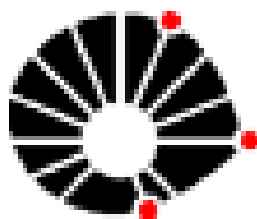


Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica



UNICAMP

MORITA-BAYLIS-HILLMAN NA SÍNTESE DE ANTITUMORAIS

Tese apresentada à Universidade Estadual de Campinas, como parte das exigências do Curso de Pós-graduação do Instituto de Química, para obtenção do título de “ ***Mestre em Química***”

Dissertação de Mestrado

Juliana Cristina Gomes

Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho
Orientador

Campinas, 19 de agosto de 2010

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

G585m	Gomes, Juliana Cristina. Morita-Baylis-Hillman na síntese de antitumorais / Juliana Cristina Gomes. -- Campinas, SP: [s.n], 2010. Orientador: Fernando Antônio Santos Coelho. Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Morita-Baylis-Hillman. 2. Antitumor. I. Coelho, Fernando Antônio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Morita-Baylis-Hillman in the synthesis of antitumor

Palavras-chaves em inglês: Morita-Baylis-Hillman, Antitumor

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (orientador), Prof. Dr. Sérgio Pinheiro (IQ-UFF), Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 19/08/2010

MORITA-BAYLIS-HILLMAN NA SÍNTESE DE ANTITUMORAIS

Dedico esta dissertação à minha mãe, pelo apoio, carinho, pelas orações, pelo Amor e por todo o incentivo para que esta data se tornasse realidade. Obrigada por tudo!

Dedico esta dissertação ao meu pai que já não está mais presente, mas que esteve presente desde meu primeiro dia de aula me ajudando nas primeiras lições e me incentivando desde pequena. Obrigada pelo carinho e, sobretudo, pelo Amor. Você foi um pai maravilhoso e sei que onde quer que você esteja está torcendo por mim.

Dedico esta dissertação à minha irmã, que mesmo distante sempre esteve presente na minha vida. Obrigada pelos conselhos, pelo Amor, pelo exemplo e por toda sua ajuda; nada disso seria possível sem você!

AGRADECIMENTOS

A Deus;

Ao Prof. Fernando Coelho, pela oportunidade, apoio, confiança, pela paciência e pela disponibilidade em todos os momentos para esclarecer dúvidas e discutir assuntos sobre esse trabalho. Saiba que o admiro muito pelo grande profissional que é e por sua experiência de vida.

Ao amigo Bruno, pela amizade e pelos conselhos. Saiba que você é um grande amigo.

Ao amigo Manoel, pela colaboração no projeto das naftiridinas. Obrigada por toda sua ajuda!

A amiga Thais Regiane, pelos espectros de massa. Obrigada pela ajuda!

Aos amigos, Patika, Lila, Paioti, Gigi, Naty, Thais, Kristerson, Rodrigo, Renan, Robert, Hugo, Frodo, Lucimara, Marla, Ilton, Rosi, Gilmar, Vanessa, Thiago, pelas conversas e momentos de descontração, são pessoas realmente especiais;

Aos demais colegas do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos da UNICAMP;

Aos demais colegas dos laboratórios dos Prof.(s) Carlos Roque Duarte Correia, Ronaldo Aloise Pilli e Luiz Carlos Dias;

Aos professores Paulo César Muniz de Lacerda Miranda e Marcos Nogueira Eberlin pelas contribuições no exame de qualificação deste trabalho;

Ao professor Prof. Marcos Nogueira Eberlin (Laboratório de espectrometria de Massas) pelas análises realizadas em seu laboratório;

Aos técnicos e funcionários do IQ-UNICAMP;

A CNPq pela bolsa de mestrado.

JULIANA CRISTINA GOMES

1. Formação Acadêmica

- 2008-2010** Mestrado em Química
Universidade Estadual de Campinas -UNICAMP- Campinas (SP).
Título: Morita-Baylis-Hillman na Síntese de Antitumorais
Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho
Bolsista CNPq - Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.
- 2004-2008** Graduação em Bacharelado em Química Tecnológica.
Universidade Estadual Paulista - UNESP- Araraquara (SP).
-

2. Produção científica

2.1 Publicações em revistas

Rodrigues Jr, M. T.; Gomes, J. C.; Smith, J.; Coelho, F. "Simple and highly diastereoselective access to 3,4-substituted tetrahydro-1,8-naphthyridines from Morita–Baylis–Hillman adducts". *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4988 - 4990 (doi: 10.1016/j.tetlet.2010.07.069).

3. Participação em Congressos

- Participação da 33º Reunião Anual - Sociedade Brasileira de Química
Águas de Lindóia - SP
Período: 28/05/2010 a 31/05/2010

- Participação da II ESSO - Escola Superior em Síntese Orgânica
Campinas - SP
Período: 09/02/2009 a 13/02/2009

- Participação do XVII Congresso de Iniciação Científica da UNESP na qualidade de Aluno Autor
Araraquara – SP
Período: 08/11/2005 a 09/11/2005

- Participação do 15^o Encontro Regional de Química na qualidade de Aluno Autor
Ribeirão Preto – SP
Período: 10/10/2005 a 11/10/2005

- Participação do XVI Congresso de Iniciação Científica da UNESP na qualidade de Aluno Autor
Ilha Solteira - SP
Período: 04/12/2004 a 10/12/2004

