Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química



Estudos Visando a Síntese Total do Alcalóide (±)-Plicamina: Síntese do Intermediário Diidroisoquinolínico *N*-alquilado

Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do Curso de Pósgraduação do Instituto de Química, para obtenção do título de "*Doctor Sientiae*".

Tese de Doutorado

Elizandra Cristiane da Silva Lopes

Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho Orientador

Campinas, 2006

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA UNICAMP



Uma Tese é uma Tese

"Sabe tese, de faculdade? Aquelas que defendem? Com unhas e dentes? É dessa tese que eu estou falando. Você deve conhecer pelo menos uma pessoa que já defendeu uma tese. Ou esteja defendendo. Sim, uma tese é defendida. Ela é feita para ser atacada pela banca, que são aquelas pessoas que gostam de botar banca.

As teses são todas maravilhosas. Em tese. Você acompanha uma pessoa meses, anos, séculos, defendendo uma tese. Palpitantes assuntos. Tem tese que não acaba nunca, que acompanha o elemento para a velhice. Tem até teses pós-morte.

O mais interessante na tese é que, quando nos contam, são maravilhosas, intrigantes. A gente fica curioso, acompanha o sofrimento do autor, anos a fio. Aí ele publica, te dá uma cópia e é sempre - sempre - uma decepção. Em tese...

...Escrever uma tese é quase um voto de pobreza que a pessoa se autodecreta. O mundo pára, o dinheiro entra apertado, os filhos são abandonados, o marido que se vire. Estou acabando a tese. Essa frase significa que a pessoa vai sair do mundo. Não por alguns dias, mas por anos. Tem gente que nunca mais volta.

E, depois de terminada a tese, tem a revisão da tese, depois tem a defesa da tese. *E*, depois da defesa, tem a publicação. *E*, é claro, intelectual que se preze, logo em seguida embarca noutra tese. São os profissionais, em tese. O pior é quando convidam a gente para assistir à defesa. Meu Deus, que sono. Não em tese, na prática mesmo...

...E tem mais: as bolsas para os que defendem as teses são uma pobreza.

Tem viagens, compra de livros caros, horas na Internet da vida, separações, pensão para os filhos que a mulher levou embora. É, defender uma tese é mesmo um voto de pobreza, já diria São Francisco de Assis...

... Tenho um casal de amigos que há uns dez anos prepara suas teses. Cada um, uma. Dia desses a filha, de 10 anos, no café da manhã, ameaçou:

- Não vou mais estudar! Não vou mais à escola. Os dois pararam - momentaneamente - de pensar nas teses.

- O quê? Pirou?

- Quero estudar mais, não. Olha vocês dois. Não fazem mais nada na vida. É só a tese, a tese, a tese. Não pode comprar bicicleta por causa da tese. A gente não pode ir para a praia por causa da tese. Tudo é pra quando acabar a tese. Até trocar o pano do sofá. Se eu estudar vou acabar numa tese. Quero estudar mais, não. Não me deixam nem mexer mais no computador. Vocês acham mesmo que eu vou deletar a tese de vocês?

Pensando bem, até que não é uma má idéia..."

Mário Prata

(Trechos da crônica publicada no jornal O Estado de São Paulo em 7 de outubro de 1998).

Dedico esta Tese aos Homens da minha vida: Ubaldo Lopes (in memorian), meu Pai, quanta falta você me faz; Giovanni Rosso, meu Amor, quanta felicidade e carinho você me dá; Sem o amor e a força de vocês este trabalho não teria sido possível.

> Agradeço especialmente a Ivandete, minha mãe e amiga de todas as horas, Muito Obrigada.

> > À minha família,

Ana Cristina (minha irmã), Victhoria e William (os sobrinhos mais amados do mundo), Vilceu (Tati, meu irmão de coração), Alice, Marta, Mire, Cau, Laine, Alemão e a todos os demais membros da grande casa da Dinha; À família Rosso, D. Vera e S. Humberto; Muita Obrigada, pelo incentivo, apoio, compreensão pela ausência e carinho a cada retorno a Santa Maria. Valeu!!!

Agradecimentos

Ao professor Fernando Coelho, pela oportunidade de desenvolver um trabalho sob sua orientação, pela confiança depositada no decorrer do trabalho, pela amizade e paciência nas horas de mau humor e rebeldia, *Muito Obrigada*;

Aos colegas e amigos do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos: Wanda, Gaspar, Demétrius, Gabriel, César, Ricardo, Valéria, Patrícia, Andréia, Bruno, Carlos, Giordano, Bruninho, Geanne, Giovanni e Marcelo;

Aos colegas e amigos do andar: Mola, Edson, Marcelo, Ariel, Ricardo, Antonio, Júlio, Karen, Nilton, Léo, Ilton, Leila, Andréia, Angélica e Diogo, pelos reagentes e vidrarias emprestados e principalmente pela agradável convivência;

Aos professores Carlos Roque Duarte, Lúcia Baptistella e Raquel Braga pelas sugestões no Exame de Qualificação;

Ao professor Ronaldo Pilli pelo apoio e atenção com o Giovanni;

Aos amigos, Gabriel (*TF*), Valéria (*Fófis*) e Patrícia saibam que poderão contar comigo e sempre lembrarei de vocês;

Aos companheiros de 3º turno do controle de qualidade da EMS Sigma Pharma, especialmente as minhas amigas Carol e Camila;

Aos meus alunos e colegas da Escola Estadual Moacyr Santos de Campos pela convivência e troca de experiências diárias;

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

À FAPESP, pela bolsa e auxílio financeiro concedido durante os três anos e 10 meses iniciais desse trabalho;

À Secretária de Educação do Estado de São Paulo - Coordenadoria de Estudos e Normas Pedagógicas (CENP) - D.E. Campinas Leste, pelo auxílio financeiro concedido nos últimos 18 meses desse trabalho.

Faz-se ciência com fatos, como se faz uma casa com pedras; mas uma acumulação de fatos não é uma ciência, assim como um montão de pedras não é uma casa.

Henri Poincaré, A ciência e a hipótese.

Súmula Curricular Elizandra Cristiane da Silva Lopes

1. Formação Acadêmica:

1.1. Jul/00 a Jul/06	Doutora em Química - UNICAMP – Campinas/SP.
1.2. <i>Mar/98 a Mar/00</i>	Mestre em Química - UFSM – Santa Maria/RS.
1.3. Mar/95 a Dez/99	Química Licenciatura - UFSM – Santa Maria/RS.
1.4. <i>Mar/93 a Dez/97</i>	Química Industrial - UFSM – Santa Maria/RS.

2. Participação em Projetos de Pesquisa:

2.1. *Jul/00 a Jul/06* - **Doutorado** – *FAPESP* "Estudos Visando a Síntese Total do Alcalóide (±)-Plicamina", DR, proc. 00/07938-4.

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

2.2. *Mar/98 a Jun/00 -* **Mestrado** *– CNPq* "Síntese de 4-Trihalometil-bispirimidinil aminas", MS, proc. 131890/1998-0

Orientador: Prof. Dr. Nilo Zanatta

2.3. *Jul/96 a Jul/97 -* **Iniciação Científica** – *CNPq* "Amostragem e Determinação do Teor de Dióxido de Carbono no Ar de Laboratórios de Ensino e Pesquisa"; IC.

Orientador: Prof. Dr. Renato Zanella

2.4. *Abr/95 a Jan/96* - **Iniciação Científica** – *FAPERGS* "Utilização do Ácido de Meldrum como Precursor na Síntese de Compostos Dicarbonílicos"; IC, proc. 89/51439-0

3. Atuação Profissional

3.1. *Nov/05 a dias atuais* – Titular de Cargo Efetivo – Secretaria da Educação do Estado de São Paulo – Diretoria de Ensino da Região de Campinas Leste.

Cargo/atividade: Professora de Educação Básica II - Química

3.2. *Abr/04 a Abr/05 –* Contrato de trabalho com EMS Sigma-Pharma S/A Indústria Farmacêutica – Hortolândia/SP

Cargo/atividade: Analista de Controle de Qualidade

3.3. Set/99 a Mar/00 – Contrato de trabalho com a 8ª Delegacia de Ensino – Santa Maria/RS

Cargo/atividade: Professora – Escola Estadual de 1° e 2° Grau Augusto Ruschi.

3.4. *Ago/99 a Dez/99* – Estágio supervisionado na 8ª Delegacia de Ensino – Santa Maria/RS Cargo/atividade: Professora estagiária - 3ª Série do Ensino Médio – Colégio Estadual Manoel Ribas Escola de 2º Grau.

3.5. *Abr/98 a Dez/98* – Contrato de trabalho com o Curso Preparatório para o Vestibular – "Pré-Vestibular Solução" – Santiago/RS
Cargo/atividade: Professora
3.6. *Mar/96 a Dez/96* – Contrato de trabalho com a Escola Cenecista de 2° Grau Senador Paulo Sarasate – Santa Maria/RS
Cargo/atividade: Professora

4. Participações em Projetos de Pesquisa - Co-orientação

4.1. *Fev/04 a Jan/05 – Co-orientação de iniciação científica do aluno Bruno T. Curti – FAPESP*; "Estudos visando a preparação de Anéis Tetraidroisoquinolínicos e Benzoazepínicos a partir de Adutos de Baylis-Hillman"

5. Publicações em Periódicos Internacionais

5.1. Lopes, E. C. S.; Coelho, F.; Veronese, D.; Rossi, R. C., "An approach to substituted dihydroisoquinolin-1(2H)-ones from Baylis-Hillman adducts", Tetrahedron Letters **2003**, 44, 5731.

5.2. Lopes, E. C. S.; Coelho, F.; Almeida; W. P.; Veronese, D.; Rossi, R. C.; Mateus, C. R.; Silveira; G. P. C; Pavam; C. H., "*Ultrasound in Baylis-Hillman reactions with aliphatic and aromatic aldehydes: scope and limitations*", *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.

5.3. Lopes, E. C. S.; Zanatta, N.; Fantinel; L.; Bonacorso, H. G.; Martins, A. P. M. "Synthesis of 4-(Trihalomethyl)dipyrimidin-2-ylamines from β -Alkoxy- α , β -unsaturated Trihalomethyl Ketones", J. Heterocyclic Chem. **2002**, 5, 943.

6. Publicações em Anais de Congressos Internacionais

6.1. Lopes, E. C. S.; Coelho, F.; Veronese, D., "Synthesis of Substituted Dihydroisoquinolin-1-(2H)-one: Studies towards the Total Synthesis of (\pm) -Plicamine from Baylis-Hillman Adduct", São Pedro, SP, BRAZIL, 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (10th BMOS); Abstracts, PS-118, p87 (**2003**).

6.2. Lopes, E. C. S.; Coelho, F., "Studies on the Total Synthesis of (\pm) -Plicamine from Baylis-Hillman Adduct", Curitiba, PR, BRAZIL, 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (9th BMOS); Abstracts, PS-086, p112 (2001).

6.3. Lopes, E. C. S.; Coelho, F.; Mateus C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Almeida, W. P., "*Diastereoselectivity in Heterogeneous Catalytic Hydrogenation Reaction of Baylis-Hillman Adduct*", Curitiba, PR, BRAZIL, 9th Brazilian Meeting on Organic Synthesis (9th BMOS); *Abstracts*, PS-087, p113 (2001).

7. Publicações em Anais de Congressos Nacionais

7.1. Lopes, E. C. S.; Coelho, F.; Veronese, D., "*Uma nova abordagem para a Síntese de Diidroisoquinolin-1-(2H)-onas Substituídas a partir de Adutos de Baylis-Hillman*", Poços de Caldas, MG, BRASIL, 26^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-127 (**2003**).

7.2. Lopes; E. C. S.; Coelho, F.; Rossi, R. C; Daniel, H. F., "*Estudo da Diasterosseletividade em Reações de Adição à Ligação Dupla de Adutos de Baylis-Hillman*", Poços de Caldas, MG, BRASIL, 24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-37 (2001).

7.3. Lopes; E. C. S.; Zanatta, N.; Fantinel, L., Bonacorso, H. G., Martins, M. A. P., *"Síntese de Compostos Bis-Pirimidinil Amino"*, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-122 (**2000**).

7.4. Lopes; E. C. S.; Zanatta, N.; Flores, D. C., Bonacorso, H. G., Martins, M. P., *"Vinilação do Nitrogênio Exocíclico de 2-Amino Pirimidinas"*, Poços de Caldas, MG, BRASIL, 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-17 (1999).

7.5. Lopes; E. C. S.; Zanatta, N.; Flores, D. C., Bonacorso, H. G., Martins, M. P., "*Síntese de Nucleosídeos Modificados*", Poços de Caldas, MG, BRASIL, 22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QO-67 (**1999**).

7.6. Lopes; E. C. S.; Zanella, R.; Preste, C. V., Dallago, R. M., "*Determinação por HPLC-UV do Teor dos Pesticidas Carbaryl e Propoxur em Formulações Comerciais*", Poços de Caldas, MG, BRASIL, 20^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; *Livro de Resumos*, QA-118 (**1997**).

7.7. Lopes; E. C. S.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S.; Squizani, A., "*Preparação Regioseletiva de Isoxazóis*", Caxambu, MG, BRASIL, 17^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química; Livro de Resumos, QO – 030 (**1994**).

7.8. Lopes; E. C. S.; Braibante, H. T. S.; Rosso, G. B.; Silva, D. O., "*Síntese de Aminoácidos no Ensino de Química Orgânica*", Santa Cruz, RS, BRASIL, XVI Encontro de Debates sobre Ensino de Química, vol. 1, p107 (**1996**).

7.9. Lopes; E. C. S.; Braibante, H. T. S.; Rosso, G. B.; Silva, D. O., "*Síntese de Aminoácidos no Ensino de Química Orgânica*", Santa Maria, RS, BRASIL, 1^a Mostra de Química para a Comunidade (1996).

7.10. Lopes; E. C. S.; Braibante, M. E. F.; Braibante, H. T. S., "*Obtenção de \beta-ceto-esteres \alpha-alquilados via ácido de Meldrum*", Santa Maria, RS, BRASIL, II Jornada de Pesquisa, Extensão e Ensino – Química para a Comunidade (**1995**).

"Estudos Visando a Síntese Total do Alcalóide (±)-Plicamina: Síntese do Intermediário Diidroisoquinolínico N-alquilado" Orientador: Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho Autora: Elizandra Cristiane da Silva Lopes Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas C.P. 6154 – 13084-971 - Campinas, SP – BRASIL Palavras-chave: (±)-Plicamina; Alcalóides; *Amaryllidaceae*; Baylis-Hillman.

Resumo

Os alcalóides isolados de plantas da família Amaryllidaceae são conhecidos desde a antiguidade e vem sendo utilizados na medicina popular para o tratamento de várias enfermidades. Esses alcalóides constituem uma importante classe de produtos naturais a serem exploradas e como possuem uma grande variedade e complexidade estrutural, apresentam diferentes propriedades biológicas, dentre as quais destacamos: atividades antiviral. anticolinérgica, antineoplásica, antiinflamatória, analgésica, citotóxica. antimalarial e ativadora do sistema nervoso central. A (+)-Plicamina (10), um alcalóide membro da família Amaryllidaceae foi isolado de plantas da espécie Galanthus plicatus subsp. byzantinus por Hesse e col. em 1999. Esse alcalóide apresenta na estrutura o sistema 2-benzopirano[3,4-c]-hidroindolano, policíclico, de relativa complexidade (Figura 1). Em 2002, Ley e col. descreveram a primeira síntese total e assimétrica do alcalóide (+)-Plicamina (10), empregando como estratégia reagentes suportados em fase sólida.



Figura 1. Estrutura do alcalóide (+)-Plicamina.

Este trabalho tem o objetivo de estabelecer uma nova abordagem para a síntese total e/ou formal do alcalóide (±)-Plicamina (**10**), explorando a potencialidade sintética de adutos de Bayllis-Hillman, como matéria-prima simples, de fácil obtenção, baixo custo e elevada

versatilidade. Os resultados alcançados, que levaram à síntese estereosseletiva do fragmento isoquinolínico presente nesse alcalóide, estão resumidos no Esquema 1.



Esquema 1. *Reagentes e Condições: i)* TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1h, 98%; *ii)* DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2h, 97%; *iii)* TBDPSCl, Et₃N, CH₂Cl₂, DMAP, t.a., 16h, 93%; *iv)* 9-BBN, THF, 0°C \rightarrow t.a., 16h, após NaOH 3 mol/L, H₂O₂ 30%, 0°C \rightarrow t.a., 2h, 82%; *v)* TPAP, NMO, CH₂Cl₂, peneira mol. 4Å, t.a.1h, 98%; *vi)* NaO₂Cl, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, 0°C \rightarrow t.a., 1h, 92%; *vii)* acetona, Et₃N, CICO₂Et, 0°C, 40min; NaN₃, 0°C., 1h; tolueno, refluxo, 2h; THF; NaOH 1,5 mol/L, 0°C \rightarrow 70°C, 4h, 62%; *viii)* CH₃CN, Na₂CO₃, **160**, refluxo, 24h, 85%; *ix)* acetona, Et₃N, CICO₂Me, 0°C, 40min, 90%; *x)* THF, *t*-BuLi (3,0 eq), -78°C, 1h, 30%; *xi)* TBAF, THF, t.a., 1h, 75%. *xii)* TBDPSCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 24h, 80%.

O intermediário diidroisoquinolínico *N*-alquilado (\pm)-164 foi obtido a partir do aduto de Baylis-Hillman 90, que mediante a reação de hidroboração de um éter de silício bis-alílico, forneceu o intermediário (\pm)-101, com boa diastereosseletividade dependendo da borana empregada. A seqüência de oxidações forneceu o ácido carboxílico (\pm)-107, transformado na amina (\pm)-126, através de um rearranjo de Curtius. A reação de *N*-alquilação de (\pm)-126 formou (\pm)-161, que após acilação e tratamento com *t*-BuLi forneceu a isoquinolinona substituída (\pm)-164, através de uma ciclização intramolecular promovida pela troca halogênio-metal, em 12 etapas e 6% de rendimento global, a partir do aduto 90. Tomando por base nossa proposta retrossintética, o intermediário (\pm)-164, tem em sua estrutura todos os grupos funcionais que poderão permitir a finalização da síntese do alcalóide (\pm)-Plicamina (10), em sua forma racêmica (Esquema 1).

"Studies Toward the Total Synthesis of (±)-Plicamine alkaloid: Synthesis of Intermediate Dihydroisoquinoline *N*-alkylated" Supervisor: Prof. Dr. Fernando A. S. Coelho Author: Elizandra Cristiane da Silva Lopes Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas C.P. 6154 – 13084-971 - Campinas, SP – BRAZIL <u>Keywords</u>: (±)-Plicamine; Alkaloids; *Amaryllidaceae*; Baylis-Hillman.

Abstract

The alkaloids isolated from plants of the Amaryllidaceae family are well known since the ancient times and are used in folk medicine for the treatment of several diseases. Due to the great structural complexity exhibited by these alkaloids, they could show a great diversity of biological effects. Among them we can cite the following: antiviral, anticholinergic, antineoplasic, antiinflammatory, analgesic, citotoxic, antimalarial and central nervous system activating. (+)-Plicamine (10), an alkaloid belonging to this botanic family, has been isolated from plants of the specie *Galanthus plicatus* subsp. *byzantinus* by Hesse et al. in 1999. This compound exhibits a relatively complex 2-benzopyran[3,4-c]-hydroindolane system in its structure (Figure 1). Ley et al. have described the first asymmetric total synthesis of (+)-Plicamine (10), in 2002, employing a strategy based on the utilization of solid-phase supported reagents only.



Figure 1. (+)-Plicamine alkaloid structure.

This work has as a main purpose to establish a new approach for the racemic total synthesis of the (\pm) -Plicamine (10), based on the exploration of the synthetic potentiality of Baylis-Hillman adducts, which could be considered as a simples and cheap starting material. Besides, these adducts are easy to obtain and show a highly synthetic versatility. The results obtained in the development of this work, which culminated with the stereoselective synthesis of the isoquinolinic fragment of our target, are depicted in Scheme 1.



Scheme 1. Reagents and conditions: *i*) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 1h, 98%; *ii*) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2h, 97%; *iii*) TBDPSCl, Et₃N, CH₂Cl₂, DMAP, rt, 16h, 93%; *iv*) 9-BBN, THF, 0°C \rightarrow rt, 16h, then NaOH 3 mol/L, H₂O₂ 30%, 0°C \rightarrow rt, 2h, 82%; *v*) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, molecular sieves 4Å, rt,1h, 98%; *vi*) NaO₂Cl, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-metyl-2-buten, 0°C \rightarrow rt, 1h, 92%; *vii*) acetone, Et₃N, ClCO₂Et, 0°C, 40min; NaN₃, 0°C, 1h; toluene, reflux, 2h; THF; NaOH 1,5 mol/L, 0°C \rightarrow 70°C, 4h, 62%; *viii*) CH₃CN, Na₂CO₃, **160**, reflux, 24h, 85%; *ix*) acetone, Et₃N, ClCO₂Me, 0°C, 40min., 90%; *x*) THF, *t*-BuLi (3,0 eq), -78°C, 1h, 30%; *xi*) TBAF, THF, rt, 1h, 75%; *xii*) TBDPSCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 24h, 80%.

The *N*-alkylated dihydroisoquinolinic (\pm)-164, a key intermediate for the preparation of (\pm)-Plicamine (10), was prepared from the Baylis-Hillman adduct 90. Then, the allylic alcohol fragment of adduct 90 was treated with silicon reagents to afford the corresponding silylated ethers, which are used as substrate for the reaction with DIBAL-H. The resulting alcohol was protected to furnish the silylated allylic diol, which in turn was used as substrate for the hydroboration reaction to provide the intermediate (\pm)-101. Depending on the borane used the diastereoselectivity of this step can be very good. A sequence of oxidations gave the carboxylic acid (\pm)-107, which was transformed into the (\pm)-126, via a Curtius rearrangement. The *N*-alkylation reaction of (\pm)-126 provided (\pm)-161, which was acylated and treated with *t*-BuLi to afford the (\pm)-164, by an intramolecular cyclization reaction mediated by a halogen-metal exchange, in 12 steps and an overall yield of 6%. Based on our synthetic retrosynthetic analysis, the intermediate (\pm)-164 bears in its structure all the functional groups, which could permit us to accomplish the total synthesis of (\pm)-Plicamine, in its racemic form (Scheme 1).

Índice

Agradecimentos	iv
Súmula Curricular	vii
Resumo	Х
Abstract	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Alcalóides Amaryllidaceae	1
1.1.1. Considerações Gerais	1
1.1.2. Atividade Biológica	3
1.1.3. Classificação Estrutural	4
1.2. O Alcalóide Plicamina	6
1.2.1. Isolamento	6
1.2.2. Elucidação Estrutural	8
1.2.3. Estudos Biogenéticos	10
1.2.4. (+)-Plicamina - Primeira Síntese Total	12
1.2.4.1. Estratégia e Análise Retrossintética	12
1.2.4.2. Síntese Total	13
2. OBJETIVOS	18
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	19
3.1. Análise Retrossintética	19
3.2. Obtenção do intermediário (±)-41	21
3.2.1. Preparação do Aduto de Baylis-Hillman 38	21

xiv

3.2.2. Proteção da hidroxila benzílica do Aduto de Baylis-Hillman 38: Pre	paração do
intermediário (±)-44	26
3.2.3. Redução do éster do Aduto de Baylis-Hillman 38: Preparação do interm	ediário (±)-
45	27
3.2.4. Proteção da hidroxila primária: Preparação do intermediário (\pm)-46	29
3.2.5. Reação de Hidroboração: Preparação dos intermediários (±)-47a/47b	30
3.2.6. Reações de oxidação nos álcoois (±)-47a/47b: Preparação dos interme	diários (±)-
48 e (±)- 49	32
3.2.7. Rearranjo de Curtius: Preparação do intermediário (±)-50	35
3.2.8. Reação de Bischler-Napieralski	39
3.2.8.1. Alternativa 1: Troca dos grupos de proteção	43
3.2.8.2. Alternativa 2: Troca do Aduto de Baylis-Hillman	52
3.3. Estudo da Diastereosseletividade nas Reações de Hidroboração	62
3.3.1. Determinação da estereoquímica relativa dos álcoois (+)-47. (+)-74.	$(+)_{-}00 (+)_{-}$
	$(\pm)^{-}$, $(\pm)^{-}$
100 e (±)-101	(±)- >> , (±)- 64
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 	(±)- <i>>></i> , (±)- 64 72
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 	(±)-33, (±)- 64 72 72 72
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.1.3. Alternativas para a reação de <i>N</i>-alquilação 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.1.3. Alternativas para a reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.2. Reação de <i>N</i>-alquilação via amina (±)-126 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.1.3. Alternativas para a reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.2. Reação de <i>N</i>-alquilação via amina (±)-126 3.4.2.1. Rearranjo de Curtius: Obtenção da amina (±)-126 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.1.3. Alternativas para a reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.2. Reação de <i>N</i>-alquilação via amina (±)-126 3.4.2.1. Rearranjo de Curtius: Obtenção do intermediário (±)-127 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.1.3. Alternativas para a reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.2. Reação de <i>N</i>-alquilação via amina (±)-126 3.4.2.1. Rearranjo de Curtius: Obtenção da amina (±)-126 3.4.2.2. Reação de <i>N</i>-aquilação: Obtenção do intermediário (±)-127 3.4.2.3. Reação de obtenção do intermediário (±)-128 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.1.3. Alternativas para a reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.2. Reação de <i>N</i>-alquilação via amina (±)-126 3.4.2.1. Rearranjo de Curtius: Obtenção da amina (±)-126 3.4.2.2. Reação de <i>N</i>-aquilação: Obtenção do intermediário (±)-127 3.4.2.3. Reação de <i>N</i>-aquilação: Obtenção do intermediário (±)-128 3.4.2.4. Reação de Ciclização: Obtenção do intermediário (±)-122 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.1.3. Alternativas para a reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.2. Reação de <i>N</i>-alquilação via amina (±)-126 3.4.2.1. Rearranjo de Curtius: Obtenção da amina (±)-126 3.4.2.2. Reação de <i>N</i>-aquilação: Obtenção do intermediário (±)-127 3.4.2.3. Reação de <i>N</i>-aquilação: Obtenção do intermediário (±)-128 3.4.2.4. Reação de Ciclização: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.2.5. Clivagem dos éteres de silício do intermediário (±)-122: O 	(±)
 100 e (±)-101 3.4. Obtenção do intermediário (±)-40 3.4.1. Reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22) 3.4.1.2. <i>N</i>-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.1.3. Alternativas para a reação de <i>N</i>-alquilação 3.4.2. Reação de <i>N</i>-alquilação via amina (±)-126 3.4.2.1. Rearranjo de Curtius: Obtenção da amina (±)-126 3.4.2.2. Reação de <i>N</i>-aquilação: Obtenção do intermediário (±)-127 3.4.2.3. Reação de <i>N</i>-aquilação: Obtenção do intermediário (±)-127 3.4.2.4. Reação de Ciclização: Obtenção do intermediário (±)-122 3.4.2.5. Clivagem dos éteres de silício do intermediário (±)-122: O intermediário (±)-40 	(±)

3.5. Obtenção do intermediário (±)-37

88

3.5.1. Reações modelo visando a preparação do sistema espiro	88
3.5.2. Reações de proteção seletiva no intermediário (±)-40	96
3.5.3. Obtenção do intermediário (±)-165	97
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	105
5. PARTE EXPERIMENTAL	108
5.1. Considerações Gerais	108
5.2. Índice de Compostos Sintetizados	110
5.3. Procedimentos Experimentais	119
5.3.1. 2-(Benzo[1,3]dioxol-5-il-hidroxi-metil)-acrilato de metila; Adu	uto de Baylis-
Hillman, 38	119
5.3.2. 2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-metil]-acrile	ato de metila,
(±)-44	120
5.3.3. 2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(terc-butil-dimetil-silaniloxi-metil]-2-prop	<i>ven-1-ol,</i> (±)- 45
	121
5.3.4. 5-[1-terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-2-triisopropilsilaniloximetil-alil]-	
benzo[1,3]dioxol, (±)-46	122
5.3.5. 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-triisoprop	pil-
silaniloximetil-1-propanol, (±)-47a/47b	123
5.3.6. 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(terc-buti-dimetil-silaniloxi)-2-triisoprop	il-
silaniloximetil-propionaldeido, (±)-48	124
5.3.7. Ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-	
triisopropilsilaniloximetil-propanóico, (±)-49	125
5.3.8. [2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-	
triisopropilsilaniloximetil-etil]-metoxicarboxamida, (±)-50	126
5.3.9. Tricloroacetimidato de p-metoxibenzil, 70	127
5.3.10. 2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-metoxi-benziloxi)-metil]-acrilato de m	netila, (±)-71
	128

xvi

5.3.11. 2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-metoxi-benziloxi)-metil]-2-propen-1-ol, (±)-72	129
5.3.12. {2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-metoxi-benziloxi)-metil]-aliloxi}-terc-butil-di	fenil-
silano, (±)-73	130
5.3.13. 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3-(4-metoxi-	
benziloxi)-1-propanol, (±)-74a/74b	131
5.3.14. 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3-(4-metoxi-	
benziloxi)-propionaldeido, (±)-75a/75b	133
5.3.15. Ácido 3-Benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3-(4-me	etoxi-
benziloxi)-propanóico, (±)-76a/76b	135
5.3.16. [2-Benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-(4-metoxi-	
benziloxi)-etil]-metoxicarboxamida, (±)-80a/80b	136
5.3.17. 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-oxasolidian	ıona,
(±)-82	137
5.3.18. 7-Hidroximetil-[1,3]dioxol[4,5-g]isoquinolin-5-ol, (±)-84	138
5.3.19. 2-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-hidroxi-metil]-acrilato de metila; Adut	o de
Baylis-Hillman bromado, 90	139
5.3.20. 2-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-(triisopropilsilaniloxi-metil]-acrilato	de
metila, (±)- 92	139
5.3.21. 2-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-metil]-action of the second secon	rilato
de metila, (±)-93	140
5.3.22. 2-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-triisopropilsilaniloxi-metil]-2-propen-	-1 <i>-ol</i> ,
(±) -94	141
5.3.23. 2-[6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-meti]-2-produced and the set of the s	pen-
1-ol, (±)-95	142
5.3.24. [1-6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(4-metoxi-benziloximetil)-aliloxi]	
triisopropilsilano, (±)-96	143
5.3.25. 5-Bromo-6-[2-terc-butil-difenil-silaniloximetil)-1-triisopropil-silaniloxi-alil]-	-
benzo[1,3]dioxol, (±)-97	143
5.3.26. 5-Bromo-6-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxim	etil)-
alil]-benzo[1,3]dioxol, (±)-98	144

5.3.27. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(4-metoxi-benziloximetil)-3-	
triisopropilsilaniloxi-1-propanol, (±)-99a/99b	145
5.3.28. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi-metil)-3-	-
triisopropilsilaniloxi-1-propanol, (±)-100a/100b	147
5.3.29. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(terc-butil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-silaniloxi)-2-(terc-bu	rc-butil-
difenil-silaniloximetil)-1-propanol, (±)-101a/101b	149
5.3.30. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(4-metoxi-benziloximetil)-3-	
triisopropilsilaniloxi-propionaldeido, (±)-102	150
5.3.31. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi-metil)-3-	-
triisopropilsilaniloxi-propionaldeido, (±)-103	151
5.3.32. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(terc-butil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-dimetil-silaniloxi)-2-(terc-bu	rc-butil-
difenil-silaniloximetil)-propionaldeido, (±)-104	152
5.3.33. Ácido 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(4-metoxi-benziloxin	netil)-3-
triisopropilsilaniloxi-propanóico, (±)-105	153
5.3.34. Ácido 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi-	netil)-3-
triisopropilsilaniloxi-propanóico, (±)-106	154
5.3.35. Ácido 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-	-2-(terc-
butil-difenil-silaniloximetil)-propanóico, (±)-107	155
5.3.36. 7-(4-Metoxi-benziloximetil)-8-triisopropilsilaniloxi-7,8-diidro-6H-[1,3]dia	oxol-
[4,5-g]-isoquinolin-5-ona, (±)-108	156
5.3.37. 7-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-8-triisopropilsilaniloxi-7,8-diidro-6H	-
[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona, (±)-109	157
5.3.38. 8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-7-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-7,8	8-diidro-
6H[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona, (±)-110	158
5.3.39. 8-Hidroxi-7-hidroximetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinoli	n-5-ona,
(±)-41	160
5.3.40. (4-Hidroxi-fenil)-acetato de etila, 118	161
5.3.41. (4-Triisopropilsilaniloxi-fenil)-acetato de etila, 119	161
5.3.42. 2-(4-Triisopropilsilaniloxi-fenil)-etanol, 120	162
5.3.43. 2-Bromoetil-(4-Triisopropilsilaniloxi)-benzeno, 121	163

xviii

5.3.44. 2-Iodoetil-(4-Triisopropilsilaniloxi)-benzeno, 123	163
5.3.45. 2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-	butil-
difenil-silaniloximetil)-etilamina, (±)-126	164
5.3.46. [2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-	butil-
difenil-silaniloximetil)-etil]-[2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)-etil]-amina, (±)-127	165
5.3.47. [2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-	butil-
difenil-silaniloximetil)-etil]-[2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)-etil]-metóxi-carbamato,	(±)-
128	166
5.3.48. 8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-7-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-6-	[2-(4-
triisopropilsilaniloxi-fenil)-etil]-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona	, (±)-
122	167
5.3.49. 8-Hidroxi-7-hidroximetil-6-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-7,8-diidro-6H-[1,3]d	lioxol
[4,5-g]-isoquinolin-5-ona, (±)- 40	168
5.3.50. 2-(2-Bromo-etil)-2-metil-[1,3]dioxolana, 143	169
5.3.51. Dietilftalimidametilfosfonato, 149	170
5.3.52. N-benzilidenoaminometilfosfonato, 150	171
5.3.53. Dietil-N-benzilidenoaminometilfosfonato, 140	171
5.3.54. 2-Azadieno, 141	172
5.3.55. Enamina, 154	173
5.3.56. Dietilpiperidinometilfosfonato, 155	174
5.3.57. 4,4-Disubstituída-2-ciclohexen-1-ona, 145	174
5.3.58. (4-Metoxi-fenil)-acetato de etila, 158	175
5.3.59. 2-(4-Metoxi-fenil)-etanol, 159	176
5.3.60. 2-Bromoetil-(4-metoxi)-benzeno, 160	176
$5.3.61. \ \ [2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dim$	butil-
difenil-silaniloximetil)-etil]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina, (±)-161	177
$ 5.3.62. \ \ [2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(erct-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-di$	butil-
difenil-silaniloximetil)-etil]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-metóxi-carbamato, (±)-162	178
5.3.63. 8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-7-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-6-	[2-(4-
metoxi-fenil)-etil]-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona, (±)-163	179

5.3.64.	8-Hidroxi-7-hidroximetil-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxe)l
[4,5-g]-iso	<i>equinolin-5-ona</i> , (±) -165 18	30
5.3.65.	7-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-8-hidroxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8	3-
diidro-6H-	[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona, (±)-164 18	31
5.3.66.	8-Hidroxi-7-(4-metoxi-benziloximetil)-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]	1-
isoquinolir	n-5-ona, (±)-166 18	32
5.3.67. 7-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-8-hidroxi-7,8-diidro-6H-[1,3] dioxol[4,5-g]]-
isoquinolir	n-5-ona, (±)-167 18	33
5.3.68.	7-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ond	ı,
(±) -83	18	34
5.3.69.	7-(terc-Butil-difenil-silaniloximetil)-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ond	1,
(±)-168	18	34

6. ANEXO: Espectros	186
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto 38	187
Espectro de ¹³ C-RMN (125MHz, CDCl ₃): Composto 38	188
Espectro de ¹³ C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃): Composto 38	189
Espectro de COSY H-H (500 MHz, CDCl ₃): Composto 38	190
Espectro de HSQC (500 MHz, CDCl ₃): Composto 38	191
Espectro de HMBC (500 MHz, CDCl ₃): Composto 38	192
Espectro de IV (filme): Composto 38	193
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto 38	194
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-44	195
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-44	196
Espectro de IV (filme): Composto (±)-44	197
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-45	198
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-45	199
Espectro de IV (filme): Composto (±)-45	200
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-46	201
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-46	202

Espectre de IV (filme): Composte (±) 46	202
Espectro de \mathbf{IV} (finne): Composto (\pm)-40	203
Espectro de 'H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Compostos (\pm)-47a/47b	204
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-47a/47b	205
Espectro de IV (filme): Compostos (±)-47a/47b	206
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)- 48	207
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-48	208
Espectro de IV (filme): Composto (±)-48	209
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-49	210
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-49	211
Espectro de IV (filme): Composto (±)-49	212
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)- 50	213
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-50	214
Espectro de IV (filme): Composto (±)-50	215
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 70	216
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 70	217
Espectro de IV (filme): Composto 70	218
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-71	219
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-71	220
Espectro de IV (filme): Composto (±)-71	221
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-72	222
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-72	223
Espectro de IV (filme): Composto (±)-72	224
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-73	225
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-73	226
Espectro de IV (filme): Composto (±)-73	227
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-74a (amostra en	riquecida de 1
diastereoisômero)	228
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-74a74b (amostra s	em purificação
prévia)	229
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-74a74b	230

xxi

Espectro de IV (filme): Compostos (±)-74a74b	231
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-75a75b	232
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-75a75b	233
Espectro de IV (filme): Compostos (±)-75a75b	234
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-76a/76b	235
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-76a76b	236
Espectro de IV (filme): Compostos (±)-76a76b	237
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-80a/80b	238
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-80a/80b	239
Espectro de IV (filme): Compostos (±)-80a/80b	240
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-82	241
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-82	242
Espectro de IV (filme): Composto (±)-82	243
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto (±)-82	244
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-84	245
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-84	246
Espectro de IV (filme): Composto (±)-84	247
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 90	248
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 90	249
Espectro de IV (filme): Composto 90	250
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto 90	251
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)- 92	252
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-92	253
Espectro de IV (filme): Composto (±)-92	254
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)- 93	255
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-93	256
Espectro de IV (filme): Composto (±)-93	257
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-94	258
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-94	259
Espectro de IV (filme): Composto (±)-94	260

	•	•	•
XX	1	1	1

Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-95	261
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-95	262
Espectro de IV (filme): Composto (±)-95	263
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-96	264
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-96	265
Espectro de IV (filme): Composto (±)-96	266
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-97	267
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-97	268
Espectro de IV (filme): Composto (±)-97	269
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-98	270
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-98	271
Espectro de IV (filme): Composto (±)-98	272
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-99a/99b (amostra sem purific	cação
prévia/Hidroboração com 9-BBN)	273
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-99a/99b (amostra sem purific	cação
prévia/Hidroboração com BH ₃ .S(Me) ₂)	274
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (\pm)-99a (amostra enriquecida	de 1
diastereoisômero)	275
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-99a (amostra enriquecida	de 1
diastereoisômero)	276
Espectro de IV (filme): Compostos (±)-99a/99b	277
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-100a (amostra enriquecida	de 1
diastereoisômero/Hidroboração com 9-BBN)	278
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-100a (amostra enriquecida	de 1
diastereoisômero)	279
Espectro de IV (filme): Compostos (±)-100a/100b	280
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-101a (amostra enriquecida	de 1
diastereoisômero/Hidroboração com 9-BBN)	281
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Compostos (±)-101a/101b	282
Espectro de IV (filme): Compostos (±)-101a/101b	283

Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-102	284
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-102	285
Espectro de IV (filme): Composto (±)-102	286
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-103	287
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-103	288
Espectro de IV (filme): Composto (±)-103	289
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-104	290
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-104	291
Espectro de IV (filme): Composto (±)-104	292
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-105	293
Espectro de IV (filme): Composto (±)-105	294
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-106	295
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-106	296
Espectro de IV (filme): Composto (±)-106	297
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-107	298
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-107	299
Espectro de IV (filme): Composto (±)-107	300
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-108	301
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-108	302
Espectro de IV (filme): Composto (±)-108	303
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-109	304
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-109	305
Espectro de IV (filme): Composto (±)-109	306
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-110	307
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-110	308
Espectro de IV (filme): Composto (±)-110	309
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6): Composto (\pm)- 41	310
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6/D_2O): Composto (±)-41	311
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, DMSO- d_6): Composto (±)-41	312

xxiv

Espectra da IV (filma): Composta (+) 11	212
Espectro de IV (Inine). Composito (\pm) -41	214
Espectro de H-RMIN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 118	314
Espectro de ²² C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 118	315
Espectro de IV (filme): Composto 118	316
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 119	317
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 119	318
Espectro de IV (filme): Composto 119	319
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 120	320
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 120	321
Espectro de IV (filme): Composto 120	322
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 121	323
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 121	324
Espectro de IV (filme): Composto 121	325
Análise de CG (100°C/1 min; 10°C/min; 250°C/20 min): Composto 121	326
Análise de CG (100°C/1 min; 10°C/min; 250°C/20 min): Composto 123	327
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-126	328
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-126	329
Espectro de IV (filme): Composto (±)-126	330
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-127	331
Espectro de IV (filme): Composto (±)-127	332
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-128	333
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-128	334
Espectro de IV (filme): Composto (±)-128	335
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-122	336
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-122	337
Espectro de IV (filme): Composto (±)-122	338
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6): Composto (±)- 40	339
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6/D_2O): Composto (±)-40	340
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, DMSO- d_6): Composto (±)-40	341
Espectro de ¹³ C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, DMSO- d_6): Composto (±)-40	342

xxv

xxvi

Espectro de COSY H-H (500 MHz, DMSO-d ₆): Composto (±)-40	
Expansão do espectro de COSY H-H (500 MHz, DMSO- d_6): Composto (±)-40	
Espectro de HSQC (500 MHz, DMSO- d_6): Composto (\pm)-40	
Expansão do espectro de HSQC (500 MHz, DMSO- d_6): Composto (\pm)-40	
Espectro de IV (filme): Composto (±)-40	347
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto (±)-40	348
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 143	349
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 143	350
Espectro de IV (filme): Composto 143	351
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 149	352
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 149	353
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 150	354
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 150	355
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 140	356
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 140	357
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto 141	358
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto 141	
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 154	
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 154	361
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 155	362
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 155	363
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto 145	364
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto 145	365
Espectro de IV (filme): Composto 145	366
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 158	367
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 158	368
Espectro de IV (filme): Composto 158	369
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 159	370
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto 159	371
Espectro de IV (filme): Composto 159	372
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto 160	373

		•
XXV	L	1
		•

Espectro de IV (filme): Composto 160	374
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-161	375
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-161	376
Espectro de IV (filme): Composto (±)-161	377
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-162	378
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-162	379
Espectro de IV (filme): Composto (±)-162	380
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-163	381
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-163	382
Espectro de IV (filme): Composto (±)-163	383
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-165	384
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-165	385
Espectro de ¹³ C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-165	386
Espectro de COSY H-H (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-165	387
Expansão do espectro de COSY H-H (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-165	388
Espectro de HSQC (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-165	389
Espectro de IV (filme): Composto (±)-165	390
Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-164	391
Espectro de ¹³ C-RMN (75 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-164	392
Espectro de IV (filme): Composto (±)-164	393
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-166	394
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-166	395
Espectro de IV (filme): Composto (±)-166	396
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-167	397
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-167	398
Espectro de IV (filme): Composto (±)-167	399
Espectro de ¹ H-RMN (500 MHz, CDCl ₃): Composto (±)- 83	400
Espectro de ¹³ C-RMN (125 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-83	401
Espectro de IV (filme): Composto (±)-83	402

Espectro de ¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃): Composto (±)-168	403
Espectro de IV (filme): Composto (±)-168	404

xxviii

1. Introdução

1.1. Alcalóides Amaryllidaceae

1.1.1. Considerações Gerais

As plantas da família Amaryllidaceae são monocotiledôneas da ordem Asparagales Liliflorae, sendo atualmente constituídas de aproximadamente 800 espécies com 80 gêneros diferentes. São plantas herbáceas, a maioria provida de bulbo de folhas simples, inteiras, lineares e basais. As flores ficam numa 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*) (Figura 1).^{1,2}

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 grego Hippócrates^{3,4} utilizava o óleo extraído da famosa flor de Narciso (*Narcissus poeticus L.*) para o tratamento de tumores uterinos. Em 1653, no Peru, Padre Cobo utilizou extratos de plantas da família Amaryllidaceae da espécie *Zephyrantes parulla* para o tratamento de tumores. Na China, plantas da espécie *Zephyrantes rosea* foram utilizadas para o tratamento do câncer de mama.⁵

¹ Tuntin, T. Em: "*Flora Européia*", Cambridge at the University Ed.; Cambridge, **1980**, Vol. 5, p 452.

