDCI3): COMPOSIO 119	. 154

Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (125 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 119	154
Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (250 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 120	155
Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (62.5 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): Composto 120	155

## 1. Considerações Gerais

## 1.1. Reação de Morita-Baylis-Hillman

A reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH) é uma transformação quimio e regiosseletiva, que envolve a formação de uma nova ligação carbono-carbono entre a posição  $\alpha$  de um alceno ativado e um carbono  $sp^2$  deficiente de elétrons. Sendo uma reação de adição de Michael, seguido de uma reação tipo aldol, esquema 1. A reação de MBH ocorre sob a influência de catalisadores básicos, tais como: aminas terciárias (por exemplo: 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano - DABCO) ou fosfinas terciárias (por exemplo: trifenilfosfina, tricicloexilfosfina). Os eletrófilos empregados nessa reação são geralmente cetonas e aldeídos aromáticos, alifáticos ou heterocíclicos sendo que, geralmente os eletrófilos alifáticos ou aromáticos com substituintes retiradores de elétrons costumam ser mais reativos. Os nucleófilos empregados podem ser olefinas ativadas com substituintes retiradores de elétrons, aldeídos, sulfonas, nitro, etc.<sup>1</sup>



#### Esquema 1. Esquema geral da reação de MBH.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Para revisão sobre reação de MBH ver: [a] Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511; [b] Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581; [c] Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; [d] Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quím. Nova* **2000**, *23*, 98; [e] Ciganek, E. In *Org. Reactions*; Paquette, L. A. Ed.: John Wiley: New York, **1997**, Vol. *51*, 201. [f] Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001; [g] Baylis, A.B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174; [h] Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. **1968**, *41*, 2815.

A reação de MBH é geralmente uma reação lenta, podendo variar de dias a semanas para se completar. Esta velocidade está diretamente ligada à reatividade do alceno e do eletrófilo utilizado. Devido à potencialidade da reação de MBH, nas últimas décadas várias modificações experimentais foram estudadas e propostas, no intuito de aumentar sua abrangência, melhorar os rendimentos e acelerar a velocidade da reação, como por exemplo, a utilização de equipamentos de microondas,<sup>2</sup> ultrassom,<sup>3</sup> sais e metais,<sup>4</sup> meios aquosos,<sup>5</sup> alta pressão<sup>6</sup> e baixa temperatura.<sup>7</sup> Têm-se também empregado outras aminas para catalisar a reação, tais como: quinuclidina, 3-hidroxiquinuclidina (3-HQD), 3-quinuclidona, indolizina, hexametilenotetramina (HMTA), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP).<sup>8</sup>

O mecanismo inicialmente aceito para a reação de MBH envolve quatro etapas. Na etapa **A**, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária **I** ou fosfina) ao sistema  $\alpha$ , $\beta$ -insaturado **II**, gerando o *zwitterion* **III**. A adição aldólica entre **III** e o aldeído **IV** gera o alcóxido **V**, que sofre uma transferência de próton. Neste estágio, a decomposição do intermediário **VI** gera o produto  $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -metileno carbonilado **VII**, com regeneração do catalisador **I** (Esquema 2).

Esta primeira proposta mostrada no esquema 2 foi apresentada por Hoffman/Hill e Isaacs<sup>9a, b</sup> baseada em um experimento de cinética que mostrou um

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Basavaiah, D.; Srenivasulu, B.; Reddy, R. M.; Muthukumaran, K. Synth. Commun. **2001**, *31*, 2987.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> [a] Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. ; Silveira, G. P. C. E.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437; [b] Porto, R.; Amarante, G.; Cavalaro, M.; Poppi, R.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1184.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Shi, M.; Jiang, J. K.; Cui, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7343.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Yu, C. Z.; Liu, B.; Hu, L. Q. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5413.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Schuurman, R. J. W.; Linden, A.; Grimbergen, R. P. F.; Nolte, R. J. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8307.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1539.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> [a] Drewes, S. E.; Roos, G. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653; [b] Rosa, J. N.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4189; [c] Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1612.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Sobre o mecanismo da reação de MBH ver: [a] Hill, J. S.; Isaacs, N. S. J. Phys. Org. Chem. **1990**, 3, 285; [b] Hoffman, H. M. R.; Rabe, J. Angew. Chem Int. Ed. Engl. **1983**, 95, 795; [c] Kaye, P. T.; Bode, M. L. Tetrahedron Lett. **1991**, 32, 5611; [d] Fort, Y.; Berthe, M.-C.; Caubère, P. Tetrahedron **1992**, 48, 6371; [e] Price K. E.; Broadwater S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. J. Org. Chem. **2005**, 70, 3980; [f] Price K.E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade D. T. Org. Lett. **2005**, 7,

baixo efeito cinético isotópico para a etapa de transferência de próton **C** ( $k_H/k_D = 1,03 \pm 0,1$ , usando acrilonitrila como nucleófilo - Intermediário **V**). Além deste dado, ficou constatado também que ocorria um aumento de dipolo na etapa de adição aldólica devido a uma separação de cargas, por isto, a etapa **B** foi inicialmente considerada como etapa lenta da reação.



Esquema 2. Proposta inicial do mecanismo da reação de MBH.

Recentemente, esta proposta foi revisitada por McQuade e Aggarwal. O grupo de McQuade<sup>9e, f</sup> re-avaliando o experimento de cinética, realizado por Hill e Isaacs, observou que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído e mostra um significante efeito isotópico cinético ( $k_H/k_D = 5.2 \pm 0.6$  em DMSO). Tendo este dado experimental, McQuade questionou o fato de que no mecanismo mostrado no esquema 2, a etapa **C** ocorra através de um estado de transição de quatro membros, de alta restrição geométrica. Além disso, questionou o fato, de que em versões assimétricas para a reação a proposta de Hill/Issacs não justifica

<sup>147; [</sup>g] Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706; [h] Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513.

a formação de subprodutos cíclicos contendo duas moléculas de aldeído (dioxanonas).<sup>10</sup>

Baseado nos dados obtidos ficou evidente a importância da etapa de transferência de prótons no mecanismo da reação de MBH e, com isso, McQuade propôs uma nova interpretação para este mecanismo, a qual envolvia agora uma segunda molécula de aldeído (Esquema 3, etapa C1). Nesta interpretação, a etapa lenta do processo agora creditada à etapa de transferência próton, ocorre através de um estado de transição cíclico de seis membros, de menor energia comparada ao obtido para a proposta inicial.



#### Esquema 3: Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.

O grupo de Aggarwal<sup>9g, h</sup> também interessado na elucidação deste mecanismo realizou experimentos de cinética e constatou que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído, mas somente em seu início (≤ 20% de conversão). Em conversões maiores foi observada uma perda no efeito cinético isotópico, indicando uma inversão de catálise. Somado aos resultados obtidos por cinética e aos trabalhos relatados por McQuade, os autores questionaram o fato

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Iywabuchi, Y.; Nakatami, N.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.

de como solventes próticos aceleram a reação de MBH. A resposta mais aceita até então era devido a uma protonação do aldeído na etapa de adição aldólica, porém se isso for verdade, como justificar esta protonação tendo um enolato formado na etapa de adição de Michael, a princípio este enolato seria protonado preferencialmente, ganharia estabilidade, o que diminuiria a sua reatividade.

Outro fator analisado foi o efeito da base. Aggarwal considera uma possível dupla catálise da base, que atuaria no ciclo, auxiliando também a etapa de transferência de próton. Esta hipótese foi descartada, uma vez que o efeito cinético isotópico obtido para uma dupla catálise foi baixo.

Diante das evidências, Aggarwal concorda com McQuade no que diz respeito à etapa lenta do processo, a etapa de transferência de próton, porém devido à perda observada no efeito cinético isotópico propõe que após 20% de conversão a reação se torna autocatalítica. Aparentemente, o aduto de MBH ou qualquer outra fonte de prótons podem atuar como doador de próton, podendo, então, assistir a etapa de transferência de próton via um intermediário cíclico de 6 membros (Esquema 3, etapa **C2**). Esta constatação explica o efeito de aceleração na reação de MBH em presença de solventes próticos e como estes poderiam atuar na etapa lenta da reação.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa investigou o mecanismo da reação através de técnicas de espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS/MS).<sup>11</sup> O processo de ionização ESI (electrospray ionization) é inovador, pois os íons são formados em solução e não mais na fase gasosa, eliminando assim problemas de volatilização de substâncias termolábeis e macromoléculas. Os experimentos efetuados dispondo desta técnica conseguiram interceptar e caracterizar todas as espécies protonadas dos intermediários propostos no ciclo catalítico descrito acima (Esquema 3), desse modo embasando mecanismo MBH. as propostas para da reação de 0

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> [a] Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3031; [b] Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, *43*, 4330.

# 2. Novas Abordagens Visando a Síntese da (1/-)-Plicamina

## 2.1. Introdução

## 2.1.1. Alcalóides Amaryllidaceae

As plantas da família Amaryllidaceae são monocotiledôneas da ordem Asparagales Liliflorae, sendo atualmente constituídas de aproximadamente 800 espécies com 80 gêneros diferentes. Elas são plantas herbáceas, a maioria provida de bulbo de folhas simples, inteiras, lineares e basais. As flores ficam em uma umbela e geralmente são reduzidas a uma única flor. Distribuem-se geograficamente por todo o mundo, em regiões temperadas e tropicais. Esta família compreende espécies muito apreciadas como plantas ornamentais, como por exemplo, as flores de Narciso (Narcissus) e da Açucena (Amaryllis).<sup>12,13</sup>

Há muitos séculos, mais de 30 espécies da família Amaryllidaceae de 11 gêneros diferentes já eram conhecidas e empregadas na medicina popular para o tratamento primitivo de diferentes tipos de doenças.

Os primeiros relatos do valor medicinal e da utilização de plantas da família Amaryllidaceae pelo homem são encontrados na Grécia antiga, onde o médico Hippócrates<sup>14,15</sup> relatou o uso do óleo extraído da famosa flor de Narciso (Narcissus poeticus L.) para o tratamento de tumores uterinos. Em 1653, no Peru, o Padre Cobo utilizou extratos de plantas da família Amaryllidaceae da espécie

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Tuntin, T. Em: *"Flora Européia",* Cambridge at the University Ed.; Cambridge, **1980**, Vol. 5, p 452. <sup>13</sup> www.bioimagens.org.uk.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Herald, D. L.; Singh, S. B.; Cragg, G. M.; Schmidt, J. M.; Boettner, F. E.; Williams, M.; Sagawa, Y. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 995.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Hartwell, J. L. *Loydia* **1967**, *30*, 379.

*Zephyrantes parulla* para o tratamento de tumores. Na China, plantas da espécie *Zephyrantes rosea* foram utilizadas para o tratamento do câncer de mama.<sup>16</sup>

No decorrer dos anos foram isolados de plantas da família Amaryllidaceae uma série de alcalóides<sup>17</sup> de estruturas relativamente complexas. Dentre eles, destacam-se os compostos com estruturas fenantridônicas poliidroxiladas como a Licorina (**1**), que foi o primeiro membro isolado em 1877 da espécie *Narcissus pseudonarcissus*.<sup>18</sup> Estudos posteriores, realizados em 1958 revelaram a atividade antitumoral dessa substância.<sup>19</sup>

Em 1968, a partir de bulbos da espécie *Lycoris radiate* foram isolados a Narciclasina (**2**) e a Licoricidina (**3**).<sup>20</sup> Em 1975, esses alcalóides foram identificados como promissores agentes antineoplásicos por apresentarem atividade contra o carcinoma de Ehrlich.<sup>20,21</sup>

Pettit e cols.<sup>14</sup> em 1984, isolaram da espécie *Pancratium littorale* o alcalóide Pancratistatina (**4**), sua estrutura fenantridônica altamente oxigenada mostrou atividade anticancerígena *in vitro* muito acentuada, sendo ativa contra sarcomas de ovário e leucemia linfótica<sup>16</sup> (Figura 1).

Atualmente, o Instituto Nacional do Câncer (NCI) nos Estados Unidos, que explora e avalia diversas espécies de plantas, já comprovou a atividade

 <sup>&</sup>lt;sup>16</sup> [a] Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Herald, D. L.; Cragg, G. M.; Sagawa, Y. J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1693; [b] Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg, G. M. J. Nat. Prod. **1984**, 47, 1018;
 [c] Pettit, G. R.; Pettit III, G. R.; Backhaus, R. A.; Boyd, M. R.; Meerow, A. W. J. Nat. Prod. **1993**, 56, 1682.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> *Nota do autor:* Segundo a literatura, **Alcalóides** são metabólitos secundários provenientes de fontes naturais, caracterizados de maneira geral, pela presença de pelo menos um átomo de nitrogênio básico em um sistema heterocíclico. (Cordell, G. A. Em: *"Introduction to Alkaloids – A Biogenetic Approach"*, John Wiley & Sons, New York, **1981**, 1).

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Cook, J. W.; Loudon, J. D. Em: "*The Alkaloids*", Manske, R. H. F., Holmes, H. L., Eds.; Academic Press: New York, **1952**, Vol. 2, p 331.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Fitzgerald, R.; Hartwell, J. L.; Leiter, J. J. Nat. Cancer Inst. 1958, 20, 763.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> [a] Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1860; [b] Ohta, S.; Shoshichiro, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 2969.

 <sup>&</sup>lt;sup>21</sup> [a] Carrasco, L.; Fresno, M.; Vazquez, D. *FEBS Lett.* **1975**, *52*, 236; [b] Jimenez, A.; Sanchez, L.; Vazquez, D. *FEBS Lett.* **1975**, *55*, 53; [c] Mondon, A.; Krohn, K. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 445; [d] Baez, A.; Vazquez, D. *Biochem. Biophys. Acta* **1978**, *518*, 95; [e] Rivera, G.; Gosalbez, M.; Ballesta, J. P. G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1984**, *94*, 800.

anticancerígena de diversos produtos naturais extraídos de plantas da família Amaryllidaceae.<sup>16</sup>



#### Figura 1. Alcalóides Amaryllidaceae com destacada atividade biológica.

A partir dessas descobertas, os alcalóides encontrados em plantas da família Amaryllidaceae destacaram-se como uma importante classe de produtos naturais a serem exploradas, e como possuem uma grande variedade e complexidade estrutural, podem apresentar diversas propriedades biológicas, dentre as quais podemos destacar: atividades antiviral, anticolinérgica, antineoplásica, antiinflamatória, analgésica, citotóxica, antimalarial e ativadora do sistema nervoso central.<sup>22</sup>

Recentemente o alcalóide Galantamina (**5**), isolado das espécies (*Leucojum spp*, *Narcissus sp* e *Galanthus spp*) vem recebendo muita atenção de cientistas e médicos, devido aos bons resultados apresentados na inibição da enzima acetilcolinesterase. Devido a essa atividade biológica, passou a ser utilizado como agente terapêutico no tratamento paliativo de pacientes com o mal de Alzheimer,<sup>23</sup> registrado com nome comercial de Reminil<sup>®</sup> pela multinacional Johnson & Johnson (Figura 2).

 <sup>&</sup>lt;sup>22</sup> [a] Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F.; Pettit, G. R.; Groszek, G.; Hollingshead, M.; Kirsi, J. J.; Shannon, W. M.; Schubert, E. M.; Dare, J.; Ugarkar, B.; Ussery, M. A.; Phelan, M. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1569; [b] Pettit, G. R.; Freeman, S.; Simpson, M. J.; Thompson, M. A.; Boyd, M. R.; Williams, G. R.; Pettit III, G. R.; Doubek, D. L. *Anti-Cancer Drug Des.* **1995**, *10*, 243; [c] Pettit, G. R.; Orr, S.; Ducki, S. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, *15*, 389; [d] Pettit, G. R.; Melody, N. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 207; [e] López, S.; Armand-Úgon, M.; Bastida, J.; Viladomat, F.; Este, J. A.; Stewart, D.; Codina, C. *Planta Medica* **2003**, *69*, 109; [f] Sener, B.; Sener, O. *Chem. Nat. Compounds* **2003**, *39*, 383; [g] Szlávik, L.; Gyuris, A.; Minárovits, J.; Forgo, P.; Molnár, J.; Hohmann, J. *Planta Medica* **2004**, *70*, 871.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Heinrich, M.; Teoh, H. L. *J. Ethnopharmacology* **2004**, 92, 147.



## Figura 2. Substância utilizada no tratamento do mal de Alzheimer.

Durante revisão na literatura<sup>24</sup> verificou-se que mais de 200 alcalóides provenientes de plantas da família Amaryllidaceae já foram isolados. As suas estruturas elucidadas foram classificadas em sete grupos principais, de acordo com as semelhanças estruturais apresentadas: tipo de cadeia e tipo de conexão entre os anéis (Figura 3 - Tabela 1).



Figura 3. Alcalóides Amaryllidaceae representativos de cada grupo.

 <sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Para revisão sobre alcalóides Amaryllidaceae ver: [a] Martin, S. F. Em: "*The Alkaloids*", Brosi, A., Ed.; Academic Press: New York, **1987**; Vol. 30, p 251-376; [b] Hoshino, O. Em: "*The Alkaloids*", Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, **1998**; Vol. 51, p 323-424.

Alcalóides	Tipo estrutural
Licorina (1)	1 <i>H</i> -pirrolo[3,2,1- <i>d,e</i> ]fenantridina
Narciclasina (2)	isocarbostiril
Galantamina (5)	6 <i>H</i> -benzofuro-[3a,3,2- <i>e,f</i> ]-2-benzazepino
Tazetina (6)	2-benzopirano-[3,4-c]indol
Licorenina (7)	2-benzopirano-[3,4- <i>g</i> ]indol
Crinina (8)	5,10b-etanofenantridina
Montanina (9)	5,11-metanomorfantridina

Tabela 1. Classificação estrutural dos Alcalóides Amaryllidaceae.

O grande desafio sintético que representa a construção dessas estruturas utilizando diferentes abordagens, em conjunto com os resultados promissores obtidos na avaliação da atividade biológica de alguns desses alcalóides e a utilização de plantas desta família no tratamento de enfermidades desde o século IV a.C., justifica o interesse de vários grupos de pesquisa em realizar a elucidação estrutural e a síntese dessas substâncias. Essa afirmação pode ser evidenciada pelo grande número de publicações que descrevem tanto sínteses totais, quanto sínteses de intermediários e derivados não naturais, além do desenvolvimento de novas metodologias para a preparação dos esqueletos estruturais característicos destes alcalóides.<sup>25,26</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Para revisão sobre sínteses de alcalóides Amaryllidaceae ver: [a] Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 223; [b] Hudlicky, T.; Rinner, U. *Synlett* **2005**, 3, 365.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup>[a] Martin, S. F.; Tu, C. L.; Kimura, M.; Simonsen, S. H. J. Org. Chem. **1982**, 47, 3634; [b]
Boeckman, R. K. Jr.; Goldstein, S. W.; Walters, M. A. J. Am. Chem. Soc. **1988**, 110, 8250; [c]
Bäckvall, J. E.; Andersson, P. G.; Stone, G. B.; Gogoll, A. J. J. Org. Chem. **1991**, 56, 2988; [d]
Danishefsky, S.; Lee, J. Y. J. Am. Chem. Soc. **1989**, 111, 4829; [e] Trost, B. M.; Pulley, S. R. J. Am.
Chem. Soc. **1995**, 117, 10143; [f] Hudlicky T.; Tian, X.; Königsberger, K.; Maurya, R.; Rouden, J.;
Fan, B. J. Am. Chem. Soc. **1996**, 118, 10752; [g] Magnus, P.; Sebhat, I. Tetrahedron **1998**, 54, 15509.

## 2.1.2. O Alcalóide Plicamina

Em 1999, Hesse e col.<sup>27</sup> descreveram dois novos alcalóides pertencentes a família Amaryllidaceae, (+)-Plicamina (**10**) e (-)-Secoplicamina (**11**) (Figura 4). Essas substâncias foram isoladas da *Galanthus plicatus* subsp. *byzantinus*, planta nativa da região noroeste da Turquia. Até o presente momento, essas substâncias não apresentam nenhum estudo dos seus perfis biológicos já que foram isoladas em pequenas quantidades da fonte natural.

O alcalóide (+)-Plicamina (**10**) foi isolado em 3 mg e a (-)-Secoplicamina (**11**) em 6 mg a partir de 3,7 kg do total da planta seca e moída correspondendo a um rendimento de apenas 0,0000811 % e 0,000162 %, respectivamente.





O isolamento da (+)-Plicamina (**10**) e da (-)-Secoplicamina (**11**) constitui a primeira ocorrência descrita na literatura de alcalóides da família Amaryllidaceae que contêm dois átomos de nitrogênio em sua estrutura. De forma semelhante aos outros alcalóides dessa família apresentam uma elevada complexidade estrutural, na qual coexiste um sistema espiro e dois anéis lactâmicos.