ÍNDICE

RESUMO	xix
ABSTRACT	xxi
LISTA DE ESQUEMAS	xxiii
LISTA DE TABELAS	xxvii
1. Introdução	1
1.1. Metodologia de Trabalho	1
1.1.1. Considerações Gerais	1
1.1.2. Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman e as novas propostas referentes à etapa de transferência de próton.	4
2.1. Aspectos Gerais relativos ao Câncer	8
2.2. Novas substâncias com potencial atividade anticancerígena	11
2.2.1. Novos inibidores de aromatase	11
2.2.2. Outras substâncias com potencial anticancerígeno	14
2. Objetivos	22
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
3.1. Estudos visando a síntese de uma diidroisocumarina com atividade inibitória sobre aromatase	23
3.1.1. Análise retrossintética para a preparação da diidroisocumarina 1 , utilizando um aduto de Morita-Baylis-Hilman.	23
3.1.2. Preparação do intermediário 27	24
3.1.3. Tentativas de Ciclização	32
3.1.4. Determinação da estereoquímica do álcool 27	35
3.2. Outras rotas sintéticas testadas para a formação da diidroisocumarina 1	40
3.3. Síntese de derivados de tetraidro [1,8]-naftiridinas 3,4-substituídas.	48
3.3.1. Análise Retrossintética	48
3.3.2. Preparação das naftiridinas	49
4. Conclusões	56
5. Parte experimental e seção de espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C.	57
5.1 Parte experimental - Considerações Gerais	58
5.2 Parte experimental referente à parte 3.2	61
5.2.1. Preparação do (±)- 2-[(2-bromo-5-metoxifenil)(hidroxi)metil] prop-2-enoato de metila (21)	62
5.2.2. Preparação do (±)-2-[(<i>tert</i> -butil-dimetilsililoxi) (2-bromo-5-metoxifenil) metil] prop-2-enoato de metila (22).	65

5.2.3 Preparação do (±)-2-[(2-bromo-5-metoxifenil)(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)metil]prop-2-en-1-ol (23)	68
5.2.4 Preparação do 1-bromo-2-[2-(bromometil)-1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi) prop-2-en-1-il]-4-metoxibenzeno (24)	71
5.2.5 Preparação do (±)-1-bromo-2- [1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)-2- metilideneheptil]-4-metoxi benzeno (25)	74
5.2.6 Preparação da (±)-1-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi) heptan-2-ona (26)	77
5.2.7 Preparação do (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-1-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi) heptan-2-ol (27)	80
5.2.8 Preparação do 2-bromo-5-metoxifenil-1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)heptan-2-il carbonato de etila (32)	82
5.2.9 Preparação do (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-2-bromo-5-metoxifenil-1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi) heptan-2-il dietilcarbamato (33)	84
5.2.10 Preparação do (2 <i>E</i>)-3-(2-bromo-5-metoxifenil) prop-2-enoato de etila (34)	87
5.2.11 Preparação do (2 <i>E</i>)-3-(2-bromo-5-metoxifenil) prop-2-en-1-ol (35)	90
5.2.12 Preparação do 1-bromo-2-[(1 <i>E</i>)-3-bromoprop-1-en-1-il]-4-metoxibenzeno (36)	93
5.2.13 Preparação do ácido 2-[(2-bromo-5-metoxifenil)(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)metil] prop-2-enóico (39)	95
5.2.14 Preparação da 1-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(<i>tert</i> -butildimetilsililoxi) propan-2-ona (40)	97
5.2.15 Preparação da 2-((2-bromo-5-metoxifenil)(hidroxi)metil) acrilonitrila (44)	101
5.2.16 Preparação da 2-((2-bromo-5-metoxifenil) (<i>tert</i> -butildimetilsililoxi)metil)acrilo nitrila (45)	104
5.3 Parte experimental referente à parte 3.3	107
5.3.1 Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (48-51)	108
5.3.2 Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman sililados (52-55)	114
5.3.3 Preparação das tetraidro-1,8-Naftiridinas-3,4-substituídas (56-61)	120
5.3.4 Preparação da tetraidro-1,8-Naftiridina-3,4-substituída (62)	134
5.3.5 Preparação das ciano tetraidro-18-naftiridinas-3,4-substituídas (63-64)	137
5.3.6 Preparação das tetraidro-1,8-Naftiridinas-3,4-substituídas (65-66)	143

RESUMO

O importante papel desempenhado pela aromatase na síntese de estrógenos qualificou essa enzima como alvo para o desenvolvimento de inibidores seletivos, que podem ser utilizados no tratamento do câncer de mama. Recentemente, pesquisadores descreveram o isolamento de uma diidrocurmarina da planta brasileira conhecida popularmente como sempre-viva. Essa substância apresentou-se como um importante inibidor de aromatase, o que nos impulsionou a propor uma síntese total para essa substância natural. A síntese proposta envolve apenas 10 etapas reacionais sendo que sete etapas já foram concluídas. A segunda parte deste trabalho destina-se a preparação diastereosseletiva de derivados de tetraidro-1,8-naftiridinas 3,4- substituídas através de adutos de Morita-Baylis-Hillman. Esta classe de compostos tem atraído considerável atenção devido, principalmente, a presença do esqueleto estrutural [1,8]-naftiridínico estar presente em muitos compostos naturais e sintéticos, que exibem várias propriedades biológicas. A síntese de vários derivados de [1,8]-naftiridinas foi realizada através de uma metodologia fácil, eficiente e que envolve apenas 3 etapas, com rendimentos globais variando de 18-60%. O método é baseado em uma sequência em cascata envolvendo uma reação de adição de Michael e uma reação de substituição nucleofílica aromática, na qual formam um ciclo e controlam a estereoquímica relativa dos dois centros em uma única etapa.

ABSTRACT

The important role played by aromatase in the synthesis of estrogen makes this enzyme an important therapeutic target for the development of new selective inhibitors to be used in the treatment of breast cancer. Recently, a dihydrosocumarine having a remarkable inhibitory effect against aromatase has been isolated from a brazilian plant popularly known as “sempre-viva”. The biological activity of this new substance stimulated us to propose an approach to the total synthesis of this natural compound. The initially proposed synthetic approach involves 10 steps. In this work seven steps have been performed. In the second part of this work we describe a new diastereoselective approach to the preparation of 3,4-substituted tetrahydro-1,8-naphthyridines from Morita-Baylis-Hillman adducts. This class of compounds has attracted considerable attention, mainly because the [1,8]-naphthyridyl skeleton is present in many natural and synthetic biologically active compounds. The syntheses of several [1,8]-naphthyridine derivatives were accomplished using a facile and efficient methodology, in 3 steps and overall yield ranging from 18-60%. The method is based on a cascade sequence involving a Michael addition reaction, followed by a nucleophilic aromatic substitution reaction. In a one single step, a new cycle is formed and the relative stereochemistry of the two asymmetric centers is controlled.