² www.bioimagens.org.uk.

³ 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.

⁴ Hartwell, J. L. *Loydia* **1967**, *30*, 379.

⁵ [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.

Atualmente, o Instituto Nacional do Câncer (NCI) nos Estados Unidos, que explora e avalia diversas espécies de plantas, já comprovou a atividade anticancerígena de diversos produtos naturais extraídos de plantas da família Amaryllidaceae.⁵



Flor de Narciso



Açucena



Flor de Galanthus plicatus



Narcissus sp



Galanthus plicatus



Híbrido - Galanthus nivalis x plicatus



Galanthus nivalis

Figura 1. Exemplos de algumas espécies de plantas Amaryllidaceae.²

1.1.2. Atividade Biológica

No decorrer dos anos foram isolados de plantas da família Amaryllidaceae uma série de alcalóides⁶ de estruturas relativamente complexas. Dentre eles, destacam-se os compostos com estruturas fenantridônicas polihidroxiladas como a Licorina (1), que foi o primeiro membro isolado em 1877 da espécie *Narcissus pseudonarcissus*.⁷ Estudos posteriores, realizados em 1958 revelaram a atividade antitumoral dessa substância.⁸

Em 1968, a partir de bulbos da espécie *Lycoris radiate* foram isolados a Narciclasina (**2**) e a Licoricidina (**3**).⁹ Em 1975, esses alcalóides foram identificados como promissores agentes antineoplásicos por apresentarem atividade contra o carcinoma de Ehrlich.^{9,10}

Pettit e col.³ 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 linfótica⁵ (Figura 2).



Figura 2. Alcalóides Amaryllidaceae com destacada atividade biológica.

⁶ *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). No entanto, analisando muitas das estruturas citadas como alcalóides Amaryllidaceae (por: Martin, Hudlicky, Keck, Polt e outros) não se verifica esta característica, portanto, a nomenclatura usada não é considerada apropriada. Outro termo usado na literatura é **isocarbostiril** (por: Pettit), termo esse não muito comum na comunidade científica. Recentemente alguns autores (como: Hudlicky), decidiram referir-se a esses compostos simplesmente como **constituintes** da família Amaryllidaceae.

⁷ 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.

⁸ Fitzgerald, R.; Hartwell, J. L.; Leiter, J. J. Nat. Cancer Inst. 1958, 20, 763.

⁹ [a] Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y. Chem. Pharm. Bull. **1968**, 16, 1860; [b] Ohta, S.; Shoshichiro, K. Chem. Pharm. Bull. **1976**, 24, 2969.

 ¹⁰ [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.

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.¹¹

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,¹² registrado com nome comercial de Reminil[®] pela multinacional Johnson & Johnson (Figura 3).



Figura 3. Substância utilizada no tratamento do mal de Alzheimer.

1.1.3. Classificação Estrutural

Durante revisão na literatura¹³ verificou-se que mais de 200 alcalóides provenientes de plantas da família Amaryllidaceae já foram isolados. As suas estruturas elucidadas

¹¹ [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.

¹² Heinrich, M.; Teoh, H. L. J. Ethnopharmacology 2004, 92, 147.

¹³ 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.

foram classificadas em sete grupos principais, de acordo com as semelhanças estruturais apresentadas: tipo de cadeia e tipo de conexão entre os anéis (Figura 4 - Tabela 1).



Figura 4. Alcalóides Amaryllidaceae representativos de cada grupo.

Tabela 1. Classificação estrutural dos Alcalóides Amaryllidaceae.

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

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 explorar 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.^{14,15}

1.2. O Alcalóide Plicamina

1.2.1. Isolamento

Em 1999, Hesse e col.¹⁶ descreveram dois novos alcalóides pertencentes a família Amaryllidaceae, (+)-Plicamina (**10**) e (-)-Secoplicamina (**11**) (Figura 5). 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.

¹⁴ 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.

¹⁵[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.

¹⁶ Hesse, M.; Ünver, N.; Gözler, T.; Walch, N.; Gözler, B. *Phytochemistry* **1999**, *50*, 1255.



Figura 5. Alcalóides isolados de Galanthus plicatus subsp. byzantinus.

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 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,^{17,18} semelhante ao encontrado na molécula do alcalóide Tazetina (**6**)¹⁹ (Figura 6).



Figura 6. Alcalóides com estrutura 2-benzopirano-[3,4-c]-hidroindolano.

¹⁷ Overman, L. E.; Hanno, W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6476.

¹⁸ Meyers, A. I.; Watson, D. J. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 1519.

¹⁹ [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.

Em 2001, dando continuidade na investigação dos constituintes químicos da planta *Galanthus plicatus* subsp. *byzantinus*, Hesse e col.²⁰ 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 7). 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 2003,²¹ 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 7).



Figura 7. Outros alcalóides isolados de Galanthus plicatus subsp. byzantinus.

1.2.2. Elucidação Estrutural

A estrutura do alcalóide (+)-Plicamina (**10**) foi determinada através de métodos espectrométricos de RMN-1D, RMN-2D, IV, UV e EM.

A avaliação inicial dos sinais de RMN de ¹H do composto dextrorotatório (+)-Plicamina (**10**), indicou a presença de dois dubletos na região aromática, referente à hidrogênios benzênicos *p*-orientados; dois singletos na região aromática referente à presença de dois hidrogênios benzênicos de um sistema *p*-disubstituído; dois hidrogênios de grupo metilenodióxi; três hidrogênios de grupo metóxi; dois hidrogênios olefínicos e três hidrogênios característicos de grupamento *N*-metil, bem como os demais sinais em região alifática que posteriormente foram caracterizados.

²⁰ Hesse, M.; Ünver, N.; Noyan, S.; Gözler, B.; Gözler, T.; Werner, C. *Heterocycles* **2001**, *55*, 641.

²¹ Ünver, N.; Kaya, G.; Werner, C.; Verpoorte, R.; Gözler, B. Planta Med. 2003, 69, 869.
O espectro de RMN de ¹³C mostrou a presença de 26 sinais e suas multiplicidades foram determinadas após experimentos de DEPT, COSY, HSQC, HMBC e NOESY (Tabela 2). Os sinais das duas carbonilas em δ 161,5 e 169,8 ppm foram confirmados no espectro de IV, com bandas de absorções em regiões características de carbonilas (bandas em 1700 e 1660 cm⁻¹). O sinal do carbono quaternário em δ 43,9 ppm foi determinante para a proposta da estrutura com o sistema espiro.

Todos os dados obtidos para o alcalóide (+)-Plicamina (**10**) foram comparados com as informações já descritas na elucidação estrutural da molécula do alcalóide (+)-Tazetina (**6**), devido a grande semelhança entre os sinais (Figura 8).



Figura 8. Estrutura do alcalóide (+)-Plicamina (10).^{16,22}

 $^{^{22}}$ A numeração da estrutura do alcalóide (+)-Plicamina (10) esta atribuída de acordo com o artigo de isolamento.

Н	HSQC	НМВС	NOESY
1	133,3	C-3, C-4a, C-12b	H-2, H-6a
2	125,5	C-3, C-4, C-12b	H-1, H-3
3	70,8	OCH ₃	H-2, H-4 <i>α</i> , H-4 <i>β</i> , OCH ₃
4α	30,0		H-3, H-6a, NCH ₃
4 <i>β</i>	30,0		H-3, H-4a, NCH ₃
4 a	59,9	C-6, C-6a, C-12a, C-12b	H-4 β ,H-12, NCH ₃
6a	63,9	C-1, C-6, C-8, C-12a, C-12b, C-8'	H-1, H-4 <i>α</i> , H-7', H-8'a, H-8'b
9	108,2	C-8, C-10, C-11, C-12a	
12	106,0	C-8a, C-10, C-11, C-12b	H-4a, OCH ₃
7'	33,2	C-1', C-2'(6'), C-8'	H-8'a, H-8'b, H-2'(6')
8'a	49,5	C-6a, C-8, C-1', C-7'	H-7'
8'b	49,5	C-6a, C-8, C-7'	H-6a, H-7', H-8'a
2',6'	130,1	C-4', C-7'	H-3'(5'), H-7', H-8'b
3',5'	115,3	C-1', C-4'	H-2'(6')
OCH ₃	56,7	C-3	H-2, H-4β
NCH ₃	28,4	C-4a, C-6	H-4 <i>β</i> , H-4a, H-6a
OCH ₂ O	101,8	C-10, C-11	

Tabela 2. Dados de HSQC, HMBC e NOESY do alcalóide (+)-Plicamina (10).

1.2.3. Estudos Biogenéticos

A rota biogenética proposta por Hesse e col.,¹⁶ sugere o aminoaldeído **16** como sendo o intermediário-chave para a síntese do alcalóide (+)-Plicamina (**10**). Esse mesmo intermediário foi sugerido anteriormente na biogênese dos alcalóides Crinina (**8**) e Tazetina (**6**).²³

A proposta biogenética consiste na reação entre o aminoálcool tiramina (17) com o intermediário aminoaldeído 16, levando à formação da base de Schiff 18, que posteriormente sofre um rearranjo intramolecular para fornecer a cetona 19.

A etapa seguinte consiste na reação de ciclização intramolecular do intermediário **19** seguido de eliminação de água, levando à formação do sistema cíclico de seis membros **20**.

²³ Wildman, W. C.; Bailey, D. T. J. Am. Chem. Soc. **1969**, *91*, 150.

Com a subseqüente hidratação do intermediário **20** ocorre a formação da carbinolamina **21**, que após sofrer reações de oxidações nos sítios alílico, benzílico e carbinolamílico, leva ao alcalóide (+)-Plicamina (**10**)(Esquema 1).



Esquema 1. Proposta biogenética para o alcalóide (+)-Plicamina (10).¹⁶

Esta proposta de biogênese foi formulada antes da elucidação estrutural dos novos alcalóides Amaryllidaceae: (+)-Plicana (12), (+)-3-*O*-(3-hidroxibutiril)tazetinol (13) e *N*-formilismina (14) Galantindol (15) (Figura 7), que também foram isolados da planta *Galanthus plicatus* subsp. *Byzantinus*.

1.2.4. (+)-Plicamina – Primeira Síntese Total

Em 2002, Ley e col.²⁴ descreveram a primeira síntese total e assimétrica do alcalóide (+)-Plicamina (**10**) e de seu enantiômero, 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.

As reações em fase sólida²⁵ apresentam algumas vantagens: - elevados rendimentos, devido às reações serem praticamente quantitativas pela adição de excesso de reagentes; - são reações de fácil separação dos produtos obtidos, dispensando técnicas de purificação como: cromatografia, recristalização e destilação. Os produtos são facilmente removidos mediante simples filtração e evaporação do solvente; - quando associada às técnicas de química combinatória, têm a possibilidade de criar coleções de compostos com diferentes substituintes para avaliação da atividade biológica.

Em contrapartida, as reações em fase sólida também apresentam algumas desvantagens, tais como: - elevado custo operacional, devido ao alto preço dos reagentes suportados em fase sólida; - problemas de reciclagem das resinas; - incompatibilidade das resinas com determinados solventes e reagentes que podem imobilizá-las ou mesmo atacá-las; - dificuldade de monitoramento direto das reações através de técnicas de CCD; - a ausência de métodos seletivos de clivagem do produto final da resina, em casos de reações com formação de intermediários ou produtos paralelos indesejados. Os relatos acima, tornam as reações com reagentes suportados muito específicas e sofisticadas.

1.2.4.1. Estratégia e Análise Retrossintética

A estratégia de síntese proposta por Ley e col. para a construção do alcalóide (+)-Plicamina (**10**), sugere o aminoácido L-4-hidroxifenilglicina (**28**), como material de partida (Esquema 2).

O intermediário 23 poderia ser obtido através de uma reação de acoplamento fenólico oxidativo intramolecular no intermediário 25, seguido de uma reação de adição

 ²⁴ [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.

²⁵ Nicolau, K. C.; Snider, S. A. Em: "*Classics in Total Synthesis II*", Ed. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2003**; p 589-603.

conjugada estereofacial, que seria controlada pelo centro assimétrico previamente existente em 24. O intermediário 25 poderia ser preparado mediante reação de aminação redutiva entre o aldeído 26 e a amida derivada 27.

As etapas finais da síntese envolveriam reações de oxidação na posição benzílica e reações de *N*- e *O*-alquilação.



Esquema 2. Análise retrossintética de Ley e col. para o alcalóide (+)-Plicamina (10).²⁵

1.2.4.2. Síntese Total

Baseados no plano delineado acima, Ley e col. deram início a síntese do alcalóide (+)-Plicamina (10). Para tanto, utilizaram o aminoácido L-4-hidroxifenilglicina (28) como material de partida visando à preparação do intermediário avançado 25, precursor chave para a etapa de acoplamento oxidativo previsto na estratégia retrossintética.

A reação inicial consistiu no tratamento do composto **28** com o ácido de Lewis na presença de metanol para formação do correspondente éster metílico. O excesso de ácido clorídrico gerado no meio reacional é capturado pela resina básica. A subseqüente adição de metilamina em excesso, levou à formação da amida derivada **27** em rendimento quantitativo e pureza superior a 95%.

Tendo obtido a amida 27, esta foi submetida à reação de condensação com o aldeído 26, resultando na formação de uma imina intermediária. Esta imina foi reduzida com borohidreto suportado em polímero e levou à formação do intermediário 29, que foi retirado do meio reacional mediante simples filtração da resina redutora e evaporação do solvente.

O intermediário **29** foi obtido em pureza suficiente para efetuar a reação seguinte de trifluoracetilação. Esta reação foi efetuada mediante o emprego de uma combinação de duas resinas, polivinilpiridina (PVP) e poli-DMAP, que servem como base e catalisador, respectivamente. Após a filtração e remoção do solvente o intermediário **25** foi obtido em 91% de rendimento (a partir de **27**) e pureza superior a 97% (Esquema 3).



Esquema 3. Síntese do intermediário 25.

Obtido o intermediário **25**, este foi submetido à reação de acoplamento fenólico oxidativo. Foi empregado nessa etapa reacional um reagente de iodo hipervalente^{26,27} suportado em fase sólida e após 6 horas de reação ocorreu à formação do produto de ciclização **24** em 82% de rendimento (Esquema 4).



Esquema 4. Síntese do intermediário avançado 23 através do acoplamento fenólico oxidativo.

Conforme o mecanismo proposto pelo autor e indicado nas estruturas acima, ocorre primeiro a troca de ligantes do fenol livre do intermediário 25 com o reagente de iodo hipervalente, levando à formação do cátion radical intermediário 31. Uma vez formado, esse intermediário reativo sofre um rearranjo intramolecular para a posição *p* do grupo catecol vizinho, que é a posição mais rica em elétrons do sistema, levando à formação do sistema espiro 32. A última etapa consistiu na re-aromatização do sistema, fornecendo o intermediário 24.

Tratou-se o intermediário **24** com ácido tríflico (Nafion–H) para fornecer o intermediário **23**, como único diastereoisômero em rendimento quantitativo, via uma reação do tipo Michael intramolecular.

²⁶ Togo, H.; Nogami, G.; Yokoyama, M. Synlett 1998, 534.

²⁷ Ley, S. V.; Thomas, A. W.; Finch, H. J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 1999, 669.

Tendo o intermediário **23**, a redução estereosseletiva da cetona α , β -insaturada foi controlada com o emprego do polímero de borohidreto, o qual forneceu o último centro estereogênico necessário à molécula do alcalóide (+)-Plicamina (**10**), em rendimento quantitativo (Esquema 5).



Esquema 5. Redução estereosseletiva do intermediário 23.

A reação de *O*-alquilação do intermediário **33** foi efetuada com o emprego de trimetilsilildiazometano na presença de uma resina de troca iônica ácida, essa condição forneceu o produto metilado **34** em 95% de rendimento, sem traços de produtos de eliminação e/ou epimerização que estavam sendo observados nas condições reacionais testadas anteriormente.

Para a remoção do grupo trifluoracetato presente em **34** empregou-se uma resina básica de Ambersep 900, em metanol, na presença de energia de microondas em tubo de selado por 20 minutos a 100°C, essa condição levou à formação da amina livre **35** em 96% de rendimento (Esquema 6).



Esquema 6. Preparação da amina livre 35.

Para a *N*-alquilação da amina **35** foi utilizado excesso do brometo **22** na presença de uma resina básica de carbonato de sódio. Após a filtração da resina básica e uma etapa de

purificação, que empregou resina de mercaptoaminoetil para capturar o excesso de brometo, obteve-se o intermediário **36** alquilado em 90% de rendimento.

Para finalizar a síntese, o material alquilado **36** foi submetido à reação de oxidação com trióxido de cromo (CrO_3) e 3,5-dimetil-pirazol. Segundo descreveu o autor, esta reação de oxidação mostrou-se a transformação mais difícil de toda a seqüência reacional, pois necessitou extensivas purificações com Amberlist 15 para remoção do excesso de cromo, amina e pirazol (Esquema 7).



Esquema 7. Síntese total do alcalóide (+)-Plicamina (10) por Ley e col.²⁴

Através da estratégia sintética descrita, o alcalóide (+)-Plicamina (**10**) foi obtido em 12 etapas e aproximadamente 44% de rendimento global, utilizando o amino ácido L-4hidroxifenilglicina (**22**) como material de partida e condições de síntese em fase sólida.

2. Objetivos

Dentro de um programa de pesquisa que visa à síntese total de moléculas de origem natural que tenham uma razoável complexidade estrutural associada com um perfil biológico promissor, esse trabalho tem o objetivo de desenvolver estudos para estabelecer uma estratégia que permita a síntese total e/ou formal do alcalóide (±)-Plicamina (**10**) (Figura 9), explorando a potencialidade sintética de adutos de Bayllis-Hillman, como matéria-prima simples, de fácil obtenção, baixo custo e elevada versatilidade sintética.

Em uma etapa posterior, não prevista no escopo dos nossos objetivos, estudos referentes à relação estrutura-atividade do alcalóide (±)-Plicamina (10) serão efetuados e para isso será necessário disponibilizar intermediários em diferentes graus de funcionalização.



Figura 9. Estrutura dos alvos sintéticos de interesse.

3. Apresentação e Discussão dos Resultados

3.1. Análise Retrossintética



Esquema 8. Análise retrossintética inicialmente proposta para a síntese do alcalóide (±)-Plicamina (10).

A estratégia de síntese inicialmente proposta para a construção do alcalóide (±)-Plicamina (10) está ancorada na utilização de um aduto de Baylis-Hillman 38 como precursor sintético para obtenção de todos os intermediários.^{28,29}

Sob tal perspectiva, o alcalóide (\pm)-Plicamina (**10**) poderá obtido mediante reação de *O*-alquilação do intermediário (\pm)-**39**. O controle da estereoquímica relativa do centro estereogênico em C-3, contido no intermediário (\pm)-**37**, poderá ser obtido através da redução estereosseletiva da carbonila, pois de acordo com os modelos estudados, uma das faces da molécula é mais impedida. Nessa etapa o uso de um hidreto volumoso deverá garantir uma boa seletividade na geração desse centro estereogênico.

²⁸ Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1968, 41, 2815.

²⁹ Baylis, A.B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q].

O anel hidroindolano **D** presente em (\pm)-**39** poderá ser obtido a partir da reação de adição conjugada de uma amina ou amida sobre uma cetona α , β -insaturada (dienona), conduzindo ao anel lactâmico de cinco membros, caso a amina seja empregada deverá ocorrer sua posterior oxidação, obtendo-se a lactama. Nessa seqüência fica a dúvida sobre o controle da esteroquímica do centro estereogênico em C-4a que será obtido na etapa de adição à dupla ligação do sistema α , β -insaturado.

A estratégia de síntese para a construção do anel espiro C presente no intermediário (\pm) -**37**, está apoiada em metodologias de formação de centros quaternários^{30,31} a partir de um grupamento carbonila, para tanto, dever-se-á efetuar a oxidação da hidroxila benzílica presente no intermediário (\pm) -**40**.

O fragmento *N*-alquil do intermediário (\pm) -**40** poderá ser preparado a partir do ácido 4-hidroxi-fenil-acético disponível comercialmente e inserido ao intermediário (\pm) -**41**, através de uma reação de *N*-alquilação.

O anel isoquinolínico **B** presente no intermediário (\pm)-**41**, poderá ser preparado a partir de uma reação de acilação intramolecular de um carbamato, valendo-se da reação de Bischler-Napieralski.^{32,33} O carbamato necessário à formação do intermediário (\pm)-**41** poderá ser preparado a partir do aduto de Baylis-Hillman **38**, mediante interconversões de grupos funcionais, reação de hidroboração na dupla ligação do aduto e inserção do átomo de nitrogênio via um rearranjo de Curtius.

³⁰ [a] Martin, S. F. *Synthesis* **1979**, 633; [b] Martin, S. F. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 419.

³¹ [a] Kane, V. V. Synthetic Comm. **1976**, *3*, 237; [b] Kane, V. V.; Maitland, J. J. Org. Synth. **1990**, *7*, 473.

³² [a] Whaley, M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, *6*, 74; [b] Itoh, N.; Sugasawa, S. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 16; [c] Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279.

 ³³ [a] Banwell, M. G.; Bisset, B. D.; Busato, S.; Cowden, C. J.; Holman, J. W.; Read, R. W.; Wu, A. W. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1995, 2551; [b] Banwell, M. G.; Cowden, C. J.; Gable, R. W. J. Chem. Soc., Perkin Trans I 1994, 3515; [c] Magnus, P.; Sebhat, I. K. J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 5341; [d] Magnus, P.; Bailey, J. M.; Porter, M. J. Tetrahedron 1999, 55, 13927; [e] Gonzalez, D.; Martinot, T.; Hudlicky, T. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3077; [f] Akgüin. H.; Hudlicky, T. Tetrahedron Lett. 1999, 40, 3081.

3.2. Obtenção do intermediário (±)-41

3.2.1. Preparação do Aduto de Baylis-Hillman 38

Devido ao interesse do nosso grupo de pesquisa em explorar a potencialidade dos adutos de Baylis-Hillman³⁴ e a viabilidade de sua utilização na preparação de intermediários para sínteses totais de produtos naturais e não naturais,³⁵ consideramos que o intermediário (\pm)-41 (Esquema 8) poderá ser preparado a partir do aduto de Baylis-Hillman **38**.

Para tanto, efetuou-se a reação entre o acrilato de metila (**43**) e o piperonaldeído (**42**) conforme metodologia desenvolvida em nosso laboratório,^{35d,e} que utiliza DABCO como catalisador (10 mol%), metanol como solvente e ultra-som. Dessa forma, obteve-se o aduto **38** em 55% de conversão e rendimento de 73%, considerando-se a recuperação do aldeído de partida (Esquema 9).



Reagentes e Condições: i) DABCO, MeOH, t.a., ultra-som, 96 h, 55%.**Esquema 9.** Reação de obtenção do Aduto de Baylis-Hillman 38.

A reação de Morita-Baylis-Hillman³⁴ é uma transformação quimio- e regiosseletiva, que envolve uma reação de adição tipo Michael, seguido de uma reação de aldol. Como resultado, tem-se a formação de uma ligação carbono-carbono entre a posição α de um alceno ativado e um carbono sp^2 deficiente de elétrons. A reação de Morita-Baylis-Hillman ocorre sob a influência de catalisadores básicos, tais como: aminas terciárias (por exemplo:

³⁴ Para revisão sobre reações de Baylis-Hillman ver: [a] Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811; [b] Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quím. Nova* **2000**, *23*, 98; [c] Ciganek, E. Em *Org. Reactions*; Paquette, L. A. Ed.: John Wiley: New York, **1997**, Vol. *51*, 201. [d] Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001.

 ^{35⁻}[a] Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 937; [b] Feltrin. M. A.; Almeida, W. P. Synth. *Commun.* 2003, 33, 1141; [c] Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 2797; [d] Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* 2002, 58, 7437; [e] Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8609.

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, tais como: ésteres, cianos, aldeídos e sulfonas (Esquema 10).³⁴



Esquema 10. Esquema geral da reação de Baylis-Hillman.

Devido à potencialidade da reação de Baylis-Hillman, nas últimas décadas várias modificações experimentais estão sendo 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,³⁶ sais e metais,³⁷ meios aquosos,³⁸ alta pressão³⁹ e baixa temperatura.⁴⁰ 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).⁴¹

³⁶ Basavaiah, D.; Srenivasulu, B.; Reddy, R. M.; Muthukumaran, K. Synth. Commun. 2001, 31, 2987.

³⁷ Shi, M.; Jiang, J. K.; Cui, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7343.

³⁸ Yu, C. Z.; Liu, B.; Hu, L. Q. J. Org. Chem. 2001, 66, 5413.

³⁹ Schuurman, R. J. W.; Linden, A.; Grimbergen, R. P. F.; Nolte, R. J. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8307.

⁴⁰ Kawamura, M.; Kobayashi, S. Tetrahedron Lett. **1999**, 40, 1539.

⁴¹ [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.

Estudos cinéticos e considerações sobre o mecanismo da reação de Baylis-Hillman foram descritos inicialmente por Hill e Isaacs^{42a} e posteriormente foram redefinidos por outros pesquisadores,⁴³ estes estudos conduziram a uma proposta de mecanismo geral para a reação (Esquema 11).



Esquema 11. Proposta de mecanismo para reação de Baylis-Hillman.

De acordo com o esquema, a primeira etapa da reação consiste na adição 1,4 de uma amina terciária (NR₃) a um alceno ativado (composto carbonílico α,β -insaturado), gerando o alcóxido - "zwitterion I". Na segunda etapa, o "zwitterion I" adiciona-se ao aldeído através de uma reação de adição nucleofílica, dando origem ao alcóxido - "zwitterion II". Na terceira etapa, ocorre a prototropia intramolecular levando à formação do intermediário **C**. A quarta e última etapa da reação leva à formação do aduto de Baylis-Hillman, após a eliminação da base de Lewis através de dois mecanismos possíveis *E2* ou *E1cB*, a qual retornará ao ciclo catalítico.

⁴² [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.

⁴³ [a] Price, K. E.; Broadwart, S. J.; Walker, B. J.; Mc Quade, D. T. J. Org. Chem. 2005, 70, 3980; [b] Price, K. E.; Broadwart, S. J.; Jung, H. M.; Mc Quade, D. T. Org. Letters. 2005, 7, 147; [c] Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Loyd-Jones, G. C. Ang. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 1706.

As reações de eliminação induzidas por bases ocorrem geralmente pelo mecanismo E1cB ao invés do mecanismo E2, quando: - o intermediário carbânion for estável em relação aos produtos e reagentes; - o produto insaturado formado em E2 for instável em relação aos reagentes e, - o grupo abandonador não for removido facilmente com seus elétrons ligantes.

A reação de Baylis-Hillman 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. Foi evidenciado que a segunda etapa (ataque nucleofílico do intermediário I ao composto carbonílico) é a etapa determinante da velocidade da reação, portanto, espécies que promoverem um maior momento dipolar, ou seja, uma maior separação das cargas favorecerá o deslocamento do equilíbrio para formação do produto.

Recentemente investigou-se o mecanismo da reação de Baylis-Hillman através de técnicas de espectrometria de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS/MS).⁴⁴ O processo de ionização ESI (electrospray ionization) é inovador, 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 11), confirmando desse modo a proposta de mecanismo para a reação de Baylis-Hillman.

O aduto de Baylis-Hillman proposto como precursor sintético do alcalóide (±)-Plicamina (**10**) apresenta algumas vantagens quando comparado aos demais substratos utilizados para síntese de esqueletos hidroindolanos. Este aduto, (Figura 10), é uma molécula polifuncionalizada que apresenta todas as funções necessárias para a preparação desse tipo de estrutura, sendo necessário efetuar interconversões de grupos funcionais.

Além disso, o aduto de Baylis-Hillman 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.

⁴⁴ Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 4330.



Figura 10. Estrutura do Aduto de Baylis-Hillman 38.

O aduto **38** foi caracterizado por espectroscopia de IV, onde observou-se o desaparecimento da banda de absorção referente a carbonila do aldeído em 1672 cm⁻¹ e o aparecimento das bandas de absorção em 3492 cm⁻¹ referente ao estiramento (*O-H*) do álcool; 1706 cm⁻¹ (*C=O*) e 1626 cm⁻¹ (*C=C*) referentes ao estiramento de ésteres α,β -insaturados.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do aduto **38** pela observação do duplo dubleto em δ 2,95 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio (*O-H*), que apresenta um acoplamento de ³*J*= 5,49 Hz com o hidrogênio benzílico e um acoplamento com os hidrogênios vinílicos H_a e H_b de ⁵*J*= 1,09 Hz e ⁵*J*= 1,19 Hz, respectivamente. A atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos H_a e H_b foram feitas por tabelas de RMN⁴⁵ e indicaram que o hidrogênio *cis* a função éster possui um deslocamento químico maior que o hidrogênio *trans*.

O espectro de RMN de ¹³C complementou a caracterização do aduto **38** devido à observação dos sinais em: δ 51,64 ppm referente ao carbono sp^3 (OCH₃) do éster metílico; δ 72,98 ppm referente ao carbono sp^3 do grupo metileno ligado ao oxigênio do álcool; δ 101,09 ppm referente ao carbono sp^3 do grupo metilenodióxi (OCH₂O); δ 125,90 ppm e 141,90 ppm referentes aos carbonos vinílicos sp^2 da dupla ligação (*C*=*C*) e o sinal em δ 166,74 ppm referente à carbonila do éster metílico (*C*O₂CH₃).

⁴⁵ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morril, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5^a edição, Guanabara-Koogan, **1991**.

3.2.2. Proteção da hidroxila benzílica do Aduto de Baylis-Hillman 38: Preparação do intermediário (±)-44

Tendo obtido o aduto de Baylis-Hillman **38** a reação seguinte seria a redução do éster metílico ao respectivo álcool. Para tanto, decidimos que a proteção da hidroxila benzílica seria necessária para evitar reações paralelas^{35c} e possibilitaria em etapas posteriores sua desproteção seletiva e oxidação frente à hidroxila primária, originada pela redução do grupamento éster.

Desta forma, optamos em utilizar *terc*-butildimetilsilil (TBS) como grupo de proteção da hidroxila benzílica, por ser resistente as condições reacionais previstas no trabalho e também ser mais lábil que o posterior protetor a ser utilizado na hidroxila primária, triisopropilsilil (TIPS).⁴⁶

O composto (\pm)-**44** foi obtido em rendimento de 96%, através do tratamento do aduto de Baylis-Hillman **38** com triflato de *terc*-butildimetilsilano (TBSOTf), na presença de trietilamina como base, conforme procedimento descrito na literatura (Esquema 12).⁴⁷



Reagentes e Condições: i) TBSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 96%. Esquema 12. Obtenção do intermediário (±)-44.

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 $S_N 2$, no qual TBSOTf sofre ataque nucleofílico do ânion formado a partir da desprotonação do álcool, promovendo assim a reação de substituição.

⁴⁶ 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^a ed.; Wiley: New York, 1991; [c] Todd, D.; Nelson, R.; Crouch, D. *Synthesis* 1996, 1031; [d] Lalonde, M.; Chan, T. H. *Synthesis* 1985, 817.

⁴⁷ Danishefsky, S. J.; Maring, C. J. J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 1269.

A caracterização do produto (\pm)-**44** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. A análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da banda de absorção em 3492 cm⁻¹ referente ao estiramento (*O*-*H*).

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do produto (±)-44 pela presença dos sinais em: δ -0,08 ppm, 0,06 ppm e 0,88 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 em dois dubletos: o primeiro em δ 5,92 ppm e o segundo em 5,94 ppm com constantes de acoplamento da ordem de ²*J*= 1,46 Hz.

No espectro de RMN de ¹³C observou-se o aparecimento dos seguintes sinais δ - 5,10 ppm, -4,87 ppm, 18,14 ppm e 25,73 ppm que são referentes aos seis carbonos sp^3 do grupo –OTBS.

3.2.3. Redução do éster do Aduto de Baylis-Hillman 38: Preparação do intermediário (±)-45

No intermediário (\pm)-44 temos a presença de dois sítios eletrofílicos reativos, a carbonila do éster e a dupla ligação α , β -insaturada, neste caso, necessitaríamos utilizar um agente redutor que fosse seletivo para a carbonila da função éster. Com base em relatos da literatura,⁴⁸ optamos pelo o uso do hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) como agente redutor.

O composto (\pm)-**45** foi obtido, como único produto, em 98% de rendimento, através da reação do aduto protegido (\pm)-**44** com DIBAL-H a -78°C. Após 2 h de reação observouse a total conversão do material de partida (Esquema 13).

⁴⁸ [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] MaMaguire, R. J.; Mulzer, J.; Bats, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5487; [f] Winterfeldt, E. *Synthesis* **1975**, 617.



Reagentes e Condições: i) DIBAL-H (2.0 eq.), CH₂Cl₂, -78°C, 2 h, 98%. Esquema 13. Obtenção do intermediário (±)-45.

A seletividade obtida pode ser explicada considerando que o DIBAL-H, comportando-se como um ácido de Lewis, pode se complexar 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 à álcool com DIBAL-H.

O álcool (±)-45 foi caracterizado por espectroscopia de IV onde se observou o aparecimento da banda de absorção em 3389 cm⁻¹ referente ao estiramento (*O*-*H*) e o desaparecimento do estiramento (*C*=*O*) em 1723 cm⁻¹, característico de ésteres α , β -insaturados. A análise do espectro de RMN de ¹H comprovou a formação do produto (±)-45

pelo desaparecimento do singleto em δ 3,70 ppm referente aos hidrogênios do grupo metoxila e pelo aparecimento do sinal largo em δ 1,86 ppm referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio do álcool (O-*H*) e também pela presença de dois dubletos, um em δ 3,85 ppm e outro em δ 4,01 ppm, com constantes de acoplamento de ²*J*= 13,55 Hz referentes aos hidrogênios metilênicos (C*H*₂) diastereotópicos resultantes da redução do carbono carbonílico.

No espectro de RMN de ¹³C observou-se o desaparecimento dos sinais em δ 51,64 ppm e 166,34 ppm referentes aos carbonos do éster metílico (OCH₃ e C=O, respectivamente) e observou-se o aparecimento do sinal em δ 63,38 ppm referente ao carbono metilênico *sp*³ (CH₂).

3.2.4. Proteção da hidroxila primária: Preparação do intermediário (±)46

Dando continuidade a nossa estratégia de síntese, depois de obtido o intermediário (±)-**45** efetuamos a proteção da hidroxila primária com triflato de triisopropilsilano (TIPSOTf), pois de acordo com a literatura⁴⁶ existem várias metodologias de clivagem seletiva do grupo TBS frente ao grupo TIPS.

O composto (\pm)-**46** foi obtido em um rendimento de 92% através da reação entre o álcool (\pm)-**45** e triflato de triisopropilsilano (TIPSOTf) na presença de trietilamina e diclorometano como solvente (Esquema 15).



Reagentes e Condições: i) TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 92%. Esquema 15. Obtenção do intermediário (±)-46.

A caracterização do composto (\pm)-**46** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN ¹H e RMN de ¹³C. Na análise do espectro de IV observou-se o desaparecimento da banda de absorção em 3389 cm⁻¹ referente ao estiramento (*O*-*H*). No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do composto (\pm)-**46** pela observação do multipleto entre δ 0,9-1,08 ppm integrando para 30 hidrogênios que correspondem aos grupamentos metílicos dos grupos TIPS e TBS.

3.2.5. Reação de Hidroboração: Preparação dos intermediários (±)-47a/47b

Fazendo uso de experiências já adquiridas em nosso laboratório referente às reações de hidroboração em adutos de Baylis-Hillman, 35c,49 decidimos efetuar a funcionalização da dupla ligação do composto (±)-**46** através desta reação.⁵⁰

Esta estratégia permitirá a preparação da isoquinolinona (\pm) -**41** de forma rápida alem de permitir uma abordagem assimétrica, caso a seqüência seja iniciada com o aduto de Baylis-Hillman opticamente puro, pois é possível transferir a quiralidade para o centro que é gerado nesta etapa de hidroboração.

Os álcoois (\pm)-**47a**/**47b** foram obtidos em 75% de rendimento, após efetuarmos a reação entre o intermediário (\pm)-**46** e a borana 9-borabiciclononano (9-BBN) em THF, seguido da oxidação e hidrólise do intermediário organoboro não isolado (Esquema 16).



Reagentes e Condições: i) 9-BBN, THF, 0°C→t.a., 16h, após NaOH 3 mol/L, H₂O₂ 30%, 0°C→t.a., 2h, 75%. Esquema 16. Obtenção dos intermediários (±)-47a/47b.

O mecanismo proposto da reação para obtenção dos álcoois (±)-47a/47b envolve a adição *syn* da borana à dupla ligação. O átomo de boro liga-se ao carbono menos substituído da dupla ligação e o hidrogênio é transferido ao carbono $sp^2 \alpha$ à ligação

⁴⁹ Mateus, C. R.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2533.

⁵⁰ [a] Zweifel, G.; Browm, H. C. Organic Reactions **1963**, *13*, cap. 1, 1; [b] Paquette, L. A. Em Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis Ed. J. Wiley: New York, **1995**, Vol. 1, 622-644; [c] Brown, H. C.; Mandal, A. K.; Kulkarni, S. U. J. Org. Chem. **1977**, *42*, 1392.

carbono-boro. Dessa forma, a reação de hidroboração é regiosseletiva e segue regras de adição anti-Markovnikov (o átomo de hidrogênio liga-se ao carbono menos hidrogenado da dupla ligação). A etapa seguinte consiste na oxidação e hidrólise do intermediário organoboro não isolado e formação do álcool com a hidroxila no carbono menos substituído (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo da reação de hidroboração de alcenos com boranas.

O aparecimento da banda de absorção em 3407 cm⁻¹ referente ao estiramento (*O-H*) no espectro de IV comprovou a formação dos álcoois (\pm)-47a/47b.

No espectro de RMN de ¹H e RMN de ¹³C observou-se o aparecimento dos sinais correspondentes aos diastereoisômeros *syn* (\pm)-47a e *anti* (\pm)-47b.

Os sinais que evidenciaram a formação do produto no espectro de RMN de ¹H são: os dois dubletos resultantes do acoplamento entre o hidrogênio benzílico e o hidrogênio metínico, o primeiro dubleto em δ 4,72 ppm com constante de acoplamento ³*J*= 6,60 Hz referente ao diastereoisômero minoritário e o segundo em δ 4,90 ppm com constante de acoplamento ³*J*= 5,86 Hz do diastereoisômero majoritário.

Analisando nossos resultados, de acordo com a integração dos dubletos observamos que houve uma pequena seleção diastereofacial durante a adição da borana à dupla ligação. Os diastereoisômeros (\pm)-**47a/47b** foram obtidos em uma proporção de 2,6:1 os quais foram determinados por RMN de ¹H. Os diastereoisômeros não foram separáveis por cromatografia (Figura 11).



Figura 11. Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-47a/47b.