A descoberta dessas duas novas substâncias levou à formação de um novo subgrupo de alcalóides dinitrogenados da família Amaryllidaceae. Nesse novo

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Hesse, M.; Ünver, N.; Gözler, T.; Walch, N.; Gözler, B. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1255.

subgrupo, o átomo de oxigênio do anel **B** da molécula da Tazetina (**6**) foi substituído por um átomo de nitrogênio contendo um substituinte 4-hidroxifeniletil.

A (+)-Plicamina (**10**) e a (-)-Secoplicamina (**11**) apresentam em sua estrutura um sistema 2-benzopirano-[3,4-c]-hidroindolano,<sup>28,29</sup> semelhante ao encontrado na molécula do alcalóide Tazetina (**6**)<sup>30</sup> (Figura 5).



Figura 5. Alcalóides com estrutura 2-benzopirano-[3,4-c]-hidroindolano.

Em 2001, dando continuidade na investigação dos constituintes químicos da planta *Galanthus plicatus* subsp. *byzantinus*, Hesse e col.<sup>31</sup> descreveram o isolamento e a caracterização de três novos alcalóides Amaryllidaceae, denominados: (+)-Plicana (**12**), (+)-3-*O*-(3-hidroxibutiril)tazetinol (**13**) e *N*-formilismina (**14**) (Figura 6). Estes foram isolados em quantidades de 5,3 mg, 10,7 mg e 19,3 mg, respectivamente, a partir de 3,7 kg da planta. Recentemente em 2003,<sup>32</sup> foi isolado e caracterizado mais um alcalóide Amaryllidaceae da mesma planta *Galanthus plicatus* subsp. *byzantinus* - o alcalóide Galantindol (**15**) - em 3,4 mg que apresentou uma nova estrutura indolizidínica (Figura 6).

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Overman, L. E.; Hanno, W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6476.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Meyers, A. I.; Watson, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1519.

 <sup>&</sup>lt;sup>30</sup> [a] Danishefsky, S.; Morris, J.; Mullen G.; Gammill, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7591; [b]
 Overman, L. E.; Abelman, M. M.; Tran, V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6959; [c] Rigby, J. H.;
 Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3664; [d] Baldwin, W. S.; Debenham, J. S.
 *Org. Lett.* **2000**, *2*, 99.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Hesse, M.; Ünver, N.; Noyan, S.; Gözler, B.; Gözler, T.; Werner, C. *Heterocycles* **2001**, *55*, 641.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Ünver, N.; Kaya, G.; Werner, C.; Verpoorte, R.; Gözler, B. *Planta Med.* **2003**, *69*, 869.



## Figura 6. Outros alcalóides isolados de Galanthus plicatus subsp. byzantinus.

Em 2002, Ley e col.<sup>33</sup> descreveram a primeira síntese total e assimétrica do alcalóide (+)-Plicamina (**10**) e de seu enantiômero em 12 etapas em 44% de rendimento global, utilizando somente reagentes suportados em fase sólida para obtenção de todos os intermediários sintéticos, sendo até o presente momento a única síntese total descrita para este alcalóide.

## 2.1.3. Síntese do Intermediário Diidroisoquinolínico *N*-alquilado

Recentemente em nosso grupo de pesquisa<sup>34</sup>, tentou-se estabelecer uma nova abordagem para a síntese total e/ou formal do alcalóide ( $\pm$ )-Plicamina (**10**), explorando a potencialidade sintética de adutos de MBH, como matéria-prima simples, de fácil obtenção, baixo custo e elevada versatilidade. Os resultados alcançados, que levaram à síntese do fragmento isoquinolínico presente nesse alcalóide, estão resumidos no Esquema 4.

O intermediário diidroisoquinolínico *N*-alquilado **21** foi obtido a partir do aduto de MBH **16**, que mediante a reação de hidroboração de um éter de silício bis-alílico, forneceu o intermediário **17**, com boa diastereosseletividade (7:1)

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> [a] Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Piutti, C. Angew. Chem., Int. Ed. 2002, 41, 2194; [b] Baxendale, I.

R.; Ley, S. V.; Nessi, M.; Piutti, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6285.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Coelho, F.; Lopes, E.C.S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1415.

dependendo da borana empregada. A seqüência de oxidações forneceu o ácido carboxílico **18**, transformado na amina **19**, através de um rearranjo de Curtius.



*Reagentes e Condições: i)* TBSOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 1h, 98%; *ii)* DIBAL-H, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C, 2h, 97%; *iii)* TBDPSCI, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMAP, t.a., 16h, 93%; *iv)* 9-BBN, THF, 0°C $\rightarrow$ t.a., 16h, após NaOH 3 mol/L, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30%, 0°C $\rightarrow$ t.a., 2h, 82%; *v)* TPAP, NMO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, peneira mol. 4Å, t.a.1h, 98%; *vi)* NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, 0°C $\rightarrow$ t.a., 1h, 92%; *vii)* acetona, Et<sub>3</sub>N, ClCO<sub>2</sub>Et, 0°C, 40min; NaN<sub>3</sub>, 0°C., 1h; tolueno, refluxo, 2h; THF; NaOH 1,5 mol/L, 0°C $\rightarrow$ 70°C, 4h, 62%; *viii)* CH<sub>3</sub>CN, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1-(2-bromoetil)-4-metoxibenzeno, refluxo, 24h, 85%; *ix)* acetona, Et<sub>3</sub>N, ClCO<sub>2</sub>Me, 0°C, 40min., 90%; *x)* THF, *t*-BuLi (3,0 eq), -78°C, 1h, 30%; *xi)* TBAF, THF, t.a., 1h, 75%. *xii)* TBDPSCI, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 24h, 80%.

#### Esquema 4. Síntese do fragmento isoquinolínico a patir de adutos de MBH.

A reação de *N*-alquilação de **19** formou **20**, que após acilação e tratamento com *t*-BuLi, seguido de uma desproteção seletiva forneceu a isoquinolinona substituída **21** em 12 etapas e 6% de rendimento global, a partir do aduto **16**. Esse intermediário **21** teria em sua estrutura todos os grupos funcionais que poderão permitir a finalização da síntese do alcalóide ( $\pm$ )-Plicamina (**10**), em sua forma racêmica (Esquema 4).

## 2.2. Resultados e Discussão



## 2.2.1. Análise Retrossintética

Esquema 5. Análise retrossintética inicialmente proposta para a síntese do alcalóide (±)-Plicamina 10.

Visando preparar (+/-)-Plicamina **10** em um menor número de etapas e com bom rendimento global, a estratégia de síntese inicialmente proposta para a construção desse alcalóide se baseia na utilização de um aduto de MBH como precursor sintético para obtenção de todos os intermediários.

Sob tal perspectiva, o alcalóide **10** poderá ser obtido mediante uma reação de *O*-alquilação do intermediário **26**. O controle da estereoquímica relativa do centro estereogênico em C-3, contido no intermediário **23**, poderá ser obtido através da redução estereosseletiva da carbonila com o uso de um redutor volumoso que deverá garantir uma boa seletividade na geração desse centro estereogênico, pois uma das faces da molécula é mais impedida.

O anel **D** presente em **26** poderá ser obtido a partir da reação de adição conjugada de uma amina ou amida sobre uma cetona  $\alpha$ , $\beta$ -insaturada (dienona), conduzindo ao anel lactâmico de cinco membros. Se optarmos por utilizar uma amina, uma etapa de oxidação do anel deverá ser realizada de forma a obter a lactama.

A estratégia de síntese para a construção do anel espiro **C** presente no intermediário **23**, está apoiada em metodologias de formação de centros quaternários a partir de um grupamento carbonila, para tanto, dever-se-á efetuar a oxidação da hidroxila benzílica presente no intermediário **25**.

O anel isoquinolínico **B** presente no intermediário **25**, poderá ser preparado por uma reação de troca halogênio-metal seguido do borbulhamento de  $CO_2$  ou por uma aminocarbonilação catalisada por paládio. A amina necessária à formação do intermediário **24** poderá ser preparada a partir do aduto de MBH **16**, mediante uma aminação redutiva do  $\alpha$ -cetoéster formado através da clivagem oxidativa da dupla ligação.

## 2.2.2. Obtenção do intermediário (±)-25

## 2.2.2.1. Preparação do Aduto de MBH 16

Devido ao interesse do nosso grupo de pesquisa em explorar a potencialidade dos adutos de MBH e a viabilidade de sua utilização na preparação de intermediários para sínteses totais de produtos naturais e não naturais,<sup>35</sup> consideramos que o intermediário **24** (Esquema 5) poderá ser preparado a partir do aduto de MBH **16**.

Para tanto, efetuou-se a reação entre o acrilato de metila (**28**) e o 6bromopiperonal (**27**) conforme metodologia desenvolvida em nosso laboratório<sup>3a</sup>, que utiliza 1 eq. DABCO como catalisador, metanol como solvente e ultrassom. Dessa forma, obteve-se o aduto **16**, em 70% de rendimento (Esquema 6).



Reagentes e condições: i) 1 eq. DABCO, MeOH, t.a., ))), 120 h, 70%.

#### Esquema 6. Reação de obtenção do Aduto de MBH 16.

Este aduto de MBH proposto como precursor sintético do alcalóide (±)-Plicamina (8) apresenta algumas vantagens quando comparado aos demais substratos utilizados para síntese de esqueletos hidroindolanos. Este aduto, (Figura 7), é uma molécula polifuncionalizada que apresenta todas as funções necessárias para a preparação desse tipo de estrutura, sendo necessário, em príncipio, efetuar interconversões de grupos funcionais.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> [a] Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937; [b] Feltrin. M. A.; Almeida, W. P. Synth. Commun. **2003**, *33*, 1141; [c] Coelho, F.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797; [d] Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609.

Além disso, o aduto de MBH pode ser facilmente obtido através de um processo com total economia de átomos, utilizando reações de fácil execução que podem ser reproduzidas em grandes escalas com bons rendimentos, empregando reagentes de baixo custo e disponíveis comercialmente.



## Figura 7. Estrutura do Aduto de MBH 16.

O aduto **16** foi caracterizado por espectroscopia de IV, onde se observou o aparecimento das absorções em 3483 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento (*O-H*) do álcool; 1720 cm<sup>-1</sup> (*C*=*O*) e 1631 cm<sup>-1</sup> (*C*=*C*) referentes ao estiramento de ésteres  $\alpha$ , $\beta$ -insaturados. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H comprovou-se a formação do aduto **16** pela observação do simgleto em 3,78 ppm, referente aos hidrogênios do éster metílico, e pelo sinal do hidrogênio carbinólico em 5,62 ppm. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C complementou a caracterização do aduto **5** devido à observação dos sinais em 52,1 ppm referente ao carbono metoxílico do éster; 71,4 ppm referente ao carbono do grupo metileno ligado ao oxigênio do álcool; 101,8 ppm referente ao carbonos vinílicos e o sinal em 167,0 ppm referente à carbonila do éster metílico.

## 2.2.2.2. Proteção da hidroxila benzílica do Aduto de MBH 16: Preparação do intermediário 29

Tendo obtido o aduto de MBH **16** a reação seguinte seria a clivagem oxidativa da dupla ligação, preparando o α-cetoéster. Para tanto, decidimos proteger a hidroxila benzílica e desta forma, optamos em utilizar *terc*-butildimetilsilil (TBS) como grupo de proteção por ser resistente as condições reacionais
previstas no trabalho, possibilitando em etapas posteriores sua remoção em condições brandas.<sup>36</sup>

O composto **29** foi obtido em rendimento de 96%, através do tratamento do aduto de MBH **16** com triflato de *terc*-butildimetilsilano (TBSOTf), na presença de trietilamina como base, conforme procedimento descrito na literatura (Esquema 7).<sup>37</sup>



Reagentes e condições: i) 1,3 eq. TBSOTf, 2 eq. Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C→t.a., 1 h, 96%.

### Esquema 7. Obtenção do intermediário 29.

Optamos em utilizar triflatos de silício ao invés dos seus respectivos cloretos porque o ânion triflato é um melhor grupo de saída que o ânion cloreto, reduzindo assim o tempo de reação e conduzindo a rendimentos quase quantitativos.

O mecanismo proposto para a reação é do tipo  $S_N2$ , no qual TBSOTf sofre ataque nucleofílico do álcool, promovendo assim a reação de substituição.

A caracterização do produto **29** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN de <sup>1</sup>H e RMN de <sup>13</sup>C. A análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da banda em 3492 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento (*O-H*). No espectro de RMN de <sup>1</sup>H comprovou-se a formação do produto **29** pela presença dos sinais em -0,07 ppm, 0,11 ppm e 0,87 ppm que correspondem aos nove hidrogênios metílicos do grupo –OTBS. É interessante comentar que ocorreu o desdobramento do sinal correspondente aos hidrogênios do grupo metilenodióxi

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> Para revisão sobre grupos de proteção ver: [a] Kocienski, P. J. Em *Protecting Groups*; Thieme: Stuttgart, **1994**; [b] Greene, T.; Wuts. P. G. M. Em *Protecting Groups in Organic Synthesis*; 2<sup>a</sup> ed.; Wiley: New York, **1991**; [c] Todd, D.; Nelson, R.; Crouch, D. *Synthesis* **1996**, 1031; [d] Lalonde, M.; Chan, T. H. *Synthesis* **1985**, 817.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1269.

em duplo dubleto. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o aparecimento dos seguintes sinais -5,0 ppm, -4,7 ppm, 18,0 ppm e 25,8 ppm que são referentes aos seis carbonos do grupo –OTBS.

# 2.2.2.3. Clivagem oxidativa da dupla ligação do composto 29: Preparação do intermediário 30

Com o produto **29** preparado em bons rendimentos, tínhamos um desafio agora pela frente, pois os precedentes para ozonólise em moléculas com anéis aromáticos ricos em elétrons não eram animadores. <sup>38</sup> Em nosso laboratório, as primeiras tentativas levaram a degradação do anel aromático devido ao longo tempo reacional. Baseado nos resultados obtidos por Doutheau e col<sup>39</sup>, decidimos revisitar esta reação em adutos de MBH.<sup>40</sup>

O produto **29** foi ozonolisado levando a formação do  $\alpha$ -cetoéster **21** e a reação foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) a fim de evitar possível degradação do anel aromático e o rendimento obtido foi de 71% (Esquema 8).



 $\label{eq:Reagentes} \textit{Reagentes e condições: 1) O_3/O_2, MeOH, -72°C, 15-20 min; 2) 10 eq. S(CH_3)_2 , -72°C → t.a., 12 h, 71\%.$ 

### Esquema 8. Preparação do intermediário 21.

O mecanismo da ozonólize foi extensivamente estudado e atualmente o mecanismo de Criegee é o mais aceito, como mostrado no esquema 6. O ozônio reage vigorosamente com a dupla gerando compostos instáveis, denominados

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> [a] Costa, P. R. R.; Pinheiro, S.; Lopes, C. C. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4155; [b] Yoshida, Y.; Ichikawa, S.; Shinozuka, Y.; Satoh, M.; Mohri, K.; Isobe, K. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1481; [c] http://holivo.pharmacy.uiowa.edu/classics/strychnine.pdf

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Frezza, M.; Soulère, L.; Queneau, Y.; Doutheau, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6495.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> Coelho, F.; Abella, C.A.M.; Rezende, P.; Souza, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 145.

molozonídeos, que se rearranjam espontaneamente para formar compostos conhecidos como ozonídeos. O rearranjo ocorre através da dissociação do molozonídeo em fragmentos reativos que se recombinam e formam o ozonídeo, que após decomposição com o agente redutor adequado gera o composto desejado. Na presença de solventes próticos, como metanol, este ataca o óxido de carbonila formando um intermediário alcoxi-hidroperóxido.<sup>41</sup>



Esquema 9. Mecanismo geral para a reação de ozonólise.

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H observou-se o desaparecimento dos picos referentes aos hidrogênios metilênicos da dupla que se encontavam em 6,27 ppm e 5,91 ppm no espectro do composto **29**. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o aparecimento do sinal  $\delta$  192,0 ppm, atribuído ao carbono carbonílico da cetona.

# 2.2.2.4. Estudos visando a síntese do intermediário 24 via aminação redutiva do composto 30

Visando diminuir o número de etapas na preparação do intermediário **25**, tentamos utilizar a reação de aminação redutiva que é um dos métodos mais

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Mecanismo e aplicações da reação de ozonólise ver: [a] Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S, G.; Ragan, J. A.; Ripin, B.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943; [b] Van Ornum, S.G.; Champeau, R.M.; Pariza, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990; [c] Amarante, G. W. *Synlett* **2009**, **1**, 155; [d] Murray, R. W. *Acc. Chem. Res.* **1968**, 313. [e] Neumann, J.; Weingarten, S.; Thiem, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1130; [f] Schiaffo, C. E.; Dussault, P. H.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4688; [g] Schwartz, C.; Raible, J.; Mott, K.; Dussault, P. H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10747.

versáteis de preparação de aminas primárias, secundárias e terciárias a partir de compostos carbonílicos.<sup>42</sup>



### Esquema 10. Mecanismo geral para as reações de aminação redutiva.

O mecanismo se inicia com o ataque do nucleófilo de nitrogênio no composto carbonílico, gerando um hemiaminal protonado que através de um prototropismo leva ao intermediário aminocarbinol. Esse intermediário sofre uma desidratação formando a imina ou íon imínio. Nesse ponto, a redução da imina formada gera a amina desejada e desloca o equilíbrio para a direita (esquema 10).<sup>43</sup>

A aminação redutiva é classificada como direta quando o composto carbonílico e a amina são misturados com o agente redutor. Neste caso, a escolha do redutor é fundamental para o sucesso da reação. A aminação redutiva indireta ocorre quando há a pré-formação de intermediários (iminas, enamina, íon imínio) seguida por uma redução em uma etapa posterior.<sup>44</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> [a] Cabral, S.; Hulin, B.; Kawai, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7134; [b] Tauchette, K. M. *J. Chem. Edu.* **2006**, *83*, 929.

 <sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Para uma discussão mais detalhada sobre o mecanismo ver: Costa, P.; Pilli, R. A.; Pinheiro, S.;
 Vasconcellos, M. Em: "Substâncias Carboniladas e Derivados", Bookman, **2003**, p 66-79.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Abdel-Magid, A. F.; Mehrman, S. J. *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 971.

Visando preparar aminas diretamente, testamos diversas metodologias que estão mostradas no quadro 1. Em nenhuma dessas metodologias obtivemos o sucesso esperado.

Quadro 1. Tentativas para preparação aminoalcoóis 24 diretamente a partir de  $\alpha$ -cetoéster 30.



Entrada	Condição				
<b>1</b> <sup>44</sup>	1,05 eq. <i>p</i> -metoxifeniletilamina, DCE, Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , 3 eq.				
	NaBH(OAc) <sub>3</sub>				
<b>2</b> <sup>45</sup>	1) ZnCl <sub>2</sub> cat., 3 eq. <i>p</i> -metoxifeniletilamina, tolueno, Dean-				
	Stark, 12h; 2) 1,5 eq. NaBH <sub>4</sub> , 4 h				
<b>3</b> <sup>46</sup>	1) 1.3 eq. isopropóxido de titânio (IV), 3 eq. p-				
	metoxifeniletilamina, MeOH anidro, t.a., 6 h; 2) 1 eq. NaBH <sub>4</sub> , -				
	72 <sup>0</sup> C—t.a., 2h				
<b>4</b> 7	1) 2 eq. <i>p</i> -metoxifeniletilamina, EtOH anidro, 1,1 eq. MgSO <sub>4</sub> ,				
4	3 eq. NH <sub>4</sub> Cl, t.a., 1h; 2) Ni Raney, 30 atm H <sub>2</sub> , 30°C, 12h.				
<b>5</b> 48	3eq. <i>p</i> -metoxifeniletilamina, MeOH anidro, Pd/C 10%, 10 eq.				
5	Et₃SiH, t.a.				

A entrada 1 do quadro acima é uma reação clássica, sendo o triacetoxiboroidreto de sódio um redutor fraco e seletivo para iminas. Nesse caso, o produto obtido foi o álcool **31**. A formação do álcool pode ser explicada devido ao efeito retirador do  $\alpha$ -éster que ativa a cetona para a adição nucleofílica, se

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> Armesto, D.; Bosch, P.; Gallego, M.G.; Martin, J.F.; Ortiz, M.J.; Perez-Ossorio, R.; Ramos, A. *Org. Pre. Proc. Int.* **1987**, *19*, 181.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Brunel, J. M.; Salmi, C.; Letourneux, Y. Lett. Org. Chem. **2006**, *3*, 384.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> Nugent, T.C.; Ghosh, A.K. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3863.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Mandal, P. K.; McMurray, J. S. J. Org. Chem. 2007, 72, 6599.

comparado aos grupos alquila e arilas. Portanto, essa ativação torna essas cetonas propícias a redução por triacetoxiboroidreto de sódio, que passa a concorrer com as lentas reações de aminação redutiva dessa classe de cetonas.<sup>44</sup>

Outra metodologia utilizada, entrada 2, prepara iminas a partir de compostos 1,2-dicarbonílicos catalisada por ZnCl<sub>2</sub>, e seguida de uma redução por boroidreto de sódio levaria a amina desejada, mas esta metodologia também levou a formação do álcool **31**.