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de Morita-Baylis-Hillman.	3
Esquema 2: Mecanismo de Morita-Baylis-Hillman, inicialmente proposto.	4
Esquema 3: Evidência estrutural para o mecanismo da reação de MBH.	5
Esquema 4: Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.	7
Esquema 5: Metodologia utilizada por Langer na Síntese de diidroisocumarinas.	13
Esquema 6: Síntese de diidroisocumarinas reportada por Turytsya.	14
Esquema 7: Síntese de diidroisocumarinas através de reagentes	14
Esquema 8: Reação de Friedländer.	19
Esquema 9: Síntese dos derivados de tetraidro [1,8]-naftiridinas através da reação de Friedländer.	19
Esquema 10: Reações de condensação.	20
Esquema 11: Síntese de compostos fluorescentes descrita	20
Esquema 12: Análise retrossintética para a síntese da diidroisocumarina 1.	23
Esquema 13: Síntese do aduto de MBH 21.	24
Esquema 14: Preparação do aduto de MBH sililado 22.	25
Esquema 15: Síntese do álcool alílico 23.	26
Esquema 16: Preparação do brometo alílico 24.	26
Esquema 17: Mecanismo de formação do brometo 6.	27
Esquema 18: Preparação do alceno 25.	28
Esquema 19: Reação de competição para a reação S_N2 .	28
Esquema 20: Síntese da cetona 8.	29
Esquema 21: Preparação do álcool 27.	30
Esquema 22: Preparação do boridreto de zinco.	31
Esquema 23: Tentativa de preparação do produto 28.	32
Esquema 24: Etapas para a formação da lactona 28, utilizando as condições da entrada 1 da tabela 1.	33
Esquema 25: Etapas para a formação da lactona 28, utilizando as condições da entrada 2 da tabela 1.	34
Esquema 26: Etapas para a formação da lactona 28, utilizando as condições da entrada 3 da tabela 1.	34
Esquema 27: Etapas para a formação da lactona 28, utilizando as condições da entrada 7, tabela 1.	35
Esquema 28: Rota sintética para a síntese do diol <i>syn</i> 38.	36
Esquema 29: Preparação do produto de HWE 34.	37

Esquema 30: Síntese do álcool 35.	37
Esquema 31: Preparação do brometo 36.	38
Esquema 32: Síntese do intermediário 37.	39
Esquema 33: Produtos obtidos após reação de Grignard.	39
Esquema 34: Etapa de diidroxilação.	40
Esquema 35: Diidroxilação catalisada por OsO ₄ .	40
Esquema 36: Análise retrossintética proposta para a síntese da diidroisocumarina 1 a partir de um aduto de MBH.	41
Esquema 37: Preparação do ácido carboxílico 39.	41
Esquema 38: Síntese da aciloína 40 através de rearranjo de Curtius	42
Esquema 39: Mecanismo para rearranjo de Curtius.	43
Esquema 40: Mecanismo do rearranjo de Curtius para formação da aciloína a partir de um ácido carboxílico derivado de um aduto de MBH	43
Esquema 41: Tentativas de síntese da cetona 26.	44
Esquema 42: Rota sintética alternativa para a obtenção do intermediário 25.	45
Esquema 43: Rota sintética para a preparação	46
Esquema 44: Rota alternativa para a síntese do intermediário 41.	46
Esquema 45: Impossibilidade da segunda adição de Grignard	47
Esquema 46: Formação de quelato estável.	47
Esquema 47: Rota sintética utilizando uma amida de Wienreb para a síntese do intermediário 41.	48
Esquema 48: Análise retrossintética para síntese das naftiridinas 56-66.	48
Esquema 49: Preparação dos adutos de MBH 48-51 e dos adutos sililados 52-55.	49
Esquema 50: Preparação dos derivados de tetraidro-1,8-naftiridinas-3,4-substituídas 56-66.	51
Esquema 51: Mecanismo da reação de adição de Michael e	52
Esquema 52: Estereoquímica relativa dos derivados de 1,8-naftiridinas.	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Aplicações recentes dos adutos de Morita-Baylis-Hillman em síntese.	1
Figura 2: Evolução da Reação de Morita-Baylis-Hillman.	2
Figura 3: O papel da aromatase na síntese de estrógenos.	10
Figura 4: Tamoxifeno e os inibidores de aromatase Anastrozol e Letrozol.	11
Figura 5: Sempre-viva e a diidrocurmarina com propriedade inibidora de aromatase.	12
Figura 6: Esqueletos Naftiridinicos.	15
Figura 7: Alguns exemplos representativos de compostos biologicamente ativos que contêm o grupamento [1,8]-naftiridínico em suas estruturas.	15
Figura 8: 1,8-Naftiridina com potencial atividade	17
Figura 9: Métodos de Preparação de [1,8]-naftiridinas.	18
Figura 10: Determinação da constante de acoplamento	31
Figura 11: Possível produto de alquilação	45
Figura 12: Protonação após reação de adição de Michael.	54
Figura 13: Experimento de nOe para a naftiridina 64.	55
Figura 14: Experimento de nOe para a naftiridina 57.	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições testadas para a ciclização do intermediário 27.	32
Tabela 2: Condições empregadas nas tentativas de alquilação de 40.	44
Tabela 3: Escopo de aldeídos e olefinas para a preparação dos adutos e	49
Tabela 4: Derivados de tetraidro 1,8-naftiridinas 3,4 substituídas	51