Com bases em avaliações realizadas⁵¹ e que serão discutidas posteriormente no decorrer desse trabalho, podemos inferir que o diastereoisômero syn é o isômero formado majoritariamente.

3.2.6. Reações de oxidação nos álcoois (±)-47a/47b: Preparação dos intermediários (±)-48 e (±)-49

Tendo-se obtido os álcoois (±)-47a/47b iniciamos os estudos de oxidação visando a obtenção de (±)-48 e (±)-49. Para tanto, decidimos efetuar a conversão dos álcoois (±)-47⁵²

 ⁵¹ [a] Rossi, R.C.; *Tese de Mestrado*, Unicamp, 2001; [b] Veronese, D. *Tese de Doutorado*, Unicamp, 2005.
 ⁵² Nota da Autora: A partir de agora as estruturas dos compostos estão representadas com a estereoquímica relativa do diastereoisômero majoritário (syn), lembrando que não houve separação dos diastereoisômeros syn e anti, mas nas reações seguintes, houve o enriquecimento significativo do diastereoisômero majoritário, o que pode ser evidenciado pela simplificação dos sinais nos espectros em anexo.

ao ácido carboxílico (\pm)-**49** em duas etapas, passando pelo aldeído (\pm)-**48**, pois tentativas anteriores em nosso grupo de pesquisa de oxidação direta (Jones⁵³ ou PDC/DMF⁵⁴) conduziram a baixos rendimentos, reações incompletas (mistura de aldeído e ácido) e hidrólise dos grupos de silício.⁵¹

O aldeído (±)-**48** foi obtido em um rendimento de 85% através do tratamento do álcool (±)-**47** com quantidades catalíticas de tetrapropilperrutenato de amônio (TPAP) como agente oxidante e *N*-metil morfolina *N*-óxido (NMO) como agente co-oxidante, conforme metodologia descrita na literatura (Esquema 18).⁵⁵



Reagentes e Condições: i) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, peneira molecular 4Å, t.a., 30 min., 85%; ii) NaO₂Cl, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, 16 h, 0°C→t.a., 87%.
Esquema 18. Reações de oxidação: Obtenção dos intermediários (±)-48 e (±)-49.

O mecanismo de oxidação dos reagentes de rutênio é semelhante aos reagentes oxidantes de cromo. Ocorre à redução do Ru(VI) para Ru(IV) que será re-oxidado novamente pelo NMO (Esquema 19).



Esquema 19. Mecanismo de oxidação com TPAP/NMO.

A caracterização do aldeído (\pm)-**48** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN de¹H e RMN de ¹³C. Na análise do espectro de IV observou-se o desaparecimento da

⁵³ [a] Dounay, A. B.; Forsyth, C. J. Org. Lett. **1999**, *1*, 451; [b] Mulzer, A.; Buschmann, J.; Luger, P. J. Org. Chem. **1996**, *61*, 566.

⁵⁴ Corey, E. J.; Schmidt, G. Tetrahedron Lett. 1979, 20, 399.

⁵⁵ Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. Synthesis 1994, 639.

banda de absorção em 3407 cm⁻¹ referente ao estiramento (O-H) e o aparecimento de uma banda de absorção em 1726 cm⁻¹ referente à carbonila do aldeído.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do aldeído (±)-**48** pelo aparecimento do dubleto em δ 9,86 ppm com constante de acoplamento de ³*J*= 2,93 Hz referente ao hidrogênio do aldeído (CHO), bem como o desaparecimento do multipleto entre δ 3,76-3,90 ppm referente aos dois hidrogênios metilênicos.

No espectro de RMN de ¹³C a principal alteração foi o desaparecimento do sinal em δ 63,13 ppm, referente ao carbono metilênico seguido do aparecimento do sinal em δ 204,02 ppm referente à carbonila do aldeído.

Na sequência, sem necessidade de prévia purificação efetuou-se a oxidação do aldeído (\pm)-**48** ao correspondente ácido carboxílico (\pm)-**49** (Esquema 18).

Nessa oxidação, empregou-se a metodologia descrita por Pinnick e col.⁵⁶ que utiliza como agente oxidante clorito de sódio (NaClO₂) na presença de 2-metil-2-buteno, que atua como agente "sequestrante" de ácido hipocloroso (HClO) e cloreto que são gerados durante a reação, evitando assim reações paralelas. Este método de oxidação mostrou-se eficiente, pois além de utilizar condições brandas conduz a reações limpas e com elevado rendimento.

O ácido carboxílico (\pm)-**49** foi obtido em 87% de rendimento e caracterizado através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C.

Na análise do espectro de IV observou-se o aparecimento da banda de absorção larga entre 2600-3500 cm⁻¹ característica de hidroxilas (*O-H*) de ácidos carboxílicos e também a banda da carbonila de ácidos em 1704 cm⁻¹.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do produto (±)-**49** pelo desaparecimento do dubleto em torno de δ 10 ppm do hidrogênio do aldeído. No espectro de RMN de ¹³C observou-se o sinal referente à carbonila do ácido carboxílico em δ 173,91 ppm.

O ácido carboxílico (\pm)-**49**, intermediário necessário para o rearranjo de Curtius, foi sintetizado em 6 etapas a partir do aduto de Baylis-Hillman **38**, com rendimento global de 48% (rendimento médio por etapa de 88%).

⁵⁶ [a] Bal, B. S.; Childers Jr., W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091; [b] Dalcanale, E.; Montanari, F. J. Org. Chem. **1986**, *51*, 567.

3.2.7. Rearranjo de Curtius: Preparação do intermediário (±)-50

Obtido o ácido (\pm)-**49**, iniciamos os estudos visando à obtenção do carbamato (\pm)-**50**, empregando o método clássico da reação de Curtius.⁵⁷

Iniciou-se a seqüência reacional pela transformação do ácido (\pm)-**49** em seu correspondente acil carbonato (\pm)-**51**, a reação foi acompanhada por CCD, e após sua formação adicionou-se uma solução de azida de sódio (NaN₃ em H₂O) à reação, o que levou à obtenção da acilazida (\pm)-**52**.⁵⁸ A formação de (\pm)-**52** foi confirmada por espectroscopia de IV, pela observação da banda em 2136 cm ⁻¹, correspondente ao grupamento acilazida (Figura 12).



Figura 12. Espectro de IV (filme) da acilazida (±)-52.

Na etapa seguinte, deixou-se a acilazida (\pm)-**52**, sob refluxo com tolueno, para ocorrer o rearranjo térmico e a formação do correspondente isocianato (\pm)-**53**, cuja

⁵⁷ [a] Banthorpe, D. V. *The Chemistry of the Azido Group*, Patai, S.; Ed.; Wiley: New York, **1971**, 397; [b] Smith, P. A. S. *Org. React.* **1947**, *3*, 337.

⁵⁸ Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. Synthesis **1999**, 943.

formação foi confirmada por espectroscopia de IV, [banda em 2259 cm⁻¹ referente ao isocianato (N=C=O)] Figura 13.



Figura 13. Espectro de IV (filme) do isocianato (±)-53.

Obtido o isocianato (\pm)-53, este foi aquecido sob refluxo com metanol levando a formação do metóxi-carbamato (\pm)-50, após 12 h de reação, com um rendimento de 65% para as quatro etapas (Esquema 20).



Reagentes e Condições: i) CICO₂Et, Et₃N, 0°C, 40 min.; ii) NaN₃, 0°C, 2 h; iii) tolueno, refluxo, 2 h; iv) MeOH, refluxo, 12 h, 65% (para as 4 etapas).

Esquema 20. Rearranjo de Curtius: Obtenção do carbamato (±)-50.

A caracterização do carbamato (±)-**50** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Na análise do espectro de IV observou-se o aparecimento das bandas de absorção em 3450 cm⁻¹ e 1731 cm⁻¹ referentes aos estiramentos (*N*-*H*) de amidas secundárias e (*C*=*O*) de metóxi-carbamatos, respectivamente.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do produto (\pm)-**50** pelo aparecimento do singleto em δ 3,60 ppm que corresponde aos três hidrogênios metílicos do grupo (OC*H*₃) e o aparecimento do multipleto em δ 5,02 ppm que corresponde ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (N-*H*).

No espectro de RMN de ¹³C comprovou-se a formação do produto (±)-**50** pelo desaparecimento do sinal em δ 173,91 ppm, referente à carbonila do ácido e o aparecimento dos sinais em δ 52,02 ppm correspondente ao carbono metílico (OCH₃) e o sinal em δ 156,50 ppm referente à carbonila.

Existem algumas divergências quanto ao mecanismo do rearranjo de Curtius. Há autores que propõem o mecanismo que envolve a formação de um intermediário acil nitreno, antes da formação do isocianato, mas essa proposta é muito contestada, já que até o momento nunca se obteve evidências da formação desse intermediário. Essas espécies são muito reativas e sensíveis à presença de água, o que levaria à formação de ácidos hidroxâmicos. Contudo, não foi observada a formação desses quando estas reações foram conduzidas em meio aquoso⁵⁹ (Esquema 21).



Esquema 21. Proposta de formação do acil nitreno na reação de Curtius.

⁵⁹ Hauser, C. R.; Kantor, S. W. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4284.

A proposta mais aceita para o mecanismo do rearranjo de Curtius é que ocorra um processo concertado e estereoespecífico, isto é, não altera a configuração do carbono que migra para o nitrogênio deficiente de elétrons, caso esse carbono seja assimétrico (Esquema



Esquema 22. Mecanismo concertado para o rearranjo de Curtius.

Na literatura existem outros métodos mais diretos do que o empregado por nós para obtenção de isocianatos ou carbamatos a partir de ácidos, um exemplo, é o método que utiliza fosforoazidato de difenila (DPPA).⁶⁰ Este reagente possui a vantagem de transformar a azida direto ao ácido carboxílico, sem a necessidade de ativação da carbonila. Uma vez formada a acilazida, esta sofre o rearranjo térmico formando o isocianato. A adição, ao meio reacional de álcoois permite a formação direta do correspondente carbamato.

Os grandes inconvenientes desta metodologia são: dificuldade no acompanhamento da reação e dificuldade na purificação dos produtos formados. Relata-se também a formação de um subproduto, a carbamoil azida que se decompõe durante o isolamento diminuindo o rendimento global da reação.^{60b} Além de tudo isso, o reagente é instável em condições de estocagem à baixa temperatura.

As dificuldades mencionadas acima, com a utilização do reagente DPPA no rearranjo de Curtius, foram observadas em nosso grupo de pesquisa em estudos realizados anteriormente (Esquema 23).^{51a}



Reagentes e Condições: i) DPPA, Et₃N, tolueno/MeOH, refluxo, 18 h. **Esquema 23.** Uso de DPPA no rearranjo de Curtius.^{51a}

⁶⁰ [a] Shioiri, T.; Nimomiya, K.; Yamada, S.-I. J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 6203; [b] Sibi, M. P.; Lu, J.; Edwards, J. J. Org. Chem. **1997**, 62, 5864.

3.2.8. Reação de Bischler-Napieralski

A reação de Bischler-Napieralski consiste na ciclodesidratação de β -feniletilamidas fornecendo 3,4-diidroisoquinolinas através do aquecimento a altas temperaturas com pentóxido de fósforo (P₂O₅) ou cloreto de zinco (ZnCl₂).⁶¹ Trabalhos posteriores que fizeram uso desta metodologia relataram rendimentos muito baixos quando empregavam-se as condições originais da reação.⁶² Devido a isso, algumas modificações usando temperaturas mais baixas e reagentes mais brandos para a condensação foram realizadas e melhoraram a reação, tornando-a o método mais utilizado para a preparação de isoquinolinos substituídas.^{32a}

O mecanismo da reação de Bischler-Napieralski proposto inicialmente por Phillips⁶³ e Fodor^{32c} na presença de reagentes como: PCl₅, P₂O₅, POCl₃ ou ZnCl₂ sugere que a ciclização ocorra via um intermediário haleto de imidoila ou fosfato de imidoila (quando P₂O₅ é usado) que é o mesmo intermediário observado em outras duas reações: reação de Ritter⁶⁴ e reação de von Braun⁶⁵ (Esquema 24).



 $\begin{array}{l} \mathsf{R}^1 = \mathsf{Ph} \text{ ou }\mathsf{Me}; \, \mathsf{R}^3 = \mathsf{H} \text{ ou }\mathsf{Ph}; \mathsf{R}^4 = \mathsf{H} \text{ ou }\mathsf{Ph}; \mathsf{R}^{6, \, 7} = \mathsf{H} \text{ ou }\mathsf{OMe} \\ \mathsf{X} = \mathsf{Cl}, \, \mathsf{SbCl}_6^{2^\circ}, \, \mathsf{SbF}_6^{2^\circ}, \, {}^\mathsf{OCOCF}_3, \, {}^\mathsf{OSO}_2\mathsf{CF}_3, \, {}^\mathsf{OPPh}_3 \end{array}$

Esquema 24. Proposta de mecanismo para reação de Bischler-Napieralski.

⁶¹ Bischler, A.; Napieralski, B. Ber. 1893, 26, 1903.

⁶² [a] Pictet, A.; Kay, F. W. Ber. 1909, 42, 1973; [b] Pictet, A.; Gams, A. Ber. 1909, 42, 2943.

⁶³ Phillips, B. A.; Fodor, G.; Gal, J. Angew. Chem. Ind. Ed. **1972**, 11, 919.

⁶⁴ Ritter, J. J.; Minieri, P. P. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 4045.

⁶⁵ Phillips, B. A.; Fodor, G.; Gal, J.; Letourneau, F.; Ryan, J. J. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3309.

Os métodos descritos para a reação de Bischler-Napieralski empregam como reagentes feniletilamidas, isocianatos ou carbamatos que sofrem reações de ciclização frente a diferentes ácidos de Lewis como: $POCl_3$,^{32,66} $SnCl_4$,⁶⁷ BF_3 . Et_2O ,⁶⁸ H_3PO_4 anidro,⁶⁹ PPA,⁷⁰ Tf_2O ,^{15g,33} mistura de $SnCl_4$ e $POCl_3$,⁷¹ mistura de P_2O_5 e $POCl_3$.⁷² Estas reações, geralmente requerem a presença de grupamentos doadores de elétrons no sistema aromático como condição essencial para obtenção de bons rendimentos (Esquema 25).



Esquema 25. Obtenção de 3,4-diidroisoquinolinas e 3,4-diidroisoquinolinonas via reação de Bischler-Napieralski.

Recentemente Li e col.⁷³ relataram a síntese de 3,4-diidroisoquinolinonas em fase sólida utilizando condições clássicas da reação de Bischler-Napieralski sem restrições quanto aos substituintes do sistema aromático e do átomo de nitrogênio (Esquema 26).



Esquema 26. Síntese de 3,4-diidroisoquinolinonas em fase sólida via reação de Bischler-Napieralski.

⁶⁶ Banwell, M. G.; Cowden, C. J.; Mackay, M. F. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1994, 61.

⁶⁷ Tsuda, Y.; Isobe, K.; Toda, J. *Hetocycles* **1976**, *5*, 157.

⁶⁸ Töke, L.; Balázs, L.; Nyerges, M.; Kádas, I. Synthesis, **1995**, 1373.

⁶⁹ Umezawa, B.; Hoshino, O.; Sawaki, S.; Mori, K. Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 1003.

⁷⁰ [a] Hendrickson, J. B.; Bogard, T. L.; Fisch, M. E.; Grossert, S.; Yoshimura, N. J. Am. Chem. Soc. 1974,

^{11, 7781; [}b] Venkov, A. P.; Ivanov, I. Tetrahedron 1996, 52, 12299.

⁷¹ Tanaka, H. Nagai, Y.; Irie, H.; Uyeo, S.; Kuno, A. J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1 1979, 873.

⁷² Wang, X.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6609.

⁷³ Li, W-R; Chern, M-S *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8323.

Em 1995, Banwell e col.^{32a} descreveram que a combinação de anidrido tríflico (Tf₂O) e *N*,*N*-dimetil-aminopiridina (DMAP) promoveu a ciclo condensação de β -feniletilcarbamatos e β -feniletilamidas a baixas temperaturas. A partir desse relato, a reação de Bischler-Napieralski com estas condições modificadas foram empregadas com sucesso nas sínteses dos alcalóides Licoricidina (**3**),^{33b} (+)-Pancratistatina (**4**),^{33c,d} (+)-Narciclasina (**2**)^{33e} e outros, tornando-se uma das condições mais utilizadas para a síntese de diversos alcalóides Amaryllidaceae (Esquema 27).



Reagentes e Condições: i) Tf₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C, 24 h. **Esquema 27.** Síntese da estrutura fenantridônica do alcalóide (+)-Pancratistatina (4) por Magnus e Sebhat.^{33c,d}

Com base nos precedentes descritos acima, decidimos aplicar a metodologia de Banwell e col. neste trabalho.

Tendo-se obtido o carbamato (\pm)-**50**, foi dada continuidade a nossa proposta para síntese do alcalóide (\pm)-Plicamina (**10**).

A etapa seguinte consiste na reação de ciclização intramolecular do carbamato (\pm)-50 para obtenção do anel isoquinolínico **B** presente no intermediário (\pm)-41 (Esquema 28).



Esquema 28. Proposta retrossintética para a obtenção do intermediário (±)-41.

Realizamos a reação do carbamato (\pm)-**50** com anidrido trifluormetanosulfônico (Tf₂O) na presença de DMAP a 0°C (Esquema 29). Esta metodologia não se mostrou

eficiente para este caso, pois em duas horas de reação ocorreu a degradação do carbamato (\pm) -**50**.



Reagentes e Condições: i) Tf₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 0°C→t.a., 2 h.
Esquema 29. Tentativa de obtenção do intermediário (±)-65.

Frente a esse resultado, decidimos investigar a reação utilizando algumas condições já descritas para síntese de 3,4-diidroisoquinolinonas via reação de Bischler-Napieralski. Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 3.

Entrada	Condições reacionais	Produto Obtido
1	Tf ₂ O/DMAP/CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 2 h	[a] -
2	POCl ₃ /Py/tolueno, refluxo, 16 h	_[a]
3	P ₂ O ₅ /POCl ₃ /refluxo, 2 h	_[a]
4	p-TsOH/silica gel/tolueno, refluxo, 16 h	_[b]

Tabela 3. Condições reacionais empregadas no estudo da reação de ciclocondensação do carbamato (±)-50.

-^[a] ocorreu degradação do material de partida.

-^[b] ocorreu recuperação do material de partida.

Conforme mostra a Tabela 3, não obtivemos sucesso em todos os testes realizados. Uma possível explicação para o fracasso dessa reação talvez possa ser atribuído à instabilidade do grupo protetor TBS frente às condições reacionais empregadas.

Esta hipótese se justifica com base nos relatos de McNulty e Mo⁷⁴ durante a síntese de derivados do alcalóide Licoricidina (**3**), onde não foi possível efetuar a reação de ciclização conforme metodologia de Banwell e col.^{32a} quando o metóxi-carbamato estava

⁷⁴ McNulty, J.; Mo, R. Chem. Commun. 1998, 933.

com o grupo TBS como protetor da hidroxila, e após efetuar a troca desse grupo de proteção obtiveram o composto de interesse (Esquema 30).



Reagentes e Condições: i) Ac₂O, FeCl₃ (0,2 eq.), 0°C, 10 min., 85%; ii) Tf₂O (5,0 eq.), DMAP (3,0 eq.), CH₂Cl₂, 0°C \rightarrow -15°C, 15 h, após HCl 2 mol/L, THF, 18°C, 14 h, após Ac₂O, DMAP, Et₃N, 0°C \rightarrow -18°C, 12 h, 85%.

Esquema 30. Síntese de derivados do alcalóide Licoricidina (3) por McNulty e Mo.⁷⁴

3.2.8.1. Alternativa 1: Troca dos grupos de proteção

Frente aos problemas ocorridos na etapa de ciclização, decidimos efetuar uma modificação na rota sintética.

Inicialmente, optamos em proteger a hidroxila benzílica do aduto de Baylis-Hillman **38** na forma de seu respectivo éter benzílico (PMB). Para tanto, usamos o reagente tricloroacetimidato de p-metoxibenzila (**70**).

O tricloroacetimidato de *p*-metóxibenzila (**70**) foi preparado em rendimento quantitativo conforme metodologia descrita na literatura,⁷⁵ que emprega na reação o álcool *p*-metoxibenzílico (**69**) e tricloroacetonitrila na presença de CH_2Cl_2 em solução aquosa de KOH 50% e como catalisador de transferência de fase, hidrogenossulfato de tetra-*n*-butilamônio (Esquema 31).



Reagentes e Condições: i) Cl₃CCN, CH₂Cl₂, KOH 50%, [CH₃(CH₂)₃]₄NHSO₄, -15°C→t.a., 30 min., quant. **Esquema 31.** Preparação do tricloroacetimidato de *p*-metóxibenzila (**70**).

⁷⁵ Patil, V. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 933.

A reação entre o aduto **38** e o tricloroacetimidato de *p*-metóxibenzila **70** na presença de ácido canforsulfônico (CSA) e CH₂Cl₂ levou à obtenção do composto (\pm)-**71**, em 93% de rendimento (Esquema 32).



A caracterização do composto (±)-**71** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Análise do espectro de IV mostrou o desaparecimento da banda de absorção em 3492 cm⁻¹ referente ao estiramento (*O*-*H*).

O espectro de RMN de ¹H comprovou a formação do composto (±)-**71** pelo aparecimento dos seguintes sinais: um singleto em δ 3,80 ppm referente aos hidrogênios do grupamento metóxi proveniente do grupo PMB e os sinais em δ 4,37 ppm e 4,41 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos H_a e H_b referentes ao grupo de proteção com constantes de acoplamento da ordem de ²*J*= 11,45 Hz. Observamos que com a presença do grupo de proteção PMB ocorreu o desdobramento do sinal dos hidrogênios do grupamento metilenodióxi em dois dubletos, um sinal em δ 5,93 ppm e o outro sinal em δ 5,94 ppm com constantes de acoplamento ²*J*= 1,53 Hz. A integração dos sinais na região de aromáticos entre δ 6,75-7,26 ppm indicaram a presença de sete hidrogênios.

Tendo-se preparado o intermediário (\pm)-71, efetuamos a redução do éster metílico e obtivemos seu respectivo álcool (\pm)-72. Optamos em proteger a hidroxila primária na forma de seu éter de silício. Para tanto, optamos por utilizar *terc*-butildifenilsilano (TBDPS), um grupamento mais volumoso e mais resistente às condições ácidas empregadas na reação de Bischler-Napieralski (Esquema 33).



Reagentes e Condições: i) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2h, 72%; ii) TBDPSCl, imidazol, DMF, t.a., 16h, quant. **Esquema 33.** Obtenção do intermediário (±)-**73**.
Obtido o intermediário (\pm)-73 efetuamos a reação de hidroboração que forneceu a mistura dos álcoois (\pm)-74a/74b em 67% de rendimento com o emprego de 9-BBN em THF, seguido da oxidação e hidrólise do intermediário organoboro (Esquema 34).



Reagentes e Condições: i) 9-BBN, THF, 0°C→t.a., 16h, após NaOH 3 mol/L, H₂O₂ 30%, 0°C→t.a., 2h, 67%. Esquema 34. Obtenção dos intermediários (±)-74a/74b.

No espectro de RMN de ¹H e RMN de ¹³C observou-se a duplicação de todos os sinais devido à formação dos diastereoisômeros *syn* (\pm)-**74a** e *anti* (\pm)-**74b**, mas neste caso, com a troca dos grupos de proteção não houve praticamente diasterosseletividade na adição da borana, os álcoois (\pm)-**74a/74b** foram obtidos na proporção de 1,2:1 determinados por RMN de ¹H (Figura 14).



Figura 14. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-74a/74b.

Obtidos os álcoois (\pm)-74a/74b, efetuamos as reações subseqüentes de oxidação a aldeído, a ácido e o rearranjo de Curtius, seguindo a mesma metodologia descrita anteriormente. O metóxi-carbamato (\pm)-80a/80b foi obtido em 60% de rendimento após as quatro etapas do rearranjo de Curtius (Esquema 35).



Reagentes e Condições: i) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, peneira molecular 4Å, t.a., 1 h, 80%; ii) NaO₂Cl, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, 1 h, 0°C \rightarrow t.a., 88%; iii) ClCO₂Et, Et₃N, 0°C, 40 min.; iv) NaN₃, 0°C, 2 h; v) tolueno, refluxo, 2 h; vi) MeOH, refluxo, 12 h, 60% (para as 4 etapas).

Esquema 35. Obtenção do intermediário (±)-80a/80b.

É necessário comentar que conseguimos identificar e caracterizar nos espectros de RMN de ¹H e RMN de ¹³C os sinais de ambos os diastereoisômeros para os compostos (\pm)-**75a/75b** e (\pm)-**76a/76b**.

Os compostos (±)-**80a/80b** não apresentaram uma boa definição dos sinais no espectro de RMN de ¹H, não sendo possível a caracterização dos diastereoisômeros formados separadamente.

Tendo-se obtido o metóxi-carbamato (\pm)-**80a/80b**, efetuamos a tentativa de ciclização empregando as condições descritas por Banwell e col.^{32a} para a ciclocondensação de β -feniletilcarbamatos e utilizada nas sínteses de alcalóides Amaryllidaceae.

Neste caso, observamos que ocorreu a formação de um produto em baixo rendimento após 2 horas de reação, e após a análise dos dados de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C verificamos que o produto obtido não correspondia ao composto (\pm)-**81a/81b** esperado, mas sim ao composto (\pm)-**82**.

A oxazolidinona (\pm)-**82** é o resultado da ciclização intramolecular oriunda do ataque nucleofílico do oxigênio benzílico, que sofreu clivagem do grupo de proteção nas condições reacionais empregadas, ao carbono do metóxi-carbamato (Esquema 36).



Esquema 36. Obtenção da oxazolidinona (±)-82.

A caracterização da oxazolidinona (\pm)-**82** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C.

Na análise do espectro de IV a principal modificação observada foi o aparecimento da banda de absorção de (C=O) em 1758 cm⁻¹.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do produto (±)-**82** pelo aparecimento do multipleto na região de δ 3,70-3,80 ppm correspondentes aos dois hidrogênios do grupo metilêno (*CH*₂) e um hidrogênio metínico (*CH*), o aparecimento do dubleto em δ 5,18 ppm com constante de acoplamento ³*J*= 5,00 Hz correspondente ao hidrogênio metínico (*CH*) vizinho ao átomo de oxigênio e o sinal largo em δ 5,44 ppm do hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio (N-*H*) (Figura 15).

No espectro de RMN de ¹³C comprovou-se a formação do produto (±)-**82** pelo o aparecimento do sinal em δ 158,60 ppm, referente à carbonila.



Figura 15. Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-82.

A oxazolidinona (\pm)-**82** foi caracterizada e comparada a padrões existentes, que foi obtido anteriormente em nosso laboratório, quando realizavam estudos para síntese do clorafenicol e derivados (Esquema 37).



Reagentes e Condições: i) ClCO₂Et, Et₃N, 0°C, 40 min.; ii) NaN₃, 0°C, 2 h; iii) tolueno, refluxo, 2 h; iv)
SnCl₂, CH₂Cl₂, t.a., 16 h, 30% (para as 4 etapas); v) TBAF, THF; ref. ⁷⁶
Esquema 37. Obtenção do intermediário (±)-82 por Coelho e col.

Com estes resultados, concluímos que as condições reacionais utilizando anidrido trifluorometanosulfônico (Tf₂O) na presença DMAP não são compatíveis com o grupo de

⁷⁶ Park, J. N.; Ko, S. Y.; Koh, H. Y. Tetrahedron Lett. 2000, 41, 5553.

proteção PMB do metóxi-carbamato (±)-**80a/80b**, mas estas condições foram compatíveis com o éter de silício TBDPS. A partir desse resultado, passamos a testar outras condições da reação Bischler-Napieralski (Tabela 4).

Entrada	Condições reacionais	Produto Obtido
1	Tf ₂ O/DMAP/CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 2 h	(±)- 82
2	POCl ₃ /Py/tolueno, refluxo, 16 h	(±)- 83
3	P ₂ O ₅ /POCl ₃ /refluxo, 2 h	_[a]
4	p-TsOH/silica gel/tolueno, refluxo, 16 h	_[b]

Tabela 4. Condições reacionais empregadas no estudo da reação de ciclocondensação do metóxi-carbamato (±)-80a/80b.

-^[a] ocorreu degradação do material de partida.

-^[b] ocorreu recuperação do material de partida.

Quando efetuamos a reação do metóxi-carbamato (\pm)-**80a/80b** com POCl₃ na presença de piridina (Tabela 4 - entrada 2), obtivemos a formação do isoquinolinol (\pm)-**83** em 50% de rendimento. Para melhor caracterização do composto (\pm)-**83** efetuamos a reação de clivagem do éter de silício da hidroxila primária, utilizando o sistema fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) e THF, após 1 h de reação obtivemos o isoquinolinol (\pm)-**84** em 75% de rendimento (Esquema 38).



Reagentes e Condições: i) POCl₃, piridina, tolueno, refluxo, 16 h; ii) TBAF, THF, t.a., 1 h, 75%. **Esquema 38.** Obtenção do isoquinolinol (±)-**84**.

O composto (±)-83 é o resultado da reação de ciclização intramolecular com posterior eliminação do grupamento da posição benzílica para aromatização do sistema isoquinolínico.

O isoquinolinol (±)-84 foi caracterizada através de espectroscopia de IV, RMN de 1 H e RMN de 13 C.

Na análise do espectro de IV observou-se o desaparecimento das bandas em 3450 cm⁻¹ e 1731 cm⁻¹, referentes aos grupos (*N*-*H*) de amida secundária e (*C*=*O*) de metóxicarbamato, respectivamente.

Os sinais do espectro de RMN de ¹H que comprovam o composto (±)-**84** são: em δ 7,59 ppm um singleto integrando para dois hidrogênios, sendo um correspondente ao hidrogênio aromático e o outro ao hidrogênio do sistema isoquinolínico em δ 7,10 ppm o singleto do outro hidrogênio aromático; em δ 6,17 ppm o sinal dos hidrogênios metilênicos (OC*H*₂O) do grupo metilenodióxi; em δ 4,74 ppm o singleto dos dois hidrogênios metilênicos (C*H*₂) vizinhos ao átomo de oxigênio e em δ 1,83 ppm um sinal largo que corresponde ao hidrogênio ligado ao átomo de oxigênio (O-*H*) (Figura 16).



Figura 16. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-84.

Como tínhamos uma pequena quantidade do metóxi-carbamato (\pm) -**55**, o qual encontrava-se com a hidroxila benzílica protegida na forma de seu éter de silício com TIPS, efetuamos também reações teste neste substrato sendo os resultados obtidos descritos na Tabela 5.

Entrada	Condições reacionais	Produto Obtido
1	Tf ₂ O/DMAP/CH ₂ Cl ₂ , 0°C, 2 h	(±)- 82
2	POCl ₃ /Py/tolueno, refluxo, 16 h	(±)- 83
3	P ₂ O ₅ /POCl ₃ /refluxo, 2 h	_[a]
4	p-TsOH/silica gel/tolueno, refluxo, 16 h	_[b]

Tabela 5. Condições reacionais empregadas no estudo da reação de ciclocondensação do metóxi-carbamato (±)-55.

-^[a] ocorreu degradação do material de partida.

-^[b] ocorreu recuperação do material de partida.

Quando efetuamos a reação do metóxi-carbamato (\pm)-**55** com POCl₃ na presença de piridina (Tabela 5 - entrada 2), obtivemos também a formação do produto (\pm)-**83** em 50% de rendimento (Esquema 39).



Reagentes e Condições: i) POCl₃, piridina, tolueno, refluxo, 16 h.

Esquema 40. Obtenção da isoquinolinol (±)-83.

52

Como observado nos resultados apresentados, as tentativas de reação de ciclocondensação dos metóxi-carbamatos (\pm)-**50**, (\pm)-**80a/80b**, e (\pm)-**55** não foram satisfatórios, uma vez que o sistema 3,4-diidroisoquinolínico necessário para continuidade da síntese do alcalóide (\pm)-Plicamina (**10**) não foi obtido em todas as condições testadas.

O uso da metodologia da reação de Bischler-Napieralski não se mostrou eficiente para os nossos objetivos e para contornar este insucesso, optamos por fazer uma pequena modificação em nossa abordagem sintética.

3.2.8.2. Alternativa 2: Troca do Aduto de Baylis-Hillman

Trost e Pulley durante a síntese do alcalóide (+)-Pancratistatina (4),^{15e} necessitavam aumentar a nucleofilicidade de um sistema aromático para uma reação de ciclização intramolecular e preparação de uma isoquinolinona.

Para isso, efetuaram uma reação de bromação neste sistema com NBS e após a conversão da azida intermediária em seu respectivo isocianato, promoveram a troca halogênio-metal mediante o emprego de *terc*-butil lítio. A espécie aril lítio gerada *in situ* promoveu a reação de ciclização intramolecular espontaneamente (Esquema 40).



Reagentes e Condições: i) *t*-BuLi, éter, -78°C, 65% (3 etapas). **Esquema 40.** Síntese do alcalóide (+)-Pancratistatina (4) por Trost e Pulley.^{15e}

Buscando alternativas para a síntese do alcalóide (\pm)-Plicamina (**10**) através da estratégia que visualiza como precursor um aduto de Baylis-Hillman, consultamos a literatura, e esta publicação descrita por Trost e Pulley^{15e} nos motivou a preparar um aduto de Baylis-Hillman bromado e a partir deste, tentarmos obter a (\pm)-**41** 3,4-

diidroisoquinolinona, através de uma reação de ciclização intramolecular de forma análoga a obtida na síntese de (+)-Pancratistatina (**4**) (Esquema 41).



Esquema 41. Proposta retrossintética II para a obtenção do intermediário (±)-41.

Fazendo uma comparação entre essa metodologia de ciclização e a utilizada anteriormente, via a reação de Bischler-Napieralski, a que utiliza o derivado bromado apresenta a vantagem de ocorrer de forma regiosseletiva na posição do anel aromático onde se encontra o átomo de bromo. Já a anterior, caso tivesse funcionado, poderia ter levado a formação de regioisômeros, pois a ciclização poderia ter ocorrido em duas posições do anel aromático (Esquema 42).



Esquema 42. Possíveis produtos da reação de Bischler-Napieralski.

Tendo este precedente, decidimos investigar o uso do aduto de Baylis-Hillman **90** que possui o átomo de bromo como substituinte na posição 6 do anel aromático.

- Preparação do Aduto de Baylis-Hillman 90

A reação de Baylis-Hillman do aldeído 6-bromopiperonal (91) usando excesso de acrilato de metila (43), pequena quantidade de metanol, líquido iônico e equipamento de ultra-som, nos levou a obtenção do aduto 90, após 96 horas de reação e em 80% de rendimento (Esquema 43).



Reagentes e Condições: i) proporção dos reagentes em mol/eq.: (1,0 aldeído: 1,0 DABCO: 0,07 [bmim][PF₆]), excesso de acrilato de metila, MeOH, t.a., ultra-som, 96 h, 80%. **Esquema 43.** Reação de obtenção do Aduto de Baylis-Hillman 90.^{51b}

A variante desta reação é quanto ao emprego de líquidos iônicos,⁷⁷ 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.

⁷⁷ 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.

Com relação ao uso de líquidos iônicos na reação de Baylis-Hillman,^{51b,78} estudos cinéticos demonstraram que a etapa determinante da velocidade da reação corresponde à reação entre o aldeído e o enolato (intermediário A) (ver Esquema 11), devido à formação de intermediários ionicamente carregados. Dentro desse raciocínio, líquidos iônicos são capazes de estabilizar os intermediários *"zwitteriônicos"* formados durante a reação, tendo 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 estrutura supramolecular que ocorre durante a reação de Baylis-Hillman.^{78d}

O aduto **90** obtido foi caracterizado por espectroscopia de IV, onde observou-se o desaparecimento da banda de absorção em 1673 cm⁻¹ referente à carbonila do 6bromopiperonal e o aparecimento das bandas de absorção em 3483 cm⁻¹ estiramento (*O*-*H*) do álcool; 1720 e 1631 cm⁻¹ (*C*=*O*) e (*C*=*C*) de ésteres α,β -insaturados.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do aduto **90** pela observação do sinal largo em δ 2,95 ppm referente ao hidrogênio ligado ao oxigênio (*O-H*). A atribuição dos sinais correspondentes aos hidrogênios vinílicos H_a e H_b foram efetuadas através de dados tabelados de RMN de ¹H que indicam que o hidrogênio em uma relação *cis* à função éster possui um deslocamento químico maior do que o hidrogênio *trans* ao éster.⁴⁵

O espectro de RMN de ¹³C complementa a caracterização do aduto **90** devido ao aparecimento dos sinais em δ 52,18 ppm referente ao carbono sp^3 (OCH₃) do éster metílico; δ 71,43 ppm referente ao carbono sp^3 do grupo metileno ligado ao oxigênio do álcool; δ 101,78 ppm referente ao carbono sp^3 do grupo metileno-dióxi (OCH₂O); δ 126,76 ppm e 140,52 ppm referentes aos carbonos vinílicos sp^2 da dupla ligação (*C*=*C*) e em δ 166,80 ppm o sinal da carbonila do éster (*C*O₂CH₃).

⁷⁸ 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**, *86*, 894; [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**, *9*, 0000, (*no prelo*).

- Preparação dos Ácidos carboxílicos (±)-105, (±)-106 e (±)-107

Com o sucesso da preparação do aduto 90 em bons rendimentos, repetimos novamente toda a seqüência reacional até a preparação dos respectivos ácidos carboxílicos (\pm) -105, (\pm) -106 e (\pm) -107 (Esquema 44).

Consideramos que a discussão detalhada destas etapas reacionais é desnecessária, uma vez que, são análogas as discutidas anteriormente.

Na seqüência, faremos considerações apenas quanto à avaliação da diastereosseletividade observada na etapa de hidroboração.



Reagentes e condições: i) TBSOTf ou TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1 h; ii) DIBAL-H, CH₂Cl₂, - 78°C, 2 h; iii) Cl₃CNHOPMB, CH₂Cl₂, CSA, t.a., 18 h ou TBDPSCl, Et₃N, CH₂Cl₂, DMAP, t.a., 16 h; iv) 9-BBN, THF, 0°C \rightarrow t.a., 16 h, após NaOH 3 mol/L, H₂O₂ 30%, 0°C \rightarrow t.a., 2 h; v) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, peneira molecular 4Å, t.a., 1 h; vi) NaO₂Cl, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, 0°C \rightarrow t.a., 1 h.

Esquema 44. Obtenção dos intermediários (\pm) -92 ao (\pm) -107.

Conforme demonstrado no esquema acima, preparamos os ácidos carboxílicos com diferentes grupos de proteção nas hidroxilas benzílica e primária, para realizarmos um estudo da influência destes grupamentos na reação de hidroboração e na reação de clivagem seletiva do grupo de proteção da hidroxila benzílica.

Os ácidos (\pm)-105, (\pm)-106 e (\pm)-107 foram preparados em 6 etapas a partir do aduto de Baylis-Hillman 90 com rendimentos globais de 42, 54 e 65%, respectivamente.

- Rearranjo de Curtius:

Após termos preparado os ácidos carboxílicos (\pm)-105, (\pm)-106 e (\pm)-107 efetuamos o rearranjo de Curtius.

Iniciamos com a ativação da carbonila e preparação dos respectivos acil carbonatos, seguido da adição de uma solução de azida de sódio, levando à obtenção das respectivas acilazidas. O rearranjo térmico das acilazidas forneceu os isocianatos correspondentes, cuja formação foi monitorada por espectroscopia de IV (presença de banda de absorção aproximadamente em 2250 cm⁻¹).

Obtidos os isocianatos, promoveu-se a troca halogênio-metal mediante o emprego de *terc*-butil lítio, onde a espécie aril lítio gerada *in situ* efetuou a ciclização intramolecular fornecendo as 3,4-diidroisoquinolinonas diprotegidas (\pm)-**108**, (\pm)-**109** e (\pm)-**110**.

A desproteção das hidroxilas com fluoreto de tetrabutilamônio forneceu a 3,4diidroisoquinolinona (\pm)-41, em uma seqüência de 8 etapas a partir do aduto 90 com rendimentos globais de 16, 20 e 25% respectivamente, para os intermediários (\pm)-108, (\pm)-109 e (\pm)-110 (Esquema 45).⁷⁹

⁷⁹ Coelho, F.; Lopes, E. C. S.; Veronese, D.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5731.



Reagentes e condições: i) ClCO₂Et, Et₃N, 0°C, 40 min.; ii) NaN₃, 0°C, 2 h; iii) Tolueno, refluxo, 2 h; iv) 3,0 eq. *t*-BuLi, -78°C, 1 h, 50% (4 etapas); v) TBAF, THF, t.a., 2 h, 76%.

Esquema 45. Obtenção da 3,4-diidroisoquinolinona - intermediário (±)-41.

A 3,4-diidroisoquinolinona (±)-**41** foi caracterizada por espectroscopia de IV onde observou-se o desaparecimento da banda de absorção do isocianato em 2260 cm⁻¹ e o aparecimento da banda de absorção em 3423 cm⁻¹ referente ao estiramento (*N*-*H*), além das bandas em 1669 e 1611 cm⁻¹, referentes ao estiramento característico (*C*=*O*) de lactamas.

No espectro de RMN ¹³C o sinal da carbonila foi confirmado em δ 163,60 ppm e está de acordo com dados de literatura para carbonila de lactamas.⁴⁵

No espectro de RMN ¹H observou-se o aparecimento dos sinais alargados que correspondem aos hidrogênios das duas hidroxilas e ao hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. Os demais sinais de sistema aromático, hidrogênio benzílico e grupo metilenodióxi estão de acordo com a estrutura proposta (Figura 18).



Figura 18. Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6): Composto (±)-41.