A entrada 4 é uma metodologia específica para a preparação de  $\alpha$ -amino ésteres, no entanto, não houve formação do produto e sim recuperação do material de partida **30**. Talvez, isso se deva ao fato de se ter utilizado cloreto de amônio ao invés de ácido acético como descrito na literatura. Utilizamos essa condição mais branda para evitarmos a desproteção da hidroxila, já que a reação de aminação redutiva costuma demandar longos períodos de tempo reacionais.

As entradas 3 e 5 foram outras tentativas, mas as metodologias não eram seletivas para o substrato como as demais. Infelizmente, o produto desejado **24** não foi obtido em nenhuma das duas condições, sendo na entrada 3 obtido o álcool **31** e na entrada 5, a recuperação do material de partida **30**.

Tentativas para se preparar amina **24** indiretamente foram testadas e a primeira foi uma metodologia clássica utilizando  $\alpha$ -cetoéster, a *p*-metoxifeniletilamina e ácido *p*-toluenossulfônico catalítico em tolueno anidro num sistema Dean-Stark. Após 12 h de reação, não se observou a formação do produto e sim degradação do material de partida.

Outra estratégia utilizada foi reduzir a carbonila para o álcool **31** e, preparar um mesilato **32** que através de uma substituição nucleofílica com azida de sódio seguido de uma redução levaria a amina desejada **33**. Novamente, a tentativa não foi bem sucedida, pois não conseguimos preparar o mesilato desejado (Esquema 8), nesse caso também houve degradação do produto.



*Reagentes e condições:* **a**.1,1 eq. NaBH<sub>4</sub> , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> , -72°C→t.a., 12h, 88%; **b**. 1,5 eq. CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl, 2 eq. Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 4h; **c**. 1,15 eq. NH<sub>2</sub>OH.HCl, 1,15 eq. NaHCO<sub>3</sub>, 3 eq. Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, t.a, 12h.

## Esquema 11. Tentativas de preparação da amina via redução de uma azida e de uma oxima.

Por último tentamos preparar uma oxima **34** (Esquema 11), que após redução levaria ao composto desejado, mas não houve formação da oxima desejada. Contudo, houve a completa recuperação do material de partida.

### 2.2.2.5. Preparação de aminoalcoóis: estudo com modelo

Devido ao problema encontrado na aminação redutiva do α-cetoéster, resolvemos mudar a estratégia inicial, agora a função éster do aduto de MBH seria reduzida para o álcool. Este álcool seria protegido e submetido à reação de ozonólise. A cetona preparada agora possui reatividade diferente frente às reações de aminação redutiva (Esquema 12).



Esquema 12. Nova estratégia para a síntese de um intemediário da (□/-)-Plicamina.

Devido à falta momentânea de 6-bromopiperonal **27** em nosso laboratório, resolvemos trabalhar com o aduto de MBH derivado do benzaldeído **37**. Este aduto **37** foi preparado a partir do benzaldeído e acrilato de metila em 91% de rendimento conforme metodologia descrita anteriormente, mas neste caso foi usado um líquido iônico [Bmin]PF<sub>6</sub>, como co-catalisador. Este aumenta a velocidade da reação de MBH e também o rendimento da reação.

Este aduto **37** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H onde se pode observar em 5,58 ppm o sinal atribuído ao hidrogênio carbinólico, confirmando a formação da ligação entre a posição  $\alpha$  do acrilato de metila com a carbonila do benzaldeído. Na análise por RMN de <sup>13</sup>C o carbono carbinólico aparece em 73,4 ppm.



*Reagentes e condições:* **a.** 1.5 eq. TBSCI, 2.5 eq. imidazol, 1h, >95%; **b.** 3 eq. DIBAL-H,  $CH_2CI_2$  anidro, -72°C, 2h, 80%; **c.** 1.5 eq.  $CH_3COCI$ , 2 eq.  $NEt_3$ ,  $CH_2CI_2$  anidro, 1h, 85%; **d.** 1) O<sub>3</sub>, MeOH, -72°C; 2) 10 eq. Me<sub>2</sub>S, 12h, 83%; e. 3 eq.  $NH_4OAc$ , MeOH, 1.5 eq.  $NaBH_3CN$ , 22%; f. 10 eq.  $NH_4OAc$ , DCE, 2 eq.  $NaBH(OAc)_3$ , AcOH (cat),  $Na_2SO_4$ , MeOH; g. 1.05 eq. amina, DCE, 1.4 eq.  $NaBH(OAc)_3$ , HOAc (cat), peneira molecular 3Å, 24h.

### Esquema 13. Estratégia sintética para obtenção de aminoalcoóis.

O aduto de MBH **37** foi protegido na forma do éter de silício com cloreto de *terc*-butildimetilsilano em excelente rendimento (>95%) e foi usado sem purificação na próxima etapa. O produto **38** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H. A análise mostrou a presença dos sinais atribuídos as metilas do grupo –OTBS em -0,11 e - 0,06 ppm e em 0,87 ppm, atribuído as metilas do grupo *terc*-butila (Esquema 13).

No entanto, o intermediário **38** têm a presença de dois sítios eletrofílicos reativos, a carbonila do éster e a dupla ligação  $\alpha$ , $\beta$ -insaturada e, neste caso, necessitaríamos utilizar um agente redutor que fosse seletivo para a carbonila da função éster. Com base em relatos da literatura,<sup>49</sup> optamos pelo uso do hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) como agente redutor.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> [a] Brzezinski, L. J.; Levy, D. D.; Leahy, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7601; [b] Scheuplein, S. W.; Kusche, A.; Brückner, R.; Harms, K. *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 917; [c] Byun, H-S.; Reddy, K. C.; Bittman, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1371; [d] Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. J. Org. *Chem.* **1996**, *61*, 6936; [e] Maguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5487; [f] Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.

Essa seletividade obtida pode ser explicada considerando que o DIBAL-H, comporta-se como um ácido de Lewis, complexando-se com o oxigênio carbonílico, tornando-o mais eletrofílico. Desta forma, esta complexação promove a diminuição da energia do LUMO e aumenta o coeficiente do carbono carbonílico resultando em uma maior interação HOMO do reagente/LUMO do substrato. Devemos considerar também, que a complexação do agente redutor com o oxigênio aproxima o íon hidreto do carbono, facilitando sua adição. O mecanismo proposto para a reação de redução está demonstrado no Esquema 14.



Esquema 14. Mecanismo de redução de éster a álcool com DIBAL-H.

Com o composto **38** preparado e caracterizado, resolvemos reduzir o grupo éster desse composto para o álcool **39**, por meio da reação com DIBAL-H. Após 2 h de reação observou-se a total conversão do material de partida, sendo **39** obtido como único produto, em 80% de rendimento (Esquema 13).

O álcool **39** foi caracterizado por espectroscopia de IV onde se observou o aparecimento da banda de absorção em 3359 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento (*O*-*H*) e o desaparecimento do estiramento (*C*=*O*) em 1723 cm<sup>-1</sup>. A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H comprovou a formação do produto **39** pelo aparecimento do duplo

dupleto em 4,05 ppm, atribuído aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos resultantes da redução do carbono carbonílico, e o desaparecimento do singleto em 3,67 ppm, referente a metila do grupo éster. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o desaparecimento dos sinais em 51,6 ppm e 166,4 ppm, atribuídos aos carbonos do éster metílico (OCH<sub>3</sub> e C=O, respectivamente) e observou-se o aparecimento do sinal em 63,4 ppm, referente ao carbono metilênico.

Com o composto **39** preparado em bons rendimentos, resolvemos proteger a hidroxila primária. Este foi acetilado com cloreto de acetila na presença de trietilamina formando o composto **40**, em 85% de rendimento. Este produto **40** foi caracterizado por IV e se observou o desaparecimento da banda referente ao estiramento do grupo –OH e o aparecimento da carbonila do grupo éster em 1746 cm<sup>-1</sup>. A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H comprovou a formação do produto pelo aparecimento de um singleto em 1,98 ppm, atribuído a metila do grupo acetato. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se os sinais em 20,8 e 170,6 ppm, referentes aos carbonos da metila e da carbonila do grupo éster, respectivamente.

Com a hidroxila primária protegida, o composto **40** foi submetido a uma reação de ozonólise, como descrito anteriormente. O produto **41** foi obtido em 83% de rendimento e caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H pelo desaparecimento dos hidrogênios da dupla ligação em 5,25 e 5,33 ppm. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o sinal em 203,1 ppm, atribuído a carbonila da cetona formada. Este produto **41** foi utilizado como substrato para as reações de aminação redutiva.

A primeira tentativa de preparação da amina **42** foi com cianoboroidreto de sódio, em metanol e usando como fonte de nitrogênio acetato de amônio. Este redutor é conhecido da literatura por ser seletivo para iminas quando o pH do meio está entre 6-8.<sup>50</sup> No entanto, o produto **42** foi formado em 22% de rendimento e também houve a redução da carbonila para o álcool. O produto foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e podemos ver no espectro de <sup>13</sup>C o sinal em 55,4 ppm, atribuído ao carbono ligado ao nitrogênio.

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2897; [b] Borch, R. F.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3996.

Na segunda tentativa de se preparar o produto **42** usou-se triacetoxiboroidreto de sódio como agente redutor e dicloroetano como solvente da reação e acetato de amônio. Devido à baixa solubilidade do acetato de amônio nesse solvente e em outros como THF e CH<sub>3</sub>CN se resolveu adicionar metanol anidro na reação. Infelizmente, não se formou o composto esperado, pois o metanol degradou o agente redutor. No entanto, estudos mostram que a amina primária inicialmente formada, que é mais solúvel, reage rapidamente com a cetona gerando dialquilaminas.<sup>51</sup>

Então, depois dos enganos cometidos, tentou-se preparar o composto **43** utilizado triacetoxiboroidreto de sódio e usando *p*-metoxifeniletilamina, e ácido acético catalítico em dicloroetano. Nesse caso, houve queda do grupo de proteção e não obtivemos a amina desejada.

### 2.2.2.6. Preparação do aminoálcool 47

Baseado na estratégia adotada no esquema 13 e após ter chegado o aldeído 6-bromopiperonal, demos continuidade a preparação de aminoalcoóis que serviriam de substratro para a síntese do intermediário **36**.

O aduto **16** foi preparado em 71% de rendimento, conforme descrito no esquema 6, e em seguida, a hidroxila secundária foi protegida na forma do éter de silício **29**, em 95% de rendimento. Então, usando DIBAL-H preparou-se o composto **44** em 97% de rendimento. O álcool **44** foi caracterizado por espectroscopia de IV onde se observou o aparecimento da absorção em 3399 cm<sup>-1</sup> referente ao estiramento (-*OH*). A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H comprovou a formação do produto **44** pelo desaparecimento do singleto em  $\delta$  3,70 ppm referente aos hidrogênios do grupo metoxila e pelo aparecimento de um duplo dubleto centrado em 4,07 ppm, referentes aos hidrogênios metilênicos diastereotópicos resultantes da redução do carbono carbonílico. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o aparecimento do sinal em 63,4 ppm, atribuído ao carbono metilênico.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Abdel-Magid, A.F.; Carson, K.; Harris, B.D.; Maryanoff, C.A.; Shah, R.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849.



*Reagentes e condições:* **a**. 1,5 eq. TBSOTf,  $CH_2Cl_2$  anidro, 2.5 eq. NEt<sub>3</sub>, t.a., 1h, 95%; **b**. 3 eq. DIBAL-H,  $CH_2Cl_2$  anidro, -72°C, 97%; **c**.1.5 eq. TBSOTf,  $CH_2Cl_2$  anidro, 2.5 eq. NEt<sub>3</sub>, 94%; **d**.1) O<sub>3</sub>, MeOH, -72°C; 2) 10 eq. Me<sub>2</sub>S, 12h, 45%; **e**. 10 eq. NH<sub>4</sub>OAc, MeOH anidro, 1 eq. NaHCO<sub>3</sub>, 1.5 eq. NaBH<sub>3</sub>CN, Peneira molecular 3Å, t.a., 24h, 20%.

### Esquema 15. Preparação do aminoálcool 47.

Em vez de acetilar o produto **44** como fizemos para o composto **40**, decidimos protegê-lo na formar de um éter de silício, devido a alta polaridade da amina **42** obtida na estratégia anterior. O rendimento obtido foi 94% e o produto caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C onde se observou os sinais referentes a metilas do grupo –OTBS -0,08 e 0,08 ppm correspondentes a 3H cada e 0,02 ppm correspondente a 6H. Podemos ver também o sinal em 0,89 ppm atribuídos aos dois grupos *terc*-butilas que correspondente a 18H.

A ozonólise do produto **44** apresentou um rendimento de 45%, abaixo do esperado. E o produto **46** foi caracterizado por IV, onde observamos o aparecimento de uma absorção em 1728 cm<sup>-1</sup> atribuída a carbonila da cetona. No espectro de RMN de <sup>1</sup>H vemos o desaparecimento dos hidrogênios relativos à dupla ligação e no espectro de RMN de <sup>13</sup>C vemos o aparecimento de um sinal em 205,6 ppm, atribuído ao carbono carbonílico.

A tentativa de aminação redutiva usando acetato de amônio e cianoboroidreto de sódio em metanol gerou o produto **47**, em 20% rendimento. O produto foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, e podemos ver no espectro de <sup>13</sup>C o sinal em 59,1 ppm referente ao carbono ligado ao nitrogênio. A esterioquímica relativa do produto obtido após várias purificações cromatográficas é *sin*, pois quando comparado a compostos semelhantes na literatura, que também

apresentam esterioquímica relativa sin quando o valor de J = 7 Hz para o hidrogênio benzílico.<sup>52</sup>

Considerando o baixo rendimento e o aumento no número de etapas para se chegar ao aminoálcool, mudamos novamente a estratégia para a preparação do intermediário **36** (Esquema 12).

### 2.2.3. Nova abordagem visando à síntese do intermediário 49

Esta estratégia visa à preparação do intermediário **49** que é mais avançado do que o intermediário **25**, pois já possui o grupo aldeído necessário para a preparação do anel espiro (esquema 16).



**Esquema 16**. Nova abordagem visando a síntese da (+/-)-Plicamina.

Essa estratégia inicia-se com a preparação do aduto de MBH **51**, que após proteção da hidroxila primária e adição de Michael de um ânion derivado da 1,3ditiana seguido de redução, levando ao intermediário **50**. Esse intermediário pode ser alquilado e após uma reação de aminocarbonilação e posterior desproteção do tioacetal levaria ao composto **49**.

### 2.2.3.1. Preparação do aduto de MBH 51 e proteção da hidroxila

Nitro compostos são intermediários versáteis devido à possibillidade do grupo nitro ser transformado em outras funções, tais como aminas, cetonas, oximas, entre outras. Além do mais, o grupo nitro é um forte retirador de elétrons e essa propriedade domina a química das moléculas que o contem. Por exemplo,

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> [a] Vatmurge, N. S.; Hazra, B. G.; Pore, V. S. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 196; [b] Hajra, S.; Karmakar, A.; Maji, T.; Medda, A. K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8959.

duplas ligações conjugadas ao grupo nitro são excelentes eletrófilos para adições conjugadas de vários nucleófilos (C, N, O, S).<sup>53</sup>

Nossa nova estratégia inicia-se preparando a nitro-olefina **52**, através de uma reação de Henry, onde o aldeído é tratado com nitrometano, acetato de amônio, ácido acético e sonificado por 6 h, conforme metodologia descrita na literatura.<sup>54</sup> A nitro-olefina **52** obtida foi usada na etapa seguinte sem qualquer purificação.



*Reagentes e condições*: **a**. 9 eq.  $CH_3NO_2$ , 2,15 eq.  $NH_4OAc$ , 2,1 eq. AcOH, ))), 6 h; **b**. 1 eq. imidazol, 0,01eq. ácido antranílico, solução de THF e formaldeído 37% (1:1), t.a., 4 d, 27%.

### Esquema 17. Preparação do aduto de MBH 51 via nitro-olefinas.

O composto **52** foi submetido às condições da reação de MBH usando como eletrófilo uma solução aquosa de formaldeído 37% e imidazol como catalizador, conforme descrito na literatura.<sup>55</sup> Após difícil purificação, o produto foi obtido em 27%<sup>56</sup> de rendimento para duas etapas e houve recuperação do aldeído **27**.

Estes rendimentos são razoáveis, pois comparando com transformações semelhantes descritas na literatura. Por exemplo, para preparar esse padrão estrutural **51**, a partir da nitro-olefina derivada do piperonal, nas mesmas condições reacionais acima, o rendimento alcançado foi de 63% para uma etapa.<sup>55</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> Aplicação de nitroalcenos ver: [a] Barrret, A. G. M.; Graboski, G. G. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 751;
[b] Perekalin, V. V.; Lipina, E. S.; Berestovitskaya, V. M.; Efremov, D. A. Em: *Nitroalkenes - conjugated nitro compounds*. John Wiley & Sons, **1994**.

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> McNulty, J.; Steere, J. A.; Wolf, S. *Tetrahedron lett.* **1998**, 39, 8013.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> [a] Rastogi, N.; Namboothiri, I. N. N.; Cojocaru, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4745; [b] Mohan,

R.; Rastoji, N.; Namboothiri, I. N. N.; Mobin, S. M.; Panda, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8073.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Nota do autor: Essa reação foi realizada inúmeras vezes e o rendimento variou entre 8-50% sem considerar a recuperação do aldeído de partida.

Realizando a reação nitroaldol usando piperonal e 2-nitroetanol, o rendimento foi de 52%.<sup>57</sup>

Estudos sobre a atividade biológica desses adutos de MBH derivados de nitro-olefinas vem apresentando interessante atividade antiproliferativa e são protótipos promissores na terapia anticâncer.53b Além de apresentarem uma estrutura polifuncionalizada que através de algumas transformações podem levar a outros tipos de padrões estruturais de alguns alcalóides da família Amaryllidaceae, como os da pancratistatina **4** (Figura 1).<sup>58</sup>



Figura 8. Aduto de MBH 51

O produto **51** foi caracterizado por IV onde se observou a banda relativa ao estiramento –OH do álcool em 3530 cm<sup>-1</sup>. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H apresenta um dupleto em 4,80 ppm, atribuídos aos hidrogênios metilênicos e um singleto em 8,25 ppm, atribuído ao hidrogênio da dupla ligação. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o aparecimento do sinal em 56,6 ppm que foi atribuído ao carbono metilênico.

Com o produto 51 obtido, protegemos a hidroxila primária na forma do éter de silício, pois a próxima etapa seria a adição de um ânion oriundo da 1,3-ditiana. Então, 51 foi tratado com triflato de terc-butildimetilsilano em diclorometano na presença, de diisopropiletilamina. O produto 53 foi obtido em 90% (Esquema 18). Quando se usou trietilamina como base o rendimento diminuiu para 83%, e com

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Martínez-Bescos, P.; Cagide-Fagín, F.; Roa, L. F., Ortiz-Lara, J. C.; Kierus, K.; Ozores-Viturro, L.; Fernández-Gonzáles, M.; Alonso, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3745. <sup>58</sup> [a] Ortiz, J. C.; Ozores, L.; Cagide-Fagin, F.; Alonso, R. *Chem. Commun.* **2006**, *59*, 33; [b]

Chapleur, Y.; Chretien, F.; Ahmed, S. I.; Khaldi, M. Curr. Org. Synth. 2006, 3, 341.

cloreto de *terc*-butildimetilsilano em diclorometano e trietilamina o rendimento foi de 71%.



Reagentes e condições: 1,2 eq. TBSOTf, 2 eq. DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 0°C, 1h, 90%.

### Esquema 18. Proteção da hidroxila primária do aduto 51

O produto **53** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H pelo aparecimento dos sinais em 0,15 ppm e 0,92 ppm que foram atribuídas as duas metilas e ao grupo *terc*butila do grupo protetor, respectivamente. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observouse o aparecimento dos seguintes sinais -5,4 ppm, 18,3 ppm e 25,7 ppm, atribuídos aos seis carbonos do grupo –OTBS.