1. Introdução

1.1. Metodologia de Trabalho

1.1.1. Considerações Gerais

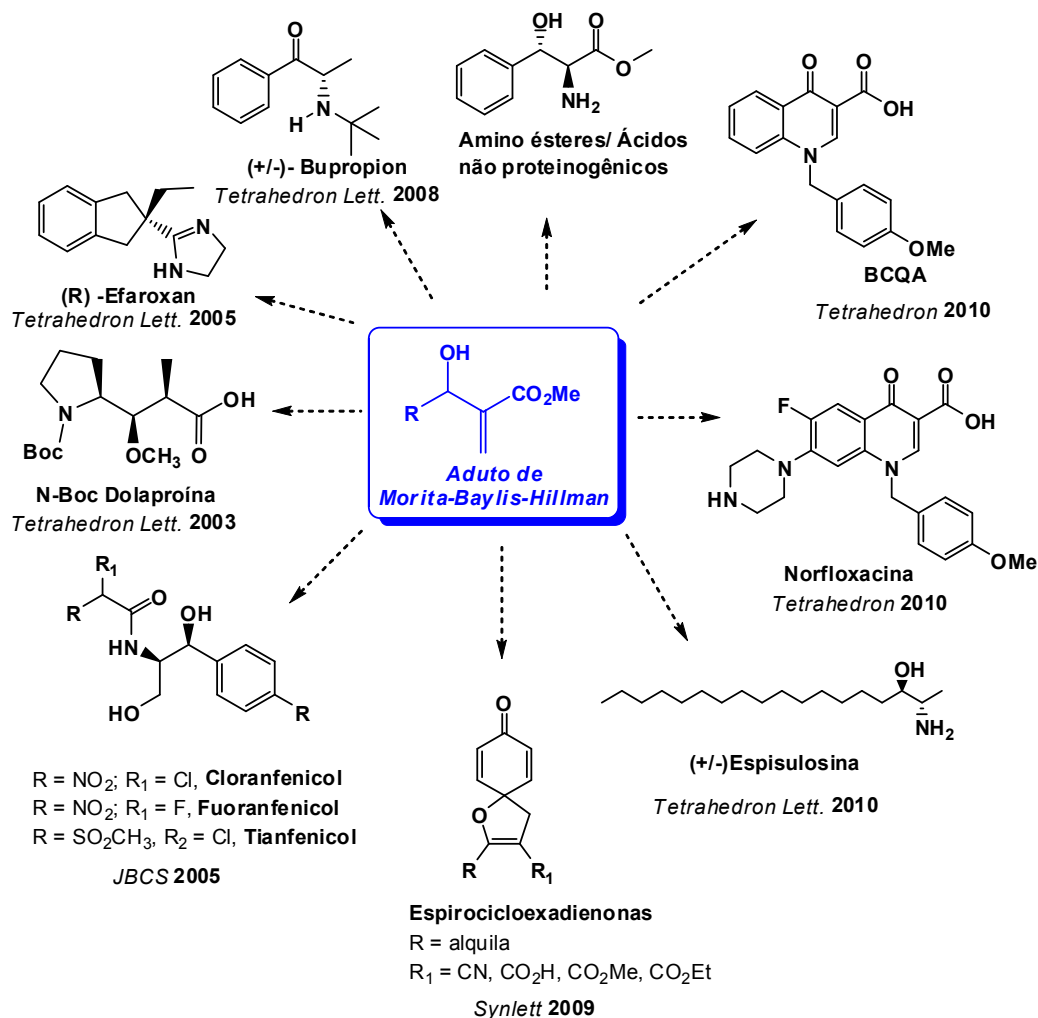


Figura 1: Aplicações recentes dos adutos de Morita-Baylis-Hillman em síntese.

Os adutos de Morita-Baylis-Hillman apresentam como principal característica a presença de três grupos funcionais contíguos, o que os transforma em interessantes

substratos para a síntese total de fármacos e moléculas biologicamente ativas¹. A síntese do (+) Efaroxan², Cloranfenicol e derivados³, Captopril⁴, Bupropion⁵ e outros,⁶ são alguns exemplos recentes descritos em nosso grupo de pesquisa (Figura 1).

Uma pesquisa no banco de dados do SciFinder⁷ considerando a relação ano de publicação vs número de artigos, mostra que em 1980 apenas um artigo foi publicado e esse número evoluiu muito nos últimos anos e atualmente algo em torno de 200 artigos por ano tratam do tema reação de Morita-Baylis-Hillman (Figura 2).

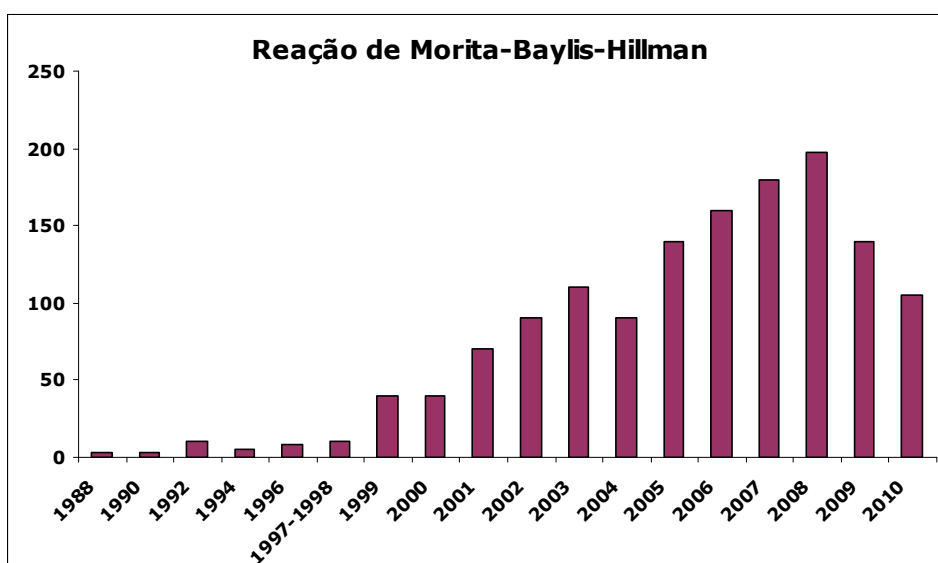


Figura 2: Evolução da Reação de Morita-Baylis-Hillman.