O intermediário 3,4-diidroisoquinolinona (\pm)-**41** se apresentou como um composto sólido, muito polar sendo solúvel somente em DMSO.

As atribuições dos sinais foram facilitadas após a adição de água deuterada (D₂O) ao DMSO- d_6 , devido à troca dos hidrogênios lábeis pelo átomo de deutério e mediante a comparação dos dois espectros, com DMSO- d_6 e DMSO- d_6/D_2O , efetuamos as atribuições dos sinais de forma inequívoca para o composto (±)-**41** (Figura 19).



Figura 19. Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, DMSO- d_6/D_2O): Composto (±)-41.

Dessa forma, um importante intermediário para síntese do alcalóide (±)-Plicamina (10) foi obtido, a partir do aduto de Baylis-Hillman 90, através de uma metodologia de ciclização intramolecular promovida pela troca bromo-lítio sobre o intermediário isocianato do rearranjo de Curtius.

Através das transformações descritas, desenvolvemos também um método alternativo e eficiente para a preparação de isoquinolinonas-3,4-disubstituidas a partir de adutos de Baylis-Hillman, em 8 etapas a partir do aduto **90** com rendimentos globais de 16, 20 e 25% respectivamente, para os intermediários (\pm)-**108**, (\pm)-**109** e (\pm)-**110**.

Os compostos isoquinolínicos que apresentam este tipo de estrutura 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 cerebral⁸⁰ (Figura 20).



Figura 20. Isoquinolinonas inibidora da PARP-1.

⁸⁰ 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.

3.3. Estudo da Diastereosseletividade nas Reações de Hidroboração

Quando efetuamos a funcionalização da dupla ligação através de uma reação de hidroboração ocorreu à formação de mais um centro assimétrico na molécula, fornecendo uma mistura de diastereoisômeros.

Coelho e col. em trabalhos anteriores relataram bons resultados em reações de hidrogenação^{49,81} e adições 1,4 de cianetos e aminas terciárias⁸² sobre adutos de Baylis-Hillman na presença de grupos de proteção de silício (Esquema 46).



Esquema 46. Hidrogenação de Adutos de Baylis-Hillman.

Para avaliarmos se fatores estéreos influenciavam na seleção facial durante a adição de boranas aos éteres de silício bis-alílicos, obtidos a partir de adutos de Baylis-Hillman, efetuamos reações modelo com duas boranas estruturalmente diferentes quanto ao volume estéreo, a borana em dimetil sulfeto ([BH₃.S(CH₃)₂]) e 9-borabiciclononano (9-BBN) (Figura 21).



Figura 21. Boranas usadas na reação de hidroboração.

Definidas as boranas, efetuamos as reações de hidroboração com os éteres de silício bis-alílicos, com diferentes grupos de proteção nas hidroxilas benzílica e primária (Esquema 47).

⁸¹ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M. Tetrahedron 2001, 57, 6901.

⁸² Coelho, F.; Almeida, W. P.; Trazi, G.; Masunari, A.; Ishida, E. Synth. Commun **2001**, *31*, 2127.

Os resultados dos efeitos dos substituintes das hidroxilas e das boranas na reação de hidroboração dos éteres de silício bis-alílicos estão apresentados na Tabela 6.



 $\textit{Reagentes e Condições: i) BH_3.S(CH_3)_2 ou 9-BBN, THF, 0^{\circ}C \rightarrow t.a., 16 h, após NaOH 3 mol/L, H_2O_2 30\%, not service and the service of the service o$

 $0^{\circ}C \rightarrow t.a., 2 h.$

Esquema 47. Reação de hidroboração - Avaliação da diastereosseletividade.

Tabela 6. Dados de diastereosseletividade na hidroboração dos éteres de silício bis-alílicos.

Entrada	Éter de sílicio	\mathbf{R}^1	\mathbf{R}^2	R ³	Borana	Produtos	Rdto. (%)	Diastereosseletividade ^a (majoritário:minoritário)
1	(±)- 46	Н	TBS	TIPS	9-BBN	(±)- 47	75	2,6:1
2	(±)- 46	Н	TBS	TIPS	$BH_3.S(CH_3)_2$	(±)- 47	70	1:1
3	(±)- 73	Н	PMB	TBDPS	9-BBN	(±)- 74	67	1,2:1
4	(±)- 73	Н	PMB	TBDPS	BH ₃ .S(CH ₃) ₂	(±)- 74	50	1:1
5	(±)- 96	Br	TIPS	PMB	9-BBN	(±)- 99	76	3:1
6	(±) -96	Br	TIPS	PMB	BH ₃ .S(CH ₃) ₂	(±)- 99	94	1:1
7	(±)- 97	Br	TIPS	TBDPS	9-BBN	(±)- 100	77	4:1
8	(±)- 97	Br	TIPS	TBDPS	BH ₃ .S(CH ₃) ₂	(±)- 100	94	1:1
9	(±)-98	Br	TBS	TBDPS	9-BBN	(±)-101	82	6:1
10	(±)- 98	Br	TBS	TBDPS	$BH_3.S(CH_3)_2$	(±)- 101	70	1:1

-^a Proporção determinada por RMN de ¹H.

Quando empregamos o complexo $BH_3.S(CH_3)_2$ não observamos diastereosseletividade nas reações efetuadas, obtendo-se uma mistura 1:1 dos álcoois, independente do grupo de proteção das hidroxilas primária e secundária.

Quando empregamos a 9-BBN observamos que houve diastereosseletividade nas reações efetuadas, e esta variou de acordo com o grupo de proteção das hidroxilas. O melhor resultado de seleção facial observou-se quando a hidroxila secundária encontrava-se protegida com TBS e a hidroxila primária com TBDPS (Tabela 6 - entrada 9).

Os produtos obtidos foram confirmados através dos espectros de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C.

As proporções entre os diastereoisômeros foram determinadas através da integração dos sinais no espectro de RMN de ¹H do bruto reacional, uma vez que, após a purificação por cromatografia em coluna ocorre o enriquecimento de um dos diastereoisômeros e a análise por cromatografia gasosa (CG) observamos à degradação dos grupos de proteção na coluna.

No espectro de RMN de ¹H os sinais utilizados para avaliar a diastereosseletividade foram os dois dubletos referentes ao acoplamento do hidrogênio benzílico (H_1) com o hidrogênio metínico (H_2), esses dois sinais encontram-se com deslocamentos químicos diferentes, sendo possível efetuarmos a determinação da relação entre os sinais (Figura 22).



Figura 22. Estrutura geral dos álcoois.

Dessa forma, podemos concluir que os fatores que levaram a seleção facial nesta reação foram: o volume estéreo da borana empregada e o volume estéreo dos grupos de proteção contidos nas hidroxilas, sendo que o primeiro fator influencia mais diretamente a seleção facial que o segundo (Tabela 6 – entradas 1,3,5,7 e 9).

3.3.1. Determinação da estereoquímica relativa dos álcoois (±)-47, (±)-74, (±)-99, (±)-100 e (±)-101

Com o objetivo de efetuarmos a determinação da estereoquímica relativa dos produtos de hidroboração sintetizados, utilizamos da mesma abordagem empregada por

Coelho e col.^{51b} que efetuaram a conversão de sistemas análogos aos obtidos por nós em seus respectivos acetais cíclicos (Esquema 48).



Reagentes e Condições: i) PivCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 24 h; ii) TBAF, THF, t.a., 2 h, 70% (2 etapas); iii) DMP, CSA, t.a., 17 h, 88%. Esquema 48. Preparação dos acetais.

Estes acetais com estruturas cíclicas e rígidas foram separados por cromatografia e analisados individualmente por RMN de ¹H. As constantes de acoplamento dos hidrogênios vicinais H_1 e H_2 dos acetais foram determinadas, e seus valores comparados aos valores das constantes de acoplamento dos hidrogênios vicinais H_a e H_b do cicloexano escolhido como modelo (Figura 23).



Figura 23. Valores das constantes de acoplamento para o cilcoexano.

Os valores observados nas constantes de acoplamento correspondente ao dubleto entre H_1 e H_2 para os acetais (±)-**116a/116b** foram de ³*J*= 3,0 Hz para o diastereoisômero majoritário e de ³*J*= 10,0 Hz para o diastereoisômero minoritário (Figuras 24 e 25).



Figura 24. Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-116 (majoritário).



Figura 25. Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-116 (minoritário).

De acordo com os valores tabelados para o cicloexano, acoplamentos que atingem valores de 10 Hz são típicos de hidrogênios vicinais que encontram-se em posições axiais. Dessa forma, eles sugerem que os hidrogênios H_1 e H_2 estão em uma relação *trans* no diastereoisômero minoritário e *cis* no diastereoisômero majoritário.

Experimentos de nOe foram também efetuados e constatou-se que quando o hidrogênio benzílico H_1 foi irradiado, o hidrogênio vicinal H_2 mostrou um incremento de 2,86% e quando H_2 foi irradiado, H_1 mostrou um incremento de 3,11% no diastereoisômero majoritário. Já no diastereoisômero minoritário, quando H_1 foi irradiado, H_2 mostrou um incremento de apenas 0,52% e quando H_2 foi irradiado, H_1 mostrou um incremento de 1,24% (Figura 26).



Figura 26. Dados de nOe para os acetais (±)-116a/116b.

Experimentos de nOe avaliam a medida da proximidade espacial dos átomos na molécula e comparando os valores obtidos, pode-se constatar que os hidrogênios H_1 e H_2 estão mais próximos no diastereoisômero majoritário, onde os incrementos nos valores de nOe foram maiores do que no diastereoisômero minoritário onde os incrementos foram menores.

Dessa forma, de acordo com as técnicas de RMN de ¹H e nOe pôde-se concluir que os hidrogênios H_1 e H_2 estão numa relação *cis* no acetal majoritário e *trans* no acetal minoritário. Portanto, o diastereoisômero *syn* é o produto majoritário obtido nas reações de hidroboração com 9-BBN (Esquema 49).



Esquema 49. Relação entre os acetais cis/trans e os correspondentes álcoois syn/anti.

Na literatura há trabalhos que tentam explicar a diastereosseletividade na reação de hidroboração com boranas volumosas à alcenos terminais com centros estereogênicos na posição α .⁸³ Segundo estes trabalhos, quando fatores estéreos prevalecem, o modelo de estado de transição de menor energia e que melhor explica a seletividade facial é aquele onde o grupo mais volumoso (L) do centro estereogênico adjacente à ligação dupla, ocupa uma posição antiperiplanar em relação à aproximação da borana e o menor grupo (S) ocupa uma posição interna (Figura 27).



Figura 27. Modelo de estado de transição proposto na reação de hidroboração.

Acreditando que fatores estéreos prevaleciam na determinação da diasterosseletividade, extrapolou-se o modelo para os compostos estudados em nosso laboratório. Nestes casos, considerando como grupo mais volumoso –OTBS, chegaríamos

⁸³ [a] Burgess, K.; Cassidy, J.; Ohlmeyer, M. J. Org. Chem. **1991**, 56, 1020; [b] Still, W. C.; Barrish, J. C. J. Am. Chem. Soc. **1983**, 105, 2487.

ao estado de transição 1 (\mathbf{ET}_1) e formação do diastereoisômero *anti*, produto minoritário obtido nas reações de hidroboração com 9-BBN (Figura 28).

Portanto, esse modelo de estado de transição que leva em consideração somente fatores estéreos não pode explicar a diastereosseletividade obtida na reação.



Figura 28. Modelo de estado de transição que leva ao diastereoisõmero minoritário anti.

Outra racionalização sobre as reações de hidroboração foram feitas por Houck e col.⁸⁴ Seus estudos indicaram que em hidroborações não catalisadas, a interação primária ocorre entre o orbital p vazio da borana e o orbital π do alceno e esta interação pode ser intensificada por interações secundárias entre o orbital ligante σ do centro assimétrico e o orbital π do alceno, que irá desestabilizar o HOMO da molécula, aumentando sua energia e facilitando com isso sua interação com o LUMO (orbital p vazio da borana), acelerando a reação (Figura 29).



Figura 29. Interações primária e secundária na reação de hidroboração.

⁸⁴ [a] Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. -D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, T.; Loncharich, R. J. *Science* **1986**, *231*, 1108; [b] Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. -D.; Metz, J. T.; Paddon-Row, M. N. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2257-2274.

Essa interação secundária será máxima quando o nível de energia entre a ligação σ for próximo a energia do HOMO do alceno, isto é, quando um grupo substituinte melhor doador de elétrons ocupar a posição *anti*.

Com base nessa interação secundária, e extrapolando para os casos em estudo em nosso laboratório, o modelo de estado de transição que irá melhor explicar a seletividade observada, é aquele que coloca o anel aromático na posição antiperiplanar ao ataque da borana, considerando que a ligação α do resíduo arila é mais rica em elétrons do que a ligação α do grupo –OTBS, o que levaria à formação do diastereisômero *anti*, produto majoritário (Figura 30).



Figura 30. Modelo de estado de transição que leva ao diastereoisõmero majoritário syn.

Portanto, o modelo de estado de transição que leva em consideração os fatores eletrônicos explica melhor a diastereosseletividade obtida na reação do que o modelo de estado de transição que considera somente os efeitos estéricos.

Com o propósito de racionalizar mais sobre a diastereosseletividade observada foram efetuados cálculos de minimização de energia de estruturas com o pacote Gaussian $98^{\text{@}}\text{W}$ – campo de força AM1 para o composto (±)-**98**, que apresentou o melhor resultado de seleção facial (6:1) (Tabela 6 - entrada 9). Através dos cálculos, obtemos a estrutura representada abaixo como a de menor energia para o composto (±)-**98** (Figura 31).



Figura 31. Estrutura tridimensional de menor energia para o composto (±)-98.

Podemos observar que a face *Re* da dupla ligação, que levará a formação do diastereoisômero *anti*, é mais impedida estericamente do que a face *Si*, que levará a formação do diastereoisômero *syn*. Dessa forma, a borana 9-BBN que também é volumosa pode preferir a face *Si* menos impedida, formando preferencial do diastereoisômero *syn*.

Podemos observar também que o grupo *t*-butil colabora para o impedimento estéreo. Isso pode explicar a maior diastereosseletividade obtida quando utilizamos o grupo TBS como protetor da hidroxila benzílica.

3.4. Obtenção do intermediário (±)-40

3.4.1. Reação de N-alquilação

Tendo-se obtido o intermediário (\pm)-41 iniciamos a preparação do composto 2bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22), fragmento necessário para a reação de *N*-alquilação da 3,4-diidroisoquinolinona (\pm)-41 visando à obtenção do intermediário (\pm)-40 (Esquema 50).



Esquema 50. Análise retrossintética proposta para obtenção do intermediário (±)-40.

3.4.1.1. Preparação do composto 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22)

O fragmento **22** foi preparado a partir do ácido 4-hidroxi-fenil-acético (**117**) disponível comercialmente, mediante reações de esterificação, proteção da hidroxila fenólica e redução do éster ao respectivo álcool **120**.

Iniciamos a seqüência reacional com a reação de esterificação do ácido 4-hidroxifenil-acético (**117**), pois dessa forma protegemos seletivamente a hidroxila do ácido frente à hidroxila fenólica. Obtido o éster **118**, efetuamos a reação de proteção da hidroxila fenólica na forma de seu respectivo éter de silício, pois esta posição deverá estar protegida para evitar reações paralelas na seqüência da síntese.

Tendo-se obtido o éster **119**, este foi reduzido ao respectivo álcool **120** utilizando DIBAL-H como agente redutor. O álcool **120** foi submetido à reação de substituição S_N2 , a qual utiliza como reagentes trifenilfosfina e tetrabrometo de carbono para a formação do brometo **121** correspondente.

O fragmento 22 foi obtido com a hidroxila fenólica protegida na forma de seu éter de silício 121, em uma seqüência de quatro etapas e com rendimento global de 78% (Esquema 51).



Reagentes e condições: i) EtOH, benzeno, *p*-TsOH (cat.), refluxo, 16 h, quant.; ii) TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1 h, 92%; iii) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 1 h, 88%; iv) Ph₃P, CBr₄, CH₃CN, 2,6-lutidina, 15 min., 96%.

Esquema 51. Síntese do fragmento 121-derivado do 2-bromoetil-4-hidroxi-benzeno (22).

O composto **121** foi caracterizado por espectroscopia de IV, onde observou-se o desaparecimento da banda de absorção em 3354 cm⁻¹ referente ao estiramento (O-H) do álcool **120**.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do composto **121** pela presença do multipleto entre δ 1,11-1,14 ppm integrando para 21 hidrogênios referentes ao grupamento TIPS e pelos dois tripletos referentes aos dois grupamentos metilênicos (*CH*₂), o primeiro tripleto em δ 3,10 ppm e o segundo em δ 3,53 ppm ambos com constantes de acoplamento ³*J*= 7,70 Hz. No espectro de RMN de ¹³C todos os sinais estão de acordo com o composto **121**, complementando sua caracterização.

3.4.1.2. N-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-122

A reação de *N*-alquilação do intermediário (\pm) -**41** consiste basicamente em uma reação de proteção de uma amida cíclica (lactama).

A literatura relata várias metodologias disponíveis para efetuar reações de *N*alquilação, o método mais utilizado emprega hidreto de sódio como base, na presença de solventes polares apróticos como DMF ou DMSO.^{46a,b,85}

Para tanto, efetuou-se a reação de *N*-alquilação no intermediário (\pm) -**110** empregando THF como solvente e hidreto de sódio como base. Deixou-se a mistura reacional sob estas condições, a temperatura ambiente e com agitação vigorosa por 16 horas não se observando formação do produto de interesse, recuperando-se somente o material de partida (Esquema 52).



Reagentes e Condições: i) NaH, THF, composto 121, t.a., 16 h.
Esquema 52. Tentativa de *N*-alquilação do intermediário (±)-110.

A partir desse insucesso, passamos a testar diferentes condições reacionais, bases e solventes, como mostra a Tabela 7.

Entrada	Condições	Produto Obtido
1	NaH/THF/t.a., 16 h	_[b]
2	NaH/DMF/t.a., 16 h	_[b]
3	NaH/DMF/refluxo, 16 h	_[a] _
4	DBU/CH ₃ CN/t.a., 4 h	_[a]
5	LDA/THF/t.a., 24 h	_[b]
6	n-BuLi/THF/t.a., 24 h	_[b]

Tabela 7. Condições reacionais nas tentativas de N-alquilação do intermediário (±)-110.

-^[a] ocorreu degradação do material de partida.

-^[b] ocorreu recuperação do material de partida.

⁸⁵ [a] Staskun, B. J.Org. Chem. **1979**, 44, 875; [b] Akiyama, T; Nishimoto, H; Ozaki, S. Bull. Chem. Soc. Jpn. **1990**, 11, 3356.

Em todos os testes realizados não se obteve sucesso, recuperando-se o material de partida, ou então, ocorrendo sua decomposição quando condições mais drásticas foram empregadas (Tabela 7 - entradas 3 e 4).

Como alternativa, testamos a reação de *N*-alquilação com o iodeto **123** ao invés do brometo, devido ao íon iodeto ser um melhor grupo abandonador em reações de substituição, mas não obtivemos o resultado esperado (Esquema 53).



Reagentes e Condições: i) NaH, THF, composto 123, t.a., 16 h.
Esquema 53. Tentativa de *N*-alquilação do intermediário (±)-110.

Investigando a literatura verificamos que Ley e col.²⁴ esbarraram em um problema muito semelhante durante a síntese do alcalóide (+)-Plicamina (**10**). A dificuldade encontrada residia na tentativa de introduzir grupos de proteção, tais como: Boc, benzil e metil ao átomo de nitrogênio do intermediário **124**, estruturalmente semelhante ao intermediário (\pm)-**110** (Esquema 54).



Esquema 54. Tentativa de N-alquilação do intermediário 124.

Acreditamos que o fracasso dessa reação deve-se em parte ao fato do par de elétrons do átomo de nitrogênio estar comprometido com as formas de ressonância com a carbonila e o sistema aromático, isso o deixaria menos disponível para as reações de *N*-alquilação.²⁴

3.4.1.3. Alternativas para a reação de N-alquilação

Frente aos resultados negativos e inesperados da reação de *N*-alquilação da lactama (±)-**110** visualizamos duas alternativas para o desenvolvimento do trabalho:

- A primeira proposta consiste na inversão da seqüência sintética através de uma modificação na reação de Curtius (etapa anterior à ciclização intramolecular), efetuando-se primeiro a reação de *N*-alquilação e após a reação de ciclização.

Para tanto, obtendo-se o ácido carboxílico ao invés de transformá-lo no seu respectivo isocianato, para posterior ciclização e obtenção da lactama, faríamos a hidrólise deste, o que resultaria na formação de uma amina como produto final da reação de Curtius (Esquema 54).

Obtida a amina (\pm)-126, faríamos inicialmente a reação de *N*-alquilação, incorporando o fragmento 121, e posteriormente, obteríamos um *N*-carbamato, e este, através de uma reação de ciclização intramolecular possibilitaria a formação do intermediário (\pm)-122 (Esquema 55).



Esquema 55. Reação de N-alquilação: 1ª proposta sintética visando à obtenção do intermediário (±)-122.

- Caso a primeira alternativa não levasse ao resultado esperado, a segunda alternativa foi inspirada no trabalho de Ley e col.²⁴ que, frente ao problema semelhante de

N-alquilação da amida **124** relatado anteriormente no Esquema 54, efetuaram a redução da amida **124** para sua amina correspondente. Para tanto, efetuaram a reação de *N*-alquilação na amina e na última etapa da síntese efetuaram a oxidação do carbono α -amina obtendo assim a lactama presente na estrutura do alcalóide (±)-Plicamina (**10**). Esta estratégia não muito elegante, mas extremamente justificável adotada por Ley e col. fez com que a rota sintética aumentasse em uma etapa.

Para tanto, no nosso caso efetuaríamos a reação de redução na 3,4diidroisoquinolinona para correspondente 3,4-diidroisoquinolina (\pm)-**129**. A reação de *N*alquilação da 3,4-diidroisoquinolina (\pm)-**128** levaria a obtenção do intermediário (\pm)-**130** e finalmente sua oxidação levaria ao intermediário (\pm)-**122** (Esquema 56).



Esquema 56. Reação de *N*-alquilação: 2ª proposta sintética visando à obtenção do intermediário (±)-122.

3.4.2. Reação de N-alquilação via amina (±)-126

A reação de *N*-alquilação no intermediário (\pm)-**41** não ocorreu como visualizamos na primeira análise retrossintética (Esquema 50), devido a isso, retornaremos a nossa seqüência sintética à etapa do rearranjo de Curtius, para efetuarmos a alteração proposta visando obter a amina (\pm)-**126**, e a partir desta, tentar alcançar o intermediário (\pm)-**40** (Esquema 57).



Esquema 57. Segunda análise retrossintética para obtenção do intermediário (\pm) -40.

3.4.2.1. Rearranjo de Curtius: Obtenção da amina (±)-126

A obtenção de aminas a partir de ácidos carboxílicos mediante uma modificação da reação de Curtius, é empregada e relatada com sucesso para a síntese de diversos compostos, como por exemplo: na síntese de ciclopropilaminas,⁸⁶ síntese estereosseletiva de norbornilaminas⁸⁷ e uma grande variedade de aminas heterociclicas já obtidas a partir de seus ácidos correspondentes.^{88,89}

Baseados nesta metodologia, Weinstock e Kaiser⁹⁰ prepararam 1fenilciclopentilaminas **135** em ótimos rendimentos a partir do correspondente acil carbonato **132** através de transformações simples e eficientes (Esquema 58).



Reagentes e condições: i) acetona, Et₃N, ClCO₂Et, 0°C, 15 min.; ii) NaN₃, 0°C., 30 min.; iii) tolueno, refluxo, 1 h; iv) THF, NaOH 1 mol/L, 70°C, 4 h, (80% para as quatro etapas).

Esquema 58. Obtenção de aminas a partir de ácidos carboxílicos via rearranjo de Curtius modificado.

⁸⁶ Finkelstein, F.; Chiang, E.; Vane, F. M.; Lee, J. J. Med. Chem. **1966**, *9*, 319.

⁸⁷ Poos, G. I.; Kleis, J.; Wittekind, R. R.; Rosenau, J. D. J. Org. Chem. **1961**, 26, 4898.

⁸⁸ [a] Hall, G. E.; Walker, J. J. Chem. Soc. **1966**, 1357; [b] Burger, A.; Standridge, R. T.; Ariens, E. J. J. Med. Chem. **1963**, 6, 221.

⁸⁹ [a] Khoukhi, M.; Vaultier, M.; Benalil, A.; Carboni, B. Synthesis 1996, 483.

⁹⁰ Kaiser, C.; Weinstock, J. Org. Synthesis **1988**, 6, 910.

Com base nos precedentes descritos acima, decidimos aplicar esta metodologia na nossa proposta de síntese para a obtenção da amina (\pm)-**126** como produto final do rearranjo de Curtius a partir do ácido carboxílico (\pm)-**107**.

Iniciou-se a seqüência reacional pela transformação do ácido (\pm)-**107** em seu correspondente acil carbonato (\pm)-**136**, a reação foi acompanhada por CCD, e após sua formação adicionou-se uma solução de azida de sódio (NaN₃ em H₂O) à reação, o que levou à obtenção da acilazida (\pm)-**137**. A formação de (\pm)-**137** foi confirmada por espectroscopia de IV onde se observou a banda em 2137 cm⁻¹ correspondendo a acilazida (Figura 32).



Figura 32. Espectro de IV (filme) da acilazida (±)-137.

Na etapa seguinte, submeteu-se a acilazida (±)-137 sob condições de refluxo com tolueno para ocorrer o rearranjo térmico e a formação do correspondente isocianato (±)-138, cuja formação foi confirmada por espectroscopia de IV onde se observou a banda em 2255 cm⁻¹ referente ao isocianato (N=C=O) (Figura 33).



Figura 33. Espectro de IV (filme) da acilazida (±)-138.

Com o isocianato (\pm)-**138**, efetuou-se sua hidrólise básica empregando uma solução de NaOH 1,5 mol/L e aquecimento a 70°C, após 4 h de reação ocorreu a formação da amina (\pm)-**126** em um rendimento global de 62% para as quatro etapas (Esquema 59).



Reagentes e condições: i) acetona, Et₃N, ClCO₂Et, 0°C, 40 min.; ii) NaN₃, 0°C., 1 h; iii) tolueno, refluxo, 2 h; iv) THF, NaOH 1,5 mol/L, 0°C \rightarrow 70°C, 4 h, (62% para as quatro etapas).

Esquema 59 Rearranjo de Curtius modificado: Obtenção da amina (±)-126.
A caracterização do composto (\pm)-**126** foi efetuada através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Na análise do espectro de IV observou-se o desaparecimento das bandas em 2255 e 1720 cm⁻¹ correspondente ao isocianato (\pm)-**138** e o aparecimento da banda em 1474 cm⁻¹ correspondente a ligação carbono – nitrogênio (Figura 34).



Figura 34. Espectro de IV (filme) da amina (±)-126.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação da amina (±)-**126**, pelo aparecimento do sinal alargado em δ 2,76 ppm correspondente aos hidrogênios da amina primária (N*H*₂) e no espectro de RMN de ¹³C pelo desaparecimento do sinal em δ 176,42 ppm referente ao carbono quaternário do ácido carboxílico.

3.4.2.2. Reação de N-aquilação: Obtenção do intermediário (±)-127

Tendo-se obtido a amina (\pm)-**126**, esta foi submetida às condições reacionais necessárias para a reação de *N*-alquilação.

Para tanto, utilizamos como base Na_2CO_3 e excesso do agente alquilante 2-iodoetil-4-triisopropilsilaniloxi-benzeno (**123**), previamente preparado. Após 24 horas sob refluxo e agitação vigorosa o intermediário (±)-**127** foi obtido em 75% de rendimento (Esquema 60).



Reagentes e Condições: i) CH₃CN, Na₂CO₃, composto 123, refluxo, 24 h, 75%.
Esquema 60. Reação de *N*-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-127.

O produto (±)-127 foi caracterizado através de espectroscopia de IV onde se observou o aparecimento da banda intensa em 3491 cm⁻¹ correspondente ao estiramento (N-H), característico de aminas secundárias.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do composto (±)-**127** pelo aparecimento do multipleto entre δ 1,12-1,24 ppm, integrando para 21 hidrogênios que corresponde ao grupo de proteção TIPS da hidroxila fenólica. Em δ 2,87 ppm e 4,25 ppm observou-se o aparecimento de dois tripletos com constantes de acoplamento ³*J*= 7,70 Hz, que correspondem respectivamente aos hidrogênios β e α ao nitrogênio do fragmento arila. Observou-se também o aparecimento de dois dubletos, em δ 6,80 ppm e 7,06 ppm com constantes de acoplamento ³*J*= 8,4 Hz que correspondem aos quatro hidrogênios do sistema aromático. No espectro de RMN de ¹³C comprovou-se a formação do composto (±)-**127** pelo aparecimento dos sinais em δ 34,65 ppm e 46,88 ppm correspondentes aos carbonos β e α ao átomo de nitrogênio e também todos os demais sinais de carbonos que evidenciam a incorporação do fragmento **123**.

3.4.2.3. Reação de obtenção do intermediário (±)-128

Obtida a amina *N*-alquilada (\pm) -**127** efetuou-se a reação seguinte utilizando cloroformiato de metila e trietilamina como base para neutralizar o meio reacional. Sob estas condições o intermediário (\pm) -**128** foi obtido em 80% de rendimento, após 40 minutos de reação (Esquema 61).



Reagentes e Condições: i) acetona, Et₃N, ClCO₂Me, 0°C, 40 min., 80%. Esquema 61. Obtenção do intermediário (±)-128.

O intermediário (\pm)-**128** foi caracterizado através de espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Na análise do espectro de IV observou-se o aparecimento da banda em 1704 cm⁻¹ correspondendo ao estiramento (*C*=*O*) do carbamato (Figura 35).



Figura 35. Espectro de IV (filme) do carbamato (±)-128.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do intermediário (\pm)-**128** pelo aparecimento do singleto em δ 3,40 ppm integrando para três hidrogênios que correspondem aos hidrogênios metílicos do grupamento metóxi (OC*H*₃).

No espectro de RMN de ¹³C comprovou-se a formação do intermediário (\pm)-**128** pelo aparecimento dos sinais em δ 52,00 ppm, correspondente ao carbono metílico (OCH₃) e ao sinal em δ 147,17 ppm referente ao carbamato.

3.4.2.4. Reação de Ciclização: Obtenção do intermediário (±)-122

Tendo-se obtido o intermediário (\pm)-**128**, com o substituinte arila incorporado a sua estrutura, a etapa seguinte consiste na reação de ciclização intramolecular.

Para tanto, promoveu-se a troca halogênio-metal mediante o emprego de *terc*-butil lítio à -78°C, a fim de que a espécie aril lítio gerada *in situ* efetuasse a reação de ciclização intramolecular, levando à formação do intermediário (±)-**122** (Esquema 62).



Reagentes e Condições: i) THF, 3,0 eq. *t*-BuLi, -78°C, 1 h, 52%. **Esquema 62.** Reação de ciclização intramolecular: Obtenção do intermediário (±)-**122**.

O intermediário (±)-**122** foi caracterizado por espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Na análise do espectro de IV observou-se o desaparecimento da banda de em 1702 cm⁻¹ do metóxi-carbamato e o aparecimento das bandas de absorção em 1654 cm⁻¹ e 1610 cm⁻¹ referentes ao estiramento característico de (*C*=*O*) de lactamas (Figura 36).



Figura 36. Espectro de IV (filme) do intermediário (±)-122.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do intermediário (\pm)-**122** pelo desaparecimento do singleto em δ 3,40 ppm, referente ao grupamento metóxi. Os demais sinais no espectro de RMN de ¹H são de difícil visualização pela baixa intensidade devido à presença dos grupos de proteção das hidroxilas. Na etapa seguinte com a retirada dos grupos de proteção será possível uma melhor identificação dos sinais.

No espectro de RMN de ¹³C comprovou-se a formação do intermediário (±)-**122** pelo desaparecimento dos sinais em δ 52,00 ppm do carbono metílico e δ 147,17 ppm da carbonila do éster e o aparecimento do sinal em δ 163,03 ppm referente ao carbono carbonílico da lactama.

3.4.2.5. Clivagem dos éteres de silício do intermediário (±)-122: Obtenção do Intermediário (±)-40

Efetuamos a clivagem dos éteres de silício do intermediário (\pm)-**122** para melhor caracterizá-lo. Para tanto, efetuou-se a reação com fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) e THF obtendo-se a 3,4-diidroisoquinolinona *N*-alquilada (\pm)-**40** após 1 hora de reação em 75% de rendimento (Esquema 63).



Reagentes e Condições: i) TBAF, THF, t.a., 1 h, 75%.**Esquema 62.** Obtenção do intermediário (±)-40.

A 3,4-diidroisoquinolinona *N*-alquilada (\pm)-**40** foi caracterizada por espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. Na análise do espectro de IV observou-se o aparecimento da banda de absorção intensa em 3443 cm⁻¹, correspondente ao estiramento (*O*-*H*) das hidroxilas livres e a permanência das bandas de absorção em 1632 e 1599 cm⁻¹.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do intermediário (±)-**40** pelo desaparecimento de todos os sinais de hidrogênios referente aos grupos de proteção (TBS,

TBDPS e TIPS) e o aparecimento dos sinais alargados em δ 3,40, 5,89 e 9,17 ppm que correspondem às hidroxilas: primária, benzílica e fenólica, respectivamente (Figura 37).



Figura 37. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6): Composto (±)-40.

O composto (\pm)-**40** apresentou-se como um sólido branco, polar, solúvel somente em DMSO e com a adição de D₂O verificou-se a troca dos hidrogênios das hidroxilas. Análise do espectro de RMN de ¹H (Figura 38) mostrou-se mais simples possibilitando a atribuição inequívoca dos sinais através de técnicas bidimencionais de COSY e HSQC.

No espectro de RMN ¹³C o sinal da carbonila foi confirmado em δ 161,88 ppm e está de acordo com dados de literatura para carbonilas de amidas cíclicas.



Figura 38. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6/D_2O): Composto (±)-40.

Através das transformações descritas, obteve-se o intermediário (\pm) -40 para a síntese do alcalóide (\pm) -Plicamina (10) a partir do aduto de Baylis-Hillman 90.

Desenvolvemos também um método alternativo e eficiente para a preparação de isoquinolinonas-3,4-disubstituidas *N*-alquiladas a partir de Adutos de Baylis-Hillman.

3.5. Obtenção do intermediário (±)-37

Tendo-se obtido o intermediário (\pm) -40 as etapas seguintes para a síntese formal do alcalóide (\pm) -Plicamina (10) consistiriam em: - Proteção seletiva das hidroxilas, fenólica e primária, do intermediário (\pm) -40; - Oxidação da hidroxila benzílica; - Preparação do sistema espiro; - Desproteção da hidroxila primária e oxidação para obtenção da amida (Esquema 63).



Esquema 63. Análise retrossintética para obtenção do intermediário (±)-37.

3.5.1. Reações modelo visando a preparação do sistema espiro

Na literatura encontram-se descritas metodologias que permitem o acesso a um centro quaternário.^{30b} Estas metodologias basicamente estão divididas em quatro classes fundamentais de reações:

- Construções iônicas, que podem ser: reações de eletrófílos com carbonos terciários nucleofílicos ou reações de nucleófílos com carbonos terciários eletrofílicos;

- Reações de acoplamento oxidativo ou redutivo;
- Reações de rearranjos;
- Reações de cicloadição.

De acordo com a proposta sintética inicial (Esquema 8), optamos pela construção do centro quaternário a partir de um grupo carbonila (cetona).

Nesse aspecto, Martin e col.^{30a,91} desenvolveram interessantes metodologias para construção de centros quaternários a partir de centros carbonílicos, que foram aplicadas na síntese de diversos alcalóides.^{14b,92}

De um modo geral estas metodologias baseiam-se em reações iônicas de eletrófílos com carbonos terciários nucleofílicos, através do método de disubstituição geminal de um carbono carbonílico.

Esta estratégia envolve inicialmente a adição de um átomo de carbono a um composto carbonílico através de uma reação de olefinação do tipo Wittig-Horner, gerando um intermediário azadieno **141** (enolato ou enamina). Esse intermediário azadieno quando tratado com alquilítio gera *in situ* a espécie **142** (metaloenamina), que em seguida é interceptado com um eletrófilo apropriado, formando dessa maneira a segunda ligação C-C. Na última etapa, a ciclização do intermediário **144** em meio básico conduz ao anel espiro **145** (Esquema 64).



Esquema 64. Metodologia de formação de centros quarternários desenvolvida por Martin e col.

A seguir, iremos descrever a preparação dos reagentes e/ou intermediários utilizados para a execução desta metodologia. Cabe ressaltar que foi necessário sintetizamos todos os reagentes, pois não são disponíveis comercialmente. De acordo com o proposto no projeto de pesquisa, primeiramente efetuaremos as reações no composto carbonílico ciclohexanona, escolhido como modelo.

⁹¹ Martin, S. F.; Phillips, G. W.; Puckette, T. A.; Colapret, J. A. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 5866.

⁹² [a] Martin, S. F.; Puckette, T. A. *Tetrahedron Lett.* 1978, 44, 4229; [b] Martin, S. F.; Puckette, T. A.; Colapret, J. A. J. Org. Chem. 1979, 19, 3391; [c] Martin, S. F.; Davidsen, S. K. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 6431; [d] Martin, S. F.; Davidsen, S. K.; Puckette, T. A. J. Org. Chem. 1987, 52, 1962.

- Obtenção do reagente 2-metil-2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolana (143)

O reagente alquilante **143** foi preparado a partir da cetona α,β -insaturada **147**, mediante o emprego de cloreto de TMS para formação do correspondente éter de silício, seguido da adição nucleofílica 1,4 do brometo e posterior reação de cetalização com etilenoglicol. O composto **143** foi obtido em um rendimento de 65% e sua caracterização esta de acordo com os dados descritos na literatura⁹³ (Esquema 65).



Reagentes e Condições: i) Me₃SiCl, NaBr, CH₃CN;t.a., 5 min.; ii) etilenoglicol, t.a., 5 min 65%. **Esquema 65.** Obtenção da 2-metil-2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolana (**143**).

- Obtenção do Dietil-N-benzilidenoaminometilfosfonato (140)

O dietil-*N*-benzilidenoaminometilfosfonato (**140**) é uma fosforana modificada utilizada para homologação de aldeídos e cetonas via intermediário 2-azadieno.⁹⁴

Este reagente foi obtido a partir da *N*-bromometilftalimida (**148**) através da reação de Arbuzov com trietilfosfito. O tratamento da dietilftalimidometilfosfonato (**149**) com hidrazina forneceu quantitativamente o dietilaminometilfosfonato (**150**), que na última etapa reacional frente ao benzaldeído levou à formação da fosforana **140** (Esquema 66).



Reagentes e Condições: i) (EtO)₃P, 85-100°C,15 min., 91%; ii) EtOH, N₂H₄ 95%, 12 h t.a.→4 h refluxo; quantitativo; iii) benzeno, benzaldeído, 4 h t.a.→12 h refluxo, 96%.
Esquema 66. Obtenção do Dietil-N-benzilidenoaminometilfosfonato (140).

⁹³ Larson, L. G.; Klesse, R. J. Org. Chem. 1985, 50, 3927.

⁹⁴ [a] Davidsen, S. K.; Phillips, G. W.; Martin, S. F. Org. Synth. **1987**, 65, 119; [b] Ratcliffe, R. W.; Christensen, B. G. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 46, 4645.

- Obtenção do 2-azadieno (141)

O intermediário 2-azadieno **141** foi obtido mediante a reação de adição nucleofílica entre o enolato proveniente da fosforana **140** gerado com *n*-BuLi, e o composto carbonílico modelo **146** (ciclohexanona) (Esquema 67).

A obtenção deste intermediário consistiu na primeira etapa de reação para a formação do centro quaternário, onde ocorreu a formação da 1ª ligação C-C.



Reagentes e Condições: i) ⁿBuLi, THF, -78°C; 1 h; ii) ciclohexanona (**146**), 1 h -78°C→2 h refluxo, 89%. Esquema 67. Obtenção do 2-azadieno (**141**).

Todos os intermediários descritos acima foram isolados e caracterizados através de espectroscopia de IV e RMN de ¹H e RMN de ¹³C e seus dados comparados com a literatura mostraram excelente concordância.

Espiroanelação – Estudo Modelo: Obtenção da 4,4-disubstituída 2-ciclohexen 1-ona (145) via azadieno 141

Preparados os reagentes e certificados de sua qualidade, iniciamos os estudos visando à formação do centro quaternário.

A etapa consistiu no tratamento do 2-azadieno **141** com ^{*n*}BuLi para gerar *in situ* a metaloenamina **142**, esta espécie nucleofílica na presença de HMPA promoveria a reação de substituição frente ao reagente **143** previamente preparado, a reação subseqüente de hidrólise da imina levaria à formação do ceto-aldeído **144** (Esquema 68).



Reagentes e condições: i) "BuLi, THF, -78°C; ii) HMPA, **143**, -78°C→t.a., 1h; iii) H₃O⁺, t.a.. Esquema 68. Tentativa de obtenção da 4,4-disubstituída 2-ciclohexen-1-ona (**145**).

Efetuou-se esta etapa reacional diversas vezes, e em todas as tentativas não verificamos a formação do produto desejado **144**. Os produtos obtidos que observamos através da análise dos espectros do bruto reacional e também de frações purificadas foram os aldeídos correspondentes à reação de hidrólise da imina, ou seja, ciclohexanocarboxialdeído (**151**) e benzaldeído (**152**) (Esquema 69).



Esquema 69. Produtos observados durante a 2^{a} etapa reacional visando à formação do centro quaternário.