### 2.2.3.2. Adição de Michael em nitro-olefinas: preparação do intermediário 54

A adição de Michael é uma das reações mais utilizadas em química orgânica e nitro-olefinas atuam como excelentes aceptores de Michael devido ao forte efeito retirador de elétrons do grupo nitro.<sup>59</sup> A formação de ânions de 1,3-ditianas começou com os estudos de Corey e Seebach na década de 60.<sup>60</sup> E o uso de ânions de 1,3-ditianas com nucleófilos para adições de Michael em nitro-olefinas foi descrito mais tarde por Seebach e col.<sup>61</sup> A estabilização do ânion na 1,3-ditiana está relacionado a um somatório de fatores, como efeito indutivo e a

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Adições de Michael ver: [a] Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* 2002, 1877; [b] Brown, C. A.; Yamachi, A. *J. C. S. Chem. Comm.* 1979, 100; [c] Kamimura, A.; Sasatani, H.; Hashimoto, t.; Kawai, T.; Hori, K.; Ono, N. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 2437; [d] Honri, K.; Higuchi, S.; Kamimura, A. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 5900; [e] Wartski, L.; El Bouz, M. *Tetrahedron* 1982, 38, 3285; [f] Mukhopadhyay, T.; Seebach, D. *Helv. Chim. Act.* 1982, 65, 385; [g] Hunt, D. A. *Org. Prep. Proced. Int.* 1989, *21*, 705.

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> [a] Corey, E. J.; Seebach, D. Angew. Chem. Int. Ed. **1965**, *4*, 1075; [b] Corey, E. J.; Seebach, D. Angew. Chem. Int. Ed. **1965**, *4*, 1077.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> [a] Seebach, D.; Leitz, H. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 983; [b] Seebach, D.; Leitz, H. F.; Ehrig, V. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1924.

polarizabilidade do átomo de enxofre, que pode envolver os orbitais 3d ou hiperconjugação com o orbital antiligante da ligação C-S.<sup>62</sup>



*Reagentes e condições*: 1) 1.05 eq. 1,3-ditiana, THF anidro, 1.07 eq. de n-BuLi em hexano (1,6 mol/L), THF, -30°C, 1 h; 2) **53**,THF anidro, -78°C, 2h, 60%.

### Esquema 19. Preparação do intemediário 54.

Baseando-se em procedimento descrito na literatura<sup>59b</sup>, uma solução do composto **53** em THF anidro foi adicionado a uma solução de 1,3-ditiana em THF, previamente tratada com *n*-BuLi, a -72 °C. Após 2 h, o produto foi extraído e purificado, levando ao composto **54**. A análise do espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **54** mostrou o aparecimento de sinais entre 1,68-2,22 ppm, que foram atribuídos aos hidrogênios da 1,3-ditiana e o desaparecimento do singleto em 8,25 ppm, atribuído ao hidrogênio da dupla ligação. Nenhuma diasterosseletividade foi observada nessa reação de adição, pois obtivemos **54** como uma mistura em igual proporção de diasteroisômeros. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o aparecimento dos seguintes sinais 25,4, 30,1, 30,6 e 30,9 ppm referentes aos carbonos metilênicos do anel de 1,3-ditiana.

### 2.2.3.3. Estudos de redução do grupo nitro do composto 54

O grupo nitro pode ser transformado em uma amina através de um método simples de redução. Na literatura encontramos inúmeras alternativas para a realização dessa transformação, tais como H<sub>2</sub> na presença de diferentes metais, hidretos metálicos, métodos por transferência de elétrons. Iniciamos nosso estudo utilizando os métodos de redução catalítica.

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup> Carey, F.A.; Sundberg, R. J. Em: *Advanced Organic Chemistry – Parte A: Structure and Mechanism.* 5<sup>th</sup> Edition. Springer, **2007**, p. 599.



Esquema 20. Tentativas de preparação da amina 55.

O uso dos metais como Pd, Pt, Ru e Rh sobre carvão<sup>63</sup>, tanto a 1 atm quanto a 4 atm de hidrogênio e usando como solvente metanol à temperatura ambiente, durante 48 h de reação, não levou ao produto desejado, no entanto, com Pd(OH)<sub>2</sub>/C<sup>64</sup> houve gueda do grupo de proteção levando ao produto 56 em 65% de rendimento. Este foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C onde se observou o desaparecimento dos sinais relativos ao grupo -OTBS.



Figura 9. Produto 56.

Frente a esses resultados, testamos outras metodologias, como boroidreto de sódio<sup>65</sup>, trietilsilano<sup>48</sup>, formiato de amônio<sup>66</sup> na presença de Pd/C, que também falharam ao reduzir o grupo nitro, sendo o material de partida reduperado. Essa dificuldade de reduzir o grupo nitro poderia estar associada ao envenenamento dos catalisadores pelos átomos de enxofre presente na 1,3-ditiana ou ao impedimento estérico.

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> [a] Smith, G. V.; Notheisz, F. Em: *Heterogeneous Catalysis in Organic Chemistry*. Elsevier, **2000**, p.71-79; [b] Webner, v.; Jaguer, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 1169. <sup>64</sup> Fessard, T. C.; Motoyoshi, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1.

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> Petrini, M.; Ballini, R.; Rosini, G. *Synthesis* **1987**, 713.

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> [a] Ram, S.; Ehrenkaufer, R. E. Tetrahedron Lett. 1984, 25, 3415; [b] Kolter, T.; Echten-Deckert, G.; Sandhorff, K. Tetrahedron 1994 ,50, 13425.

Seebach e cols.<sup>61b</sup> descreveram o uso de hidreto de lítio e alumínio como redutor para sistemas semelhantes ao nosso, como pode ser visto no esquema 21. Assim, baseado nesse procedimento e em outros<sup>67</sup>, o nitro derivado **54** foi tratado com LiAlH<sub>4</sub> em THF, por 12 h à temperatura ambiente. Para a nossa surpresa e decepção, observamos após o isolamento a formação de vários produtos por CCD, que não foram identificados.



Esquema 21. Redução de nitro compostos com LiAIH<sub>4</sub>.

### 2.2.3.4. Mudança do grupo de proteção e novo teste de redução do grupo nitro

Em virtude das dificuldades encontradas, resolvemos mudar o grupo de proteção. O grupo hidroxila do aduto **51** foi tratado com brometo de benzila na presença de Ag<sub>2</sub>O em diclorometano conforme metodologia<sup>68</sup>, para fornecer o éter benzílico em 41% de rendimento. Apesar desse rendimento, prosseguimos o trabalho, pois nessa etapa nosso foco era solucionar a etapa de redução (Esquema 22). O produto **59** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H onde se observou em 7,27-7,49 ppm o multipleto do anel aromático benzílico.

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> [a] Colvin, E. W.; Beck, A. K.; Seebach, D. Helv. Chim. Acta 1981, 64, 2264; [b] Evans, D. A.;

Gage, J. R.; Leighton, J. L. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 9434.

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> Bouzide, A.; Sauvé, G. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5945.



*Reagentes e condições:* **a**. 2 eq. BnBr, 2.5 eq.  $Ag_2O$ ,  $CH_2CI_2$ , 5 mol% KI, 24h, t.a., 41%; **b**. 1) 1.05 eq. 1,3-ditiana, THF anidro, 1.08 eq. de n-BuLi em hexano (1,54 mol/L), -30°C, 1h; 2) **57**,THF anidro, -78°C, 2h, 53%.

### Esquema 22. Preparação do intermediário 60.

A adição de Michael foi realizada do mesmo modo que a anterior, mas o rendimento foi de 53% e o produto **60** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H pela presença do multipleto em 1,70-2,15 ppm, atribuído aos hidrogênios da 1,3-ditiana e pelo desaparecimeto do singleto em 8,35 ppm relativo ao hidrogênio da dupla ligação. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C observou-se o aparecimento dos seguintes sinais 25,3, 25,4, 29,6, 30,1, 30,4 e 30,7 ppm, referentes aos carbonos metilênicos do anel de 1,3-ditiana.

Com o produto **60** preparado e caracterizado, tentamos reduzi-lo ao composto **61** com LiAlH<sub>4</sub> em THF, sob refluxo. Após 18h, obteve-se uma mistura complexa de produtos.



Esquema 23. Tentativas de preparação do composto 61.

Como não conseguimos reduzir o grupo nitro na presença da 1,3-ditiana, resolvemos desproteger, e então tentar a redução. Mas, para a nossa surpresa, usando bis(trifluoroacetoxi)iodobenzeno (PIFA) em uma mistura de acetonitrila e água e o composto **60**, obteve-se somente o produto **62**, em 16% de rendimento

(Esquema 24). Esta metodologia<sup>69</sup>, que teoricamente é branda e tolera muitos grupos funcionais levou a eliminação do grupo nitro devido ao tratamento com NaHCO<sub>3</sub> no isolamento da reação, sendo a presença de um hidrogênio ácido e vicinal ao grupo nitro podendo ser abstraído na presença de base, levando a eliminação de ácido nitroso.<sup>70</sup>

Este produto **62** foi caracterizado por RMN de <sup>13</sup>C onde se observou o sinal em 191,6 ppm relativo a carbonila.



*Reagente e condições*: 1.5 eq. PIFA, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (9:1), 0°C, 15 min, 16%.

Esquema 24. Preparação do intermediário 62.

 <sup>&</sup>lt;sup>69</sup> Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron* **1989**, *30*, 287.
 <sup>70</sup> Ballini, R.; Fiorini, D.; Palmieri, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1245.

## 2.2.4. Nova estratégia visando a síntese do núcleo isoquinolínico 64.

Os compostos que apresentam anéis isoquinolínicos são intermediários importantes na síntese de diversos alcalóides e compostos heterocíclicos. Do ponto de vista farmacológico, são interessantes devido às atividades biológicas que apresentam vários membros dessa classe, como por exemplo, as isoquinolinonas inibidoras da enzima Poli(ADP-ribose)polimerase 1 (PARP-1) que podem auxiliar no tratamento da isquemia cerebral (Figura 10).<sup>71</sup>



Figura 10. Isoquinolinonas inibidora da PARP-1.

Nessa nova estratégia tentaremos preparar o intermediário **67**, que é uma isoquinolina a partir do aduto **51**.



Esquema 25. Nova Estratégia para a preparação de isoquinolinas.

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> Chiarugi, A.; Meli, E.; Calvani, M.; Picca, R.; Baronti, R.; Camaioni, E.; Costantino, G.; Marinozzi, M.; Pellegrini-Giampietro, D. E.; Pellicciari, R.; Moroni, F. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2003**, *305*, 943-949.

### 2.2.4.1. Preparação do intermediário 64

A nossa estratégia começou tentando reduzir o aduto de MBH **51** em ácido acético como solvente e usando como catalizador Pd/C, conforme descrito na literatura.<sup>72</sup> No entanto, o produto obtido foi a cetona **68** em 65% de rendimento.<sup>73</sup> Este produto foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H onde se observou os singletos em 3,65 e 4,30 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos e por RMN de <sup>13</sup>C onde se observou o sinal em 207,6 ppm relativo a carbonila.



Reagentes e condições: 10 mol% de Pd/C 10%, ácido acético, 60 psi, 24 h, 65%.

### Esquema 26. Preparação da cetona 68.

Como a redução direta do aduto **51** falhou, resolvemos preparar o intermediário **66** em duas etapas. Primeiramente, a dupla ligação foi reduzida com boroidreto de sódio em diclorometano, em 59% de rendimento do composto **69** (Esquema 27).<sup>74</sup> Este produto foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H onde se observou em 4,81-4,99 ppm, um multipleto atribuído referente ao hidrogênio ligado ao carbono do grupo nitro. A análise do espectro de RMN de <sup>13</sup>C, mostrou um sinal em 88,3 ppm relativo ao carbono sp<sup>3</sup> ligado ao grupo nitro.



*Reagentes e condições*: **a**. 1,5 eq. NaBH<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 0°C, 30 min, 59%; **b**. Ni Raney cat., MeOH, 60 psi, t.a., 24 h, 56%.

### Esquema 27. Preparação do intermediário 66.

<sup>&</sup>lt;sup>72</sup> Andruszkiewicz, R.; Silverman, R. B. Synthesis **1989**, 953.

<sup>&</sup>lt;sup>73</sup> Seifert, W. K.; Condit, P. C. J. Org. Chem. **1963**, 265.

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> Baer, H. H.; Hanna, H. R. Can. J. Chem. **1980**, 58, 1751.

O composto **69** foi hidrogenado na presença de Ni Raney usando como solvente metanol, preparando o aminoálcool **66** em 56% de rendimento purificado.<sup>62a</sup> O composto **66** foi caracterizado por RMN de <sup>13</sup>C pelo desaparecimento do sinal em 88,3 ppm relativo ao carbono sp<sup>3</sup> ligado ao grupo nitro e o aparecimento do sinal em 58,4 ppm, relativo ao carbono ligado a amina.

Com a amina **66** preparada, a próxima etapa será uma etapa de alquilação redutiva. Então, resolvemos preparar o aldeído **71** através de uma oxidação com Clorocromato de piridínio (PCC) em diclorometano anidro, peneira molecular 3Å e o álcool 4-metoxifeniletílico **70**.<sup>75</sup> Após 2 h, a reação foi filtrada em florisil e obteve-se uma mistura do produto **71** e o anisaldeído. Como o PCC é ligeiramente ácido e pode levar a essa clivagem, resolvemos repetir a reação com dicromato de piridíneo (DCC) em diclorometano anidro, peneira molecular 3Å a 0 °C. Após 2 h, também obtemos a mistura do composto **71** e o anisaldeído, como pode ser visto no espectro de hidrogênio (Figura 11) obtido após cromatografia em coluna.



Figura 11. Espectro de hidrogênio (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>) para a mistura do produto 71 e anisaldeído.

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> [a] Zhang, X.; Sampa, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 236; [b] Pedrosa, R.; Andrés, C.; Iglesias, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 243.

Como a tentativa de oxidação com os reagentes de cromo levaram a uma mistura de produtos, resolvemos tentar a oxidação com reagentes de iodo hipervalente. Estes vêm chamando atenção devido a sua seletividade e condições reacionais brandas na conversão de alcoóis a aldeídos e cetonas.<sup>76</sup>



Reagentes e condições: 3 eq. IBX, acetato de etila, 80°C, 1h 30 min, 87%.

#### Esquema 28. Preparação do aldeído 66.

Começamos o nosso teste usando o ácido *o*-iodoxibenzóico estabilizado (SIBX), que é comercial, usando como solvente acetato de etila em refluxo.<sup>77</sup> Após 2 h de reação, esse também levou a mistura do composto **71** e anisaldeído. Dois fatores podem tentar explicar essa clivagem. Primeiro, a presença de ácido benzóico e ácido isoftálico como estabilizantes no reagente, que acidificam o meio e podem favorecer o equilíbio cetoenólico. Segundo, o IBX tem como subproduto o IBA (ácido iodosobenzóico) que é um reagente de iodo (III). Com base nesses dois fatos e o excesso de IBX no meio reacional, poderiam levar a clivagem da dupla ligação do enol, formando o anisaldeído.<sup>78</sup>

Resolvemos preparar o IBX conforme metodologia,<sup>79</sup> tratando o ácido *o*iodobenzóico com bromato de potássio e solução aquosa de ácido sulfúrico 2 mol/L, o IBX foi obtido em 95% de rendimento. Com o IBX recém preparado, testamos a oxidação do álcool **70** utilizando acetato de etila em refluxo.<sup>80</sup> Após 1h 30 min, obtivemos o aldeído **71** em 87% de rendimento. O produto foi

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> [a] Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086; [b] Liu, Zhi.; Chem, Z.; Zheng, Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3321.

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> Ozanne, A.; Pouységu, L.; Depernet, D.; François, B.; Quideau, S. Org. Lett. **2003**, *5*, 2903.

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> [a] Miyamoto, K.; Sei, Y. Yamaguchi, K.; Ochiai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1382; [b] Alvares, H. M.; Barbosa, S. P.; Fricks, A. T.; Aranda, D. A. G.; Valdes, R. H.; Antunes, O. A. C. *Org. Process. Res. Dev.* **2006**, *10*, 941.

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> Boeckman, R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. Org. Syn. **2004**, Coll. Vol. 10, 696.

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> More, J. D.; Finney, N. S. Org. Lett. **2002**, *4*, 3001.

caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H onde se observou um dubleto em 3,62 ppm relativo aos hidrogênios metilênicos e um tripleto em 9,72 ppm, atribuído ao hidrogênio do aldeído.

Como o composto **66** foi preparado em pequena escala, resolvemos trabalhar com uma quantidade maior do composto **69**. Repetimos a reação de hidrogenação com Raney Ni e após 24h isolamos a reação. Depois de comparação cromatográfica com o produto **66** obtido anteriormente, resolvemos alquilar a amina obtida no bruto reacional. O produto bruto foi dissolvido em metanol na presença do aldeído **71** e cianoboroidreto de sódio e agitado a temperatura ambiente. Após 4 h, o produto foi purificado e obteve-se dois produtos, sendo 45% do produto **72** e 33% do produto **73** (Esquema 29).



*Reagentes e condições*: 1) Ni Raney cat., MeOH, 60 psi, t.a., 24 h; 2) 1,1 eq. Aldeído **71**, metanol anidro, 1,3 eq. NaBH<sub>3</sub>CN, t.a., 4 h, 45%.

### Esquema 29. Preparação do intermediário 72.

Superando os desafios, o produto **72** foi protegido na forma do éter de silício em 89% de rendimento com triflato de *terc*-butildimetilsilano em diclorometano anidro e trietilamina como base (Esquema 30). Esse produto **74** foi caracterizado por RMN de <sup>1</sup>H onde se observou os sinais em 0,00 e 0,01 ppm atribuídos as metilas e em 0,85 ppm, atribuídos ao *terc*-butila do grupo -OTBS.



Reagentes e condições: 1,1 eq. TBSOTf, 2 eq. DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 0°C, 1h, 89%.

### Esquema 30. Preparação do intermediário 74.

O intermediário **74** foi submetido às condições de aminocarbonilação usando 2 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, trifenilfosfina e trietilamina em tolueno sobre refluxo em atmosfera de CO (bexiga),<sup>81</sup> mas após 20 h, a formação da isoquinolina **75** não foi observada.



*Reagentes e condições*: **a**. 1) 1,5 eq. EtOCOCI, 2 eq. EtN<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro, 0°C, 1h. 2) 3 eq. *t*-BuLi em pentano (1,5 mol/L), THF anidro, -72 °C, 1h, 40%.

### Esquema 31. Preparação da isoquinolina 75.

O composto **74** foi tratado com cloroformiato de etila em diclorometano anidro e trietilamina como base, sendo que este foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação. Então, o carbamato foi dissolvido em éter etílico anidro, resfriado -72 °C, e tratado como uma solução de *t*-BuLi em pentano 1,5 mol/L. Após 1 h, a reação foi isolada, obtendo a isoquinolina **75** em 40% de rendimento (Esquema 31). O produto **75** foi caracterizado por RMN de <sup>13</sup>C onde se observou o sinal em 163,1 ppm, que foi atribuído ao carbono carbonílico da amida.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. J. Org. Chem. **1978**, 43, 1684.

### 2.3. Conclusão

- Duas novas estratégias foram testadas visando o estabeleciamento de uma rota sintética para a (+/-)-Plicamina a partir de adutos de MBH.
- A rota baseada no uso de uma ozonólise de adutos de MBH associda a uma etapa de aminação redutiva, nos permitiu preparar 2-amino-1,3-dióis
  42 e 47 em seis etapas com rendimento globais de 12 e 8 %, respectivamente, a partir do aduto de MBH 16.
- A partir de uma nitro-olefina obtida por uma reação de Henry, preparamos um novo aduto de MBH **51** em 27% de rendimento para duas etapas.
- O aduto nitro **51** foi utilizado em uma estratégia que nos permitiu preparar a isoquinolina **75**, em 4 etapas em 9% de rendimento global.
- Um intermediário avançado **54**, oriundo de uma adição de Michael de um nucleófilo de 1,3-ditiana, foi obtido em 3 etapas em redimento global 15%.

## 3. Síntese de Espirocicloexadienonas

### 3.1. Introdução

Segundo a definição da IUPAC, compostos espiros apresentam dois (ou três) anéis que tem um átomo em comum e dois (ou três) anéis que não estão ligados em ponte. Ainda segundo essa definição, os anéis podem fazer parte de outro sistema de anéis (anéis fundidos, anéis fundidos em ponte, etc). O átomo comum entre os anéis é chamado de átomo espiro e a fusão entre esses anéis é chamado fusão espiro. Na figura 12 apresentamos alguns exemplos desse tipo de arquitetura de anéis.<sup>82</sup>



# Figura 12. Alguns exemplos de sistemas espiros nomeados de acordo com as regras da IUPAC.

Esse tipo de arquitetura molecular, com diferentes e variados padrões de substituição, pode ser encontrada em inúmeros produtos naturais e normalmente

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/spiro/sp0n1.html#p0, site official of International Union of Pure and Applied Chemistry.

a presença desse arranjo está intimamente associada à atividade biológica exibida por esses produtos. Na figura abaixo apresentamos alguns exemplos que ilustram essa última afirmação (Figura 13).