Considerando a experiência adquirida pelo nosso grupo, esse trabalho de Mestrado visa utilizar os adutos oriundos dessa reação como substratos para a síntese de produtos naturais biologicamente ativos e fármacos.

¹ (a) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Redy, R. *J. Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1581-1588. (b) Singh, V.; Batra, S. *Tetrahedron*. **2008**, 64, 4511-4574. (c) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyarayama, T., *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811 (c) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quim. Nova* **2000**, 98-101

² Silveira, G. P. C.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6477-6481.

³ (a) Coelho, F.; Rossi, R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2797-2800. (b) Mateus, C. R.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, 16, 386-396.

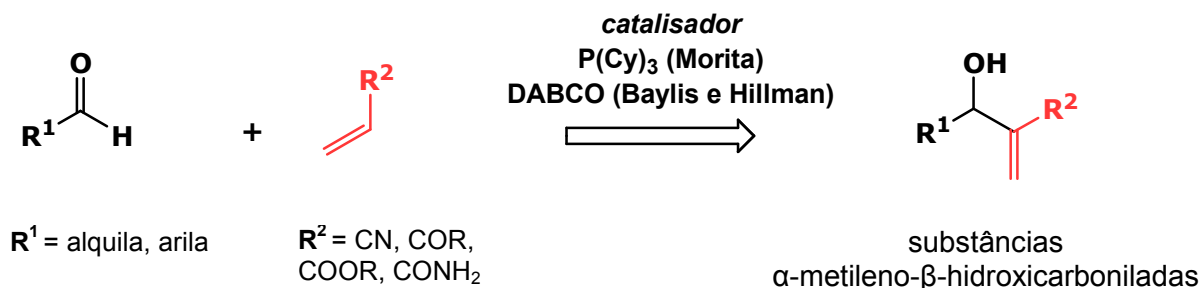
⁴ Feltrin M. P.; Almeida, W.P. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 7, 1141-1146.

⁵ Amarante, G. W.; Rezende, P.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3744-3748.

⁶ (a) Amarante, G. W.; Cavallaro, M.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2597-2599. (b) Amarante, G. W.; Benassi, M.; Pascoal, R. N.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4370-4376, (c) Trazzi, G.; André, M. F.; Coelho, F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, 21, no prelo. (d) Pirovani, R. V.; Ferreira, B. R. V.; Coelho, F. *Synlett* **2009**, 2333-2337. (e) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 937-940.

⁷ Banco de dados SciFinder acessado em 23 de abril de 2010 (SciFinder Scholar/Baylis-Hillman/Publication Year Analysis).

A reação de MBH, conhecida desde 1968⁸, pode ser definida, de um modo geral, como uma reação de condensação entre carbonos eletrofílicos sp^2 (geralmente um aldeído) e a posição α de uma olefina contendo grupos retiradores de elétrons (derivado acrílico), catalisada por uma amina terciária ou fosfina, levando à formação de uma nova ligação σ C-C (Esquema 1).



Esquema 1: Reação de Morita-Baylis-Hillman.

Em 1963, Rauhut e Currier descreveram, em uma patente, uma reação de dimerização de alcenos ativados, catalisada por fosfinas. Esse processo se inicia com uma reação de adição 1,4, seguida por uma nova adição de Michael do enolato formado a uma segunda molécula de olefina. O produto de dimerização é formado após uma etapa de transferência de próton, seguida por uma eliminação.^{8f}

Impulsionado pelos resultados descritos por Rauhut e Currier, Morita,^{8c,e} publicou os primeiros resultados desse processo envolvendo agora uma etapa de adição aldólica sobre um aldeído, utilizando fosfina como catalisador. Embora, atualmente, essa reação seja mais conhecida por Baylis-Hillman (aminas terciárias como catalisador), deve-se, no entanto creditar os méritos dessa reação também a Morita, que fez o primeiro relato dessa reação (fosfinas como catalisadores).

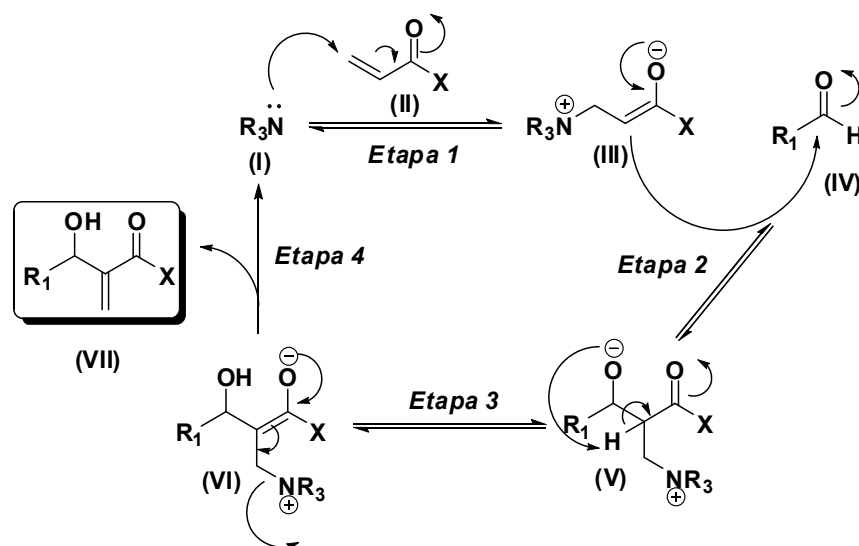
A reação de MBH apresenta características que evidenciam sua vantagem como método sintético, tais como: ser régio- e quimiosseletiva. Do ponto de vista estrutural seus adutos são moléculas polifuncionalizadas de grande interesse sintético e podem ser preparados em condições reacionais brandas. Além dessa características, a reação de MBH é uma transformação eficiente no que diz respeito

⁸ (a) Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972 (C. A. **1972**, 77, 34174q). (b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron*. **1996**, 52, 8001-8062. (c) Ciganek, E., in *Organic Reactions*, **1997**, 51, Cap 2, 201-350. (d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quim. Nova*. **2000**, 23, 98-103. (e) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, 41, 2815. (f) Rauhut, M.; Currier, H. U. S. *Patent* 3,074,999, 1963; Review sobre essa reação, ver: Aroyan, C. E.; Dermenci, A.; Miller, S. J. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 4069. (g) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 795. (h) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 3, 285-290.

a economia de átomos, todos os átomos presentes nos reagentes de partida estão incorporados no produto. Nesse aspecto podemos afirmar que a reação de MBH é uma das transformações de maior economia de átomos que se conhece em química orgânica.