Os produtos formados nos levaram a concluir que não estava ocorrendo à formação da 2ª ligação C-C entre a metaloenamina **142** e o reagente alquilante **143**, e o meio ácido utilizado na seqüência reacional estavam promovendo a hidrólise da imina **141**.

Dessa forma, visualizamos duas possibilidades para não ocorrência desta reação: não formação da espécie metaloenamina **142** ou - problemas com o reagente alquilante **143**.

Em função destas possibilidades certificamos-nos da titulação do *n*-BuLi, e este não apresentava problema, tanto que na 1^a etapa (formação do 2-azadieno **141**) utilizamos o mesmo reagente;

Como alternativa variou-se a temperatura na etapa de formação da metaloenamina 142. Efetuou-se a reação em diferentes temperaturas: -78°C, 0°C e a temperatura ambiente, mas não se obteve resultados satisfatórios. Frente a estes resultados negativos, procuramos pesquisar na literatura outras metodologias para obtenção do centro quaternário.

- Espiroanelação – Estudo Modelo: Obtenção da 4,4-disubstituída-2ciclohexen-1-ona (145) via enamina 154

Em 1976, Kane^{31a,b} descreveu um método simples e eficiente para obtenção de centros quaternários.

Esta metodologia consiste na reação entre enaminas e sistemas α , β -insaturados (metil vinil cetona) mediante reações de adição do tipo Michael, seguido de hidrólise e condensação intramolecular *in situ*.

Nesta mesma época Martin e col.⁹⁵ também descreveram a utilização de enaminas para formação de centros quaternários, mas não encontramos relatos como maiores detalhes de seu trabalho experimental.

- Obtenção da Enamina 154

Método A:

Preparamos a enamina **156**, conforme procedimento descrito por Kane através da reação entre a piperidina (**153**) e o ciclohexanocarboxialdeído (**151**), mediante refluxo com remoção azeotrópica de água (Esquema 70). Também preparamos as enaminas derivadas da morfolina e da pirrolidina através do mesmo procedimento.



Reagentes e condições: i) tolueno, refluxo, 16 h, 75%. **Esquema 70.** Obtenção da enamina 154 – *Método A.*

Método B:

A correspondentes enaminas também foram obtidas através de reações de olefinação do tipo Wittig-Horner.⁹⁶ Estas foram preparadas a partir das suas respectivas fosforanas,⁹⁷ obtidas mediante o emprego da reação de Arbusov entre a amina, dietilfosfito e formaldeído (Esquema 71).



Reagentes e condições: i) dietilfosfito, CH₂O, 85-100°C, 15 min., 60%; ii) LDA, THF, 0°C, 1 h, após ciclohexanona, t.a., 1 h; iii) NaH, 70%.

Esquema 71. Obtenção da enamina 154 – Método B.

⁹⁵ [a] Martin, S. F. J. Org. Chem. **1974**, 18, 2814; [b] Martin, S. F. J. Org. Chem. **1976**, 20, 3337; [c] Martin, S.F.; Chou, Ta-S.; Payne, C. W. J. Org. Chem. **1977**, 42, 2520.

⁹⁶ Broekhof, N. L. J. M.; Jonkers, F. L.; Gen, A. Tetrahedron Lett. 1979, 26, 2433.

⁹⁷ Fields, E. K. J. Am. Chem. Soc. 1952, 74, 1528.

Para o nosso caso, o segundo método de preparação é mais adequado, pois o sistema em questão que iremos efetuar a formação do centro quaternário é uma cetona e precisamos a homologação de um átomo de carbono.

- Espiroanelação – Estudo Modelo: Obtenção da 4,4-disubstituída-2ciclohexen-1-ona (145)

Tendo-se obtido a enamina **154**, efetuou-se a reação de adição do tipo Michael com o sistema α,β -insaturado (metil-vinil cetona). A subseqüente reação de hidrólise da imina intermediária formada, foi seguida da reação de condensação aldólica intramolecular. A posterior desidratação em meio básico, resultou na formação da 4,4-disubstituída-2-ciclohexen-1-ona (**145**) em 55% de rendimento (Esquema 72).



Esquema 72. Obtenção da 4,4-Disubstituída-2-ciclohexen-1-ona (145).

O mecanismo proposto para a reação consiste no ataque nucleofílico da enamina ao sistema α,β -insaturado em uma reação de adição tipo Michael, levando à formação da imina. A imina em condições de catálise ácida gera o composto ceto-aldeído **144**, o qual, após reação de condensação seguida de eliminação leva à formação da cetona α,β -insaturada **145** (Esquema 73).



Esquema 73. Mecanismo proposto para formação do anel espiro.

O composto **145** foi caracterizado através de espectroscopia de IV e RMN de ¹H e ¹³C. Na análise do espectro de IV observou-se o aparecimento da banda intensa em 1680 cm⁻¹, correspondente ao estiramento (C=O) de cetonas α,β -insaturadas.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do composto **145** pelo desaparecimento do singleto em δ 5,30 ppm, correspondente ao hidrogênio da enamina **154** e pelo aparecimento dos dois dupletos correspondentes aos hidrogênios α (δ 5,85 ppm) e β (6,81 ppm) à carbonila, ambos com constantes de acoplamento da ordem de ³*J*= 10 Hz (Figura 39).

No espectro de RMN de ¹³C comprovou-se a formação do composto **145** pelos sinais em δ 35,39 ppm correspondente ao carbono quaternário; δ 127,19 ppm e δ 159,01 ppm correspondentes aos carbonos α e β carbonila, respectivamente e o sinal em δ 200 ppm correspondente ao carbono carbonílico.



Figura 39. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto 145.

3.5.2. Reações de proteção seletiva no intermediário (±)-40

Tendo-se obtido o intermediário (\pm) -40 após a reação de clivagem total dos éteres de silício do intermediário (\pm) -122 esbarramos no problema da baixa solubilidade deste intermediário sintético, mesmo assim, tentamos efetuar algumas reações para proteção seletiva da hidroxila fenólica e primária (Esquema 74). Os resultados encontram-se descritos na Tabela 8.



Esquema 74. Tentativa de proteção seletiva do intermediário (\pm) -40.

Entrada	Condições reacionais	Produto Obtido	
1	TBSCI/Et ₃ N/DMAP/CH ₂ Cl ₂ , t.a., 24 h	[a]	
2	TBSCl/imidazol/DMF, t.a., 48 h	[a]	
3	TBDPSCI/Et ₃ N/DMAP/CH ₂ Cl ₂ , t.a., 48 h	[a]	
4	TBDPSCl/imidazol/DMF, t.a., 24 h	_[a]	
5	TBDPSCl/imidazol/DMSO, t.a., 24 h	[a]	

Tabela 8. Condições reacionais testadas na proteção seletiva do intermediário (±)-40.

-^[a] ocorreu recuperação do material de partida.

Não tivemos sucesso frente às condições reacionais empregadas. Em todas as tentativas recuperávamos o material de partida. Atribuímos esse insucesso a visível insolubilidade do composto (\pm)-40 nos solventes empregados, bem como em outros solventes, tais como: CH₃Cl, acetona, THF, éter etílico, acetato de etila e metanol. O composto (\pm)-40 mostrou-se solúvel somente em DMSO.

Tínhamos alguns problemas para contornar nesta estratégia sintética:

1°) A insolubilidade deste intermediário avançado;

2°) A grande perda de massa devido à necessidade de clivagem total dos éteres de silício (58,8% da massa da molécula);

Frente a esses resultados negativos, como alternativa para o desenvolvimento do trabalho efetuamos a troca do grupo de proteção da hidroxila fenólica. No intuito de resolver o problema da insolubilidade da molécula, optamos por utilizar um éter metílico nesta posição. Dessa forma teríamos uma menor perda de massa quando tivéssemos a necessidade de clivagem nesta posição.

3.5.3. Obtenção do intermediário (±)-165

Iniciamos a preparação do fragmento **160** a partir do ácido 4-hidroxi-fenil-acético (**117**) mediante reações de esterificação, posterior proteção da hidroxila fenólica, na forma de seu éter metílico⁹⁸ e redução do éster ao respectivo álcool **159**. O álcool **159** foi submetido à reação com trifenilfosfina e tetrabrometo de carbono, levando à formação do correspondente brometo **160**.

O fragmento **160** foi obtido em uma seqüência de quatro etapas com rendimento global de 86% (Esquema 75).



Reagentes e condições: i) EtOH, benzeno, *p*-TsOH (cat.), refluxo, 16 h, quantitativo; ii) MeI, acetona, Et₃N, 60°C, 8 h, 95%; iii) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 1 h, 90%; iv) Ph₃P, CBr₄, CH₃CN, 2,6-lutidina, 15 min., quantitativo.

Esquema 75. Síntese do fragmento 2-bromoetil-(4-metoxi)-benzeno (160).

⁹⁸ Mirrington, R. N.; Feutrill, G. I. Org. Synth., Coll. Vol. VI 1988, 287.

Tendo-se preparado o fragmento **160**, este foi submetido às condições reacionais necessárias para a reação de *N*-alquilação frente à amina (\pm)-**126** (Esquema 76).



Reagentes e Condições: i) CH₃CN, Na₂CO₃, composto 160, refluxo, 24 h, 85%.
Esquema 76. Reação de *N*-alquilação: Obtenção do intermediário (±)-161.

Posteriormente, repetimos a seqüência das reações e obtivemos à isoquinolinona-3,4-disubstituidas *N*-alquilada (\pm)-**165**, em 21% de rendimento global a partir do intermediário (\pm)-**161** (Esquema 77).



Reagentes e condições: i) acetona, Et₃N, ClCO₂Me, 0°C, 40 min., 90%; ii) THF, 3,0 eq. *t*-BuLi, - 78°C, 1 h, 30%; iii) Tabela 9; iv) TBAF, THF, t.a., 1 h, 75%.

Esquema 77. Obtenção da diidroisoquinolinona *N*-alquilada (±)-165.

O intermediário (\pm)-**165** foi caracterizado por espectroscopia de IV, onde observouse o aparecimento da banda de absorção intensa em 3418 cm⁻¹, correspondente ao estiramento (*O*-*H*) das hidroxilas.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do intermediário (±)-**165** pelo desaparecimento de todos dos sinais de hidrogênios referentes aos grupos de proteção (TBS

e TBDPS) e pela presença do singleto em δ 3,80 ppm característico do grupo metoxila (Figura 40).

No espectro de ¹³C comprovou-se a formação do composto (±)-**165** pelo aparecimento do sinal em δ 55,4 ppm que corresponde ao carbono da metoxila e o sinal em δ 169,45 ppm o referente ao carbono carbonílico da lactama.



Figura 40. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-165.

O intermediário (\pm)-**165** apresentou-se como um sólido amarelo, solúvel em CHCl₃, CH₂Cl₂, MeOH, possibilitando desta maneira contornarmos o problema da insolubilidade neste intermediário avançado da síntese do alcalóide (\pm)-Plicamina (**10**).

O aspecto negativo desta alteração efetuada foi o baixo rendimento obtido na etapa de ciclização intramolecular (30%). Até o presente momento tivemos a possibilidade de efetuar esta seqüência reacional apenas por duas vezes e em escala muito reduzida.

Conforme demonstrado no Esquema 77, na terceira etapa reacional efetuamos tentativas de clivagem seletiva da hidroxila benzílica frente ao TBDPS, grupo de proteção da hidroxila primária. Para tanto, primeiramente nestes testes utilizamos as 3,4-diidroisoquinolinonas diprotegidas (\pm)-108, (\pm)-109 e (\pm)-110 (Esquema 78).

Os resultados obtidos (Tabela 9) nos surpreenderam, pois de acordo com a literatura⁴⁶ esperávamos que ocorresse a clivagem seletiva do grupo TIPS frente ao grupo TBDPS (composto (\pm)-**109**), nas condições que empregam HF/piridina, ácido acético ou HCl 3 mol/L (Tabela 9 - entradas 1, 2, 6 e 9) e o que verificou-se foi o contrário. Quando se empregou HF/piridina a temperatura ambiente (entrada 1) ocorreu a clivagem do grupo TBDPS frente ao grupo TIPS, levando à formação do produto (\pm)-**168**.

Quando utilizamos o grupo TBS como protetor da hidroxila benzílica obteve-se o produto desejado (\pm)-167 (entrada 8), mas os rendimentos foram insatisfatórios.

Quando testamos ácido *p*-toluenosulfônico em benzeno para a clivagem seletiva do grupo TBS frente ao grupo TBDPS (entrada 5), obtivemos a formação do produto (\pm) -**83** que corresponde ao produto de eliminação da hidroxila da posição benzílica.

Obtivemos sucesso na clivagem seletiva apenas quando utilizamos o grupo TIPS na posição benzílica e grupo PMB na hidroxila primária (entrada 4), nas condições em que emprega-se TBAF em THF, após 1 hora de reação obteve-se o produto (\pm)-**166** em 76% de rendimento.



Esquema 78. Produtos obtidos nas tentativas de clivagem seletiva dos intermediários (±)-108, 109, 110.

Entrada	Substrato	Condições empregadas	Produto	Rendimento
1	(±)- 109	HF/Piridina/THF/t.a., 18 h	(±)- 168	45%
2	(±)- 109	HF/Piridina/THF/refluxo, 18 h	_[a]	-
3	(±)-110, (±)-109	TBAF/THF/0°C, 1 h	(±)- 41	75%
4	(±)- 108	TBAF/THF/0°C, 1 h	(±)- 166	76%
5	(±)- 110	<i>p</i> -TsOH/benzeno/50°C, 4 h	(±)- 83	70%
6	(±)- 109	HCl 3 mol/L/t.a., 16 h	_[a]	-
7	(±)-110, (±)-109	HCl 6 mol/L /t.a., 2 h	(±)- 41	52%
8	(±)- 110	HCl 3 mol/L /t.a., 4 h	(±)- 167	20%
9	(±)- 109	AcOH/t.a.,4 h	_[b]	-

Tabela 9. Condições testadas para clivagem seletiva da hidroxila benzílica dos intermediários (±)-108, 109, 110.

-^[a] ocorreu degradação do material de partida.

-^[b] ocorreu recuperação do material de partida.

Frente aos resultados obtidos e tendo a necessidade de dar seqüência à síntese proposta, decidimos efetuar a clivagem total dos éteres de silício do intermediário (\pm)-163 e protegê-lo novamente com cloreto de TBDPS e dessa forma obter o produto com a hidroxila primária protegida (\pm)-164 (Esquema 79).



Reagentes e condições: i) TBDPSCI, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 24 h, 80%. Esquema 79. Obtenção do intermediário (±)-164.

O intermediário (±)-**164** foi caracterizado por espectroscopia de IV, RMN de ¹H e RMN de ¹³C. No espectro de IV observou-se com menor intensidade a banda de absorção em 3336 cm⁻¹ que correspondente ao estiramento (*O*-*H*) da hidroxila livre e as bandas de

absorção em 1650 e 1602 cm⁻¹ referentes ao estiramento característico de (C=O) de amidas cíclicas.

No espectro de RMN de ¹H comprovou-se a formação do intermediário (±)-**164** pela observação do singleto em δ 1,02 ppm integrando para 9 hidrogênios que corresponde aos grupamentos metílicos do grupo de proteção TBDPS e pela presença dos sinais dos hidrogênios aromáticos (Figura 41).

No espectro de ¹³C comprovou-se a formação do composto (\pm)-**164** pelo aparecimento dos sinais em δ 19,3 ppm e δ 23,5 ppm que correspondem aos carbonos do grupo *terc*-butila.



Figura 41. Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-164.

Fazendo uma análise paralela do trabalho por nós desenvolvido, até está etapa, com a primeira síntese descrita do alcalóide (+)-Plicamina $(10)^{24}$, podemos evidenciar que são estratégias completamente distintas e empregam metodologias muito diferenciadas.

Neste trabalho visualizamos primeiro a construção do núcleo isoquinolínico de 6 membros (esqueleto inferior do alcalóide) e após, a reação de ciclização, para obtenção do sistema espiro. Já na abordagem descrita por Ley e col. previu-se primeiro a construção do sistema espiro e do núcleo de 5 membros (esqueleto superior do alcalóide) (Esquema 80).



Esquema 80. Paralelo das propostas de síntese para o alcalóide (±)-Plicamina (10).

Podemos visualizar no esquema acima, que com a obtenção do intermediário (±)-37 teríamos a síntese de um intermediário avançado do alcalóide (±)-Plicamina (10), pois a partir deste, as reações a serem efetuadas de adição conjugada da amida sobre a cetona α , β insaturada, redução da carbonila e *O*-alquilação do intermediário (±)-39, consistiriam basicamente nas transformações já descritas por Ley e col., com o diferencial de não estarmos trabalhando em fase sólida.

- Tendo obtido o intermediário (\pm)-164, estamos a quatro etapas da síntese do intermediário avançado (\pm)-37 do alcalóide (\pm)-Plicamina (10), restando as seguintes transformações: oxidação da posição benzílica, construção do centro quaternário, desproteção e oxidação da hidroxila primária e transformação deste na respectiva metil-amida (Esquema 81);



Esquema 81. Proposta para obtenção do Intermediário (±)-37.

4. Conclusões e Perspectivas

Avaliando os resultados descritos e discutidos nesse trabalho podemos concluir que:

- O uso do aduto de Baylis-Hillman **38** proposto como material de partida de acordo com a primeira análise retrossintética (Esquema 8), não se mostrou eficiente para alcançarmos o intermediário (±)-**41** (3,4-diidroisoquinolinona), a partir do intermediário carbamato via reação tipo Bischler-Napieralski. Mas, em contrapartida, o aduto de Baylis-Hillman **38** mostrou-se eficiente para obtenção de oxazolidinonas e isoquinolinóis não previstas neste trabalho;

- A alternativa proposta de trocar o aduto 38 por seu derivado bromado (aduto de Baylis-Hillman 90) e obter a 3,4-diidroisoquinolinona (±)-41 através de uma reação de ciclização intramolecular promovida pela troca bromo-lítio em um intermediário isocianato, mostrou-se um método alternativo, eficiente e simples para preparação de isoquinolinonas-3,4-disubstituidas;

 Através dos estudos da reação de hidroboração nos éteres de silício bis-alílicos obtidos a partir de adutos de Baylis-Hillman, pode-se concluir que, fatores estéreos relativos à borana empregada e aos grupos de proteção contidos nas hidroxilas influenciam na seleção facial;

- A estereoquímica relativa dos diastereoisômeros formados nas reações de hidroboração foram determinadas após a conversão destes em seus respectivos sistemas cíclicos. A realização de estudos através de técnicas de RMN de ¹H e nOe permitiu inferir que o diastereoisômero *syn* é o produto majoritário obtido nas reações de hidroboração frente a 9-BBN;

- Através dos estudos de hidroboração pode-se evidenciar que este método de preparação de isoquinolinonas-3,4-disubstituidas, a partir de adutos de Baylis-Hillman

permite a obtenção seletiva do produto com um bom controle da estereoquímica relativa dos centros estereogênicos, desta forma, o uso de adutos de Baylis-Hillman quirais permitiriam a obtenção de isoquinolinonas-3,4-disubstituidas enantiomericamente puras;

- A obtenção do intermediário (\pm) -40 não foi possível através da reação de *N*alquilação do intermediário (\pm) -41, mediante uso de metodologias clássicas descritas na literatura como visualizamos inicialmente;

- A alternativa proposta para contornar o problema da *N*-alquilação do intermediário (\pm) -**40** mediante uma inversão da seqüência sintética foi efetuada com êxito e, através da *N*-alquilação de uma amina intermediária obtida ao final da reação de Curtius, chegamos ao intermediário (\pm) -**40**. Dessa forma, desenvolvemos um método de preparação de isoquinolinonas-3,4-disubstituidas *N*-alquiladas a partir de Adutos de Baylis-Hillman;

 Efetuamos todos os estudos e reações modelo necessárias à formação do centro quaternário presente no intermediário (±)-37.

A metodologia desenvolvida por Martin e col.^{30a,91} inicialmente proposta para ser aplicada neste trabalho não se mostrou eficiente. Contornamos este problema aplicando a metodologia descrita por Kane e col.^{31a,b} e conseguimos com sucesso obter o anel espiro com bons rendimentos no substrato modelo, como perspectiva futura cabe aplicar esta metodologia no substrato em questão;

- Encontramos diversos problemas com relação aos grupos de proteção das hidroxilas: incompatibilidade com condições reacionais, clivagens seletivas, proteções seletivas, esses fatos fizeram com que repetíssemos diversas etapas reacionais gerando um atraso no trabalho;

- Embora até o presente momento não tenha sido possível concluirmos a síntese do alcalóide (±)-Plicamina (10), devido aos problemas encontrados em nossa rota sintética, as alternativas que foram propostas e apresentadas tiveram êxito e terão continuidade em nosso grupo de pesquisa;

Neste trabalho chegamos à obtenção da isoquinolinona-3,4-disubstituida N-alquilada (±)-164, um intermediário avançado e importante para a síntese do alcalóide (±)-Plicamina (10);

- Como perspectiva de conclusão do trabalho visando à síntese do intermediário avançado (\pm)-**37** do alcalóide (\pm)-Plicamina (**10**), deve-se efetuar as seguintes etapas: - reação de oxidação da posição benzílica do intermediário (\pm)-**164**; - construção do centro quaternário e obtenção do intermediário (\pm)-**170** (conforme metodologia previamente testada); - desproteção da hidroxila primária, oxidação ao correspondente ácido carboxílico e transformação deste na respectiva metil-amida (Esquema 81);

 - A relação estrutura-atividade dos intermediários sintéticos obtidos deverá também ser alvo de um estudo do nosso grupo de pesquisa com a colaboração o Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da Unicamp.

5. Parte Experimental

5.1. Considerações Gerais

As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera inerte 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 redestilados sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. O diclorometano, a trietilamina e a acetonitrila foram destilados sob hidreto de cálcio imediatamente antes do uso. A *N*,*N*-Dimetilformamida (DMF) foi seca por tratamento com hidreto de cálcio sob aquecimento por 14 h e após destilação sob pressão reduzida, foi armazenada sob atmosfera de argônio e peneira molecular 4 Å ativada. O tolueno foi refluxado sob sódio/benzofenona por 3 h, destilado e armazenado sob argônio em peneira molecular 4 Å ativada. A acetona foi tratada com KMnO₄ sob refluxo por 5 h e após destilada. O metanol foi refluxado e destilado com magnésio metálico/iodo. Todos os tratamentos seguiram procedimentos descritos na literatura.⁹⁹

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 utilizando cromatografia gasosa.

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

As reações em ultra-som foram efetuadas em ultra-som de 81 W e 40 KHz.

Os espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C foram adquiridos em aparelhos Varian Gemini 300 operando a 300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C e Inova 500 operando a 500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo padrão interno tetrametilsilano, clorofórmio ou dimetilsulfóxido deuterado.

⁹⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2^a Ed., Pergamon Press, **1987**

Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: número de hidrogênios; multiplicidade (s, singleto; d, dubleto; dd, duplo dubleto; td, triplo dubleto; dd, duplo dubleto; t, tripleto; dt, duplo tripleto; q, quarteto; dq, duplo quarteto; q, nultipleto; 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⁻¹, utilizando-se cela de NaCl para filme ou pastilha de KBr.

Os espectros de massa foram obtidos em um aparelho CG/MS Shimatzu Class 5000. Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Autospec-Micromass-EBE-Alta Resolução.

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

A nomenclatura dos compostos foram fornecidas pelos programas ACD/Name 1.0 (<u>www.acdlabs.com</u>) e ChemDraw e não corresponde obrigatóriamente a nomenclatura oficial da IUPAC.

Página do Procedimento Experimental/Espectros Composto он о 119/187-194 OMe 38 **OTBS** CO₂Me 120/195-197 (±)-**44 OTBS** 121/198-200 Ъ (±)-**45** OTBS 122/201-203 OTIPS (±)-**46 OTBS** 123/204-206 OTIPS OH (±)-**47a/47b OTBS** 124/207-209 OTIPS Сно (±)-**48 OTBS** 125/210-212 OTIPS CO₂H (±)-**49**

5.2. Índice de Compostos Sintetizados
















5.3. Procedimentos Experimentais

5.3.1. 2-(*Benzo*[1,3]*dioxo*l-5-*i*l-*hidroxi-metil*)-*acrilato de metila*, *Aduto de Baylis-Hillman*, **38**



Em um balão de fundo redondo de 250 mL colocou-se 12 g (79,93 mmol) de piperonal, 5,83 g de DABCO (0,65 eq.; 51,96 mmol), 60 mL de metanol e 9,36 mL de acrilato de metila (1,3 eq.; 103,9 mmol). Colocou-se a mistura reacional

em banho de ultra-som por 96 h.

Após este período evaporaram-se os componentes voláteis. Diluiu-se a solução resultante em 100 mL de CH_2Cl_2 , lavou-se a fase orgânica com água destilada (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 50 mL). Secou-se sob Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente.

Obteve-se um óleo viscoso contendo a mistura do piperonal e do aduto de Baylis-Hillman em aproximadamente 1:1. Purificou-se por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 30%. Obteve-se como produto um sólido branco (10,34 g) em 55% de rendimento, correspondendo ao aduto de Baylis-Hillman **38**.

P.F.: 42°C

IV (filme): 3492, 3119, 1706, 1626, 1488, 1441, 1248 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 2,95 (1H, ddd, OH, ${}^{3}J_{OH-H}$ = 5,49 Hz, ${}^{5}J_{OH-Hb}$ = 1,19 Hz, ${}^{5}J_{OH-Ha}$ = 1,09 Hz); 3,73 (3H, s, CH₃); 5,48 (1H, dd, CH, ${}^{3}J_{H-OH}$ = 5,31 Hz, ${}^{3}J_{H-H}$ = 0,55 Hz); 5,86 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{5}J_{Hb-Ha}$ = 1,19 Hz, ${}^{5}J_{Hb-OH}$ = 1,19 Hz); 5,95 (2H, s, CH₂); 6,33 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J_{Ha-Hb}$ = 0,92 Hz, ${}^{2}J_{Ha-OH}$ = 0,92 Hz); 6,7-6,9 (3H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 51,99; 72,98; 101,09; 107,18; 108,14; 120,17; 125,90; 135,27; 141,90; 147,20; 147,75; 166,74.

EM (IE, 70eV) *m/z*: 236 (M⁺), 204, 176, 151, 149, 93, 65.

EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₁₂H₁₂O₅ [M]⁺: 236,06847; obs.: 236,06849[M]⁺.

5.3.2. 2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-metil]-acrilato de metila, (±)-44



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,50 g (2,12 mmol) do aduto de Baylis-Hillman **38**, 15 mL de diclorometano seco e 0,6 mL (2,0 eq.; 4,24 mmol) de

trietilamina seca. Adicionou-se a temperatura ambiente 0,52 mL (1,3 eq.; 2,75 mmol) de triflato de *terc*-butildimetilsilano e deixou-se sob agitação por 1 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 25 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 1 mL de trietilamina, lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e NaCl (2 x 50 mL), separou-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 2%. Obteve-se um óleo incolor (0,71g) em 96% de rendimento, correspondendo ao produto (±)-44.

IV (filme): 2954, 1723, 1631, 1488, 1443, 1247, 1079 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ -0,08 (3H, s, CH₃); 0,06 (3H, s, CH₃); 0,88 (9H, s, 3CH₃); 3,70 (3H, s, CH₃); 5,52 (1H, s, CH); 5,92 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,94 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,06 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,64 Hz, ${}^{4}J$ = 1,64 Hz); 6,23 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz, ${}^{4}J$ = 1,46 Hz); 6,70-6,85 (3H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -5,10; -4,87; 18,14; 25,73; 51,64; 72,38; 100,86; 107,39; 107,69; 120,60; 123,53; 136,65; 143,90; 146,74; 147,33; 166,34.

EM (IE, 70eV) *m/z*: 350 (M⁺), 293, 231, 187, 89.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₁₈H₂₆O₅Si [M]⁺: 350,1550; obs.: 350,1550[M]⁺.

5.3.3. 2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(terc-butil-dimetil-silaniloxi-metil]-2propen-1-ol, (±)-45



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,35 g (1 mmol) do aduto de Baylis-Hillman protegido (±)-44, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este

período sob atmosfera de argônio, adicionou-se 7,0 mL de diclorometano seco, resfriou-se a -78° C e adicionou-se lentamente a solução 2,4 mL (2,4 eq.; 2,4 mmol) de DIBAL-H 1,0 mol/L. Deixou-se sob agitação a -78° C por 2 h.

Após este período adicionou-se 2,2 mL de solução saturada de acetato de sódio, retirou-se o banho refrigerante e transferiu-se o conteúdo do balão para um béquer contendo 50 mL de éter etílico e 4,6 mL de solução saturada de NH₄Cl, deixou-se sob agitação por 1 h e até formação de um gel. Filtrou-se sob Celite® o gel formado lavando com porções de éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (0,318 g) em 98% de rendimento, correspondendo ao álcool (\pm)-45.

IV (filme): 3389, 2955, 2929, 1655, 1487, 1441, 1248, 1041 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,07 (3H, s, CH₃); 0,09 (3H, s, CH₃); 0,92 (9H, s, 3CH₃); 1,86 (1H, sl, OH); 3,85 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 13,55 Hz); 4,01 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 13,55 Hz); 5,05 (1H, s, CH); 5,11 (1H_b, s, CH₂); 5,15 (1H_a, s, CH₂); 5,85 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,86 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,70-6,80 (3H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -4,81; 0,24; 18,48; 26,03; 63,38; 77,33; 101,20; 106,90; 108,07; 112,04; 119,56; 136,91; 146,98; 147,83; 150,66.

EM (IE, 70eV) *m/z*: 322 (M⁺), 265, 173, 143, 75.

EMAR (IE, 70eV) *m/z*: calc. para C₁₇H₂₆O₄Si [M]⁺: 322,1600; obs.: 322,1622 [M]⁺.

5.3.4. 5-[1-terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-triisopropilsilaniloximetil-alil]benzo[1,3]dioxol, (±)-**46**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,68 g (2,12 mmol) do álcool (\pm)-45, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este período sob

atmosfera de argônio adicionou-se 15 mL de diclorometano seco e 0,6 mL (2,0 eq.; 4,24 mmol) de trietilamina seca. Adicionou-se a temperatura ambiente 0,74 mL (1,3 eq.; 2,75 mmol) de triflato de triisopropilsilano e deixou-se sob agitação por 1 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 25 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 1 mL de trietilamina, lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e NaCl (2 x 50 mL), separou-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro, Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 2%. Obteve-se um óleo incolor (0,93 g) em 92% de rendimento, correspondendo ao composto sililado (±)-**46**.

IV (filme): 2948, 2865, 1650, 1487, 1246, 1068, 881 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ -0,03 (3H, s, CH₃); 0,06 (3H, s, CH₃); 0,9-1,08 (30H, m, 9CH₃); 4,00 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 14,28 Hz); 4,17 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 14,28 Hz); 5,19 (1H, s, CH); 5,20 (1H_{*b*}, s, CH₂); 5,21 (1H_{*a*}, s, CH₂); 5,93 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46); 5,94 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,72-6,85 (3H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -5,02; -0,02; 11,95; 17,98; 18,25; 25,80; 62,64; 75,48; 100,80; 106,82; 107,58; 108,80; 119,47; 137,26; 146,46; 147,40; 151,03.

EM (IE, 70eV) *m/z*: 478 (M⁺), 435, 304, 265, 203, 173, 115, 73.

EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₂₆H₄₆O₄Si₂ [M]⁺: 478,2935; obs.: 478,2970[M]⁺.

5.3.5. *3-Benzo*[1,3]*dioxol-5-il-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-triisopropilsilaniloximetil-1-propanol,* (±)-**47a**/**47b**



Método com 9-BBN:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,20 g (0,42 mmol) do composto (\pm) -**46**, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1

h para remover de traços de umidade. Após este período sob atmosfera de argônio adicionou-se 4 mL de THF anidro, a solução resultante foi resfriada a 0°C e adicionou-se lentamente 6 mL (7 eq.; 3 mmol) de solução 0,5 mol/L de 9-BBN. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 16 h.

Após este período a mistura reacional foi resfriada a 0°C e adicionou-se lentamente 5,0 mL de solução de NaOH 3 mol/L seguidos de 5,0 mL de H_2O_2 30%. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos. Após este período adicionou-se 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃ e transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 50 mL de CH₂Cl₂, separou-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 10 mL), H₂O destilada (1 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (0,15 g) em 75% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereisômeros (±)-47a/47b.

Método com BH₃.SMe₂:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,20 g (0,42 mmol) do composto (\pm)-**46**, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera de argônio adicionou-se 4 mL de THF anidro, resfriou-se a 0°C e adicionou-se lentamente 1,0 mL (7 eq.;2,9 mmol) de borana dimetilsulfeto 2 mol/L (BH₃.SMe₂). Deixou-se sob agitação por 16 h.

Após este período resfriou-se a 0°C a mistura reacional e adicionou-se lentamente 5,0 mL de NaOH 3 mol/L seguidos de 5,0 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a esta temperatura

por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos. Após este período adicionou-se 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃ e transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 50 mL de CH₂Cl₂. Separou-se as fases, lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 10 mL), H₂O destilada (1 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (0,14 g) em 70% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereisômeros (±)-47a/47b.

IV (filme): 3407, 2927, 2864, 1487, 1246, 1059 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-47a: δ -0,17 (3H, s, CH₃); 0,07 (3H, s, CH₃); 1,01-1,10 (30H, m, 9CH₃); 1,78-1,88 (1H, m, CH); 3,64 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,07 Hz, ${}^{3}J$ = 6,22 Hz); 3,68 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,07 Hz, ${}^{3}J$ = 5,86 Hz); 3,76-3,90 (2H, m, CH₂); 4,90 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,86 Hz); 5,92 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,96 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,74-6,84 (3H, m, arom.). *Diastereoisômero minoritário* (±)-47b: δ -0,19 (3H, s, CH₃); 0,03 (3H, s, CH₃); 0,88-0,98 (30H, m, 9CH₃); 2,13-2,20 (1H, m, CH); 3,57 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,25 Hz, ${}^{3}J$ = 4,76 Hz); 3,60 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,25 Hz, ${}^{3}J$ = 4,03 Hz); 3,76-3,90 (2H, m,CH₂); 4,72 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 6,60 Hz); 5,94 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,95 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,74-6,84 (3H, m, arom.).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-47a: δ -5,14; -4,45; 12,00;
18,07; 18,10; 25,30; 50,98; 63,08; 63,81; 74,86; 100,86; 106,78; 107,67; 119,60; 137,48;
146,54; 147,41. *Diastereoisômero minoritário* (±)-47b: δ -5,14; -4,45; 11,94; 18,07; 18,01;
24,82; 50,35; 63,36; 64,09; 74,21; 100,86; 107,03; 107,67; 119,86; 136,28; 146,54; 147,41.

5.3.6. *3-Benzo*[1,3]*dioxol-5-il-3-(terc-buti-dimetil-silaniloxi)-2-triisopropil-silaniloximetil-propionaldeido*, (±)-**48**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,17 g (0,34 mmol) do álcool (\pm)-47, 68 mg de *N*-metil morfolina *N*-óxido (NMO) (1,5 eq.; 0,50

mmol), 11 mg de tetrapropilperrutenato de amônio (TPAP) (10 mmol%; 0,03 mmol) e 160 mg de peneira molecular 4Å (500 mg/mmol de substrato) previamente triturada e ativada. Adicionou-se a temperatura ambiente 4,0 mL de CH_2Cl_2 e agitou-se a mistura por 30 minutos.

Após este período transferiu-se o conteúdo do balão para uma coluna contendo aproximadamente 5,0 cm de sílica flash (230-400 mesh) e filtrou-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo incolor (0,14 g) em 85% de rendimento, correspondendo ao aldeído (±)-**48** utilizado na etapa seguinte sem necessidade de purificação adicional.

IV (filme): 3432, 2943, 2866, 1726, 1504, 1488, 1247 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,17 (3H, s, CH₃); 0,06 (3H, s, CH₃); 0,86-1,10 (30H, m, 9CH₃); 2,55 (1H, m, CH); 3,83 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,25 Hz, ${}^{3}J$ = 5,13 Hz); 3,87 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,25 Hz, ${}^{3}J$ = 5,13 Hz); 5,20 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 6,97 Hz); 5,98 (2H, m, CH₂); 6,74-6,84 (3H, m, arom.); 9,86 (1H, d, ${}^{3}J$ = 2,93 Hz).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,14; -4,31; 11,97; 17,70; 18,04; 25,80; 61,00; 62,71; 72,13; 100,98; 106,78; 107,82; 119,86; 136,36; 146,90; 147,60; 204,02.

EM (IE, 70eV) *m/z*: 494 (M⁺), 437, 265, 145, 73.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₂₆H₄₆O₅Si₂ [M]⁺ - *t*-butil: 437,2174; obs.: 437,2249 [M]⁺ - *t*-butil.

5.3.7. *Ácido 3-(benzo[1,3]dioxol-5-il-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2triisopropilsilaniloximetil-propanóico,* (±)-**49**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,26 g (0,52 mmol) do aldeído (\pm)-**48**, 4,3 mL de *t*-butanol e 1,35 mL de 2-metil-2-buteno (48,4 eq.; 25,42mmol). Resfriou-se a mistura reacional a

 0° C e adicionou-se lentamente uma solução de NaClO₂ (0,44 g; 9,2 eq.; 2,42 mmol) e NaH₂PO₄ (0,44 g; 6,9 eq.; 1,82 mmol) dissolvidos em 1,5 mL de água. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 5 h.

Após este período evaporou-se os componentes voláteis e o resíduo obtido dissolveu-se em 30 mL de água destilada, acidificou-se a solução com HCl 10% até pH = 3. Extraiu-se o ácido da fase aquosa com éter etílico (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 8%. Obteve-se um óleo amarelado (0,23 g) em 87% de rendimento, correspondendo ao ácido (\pm)-**49**.

IV (filme): 3448, 2933, 2864, 1704, 1490, 1248 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,15 (3H, s, CH₃); 0,08 (3H, s, CH₃); 0,87-1,10 (30H, m, 9CH₃); 2,86 (1H, m, CH); 3,73 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,25 Hz, ${}^{3}J$ = 5,13 Hz); 3,75 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,25 Hz, ${}^{3}J$ = 5,13 Hz); 5,02 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 6,6 Hz); 5,96 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,97 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,75-6,84 (3H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,25; -4,51; 11,94; 17,63; 17,98; 25,74; 57,32; 61,61; 72,70; 100,99; 106,70; 107,88; 119,86; 135,57; 147,09; 147,64; 173,91.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para $C_{26}H_{46}O_6Si_2$ [M]⁺ - *t*-butil: 453,2123; obs.: 453,2279 [M]⁺ - *t*-butil.

5.3.8. [2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1triisopropilsilaniloximetil-etil]-metoxicarboxamida, (±)-**50**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 100 mg (0,195 mmol) do ácido (\pm)-49, dissolveu-se em 1,9 mL acetona, resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 54 μ L de

trietilamina seca (2,0 eq.; 0,39 mmol) e 28 μ L de cloroformiato de etila (1,5 eq.; 0,29 mmol). Agitou-se a solução a 0°C por 45 minutos e verificou-se a formação do acil carbonato (±)-**51** por CCD (R_f = 0,6; hexano/acetato de etila 20%).

Após este período adicionou-se 57 μ L (19 mg; 1,5 eq.; 0,29 mmol) de uma solução de azida de sódio (1,0 g de NaN₃ dissolvidos em 3 mL de água destilada), agitou-se a temperatura ambiente até consumo do material de partida e observou-se a formação de uma

mancha mais apolar após 2 h de reação, que corresponde a acilazida (\pm)-**52** (R_f = 0,62; hexano/acetato de etila 20%). Diluiu-se a mistura reacional em CH₂Cl₂ e lavou-se com 5 mL água destilada seguidos de 5 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente.

Ao resíduo obtido adicionou-se 10 mL de tolueno anidro e deixou-se sob refluxo por 2 h sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda em 2136 cm⁻¹ no espectro de IV, correspondente a acilazida (\pm)-**52** e o aparecimento da banda em 2254 cm⁻¹, correspondente ao isocianato (\pm)-**53** confirmaram o término do rearranjo.

Após este período evaporou-se o solvente e ao resíduo adicionou-se metanol anidro, deixou-se sob refluxo por 12 h para formação do carbamato (\pm)-**54**. Após este período evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um óleo viscoso incolor (0,07 g) em 65% de rendimento (para as 4 etapas), correspondendo ao carbamato (\pm)-**54**.

IV (filme): 3450, 2947, 2866, 1731, 1251, 1101, 776 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,11 (3H, s, CH₃); 0,07 (3H, s, CH₃); 0,89-1,7 (30H, m, 9CH₃); 3,59-3,65 (6H, m, CH, CH₂, CH₃); 5,02 (1H, m, CH, NH); 5,95 (2H, s, CH₂); 6,74-6,80 (3H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,11; -4,49; 12,05; 17,76; 18,10; 25,92; 52,02; 59,24; 62,05; 71,37; 100,81; 106,70; 107,75; 119,33; 136,46; 146,57; 147,28; 156,50.

EM (IE, 70eV) *m/z*: 496 (M⁺), 364, 267, 265, 135, 73.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₂₇H₄₉NO₆Si₂ [M]⁺ - *t*-butil: 482,2389; obs.: 482,2491 [M]⁺ - *t*-butil.

5.3.9. *Tricloroacetimidato de p-metóxibenzil,* (70)



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 1,8 mL (14,49 mmol) de álcool *p*-metóxi benzílico, 20 mL de CH_2Cl_2 , 20 mL de solução aquosa de KOH 50% e 0,03 g (0,006 eq.; 0,088 mmol) de

hidrogenossulfato de tetra-*n*-butilamônio, resfriou-se a solução a -15° C e após 5 minutos adicionou-se lentamente 1,75 mL (1,2 eq.; 17,38 mmol) de tricloroacetonitrila.Agitou-se a - 15°C por 30 minutos e a temperatura ambiente por mais 30 minutos.