# Figura 13. Exemplos de produtos naturais contendo anéis espiro em suas estruturas.

A annosqualina (**76**) é um alcalóide da classe das tetraidroisoquinolinas que foi isolado da fruta do conde, também conhecida como pinha (*Annona squamosa*) e exibe uma forte atividade purgativa.<sup>83</sup> A futoenona (**77**) é uma neo-lignana isolada de P*iper futokadsura*.<sup>84</sup> Essa neo-lignana inibe seletivamente alguns tipos de metaloproteínas e também o fator de agregação plaquetária (PAF).<sup>85,86</sup> Além dessas importantes atividades biológicas, a futoenona também apresenta propriedades protetoras do sistema cardiovascular e é utilizada para controlar processos anti-inflamatórios.<sup>85</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> [a] Liang, Y. Y.; FangRang, C.; YngChang, W. *Helv. Chim. Acta* **2004**, *87*, 1392; [b] Para a síntese total da (±)-Annosqualina, veja: Shigehisa, H.; Takayama, J.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7301.

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> [a] Ogiso, A.; Kurabayashi, M.; Mishima H.. Woods, M. C. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *16*, 2003; [b] Woods, M. C. Miura, I.; Ogiso, A.; Kurabayashi, M.; Mishima, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *16*, 2009; [c] Ogiso, A.; Kurabayashi, M.; Takahashi, S.; Mishima, H.; Woods, M. C. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 105; Para os dados de Raios-X da futoeona, veja: [d] Song, D.; Billodeaux, D. R.; Fronczek, F. R.; Fischer, N. H. *Acta Crystal. E.* **2001**, *E57*, 1094; [e] Ponpipom, M. M.; Yue, B. Z.; Bugianesi, R. L.; Brokker, D. R.; Chang, M. N.; Shen, T. Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 309; Para um exemplo de síntese total dessa neo-lignana, veja: [f] Angle, S. R.; Turnbull, K. D. J. Org. Chem. **1993**, *58*, 5360.
<sup>85</sup> Yeh, L. –A.; Chen, J.; Baculi, F.; Gingrich, D. E.; Shen, T. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1637.

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> [a] Lin, L. –C.; She, C. –C.; Chen, Y. –C.; Tsai, T. –H. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 842; (b) Shen, T. Y.*Lipids* **1991**, 26, 1154.

A interiorina A (**78**) é uma lignana da classe das dibenzociclooctadieno e foi isolada de sementes de *Kadsura interior* A. C. Smith. O extrato das sementes dessa planta é utilizado para preparar um medicamento tradicional da medicina chinesa chamado *Fufang Jixueteng Gao*, que é empregado no tratamento de irregularidades menstruais, nas deficiências sanguíneas e em outras desordens genitais femininas.<sup>87</sup>

Anéis espiros, como espirocicloexadienonas, podem também ser utilizados no desenho de novos materiais orgânicos que exibem propriedades optoeletrônicas não convencionais.<sup>88</sup> Sendo esse arranjo estrutural também encontrado em substâncias que normalmente apresentam atividades fungicidas.<sup>89</sup>

Essa grande variedade de efeitos biológicos de grande interesse acadêmico e comercial estimulou e continua estimulando o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas para a preparação de sistemas espiros. Sistemas desse tipo, em particular espirocicloexadienonas, podem ser preparados utilizando química radicalar,<sup>90</sup> ciclizações eletrofilicas de derivados bis(4metoxibenziltio)acetilenos,<sup>91</sup> adição de enolatos de complexos carbenóides sobre grupamentos carbonila,<sup>92</sup> reações multicomponentes envolvendo derivados naftalênicos, isobutiraldeído e nitrilas,<sup>93</sup> ou utilizando reações mediadas por paládio.<sup>94</sup>

Entretanto, apesar das inúmeras alternativas disponíveis, as metodologias mais modernas e sustentáveis para a preparação de espirocicloexadienonas se baseiam em reações de oxidação fenólica mediadas por iodo hipervalente.<sup>95</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> [a] Chen, D. –F.; Zhang, S. –X.; Kozuka, M.; Sun, Q. –Z.; Feng, J.; Wang, Q.; Mukainaka, T.; Nobukuni, Y.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Wang, H. –K.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. –H. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1242; [a] Green, S. P.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1998**, 193.

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> Sandin, P.; Martinez-Grau, A.; Sánchez, L.; Seoane, C.; Pou-Américo, R.; Orti, E.; Martín, N. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 295.

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Watanabe, H. Patente Japonesa 61178903 (CA **1987**, *106*, 135175).

<sup>&</sup>lt;sup>90</sup> de Turiso, F. G.-L.; Curran, D. P. Org. Lett. **2005**, 7, 151 e referências citadas.

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> Appel, T. R.; Yehia, N. A. M.; Baumeister, U.; Hartung, H.; Kluge, R.; Ströhl, D.; Fanghänel, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 47.

<sup>&</sup>lt;sup>92</sup> Wulff, W. D.; Gilbertson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 503.

<sup>&</sup>lt;sup>93</sup> Nifontov, Y. V.; Glushkov, G. A.; Shklyaev, Y. V. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2003**, *52*, 437.

<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> Catellani, M.; Cugini, F.; Bocelli, G. *J. Organometal. Chem.* **1999**, *584*, 63.

<sup>&</sup>lt;sup>95</sup> Moriarty, R. M.; Prakash, O. Org. React. **2001**, *57*, 327.

Geralmente, os reagentes iodo hipervalente usados em oxidações fenólicas são o (diacetoxi)iodobenzeno (PIDA) e o Bis(trifluoroacetoxi)iodobenzeno (PIFA), mostrados na figura 14. Estes reagentes apresentam fácil manuseio, condições reacionais brandas e apresentam propriedades semelhantes à de metais como Pb (IV), TI(III) e Hg (III), mas sem os problemas relacionados a toxicidade e a contaminação ambiental. Esses reagentes apresentam natureza fortemente eletrofílica, fazendo-o susceptível ao ataque nucleofílico, que em combinação com a habilidade de grupo de saída do feniliodônio –IPhX (10<sup>6</sup> x maior que o triflato) são responsáveis por sua reatividade química.96



### Figura 14. Reagentes de iodo hipervalente usados em oxidação fenólica.

Como exemplos de preparação de anéis espiros em síntese de produtos naturais, temos a preparação da (+)-Puupefenona 83, que apresenta uma promissora atividade antituberculose. A etapa de oxidação fenólica foi realizada em 67% de redimento, usando PIFA para preparar o intermediário 82.97

 <sup>&</sup>lt;sup>96</sup> Varvoglis, A. Em: "*Hypervalent lodine in Organic Synthesis*", Academic Press, **1997**, pp. 1-223.
 <sup>97</sup> Quideau, S.; Lebon, L.; Lamidey, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3975.



Figura 15. Síntese do intemediário 82 da (□)-Puupefenona.

Outro exemplo interessante é a preparação de espirolactonas **85** e espirofuranonas **87**, como mostrado o figura 16. Esses produtos foram obtidos em redimentos de 86 e 59%, respectivamente, usando PIFA em acetonitrila.<sup>98</sup>



Figura 16. Preparação de espirolactonas e espirofuranonas.

<sup>&</sup>lt;sup>98</sup> Tamura, Y.; Yakura, T.; Haruta, J.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3927.

### 3.2. Resultados e Discussão

Produtos naturais, isolados de fonte marinha ou terrestre, apresentam uma grande diversidade estrutural e servem de inspiração para muitos químicos orgânicos sintéticos, levando ao desenvolvimento de novas drogas. A presença de um sistema altamente conjugado (duas duplas ligações e uma carbonila) faz dessa classe de moléculas um aceptor de Michael, o que pode responder pela atividade biológica desse tipo de sistema, notadamente citotóxica.

Visando a síntese de produtos naturais de uma maneira fácil e eficiente, mostramos a seguir uma sequência, que permite a preparação, fácil e a rápida, de espirocicloexadienonas em duas etapas a partir de adutos de MBH.



Esquema 32. Estratégia proposta para a síntese de espirocicloexadienonas.

### 3.2.1. Preparação dos Adutos de MBH

Nossa estratégia sintética se inicia com a preparação dos seguintes adutos de MBH, através da reação de um aldeído com um excesso de acrilato de metila, catalisada por DABCO, [bmin]PF<sub>6</sub>, ultrassom e os rendimentos são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Preparação dos adutos de MBH

$R H \xrightarrow{CO_2R_1} R OH O_1$ $DABCO, ))) [bmim]PF_6$						
Entrada	R	R <sub>1</sub>	Time (h)	Rend. %		
1	<b>91</b> , Fenil	Ме	96	<b>37</b> , 91		
2	92, Piperonil	Ме	96	<b>97</b> , 70		
3	93, 4-Metoxifenil	Ме	96	<b>98</b> , 73		
4	94, 4-Nitrofenil	Ме	8	<b>99</b> , 96		
5	95, 2-Tioenil	Ме	4	<b>100</b> , 90		
6	<b>96</b> , Etil	Et	8	<b>101</b> , 85		

A variante desta reação é quanto ao emprego de líquidos iônicos,<sup>99</sup> que podem ser definidos como sais orgânicos, cujo ponto de fusão está abaixo do ponto de ebulição da água (100°C). Vários líquidos iônicos derivados do cátion 1-metil 3-butilimidazólio ([bmim]) estão sendo empregados com sucesso como aditivo nessa reação (Figura 17).



### Figura 17. Estrutura de um líquido iônico.

Com relação ao uso de líquidos iônicos na reação de MBH,<sup>100</sup> estes atuam estabilizando os intermediários *"zwitteriônicos"* formados durante a reação, tendo

<sup>&</sup>lt;sup>99</sup> Para revisão sobre líquidos iônicos e aplicações em síntese orgânica ver: [a] Wilkes, J. S. *Green Chem.* **2002**, *4*, 73; [b] Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667; [c] Wasserschied, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772; [d] Dupont, J. *Quím. Nova* **2000**, *23*, 825; [e] Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071.

 <sup>&</sup>lt;sup>100</sup> Para revisão sobre líquidos iônicos e a reação de Baylis-Hillman ver: [a] Rosa, J. N.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4189; [b] Kim, E. J.; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta* **2003**,
influência favorável no aumento da velocidade da reação. Em trabalho recente, nosso grupo de pesquisa em associação com outros grupos demonstrou o papel dos líquidos iônicos na organização supramolecular que ocorre durante a reação de MBH.99d

#### **3.2.2.** Preparação dos α-4-hidroxibenzil-β-cetoésteres

Recentemente, desenvolvemos em nosso laboratório uma estratégia rendimento químico e alta seletividade.<sup>101,102</sup> Essas substâncias foram obtidas utilizando uma reação de Heck intermolecular catalisada por paladaciclos. Esses catalisadores são bastante eficientes e nós optamos pelo uso de paladaciclos derivados de oximas, descritos há alguns anos, por Nájera e cols.<sup>103</sup> (Figura 18). Os paladaciclos 102 e 103 podem ser utilizados em diferentes situações e suportam diferentes grupos funcionais. O paladaciclo 102 só pode ser empregado em solventes orgânicos (sendo o mais indicado DMF), enquanto o paladaciclo 103 pode ser utilizado em água.



Figura 18. Paladaciclos desenvolvidos por Nájera.

Esses paladaciclos são termicamente robustos, insensíveis ao ar e à umidade e vêm chamando grande atenção como catalisadores eficientes para a

<sup>86, 894; [</sup>c] Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Mereu, A. Chem. Commun. 2002, 1612; [d] Santos, L. S.; da Silveira Neto, B. A.; Cresoti, C. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Dupont, J.; Eberlin, M. E. J. Phys. Org. Chem. **2006**, 19, 731.

Ferreira, B. R. V.; Pirovani, R. V.; Souza-Filho, L. G.; Coelho, F. Tetrahedron 2009. (Aceito para

publicação). <sup>102</sup> Estudos mais aprofundados sobre a reação de Heck em adutos de MBH usando paladaciclos de Nájera estão sendo realizados em nosso laboratório e são parte da tese de doutorado do aluno Bruno R. V. Ferreira.

<sup>&</sup>lt;sup>103</sup> [a] Alonso, D. A.; Botella, L.; Nájera, C.; Pacheco, C. Synthesis **2004**, 1713; [b] Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. Adv. Synth. Catal. 2002, 344, 172; [c] Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. J. Org. Chem. 2002, 67, 5588.

reação de formação de ligação C-C, tais como Heck, Suzuki e outras, evitando o uso de fosfinas. Na maioria dos casos, esses paladaciclos servem como um reservatório de Pd(0) cataliticamente ativo.<sup>104</sup> Aparentemente, eles formam nanopartículas de paládio sob as condições reacionais, assim aumentando sua eficiência.<sup>105</sup>

Com base nos resultados de Nájera, investigamos a melhor concentração de catalisador a ser usada, tendo como modelo o aduto de MBH **37** e iodeto de fenila. Iniciou-se o estudo com 0.001mol % do catalisador **102**, mas após 15h de reação não se observou o produto de acoplamento. Então, variamos a concentração do catalisador (0.01, 0.025, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 0.75 e 1.0 mol %). A melhor condição foi determinada quando a reação foi realizada usando 0.5 mol %, sendo uma reação limpa e fornecendo os  $\alpha$ -benzil- $\beta$ -cetoésters após 3h de reação. Os dados estão apresentados na Tabela 3.

# Tabela 3: Reação de Heck intermolecular com adutos de MBH usandocatalisadores de Nájera.

	catalisador Nájera ( <b>102</b> )	
R ∦ OR₁	DMF, 110 <sup>0</sup> C HOPhI, Et <sub>3</sub> N	R OR'

Entrada	MBH (R)	Rend. %
1	<b>37</b> , R= Fenil; R <sub>1</sub> = Me	<b>104</b> , 82
2	<b>97</b> , R= Piperonil; R <sub>1</sub> = Me	<b>105</b> , 85
3	<b>98</b> , R= 4-Metoxifenil; R <sub>1</sub> = Me	<b>106</b> , 90
4	<b>99</b> , R= 4-Nitrofenil; R <sub>1</sub> = Me	<b>107</b> , 58
5	<b>100</b> , R= 2-Tioenil; R <sub>1</sub> = Me	<b>108</b> , 80
6	<b>101</b> , R= Etil; R <sub>1</sub> = Et	<b>109</b> , 70

<sup>&</sup>lt;sup>104</sup> [a] Dupont, J.; Consorti, C. S.; Spencer, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527; [b] de Vries, A. H. M.; Parlevliet, F. J.; Vondervoort, L. S.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; Walet, M. A. M.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344; [c] Gruber, A. S.; Pozebon, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7345.

<sup>&</sup>lt;sup>105</sup> Bottela, L.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4630.

Esses catalisadores nos permitiram preparar diferentes  $\alpha$ -4-hidroxibenzil- $\beta$ cetoésteres com excelentes rendimentos e alta seletividade, mesmo os adutos de MBH sendo alcoóis alílicos, que são substratos bastante problemáticos para as reações de Heck, pois normalmente podem conduzir a uma mistura bastante complexa de produtos, comprometendo significamente a seletividade do processo (Esquema 33).<sup>106</sup>



## Esquema 33. Possíveis produtos formados em uma reação de Heck com álcoois alílicos.

O uso do paladaciclo **102** nos permitiu preparar somente produtos do tipo **110**, com rendimentos significativamente maiores do que aqueles já descritos na literatura.<sup>107</sup> Os produtos foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Como podemos ver na figura 19, o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **104**, onde se observa o aparecimento do duplo dubleto centrado em 3,25 ppm, que foi atribuído ao hidrogênios metilênicos e o tripleto em 4,63 ppm, atribuído ao hidrogênio metínico. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresentou um sinal em 195,0 ppm relativo ao carbono carbonílico da cetona benzílica e um segundo sinal a 170,1 ppm que

<sup>&</sup>lt;sup>106</sup> [a] Caló, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Ferola, V. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2596; [b] Pan, D.; Chen, A.; Su, Y.; Zhou, W.; Li, S.; Jia, W.; Xiao, J.; Liu, Q.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**. *47*, 4729.

<sup>&</sup>lt;sup>107</sup> Para alguns exemplos do uso de adutos de Morita-Baylis-Hillman como substratos para reações de Heck inter- e intramoleculares, veja: [a] Basavaiah, D.; Muthukumaran, K. *Tetrahedron* 1998, *54*, 4943; [b] Sundar, N.; Bhat, S. V. *Synth. Commun.* 1998, *28*, 2311; [c] Kumareswaran, R.; Vankar, Y. D. *Synth. Commun.* 1998, *28*, 2291; [d] Kulkarni, B. A.; Ganesan. A. *J. Comb. Chem.* 1999, *1*, 373; [e] Kabalka, G. W.; Venkataiah, B.; Dong, G. *Org. Lett.* 2003, *5*, 3803; [f] Perez, R.; Veronese, D.; Coelho, F.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 1325; [g] Kim, J. M.; Kim, K. H.; Kim, T. H. J. N. *Tetrahedron Lett.* 2008, *49*, 3248; [h] Lee, H. S.; Kim, S. H.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron* 2008, *64*, 7183; [i] Coelho, F.; Veronese, D.; Pavam, C. H.; De Paula, V. I.; Buffon, R. *Tetrahedron* 2006, *62*, 4563; [j] Vasudevan, A.; Tseng, P. S.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 8591.

foi atribuído ao carbono carbonílico do éster. O mesmo padrão espectral foi observado para todos os  $\beta$ -cetoésteres preparados nesse trabalho.



Figura 19. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>) do composto 104.

#### 3.2.3. Preparação de espirocicloexadienonas

O Feniliodo(III)-bis(trifluoroacetato) (PIFA) é um reagente de iodo hipervalente que apresenta baixa toxicidade, facilidade no manuseio, boa disponibilidade comercial e um padrão de reatividade muito similar a de alguns metais pesados. A utilização desse reagente em transformações sem-metal se deve a sua habilidade de oxidar, de forma quimiosseletiva, uma ampla variedade de grupos funcionais, tais como fenóis, aminas, sulfetos e substâncias carbonílicas.<sup>108</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>108</sup> [a] Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. Chem. Rev. **1996**, 96, 1123; [b] Zhdankin, V. V. Arkivoc **2009**, 1.

Quando os α-4-hidroxibenzil-β-cetoésteres foram tratados com PIFA, em acetonitrila, a baixa temperatura (-10 °C) fomos capazes de obter, em 15 minutos de reação, diferentes tipos de espirocicloexadienonas com rendimentos de bons a moderados (Tabela 4), mas aceitáveis se comparados com os exemplos 82 e 87. Cabe ressaltar que, não existem precedentes na literatura descrevendo o uso de β-cetoésteres como nucleófilos nesse tipo de reação.

Tabela 4: Preparação de espirocicloexadienonas.

$R \xrightarrow{OR_1} \xrightarrow{PIFA} \xrightarrow{CH_3CN, -10  {}^0C, 15  \text{min.}}$	$R_1O_2C$
---	-----------

Entrada	β-cetoésteres (R)	Rend. %
1	<b>104</b> , R= Fenil; R <sub>1</sub> = Me	<b>115</b> , 60
2	<b>105</b> , R= Piperonil; R <sub>1</sub> = Me	<b>116</b> , 70
3	<b>106</b> , R= 4-Metoxifenil; R <sub>1</sub> = Me	<b>117</b> , 36
4	<b>107</b> , R= 4-Nitrofenil; R <sub>1</sub> = Me	<b>118</b> , 36
5	<b>108</b> , R= 2-Tioenil; R <sub>1</sub> = Me	<b>119</b> , 40
6	<b>109</b> , R= Etil; R <sub>1</sub> = Et	<b>120</b> , 40

Os produtos foram caracterizados por RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Como podemos ver na figura 20, o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **116** que apresenta simetria e se observa o aparecimento do singleto em 3,24 ppm, que foi atribuído ao hidrogênios metilênicos e dois dubletos em 6,26 e 7,01 ppm, atribuídos aos hidrogênios presentes no anel cicloexadienona. No espectro de RMN de <sup>13</sup>C apresentou um sinal em 185,0 ppm relativo ao carbono carbonílico.



Figura 20. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 116.

O mecanismo da reação primeiramente deve envolver a formação de um complexo entre o reagente de iodo hipervalente e o grupo hidroxila de fenol, intermediário **A**. A partir desse ponto um nucleófilo pode atacar a posição 4 do anel que esta ativada ou o intermediário **A** pode se decompor no intermediário **B**, gerando um cátion, que é estabilizado por ressonância, que agora pode sofrer um ataque do nucleófilo para formar o sistema espirocicloexadienona (Esquema 4).<sup>109</sup> Muito provavelmente, a espirocicloexadienona deve ter sido formada a partir de um ataque nucleofílico da hidroxila presente na forma enólica do  $\beta$ -cetoéster.