1.1.2. Mecanismo da reação de Morita-Baylis-Hillman e as novas propostas referentes à etapa de transferência de próton.

O mecanismo inicialmente proposto para a reação de MBH envolve quatro etapas (Esquema 2).^{7g,h} Na primeira etapa, ocorre uma adição de Michael do catalisador (amina terciária **I** ou fosfina) ao sistema α,β -insaturado **II**, gerando o *zwitterion* **III**. A condensação aldólica (na época considerada etapa lenta) entre **III** e o aldeído **IV** gera o alcóxido **V**, que sofre uma transferência de próton, em um estado de transição cíclico de quatro membros, para fornecer o enolato **VI**. Neste estágio, ocorre a eliminação da base levando ao produto β -hidroxi- α -metileno carbonilado **VII** (aduto de MBH), com regeneração do catalisador **I**, que volta ao ciclo catalítico.

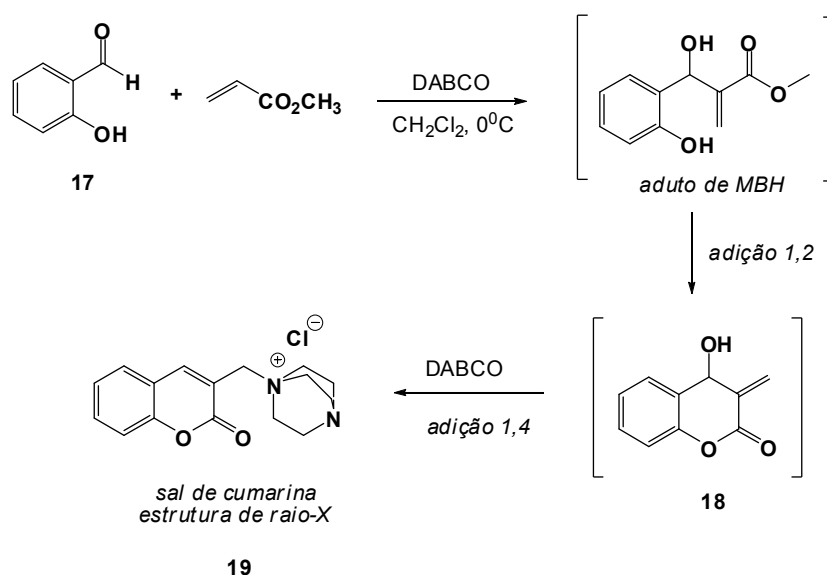


Esquema 2: Mecanismo de Morita-Baylis-Hillman, inicialmente proposto.

* Por convenção, intermediários da reação de MBH serão tratados por algarismos romanos.

Este mecanismo mostrado no esquema 2 foi proposto inicialmente por Hoffmann e Rabe.^{7g} Hill e Isaacs^{7h} sustentaram essa proposta em um experimento de cinética em que não foi observado um efeito cinético isotópico primário ($KIE^{\tau} = 1,03 \pm 0,1$). Além deste dado ficou constatado também que ocorria um aumento de dipolo na etapa de adição aldólica devido a uma separação de cargas, por isto, esta etapa foi considerada a etapa lenta da reação (Esquema 2, etapa 2).

A única evidência experimental que suportava essa proposta foi gerada por Drewes e colaboradores⁹. Esses autores isolaram e caracterizaram por raio-X, o sal **19**, resultante da adição 1,4 de DABCO sobre a dupla exocíclica de um derivado cumarínico **18** (Esquema 3).



Esquema 3: Evidência estrutural para o mecanismo da reação de MBH.

Visando contribuir na elucidação deste mecanismo, nosso grupo de pesquisa utilizou pioneiramente a espectrometria de massas com ionização por eletrospray para estudar a reação de MBH. Neste estudo os intermediários **III** e **V** (Esquema 2) foram devidamente interceptados e caracterizados em suas formas protonadas.¹⁰

Durante a realização da reação de Morita-Baylis-Hilman observa-se, dependendo da concentração de aldeído, a formação de uma dioxanona (Esquema

^τ Do inglês: Kinetic Isotope Effect.

⁹ Drewes, S. E. Najamela, O. L.; Emslie, N. D.; Field, J. S. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2807-2815.

¹⁰ Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4330-4333.

4). A formação dessa substância permaneceu por muitos anos sem explicação, já que o mecanismo proposto por Isaacs, Hill e Hoffmann não permitia racionalizar adequadamente a formação desse produto. Recentemente, o mecanismo da reação de MBH foi revisto por McQuade e Aggarwal . O grupo de McQuade ¹¹re-avaliando o experimento de cinética, realizado por Hill e Isaacs, observou uma não linearidade desta reação com relação ao aldeído, verificando que a reação é de segunda ordem com relação ao aldeído. Neste experimento também foi possível observar um efeito isotópico cinético primário significativo ($KIE - k_H/k_D = 5,2 \pm 0,6$ em DMSO) para a abstração do próton em posição α -carbonila (intermediário **V**, ver Esquema 4), indicando a importância desta etapa para o ciclo catalítico da reação. Esses resultados são contrários aqueles descritos por Isaacs e Hill, que encontra um valor para o efeito isotópico cinético muito baixo ($k_H/k_D = 1,03 \pm 0,1$) para a mesma etapa de abstração de hidrogênio.