Após este período separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). Combinaram-se as fases orgânicas e secou-se com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente a 1/3 do volume inicial. Filtrou-se a solução resultante em Celite® e evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo viscoso (4,10 g) em rendimento quantitativo correspondendo ao tricloroacetimidato de *p*-metóxibenzila (**70**) utilizado na próxima etapa sem necessidade de purificação adicional.

IV (filme): 3339, 2957, 2837, 1614, 1515, 1302, 1249, 796, 648 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 3,81 (3H, s, CH₃); 5,27 (2H, s, CH₂); 6,91 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,80 Hz); 7,37 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,80 Hz); 8,36 (1H, sl, NH).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 55,25; 70,67; 113,89; 127,50; 129,68; 159,69; 162,62.



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,47 g (2,0 mmol) do aduto de Baylis-Hillman **38**, 4,5 mL de diclorometano seco, 0,85 g (1,5 eq.; 3,0 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila (**70**)

e 0,023 g (0,05 eq.; 0,10 mmol) de ácido canforsulfônico. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 18 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 25 mL de éter etílico. Lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente o sistema hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (0,67 g) em 93% de rendimento, correspondendo ao produto (\pm)-**71**.

IV (filme): 2952, 2901, 2840, 1721, 1612, 1513, 1486, 1441, 1247, 1068 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 3,68 (3H, s, CH₃); 3,80 (3H, s, CH₃); 4,37 (1H_a, d, CH₂, ²*J*= 11,45 Hz); 4,41 (1H_b, d, CH₂, ²*J*= 11,45 Hz); 5,22 (1H, s CH); 5,93 (1H_a, d, CH₂, ²*J*= 1,53 Hz); 5,94 (1H_b, d, CH₂, ²*J*= 1,53 Hz); 6,01 (1H_b, dd, CH₂, ²*J*= 1,53 Hz, ⁴*J*= 1,53 Hz); 6,32 (1H_a, dd, CH₂, ²*J*= 1,22 Hz, ⁴*J*= 1,22 Hz); 6,75-7,26 (7H, m, arom.). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 51,75; 55,23; 70,24; 77,83; 101,00; 107,90; 107,95; 113,70; 121,55; 124,87; 129,30; 130,12; 133,50; 141,20; 147,22; 147,68; 159,14; 166,25. **EM** (IE, 70eV) *m/z*: 356 (M⁺), 220, 160, 149, 137, 121, 102, 77. **EMAR** (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₂₀H₂₀O₆ [M]⁺: 356,1260; obs.: 356,1261 [M]⁺.

5.3.11. 2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-metoxi-benziloxi)-metil]-2-propen-1-ol, (±)-72



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,356 g (1 mmol) do aduto de Baylis-Hillman protegido (\pm)-**71**. Deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para remover tracos de umidade. Após este

período, sob atmosfera de argônio adicionou-se 7 mL de CH_2Cl_2 seco. Resfriou-se a solução resultante a $-78^{\circ}C$ e adicionou-se 2,4 mL (2,4 eq.; 2,4 mmol) de DIBAL-H 1,0 mol/L, deixou-se sob agitação a $-78^{\circ}C$ por 2 h.

Após este período adicionou-se 2,2 mL de solução saturada de acetato de sódio, retirou-se o banho refrigerante e transferiu-se o conteúdo do balão para um béquer contendo 50 mL de éter etílico e 4,6 mL de solução saturada de NH₄Cl, deixou-se sob agitação por 1 h até formação de um gel. O gel resultante filtrou-se em Celite® lavando com porções de éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (0,24 g) em 72% de rendimento, correspondendo ao produto reduzido (\pm) -**72**.

IV (filme): 3417, 2897, 2840, 1612, 1513, 1441, 1247, 1038 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 2,04 (1H, sl, OH); 3,80 (3H, s, CH₃); 4,01 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 12,83 Hz); 4,11 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 12,83 Hz); 4,38 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,53 Hz); 4,45 (1H_b, d, CH₂ ${}^{2}J$ = 11,53 Hz); 4,88 (1H, s, CH); 5,11 (1H_b, s, CH₂); 5,24 (1H_a, s, CH₂); 5,96 (2H, s, CH₂); 6,70-6,80 (3H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 55,24; 63,75; 70,07; 81,90; 101,03; 107,38; 107,97; 113,70; 113,83; 120,62; 129,36; 130,00; 133,74; 147,14; 147,85; 148,30; 159,24.

5.3.12. {2-[Benzo[1,3]dioxol-5-il-(4-metoxi-benziloxi)-metil]-aliloxi}-tercbutil-difenil-silano, (±)-73



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,328 g (1 mmol) do álcool (±)-72, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este

período sob atmosfera de argônio adicionou-se 6,0 mL de diclorometano seco, 0,003 g (0,024 eq.; 0,024 mmol) de *N*,*N*-dimetil-aminopiridina (DMAP), 0,20 mL (1,5 eq.; 1,5 mmol) de trietilamina seca e 0,4 mL (1,5 eq.; 1,5 mmol) de cloreto de *terc*-butildifenilsilano. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 16 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 25 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 1 mL de trietilamina. Lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), separou-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 2%. Obteve-se um óleo incolor (0,57 g), em rendimento quantitativo, correspondendo ao produto sililado (±)-**73**.

IV (filme): 3417, 2956, 2857, 1612, 1486, 1248, 1073 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,03 (9H, s, 3CH₃); 3,78 (3H, s,CH₃); 4,05 (1H_{*a*}, d, CH₂, ²*J*= 14,28 Hz); 4,13 (1H_{*b*}, d, CH₂, ²*J*= 14,28 Hz) 4,35 (2H, s, CH₂); 4,80 (1H, s, CH); 5,25 (1H_{*b*}, s, CH₂,); 5,43 (1H_{*a*}, s, CH₂); 5,92 (2H, s, CH₂); 6,70-7,64 (17H, m, arom.). ¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 19,22; 26,78; 55,22; 63,65; 69,83; 80,45; 100,88; 107,43; 107,79; 111,46; 113,69; 120,57; 127,60; 129,23; 129,58; 130,41; 133,50; 134,11; 135,47; 146,90; 147,64; 147,93; 159,06.

EM (IE, 70eV) *m/z*: 566 (M⁺), 200, 199, 121.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₃₅H₃₈O₅Si [M]⁺: 566,2489; obs.: 566,2475 [M]⁺.

5.3.13. *3-Benzo*[1,3]*dioxol-5-il-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3-(4-metoxi-benziloxi)-1-propanol,* (±)-**74a/74b**



Método com 9-BBN:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,20 g (0,35 mmol) do composto (\pm)-73, deixou-se o conjunto em bomba de alto

vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera de argônio adicionou-se 3,0 mL de THF anidro e resfriou-se a solução a 0°C, adicionou-se lentamente a solução 5,0 mL (7,0 eq.; 2,5 mmol) de 9-BBN 0,5 mol/L. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 16 h.

Após este período resfriou-se a mistura reacional a 0°C e adicionou-se lentamente 3,6 mL de NaOH 3 mol/L, seguidos de 3,6 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos.

Após este período adicionou-se 5,0 mL de solução saturada de NaHCO₃ e transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 50 mL de CH₂Cl₂ e separou-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (0,138 g) em 67% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereoisômeros (±)-**74a/74b**.

IV (filme): 3433, 2930, 2856, 1486, 1245, 1112, 1037, 702 cm⁻¹.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-74a: δ 1,03 (9H, s, 3CH₃); 1,96 (1H, m, CH); 3,43 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,37 Hz, ${}^{3}J$ = 5,31 Hz); 3,57 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,43 Hz, ${}^{3}J$ = 4,21 Hz); 3,81 (3H, s, CH₃); 3,85-4,10 (2H, m, CH₂); 4,14 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,00 Hz); 4,40 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,35 Hz); 4,53 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,42 Hz); 6,81 (2H, sl, CH₂); 7,06-7,70 (17H, m, arom.). *Diastereoisômero minoritário* (±)-74b: δ 1,07 (9H, s, 3CH₃); 2,08 (1H, m, CH); 3,50 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,47 Hz, ${}^{3}J$ = 5,49 Hz); 3,64 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,47 Hz, ${}^{3}J$ = 4,21 Hz); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,85-4,10 (2H, m, CH₂); 4,11 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,35 Hz); 4,33 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,35 Hz); 4,49 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,42 Hz); 6,80 (2H, s, CH₂); 7,06-7,70 (17H, m, arom.).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-74a: δ 19,17; 26,89; 49,72;
55,25; 63,10; 63,93; 70,20; 81,48; 101,02; 107,25; 107,90; 113,89; 121,14; 127,67; 129,55;
129,77; 129,89; 133,11; 134,16; 135,55; 147,23; 147,99; 159,30. *Diastereoisômero minoritário* (±)-74b: δ 19,17; 26,84; 48,76; 55,25; 62,81; 63,65; 70,09; 79,21; 101,02;
107,37; 108,01; 113,73; 121,14; 127,62; 129,26; 129,71; 130,29; 133,24; 133,90; 135,61;
147,23; 147,99; 159,09.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₃₅H₄₀O₆Si [M]⁺: 584,2594; obs.: 584,2620 [M]⁺.

Método com BH₃.SMe₂:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,56 g (1 mmol) do composto (\pm)-**73**, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera de argônio, adicionou-se 7,0 mL de THF anidro, resfriou-se a 0°C e adicionou-se lentamente 3,5 mL (7 eq.;7 mmol) de borana dimetilsulfeto 2 mol/L (BH₃.SMe₂). Deixou-se sob agitação por 16 h.

Após este período resfriou-se a 0°C a mistura reacional e adicionou-se lentamente 11 mL de NaOH 3 mol/L seguidos de 11 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos.

Após este período adicionou-se 11 mL de solução saturada de NaHCO₃ e transferiuse o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 80 mL de CH_2Cl_2 . Separou-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (0,27 g) em 50% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereoisômeros (\pm)-74a/74b.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-74a: δ 1,06 (9H, s, 3CH₃); 2,06 (1H, m, CH); 3,46 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,06 Hz, ${}^{3}J$ = 5,65 Hz); 3,62 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,06 Hz, ${}^{3}J$ = 4,27 Hz); 3,78 (3H, s, CH₃); 3,90 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,10 Hz, ${}^{3}J$ = 4,17 Hz); 4,00 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,10 Hz, ${}^{3}J$ = 5,77 Hz); 4,09 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,14 Hz); 4,31 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,14 Hz); 4,48 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,34 Hz); 5,95 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,44 Hz); 5,9 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,44 Hz); 6,70-7,67 (17H, m, arom.). *Diastereoisômero minoritário* (±)-74b: δ 1,01 (9H, s, 3CH₃); 1,95 (1H, m, CH); 3,42 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,37 Hz, ${}^{3}J$ = 5,19 Hz); 3,55 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,37 Hz, ${}^{3}J$ = 3,97 Hz); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,86 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,24 Hz, ${}^{3}J$ = 3,80 Hz); 3,94 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,24 Hz, ${}^{3}J$ = 3,90 Hz); 4,13 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,38 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,52 Hz); 6,70-7,67 (17H, m, arom.).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-74a: δ 19,15; 26,86;
48,68; 55,24; 62,84; 63,67; 70,06; 79,14; 100,99; 107,33; 107,99; 113,69; 121,11; 127,75;
129,25; 129,77; 130,23; 133,03; 133,84; 135,52; 147,16; 147,94; 159,04. *Diastereoisômero minoritário* (±)-74b: δ 19,15; 26,81; 49,65; 55,27; 63,07; 63,98; 70,15; 81,47; 100,01;
107,21; 107,88; 113,85; 121,14; 127,61; 129,55; 129,70; 129,82; 133,17; 134,10; 135,59;
147,20; 147,96; 159,25.

5.3.14. *3-Benzo*[1,3]*dioxol-5-il-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3-(4-metoxi-benziloxi)-propionaldeido*, (±)-**75a/75b**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 0,20 g (0,34 mmol) dos álcoois (\pm)-**74a/74b**, 68 mg de *N*-metil morfolina *N*-óxido (NMO) (1,5 eq.;

0,50 mmol), 11 mg de tetrapropilperrutenato de amônio (TPAP) (10 mmol%; 0,03 mmol) e

160 mg de peneira molecular 4Å (500 mg/mmol de substrato) triturada e ativada. Adicionou-se a temperatura ambiente 4,0 mL de CH_2Cl_2 anidro, agitou-se a mistrura reacional por 1 h.

Após este período transferiu-se o conteúdo do balão para uma coluna contendo aproximadamente 5,0 cm de sílica flash (230-400 mesh) e filtrou-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se a fase orgânica. Obteve-se um óleo incolor (0,16 g) em 80% de rendimento, correspondendo aos aldeídos (±)-**75a/75b**, que foram utilizados na etapa seguinte sem necessidade de purificação adicional.

IV (filme): 2928, 2859, 1725, 1604, 1499, 1247, 1104 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-75a: δ 1,01 (9H, s, 3CH₃); 2,64 (1H, m, CH); 3,82 (3H, s, CH₃); 3,76 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,53 Hz, ${}^{3}J$ = 3,82 Hz); 3,95 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,37 Hz, ${}^{3}J$ = 4,58 Hz); 4,18 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,44 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,88 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 9,15 Hz); 5,99 (2H, sl, CH₂); 6,76-7,66 (17H, m, arom.); 9,87 (1H, d, ${}^{3}J$ = 3,05 Hz). *Diastereoisômero minoritário* (±)-75b: δ 1,05 (9H, s, 3CH₃); 2,88 (1H, m, CH); 3,81 (3H, s, CH₃); 3,57 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,37 Hz, ${}^{3}J$ = 4,88 Hz); 4,22 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,40 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,82 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 7,63 Hz); 5,98 (2H, sl, CH₂); 6,76-7,66 (17H, m, arom.); 9,73 (1H, d, ${}^{3}J$ = 2,44 Hz).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-75a: δ 19,12; 26,70;
55,20; 60,26; 61,18; 69,90; 77,14; 101,09; 107,28; 108,00; 113,76; 121,44; 127,67; 129,32;
129,71; 129,77; 132,60; 132,82; 135,51; 147,54; 148,14; 159,24; 203,71. *Diastereoisômero minoritário* (±)-75b: δ 19,16; 26,73; 55,20; 60,32; 60,42; 69,98; 77,22; 101,09; 107,28;
108,15; 113,72; 121,04; 127,62; 129,61; 129,74; 129,84; 132,51; 132,88; 135,44; 147,44;
148,08; 159,14; 202,66.

EM (IE, 70eV) *m/z*: 582 (M⁺), 199, 149, 135, 121, 77, 57.

EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₃₅H₃₈O₆Si [M]⁺: 582,2438; obs.: 582,2489 [M]⁺.

5.3.15. *Ácido 3-Benzo*[1,3]*dioxol-5-il*)-2-(*terc-butil-difenil-silaniloximetil*)-3-(4-*metoxi-benziloxi*)-propanóico, (±)-**76a**/**76b**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,11 g (0,18 mmol) dos aldeídos (±)-**75a/75b**, 3,85 mL de *t*-butanol e 0,95 mL de 2-metil-2-buteno (48,4 eq.; 8,85 mmol).

Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se lentamente uma solução de NaClO₂ (0,15 g; 9,2 eq.; 1,68 mmol) e NaH₂PO₄ (0,15 g; 6,9 eq.; 1,26 mmol) dissolvidos em 1 mL de água. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 1 h.

Após este período evaporou-se os componentes voláteis e o resíduo dissolveu-se em 20 mL de água destilada, acidificou-se com HCl 10% até pH=3. Extraiu-se com éter etílico o ácido da fase aquosa. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 8%. Obteve-se um óleo incolor viscoso (0,095 g) em 88% de rendimento, correspondente aos ácidos (±)-**76a/76b**.

IV (filme): 3058, 2937, 2891, 1711, 1487, 1245, 1105, 815, 700 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-**76a:** δ 1,02 (9H, s, 3CH₃); 3,04-3,08 (1H, m, CH); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,5-4,02 (2H, m, CH₂); 4,13 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,34 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,62 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 9,46 Hz); 5,98 (2H, s, CH₂); 6,60-7,70 (17H, m, arom.). *Diastereoisômero minoritário* (±)-**76b:** δ 0,98 (9H, s, 3CH₃); 2,90-2,95 (1H, m, CH); 3,77 (3H, s, CH₃); 3,50-4,02 (2H, m, CH₂); 4,18 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,37 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,56 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,54 Hz); 5,92 (2H, s, CH₂); 6,60-7,70 (17H, m, arom.).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-76a: δ 19,13; 26,65;
55,12; 62,26; 70,01. 77,90; 101,01; 107,18; 108,04; 113,67; 121,43; 127,69; 129,47;
129,60; 132,32; 132,53; 133,08; 135,53; 147,50; 147,90; 159,11; 177,37. *Diastereoisômero minoritário* (±)-76b: δ 19,07; 26,64; 55,23; 55,46; 62,07; 69,91; 78,37; 101,07; 107,42;
107,97; 113,73; 121,51; 127,60; 129,55; 132,37; 132,68; 133,98; 135,43; 147,60; 148,03;
159,15; 176,07.

5.3.16. [2-Benzo[1,3]dioxol-5-il)-1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2-(4metoxi-benziloxi)-etil]-metoxicarboxamida, (±)-**80a/80b**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 100 mg (0,167 mmol) dos ácidos (\pm)-**76a/76b** e 1,6 mL acetona, resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 46 µL de trietilamina seca (2,0 eq.; 0,33 mmol) e 24 µL de cloroformiato de etila

(1,5 eq.; 0,25 mmol). Agitou-se a mistura reacional a 0°C por 45 minutos e verificou-se a formação do acil carbonato (\pm)-77a/77b por CCD.

Após este período adicionou-se 49 μ L (16,25 mg; 1,5 eq.; 0,25 mmol) de solução de azida de sódio (1,0 g de NaN₃ dissolvidos em 3 mL de água destilada), agitou-se por 2 h até consumo do material de partida e formação de uma mancha mais apolar, correspondente a acilazida (±)-**78a/78b**. Diluiu-se a mistura reacional em CH₂Cl₂ e lavou-se com 5 mL água destilada, seguidos de 5 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente.

Adicionou-se ao resíduo obtido 10 mL de tolueno anidro e refluxou-se por 2 h sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda em 2136 cm⁻¹ no espectro de IV correspondente a acilazida (\pm)-**78a/78b** e o aparecimento da banda em 2259 cm⁻¹ correspondente ao isocianato (\pm)-**79a/79b**, confirmaram o término do rearranjo.

Após, evaporou-se o solvente e adicionou-se metanol anidro ao resíduo obtido, refluxou-se a solução por 12 h para formação do carbamato.

Após este período, evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um óleo viscoso incolor (0,062 g) em 60% de rendimento (para as 4 etapas), correspondendo aos metóxi-carbamatos (\pm)-**80a/80b**.¹⁰⁰

IV (filme): 3436, 2928, 2857, 1725, 1612, 1513, 1247, 1112, 707 cm⁻¹.

¹⁰⁰ No espectro de RMN de ¹H do composto (±)-**80a/80b** não foi possível à distinção dos sinais dos diastereoisômeros formados. Os deslocamentos químicos atribuídos correspondem à mistura dos diasteroisômeros.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm) *Mistura de Diastereoisômeros*: δ 1,07 (9H, s, 3CH₃);
3,41-3,60 (1H, m, NH); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,82 (3H, s, CH₃); 3,90-4,52 (5H, m, CH, 2CH₂); 4,84 (1H, d, CH, ³*J*= 8,80 Hz); 5,97 (2H, sl, CH₂); 6,77-7,65 (17H, m, arom.).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) *Mistura de Diastereoisômeros*: δ 19,38; 26,97; 52,02; 55,28; 56,84; 62,37; 70,46; 79,60; 100,93; 107,51; 107,87; 113,68; 120,50; 127,61; 129,18; 129,61; 130,00; 132,33; 133,11; 135,40; 147,40; 147,70; 156,13; 158,98.

5.3.17. 5-Benzo[1,3]dioxol-5-il-4-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-2oxasolidianona, (±)-**82**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 30 mg (0,048 mmol) dos metóxicarbamatos (\pm)-**80a/80b**, 18 mg (3,0 eq.; 0,144 mmol) de DMAP e 3,0 mL CH₂Cl₂ seco, resfriou-se a solução a 0°C, e

adicionou-se lentamente 40 μ L (5,0 eq.; 0,244 mmol) de anidrido trifluorometanosulfônico (Tf₂O). Agitou-se a mistura reacional a 5°C por 2 h.

Após este período adicionou-se 10 mL de CH_2Cl_2 a mistura reacional, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação. Separou-se as fases, lavou-se a fase orgânica com solução de HCl 10% (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto resultante por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 40%. Obteve-se um óleo incolor (0,007 g) em 30%, correspondendo ao composto (\pm)-**82**.

IV (filme): 3224, 2929, 2856, 1758, 1587, 1493, 1250, 1111, 702 cm⁻¹.

¹**H RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,07 (9H, s, 3CH₃); 3,70-3,80 (3H, m, CH, CH₂); 5,18 (1H, d, CH, ²*J*= 5,0 Hz); 5,44 (1H, sl, NH); 5,98 (2H, s, CH₂); 6,65-6,85 (3H, m, arom.); 7,35-7,67 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 19,10; 26,70; 61,50; 64,90; 79,80; 101,40; 106,20; 108,40; 119,70; 128,10; 130,20; 132,50; 132,70; 135,60; 148,20; 148,40; 158,60.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₂₇H₂₉NO₅Si [M]⁺: 475,1815; obs.: 475,1811 [M]⁺.

5.3.18. 7-*Hidroximetil-[1,3]dioxol[4,5-g]isoquinolin-5-ol,* (±)-**84**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, condensador de refluxo e sob atmosfera de argônio adicionou-se 86 mg (0,130 mmol) do metóxi-carbamato (\pm)-**55**, 5,0 mL de tolueno e 0,5 mL de piridina seca. Resfriou-se a

solução a 0°C e adicionou-se lentamente 0,36 mL (30,0 eq.; 3,88 mmol) de oxicloreto de fósforo (POCl₃). Agitou-se a mistura reacional a temperatura ambiente por 2 h e temperatura de refluxo por 16 h.

Após este período resfriou-se a mistura reacional a 0°C e adicionou-se 5,0 mL de H_2O destilada, separou-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com HCl 1N (2 x10 mL), solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), H_2O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente sob vácuo. Obteve-se um óleo amarelo (30 mg) em 50% de rendimento, correspondendo ao composto (±)-**83**.

Adicionou-se 5,0 mL de THF seco ao bruto reacional e resfriou-se a 0°C, após, adicionou-se 0,3 mL (4,0 eq.; 0,3 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio 1,0 mol/L (TBAF), removeu-se o banho refrigerante e agitou-se a solução a temperatura ambiente por 2 h.

Após este período evaporou-se o solvente, dissolveu-se o bruto reacional em acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NH₄Cl (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente acetato de etila/metanol 10%. Obteve-se um óleo incolor (10 mg) em 75% de rendimento, correspondendo a isoquinolina (\pm)-**84**.

IV (filme): 2920, 2851, 1726; 1588, 1477, 1245, 1034, 883; 722; 611 cm⁻¹.

¹**H RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,83 (1H, sl, OH); 4,74 (2H, s, CH₂); 6,17 (2H, s, CH₂); 7,10 (1H, s, CH); 7,59 (2H, s, 2CH).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 46,06; 102,26; 102,66; 103,10; 119,06; 123,41; 136,82; 148,00; 149,28; 149,91; 152,06.

5.3.19. 2-[(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-hidroxi-metil]-acrilato de metila, Aduto de Baylis-Hillman bromado, **90**



Em um balão de fundo redondo de 100 mL adicionouse 3,0 g (13,09 mmol) de 6-bromopiperonal, 1,46 g de DABCO (1,0 eq.; 13,09 mmol), 50 mL de acrilato de metila, 5,0 mL de metanol e 0,03mL de hexafluorofosfato de 1-metil-

3-butilimidazólio [bmim][PF6]. Deixou-se a mistura reacional no banho de ultra-som por 96h e o progresso da reação foi acompanhado por CCD.

Após este período evaporaram-se os componentes voláteis, diluiu-se a mistura reacional em 100 mL de acetato de etila, lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada (3 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (3 x 50 mL). Secou-se sob Na₂SO₄ anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 25%. Obteve-se um sólido branco (3,3 g) em 80% de rendimento, correspondendo ao aduto de Baylis-Hillman bromado **90**.

P.F.: 101-102°C

IV (filme): 3483, 2954, 2920, 1720, 1631, 1477, 1234, 1149, 1111, 1038, 933 cm⁻¹. ¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 2,95 (1H, sl, OH); 3,79 (3H, s, CH₃); 5,62 (1H_b, s, CH₂); 5,86 (1H_a, s, CH₂); 5,99 (2H, s, CH₂); 6,35 (1H, s, CH); 7,00 (1H, s, CH); 7,02 (1H, s, CH). ¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 52,18; 71,43; 101,78; 108,17; 112,53; 113,55; 126,76; 133,03; 140,52; 147,50; 147,82; 166,80.

EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₁₂H₁₁BrO₅ [M]⁺: 313,9790; obs.: 313,9738 [M]⁺

5.3.20. 2-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-(triisopropilsilaniloxi-metil]acrilato de metila, (±)-**92**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 3,13 g (9,93 mmol) do aduto de Baylis-Hillman **90**, 25 mL de CH_2Cl_2 seco e 2,80 mL (2,0 eq.; 19,86 mmol) de trietilamina

seca. Adicionou-se a temperatura ambiente 2,44 mL (1,3 eq.; 12,90 mmol) de triflato de triisopropilsilano e deixou-se sob agitação por 1 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 50 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 1 mL de trietilamina, lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e NaCl (2 x 50 mL), separou-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 2%. Obteve-se um óleo incolor (4,07g) em 87% de rendimento, correspondendo ao composto (±)-**92**.

IV (filme): 2945, 2865, 1730, 1475, 1265, 1230, 1086, 1065, 1039, 881, 814 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92-1,17 (21H, m); 3,70 (3H, s, CH₃); 5,94 (1H_{*a*}, d, CH₂, ²*J*=1,10 Hz); 5,98 (1H_{*b*}, d, CH₂, ²*J*= 1,10 Hz); 6,00 (1H_{*b*}, s, CH₂); 6,10 (1H_{*a*}, s, CH₂); 6,3 (1H, s, CH); 6,92 (1H, s, CH); 6,93 (1H, s, CH).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 12,49; 18,14; 51,73; 71,53; 101,62; 108,87; 111,99; 113,43; 124,81; 135,08; 143,28; 147,23; 147,46; 165,95.

5.3.21. 2-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)metil]-acrilato de metila, (±)-93



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 4,11 g (13,05 mmol) do aduto de Baylis-Hillman **90**, 15 mL de diclorometano seco e 3,7 mL (2,0 eq.; 26,10 mmol) de

trietilamina seca. Adicionou-se a temperatura ambiente 3,9 mL (1,3 eq.; 16,96 mmol) de triflato de *terc*-butildimetilsilano e deixou-se sob agitação por 1 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 25 mL de CH_2Cl_2 e adicionou-se 1 mL de trietilamina, lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL) e NaCl (2 x 50 mL), separou-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (5,46 g) em 98% de rendimento, correspondendo ao composto (±)-**93**. **IV** (filme): 2953, 2929, 2894, 2856, 1727, 1630, 1474, 1257, 1230, 1076, 1039, 837, cm⁻¹. ¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,06 (3H, s, CH₃); 0,11 (3H, s, CH₃); 0,87 (9H, s, 3CH₃); 3,70 (3H, s, CH₃); 5,83 (1H_b, t, CH₂, ²*J*= 1,00 Hz); 5,90 (1H_a, d, CH₂, ²*J*=1,00 Hz); 5,94 (1H_a, d, CH₂, ²*J*= 1,46 Hz); 5,97 (1H_b, d, CH₂, ²*J*= 1,46 Hz); 6,26 (1H, t, CH, ⁴*J*= 1,00 Hz); 6,87 (1H, s, CH); 6,94 (1H, s, CH).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -4,80; -4,52; 18,10; 25,85; 51,76; 71,45; 101,62; 108,81; 112,10; 113,34; 124,91; 134,64; 143,00; 147,23; 147,52; 166,10.

5.3.22. 2-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-triisopropilsilaniloxi-metil]-2propen-1-ol, (±)-**94**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 4,07 g (8,64 mmol) do aduto de Baylis-Hillman protegido (\pm)-92, o conjunto deixou-se em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade.

Após este período sob atmosfera de argônio adicionou-se 20 mL de diclorometano seco, resfriou-se a -78°C a solução resultante e adicionou-se lentamente 13,82 mL (2,4 eq.; 20,74 mmol) de DIBAL-H 1,5 mol/L. Deixou-se sob agitação a -78°C por 2 h.

Após este período adicionou-se 26 mL de solução saturada de acetato de sódio, retirou-se o banho refrigerante e transferiu-se o conteúdo do balão para um béquer contendo 100 mL de éter etílico e 54 mL de solução saturada de NH₄Cl deixou-se sob agitação por 1 h até ocorrer a formação de um gel. Filtrou-se em Celite® o gel formado lavando com porções de 20 mL de éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um óleo incolor (3,64 g) em 95% de rendimento, correspondendo ao álcool (\pm)-**94**.

IV (filme): 3383, 2943, 2866, 1509, 1473, 1388, 1234, 1107, 1045, 942, 888, 825 cm⁻¹. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92-1,16 (21H, m); 2,02 (1H, sl, OH); 4,00 (1H_a, d, CH₂, ²J= 13,55 Hz); 4,13 (1H_b, d, CH₂, ²J= 13,55 Hz); 5,19 (1H_b, s, CH₂); 5,45 (1H_b, s, CH₂); 5,70 (1H, s, CH); 5,96 (1H_a, d, CH₂, ²J=1,46 Hz); 6,00 (1H_b, d, CH₂, ²J= 1,46 Hz); 6,93 (1H, s, CH); 7,09 (1H, s, CH).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 12,01; 18,84; 19,90; 62,74; 75,17; 101,67; 108,09; 111,95; 112,01; 112,11; 135,40; 147,51; 147,6; 148,60.

5.3.23.2-[6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-meti]-2-propen-1-ol, (±)-**95**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 2,20 g (5,12 mmol) do aduto de Baylis-Hillman protegido (\pm)-93, deixou-se em bomba de alto vácuo por 1 h para remover tracos de umidade. Após este

período sob atmosfera de argônio adicionou-se 15 mL de diclorometano seco, resfriou-se a –78°C a solução resultante e adicionou-se lentamente 8,2 mL (2,4 eq.; 12,30 mmol) de DIBAL-H 1,5 mol/L. Deixou-se sob agitação a -78°C por 2 h.

Após este período adicionou-se 15 mL de solução saturada de acetato de sódio, retirou-se o banho refrigerante e transferiu-se o conteúdo do balão para um béquer contendo 50 mL de éter etílico e 30 mL de solução saturada de NH₄Cl, deixou-se sob agitação por 1 h até ocorrer a formação de um gel. Filtrou-se em Celite® o gel formado lavando com porções de 20 mL de éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um óleo incolor (2,0 g) em 97% de rendimento correspondendo ao álcool (\pm)-95.

IV (filme): 3399, 2943, 2892, 2866, 1503, 1475, 1405, 1233, 1106, 1041, 882, 683 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,05 (3H, s, CH₃); 0,10 (3H, s, CH₃); 0,89 (9H, s, 3CH₃); 1,84 (1H, sl, OH); 4,03 (1H_a, d, CH₂, ²*J*= 14,0 Hz); 4,10 (1H_b, d, CH₂, ²*J*= 14,0 Hz); 5,16 (1H_b, s, CH₂); 5,18 (1H_a, s, CH₂); 5,59 (1H, s, CH); 5,96 (1H_a, d, CH₂, ²*J*= 1,00 Hz); 5,99 (1H_b, d, CH₂, ²*J*= 1,00 Hz); 6,93 (1H, s, CH); 7,00 (1H, s, CH).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -4,90; -4,72; 18,24; 25,80; 63,44; 74,97; 101,67; 108,35; 111,95; 112,31; 112,45; 135,00; 147,51; 147,57; 148,80.

5.3.24. [1-6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il-2-(4-metoxi-benziloximetil)-aliloxi] triisopropilsilano, (±)-96



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,89 g (2 mmol) da substância (\pm)-94, 5,0 mL de diclorometano seco, 0,85 g (1,5 eq.; 3 mmol) de tricloroacetimidato de *p*-metoxibenzila e 0,023 g (0,05

eq.; 0,10 mmol) de ácido canforsulfônico. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 18 h e o desaparecimento do material de partida acompanhou-se por CCD.

Após diluiu-se a mistura reacional em 25 mL de éter etílico, lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (1,10 g) em 98% de rendimento, correspondendo ao composto (\pm)-**96**.

IV (filme): 3422, 2943, 2865, 1513, 1474, 1247, 1039 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92-1,14 (21H, m); 3,81(3H, s,CH₃); 3,92 (2H, s, CH₂); 4,37 (2H, s, CH₂); 5,26 (1H_b, s, CH₂); 5,56 (1H_a, s, CH₂); 5,68 (1H, s, CH); 5,94 (1H_a, d, CH₂, ²*J*= 1,46 Hz); 5,98 (1H_b, d, CH₂, ²*J*= 1,46 Hz); 6,85 (2H, d, CH, ³*J*= 8,80 Hz); 6,92 (1H, s, CH); 7,02 (1H, s, CH); 7,20 (2H, d, CH, ³*J*= 8,80 Hz).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 12,26; 18,07; 55,25; 68,89; 71,68; 73,98; 101,54; 108,44; 111,67; 111,79; 113,50; 113,74; 128,98; 129,58; 130,40; 135,87; 146,94; 147,33; 158,82.

5.3.25. 5-bromo-6-[2-terc-butil-difenil-silaniloximetil)-1-triisopropilsilaniloxi-alil]-benzo[1,3]dioxol, (±)-**97**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,887 g (2 mmol) do composto (\pm)-94, o conjunto deixou-se em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este

período sob atmosfera de argônio adicionou-se 8,0 mL de diclorometano seco, 0,006 g (0,025 eq.; 0,05 mmol) de *N*,*N*-dimetil-aminopiridina (DMAP), 0,56 mL (2,0 eq.; 4 mmol) de trietilamina seca e 0,8 mL (1,5 eq.; 3 mmol) de cloreto *terc*-butildifenilsilano. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 16 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 50 mL de hexano e adicionou-se 1 mL de trietilamina, lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL). Secouse a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 2%. Obteve-se um óleo incolor (1,24 g) em 91% de rendimento, correspondendo ao composto (\pm)-97.

IV (filme): 3070, 3051, 2939, 2862, 1504; 1473, 1388, 1234, 1107, 1045, 937, 883, 825, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 0,98-1,08 (30H, m, 9CH₃, 3CH); 4,17 (2H, s, CH₂); 5,42 (1H_b, s, CH₂); 5,53 (1H_a, s, CH₂) 5,65 (1H, s, CH); 5,93 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,97 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,84 (1H, s, CH); 6,90 (1H, s, CH); 7,36-7,68 (10H, m, arom.). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 12,15; 17,97; 19,23; 26,80; 62,90; 73,92; 101,53; 108,35; 109,46; 111,71; 112,29; 127,53; 129,47; 133,55; 133,66; 135,43; 135,45; 136,14; 147,35; 147,42; 149,59.

5.3.26. 5-bromo-6-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-alil]-benzo[1,3]dioxol, (±)-**98**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 2,0 g (5 mmol) do composto (\pm)-95, o conjunto deixou-se em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este

período sob atmosfera de argônio adicionou-se 20 mL de diclorometano seco, 0,015 g (0,025 eq.; 0,125 mmol) de *N*,*N*-dimetil-aminopiridina (DMAP), 1,4 mL (2,0 eq.; 10 mmol) de trietilamina seca e 2,06 mL (1,5 eq.; 7,5 mmol) de cloreto *terc*-butildifenilsilano. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 16 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 50 mL de hexano e adicionou-se 1 mL de trietilamina, lavou-se com uma solução saturada de NaHCO₃. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (4,66 g) em 93% de rendimento, correspondendo ao composto (\pm)-98.

IV (filme): 3422, 2943, 2865, 1613, 1513, 1503, 1474, 1247, 1083, 1039, 934, 882 cm⁻¹. ¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,09 (3H, s, CH₃); 0,03 (3H, s, CH₃); 0,84 (9H, s, 3CH₃); 1,05 (9H, s, 3CH₃); 4,13 (2H, m, CH₂); 5,19 (1H_b, s, CH₂); 5,33 (1H_a, s, CH₂); 5,50 (1H, s, CH); 5,93 (1H_a, d, CH₂, ²*J*= 1,46 Hz); 5,96 (1H_b, d, CH₂, ²*J*= 1,46 Hz); 6,88 (1H, s, CH); 6,90 (1H, s, CH); 7,37-7,64 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -4,9; -4,7; 18,2; 19,3; 25,8; 26,8; 63,5; 73,6; 101,5; 108,5; 110,0; 111,7; 112,4; 127,4; 129,4; 133,5; 135,3; 135,5; 147,30; 147,33; 149,2.

5.3.27. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(4-metoxi-benziloximetil)-3triisopropilsilaniloxi-1-propanol, (±)-**99a/99b**



Método com 9-BBN:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 1,10 g (1,96 mmol) do composto (\pm)-**96**, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1

h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera de argônio adicionouse 5,0 mL de THF anidro, resfriou-se a solução resultante a 0°C e adicionou-se lentamente 19,6 mL (5,0 eq.; 9,8 mmol) de 9-BBN 0,5 mol/L. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 16 h e o desaparecimento do material de partida acompanhou-se por CCD.

Após este período resfriou-se a mistura reacional a 0°C, adicionou-se lentamente 16 mL de NaOH 3 mol/L seguidos de 16 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos. Após, adicionou-se 15 mL de solução saturada de NaHCO₃, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 80 mL de CH₂Cl₂, separou-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2

x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um óleo incolor (0,86 g) em 76% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereoisoméricos (\pm)-**99a/99b**.

Método com BH₃.SMe₂:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 1,10 g (1,96 mmol) do composto (\pm)-**96**, o conjunto deixou-se em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera de argônio adicionou-se 5,0 mL de THF anidro, resfriou-se a solução resultante a 0°C, adicionou-se lentamente 4,9 mL (5,0 eq.; 9,8 mmol) de borana dimetilsulfeto 2,0 mol/L (BH₃.SMe₂). Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 6 h até o desaparecimento do material de partida.

Após este período resfriou-se a mistura reacional a 0°C, adicionou-se lentamente 16 mL de NaOH 3 mol/L seguidos de 16 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos. Após, adicionou-se 15 mL de solução saturada de NaHCO₃, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 80 mL de CH₂Cl₂, separou-se as fases. A fase orgânica lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh), utilizando como eluente hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um óleo incolor (0,63 g) em 94% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereoisoméricos (±)-**99a/99b**.

IV (filme): 3406, 2940, 2865, 1612, 1513, 1476, 1240, 1170, 1105, 1037, 934 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-**99a:** δ 0,95-1,06 (21H, m); 2,08 (1H, m, CH); 2,4 (1H, sl, OH); 3,72-3,78 (2H, m, CH₂); 3,81 (3H, s, CH₃); 3,82-3,87 (2H, m, CH₂); 4,41 (2H, sl, CH₂); 5,25 (1H, d, CH, ³*J*= 5,50 Hz); 5,96 (2H, s, CH₂); 6,84-7,23 (6H, m, arom.).

Diastereoisômero minoritário (±)-**99b:** δ 0,95-1,06 (21H, m); 2,27 (1H, m, CH); 2,40 (1H, sl, OH); 3,58-3,70 (2H, m, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,82-3,87 (2H, m, CH₂); 4,44 (2H, sl, CH₂); 5,35 (1H, d, CH, ³*J*= 7,00 Hz); 6,00 (2H, s, CH₂); 6,84-7,23 (6H, m, arom.).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-99a: δ 12,52; 17,97;
48,62; 55,27; 63,87; 69,89; 72,87; 74,07; 101,65; 108,47; 111,98; 112,30; 113,68; 129,16;
129,85; 130,08; 135,62; 147,41; 159,03.

Diastereoisômero minoritário (±)-**99b:** δ 12,52; 18,04; 47,55; 55,27; 62,27; 70,27; 73,05; 73,31; 101,65; 108,37; 112,09; 112,30; 113,63; 129,01; 129,35; 130,08; 135,94; 147,41; 159,03.

5.3.28. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3-triisopropilsilaniloxi-1-propanol, (±)-100a/100b



Método com 9-BBN:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 1,24 g (1,82 mmol) do composto (\pm)-97, deixou-se o conjunto em bomba de alto

vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera de argônio adicionou-se 5,0 mL de THF anidro, resfriou-se a solução resultante a 0°C, adicionou-se lentamente 18,2 mL (5,0 eq.; 9,10 mmol) de 9-BBN 0,5 mol/L. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 16 h e acompanhou-se o desaparecimento do material de partida por CCD.

Após este período resfriou-se a mistura reacional a 0°C, adicionou-se lentamente 15 mL de NaOH 3 mol/L seguidos de 15 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos. Após, adicionou-se 15 mL de solução saturada de NaHCO₃, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 80 mL de CH₂Cl₂. Separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 20 mL), H₂O destilada (1 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como

eluente hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um óleo incolor (0,95 g) em 77% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereoisoméricos (±)-100a/100b.

Método com BH₃.SMe₂:

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 1,24 g (1,82 mmol) do composto (±)-97, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera de argônio adicionou-se 7,0 mL de THF anidro, resfriou-se a solução resultante a 0°C, adicionou-se lentamente 4,5 mL (5,0 eq.; 9,10 mmol) de borana dimetilsulfeto 2 mol/L (BH₃.SMe₂). Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 16 h e acompanhou-se por CCD o desaparecimento do material de partida.