<sup>&</sup>lt;sup>109</sup> Sobre o mecanismo de oxidação fenólica e aplicações de iodo hipervalente ver: [a] Kürti, L.; Herczegh, P.; Visy, J.; Simonyi, M.; Antus, S.; Pelter, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 379;
[b] Pelter, A.; Hussain, A.; Smith, G.; Ward, R. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 3879; [c] Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299; [d] Pouységu, L.; Chassaing, S.; Dejugnac, D; Lamidey, A.; Miqueu, K.; Sotiropoulos, J.; Quideau, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3552.



# Esquema 34. Proposta mecanística para explicar a formação de uma espirocicloexadienona.

Esses resultados abrem excelentes perspectivas para a preparação de espirocicloexadienonas com diferentes heteroátomos presentes no segundo anel (furanonas e pirrolidonas), além de permitir a preparação também de anéis de diferentes tamanhos, visto que vários nucleófilos podem ser utilizados, tais como, aminas, hidroxilas, iminas, ligações duplas e oximas podem ser usadas nessas reações (Figura 21).



# Figura 21. Possíveis heterociclos que podem ser preparados via estratégia do esquema 32.

#### 3.2.4. Resultados preliminares de avaliação biológica

As espirociclodienonas sintetizadas nesse trabalho estão sendo avaliadas pelo Prof. Dr. Marcelo Lancellotti do Departamento de Bioquímica do Instituto de Biologia (UNICAMP). Elas vem apresentando atividade contra bactérias multiresistentes Gram positivas nos testes preliminares (especificamente *Staphilococcus aureus* resistentes à meticilina ou MRSA - Methicillin Resistents *S. aureus*), onde se usou uma concentração 100 mg/L contra três linhagens padrão 2MRSA e um *S. Aureus* ATCC. O estudo vem demonstrando que em concentração ainda mais baixas (12,7 mg/L) a propriedade bactericida ainda se mantém. Estudos sobre a concentração inibitória mínima estão em andamento e essas substâncias podem vir a ser usadas como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos, visto que as MRSA só são tratadas com antibióticos de última geração, como a Vancomicina.

#### 3.3. Conclusão

- Uma nova estratégia para a preparação de espirocicloexadienonas a partir de adutos de MBH foi desenvolvida.
- Essa nova estratégia associa uma reação de Heck intermolecular mediada por paladaciclos com uma oxidação fenólica. Não existem precedentes dessa combinação com adutos de MBH.
- As espirocicloexadienonas foram sintetizadas em duas etapas, a partir de adutos de MBH, em rendimentos globais variando de 60-21%.
- Estudos preliminares de avaliação biológica mostram que essas espirocicloexadienonas apresentam elevada atividade bactericida em cepas gram-positivas de *S. aureus* resistentes à meticilina.

# 4. Parte Experimental

#### 4.1. Considerações Gerais

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera de argônio ou nitrogênio em balão previamente flambado.

Os solventes comerciais utilizados foram previamente tratados e destilados. O tetraidrofurano e o éter etílico foram previamente destilados sob hidreto de cálcio e re-destilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. O diclorometano, a trietilamina e a acetonitrila foram destilados sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. O tolueno foi refluxado sob sódio/benzofenona, destilado imediatamente antes do uso. O metanol foi refluxado e destilado com magnésio metálico/iodo. Todos os tratamentos seguiram procedimentos descritos na literatura.<sup>110</sup>

Os demais solventes e reagentes foram obtidos de fornecedores especializados e não tiveram purificação prévia.

O acompanhamento reacional foi feito através de cromatografia em camada delgada (CCD), revelada em solução etanólica de ácido fósfomolíbdico 5% ou solução de vanilina sulfúrica.

As purificações e separações cromatográficas dos produtos obtidos foram efetuadas com sílica gel (70-230 mesh) ou sílica *flash* (230-400 mesh).

As reações em ultrassom foram efetuadas em ultrassom de 81 W e 40 KHz.

Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de RMN de <sup>13</sup>C foram adquiridos em aparelhos Bruker Advance DPX operando a 250 MHz para <sup>1</sup>H e 62.5 MHz para <sup>13</sup>C e Inova 500 operando a 500 MHz para <sup>1</sup>H e 125 MHz para <sup>13</sup>C. Os deslocamentos

<sup>&</sup>lt;sup>110</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>a</sup> Ed., Pergamon Press, **1987** 

químicos ( $\delta$ ) foram expressos em ppm, tendo padrão interno clorofórmio, metanol, dimetilsulfóxido deuterados ou tetrametilsilano.

Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: número de hidrogênios; multiplicidade (*s*, singleto; *d*, dubleto; *dd*, duplo dubleto; *td*, triplo dubleto; *ddd*, duplo duplo dubleto; *t*, tripleto; *dt*, duplo tripleto; *q*, quarteto; *dq*, duplo quarteto; *quint*, quinteto; *m*, multipleto; *sl*, singleto largo) e a constante de acoplamento (*J*) em Hertz.

Os espectros de infravermelho (IV) foram registrados em aparelho Nicolet Impact 410, com as freqüências de absorção expressas em cm<sup>-1</sup>, utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

Os pontos de fusão foram obtidos em um aparelho Electrothermal 9100, com um termômetro não aferido.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Micromass (Manchester, UK) QT em modo positivo.

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelos programas ACD/Name 1.0 (www.acdlabs.com) e ChemDraw, que não corresponde obrigatoriamente a nomenclatura oficial da IUPAC.

#### 4.2. Procedimentos experimentais e Espectros

# 4.2.1. Novas Abordagens Visando a Síntese da (□/-)-Plicamina 4.2.1.1. 2-[(6-bromo-benzodioxol-5-il-hidroxi-metil]-acrilato de metila, 16



Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 3,01 g (13 mmol) de 6bromopiperonal **27**, 1,0 eq. de DABCO (1,46 g), 50 mL de acrilato de metila e 5,0 mL de metanol. A mistura reacional foi sonificada por 120h e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após este período, evaporaram-se os componentes voláteis, diluiu-se a mistura reacional com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água (3x), com solução saturada de NaCl (1x) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade. O produto foi removido com 20% de acetato de etila em hexano, obtendo, após evaporação, um sólido branco (2,89 g) em 70% de rendimento, correspondendo ao aduto de MBH bromado **16**.

**P.F.**: 101-102°C

**IV** (filme, v<sub>máx</sub>): 3483, 2954, 2920, 1720, 1631, 1477, 1234, 1149, 1111, 1038, 933 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,95 (1H, *sl*); 3,79 (3H, *s*); 5,62 (1H, *s*); 5,86 (1H, *s*); 5,99 (2H, *s*); 6,35 (1H, *s*); 7,00 e 7,02 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 52,1; 71,4; 101,7; 108,2; 112,6; 113,6; 126,9; 133,1; 140,6; 147,6; 147,9; 167,0.

**EMAR** (IE, 70eV) *m*/*z* calc. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>5</sub> [M]<sup>+</sup>: 313,9790; obs.: 313,9738 [M]<sup>+</sup>



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 16

## 4.2.1.2. 2-[(6-Bromo-benzodioxol-5-il-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-metil]acrilato de metila, 29



A uma solução de 4,11 g (13,05 mmol) do aduto de MBH **16** em 15 mL de diclorometano seco, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, foi adicionado 2,0 eq. (3,7 mL) de trietilamina seca. A solução foi resfriada em banho de gelo e em seguida foi adicionado 1,3 eq. (3,9 mL) de triflato de *terc*-butildimetilsilano. A mistura reacional foi deixada sob agitação por 1 h a temperatura ambiente. Após este período, a reação foi diluída com 25 mL de  $CH_2CI_2$  e a fase orgânica lavada com água (2x) e solução aquosa saturada de NaCl (1x). Após separar as fases, a fase orgânica foi secada com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica *flash* utilizando como eluente 10% de acetato de etila em hexano. Foi obtido um óleo incolor (5,46 g) em 96% de rendimento, correspondendo ao composto **29**.

IV (filme,  $v_{máx}$ ): 2953, 2894, 2856, 1727, 1630, 1474, 1257, 1230, 1076, 1039, 837 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,07 (3H, s); 0,11 (3H, s); 0,87 (9H, s); 3,70 (3H, s); 5,83 (1H, *m*); 5,91 (1H, *m*); 5,94 (1H, *d*); 5,97 (1H, *d*); 6,26 (1H, *m*); 6,87 e 6,94 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,0; -4,7; 18,1; 25,8; 51,7; 71,5; 101,7; 108,9; 112,2; 113,4; 125,0; 134,8; 143,1; 147,4; 147,7; 166,3.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 29

#### 4.2.1.3. Procedimento geral para a ozonólise

Uma solução do composto desejado (□300mg/15mL) em metanol foi resfriada em banho de gelo seco com etanol (-72 °C). Uma corrente de oxigênio/ozônio foi passada por essa solução, a -72 °C, até não se observar o material de partida por CCD (15-20 min). Então, foi adicionado a essa solução 10 eq. de dimetilsulfeto a -72°C e a mistura resultante foi deixada sob agitação, a temperatura ambiente, por 12 h. O solvente foi evaporado e o resíduo foi diluído em acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com água destilada (2x), com solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1x) e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* usando como eluente 20% de acetato de etila em hexano.

## 4.2.1.3.1. 3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-3-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-2oxopropanoato de metila, 30



Rendimento: 71%. Óleo incolor.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub>): 2954, 1733, 1505, 1474, 1250, 1113, 1033 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,02 (3H, s); 0,15 (3H, s); 0,89 (9H, s); 3,86 (3H, s); 5,98 (1H, d); 5,99 (1H, s); 6,02 (1H, d); 6,91 e 7,00 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,3; -4,8; 18,0; 25,5; 52,6; 76,2; 102,0; 109,0; 112,5; 113,9; 129,8; 147,8; 148,8; 163,1; 192,0.

#### 4.2.1.3.2. Éster 3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-2-oxo-3-fenil-propil acético, 41



Rendimento: 83%. Óleo incolor.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,01 (3H, s); 0,12 (3H, s); 0,96 (9H, s); 2,11 (3H, s); 4,86 (1H, d); 5,12 (1H, d); 5,19 (1H, s); 7,25-7,44 (5H, Ar);

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,3; -4,9; 18,2; 20,4; 25,7; 65,0; 80,1; 125,9; 128,4; 128,6; 137,8; 170,2; 203,1.

# 4.2.1.3.3. 1-(6-Bromobenzodioxol-5-il)-1,3-bis-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propan-2-one, 46



Rendimento: 45%. Óleo incolor.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>): 2954, 1728, 1504, 1477, 1236, 1113, 838, 703.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,06 (3H, *s*); 0,03 (6H, *s*); 0,11 (3H, *s*); 0,88 (9H, *s*); 0,90 (9H, *s*); 4,56 (2H, *s*); 5,50 (1H, *s*); 5,04 (1H, *d*); 5,98 (1H, *d*); 6,89 e 6,96 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,5; -5,4; -5,2; -4,9; 18,0; 18,5; 25,6; 25,8; 66,8; 76,5; 77,0; 77,4; 77,5; 101,9; 108,2; 112,5; 113,3; 131,6; 147,7; 148,3; 205,5.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 30



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 41



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 46

### 4.2.1.4. 3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-3-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)-2hidroxipropanoato de metila, 31



A uma solução de 0,091 g (0,21 mmol) do composto **30** em diclorometano seco, a -72 °C, foi adicionado 1,5 eq. (0,009 g) de borohidreto de sódio. A temperatura da mistura resultante foi deixada equilibrar até a temperatura ambiente, sob agitação. Após 12h, foi adicionada ao meio reacional uma solução aquosa de cloreto de amônio e a mistura foi agitada por 30 min e, em seguida, foi extraída com diclorometano (4 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica *flash* usando como eluente 10% de acetato de etila em hexano. Foi obtido um óleo incolor em 88% (0,080 g) de rendimento, correspondente ao composto **31**, como uma mistura de diasteroisômeros.

**IV** (Filme,  $v_{max}$  cm<sup>-1</sup>): 3513, 2954, 1744, 1503, 1475, 1241, 1111, 1081, 837, 779.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -0,15 (3H, *s*); -0,09 (3H, *s*); -0,01 (3H, *s*); 0,10 (3H, *s*); 0,88 (9H, *s*); 0,89 (9H, *s*); 3,69 (3H, *s*); 3,83 (3H, *s*); 4,26 (1H, *d*, *J* = 1,3Hz); 4,34 (1H, *d*, *J* = 3,5Hz); 5,19 (1H, *d*, *J* = 3,5Hz); 5,39 (1H, *d*, *J* = 1,3Hz); 5,95 (2H, *dd*, *J* = 7,7 e 1,3Hz); 5,99 (2H, *dd*, *J* = 2,2 e 1,4Hz); 6,93-6,97 (3H, Ar); 7,04 (1H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,2; -4,9; -4,8; 18,0; 18,0; 25,6; 25,7; 52,2; 52,5; 73,6; 74,0; 74,9; 75,9; 101,7; 108,7; 109,7; 111,3; 112,0; 112,1; 112,2; 132,8; 132,8; 147,2; 147,8; 148,0; 172,4; 172,7.



#### 4.2.1.5. 2-((terc-butildimetilsilaniloxi)(fenil)metil)acrilato de metila, 38



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, foi adicinado 0,954 g (4,96 mmol) do aduto de MBH **37**, 2,5 eq. (0,845 g) de imidazol e 1,3 eq. (0,954 g) de cloreto de *terc*-butildimetilsilila. A mistura resultante foi agitada até a formação de uma pasta branca e a reação acompanhada por CCD. Após 1 h, foi adicionada água destilada e a solução extraída com éter etílico (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCl e seca sob MgSO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado para fornecer 1,525 g do produto **38**, sob forma de um óleo incolor, em rendimento quantitativo, que foi utilizado na etapa subseqüente sem necessidade de purificação adicional.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>): 2954, 2930, 2857, 1723, 1438, 1256, 1005.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,11 (3H, s); -0,06 (3H, s); 0,87 (9H, s); 3,67 (3H, s); 5,60 (1H, s); 6,07 (1H, m); 6,25 (1H, m); 7,18-7,41 (5H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,1; -4,9; 18,2; 25,7; 51,6; 72,7; 123,8; 127,0; 127,3; 128,0; 142,6; 143,9; 166,4.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 38

#### 4.2.1.6. Procedimento geral para a redução do éster metílico

Uma solução do aduto de MBH protegido em diclorometano seco (3 mL/mmol), a -78°C e sob agitação, foi adicionado lentamente 3 eq. de uma solução DIBAL-H em tolueno (1,5 mol/L). A solução foi agitada 1h 30 min, à -78 °C. Após este período, foi adicionado 5 mL de solução saturada de acetato de sódio, e o banho foi retirado e o conteúdo foi transferido do balão para um béquer contendo 10 mL de éter etílico e 10 mL de solução saturada de NH<sub>4</sub>CI. A mistura resultante foi agitada por 1 h até ocorrer à formação de um gel. O gel formado foi filtrado em Celite e lavado com 50 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca sob sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna em sílica *flash* utilizando como eluente 20% de acetato de etila em hexano.

#### 4.2.1.6.1. 2-((terc-butildimetilsililoxi)(fenyl)metil)prop-2-en-1-ol, 39



Rendimento: 80%. Óleo incolor.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub>): 3359, 3031, 1650,1050, 1025, 917, 836 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,02 (3H, s); -0,09 (3H, s); 0,92 (9H, s); 1,94 (1H, m); 3,93 (1H, d); 4,10 (1H, d); 5,14 (1H, m); 5,21 (1H, s); 5,33 (1H, s) 7,18-7,41 (5H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,0; -4,9; 18,2; 25,7; 63,0; 77,5; 77,5; 111,9; 125,9; 126,2; 127,5; 128,1; 142,4; 150,3.

# 4.2.1.6.2. 2-[6-bromobenzodioxol-5-il-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)-metil]-2propen-1-ol, 44



Rendimento: 97%. Óleo incolor.

**IV** (filme,  $v_{max}$  cm<sup>-1</sup>): 3399, 2943, 2892, 2866, 1503, 1475, 1405, 1233, 1106, 1041, 882, 683.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,06 (3H, s); 0,10 (3H, s); 0,89 (9H, s); 1,78 (1H, sl); 4,03 (1H, d); 4,11 (1H, d); 5,17 (1H, s); 5,19 (1H, s); 5,59 (1H, s); 5,96 (1H, d); 6,00 (1H, d); 6,93 (1H, s); 7,01 (1H, s).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,1; -4,9; 18,1; 25,8; 63,4; 75,0; 101,7; 108,4; 112,0; 112,4; 112,6; 135,1; 147,6; 147,7; 148,9.



Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 39



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 39



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 44

#### 4.2.1.7. Éster 2-[(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-fenil-metil]-allil acético,



A uma solução de 0,285 g (1,02 mmol) do álcool **39** em 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a 0 °C, foi adicionado 2 eq. (0,3 mL) de trietilamina e, em seguida, lentamente, 1,5 eq. de cloreto de acetila. A solução foi mantida, sob agitação, a temperatura ambiente por 1 h. A mistura reacional foi diluída com diclorometano. Em seguida, a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 10 mL), com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado em sílica *flash* usando como eluente 5% de acetato de etila em hexano para fornecer 0,291 g do produto **40**, na forma de um óleo incolor, com 85% de rendimento.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub>): 2955, 1746, 1650, 1366, 1251, 1231 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,04 (3H, s); 0,07 (3H, s); 0,91 (9H, s); 1,98 (3H, s); 4,37 (1H, d); 4,56 (1H, d); 5,17 (1H, s); 5,25 (1H, s); 5,33 (1H, s); 7,25-7,44 (5H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,0; 18,3; 20,7; 25,8; 63,5; 76,1; 112,8; 126,2; 127,3; 128,1; 142,3; 146,3; 170,5.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 40

## 4.2.1.8. Éster 2-amino-3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-3-phenil-propil acético, 42



A uma solução de 0,062 g (0,19 mmol) do composto **41** em 2 mL de metanol foi adicionado 3 eq. (0,045 g) de acetato de amônio. A mistura resultante foi agitada por 40 min, a temperatura ambiente. A essa solução foi adicionado 1,5 eq. (0,019 g) de cianoborohidreto de sódio e a reação foi acompanhada por CCD. Após 20 h, foi adicionada uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. Depois de 30 min de agitação, a mistura foi diluída com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com água destilada (3 x 7 mL), com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* usando 1% de metanol em diclorometano. Obteve-se 0,014 g do composto HG, na forma de um sólido branco, em 22% em rendimento, correspondente ao composto **42**.