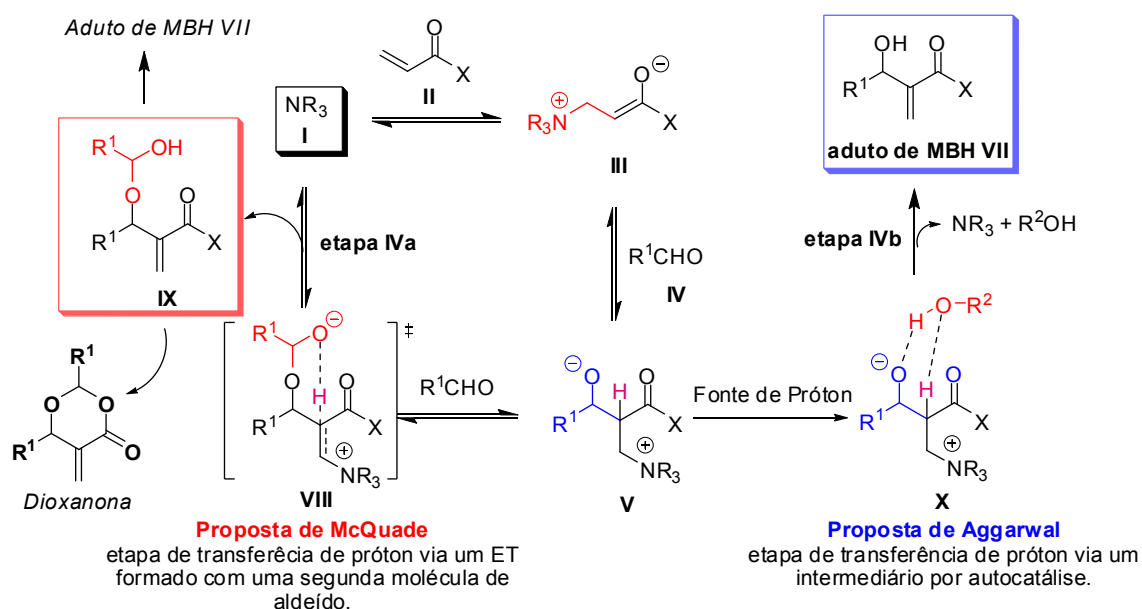
Baseados nesses novos dados, McQuade sugeriu um novo mecanismo para a etapa de eliminação. Segundo esse autor a reação ocorre como previsto por Isaacs, Hill e Hoffmann até a etapa de formação do intermediário **V** (Esquema 4). Segundo McQuade, o alcóxido resultante da adição aldólica do aza-enolato **III** (Esquema 4) ao aldeído é incapaz de agir como base intramolecular, devido as restrições de natureza geométrica (formação de um intermediário cíclico de 4 membros). Assim, McQuade propõe uma nova interpretação para este mecanismo, o qual envolvia agora uma segunda molécula de aldeído (Esquema 4, etapa 4a). Nesta interpretação, o alcóxido formado na etapa de condensação aldólica realiza um ataque nucleofílico sobre a carbonila de uma segunda molécula de aldeído, levando à formação de um hemiacetal **VIII** que pode sofrer agora uma transferência de próton por um estado de transição cíclico de seis membros **VIII** (Esquema 4), de menor energia comparado ao obtido pela proposta inicial. Assim, a adição aldólica não é a etapa lenta da reação, e sim a etapa de eliminação (Esquema 4).

Este arranjo estrutural representado pelo estado de transição **VIII** (Esquema 4) se decompõe para a formação do intermediário **IX**, que perde uma molécula de

¹¹ (a) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Jung, H. M.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 47-50; (b) Price, K. E.; Broadwater, S. J.; Walker, B. J.; McQuade, D. T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3980-3987.

aldeído para fornecer o aduto de MBH **VII** ou sofre uma reação no grupo carbonílico que conduz a dioxanona, isolada como subproduto.

O grupo de Aggarwal ¹² também interessado na elucidação deste mecanismo realizou experimentos de cinética e constatou que a reação é de segunda ordem em relação ao aldeído, como mostrado por McQuade, mas somente em seu início ($\leq 20\%$ de conversão). Neste experimento, os autores monitoraram o valor de KIE durante todo o processo de reação (até 10% de conversão). Por isso Aggarwal observou que em conversões maiores havia uma perda no efeito cinético isotópico primário, sugerindo uma inversão de catálise.



Esquema 4: Recentes propostas para o mecanismo da reação de MBH.

Buskens e colaboradores ¹³, investigando a versão *aza* desta reação, em que se utiliza iminas como eletrófilos, sugeriram que a aceleração desta reação em presença de agentes doadores de hidrogênio no meio reacional, devia-se ao fato de que estes doadores de prótons estivessem auxiliando na etapa de transferência de próton. Outro trabalho também nesta linha foi descrito por Xia e colaboradores ¹⁴ que

¹² (a) Aggarwal, V. K.; Fulford, S. Y.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1706-1708. (b) Robiette, R.; Aggarwal, V. K.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513-15525.

¹³ Buskens, P.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16762-16763.

¹⁴ Xia, Y.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wang, M.; Jiao, L.; Huang, F.; Liu, S.; Li, Y.; Yu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3470-3471.

utilizaram dados de cinética de reação e cálculos teóricos para estudar um processo em que água promovia transferência [1,2] de próton.

Aggarwal, somando os resultados obtidos por cinética e os trabalhos relatados na literatura, busca entender como solventes próticos aceleram a reação de MBH. A hipótese mais aceita era a ocorrência de uma protonação do aldeído na etapa de adição aldólica. Entretanto, se isso for verdade, como poderíamos justificar esta protonação se um enolato era formado na etapa de adição de Michael. A princípio este enolato seria protonado preferencialmente e seria estabilizado, o que por conseguinte, diminuiria a sua reatividade.

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

Diante das evidências, Aggarwal concorda com McQuade no que diz respeito à etapa lenta do processo, a etapa de transferência de próton, porém devido a perda observada no efeito cinético isotópico primário, propões que após 20% de conversão a reação se torna autocatalítica. Aparentemente, o aduto de MBH (**VII**, Esquema 4) ou qualquer outra fonte de próton, podendo, então, assistir a etapa de transferência de próton via um intermediário cíclico de seis membros (Esquema 4, etapa 4b).