Após este período resfriou-se a mistura reacional a 0°C, adicionou-se lentamente 15 mL de NaOH 3 mol/L seguidos de 15 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos. Após, adicionou-se 15 mL de solução saturada de NaHCO₃, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 80 mL de CH₂Cl₂. Separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (1 x 20 mL), H₂O destilada (1 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (1 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 15%. Obteve-se um óleo incolor (1,16 g) em 94% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereoisoméricos (±)-**100a/100b**.

IV (filme): 3425, 3070, 2930, 2866, 1504, 1473, 1426, 1391, 1238, 1111, 1045, 937, 879, 706 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-**100a:** δ 0,95-1,08 (30H, m, 9CH₃, 3CH); 1,90 (1H, m, CH); 2,0 (1H, sl, OH); 3,80 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,17 Hz, ${}^{3}J$ = 3,84 Hz); 3,87 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,17 Hz, ${}^{3}J$ = 3,84 Hz); 3,87 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,17 Hz, ${}^{3}J$ = 3,84 Hz); 3,89 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,43 Hz, ${}^{3}J$ = 5,67 Hz); 3,92 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,43 Hz, ${}^{3}J$ = 5,67 Hz); 5,31 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 3,66 Hz); 5,97 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,00 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,91 (1H, s, CH); 7,03 (1H, s, CH); 7,37-7,68 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário* (±)-**100a:** δ 12,55; 18,00; 19,22; 26,97; 48,93; 61,85; 64,49; 74,36; 101,67; 108,35; 111,72; 112,17; 127,57; 129,56; 133,16; 134,68; 135,50; 135,83; 147,36.

5.3.29. *3*-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2- (*terc-butil-difenil-silaniloximetil)-1-propanol*, (±)-**101a/101b**



Método com 9-BBN:

Em um balão de 250 mL sob atmosfera de argônio e agitação magnética adicionou-se 2,98 g (4,66 mmol) do composto (±)-98 e 15 mL de THF seco, resfriou-se a

solução resultante a 0°C, adicionou-se 37 mL (4,0 eq.; 18,64 mmol) de 9-BBN 0,5 mol/L. Deixou-se a reação a temperatura ambiente por 16 h.

Após este período resfriou-se a mistura reacional a 0°C, adicionou-se lentamente 55 mL de solução NaOH 3,0 mol/L seguidos de 55 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos. Após, adicionou-se 30 mL de solução saturada de NaHCO₃, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 80 mL de CH₂Cl₂, separou-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 10%. Obteve-se um óleo incolor (2,50 g) em 82% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereoisoméricos (±)-**101a/101b**.

Método com BH₃.SMe₂:

Em um balão de 250 mL sob atmosfera de argônio e agitação magnética adicionouse 2,98 g (4,66 mmol) do composto (\pm)-98 e 15 mL de THF seco, resfriou-se a solução resultante a 0 °C, adicionou-se 11 mL (5,0 eq.; 23,30 mmol) de borana dimetilsulfeto 2,0 mol/L (BH₃.SMe₂). Deixou-se a reação a temperatura ambiente por 16 h. Após este período resfriou-se a mistura reacional a 0°C, adicionou-se lentamente 55 mL de solução NaOH 3,0 mol/L seguidos de 55 mL de H_2O_2 30%, agitou-se a 0°C por 45 minutos e a temperatura ambiente por 45 minutos. Após, adicionou-se 30 mL de solução saturada de NaHCO₃, transferiu-se o conteúdo do balão para um funil de separação contendo 80 mL de CH₂Cl₂. Separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 10%. Obteve-se um óleo incolor (2,14 g) em 70% de rendimento, correspondendo aos álcoois diastereoisoméricos (±)-**101a/101b**.

IV (filme): 3406, 3070, 2953, 2929, 2857, 1503, 1474, 1428, 1238, 1112, 1066, 937, 837 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) *Mistura de Diastereoisômeros*: δ -0,19 (3H, s, CH₃); 0,01 (3H, s, CH₃); 0,85 (9H, s, 3CH₃); 1,06 (9H, s, 3CH₃); 1,97 (1H, m, CH); 3,73 (4H, m, 2CH₂); 5,21 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 3,66 Hz); 5,97 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,99 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,91 (1H, s, CH); 6,99 (1H, s, CH); 7,39-7,66 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃) *Mistura de Diastereoisômeros*: δ - 5,40; - 4,80; 14,14; 17,92; 19,11; 25,74; 26,50; 26,92; 48,12; 60,32; 61,75; 63,93; 73,97; 101,72; 108,32; 111,60; 112,24; 127,66; 127,70; 129,62; 129,74; 133,21; 133,34; 134,72; 135,40; 135,52; 135,64; 147,42; 147,49.

5.3.30. *3*-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(4-metoxi-benziloximetil)-3*triisopropilsilaniloxi-propionaldeido*, (±)-**102**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,80 g (1,37 mmol) dos álcoois (\pm)-**99a/99b**, 0,28 g de *N*-metil morfolina *N*-óxido (NMO) (1,5 eq.; 2,06 mmol), 45,3 mg de

tetrapropilperrutenato de amônio (TPAP) (10 mmol%; 0,12 mmol) e 0,65 g de peneira

molecular 4Å (500 mg/mmol de substrato) previamente triturada e ativada. Adicionou-se a temperatura ambiente 8,0 mL de CH_2Cl_2 anidro e agitou-se por 1 h.

Transferiu-se o conteúdo do balão para uma coluna contendo aproximadamente 5,0 cm de sílica flash (230-400 mesh), filtrou-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se a fase orgânica. Obteve-se um óleo incolor (0,67 g) em 85% de rendimento, correspondendo aos aldeídos (±)-**102**, utilizados na etapa seguinte sem necessidade de purificação adicional.

IV (filme): 2943, 2865, 1613, 1513, 1474, 1247; 1084, 1039, 934, 882, 828, 683 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) *Mistura de Diastereoisômeros*: δ 0,95-1,06 (21H, m); 3,58 (1H, m, CH); 3,68 (1H, m, CH); 3,79 (2H, s, CH₂); 3,80 (2H, s, CH₂); 3,81 (3H, s, CH₃); 4,40 (2H, s, CH₂); 5,57 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,50 Hz); 5,67 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 4,30 Hz); 5,96 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,22 Hz); 5,98 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,22 Hz); 6,01 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,52 Hz); 6,02 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,52 Hz); 6,83-7,21 (6H, m, arom.); 9,83 (1H, d, C(O)H, ${}^{3}J$ = 3,05 Hz); 10,19 (1H, d, C(O)H, ${}^{3}J$ = 3,05 Hz).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário:* δ 12,42; 17,88; 55,22; 58,86;
66,45; 72,11; 72,75; 101,85; 108,34; 112,23; 113,49; 113,66; 129,13; 129,97; 135,12;
147,64; 147,89; 159,11; 202,49.

Diastereoisômero minoritário: δ 12,34; 17,85; 55,22; 59,65; 64,76; 71,52; 72,85; 101,79; 108,42; 112,03; 113,42; 113,68; 129,23; 129,95; 134,76; 147,45; 147,77; 159,11; 202,42.

5.3.31. *3*-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-3-triisopropilsilaniloxi-propionaldeido, (±)-**103**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionouse 0,95 g (1,40 mmol) dos álcoois (\pm)-**100a/100b**, 0,29 g de *N*-metil morfolina *N*-óxido (NMO) (1,5 eq.; 2,15

mmol), 46,3 mg de tetrapropilperrutenato de amônio (TPAP) (10 mmol%; 0,12 mmol) e 0,66 g de peneira molecular 4Å (500 mg/mmol de substrato) previamente triturada e ativada. Adicionou-se a temperatura ambiente 8,0 mL de CH_2Cl_2 anidro e agitou-se por 1 h.

Transferiu-se o conteúdo do balão para uma coluna contendo aproximadamente 5,0 cm de sílica flash (230-400 mesh), filtrou-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se a fase orgânica. Obteve-se um óleo incolor (0,93 g) em 95% de rendimento, correspondendo ao aldeído (±)-103, utilizado na etapa seguinte sem necessidade de purificação adicional.

IV (filme): 2944, 2866, 2892, 1727, 1503, 1475, 1239, 1112, 1039, 882, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,92-1,04 (30H, m, 9CH₃, 3CH); 2,82 (1H, m, CH); 3,78 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,43 Hz, ${}^{3}J$ = 5,50 Hz); 4,10 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,43 Hz, ${}^{3}J$ = 5,50 Hz); 5,52 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,12 Hz); 5,97 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,00 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,91 (1H, s, CH); 6,93 (1H, s, CH); 7,36-7,63 (10H, m, arom.); 9,82 (1H, d, C(O)H, ${}^{3}J$ = 3,30 Hz).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 12,59; 18,00; 19,22; 26,90; 61,06; 61,61; 72,00; 101,75; 108,30; 111,81; 112,17; 127,56; 129,60; 133,06; 134,68; 135,49; 147,41; 147,68; 202,45.

5.3.32. 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-propionaldeido, (±)-**104**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionouse 3,67 g (5,58 mmol) dos álcoois (\pm)-**101a/101b**, 0,98 g de *N*-metil morfolina *N*-óxido (NMO) (1,5 eq.; 8,37

mmol), 196 mg de tetrapropilperrutenato de amônio (TPAP) (10 mmol%; 0,56 mmol) e 2,79 g de peneira molecular 4Å (500 mg/mmol de substrato) previamente triturada e ativada. Adicionou-se a temperatura ambiente 20 mL de CH_2Cl_2 anidro e agitou-se por 1 h.

Transferiu-se o conteúdo do balão para uma coluna contendo aproximadamente 5,0 cm de sílica flash (230-400 mesh), filtrou-se com CH_2Cl_2 . Evaporou-se a fase orgânica. Obteve-se um óleo incolor (3,62 g) em 98% de rendimento, correspondendo ao aldeído (±)-**104** utilizado na etapa seguinte sem necessidade de purificação adicional.

IV (filme): 3070, 2956, 2930, 2890, 2857, 1727, 1475, 1239, 1112, 1099, 837, 702 cm⁻¹.
¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) *Mistura de Diastereoisômeros*: δ -0,23 (3H, s, CH₃); -0,19 (3H, s, CH₃); -0,03 (3H, s, CH₃); 0,22 (3H, s, CH₃); 0,83 (9H, s, 3CH₃); 0,99 (9H, s, 3CH₃); 1,00 (9H, s, 3CH₃); 1,03 (9H, s, 3CH₃); 2,72 (1H, m, CH); 2,81 (1H, m, CH); 3,74 (1H, m, CH₂); 3,92 (1H, m, CH₂); 4,06 (1H, m, CH₂); 4,22 (1H, m, CH₂); 5,38 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,12 Hz); 5,46 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,12 Hz); 5,91 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,97 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,91 (1H, s, CH); 6,93 (1H, s, CH); 7,32-7,62 (10H, m, arom.); 9,75 (1H, d, C(O)H, ${}^{3}J$ = 3,30 Hz); 9,78 (1H, d, C(O)H, ${}^{3}J$ = 3,30 Hz).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) *Mistura de Diastereoisômeros*: δ -5,40; -5,30; -4,70; -4,60; 17,90; 17,96; 19,12; 25,60; 26,70; 59,80; 60,91; 70,60; 101,71; 102,78; 108,30; 111,41; 112,20; 127,62; 127,66; 127,69; 129,60; 129,70; 133,06; 133,10; 134,40; 135,49; 135,60; 147,51; 147,68; 202,70; 202,80.

5.3.33. *Ácido 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(4-metoxi-benziloximetil)-*3-triisopropilsilaniloxi-propanóico, (±)-105



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,63 g (1,09 mmol) do aldeído (\pm)-**102**, 9 mL de *t*-butanol e 5,6 mL de 2-metil-2-buteno (48,4 eq.; 52,75 mmol). Resfriou-se a solução resultante a 0°C,

adicionou-se lentamente uma solução de NaClO₂ (0,90 g; 9,2 eq.; 10,02 mmol) e NaH₂PO₄ (0,90 g; 6,9 eq.; 7,52 mmol) dissolvidos em 2,5 mL de água. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 1 h.

Após este período evaporaram-se os componentes voláteis, dissolveu-se o produto obtido em 20 mL de água destilada, acidificou-se com HCl 10% até pH= 3, extraiu a fase aquosa com éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo amarelo (0,52 g) em 80% de rendimento, correspondendo ao ácido (\pm)-**105**.

IV (filme): 2944, 2867, 1712, 1611, 1513, 1476, 1408, 1389, 1242, 1173, 1088, 882 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) *Mistura de Diastereoisômeros:* δ 0,95-1,02 (21H, m, 6CH₃, 3CH); 3,00-3,12 (1H, m, CH); 3,37-3,78 (2H, m, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,81(3H, s, CH₃); 4,39 (2H, s, CH₂); 5,48 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 6,90 Hz); 5,97 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,98 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,01(1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,02 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,82-7,26 (6H, m, arom.).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) *Mistura de Diastereoisômeros:* δ 12,42; 15,52; 50,70; 55,25;
71,61; 78,63; 101,74; 108,89; 112,35; 113,09; 113,60; 128,23; 128,47; 135,12; 136,60,
146,75, 144,52, 146,75; 159,76; 179,70.

5.3.34. *Ácido 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-difenil-silaniloxi-metil)-3-triisopropilsilaniloxi-propanóico,* (±)-**106**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,83 g (1,19 mmol) do aldeído (\pm)-**103**, 10 mL de *t*-butanol e 6,18 mL de 2-metil-2-buteno (48,4eq.; 57,6 mmol). Resfriou-se a

solução resultante a 0°C, adicionou-se lentamente uma solução de NaClO₂ (0,97 g; 9,2 eq.; 10,95 mmol) e NaH₂PO₄ (0,97 g; 6,9 eq.; 8,21 mmol) dissolvidos em 2,5 mL de água. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 1 h.

Após evaporou-se os componentes voláteis, dissolveu-se o produto obtido em 20 mL de água destilada, acidificou-se com HCl 10% até pH=3, extraiu a fase aquosa com éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo incolor (0,72 g) em 85% de rendimento, correspondendo ao ácido (\pm)-**106**.

IV (filme): 3359, 2943, 2866, 1712, 1473, 1238, 1149, 1111, 937, 883 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,91-1,02 (30H, m, 9CH₃, 3CH); 2,99 (1H, m, CH); 3,56 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,06 Hz, ${}^{3}J$ = 5,24 Hz); 4,02 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,06 Hz, ${}^{3}J$ = 5,24 Hz); 5,43 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 6,22 Hz); 5,95 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,10 Hz); 5,98 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,83 (1H, s, CH); 6,90 (1H, s, CH); 7,33-7,60 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 12,56; 17,92; 19,21; 26,87; 57,06; 62,32; 71,95; 101,67; 108,18; 111,83; 112,23; 127,49; 129,47; 133,03 134,78; 135,41; 147,42; 147,68; 176,42.

5.3.35. *Ácido 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-2-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-propanóico,* (±)-**107**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 1,58 g (2,41 mmol) do aldeído (\pm)-**104**, 20 mL de *t*-butanol e 12,40 mL de 2-metil-2-buteno (48,4eq.; 116,48 mmol). Resfriou-se a

solução resultante a 0°C, adicionou-se lentamente uma solução de NaClO₂ (1,96 g; 9,2 eq.; 21,70 mmol) e NaH₂PO₄ (2,00 g; 6,9 eq.; 16,63 mmol) dissolvidos em 6,0 mL de água. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 1 h.

Após evaporou-se os componentes voláteis, dissolveu-se o produto obtido em 20 mL de água destilada, acidificou-se com HCl 10% até pH=3, extraiu a fase aquosa com éter etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo incolor (1,50 g) em 92% de rendimento, correspondendo ao ácido (\pm)-107.

IV (filme): 3070, 3049, 2955, 2931, 2886, 2857, 1710, 1501, 1478, 1428, 1239, 1113, 1076, 1039, 934, 839, 777, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,20 (3H, s, CH₃); 0,05 (3H, s, CH₃); 0,82 (9H, s, 3CH₃); 1,01 (9H, s, 3CH₃); 2,96 (1H, m, CH); 3,48 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,25 Hz, ${}^{3}J$ = 5,50 Hz); 4,03 (1H_{*b*}, t, CH₂, ${}^{2}J$ = 9,33 Hz); 5,26 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 7,70 Hz); 5,97 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,99 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,83 (1H, s, CH); 6,87 (1H, s, CH); 7,33-7,60 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,22; -4,65; 17,97; 19,17; 25,68; 26,84; 58,26; 62,12; 71,62; 101,64; 108,00; 111,73; 112,20; 127,46; 129,44; 132,92; 134,63; 135,36; 147,44; 147,62; 177,47.

5.3.36. 7-(4-Metoxi-benziloximetil)-8-triisopropilsilaniloxi-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxol-[4,5-g]-isoquinolin-5-ona, (±)-**108**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,52 g (0,87 mmol) do ácido (\pm)-**105**, dissolveu-se em 8,0 mL acetona. Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 0,24 mL de trietilamina seca (2,0 eq.; 1,74 mmol) e 0,13 mL de cloroformiato de etila (1,5 eq.; 1,3

mmol). Agitou-se a solução por 40 minutos para formação do acil carbonato.

Após este período adicionou-se 0,25 mL (85 mg; 1,5 eq.; 1,3 mmol) de uma solução de azida de sódio (1,0 g de NaN₃ dissolvidos em 3 mL de água destilada), agitou-se a 0° C por 2 h até formação da acilazida.

Após diluiu-se a mistura em CH_2Cl_2 e lavou-se com 10 mL água destilada, seguidos de 10 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente.

Adicionou-se ao resíduo obtido 15 mL de tolueno anidro e refluxou-se por 2 h sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda em 2137 cm⁻¹ no espectro de IV correspondente a acilazida e o aparecimento da banda em 2260 cm⁻¹ correspondente ao isocianato confirmaram o término do rearranjo.

Evaporou-se o solvente e o resíduo obtido sob atmosfera de argônio foi dissolvido em 10 mL éter etílico anidro, baixou-se a temperatura a –78°C e adicionou-se lentamente 2,50 mL (3,0 eq.; 2,61 mmol) de *terc*-butillítio 1,04 mol/L, agitou-se a solução por 1 h observando o desaparecimento do isocianato.

Após este período adicionou-se lentamente água destilada a reação e extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 30%. Obteve-se um óleo (0,22 g) em 50% de rendimento (4 etapas), correspondendo ao composto (\pm)-**108**.

IV (filme): 33071, 3011, 2956, 2931, 2858, 1670, 1612, 1513, 1474, 1250, 1111, 1038, 822, 755, 707 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) *Mistura de diastereoisômeros*: δ 0,96-1,05 (21H, m, 6CH₃, 3CH); 3,26-3,51 (1H, m, CH); 3,77 (2H, m, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 4,32-4,45 (2H, m, CH₂); 4,85 (1H, d, CH, ³*J*= 3,30 Hz); 5,04 (1H, d, CH, ³*J*= 3,60 Hz); 6,02 (2H, m, CH₂); 6,35 (1H, sl, NH); 6,41 (1H, sl, NH); 6,72 (1H, s, CH); 6,85-7,22 (4H, m, arom.); 7,49 (1H, s, CH).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário:* δ 12,65; 17,94; 55,23; 56,47;
68,01; 68,72; 72,96; 101,62; 107,73; 108,17; 113,81; 122,39; 129,45; 129,64; 135,96;
147,87; 150,74; 159,32; 164,42.

Diastereoisômero minoritário: δ 12,69; 17,96; 55,22; 58,03; 67,73; 69,85; 73,19; 101,62; 105,96; 108,03; 113,75; 122,17; 129,24; 129,58; 134,48; 147,58; 150,64; 159,29; 164,15.

5.3.37. 7-(*terc-Butil-difenil-silaniloximetil*)-8-*triisopropilsilaniloxi-7*,8*diidro-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona*, (±)-**109**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,71 g (1,0 mmol) do ácido (\pm)-**106**, dissolveu-se em 8,0 mL acetona. Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 0,30 mL de trietilamina seca (2,0 eq.; 2,0 mmol) e 0,30 mL de cloroformiato de

etila (1,5 eq.; 3,0 mmol). Agitou-se a solução por 40 minutos para formação do acil carbonato.

Após este período adicionou-se 0,57 mL (196 mg; 1,5 eq.; 1,3 mmol) de uma solução de azida de sódio (1,0 g de NaN₃ dissolvidos em 3 mL de água destilada), agitou-se a 0°C por 2 h até formação da acilazida.

Após, diluiu-se a mistura em CH_2Cl_2 e lavou-se com 10 mL água destilada, seguidos de 10 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se o solvente.

Adicionou-se ao resíduo obtido 20 mL de tolueno anidro e refluxou-se por 2 h sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda em 2137 cm⁻¹ no espectro de IV correspondente a acilazida e o aparecimento da banda em 2261 cm⁻¹ correspondente ao isocianato confirmaram o término do rearranjo.

Evaporou-se o solvente e o resíduo obtido sob atmosfera de argônio foi dissolvido em 15 mL éter etílico anidro, baixou-se a temperatura a -78°C e adicionou-se lentamente 5,7 mL (3,0 eq.; 6,0 mmol) de *terc*-butillítio 1,04 mol/L, agitou-se a solução por 1 h observando o desaparecimento do isocianato.

Após este período adicionou-se lentamente água destilada a reação e extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 30%. Obteve-se um óleo (0,79 g) em 50% de rendimento (4 etapas), correspondendo ao composto (\pm)-**109**.

IV (filme): 3201, 3070, 2943, 2866, 1670, 1612, 1388, 1264, 1111, 1038, 883, 822, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95-1,15 (30H, m, 9CH₃, 3CH); 3,72-3,88 (2H, m, CH₂); 4,21-4,24 (1H, m, CH); 5,00 (1H, d, CH, ³*J*= 2,93 Hz); 6,01 (2H, s, CH₂); 6,41 (1H, sl, NH); 6,83 (1H, s, CH); 7,50 (1H, s, CH); 7,33-7,64 (10H, m, arom.).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 12,66; 18,07; 19,10; 26,75; 58,18; 62,87; 67,94; 101,69; 106,20; 108,20; 121,92; 127,81; 129,81; 132,92; 135,49; 136,23; 147,63; 151,02; 164,87.
EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₃₆H₄₉NO₅Si₂ [M]⁺: 631,3149; obs.: 631,3100 [M]⁺.

5.3.38. 8-(*terc-Butil-dimetil-silaniloxi*)-7-(*terc-butil-difenil-silaniloximetil*)-7,8-*diidro-6H*[1,3]*dioxol*[4,5-g]-*isoquinolin-5-ona*, (±)-**110**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,67 g (1,0 mmol) do ácido (\pm)-**107**, dissolveu-se em 8,0 mL acetona. Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 0,30 mL de trietilamina seca (2,0 eq.; 2,0 mmol) e 0,30 mL de cloroformiato de

etila (1,5 eq.; 3,0 mmol). Agitou-se a solução por 40 minutos para formação do acil carbonato.

Após este período adicionou-se 0,57 mL (196 mg; 1,5 eq.; 1,3 mmol) de uma solução de azida de sódio (1,0 g de NaN₃ dissolvidos em 3 mL de água destilada), agitou-se a 0°C por 2 h até formação da acilazida.

Após, diluiu-se a mistura em CH_2Cl_2 e lavou-se com 10 mL água destilada, seguidos de 10 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio. Evaporou-se o solvente.

Adicionou-se ao resíduo obtido 20 mL de tolueno anidro e refluxou-se por 2 h sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda em 2137 cm⁻¹ no espectro de IV correspondente a acilazida e o aparecimento da banda em 2256 cm⁻¹, correspondente ao isocianato confirmaram o término do rearranjo.

Evaporou-se o solvente e o resíduo obtido sob atmosfera de argônio foi dissolvido em 15 mL éter etílico anidro, baixou-se a temperatura a -78°C e adicionou-se lentamente 5,7 mL (3,0 eq.; 6,0 mmol) de *terc*-butillítio 1,04 mol/L agitou-se a solução por 1 h observando o desaparecimento do isocianato.

Após este período adicionou-se lentamente água destilada a reação e extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 30%. Obteve-se um óleo (0,72 g) em 50% de rendimento (4 etapas), correspondendo ao composto (\pm)-**110**.

IV (filme): 3415, 3070, 2956, 2930, 2857, 1670, 1612, 1264, 1112, 1038, 837, 701 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ -0,06 (3H, s, CH₃); -0,01 (3H, s, CH₃); 0,77 (9H, s, 3CH₃); 1,02 (9H, s, 3CH₃); 3,73 (1H, m, CH); 3,82 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 6,10 Hz); 4,82 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 4,27 Hz); 6,04 (2H, s, CH₂); 6,77 (1H, s, CH); 7,15 (1H, sl, NH); 7,36-7,64 (10H, m, arom.); 7,49 (1H, s, CH).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -4,76; -4,63; 18,02; 19,07; 25,60; 26,70; 57,74; 62,63; 67,04; 101,89; 106,29; 108,13; 121,10; 127,85; 129,86; 132,77; 135,49; 136,26; 147,79; 151,62; 165,49.

5.3.39. 8-*Hidroxi*-7-*hidroximetil*-7,8-*diidro*-6*H*-[1,3]*dioxol*[4,5-g]*isoquinolin*-5-*ona*, (±)-**41**



Em um balão de 25 mL com fundo redondo, provido de agitação magnética adicionou-se 0,63 g (0,4 mmol) do composto (\pm)-**110** e 6,0 mL de THF. Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 1,6 mL (4,0 eq.; 1,6 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) 1,0 mol/L. Após 5 minutos removeu-

se o banho de gelo e manteve-se a temperatura ambiente por 2 h.

Evaporou-se o solvente e o resíduo obtido dissolveu-se em acetato de etila. Lavouse a fase orgânica com solução saturada de NH₄Cl (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente acetato de etila/metanol 10%. Obtevese um sólido branco (72mg) em 76% de rendimento, correspondendo a 3,4diidroisoquinolinona (\pm)-**41**.

P.F.: 198-200°C

IV (filme): 3423, 3196, 2917, 1669, 1611, 1503, 1465, 1408, 1383, 1262, 1038, 932, 903, 787, 695, 490, 432 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆): *Mistura de diastereoisômeros:* δ 3,34-3,70 (1H, m, CH); 3,63 (2H, sl, CH₂); 4,61 (1H, d, CH, ³*J*= 4,76 Hz); 4,78 (1H, sl, OH); 4,89 (1H, sl, OH); 5,36 (1H, d, OH, ³*J*= 5,49 Hz); 5,63 (1H, d, OH, ³*J*= 5,49 Hz); 6,09 (2H, s, CH₂); 6,10 (2H, s, CH₂); 6,97 (1H, s, CH); 6,99 (1H, s, CH); 7,29 (1H, s, CH); 7,28 (1H, s, CH); 7,48 (1H, sl, NH); 7,63 (1H, sl, NH).

¹³**C-RMN** (125 MHz, DMSO-*d₆*): *Diastereoisômero majoritário:* δ 59,78; 62,34; 65,65; 102,38; 107,07; 107,93; 122,80; 137,26; 147,68; 150,94; 163,60.

Diastereoisômero minoritário: δ 57,81; 60,78; 65,38; 102,38; 107,23; 108,19; 123,66; 137,38; 147,86; 150,71; 164,27.

5.3.40. (4-Hidroxi-fenil)-acetato de etila, 118



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 3,0 g (1,0 eq.; 20 mmol) do ácido 4hidroxi-fenil-acético (**117**), 50 mL de benzeno, 6 mL (5,0eq.;

100 mmol) de etanol e quantidade catalítica de ácido *p*-toluenosulfônico (0,0025 eq.). Adaptou-se um sistema de Dean-Stark e aqueceu-se o sistema por 16 h, sob refluxo.

Após este período resfriou-se a mistura reacional, evaporou-se o excesso de solvente e lavou-se a fase ogânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL), H₂O destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Obteve-se o éster **118** na forma de um óleo incolor (3,6 g) em rendimento quantitativo, sem necessidade de purificação adicional.

IV (filme): 3435, 3400, 3023, 2982, 2935, 2901, 1715, 1615, 1516, 1446, 1221, 1171, 1028, 835, 804 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (3H, t, CH₃, ${}^{3}J$ = 7,10 Hz); 3,56 (2H, s, CH₂); 4,17 (2H, q, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,10 Hz); 6,29 (1H, sl, OH); 6,74 (2H, d, 2CH, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz); 7,10 (2H, d, 2CH, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 14,12; 40,51; 61,15; 115,39; 125,20; 130,10; 154,84; 172,85.

5.3.41. (4-Triisopropilsilaniloxi-fenil)-acetato de etila, 119



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,8 g (1,0 eq.; 10 mmol) do éster **118**, 20 mL de CH₂Cl₂ anidro e

2,78 mL (2,0 eq.; 20 mmol) de trietilamina anidra, após 5 minutos adicionou-se a temperatura ambiente 3,5 mL (1,3 eq.; 13 mmol) de triflato de triisopropilsilano, deixou-se agitando por 1 h.

Após este período adicionou-se 50 mL de CH_2Cl_2 e 1 mL de trietilamina à mistura reacional, lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL) e secou-se a fase

orgânica com sulfato de sódio. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 5%. Obteve-se um óleo incolor (2,95 g) em 92% de rendimento, correspondendo ao éster sililado **119**.

IV (filme): 3542, 2961, 2945, 2867, 1738, 1610, 1512, 1464, 1267, 1152, 1033, 915, 883, 687 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10-1,13 (18H, m, 6CH₃); 1,22-1,27 (6H, m, CH₃, 3CH); 3,54 (2H, s, CH₂); 4,15 (2H, q, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,10 Hz); 6,84 (2H, d, 2CH, ${}^{3}J$ = 8,00 Hz); 7,13 (2H, d, 2CH, ${}^{3}J$ = 8,00 Hz).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 12,73; 14,22; 17,97; 40,64; 60,64; 119,68; 126,35; 129,94; 154,83; 171,61.

5.3.42. 2-(4-Triisopropilsilaniloxi-fenil)-etanol, 120



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 2,94 g (1,0 eq.; 9,20 mmol) do éster **119** e 20 mL de CH_2Cl_2 anidro.

Resfriou-se a solução a -78°C e adicionou-se lentamente 14,72 mL (2,4 eq.; 22 mmol) de DIBAL-H 1,5 mol/L, deixou-se sob agitação por 1 h a -78°C.

Após este período adicionou-se 13 mL de solução saturada de acetato de sódio e transferiu-se o conteúdo do balão para um béquer contendo 100 mL de éter etílico e 28 mL de solução saturada de NH₄Cl, deixou-se sob agitação por 1 h e observou-se a formação de um gel. Filtrou-se em Celite® o gel e lavou-se com porções de 20 mL de etér etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna se sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo incolor (2,4 g) em 88% de rendimento, correspondendo ao álcool **120**.

IV (filme): 3354, 2944, 2891, 2866, 1609, 1510, 1463, 1262, 1170, 1047, 914, 883 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,10-1,12 (21H, m, 6CH₃, 3CH); 1,66 (1H, sl, OH); 2,80 (2H, t, CH₂, ³*J*= 6,60 Hz); 3,81 (2H, t, CH₂, ³*J*= 6,60 Hz); 6,83 (2H, d, 2CH, ³*J*= 8,00 Hz); 7,07 (2H, d, 2CH, ³*J*= 8,00 Hz).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 12,76; 18,03; 38,42; 63,81; 119,79; 129,70; 130,42; 154,83.

5.3.43. 2-Bromoetil-(4-Triisopropilsilaniloxi)-benzeno, 121



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,0 g (1,0 eq.; 3,4 mmol) do álcool **120**, 20 mL de acetonitrila anidra e 1,8

g (2,0 eq.; 6,8 mmol) de trifenilfosfina. Resfriou-se a 0° C a solução e adicionou-se 0,13 mL (0,33 eq.; 1,14 mmol) de 2,6-lutidina e 2,7 g (2,4 eq.; 8,2 mmol) de tetrabrometo de carbono, agitou-se a mistura reacional por 15 minutos.

Após este período evaporou-se o solvente e diluiu-se a mistura reacional em CHCl₃. Transferiu-se o conteúdo do balão para uma coluna contendo aproximadamente 5,0 cm de sílica flash (230-400 mesh) filtrou-se com CHCl₃. Evaporou-se a fase orgânica. Obteve-se um óleo incolor (1,2 g) em 96% de rendimento, correspondendo ao brometo **121**.

IV (filme): 2960, 2944, 2891, 2866, 1608, 1509, 1463, 1267, 914, 883 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,11-1,14 (21H, m, 6CH₃, 3CH); 3,10 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,70 Hz); 3,53 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,70 Hz); 6,84 (2H, d, 2CH, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz); 7,06 (2H, d, 2CH, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 12,76; 18,03; 33,37; 38,83; 119,81; 129,39; 131,19; 154,75. CG (100°C/1 min; 10°C/min; 250°C/20 min): T_R= 18.38 min.

5.3.44. 2-Iodoetil-(4-Triisopropilsilaniloxi)-benzeno, 123



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 1,0 g (1,0 eq.; 2,80 mmol) do brometo **121** e 30 mL de acetona anidra

resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 1,26 g (3,0 eq.; 8,42 mmol) de NaI, agitou-se a mistura reacional por 24 h.

Após este período evaporou-se o solvente e diluiu-se a mistura reacional em CHCl₃. Lavouse a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 30 mL), solução saturada de NaCl (2 x 30 mL) e H₂O destilada (2 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Purificou-se o produto em coluna filtrante contendo aproximadamente 5,0 cm de sílica flash (230-400 mesh). Evaporou-se o solvente. Obteve-se um oléo amarelo (1,13 g) em rendimento quantitativo, correspondendo ao iodeto **123**.

CG (100°C/1 min; 10°C/min; 250°C/20 min): T_R= 19.65 min.

5.3.45. 2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-etilamina, (±)-**126**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 1,0 g (1,0 eq.; 1,48 mmol) do ácido (\pm)-**107** e 10 mL acetona. Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 0,41 mL de trietilamina (2,0

eq.; 2,96 mmol) e 0,22 mL de cloroformiato de etila (1,5 eq.; 2,2 mmol). Agitou-se a solução por 40 minutos a 0°C para formação do anidrido misto (±)-**136**.

Após este período adicionou-se 0,43 mL (144 mg; 1,5 eq.; 2,2 mmol) de uma solução de azida de sódio (1,0 g de NaN₃ dissolvidos em 3 mL de água destilada). Agitouse por 1 h para formação da acilazida (\pm)-**137**. Diluiu-se a mistura em CH₂Cl₂ e lavou-se com 10 mL H₂O destilada, seguidos de 10 mL de solução saturada de NaCl. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio. Evaporou-se o solvente.

Adicionou-se 15 mL de tolueno anidro ao resíduo obtido e deixou-se sob refluxo por 2 h sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda em 2137 cm⁻¹ no espectro de IV correspondente a acilazida (\pm)-**137** e o aparecimento da banda em 2255 cm⁻¹ correspondente ao isocianato (\pm)-**138** confirmam o término do rearranjo.

Evaporou-se o solvente, o resíduo obtido dissolveu-se em 10 mL de THF, resfriouse a 0°C e adicionou-se lentamente 1,5 mL de NaOH 1,5 mol/L, elevou-se a temperatura até atingir refluxo (70°C), deixou-se sob refluxo por 4 h, observando o desaparecimento do isocianato.

Após este período adicionou-se 30 mL de éter etílico e 10 mL H₂O destilada, separaram-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 50%. Obteve-se um óleo incolor (0,59 g) em 62% de rendimento (4 etapas), correspondendo a amina (\pm)-**126**.

IV (filme): 3375, 2953, 2929, 2856, 1474, 1252, 1237, 1112, 1040, 837, 778, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,13 (3H, s, CH₃); -0,07 (3H, s, CH₃); 0,90 (9H, s, 3CH₃); 1,10 (9H, s, 3CH₃); 2,76 (2H, sl, NH₂); 2,98 (1H, m, CH); 3,63 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 6,60 Hz); 5,21 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 2,93 Hz); 5,93 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,99 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,94 (1H, s, CH); 6,98 (1H, s, CH); 7,35-7,70 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -4,89; -4,39; 18,21; 19,31; 25,98; 27,07; 57,76; 65,62; 72,25; 101,53; 108,91; 111,54; 112,14; 127,48; 129,46; 133,30; 134,84; 135,38; 135,46; 146,98; 147,28.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₃₂H₄₄BrNO₄Si₂ [M+2]⁺ - *t*-butil: 586,1268; obs.: 586,1203 [M+2]⁺ - *t*-butil.

5.3.46. [2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-etil]-[2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)-etil]amina, (±)-**127**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 0,25 g (1,0 eq.; 0,38 mmol) da amina (\pm)-**126**, deixou-se em bomba de alto

vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera inerte adicionou-se 15 mL de acetonitrila anidra, 0,123 g (3,0 eq.; 1,16 mmol) de Na₂CO₃ e 0,23 g (1,5 eq.; 0,57 mmol) do 2-iodoetil-(4-triisopropilsilaniloxi)-benzeno (**123**). Deixou-se sob agitação por 24 h a temperatura de refluxo.

Após este período evaporou-se o solvente e à mistura reacional adicionou-se 15 mL de H₂O destilada. Extraiu-se a fase aquosa com CH₂Cl₂. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 10%. Obteve-se um óleo amarelo (0,26 g) em 75% de rendimento, correspondente a amina *N*-alquilado (\pm)-**127**.

IV (filme): 3491, 2953, 2928, 2891, 2864, 1509, 1472, 1261, 1112, 1040, 836, 701 cm⁻¹. ¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,25 (3H, s, CH₃); -0,007 (3H, s, CH₃); 0,81 (9H, s, CH₃); 1,00 (9H, s, 3CH₃); 1,12-1,24 (21H, sl, 3CH, 6CH₃); 2,87 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,70 Hz); 2,94 (1H, m, CH); 3,36 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 9,80 Hz; ${}^{3}J$ = 5,10 Hz); 4,01 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 9,80 Hz); 4,25 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,70 Hz); 5,19 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,42 Hz); 5,95 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,10 Hz); 5,98 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,10 Hz); 6,80 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz); 6,81 (1H, s, CH); 6,84 (1H, s, CH); 7,06 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz); 7,31-7,58 (10H, m, arom.). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ -5,44; -4,78; 12,65; 17,94; 17,81; 19,15; 25,64; 26,76; 34,65; 46,88; 61,06; 61,80; 73,40; 101,61; 108,40; 111,65; 111,76; 119,75; 127,66; 129,59;

34,65; 46,88; 61,06; 61,80; 73,40; 101,61; 108,40; 111,65; 111,76; 119,75; 127,66; 129,59; 129,71; 132,40; 133,20; 134,22; 135,61; 147,17; 147,33; 154,23.

5.3.47. [2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-etil]-[2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)-etil]metóxi-carbamato, (±)-**128**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,25 g (1,0 eq.; 0,23 mmol) da amina *N*-alquilada (\pm)-**127**, deixou-se em bomba de alto vácuo por 1 h.

Após este período sob atmosfera inerte adicionou-se 10 mL de acetona, resfriou-se a 0°C e adicionou-se 64 μ L (2,0 eq.; 0,46 mmol) de trietilamina e 54 μ L (3,0 eq.; 0,7 mmol) de cloroformiato de metila. Deixou-se por 40 minutos sob agitação a temperatura ambiente.

Após este período evaporou-se o solvente, adicionou-se 20 mL de acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo incolor (182 mg) em 80% de rendimento, correspondendo ao carbamato (\pm)-**128**.

IV (filme): 3071, 2947, 2929, 2891, 2864, 1702, 1609, 1509, 1486, 1463, 1258, 1248, 1112, 1073, 1041, 922, 836, 779, 701, 689 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ -0,25 (3H, s, CH₃); -0,007 (3H, s, CH₃); 0,81 (9H, s, CH₃); 1,00 (9H, s, 3CH₃); 1,12-1,24 (21H, sl, 3CH, 6CH₃); 2,87 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,70 Hz); 2,94 (1H, m, CH); 3,36 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 9,80 Hz; ${}^{3}J$ = 5,10 Hz); 3,40 (3H, s, CH₃); 4,01 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ =9,80 Hz); 4,25 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,70 Hz); 5,19 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,42 Hz); 5,95 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,10 Hz); 5,98 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,10 Hz); 6,80 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz); 6,81 (1H, s, CH); 6,84 (1H, s, CH); 7,06 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz); 7,31-7,58 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -5,44; -4,78; 12,65; 17,81; 17,94; 19,15; 25,64; 26,76; 34,65; 46,88; 52,00; 61,06; 61,80; 73,40; 101,61; 108,40; 111,65; 111,76; 119,75; 127,66; 129,59; 129,71; 132,40; 133,20; 134,22; 135,61; 147,17; 147,33; 154,23; 157,11.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₅₁H₇₄BrNO₇Si₃ [M+2]⁺ - *t*-butil: 920,3232; obs.: 920,3238 [M+2]⁺ - *t*-butil.

5.3.48. 8-(*terc-Butil-dimetil-silaniloxi*)-7-(*terc-butil-difenil-silaniloximetil*)-6-[2-(4-triisopropilsilaniloxi-fenil)-etil]-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]isoquinolin-5-ona, (±)-**122**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,20 g (1,0 eq.; 0,20 mmol) do metóxi-carbamato (\pm)-**128**, deixou-se em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este período sob atmosfera inerte, adicionou-se 5,0 mL de éter

etílico anidro, resfriou-se a -78° C, adicionou-se lentamente 0,52 mL (2,0 eq.; 0,41 mmol) de *terc*-butilítio 0,8 mol/L, agitou-se por 1 h a -78° C.