IV (KBr,  $v_{max}$  cm<sup>-1</sup>): 3345, 3265, 3085, 1655, 1559, 1378, 1055, 833.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,11 (3H, s); 0,06 (3H, s); 0,94 (9H, s); 2,07 (3H, s); 3,10-3,50 (2H, *m*); 3,83-3,98 (2H, *m*); 6,94 (1H, *m*); 7,28-7,44 (5H, Ar);

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,4; -4,9; 18,0; 23,3; 25,7; 25,8; 55,5; 61,0; 77,6; 125,0; 127,7; 128,4; 140,8; 170,3.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 42

## 4.2.1.9. 5-Bromo-6-[1-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(*terc*-butil-dimetilsilaniloximetil)-allil]-benzodioxolano, 45



A uma solução de 0,53423 g (1,33 mmol) do álcool **44** em 4 mL de diclorometano seco, a 0 °C, foi adicionado 2 eq. (0,4 mL) de trietilamina seca e 1,3 eq. (0,4 mL) de triflato de *terc*-butildimetilsilila. A solução foi agitada a temperatura ambiente e acompanhada por CCD. Após 1 h, foi adicionado água destilada ao sistema bifásico, e este foi extraído com éter etílico (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaCI e seca sob MgSO<sub>4</sub>. O solvente foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* usando como eluente 2% de acetato de etila em hexano, para obter o composto **45**, na forma de um óleo incolor, em 94% de rendimento.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub>): 2955, 2857, 1504, 1474, 1253, 1232, 1073, 837, 776 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,08 (3H, *s*); 0,02 (6H, *s*); 0,08 (3H, *s*); 0,89 (18H, *s*); 4,07 (2H, *s*); 5,12 (1H, m); 5,18 (1H, m); 5,50 (1H, *s*); 5,95 (1H, *d*); 5,98 (1H, *d*); 6,92 e 6,97 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,4; -5,1; -4,9; 18,1; 18,4; 25,8; 25,9; 62,6; 73,7; 101,6; 108,6; 109,6; 111,8; 112,5; 135,6; 147,4; 147,5; 149,7.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 45

## 4.2.1.10. 2-(6-Bromo-benzodioxol-5-il)-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(*tert*butil-dimetil-silaniloximetil)-etilamina, 47



A uma solução de 0,143 g (0,28 mmol) do composto **46** em 2 mL de metanol anidro foi adicionado 10 eq. (0,220 g) de acetato de amônio, 1 eq. de bicarbonato de sódio, peneira molecular 3Å. A suspensão resultante foi agitada por 1 h a temperatura ambiente. Então, foi adicionado 1,5 eq. de cianoborohidreto de sódio e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente. Após 24 h, o metanol foi evaporado e o produto diluído com acetato de etila, que foi lavado com água destilada (3 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após remoção do solvente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* utilizando como eluente 30% de acetato de etila em hexano, para fornecer 0,029 g do produto **47**, na forma de uma óleo incolor, em 20% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,21 (3H, s); 0,07 (3H, s); 0,08 (3H, s); 0,86 (9H, s); 0,91 (9H, s); 2,85-3,01 (1H, m); 3,80 (2H, d); 5,10 (1H, d); 5,99 (2H, dd); 6,95 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,4; -5,3; -5,1; -4,7; 17,9; 18,1; 25,7; 25,9; 59,0; 62,6; 73,1; 101,7; 108,3; 112,0; 113,5; 134,7; 147,9.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 47
### 4.2.1.11. 3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-2-nitroprop-2-en-1-ol, 51



Em um balão de fundo redondo foram adicionados 1,005 g (4,39mmol) de 6-Bromopiperonal 27, 2,15 eq. (0,727 g) de acetato de amônio, 2,1 eq. (0,5 mL) de ácido acético e 9 eq. (2,1 mL) de nitrometano. Essa mistura foi sonificada por 6h em um banho de ultrassom, mantendo a temperatura do banho em torno de 25°C. O término da reação foi detectado por CCD. Em seguida, o nitrometano foi evaporado e o sólido resultante dissolvido em diclorometano. Essa solução foi lavada com água destilada (3 x 20 mL) e com solução aquosa saturada de NaCl e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O diclorometano foi removido em um rotaevaporador resultando em um sólido amarelo (1,110 g). O sólido obtido foi então dissolvido em 18 ml de uma solução de THF e solução aguosa de formaldeído a 37% (1:1). A essa nova solução foram adicionados 1 eq. (2,299 g) de imidazol, 0,1 eq. (0,060 g) de ácido antranílico. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 4 dias e acompanhada por CCD. A solução foi acidificada com 20 mL de HCI 0.5mol/L e então extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução aguosa saturada de cloreto de sódio e seca sob sulfato de sódio anidro. Após remoção do solvente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash e usando como solvente hexano, diclorometano e acetato de etila com gradiente de polaridade, comecando a coluna com 5% de diclorometano em hexano e o produto desejado sendo eluído quando se utilizou uma mistura eluente na proporção 8:1:1 (hexano:diclorometano:acetato de etila), fornecendo 0,352 g de um sólido amarelo, em 27% de rendimento para 2 etapas e 0,253 g de 6-bromopiperonal 27.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub>): 3530, 1613, 1484, 1414, 1310, 1259, 112,8, 1034, 923, 861 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,81 (1H, *t*, *J* =7.5Hz); 4,60 (2H, *d*, *J* = 7.5Hz); 6,06 (2H, *s*); 7,11 e 7,15 (2H, Ar); 8,25 (1H, *s*).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 56,6; 102,6; 110,3; 113,4; 118,0; 127,4; 136,9; 147,9; 149,1; 157,7.

**EMAR** (ESI/+) m/z calc. para  $C_{10}H_8BrNO_5$  [M]<sup>+</sup>: 300,9586; obs.: 323, 9637 [M<sup>+</sup> + Na].



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 51

# 4.2.1.12. (3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-2-nitroaliloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano, 53



Em um balão de fundo redondo foi adicionado 0,342 g (1,13mmol) do aduto de Baylis-Hillman **51**, 10 mL de diclorometano seco e 2,0 eq. (0.4 mL) de diisopropiletilamina seca. A solução foi resfriada em banho de gelo (0 °C) e 1,2 eq. (0.32 mL) de triflato de *terc*-butildimetilsilano foram adicionados. A mistura reacional foi agitada por 1 h a temperatura ambiente. Após este período, ela foi diluída com 25 mL de diclorometano, lavada com água destilada (3 x 15 mL), solução aquosa saturada de NaCl e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando como eluente uma mistura de 2% acetato de etila em hexano, fornecendo 0.424 g na forma de um sólido amarelo, em 90% de rendimento, correspondente a uma mistura de diateroisômeros do composto 54.

IV (Filme,  $v_{máx}$ ): 2927, 1644, 1473, 1414, 1308, 1252, 1068, 1033, 838, 776, 540 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,15 (6H, *s*); 0,92 (9H, *s*); 4,64 (2H, s); 6,06 (2H, *s*); 7,09 e 7,36 (2H, Ar); 8,24 (1H, *s*).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,4; 18,3; 27,4; 56,8; 102,5; 110,5; 113,2; 118,0; 125,3; 136,7; 147,8; 149,4; 150,5.

**EMAR** (ESI/+) *m/z* calc. para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>Si [M<sup>+</sup>]: 415,0451; obs.: 438,0136 [M<sup>+</sup> + Na].



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 53

# 4.2.1.13. 3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-3-(1,3-ditian-2-il)-2-nitropropoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano, 54



Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio foi adicionado 0,132 g (1,05 eq.) de 1,3-ditiana e 5 mL de THF anidro. A solução resultante foi resfriada a -72°C e, em seguida, foi adicionado 1,07 eg. (0,6 mL) de n-butil lítio em hexano 1,6 mol/L. A solução resultante foi agitada por 1 hora, a -30 °C. Após este período, a solução foi novamente resfriada a -72°C e uma solução do composto 53 0,422 g (1,01mmol) em 2 mL de THF anidro foi adicionada, via cânula, gota a gota. A reação então foi agitada por 2 h a -72°C. Após 2h, 3 mL de uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio foi adicionada e deixou-se a reação chegar a temperatura ambiente. Essa mistura, então, foi extraída com acetato de etila (3x quantos mL) e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl e secas sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica flash usando como eluente hexano e diclorometano com gradiente de polaridade. O produto foi removido com a polaridade de 5% de diclorometano em hexano, obtendo 0,329 g do composto 54, na forma de um óleo viscoso amarelo claro, em 60% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,04 (3H, *s*); -0,04 (3H, *s*); 0,08 (3H, *s*); 0,08 (3H, *s*); 0,81 (9H, *s*); 0,89 (9H, *s*); 1,68-2,22 (4H, *m*); 2,65-3,01 (8H, *m*); 3,34-3,57 (8H, *m*); 5,95-6,10 (4H, *m*); 6,78-7,11 (4H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,8; -5,6; -5,6; -5,5; 18,1; 18,1; 25,4; 25,6; 25,7; 30,1; 30,6; 30,6; 30,9; 47,0; 50,0; 51,1; 62,9; 63,0; 89,9; 90,2; 102,1; 102,2; 108,2; 108,4; 112,9; 113,1; 116,8; 117,2; 127,1; 127,9; 147,5; 147,6; 148,2; 148,3.

**EMAR** (ESI/+) m/z calc. para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>BrNO<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Si [M<sup>+</sup>]: 535,0518; obs.: 560,0364 [M<sup>+</sup> + Na].



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 54



Espectro de DEPT 135 (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 54

### 4.2.1.14. 3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-3-(1,3-ditian-2-il)-2-nitropropan-1-ol, 56



Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 0,206 g ( 0,38 mmol) do composto **54** e este foi dissolvido em 2 mL de metanol. Então, foi adicionado 20 mol % (0,069 g) de hidróxido de paládio sob carvão. A suspensão resultante foi agitada por 48h sob 1 atm de hidrogênio (bexiga) e acompanhada por CCD. Após 48h, filtrou-se o paládio sob carvão em sílica gel *flash* usando como eluente metanol. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* usando como eluente 1% de metanol em diclorometano, obtendo um óleo incolor em 65% de rendimento e recuperando 0,061 g de material de partida.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,75-2,91 (5H, *m*); 2,70-3,01 (6H, *m*); 4,19 (2H, *d*); 4,45 (2H, *t*); 5,15-5,40 (1H, *m*); 6,02 (2H, s); 6,79 e 7,02 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25,3; 29,6; 30,0; 47,1; 49,0; 61,8; 89,3; 102,2; 108,0; 112,9; 116,9; 127,5; 147,7; 148,4.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 56



Espectro de DEPT 135 (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 56

### 4.2.1.15. 5 -(3-(benziloxi)-2-nitroprop-1-enil)-6-bromobenzodioxolano, 59



Em um balão de fundo redondo foi preparada uma solução do composto **51** (0,470 g; 1,55 mmol) em 3mL de diclorometano seco. Em seguida, foi adicionado 2,5 eq. (0,901 g) de óxido de prata<sup>111</sup> recém preparado e 2 eq. (0,37 mL) de brometo de benzila destilado e 5 mol% de iodeto de potássio. A suspensão resultante foi agitada por 14h e acompanhada por CCD. Após 14h, a suspensão foi filtrada em 5 cm de sílica *flash* e o solvente foi evaporado. Esse produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* usando como eluente hexano e clorofórmio com gradiente de polaridade. O produto foi removido com 40% de clorofórmio em hexano, obtendo um sólido amarelo em 41% (0,248 g) de rendimento.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub> cm<sup>-1</sup>): 3055, 2919, 1649, 1615, 1527, 1503, 1482, 1310, 1257, 989.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,50 (2H, *d*); 4,66 (2H, *s*); 6,07 (2H, *s*); 7,11 e 7,24 (2H, Ar); 7,27-7,49 (5H, Ar); 8,35 (1H, *s*).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 63,0; 73,5; 102,5; 110,4; 113,3; 118,2; 125,0; 128,1; 128,2; 128,5; 137,1; 138,1; 147,5; 147,8.

**EMAR** (ESI/+) *m*/z calc. para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrNO<sub>5</sub> [M<sup>+</sup>]: 391,0055; obs.: 413,9825 [M<sup>+</sup> + Na].

<sup>&</sup>lt;sup>111</sup> Tanabe, M.; Peters, R. H. Org. Syn. 1990, Coll. Vol. VII, 386.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 59

## 4.2.1.16. 5-(3-(benziloxi)-1-(1,3-ditian-2-il)-2-nitropropil)-6bromobenzodioxolano, 60



Em um balão de fundo redondo e sob atmosfera de argônio, foi preparada uma solução de 0,081 g (1,05 eq.) de 1,3-ditiana em 5 mL de THF anidro e essa foi resfriada a -72 °C. Em seguida, foi adicionado 1,08 eq. (0,44 mL) de n-butil lítio em hexano 1,54 mol/L e a solução incolor agitada por 1 hora a -30°C. Após este período, a solução foi novamente resfriada a -72 °C e uma solução do composto 59 0,245 g (1,01mmol) em 2 mL de THF anidro foi adicionada, via cânula, gota a gota. A reação foi agitada por 2 h a -72 °C e após esse período, 2 mL de ácido acético foram adicionados e deixou-se a reação chegar a temperatura ambiente. Então, essa mistura foi extraída com acetato de etila (3 x 15 mL) e as fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução aquosa saturada de NaCl e secas sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o produto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash usando como eluente hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade começando com hexano puro e o produto obtido com uma polaridade de 7% de acetato de etila em hexano, obtendo um óleo viscoso ligeiramente amarelo em 53% (0,139 g) de rendimento e recuperando 83 mg do composto 59.

**IV** (Filme, v<sub>máx</sub>):2903, 1557, 1503, 1480, 1239, 1118, 1037, 930, 736, 699 cm<sup>-1</sup>.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,70-2,15 (4H, *m*); 2,60-3,15 (9H, *m*); 3,40-3,85 (1H, *m*); 3,95-4,75 (11H, *m*); 5,25-5,50 (2H, *m*); 6,75-7,08 (4H, Ar); 7,15-7,45 (10H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25,3; 25,4; 29,6; 30,1; 30,4; 30,7; 47,4; 49,4; 50,7; 68,6; 68,9; 73,3; 73,4; 87,5; 88,1; 102,1; 102,2; 108,3; 112,9; 113,1; 116,9; 117,2; 127,0; 127,6; 127,9; 128,5; 136,8; 137,1; 147,6; 147,7; 148,3.

**EMAR** (ESI/+) *m*/*z* calc. para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M<sup>+</sup>]: 511,0123; obs.: 534,0302 [M<sup>+</sup> + Na].



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 60



Espectro de DEPT 135 (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 60

### 4.2.1.17. 4-(benziloxi)-2-(6-bromobenzodioxol-5-il)but-2-enal, 62



Em um balão de fundo redondo, foi preparada uma solução de 0,052 g do composto **60** (0,10 mmol) em 1 mL de uma mistura de acetonitrila e água destilada (9:1). A mistura, resfriada a 0°C, adicionado 1,5 eq. (0,0655 g) de bis(trifluoroacetoxi)iodobenzeno<sup>112</sup>. Após 15 min, foi adicionado uma ponta de espátula de NaHCO<sub>3</sub> sólido e a mistura foi filtrada em funil de placa sinterizada 4. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em camada delgada preparativa usando como eluente hexano e acetato (9:3), para obter um óleo incolor, em 16% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,20 (2H, *t*, *J* = 5Hz); 4,51 (2H, *s*); 6,00 (2H, *s*); 6,50 e 7,06 (2H, Ar); 6,96 (1H, *t*, *J* = 5Hz), 7,27-7,45 (5H, Ar); 9,61 (1H, *s*).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 67,3; 73,2; 102,0; 110,1; 112,9; 113,9; 126,3; 127,8; 128,5; 137,4; 143,6; 147,4; 148,7; 151,8; 191,6.

**EMAR** (ESI/+) *m*/z calc. para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub> [M<sup>+</sup>]: 374,0154; obs.: 397,0029 [M<sup>+</sup> + Na].

<sup>&</sup>lt;sup>112</sup> White, J. D.; Cavaratti, G.; Kline, T. B.; Edstrom, E. Tetrahedron 1983, 39, 2393.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 62

### 4.2.1.18. 1-(benzodioxol-5-il)-3-hidroxipropan-2-one, 68



Em uma garrafa de hidrogenação, adicionou-se 0,052 g (0.17 mmol) de composto **51** e dissolveu-se em 2 mL de ácido acético. Em seguida, adicionou-se 10 mol% (0,005 g) de Pd/C a 10%. A reação foi agitada a temperatura ambiente, a 60 psi de hidrogênio. Após 24h, a suspensão foi filtrada em celite e o produto foi diluído em 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 10 mL), solução saturada de NaCI e seca sob  $Na_2SO_4$  anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em camada delgada preparativa, usando como eluente hexano e acetato de etila (7:3), para se obter um óleo incolor em 65% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,65 (2H, *s*); 4,30 (2H, *s*); 5,98 (2H, *s*); 6,68 (1H, *dd*, *J* = 5 e 2,5Hz); 6,72 (1H, *d*, *J* = 2,5Hz); 6,80 (1H, *d*, *J* = 5Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 45,7; 67,8; 101,4; 108,9; 109,9; 122,7; 126,4; 147,3; 148,4; 207,6.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 68

### 4.2.1.19. 3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-2-nitropropan-1-ol, 69



A uma solução com 0,496 g (1,64 mmol) do composto **51** em 5 mL de diclorometano, à 0 °C, foi adicionado uma solução de 1,5 eq. (0,096 g) de boroidreto de sódio em 2 mL de metanol. A reação foi acompanhada por CCD e, após 30 minutos, foi adicionado 1 mL de uma solução de HCI (1mol/L). O precipitado formado foi filtrado em celite. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL) e as fases orgânicas foram reunidas e secas sob  $Na_2SO_4$  anidro. Após evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia em coluna com silica *flash* usando como eluente hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade. O produto foi removido com 15% de acetato de etila em hexano, para obter 0,293 g, de um óleo incolor viscoso, em 59% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,12-3,37 (2H, *m*); 3,99 (2H, *m*); 4,81-4,99 (1H, *m*); 5,95 (2H, *s*); 6,69 e 6,99 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 35,8; 62,5; 88,3; 102,0; 110,9; 113,0; 114,9; 127,2; 147,7; 148,1.



pectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 69

### 4.2.1.20. 2-amino-3-(6-bromobenzodioxol-5-il)propan-1-ol, 63



Em uma garrafa de hidrogenação, adicionou-se 0,034 g (0.11 mmol) de composto **69** e dissolveu-se em 2 mL de metanol e uma ponta de espátula de Ni Raney previamente lavado com água destilada e etanol absoluto. Deixou-se a reação sob agitação a 60 psi de hidrogênio. Após 24 h, filtrou-se em celite e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* usando como eluente diclorometano e metanol com gradiente de polaridade. O produto foi removido com 10% de metanol, para fornecer 0,016 g de um sólido incolor, em 56% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, MeOD):  $\delta$  2,84 (2H, *d*); 3,30-3,46 (1H, *m*); 3,47-3,76 (2H, *m*); 5,92 (2H, *s*); 6,67 e 6,81 (2H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, MeOD): δ 38,7; 58,4; 64,0; 105,0; 112,0; 112,9; 126,1; 133,2; 150,8; 152,1.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, MeOD): Composto 63

### 4.2.1.21. 2-(4-metoxifenil)acetaldeído, 71



Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 0,200 g de 4metoxifeniletanol **70**, 9,4 mL de acetato de etila e 3 eq. (1,120 g) de IBX<sup>113</sup> recém preparado. A suspensão resultante foi refluxada a 80°C, agitada vigorosamente e acompanhada por CCD. Após 1.3 h, deixou-se a solução esfriar a temperatura ambiente e filtrou-se em funil de placa porosa 4. O solvente foi evaporado e o produto foi filtrado em uma pequena coluna com sílica *flash* usando como eluente hexano e acetato de etila (95:5). Foi obtido um óleo incolor em 87% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,63 (2H, *d*, *J* = 2,5Hz); 3,80 (3H, *s*); 6,90 (2H, *d*, *J* = 7,5Hz); 7,13 (2H, *d*, *J* = 7,5Hz); 9,72 (1H, *t*, *J* = 2,5Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 49,7; 55,3; 114,4; 123,7; 130,7; 158,9; 199,7.

<sup>&</sup>lt;sup>113</sup> Boeckman, R. K.; Shao, P.; Mullins, J. J. Org. Syn. 2004, Coll. Vol. 10, 696.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 71

## 4.2.1.22. 3-(6-bromobenzodioxol-5-il)-2-(4-metoxifeniletilamino)propan-1-ol, 72



Em uma garrafa de hidrogenação, foi adicionado 0,259 g (0.85 mmol) de composto 69 e esse foi dissolvido em 3 mL de metanol. Em seguida, foi adicionado uma ponta de espátula de Ni Raney, previamente lavado com água destilada e etanol absoluto. A reação foi agitada a 60 psi de hidrogênio à temperatura ambiente. Após 24 h, a mistura foi filtrada em celite, o solvente foi evaporado e foi obtido 0,20091 g de um sólido incolor. Esse produto bruto foi dissolvido em 3 mL de metanol anidro e foi adicionado 1,1 eq. (0,121 g) do composto 71, sendo a solução agitada por 1 h a temperatura ambiente. Então, foi adicionado 1,3 eq. (0,063 g) de cianoboroidreto de sódio e a solução agitada por 4h. A reação foi acompanhada por CCD. Após 4h, o solvente foi evaporado e produto bruto purificado por cromatografia em coluna com sílica flash usando como eluente diclorometano e metanol com gradiente de polaridade. Foram obtidos dois produtos. O produto mais apolar (composto 72) foi removido com 3% de metanol em diclorometano, obtendo um óleo incolor viscoso em 45% de rendimento em duas etapas. O produto mais polar (composto 73) foi removido com 5% de metanol em diclorometano, obtendo um óleo incolor viscoso em 33% em duas etapas.

### Composto 72

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz, MeOD):  $\delta$  1,30 (1H, *sl*); 2,61-2,99 (7H, *m*); 3,41-3,57 (2H, *m*); 3,65 (1H, *sl*); 3,76 (3H, *s*); 5,96 (2H, *s*); 6,70 (1H, *s*); 6,79 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 6,97 (1H, *s*); 7,05 (2H, *d*, *J* = 10Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, MeOD): δ 34,1; 37,1; 54,2; 59,1; 62,4; 101,8; 110,5; 112,2; 113,5; 114,1; 129,1; 130,6; 130,9; 147,3; 147,5; 158,2.