Após este período adicionou-se a mistura reacional 15 mL de éter etílico e 10 mL de H_2O destilada. Separaram-se as fases, secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando o sistema hexano/acetato de etila 25%. Obteve-se um óleo incolor (90 mg) em 52% de rendimento, correspondendo ao composto (±)-**122**.

IV (filme): 2945, 2928, 2891, 2863, 1651, 1609, 1509, 1467, 1427, 1268, 1111, 1078, 1040, 915, 837, 778, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ -0,09 (3H, s, CH₃); 0,05 (3H, s, CH₃); 0,85 (9H, s, 3CH₃); 0,90 (9H, s, 3CH₃); 1,05-1,28 (21H, sl, 3CH, 6CH₃); 2,88 (1H_{*a*}, m, CH₂); 3,02 (1H, m, CH); 3,24 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 5,80 Hz); 3,65 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,68 Hz; ${}^{3}J$ = 7,63 Hz); 3,75 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 10,68 Hz; ${}^{3}J$ = 3,05 Hz); 4,62 (1H_{*b*}, ddd, CH₂, ${}^{2}J$ = 12,90 Hz; ${}^{3}J$ = 7,30 Hz; ${}^{3}J$ = 4,80 Hz); 4,83 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 6,10 Hz); 5,93 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,22 Hz); 5,96 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,22 Hz); 6,70 (1H, s, CH); 6,80 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,50 Hz); 7,08 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,50 Hz); 7,47 (1H, s, CH); 7,30-7,56 (10H, m, arom.).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ -5,46; -4,87; 12,60; 17,88; 17,92; 18,86; 25,67; 26,52;
33,76; 50,63; 61,87; 63,81; 67,63; 101,28; 103,95; 107,90; 120,04; 121,97; 127,68; 129,56;
129,80; 131,80; 132,72; 135,47; 136,26; 146,81; 150,50; 154,55; 163,03.

EMAR (IE, 70eV) m/z calc. para C₅₀H₇₁BrNO₆Si₃ [M]⁺ - *t*-butil: 808,3879; obs.: 808,3872 [M]⁺ - *t*-butil.

5.3.49. 8-*Hidroxi*-7-*hidroximetil*-6-[2-(4-*hidroxi*-fenil)-etil]-7,8-*diidro*-6*H*-[1,3]*dioxol*[4,5-g]-*isoquinolin*-5-*ona*, (±)-**40**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 67 mg (1,0 eq.; 0,077 mmol) do composto (\pm)-**122** e 5,0 mL de THF. Resfriou-se a solução a 0°C e adicionou-se 0,38 mL (5,0 eq.; 0,38 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio

(TBAF) 1,0 mol/L. Após 5 minutos removeu-se o banho de gelo e manteve-se a temperatura ambiente por 1 h.

Evaporou-se o solvente, o resíduo obtido dissolveu-se em acetato de etila. Lavou-se com solução saturada de NH₄Cl (2 x 10 mL) e H₂O destilada (2 x 10 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o sólido obtido por recristalização utilizando metanol a quente. Obteve-se um sólido branco (21mg) em 75% de rendimento, correspondendo a 3,4-diidroisoquinolinona (\pm)-**40**.

P.F.: 240,8-241,3°C

IV (pastilha de KBr): 3443, 2928, 2891, 1632, 1599, 1515, 1478, 1343, 1291, 1244, 1099, 1079, 1042, 932, 818, 707, 529 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, DMSO): δ 2,68-2,79 (2H, m, CH₂); 3,14 (1H_{*a*}, ddd, CH₂, ${}^{2}J$ = 13,50 Hz; ${}^{3}J$ = 8,10 Hz; ${}^{3}J$ = 5,80 Hz); 3,23 (1H_{*a*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz; ${}^{3}J$ = 8,50 Hz); 3,64 (1H_{*b*}, dd, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz; ${}^{3}J$ = 8,10 Hz; ${}^{3}J$ = 8,10 Hz; ${}^{3}J$ = 5,80 Hz); 4,20 (1H_{*b*}, ddd, CH₂, ${}^{2}J$ = 13,50 Hz; ${}^{3}J$ = 8,10 Hz; ${}^{3}J$ = 5,80 Hz); 4,78 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,50 Hz); 6,03 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 0,90 Hz); 6,05 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 0,90 Hz); 6,66 (2H, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 8,50 Hz); 6,86 (1H, s, CH); 7,01 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 8,50 Hz); 7,19 (1H, s, CH).

¹³C-RMN (125 MHz, DMSO): δ 33,34; 49,49; 59,70; 62,45; 66,12; 101,62; 104,28; 106,70; 115,18; 121,74; 129,52; 129,72; 136,78; 146,43; 150,24; 155,55; 161,88.
EMAR (IE, 70eV) *m/z* calc. para C₁₉H₁₉NO₆ [M]⁺: 357,1212; obs.: 358,1291 [M⁺+1]

5.3.50. 2-(2-Bromo-etil)-2-metil-[1,3]dioxolana, **143**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 8,14 mL (1,0 eq.; 100 mmol) da 3-buten-2-ona (**26**), 250 mL de acetonitrila e 12,34 g (1,2 eq.; 120 mmol) de NaBr, sob agitação

vigorosa, adicionou-se 15,33 mL (1,2 eq.; 120 mmol) de clorotrimetilsilano (TMSCl), agitou-se por 5 minutos e adicionou-se 6,7 mL (1,2 eq.; 120 mmol) de etilenoglicol e agitou-se por mais 5 minutos.

Após este período adicionou-se a mistura reacional 100 mL de solução de NaHCO₃ 5% e 300 mL de pentano. Ocorreu a formação de três fases distintas, removeu-se a fase aquosa. Lavou-se as fases orgânicas com 100 mL de solução de tiosulfito de sódio 5% e com 100 mL de solução saturada de NaCl, até permanecer uma única fase orgânica (aproximadamente 8 a 10 lavagens). Secou-se a fase orgânica com carbonato de potássio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de alumina utilizando hexano como eluente. Obteve-se um líquido amarelo (12,66 g) em 65% de rendimento, correspondendo ao produto **23**.

IV (filme): 2983, 2959, 2933, 2884, 1378, 1249, 1141, 1059, 863 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (3H, s, CH₃); 2,17 (2H, t, CH₂, ³*J*= 8,00 Hz); 3,58 (2H, t, CH₂, ³*J*= 8,00 Hz); 3,94 (4H, m, 2CH₂). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 24,77; 31,30; 39,41; 67,51; 106,02.

5.3.51. Dietilftalimidametilfosfonato, 149



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionou-se 8,40 g (1,0 eq.; 35 mmol) de *N*-bromometilftalimida (**148**) e 7,43 mL (1,23 eq.; 43,3 mmol) de trietilfosfito. Aqueceu-se a mistura

reacional entre 85-100°C por 15 minutos.

Após este período, adaptou-se um sistema de destilação simples. Destilou-se o brometo de etila formado durante a reação (P.E. 37-40°C). Após destilação, resfriou-se o resíduo remanescente no balão, ocorrendo assim à precipitação de um produto. Filtrou-se o produto. Obteve-se 9,44 g do dietilftalimidametilfosfonato (**149**) na forma de cristais brancos, em 91% de rendimento.

P.F.: 60-63°C

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,33 (6H, t, 2CH₃, ${}^{3}J$ = 7,10 Hz); 4,10 (2H, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,30 Hz); 4,15-4,25 (4H, m, 2CH₂); 7,72-7,88 (4H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 16,24; 16,32; 32,24; 34,31; 62,86; 123,46; 131,93; 134,11; 166,87.

5.3.52. N-benzilidenoaminometilfosfonato, 150

Em um balão de duas bocas, com fundo redondo, provido de H_2N $P(OEt)_2$ Em um balão de duas bocas, com fundo redondo, provido de agitação magnética, funil de adição e tubo secante com cloreto de cálcio, adicionou-se 5,0 g (1,0 eq.; 16,82 mmol) do dietilftalimidametilfosfonato (**149**) e 75 mL de etanol. A esta solução, sob agitação, adicionou-se lentamente 0,63 g (1,1 eq.; 18,67 mmol) de hidrazina 95% em 5,0 mL de etanol. Agitou-se a temperatura ambiente por 12 h e após refluxou-se por 4 h.

Após este período resfriou-se a 0°C a mistura reacional. Ocorreu a precipitação da ftalihidrazina que foi removida por filtração, lavando-se com porções de benzeno.

Evaporou-se o solvente e o excesso de hidrazina, não aquecendo o banho a temperatura superior a 30°C. Obteve-se o *N*-benzilidenoaminometilfosfonato (**150**) em rendimento quantitativo, dissolvido em 250 mL de benzeno. Deve-se deixar esta solução por uma noite na geladeira para que ftalihidrazina remanescente precipite e seja retirada por filtração. O produto foi utilizado na próxima etapa reacional sem necessidade de purificação adicional.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (6H, t, 2CH₃, ³*J*= 7,10 Hz); 2,08 (2H, sl, NH₂); 2,99 (2H, d, CH₂, ²*J*= 10,60 Hz); 4,09-4,14 (4H, m, 2CH₂).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 16,47; 16,53; 36,82; 38,81; 62,08.

5.3.53. Dietil-N-benzilidenoaminometilfosfonato, 140



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 2,28 g (1,0 eq.; 16,82 mmol) de N-benzilidenoaminometilfosfonato (**150**) em 250 mL de benzeno.

Resfriou-se a solução entre 5-10°C, adicionou-se 2,0 mL (1,7 eq. 19,68 mmol) de benzaldeído recentemente destilado, agitou-se por 4 h a temperatura ambiente e após este período adaptou-se um Dean-Stark e condensador de refluxo e aqueceu-se por 12 h.

Após este período resfriou-se a mistura reacional, evaporou-se o solvente. Obteve-se 4,13 g do Dietil-*N*-benzilidenoaminometilfosfonato (**140**), após destilação sob pressão

reduzida P.E. 170-179°C (0,2–0,3 mm Hg), na forma de um óleo amarelo, em 96% de rendimento. Este composto deve ser armazenado sob atmosfera inerte e abrigo da luz.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,34 (6H, t, 2CH₃, ³*J*= 7,10 Hz); 4,09-4,25 (6H, m, 3CH₂);
7,37-7,46 (3H, m, arom.); 7,71-7,82 (2H, m, arom.); 8,31 (1H, d, CH, ³*J*= 4,70 Hz).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 16,50; 16,58; 56,54; 58,57; 62,56; 128,19; 128,45; 130,97;
134,00; 165,50.

5.3.54. 2-azadieno, 141



Em um balão de duas bocas com fundo redondo provido de agitação magnética, condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se 6,6 mL de THF anidro. Resfriou-se a -78°C a solução, adicionou-se 1,26 mL (1,0 eq. 1,95 mmol) de solução de *n*-butillítio 1,55 mol/L, 0,50 g (1,0 eq.; 1,96 mmol) do dietil-

N-benzilidenoaminometilfosfonato (**140**) dissolvido em 0,82 mL de THF. Deixou-se dob agitação por 1 h a -78° C, a solução de incolor torna-se avermelhada. Após este período, adicionou-se 0,17 mL (0,83 eq.; 1,63mmol) de ciclohexanona dissolvida em 0,82 mL de THF. Retirou-se o banho refrigerante, agitou-se por 1 h a temperatura ambiente e 2 h a temperatura de refluxo.

Após este período evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo resultante em 50 mL de éter etílico e 50mL de solução saturada de NaCl. Separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com éter etílico. Combinaram-se as fases orgânicas, lavou-se com solução saturada de NaCl. Secou-se com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Obteve-se um sólido amarelo (0,29 g), em 89% de rendimento, correspondendo ao 2-azadieno **141**.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 1,63 (6H, s, 3CH₂); 2,23 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 4,80 Hz); 2,74 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 5,50 Hz); 6,65 (1H, s, CH); 7,38-7,40 (3H, m, arom.); 7,78-7,80 (2H, m, arom.); 8,15 (1H, s, CH).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 26,86; 27,59; 28,47; 28,53; 34,09; 128,10; 128,78; 130,19; 134,74; 137,00; 143,51; 156,82.

5.3.55. Enamina, 154

Método A:



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 3,0 g (1,0 eq.; 26,74 mmol) do ciclohexanocarboxialdeído (**151**) em 25 mL de benzeno, 2,5 g (1,0

eq. 29,41 mmol) de piperidina (**153**), recentemente destilada. Adaptou-se um sistema de Dean-Stark com condensador de refluxo, aqueceu-se por 16 h.

Após este período, evaporou-se o solvente. Obteve-se 3,6 g da enamina **154**, após destilação sob pressão reduzida P.E.= 82°C (0,4 mm Hg), na forma de um óleo amarelo, em 75% de rendimento.

Método B:

Em um balão de duas bocas com fundo redondo provido de agitação magnética, condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se 6,6 mL de THF anidro. Resfriou-se a solução a -78° C, adicionou-se 1,5 mL (1,1 eq.; 2,32 mmol) de *n*-butillítio 1,55 mol/L e 0,50 g (1,0 eq.; 2,10 mmol) de dietil-morfolinometilfosfonato (**155**), dissolvido em 0,82 mL de THF. Deixou-se sob agitação por 1 h a 0°C, para formação do enolato, após este período, adicionou-se 0,22 mL (1,0eq.; 2,10 mmol) de ciclohexanona dissolvida em 0,82 mL de THF. Agitou-se por 1 h a temperatura ambiente.

Após este período resfriou-se a mistura reacional, adicionou-se 10 mL de solução saturada de NH_4Cl . Separaram-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com éter etílico. Combinaram-se as fases orgânicas. Secou-se com sulfato de magnésio. Evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo amarelo (0,24 g), em 70% de rendimento, correspondendo a enamina **154**.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,50-1,60 (10H, m, 5CH₂); 1,95-1,99 (2H, m, CH₂); 2,19-2,21 (2H, m, CH₂); 2,50-2,53 (4H, m, 2CH₂); 2,84 (2H, m, CH₂); 5,30 (1H, m, CH).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 24,25-33,66 (8CH₂); 54,68; 128,69; 133,56.

5.3.56. Dietilpiperidinometilfosfonato, 155



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo (50,0 cm), adicionou-se 9,9 mL (1,0 eq.; 100 mmol) de piperidina (**153**), 12,88 mL (1,0 eq.; 100

mmol) de dietilfosfito e 2,78 mL (1,0 eq.; 100 mmol) de formaldeído, aqueceu-se a reação entre 85-100°C por 15 minutos.

Após este período, resfriou-se a mistura reacional. Secou-se com sulfato de sódio anidro. Obteve-se 14,1 g dietilpiperidinometilfosfonato (**155**), após destilação sob pressão reduzida P.E.= 110-112°C (1,0 mm Hg), na forma de um óleo incolor, em 60% de rendimento.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,25-1,34 (8H, m, 2CH₃, CH₂); 1,51-1,54 (4H, m, 2CH₂); 2,51-2,55 (4H, m, 2CH₂); 2,71 (2H, d, CH₂, ²*J*= 11,30 Hz); 4,06-4,12 (4H, m, 2CH₂).
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 16,43; 16,50; 23,66; 25,94; 53,53; 55,67; 56,04; 56,13; 61,81; 61,90.

5.3.57. 4,4-Disubstituída-2-ciclohexen-1-ona, 145



Em um balão de duas bocas com fundo redondo provido de agitação magnética, funil de adição, condensador de refluxo e sob atmosfera inerte, adicionou-se 1,8 g (1,0 eq.; 10,05 mmol) da enamina

154, 55 mL de etanol anidro, agitou-se a solução por 5 minutos, adicionou-se lentamente 0,92 mL (1,1 eq.; 11,05 mmol) de metil-vinil cetona. Aqueceu-se por 20 h a temperatura de refluxo.

Após este período a reação foi resfriada e adicionou-se uma solução contendo 1,79 g de acetato de sódio, 3,0 mL ácido acético e 5,5 mL H₂O, aqueceu-se por 8 h.

Após, resfriou-se a mistura reacional a 0°C, adicionou-se NaOH 20% até pH entre 9-10, aqueceu-se por 15 h a temperatura de refluxo.

Após este período adicionou-se água destilada, extraiu-se a fase orgânica com éter etílico (3x 20 mL), lavou-se com HCl 5% e solução saturada de NaCl. Secou-se com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 10%. Obteve-se um óleo (1,10 g) em 55% de rendimento, correspondendo ao composto (**145**).

IV (filme): 2926, 2856, 1680, 1613, 1452 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 1,45-1,53 (10H, m, 5CH₂); 1,87 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,00 Hz); 2,39 (2H, t, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,00 Hz); 5,85 (1H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 10,0 Hz); 6,81 (1H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 10,0 Hz).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 21,52; 25,80; 33,64; 35,39; 35,81; 127,19; 159,01; 200.

5.3.58. (4-Metoxi-fenil)-acetato de etila, 158



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, condensador de refluxo e atmosfera inerte, adicionou-se 1,80 g (1,0 eq.; 10 mmol) do composto **118,** 30

mL de acetona e 4,10 g (3,0eq.; 30 mmol) de carbonato de potássio. Deixou-se a solução agitando por alguns minutos, após, adicionou-se a temperatura ambiente 3,10 mL (6,0 eq.; 60 mmol) de iodeto de metila, deixou-se sob refluxo por 8 h.

Após este período resfriou-se a mistura reacional. Evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo obtido em CH_2Cl_2 . Lavou-se com H_2O destilada, solução saturada de NaHCO₃. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna se sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato 20%. Obteve-se um óleo incolor (1,85 g) em 95% de rendimento, correspondendo ao éster metoxilado **158**.

IV (filme): 2961, 2945, 2867, 1738, 1610, 1512, 1464, 1267, 1152, 1033, 915, 883, 687 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,26 (3H, t, CH₃, ${}^{3}J$ = 7,10 Hz); 3,70 (2H, s, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 4,16 (2H, q, CH₂, ${}^{3}J$ = 7,10 Hz); 6,84 (2H, d, 2CH, ${}^{3}J$ = 8,00 Hz); 7,13 (2H, d, 2CH, ${}^{3}J$ = 8,00 Hz).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 14,26; 40,52; 55,21; 60,74; 113,81; 126,05; 130,05; 158,39; 171,63.

5.3.59. 2-(4-Metoxi-fenil)-etanol, **159**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e atmosfera inerte, adicionou-se 1,79 g (1,0 eq.; 9,2 mmol) do composto **159** e 20 mL de diclorometano anidro,

resfriou-se a -78° C e adicionou-se lentamente 14,72 mL (2,4 eq.; 22 mmol) de DIBAL-H 1,5 mol/L, deixou-se sob agitação por 1 h a -78° C e a temperatura ambiente por 2 h.

Após este período adicionou-se 13 mL de solução saturada de acetato de sódio, transferiu-se o conteúdo do balão para um béquer contendo 100 mL de éter etílico, 28 mL de solução saturada de NH₄Cl. Deixou-se sob agitação por 1 h até formação de um gel. Filtrou-se em Celite® o gel e lavou-se com 20 mL de etér etílico. Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna se sílica gel (70-230 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato 50%. Obteve-se um óleo incolor (1,3 g) em 90% de rendimento, correspondendo ao álcool **159**.

IV (filme): 3354, 2944, 2891, 2866, 1609, 1510, 1463, 1262, 1170, 1047, 914, 883 cm⁻¹. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,93 (1H, sl, OH); 2,83 (2H, t, CH₂, ³*J*= 6,60 Hz); 3,81 (3H, s, CH₃); 3,82 (2H, t, CH₂, ³*J*= 6,60 Hz); 6,83 (2H, d, 2CH, ³*J*= 8,00 Hz); 7,07 (2H, d, 2CH, ³*J*= 8,00 Hz).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 38,33; 55,30; 63,83; 113,93; 129,80; 130,24; 158,05.

5.3.60. 2-Bromoetil-(4-metoxi)-benzeno, 160



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e atmosfera inerte, adicionou-se 0,52 g (1,0 eq.; 3,4

mmol) do álcool **159,** 20 mL de acetonitrila anidra e 1,80 g (2,0 eq.; 6,8 mmol) de trifenilfosfina, resfriou-se a 0°C e adicionou-se 0,13 mL (0,33 eq.; 1,14 mmol) de 2,6-lutidina e 2,70 g (2,4 eq.; 8,2 mmol) de tetrabrometo de carbono. Agitou-se a 0°C por 15 minutos.

Após evaporou-se o solvente, diluiu-se em $CHCl_3$, transferiu-se o conteúdo do balão para uma coluna contendo aproximadamente 5,0 cm de sílica flash (230-400 mesh), filtrouse com $CHCl_3$. Evaporou-se o solvente. Obteve-se um óleo incolor (0,73 g) em rendimento quantitativo, correspondendo ao brometo **160**.

IV (filme): 2944, 2891, 2866, 1608, 1509, 1463, 1267, 914, 883 cm⁻¹. ¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 3,10 (2H, t, CH₂, ³*J*= 7,70 Hz); 3,53 (2H, t, CH₂, ³*J*= 7,70 Hz); 3,81 (3H, s, CH₃); 6,84 (2H, d, 2CH, ³*J*= 8,40 Hz); 7,06 (2H, d, 2CH, ³*J*= 8,40 Hz). ¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 35,37; 39,63; 56,30; 114,03; 128,90; 132,54; 159,25.

5.3.61. [2-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-etil]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]amina, (±)-**161**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,62 g (1,0 eq.; 0,40 mmol) da amina (\pm)-**126**, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para

remover traços de umidade. Após este período, sob atmosfera inerte, adicionou-se 15 mL de acetonitrila anidra, 0,13 g (3,0 eq.; 1,2 mmol) de Na₂CO₃ e 0,24 g (1,5 eq.; 0,6 mmol) do 2-bromoetil-(4-metoxi)-benzeno (**160**), adaptou-se um condensador de refluxo e a mistura reacional foi aquecida por 24 h a temperatura de refluxo.

Após este período evaporou-se o solvente e adicionou-se 15 mL de água destilada. Extraiu-se a fase aquosa com CH_2Cl_2 . Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo amarelo (0,26 g) em 85% de rendimento, correspondendo ao composto (\pm)-**161**. **IV** (filme): 3432, 2952, 2929, 2856, 1735, 1611, 1512, 1474, 1274, 1111, 1077, 1039, 937, 837, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ -0,15 (3H, s, CH₃); 0,08 (3H, s, CH₃); 0,87 (9H, s, 3CH₃); 1,09 (9H, s, 3CH₃); 2,29 (H, m, CH); 2,45 (2H, m, CH₂); 2,61 (1H_{*a*}, m, CH₂); 2,80 (1H_{*b*}, m, CH₂); 3,65 (2H, m, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 5,30 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,19 Hz); 5,98 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,52 Hz); 6,00 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,52 Hz); 6,79 (1H, s, CH); 6,80 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,20 Hz); 7,40 (1H, s, CH); 7,36-7,66 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ -5,92; -4,90; 17,95; 19,25; 25,35; 26,75; 34,55; 50,80; 54,67; 61,55; 64,25; 65,78; 101,90; 108,24; 109,75; 113,44; 127,47; 129,35; 129,66; 129,95; 131,90; 132,02; 132,71; 132,88; 135,39; 135,46; 136,26; 146,13; 146,55; 147,02; 158,02;

5.3.62. [2-(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(erct-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-etil]-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-metóxicarbamato, (±)-**162**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,26 g (1,0 eq.; 0,2 mmol) do composto (\pm)-**161**, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para

remover traços de umidade. Após este período, sob atmosfera inerte, adicionou-se 10 mL de acetona, resfriou-se a 0°C, adicionou-se 56 μ L (2,0 eq.; 0,4 mmol) de trietilamina e 46 μ L (3,0 eq.; 0,6 mmol) de cloroformiato de metila, deixou-se sob agitação por 40 minutos.

Após este período evaporou-se o solvente e adicionou-se 20 mL de acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada (2 x 20 mL), solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo incolor (150 mg) em 90% de rendimento, correspondendo ao carbamato (\pm)-**162**. **IV** (filme): 3012, 2998, 2945, 2929, 2891, 2864, 1704, 1699, 1608, 1510, 1476, 1471, 1464, 1259, 1238, 1073, 1039, 936, 837, 701 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ-0,24 (3H, s, CH₃); -0,012 (3H, s, CH₃); 0,82 (9H, s, CH₃); 1,08 (9H, s, 3CH₃); 3,45 (3H, s, CH₃); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,67 (2H, d, CH₂, ${}^{2}J$ =10,98 Hz); 5,08 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 4,40 Hz); 5,95 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 5,98 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,46 Hz); 6,80 (1H, s, CH); 6,83 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 8,40 Hz); 6,84 (1H, s, CH); 7,11 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 8,42 Hz); 7,34-7,70 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ-5,44; -4,78; 17,81; 19,15; 25,64; 26,76; 34,65; 46,88; 52,00; 53,88; 61,06; 61,80; 73,80; 101,92; 108,40; 111,65; 111,76; 119,75; 127,66; 129,59; 129,71; 132,40; 133,20; 134,22; 135,61; 147,17; 147,33; 156,23; 157,11.

5.3.63. 8-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-7-(terc-butil-difenil-silaniloximetil)-6-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona, (±)-163



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,15 g (1,0 eq.; 0,18 mmol) do metóxi-carbamato (\pm)-**162**, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para remover traços de umidade. Após este período, sob atmosfera inerte, adicionou-se 5,0 mL de éter etílico

anidro, resfriou-se a -78° C a mistura reacional, adicionou-se lentamente 0,7 mL (3,0 eq.; 0,54 mmol) de *terc*-butillítio 0,8 mol/L. Agitou-se a -78° C por 1 h.

Após este período adicionou-se 15 mL de éter etílico e 10 mL de H_2O destilada a mistura reacional. Separaram-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 25%. Obteve-se um óleo incolor (40 mg) em 30% de rendimento, correspondendo ao intermediário (±)-**163**.

IV (filme): 3069, 2952, 2929, 2893, 2856, 1654, 1649, 1611, 1512, 1467, 1416, 1272, 1248, 1177, 1111, 1038, 937, 839, 823, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ -0,17 (3H, s, CH₃); 0,03 (3H, s, CH₃); 0,85 (9H, s, 3CH₃); 0,92 (9H, s, 3CH₃); 2,88 (1H_{*a*}, m, CH₂); 3,05-3,18 (2H, m, CH₂); 3,26 (1H_{*b*}, m, CH₂); 3,61-3,76 (2H, m, CH₂); 3,79 (3H, s, CH₃); 4,61-4,68 (1H, m, CH); 4,77 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 6,22 Hz); 5,94 (1H_{*a*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,26 Hz); 5,97 (1H_{*b*}, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,26 Hz); 6,73 (1H, s, CH); 6,85 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,80 Hz); 7,16 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,80 Hz); 7,49 (1H, s, CH); 7,30-7,57 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ -5,56; -4,92; 17,91; 18,85; 25,66; 26,52; 33,64; 50,98; 55,06; 61,82; 64,14; 67,48; 101,30; 103,94; 107,90; 113,94; 121,67; 127,67; 129,56; 129,66; 129,95; 131,60; 132,71; 132,88; 135,39; 135,46; 136,26; 146,83; 150,55; 158,14; 163,07.

5.3.64. 8-*Hidroxi*-7-*hidroximetil*-6-[2-(4-*metoxi*-fenil)-etil]-7,8-*diidro*-6H-[1,3]*dioxol*[4,5-g]-*isoquinolin*-5-*ona*, (±)-**165**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 40 mg (1,0 eq.; 0,05 mmol) do composto (\pm)-**162** e 5,0 mL de THF, resfriou-se 0°C, adicionou-se 0,25 mL (5,0 eq.; 0,25 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) 1,0 mol/L, após 5 minutos, removeu-se o banho de gelo e

manteve-se a temperatura ambiente por 1 h.

Após este período evaporou-se o solvente e o resíduo dissolveu-se em acetato de etila. Lavou-se com solução saturada NH₄Cl e H₂O destilada (2 x 20 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila/metanol (50:40:10). Obteve-se um sólido amarelado (10mg) em 75% de rendimento, correspondendo a 3,4-diidroisoquinolinona (\pm)-165.

P.F. = 96,1-96,7 °C.

IV (filme): 3418, 3070, 2957, 2929, 2888, 2856, 1592, 1471, 1463, 1427, 1362, 1114, 1001, 820, 739, 701 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 2,00 (H, sl, OH); 2,93 (1H_{*a*}, m, CH₂); 3,02-3,08 (2H, m, CH₂); 3,50 (1H_{*b*}, m, CH₂); 3,68 (1H_{*a*}, m, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,86 (1H_{*b*}, m, CH₂); 4,32-4,40 (1H, m, CH); 5,04 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,50 Hz); 6,02 (2H, s, CH₂); 6,85 (2H, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 8,50 Hz); 7,04 (1H, s, CH); 7,17 (2H, d, CH₂, ${}^{3}J$ = 8,50 Hz); 7,44 (1H, s, CH).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 34,08; 50,93; 55,39; 62,45; 64,32; 67,80; 101,65; 104,28; 109,70; 115,10; 115,90; 122,15; 129,90; 130,22; 132,58; 136,20; 147,02; 151,24; 158,25; 163,48.

5.3.65. 7-(*terc-Butil-difenil-silaniloximetil*)-8-*hidroxi-6-[2-(4-metoxi-fenil)etil]-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona,* (±)-**164**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 25 mg (0,067 mmol) da 3,4-diidroisoquinolinona (\pm)-**165**, deixou-se o conjunto em bomba de alto vácuo por 1 h para remover de traços de umidade. Após este período, sob atmosfera inerte, adicionou-se 5,0 mL de CH₂Cl₂

seco, um pequeno cristal de DMAP, 20 μ L (2,0 eq.; 0,013 mmol) de trietilamina seca e 100 μ L (1,5 eq.; 0,10 mmol) de cloreto de *terc*-butildifenilsilano, deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 24 h.

Após este período diluiu-se a mistura reacional em 10 mL de CH_2Cl_2 , lavou-se com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL). Separaram-se as fases. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo (33 mg) em 80% de rendimento, correspondendo ao intermediário (±)-**165**.

IV (filme): 3336, 3009, 2949, 2930, 2853, 1650, 1634, 1602, 1513, 1471, 1427, 1272, 1248, 1112, 1076, 1038, 823, 756, 703 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,02 (9H, s, 3CH₃); 2,63-2,82 (2H, m, CH₂); 3,50 (1H_a, m, CH₂); 3,63 (1H_b, m, CH₂); 3,61-3,76 (2H, m, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 4,12-4,20 (1H, m, CH₂); 3,61-3,76 (2H, m, CH₂); 3,80 (3H, s, CH₃); 4,12-4,20 (1H, m, CH₂); $(1 + 1)^{10}$

CH); 5,00 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,50 Hz); 6,03 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,10 Hz); 6,06 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,10 Hz); 6,85 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,80 Hz); 7,07 (2H, d, CH, ${}^{3}J$ = 8,80 Hz); 7,15 (1H, s, CH); 7,40 (1H, s, CH); 7,31-7,62 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 18,80; 26,79; 34,04; 48,85; 55,26; 59,80; 63,34; 68,58; 101,80; 104,65; 108,00; 114,04; 121,65; 127,77; 127,46; 130,16; 130,35; 131,60; 131,78; 132,08; 135,19; 135,46; 136,26; 146,85; 150,35; 158,25; 163,17.

5.3.66. 8-*Hidroxi*-7-(4-*metoxi*-benziloximetil)-7,8-*diidro*-6*H*-[1,3]*dioxol*[4,5-*g*]-*isoquinolin*-5-*ona*, (±)-**166**



Em um balão de fundo redondo de 25 mL provido de agitação magnética, adicionou-se 0,22 g (0,43 mmol) do composto (\pm)-**108** e 6 mL de THF, resfriou-se a 0°C e adicionou-se 1,72 mL (4,0 eq.; 1,72 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF) 1,0 mol/L. Após 5 minutos

removeu-se o banho de gelo, agitou-se a temperatura ambiente por 1 h.

Evaporou-se o solvente, dissolveu-se o resíduo em acetato de etila. Lavou-se com solução saturada de NH₄Cl (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL), solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 50%.Obteve-se um óleo (116 mg) em 76% de rendimento, correspondendo ao composto (\pm)-**166**.

IV (filme): 3360, 2919, 1661, 1611, 1511, 1466, 1252, 1115, 1036 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 2,97 (1H, sl, OH); 3,51 (1H, dt, CH, ${}^{3}J$ = 9,61 Hz; ${}^{3}J$ = 6,56 Hz; ${}^{3}J$ = 9,46 Hz); 3,80 (3H, s, CH₃); 3,79 (3H, s, CH₃); 3,83 (1H_a, dd, CH₂, ${}^{3}J$ = 4,05 Hz; ${}^{2}J$ = 9,30 Hz); 3,85 (1H_b, dd, CH₂, ${}^{3}J$ = 4,05 Hz; ${}^{2}J$ =9,30 Hz); 4,41 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,59 Hz); 4,44 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,59 Hz); 4,50 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,29 Hz); 4,55 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 11,59 Hz); 4,66 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 6,41 Hz); 5,98 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,22 Hz); 5,99 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,22 Hz); 6,01 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,52 Hz); 6,02 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,52 Hz); 6,84 (1H, s, CH); 7,08 (1H, sl, NH); 6,86-7,21 (4H, m, arom.); 7,28 (1H, s, CH).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) *Diastereoisômero majoritário:* δ 55,25; 57,04; 66,81; 68,96;
73,19; 101,81; 107,54; 107,58; 113,88; 121,75; 129,38; 129,42; 135,47; 147,68; 151,36;
159,38; 165,36.

Diastereoisômero minoritário: δ 54,96; 55,23; 67,38; 70,26; 73,02; 101,71; 106,59; 107,72; 113,84; 120,90; 129,50; 129,55; 135,66; 148,10; 151,22; 159,34; 164,97.

5.3.67. 7-(*terc-Butil-difenil-silaniloximetil*)-8-*hidroxi-7*,8-*diidro-6H-[1,3] dioxol[4,5-g]-isoquinolin-5-ona,* (±)-**167**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 50 mg (1,0 eq.; 0,085 mmol) do composto (\pm)-**110**, 5,0 mL de metanol e 2,0 mL de HCl 3 mol/L. Deixou-se a temperatura ambiente por 4 h.

Após este período evaporou-se o solvente, adicionou-se 10 mL de H₂O destilada ao resíduo. Extraiu-se o produto da fase aquosa com acetato de etila (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 50%. Obteve-se um óleo (8,0 mg) em 20% de rendimento, correspondendo ao composto (\pm)-167.

IV (filme): 3350, 2929, 2856, 1669, 1613, 1471, 1255, 1112, 1039, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 1,01 (9H, s, 3CH₃); 2,95 (1H, sl, OH); 3,59-3,69 (2H, m, CH₂); 3,86 (1H, m, CH); 4,69 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 5,10 Hz); 5,96 (1H_a, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,20 Hz); 6,01 (1H_b, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 1,20 Hz); 6,86 (1H, s, CH); 7,17 (1H, sl, NH); 7,26 (1H, s, CH); 7,31-7,58 (10H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 19,08; 26,72; 58,94; 64,55; 67,17; 101,67; 106,99; 107,49; 121,10; 127,76; 127,82; 129,89; 132,63; 135,49; 147,68; 151,23; 164,95.

5.3.68. 7-(*terc-Butil-difenil-silaniloximetil*)-6*H*-[1,3]*dioxol*[4,5-g]*isoquinolin-5-ona*, (±)-**83**



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e condensador de refluxo, adicionouse 0,24 g (1,0eq.; 0,4 mmol) do composto (\pm)-**110**, 10 mL de benzeno e 0,15 g de ácido *p*-tolueno sulfônico.

Deixou-se sob agitação por 4 h a 50°C.

Após este período evaporou-se o solvente, adicionou-se ao resíduo acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 20%. Obteve-se um óleo (0,28 g) em 70% de rendimento, correspondendo ao composto (\pm)-**83**.

IV (filme): 3443, 3056, 2928, 2857, 1637, 1589, 1476, 1453, 1427, 1246, 1165 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): δ 1,11 (6H, s, 2CH₃); 1,43 (3H, s, CH₃); 4,63 (2H, s, CH₂); 6,12 (2H, s, CH₂); 6,41 (H, s, CH); 6,87 (1H, s, CH); 6,97 (1H, s, CH); 7,44 (6H, m, arom.); 7,70 (4H, m, arom.).

¹³**C-RMN** (125 MHz, CDCl₃): δ 19,20; 26,73; 30,20; 62,15; 101,57; 102,12; 103,95; 104,40; 125,56; 127,89; 128,00; 130,13; 130,36; 132,10; 135,40; 135,55; 135,74; 136,30; 137,30; 148,33; 153,43; 161,55.

5.3.69. 7-(*terc-Butil-difenil-silaniloximetil*)-6*H*-[1,3]*dioxol*[4,5-g]*isoquinolin-5-ona*, (±)-**168**



Em um balão plástico de fundo redondo provido de agitação magnética, adicionou-se 0,63 g (1,0eq.; 1 mmol) do composto (\pm)-**109**, 10 mL de THF, 2,0 mL de HF e gotas de piridina. Monitorou-se a reação a temperatura ambiente até

desaparecimento do material de partida, que ocorreu após 18 h.

Após este período evaporou-se o solvente, adicionou-se ao resíduo obtido água destilada e acetato de etila. Separaram-se as fases. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL), H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente. Purificou-se o produto por cromatografia em coluna de sílica flash (230-400 mesh) utilizando como eluente hexano/acetato de etila 25%. Obteve-se um óleo (0,18 g) em 45% de rendimento, correspondendo ao composto (\pm)-**168**.

IV (filme): 3408, 3070, 2955, 2930, 2857, 1675, 1589, 1464, 1428, 1258, 837, 739, 702 cm⁻¹.

¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1,01-1,26 (21H, m, 6CH₃, 3CH); 2,85 (1H, sl, OH); 3,59 (2H, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 6,22 Hz); 3,81 (H, sl, CH); 4,86 (1H, d, CH, ${}^{3}J$ = 3,30 Hz); 6,05 (2H, d, CH₂, ${}^{2}J$ = 3,66 Hz); 6,81 (1H, s, CH); 7,06 (1H, sl, NH); 7,48 (1H, s, CH).

¹³**C-RMN** (75 MHz, CDCl₃): δ 12,65; 17,94; 59,78; 64,34; 67,65; 101,38; 107,00; 107,83; 121,80; 137,26; 147,68; 150,94; 163,60.

6. Anexos: Espectros



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto 38



Espectro de ¹³C-RMN (125MHz, CDCl₃): Composto 38




189





Espectro de HSQC (500 MHz, CDCl₃): Composto 38



Espectro de HMBC (500 MHz, CDCl₃): Composto 38







Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-44



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-44



Т



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-45





OTBS

(±)-**45**

`OH

Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-45





Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-46



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-46





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-47a/47b



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-47a/47b





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-48



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-48





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-49





Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-49



212



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-50



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-50







Espectros



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto 70





Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-71









Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-72



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-72




Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-73



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-73









Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-74a74b





Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-75a75b







Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-76a/76b







Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-80a/80b







Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-82



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-82







Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-84



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-84





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto 90











Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-92



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-92





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-93

255



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-93





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-94








Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-95















Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-97







Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-98





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-99a/99b (amostra sem purificação prévia/Hidroboração com 9-BBN)



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Compostos (±)-99a/99b (amostra sem purificação prévia/Hidroboração com BH₃.S(Me)₂)



275







Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-100a (amostra enriquecida de 1 diastereoisômero/Hidroboração com 9-BBN)



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-100a (amostra enriquecida de 1 diastereoisômero)



Espectro de IV (filme): Compostos (±)-100a/100b















Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-103



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-103





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-104














OTBS OTBS OTBDPS OTBDPS OTBDPS CO₂H (±)-107



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-107



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-107





Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (\pm)-108



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-108





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-109







Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-110



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-110









Espectro de ¹**H-RMN** (300 MHz, DMSO-*d*₆/D₂O): Composto (±)-**41**



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): Composto (±)-41







Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto 118



Espectro de IV (filme): Composto 118



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto **119**



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto **119**



Espectro de IV (filme): Composto 119



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto **120**













Análise de CG (100°C/1 min; 10°C/min; 250°C/20 min): Composto 121



Análise de CG (100°C/1 min; 10°C/min; 250°C/20 min): Composto 123



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (\pm)-126







Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-127




Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-128



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-128







Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-122





339



Espectro de ¹**H-RMN** (500 MHz, DMSO- d_6/D_2O): Composto (±)-40



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, DMSO-*d*₆): Composto (±)-40



Espectro de ¹³C-RMN/Dept 135° e 90° (125 MHz, DMSO-*d*₆): Composto (±)-40

342



Espectro de COSY H-H (500 MHz, DMSO-*d*₆): Composto (±)-40



Expansão do espectro de COSY H-H (500 MHz, DMSO-*d*₆): Composto (±)-40



Espectro de HSQC (500 MHz, DMSO-*d*₆): Composto (±)-40



Expansão do espectro de HSQC (500 MHz, DMSO-d₆): Composto (±)-40





Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR): Composto (±)-40



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto 143











Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto **150**



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto 150



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto 140





Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto 141



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto 141



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto 154



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto 154



Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto **155**



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto 155



Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto 145







Espectro de ¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): Composto **158**






Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto **159**













Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-161





Espectro de ¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-162



Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): Composto (±)-162





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (\pm)-163







Т





384



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-165



the production of the producting of the producting of the producting of the producti



Espectro de ¹³C-RMN/Dept 135° e 90° (75 MHz, CDCl₃): Composto (\pm)-165





Expansão do espectro de COSY H-H (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-165



Expansão do espectro de COSY H-H (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-165



Espectro de HSQC (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-165





Espectro de ¹**H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-164

ppm







Espectro de ¹**H-RMN** (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-**166**



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-166





Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-167



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-167





Espectro de ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): Composto (±)-83



Espectro de ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): Composto (±)-83





Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): Composto (±)-168