### Composto 73

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,80-2,92 (4H, *m*); 3,09-3,29 (3H, *m*); 3,47-3,73 (3H, *m*); 3,77 (3H, *s*); 5,93 (2H, *s*); 6,64-6,80 (3H, *m*); 6,86 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 7,14 (2H, *d*, *J* = 10Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 31,9; 34,2; 46,8; 54,2; 58,5; 60,6; 101,0; 108,0; 108,9; 113,8; 122,1; 128,9; 129,3; 129,9; 146,7; 148,1; 158,8.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, MeOD): Composto 72



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, MeOD): Composto 73

## 4.2.1.23. 1-(6-bromobenzodioxol-5-il)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-N-(4metoxifeniletil)propan-2-amina, 74



Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 0,091 g (0,22 mmol) do composto **72**, 3 mL de diclorometano seco e 2,0 eq. (0,1 mL) de trietilamina seca. Essa solução foi resfriada em banho de gelo (0 °C) e foi adicionado 1,1 eq. (0,37 mL) de triflato de *terc*-butildimetilsilano. A solução foi agitada por 1 h à temperatura ambiente. Após este período, a mistura reacional foi diluída com 5 mL de  $CH_2CI_2$ , lavada com água destilada (2 x 3 mL) e a fase orgânica seca sob sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* utilizando como eluente hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade. O produto foi removido com 10% de acetato em hexano, obtendo um óleo incolor em 89% de rendimento, correspondendo ao composto **74**.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,00 e 0,01 (6H, s); 0,85 (9H, s); 2,63-2,82 (4H, m); 2,83-2,96 (3H, m); 3,43-3,57 (2H, m); 3,78 (3H, s); 5,95 (2H, s); 6,66 (1H, s); 6,80 (2H, d, J = 10Hz); 6,96 (1H, s); 7,09 (2H, d, J = 10Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,5; -5,4; 18,2; 25,9; 35,6; 38,0; 48,9; 55,2; 59,2; 64,2; 101,6; 111,0; 112,7; 113,8; 114,7; 129,6; 131,8; 131,9; 146,8; 147,1; 157,9.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 74

## 4.2.1.24. 7-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-6-(4-metoxifeniletil)-7,8-dihidrodioxolo[4,5-g]isoquinolin-5(6H)-ona, 75



Em um balão de fundo redondo, foi adicionou-se 0,020 g (0,2 mmol) do composto **74**, 2 mL de diclorometano anidro, resfriou-se a 0°C e adicionou-se 56  $\mu$ L (2,0 eq.; 0,4 mmol) de trietilamina e 46  $\mu$ L (3,0 eq.; 0,6 mmol) de cloroformiato de etila, deixou-se sob agitação por 1 h. Após este período, foi adicionado 20 mL de diclorometano. Então, a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O destilada (5 mL), solução aquosa saturada de NaCl (5 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado, obtendo um óleo incolor. Em seguida, este óleo foi dissolvido em 1,5 mL de éter etílico anidro e a reação foi resfriada a - 72 °C. A esta solução foi adicionado lentamente 3 eq. (0,7 mL) de *terc*-butillítio em pentano 1,5 mol/L e a solução foi agitada a -78°C por 1 h. Após este período, adicionou-se 15 mL de éter etílico e 5 mL de H<sub>2</sub>O destilada a mistura reacional. Separaram-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por placa preparativa usando como eluente 30% de acetato de etila em hexano, obtendo um óleo incolor em 40% de rendimento, correspondendo ao intermediário **75**.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -0,07 e -0,06 (6H, *s*); 0,83 (9H, *s*); 2,82-3,13 (6H, *m*); 3,42-3,57 (1H, *m*); 3,79 (3H, *s*); 4,30-4,45 (1H, *m*); 5,98 (2H, dd); 6,55 (1H, *s*); 6,84 (2H, *d*, *J* = 10 Hz); 7,16 (2H, *d*, *J* = 10 Hz); 7,50 (1H, *s*).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5,6; -5,5; 18,2; 25,8; 33,9; 49,7; 55,2; 58,1; 61,8; 101,4; 107,7; 107,9; 113,9; 123,3; 129,9; 131,3; 146,7; 150,4; 158,1; 163, 2.



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 75



Espectro de DEPT 135 (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 75

### 4.2.2. Síntese de Espirocicloexadienonas

### 4.2.2.1. Procedimento geral para preparação de adutos de MBH

Uma mistura de 1 mmol de aldeído, 0,65 eq. de DABCO, 30 eq. de acrilato de metila, 1 mL de metanol e 0,03 mL de hexafluorofosfato de 1-metil-3butilimidazólio ([bmim][PF<sub>6</sub>]) foi sonicada e o progresso da reação foi acompanhado por CCD. Após o término da reação, os componentes voláteis foram evaporados, o resíduo foi diluído em 100 mL de acetato de etila, lavado com água destilada (3 x 20 mL), solução aquosa saturada de NaCl (1 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* utilizando como eluente hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade, geralmente os produtos são removidos com 15% de acetato de etila em hexano.

### 4.2.2.1.1. 2-(hidroxi(fenil)metil)acrilato de metila, 37



Óleo incolor, 91% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 2,82 (1H, *sl*); 3,73 (3H, *s*); 5,58 (1H, *s*); 5,86 (1H, *s*); 6,35 (1H, *s*); 7,24-7,52 (5H, Ar).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 52,0; 73,2; 126,1; 126,6; 127,8; 128,4; 141,3; 141,9; 166,8.

### 4.2.2.1.2. 2-(benzodioxol-5-il(hidroxi)metil)acrilato de metila, 97



Óleo incolor, 70% de rendimento.

**RMN-<sup>1</sup>H** (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,95 (1H, d, J = 2Hz); 3,74 (3H, s); 5,48 (1H, d, J = 2Hz); 5,87 (1H, s); 5,95 (2H, s); 6,34 (1H, s); 6,77 (1H, d, J = 8Hz); 6,84 (1H, dd, J = 8 e 1Hz), 6,87 (1H, d, J = 1Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 52,2; 73,2; 101,3; 107,4; 108,4; 120,4; 126,1; 135,5; 142,1; 147,4; 148,0; 167,0.

### 4.2.2.1.3. 2-(hidroxi(4-metoxifenil)metil)acrilato de metila, 98



Óleo incolor, 73% de rendimento.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2,97 (1H, d, J = 5Hz); 3,71 (3H, s); 3,79 (3H,s); 5,52 (1H, d, J = 5Hz); 5,85 (1H, s); 6,32 (1H, s); 6,86 (2H, d, J = 7Hz); 7,29 (2H, d, J = 7Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 51,9; 55,2; 72,7; 113,8; 125,6; 127,9; 133,4; 142,1; 159,2; 166,8.
#### 4.2.2.1.4. 2-(hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilato de metila, 99



Sólido amarelo, 96% de rendimento.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,29 (1H, *d*); 3,75 (3H, *s*); 5,63 (1H, *s*); 5,87 (1H, *s*); 6,40 (1H, *s*); 7,58 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 8,21 (2H, *d*, *J* = 10Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 52,2; 72,8; 123,6; 127,3; 140,9; 147,4; 148,6; 166,4.

4.2.2.1.5. 2-(hidroxi(tioen-2-il)metil)acrilato de metila, 100



Óleo incolor, 90% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,73 (3H, s); 3,73 (1H, d, J = 5Hz); 5,73 (1H, d, J = 5Hz); 5,95 (1H, s); 6,32 (1H, s); 6,91-6,93 (2H, m); 7,20-7,23 (1H, m).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 52,0; 69,1; 124,8; 125,2; 126,0; 126,8; 141,5; 145,8; 166,5.

#### 4.2.2.1.6. 3-hidroxi-2-metilenopentanoato de etila, 101



Óleo incolor, 85% de rendimento.

**IV** (filme; v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3447, 2976, 1714, 1629, 1464, 1373, 1274, 1176, 1159.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,95 (3H, *t*, *J* = 7,4Hz); 1,32 (3H, *t*, *J* = 7,1Hz); 1,62-1,76 (2H, *m*); 2,65 (1H, *sl*); 4,23 (2H, *q*, *J* = 7,1Hz); 4,32 (1H, *t*, *J* = 6,6Hz); 5,77(1H, *t*, *J* = 1Hz); 6,23 (1H, d, J = 1Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10,1; 14,1; 29,0; 60,8; 73,2; 124,9; 142,2; 166,6.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub> 158,0943; Obs.: 181,0912 ([M<sup>+,</sup> + Na]).



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 37



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 97



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 98





Espectro de DEPT 135 (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 99



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 100



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 101

### 4.2.2.2. Procedimento geral para preparação de α-4-hidroxibenzil-βcetoésters

Em um balão de fundo redondo, foi adicionado 1 mmol do aduto de MBH, 1,2 eq. de 4-iodofenol, 2,8 eq. de trietilamina, 3 mL de DMF, 0,5 mol% do paladaciclo Nájera I. A solução formada é agitada a 110°C e a reação é acompanhada por CCD. A reação foi diluída em 30 mL de acetato de etila, lavada com água destilada (4 x 10 mL), solução aquosa saturada de NaCl e seca sob Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Após evaporar o solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna com sílica *flash* usando como eluente hexano e acetato de etila com gradiente de polaridade, geralmente o produto é removido com 20% de acetato de etila em hexano, obtendo-se os  $\alpha$ -4-hidroxibenzil- $\beta$ -cetoésters.

#### 4.2.2.2.1. 2-(4-hidroxibenzil)-3-oxo-fenilpropanoato de metila, 104



Óleo amarelo viscoso, 91% de rendimento.

**IV** (filme;  $v_{max}$  cm<sup>-1</sup>): 3430, 1736, 1682, 1614, 1596, 1516, 1447, 1267, 910, 732.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,25 (2H, *dd*, *J* = 7,4 e 2,6Hz); 3,63 (3H, *s*); 4,63 (1H, *t*, *J* = 7,4Hz); 6,61 (2H, *d*, *J* = 8,5Hz), 7,06 (2H, *d*, *J* = 8,5Hz); 7,47-7,41 (2H, *m*); 7,60-7,54 (1H, *m*); 7,96-7,92 (2H, *m*).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  34,1; 52,7; 56,2; 115,5; 128,7; 128,8; 129,9;130,0; 133,7; 136,0; 154,6; 170,1; 195,0.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> 284,1049; Obs.: 307,0883 ([M<sup>+,</sup> + Na]).

# 4.2.2.2.2. 3-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(4-hidroxibenzil)-3-oxopropanoato de metila, 105



Óleo amarelo claro viscoso, 70% de rendimento.

**IV** (filme; v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3416, 1736, 1672, 1612, 1603, 1516, 1505, 1443, 1254, 1038, 736.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,23 (2H, dd, J = 7,4 e 2,0Hz); 3,64 (3H, s); 4,51 (1H, t, J = 7,4Hz); 6,04 (2H, s); 6,70 (2H, d, J = 8,5Hz); 6,82 (1H, d, J = 8,2Hz); 7,05 (2H, d, J = 8,5Hz); 7,42 (1H, d, J = 1,7Hz); 7,55 (1H, dd, J = 8,2 e 1,7Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 34,3; 52,7; 56,0; 102,1; 108,0; 108,3; 115,5; 125,4; 129,8; 130,0; 130,8; 148,4; 152,5; 154,7; 170,3; 193,1.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> 328,0947; Obs.: 351,0697 ([M<sup>+,</sup> + Na]).

## 4.2.2.2.3. 2-(4-hidroxibenzil)-3-(4-metoxifenil)-3-oxopropanoato de metila, 106



Óleo viscoso amarelo claro, 73% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,24 (2H, *dd*, *J* = 7,5 e 3,8Hz); 3,86 (3H, *s*); 3,64 (3H, *s*); 4,56 (1H, *t*, *J* = 7,5Hz); 4,96 (1H, *s*); 6,71 (2H, *d*, *J* = 8,5Hz); 6,91 (2H, *d*, *J* = 8,9Hz); 7,07 (2H, *d*, *J* = 8,5Hz); 7,94 (2H, *d*, *J* = 8,9Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 193,2; 170,2; 164,0; 154,5; 131,1; 130,2; 130,0; 129,0; 115,4; 114,0; 55,9; 55,5; 52,6; 34,1;

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub> 314,1154; Obs.: 315,1112 ([M<sup>+,</sup> + H]).

## 4.2.2.2.4. 2-(4-hidroxibenzil)-3-(4-nitrofenil)-3-oxopropanoato de metila, 107



Óleo viscoso laranja, 96% de rendimento.

**IV** (filme; v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3443, 1737, 1693, 1605, 1527, 1517, 1438, 1347, 1320, 1231, 736.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,25 (2H, *dd*, *J* = 7,4Hz); 3,65 (3H, *s*); 4,61 (1H, *t*, *J* = 7,4Hz); 6,71 (2H, *d*, *J* = 8,4Hz); 7,02 (2H, *d*, *J* = 8,4Hz); 8,02 (2H, *d*, *J* = 8,9Hz); 8,23 (2H, *d*, *J* = 8,9Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 34,0; 52,9; 56,6; 115,6; 123,9; 129,3; 129,6; 130,0; 140,6; 154,8; 150,4; 169,4; 193,8.

**EMAR** (ESI/+; m/z) calc.: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> 329,0899; Obs.: 352,0651 ([M<sup>+,</sup> + Na]).

#### 4.2.2.2.5. 2-(4-hidroxibenzil)-3-oxo-3-(tien-2-il)propanoato de metila, 108



Óleo amarelo claro, 90% de rendimento.

**IV** (filme; v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3422, 1736, 1655, 1516, 1412, 1243, 733.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,25 (2H, *dd*, *J* = 7,4 e 2,5Hz); 3,67 (3H, *s*); 4,44 (1H, *t*, *J* = 7,4Hz); 5,93 (1H, *s*); 6,70 (2H, *d*, *J* = 8,5Hz;); 7,11-7,09 (3H, *m*); 7,66 (1H, *dd*, *J* = 5,0 e 0,9Hz); 7,73 (1H, *dd*, *J* = 3,9 e 0,9Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 34,2; 52,8; 57,5; 115,5; 128,5; 129,7; 130,0; 133,5; 135,4; 143,2; 154,6; 169,7; 187,4.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>S 290,0613; Obs.: 313,0471 ([M<sup>+,</sup> + Na]).

#### 4.2.2.2.6. 2-(4-hidroxibenzil)-3-oxopentanoato de etila, 109



Óleo amarelo claro, 85% de rendimento.

**IV** (filme; v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3415, 1733, 1709, 1615, 1516, 1220, 836.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,98 (3H, *t*, *J* = 7,2Hz); 1,19 (3H, *t*, *J* = 7,1Hz); 2,58-2,28 (2H, *m*); 3,07 (2H, *d*, *J* = 7,6Hz); 3,76 (1H, *t*, *J* = 7,6Hz); 4,12 (2H, *q*, *J* = 7,1Hz); 6,71 (2H, *d*, *J* = 8,4Hz); 7,00 (2H, *d*, *J* = 8,4Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 7,5; 14,0; 33,4; 36,2; 60,6; 61,6; 115,5; 129,7; 129,9; 154,7; 169,6; 206,4.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 250,1205; Obs.: 273,1051 ([M<sup>+,</sup> + Na]).







Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 105



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 106



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 107



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 108



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCI<sub>3</sub>): Composto 109

#### 4.2.2.3. Procedimento geral para preparação de espirocicloexadienonas

A uma solução do aduto de Heck em 10 mL acetonitrila anidra, sob atmosfera de argônio, a -10°C, foi adicionado 1.5 eq. (0,14400g) de PIFA. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 15 min. O término da reação foi determinado por CCD. Então, adicionou-se NaHCO<sub>3</sub> sólido e deixou-se agitando por 10 min. A mistura foi filtrada em funil de placa sinterizada 4 e lavada com diclorometano. O solvente foi evaporado e o produto purificado por cromatografia em camada delgada preparativa utilizando como eluente hexano, clorofórmio e acetato de etila na proporção de 6:3:1, respectivamente.

## 4.2.2.3.1. 8-oxo-2-fenil-1-oxaespiro[4,5]-deca-2,6,9-triene-3-carboxilato de metila, 115



Sólido branco, 60% de rendimento.

P.F. 134-136 °C.

**IV** (KBr; v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>): 3055; 2946; 1711; 1674; 1636.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 3,26 (2H, *s*); 3,70 (3H, *s*); 6,35 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 7,02 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 7,43 (3H, *m*); 7,81(2H, *dd*, *J* = 7 e 2Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 41,5; 51,4; 79,8; 102,2; 127,9; 128,3; 128,8; 129,3; 131,1; 145,7; 163,7; 164,8; 184,9.

**EMAR** (ESI/+; *m*/*z*) calc.: C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub> 282,0892; Obs.: 283,0885 ([M<sup>+,</sup> + H]).

### 4.2.2.3.2. 2-(1,3-benzodioxol-5-il)-8-oxo-1-oxaespiro[4,5]deca-2,6,9-triene-3-carboxilato de metila, 116



Sólido branco, 70% de rendimento.

**P.F.**126-130 °C

**RMN-<sup>1</sup>H** (250MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,24 (2H, s); 3,71 (3H, s); 6,01 (2H, s); 6,23 (2H, d, J = 10Hz); 6,83 (1H, d, J = 8Hz); 7,00 (2H, d, J = 10Hz); 7,38 (1H, d, J = 2Hz); 7,46 (1H, dd, J = 8 e 2Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 41,9; 51,6; 80,0; 101,3; 101,8; 108,0; 110,0; 122,6; 124,9; 128,6; 145,9; 147,4; 150,2; 163,4; 165,1; 185,1.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> 328,0947; Obs.: 327,0728 ([M<sup>+,</sup> + H]).

## 4.2.2.3.3. 2-(4-metoxifenil)-8-oxo-1-oxaespiro[4,5]deca-2,6,9-triene-3carboxilato de metila, 117



Sólido branco, 36% de rendimento.

**P.F.**163-166 °C;

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 3,24 (2H, *s*); 3;71 (3H, *s*); 3;84 (3H, *s*); 6,25 (2H, *d*, *J* = 9Hz); 6,91 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 7,02 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 7,85 (2H, *d*, *J* = 9Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  41,5; 51,3; 55,4; 79,4; 100,5; 113,2; 121,0; 128,3; 131,2; 145,9; 161,7; 163,6; 165,0; 184,9.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> 312,0998; Obs.: 313,0937([M<sup>+,</sup> + H]).

## 4.2.2.3.4. 2-(4-nitrofenil)-8-oxo-1-oxaespiro[4,5]deca-2,6,9-triene-3carboxilato de metila, 118



Óleo viscoso laranja, 36% de rendimento.

**RMN-**<sup>1</sup>**H** (250MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,30 (2H, *s*); 3,73 (3H, *s*); 6,25 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 7,02 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 8,03 (2H, *d*, *J* = 9Hz); 8,23 (2H, *d*, *J* = 9Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 41,6; 51,7; 80,3; 105,2; 123,0; 128,6; 130,5; 134,7; 144,9; 148,8; 160,7; 164,2; 184,6.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub> 327;0743; Obs.: 350,0515 ([M<sup>+,</sup> + Na]).

### 4.2.2.3.5. 8-oxo-2-(tien-2-il)-1-oxaespiro[4,5]deca-2,6,9-triene-3-carboxilato, 119



Sólido branco, 40% de rendimento.

**P.F.** 129-130 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,25 (2H, *s*); 3,79 (3H, *s*); 6,26 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 7,00 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 7,12 (1H, *dd*, *J* = 5 e 4Hz); 7,56 (1H, *dd*, *J* = 5,0 e 1Hz); 8,16 (1H, *dd*, *J* = 4 e 1Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (125 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 41,5; 51,4; 79,8; 100,2; 127,2; 128,3; 130,2; 131,1; 132,9; 145,6; 157,4; 164,8; 184,8.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>S 288,0456; Obs.: 289,0414 ([M<sup>+,</sup> + H]).

# 4.2.2.3.6. 2-etil-8-oxo-1-oxaespiro[4,5]deca-2,6,9-triene-3-carboxilato de etila, 120



Óleo viscoso ligeiramente amarelo, 40% de rendimento.

**RMN-<sup>1</sup>H** (250MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1,15 (3H, *t*, *J* = 7,5Hz); 1,28 (3H, *t*, *J* = 7,1Hz); 2,70 (2H, *q*, *J* = 7,5Hz); 4,18 (2H, *q*, *J* =7,1Hz); 3,01 (2H, *s*); 6,20 (2H, *d*, *J* = 10Hz); 6,87 (2H, *d*, *J* =10Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C** (62,5 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  11,1; 14,4; 21,2; 39,9; 59,9; 80,1; 101,4; 128,0; 145,8; 165,0; 171,2; 184,9.

**EMAR** (ESI/+; *m/z*) calc.: C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> 250,1205; Obs.: 271,0884 ([M<sup>+,</sup> + Na]).



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 115



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 116



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 117



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 118



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 119



Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): Composto 120