Esta constatação explica o efeito de aceleração na reação de MBH em presença de solventes próticos e como estes atuam na etapa lenta da reação.

Diante do exposto, é claro que uma elucidação completa do mecanismo da reação de MBH ainda não está demonstrada na literatura. Grupos de pesquisa têm voltado esforços neste sentido, com o intuito de generalizar uma condição para a reação e, principalmente, uma vertente assimétrica.

2.1. Aspectos Gerais relativos ao Câncer

O câncer, na maioria dos países desenvolvidos, é a segunda maior causa de óbitos da população, superado somente pelas doenças do sistema cardiovascular. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) surgem a cada ano mais de nove milhões de novos casos e mais de 7 milhões de pessoas vão a óbito

em decorrência do câncer. No entanto esses índices estão subestimados pelas dificuldades de notificação e registro dessa patologia em muitos países subdesenvolvidos. No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer¹⁵, as estimativas para o ano de 2008 e válidas também para 2009, apontam para 466.700 novos casos sendo os tipos mais incidentes, excetuando-se o câncer de pele não-melanoma, os cânceres de próstata e de pulmão para o sexo masculino e de mama e do colo do útero para o sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil mundial.

O aumento da incidência de câncer é, principalmente, consequência do aumento da expectativa de vida da população, pois o aparecimento dessa patologia é favorecido pelo envelhecimento do organismo.¹⁶ Atualmente são conhecidos mais de cem tipos de cânceres, diferenciados pela etiologia, processo de evolução e forma de tratamento e, por isso, o câncer não pode mais ser considerado como uma única patologia.^{17,18}

A célula cancerígena caracteriza-se pela perda de função em consequência da ausência de diferenciação, proliferação incontrolada, invasividade dos tecidos adjacentes e metástase. A origem dessa célula é consequência de alterações genéticas que podem ser produzidas por diversos mecanismos como a inativação de genes supressores de tumor, ativação de oncogenes, inativação de genes responsáveis pela apoptose e mutações produzidas por agentes químicos, físicos e biológicos.^{19,20}

Na população feminina a maior incidência de câncer ocorre no útero e na mama e esse último continua a representar uma causa importante de óbito.²¹ Uma grande proporção de casos de câncer de mama respondem potencialmente ao tratamento endócrino (feito com inibidores de receptores de estrógenos); 75% dos

¹⁵ www.inca.gov.br, acessado em 03 de agosto de 2008

¹⁶ Cairns, J. *Nature* **1981**, 289, 353-7.

¹⁷ Calabresi & Chabner, *Chemotherapy of neoplastic diseases*. In: Gilman, A.G.; Goodman, L.S., Ed., *The Pharmacological Bases of Therapeutics*. 9ª Ed.. New York McGraw-Hill, p. 1225-1232, **1996**.

¹⁸ Coelho F.R.G. *O controle do câncer*. In: Brentani, M.N.; Coelho, F.R.G.; Iyeyasu, H.; Kowalski, L.P., Ed. *Bases da Oncologia*. 1ª ed., São Paulo, Livraria e Editora Marina, p. 1-21, **1998**.

¹⁹ Brentani R.R.; Chammass, R.; Coelho, F. R.G. *Mecanismos de invasão e metástases*. In: Brentani, M.N.; Coelho, F.R.G.; Iyeyasu, H.; Kowalski, L.P., Ed. *Bases da Oncologia*. 1ª ed., São Paulo, Livraria e Editora Marina, p. 91-98, 1998.

²⁰ Simpson, A.J.G. ; Caballero, O.L. ; Dani, S.U. *Oncogenes e genes supressores*. In: Brentani, M.N.; Coelho, F.R.G.; Iyeyasu, H.; Kowalski, L.P., Ed., *Bases da Oncologia*. 1ª Ed., São Paulo, Livraria e Editora Marina, p. 53-70, 1998.

²¹ Mastro, L. D.; Clavarezza, M.; Venturini, M. *Cancer Treat. Rev.* **2007**, 33, 681-687.

casos ocorrem no período pós-menopausa, enquanto que 50% estão presentes no período pré-menopausa em mulheres que ainda expressam receptores de estrógenos.²² A terapia endócrina, empregada para diminuir a produção de estrógeno, é uma abordagem muito útil para o tratamento desse tipo de tumor.

A aromatase (CYP19) é uma enzima chave do citocromo P450 (CYP), que catalisa a etapa lenta de aromatização, para conversão de andrógenos (testosterona e androstenediona) em estrógenos (estradiol e estrona) (Figura 3).^{23,24}

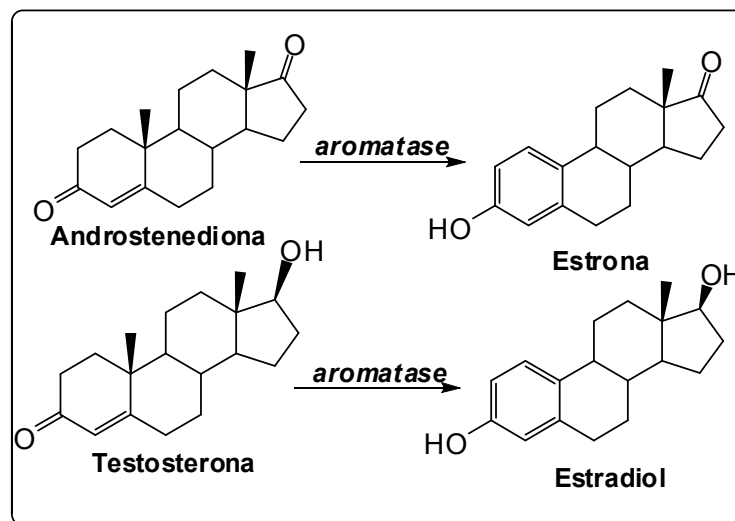


Figura 3: O papel da aromatase na síntese de estrógenos.

O importante papel desempenhado pela aromatase na síntese de estrógenos, qualificou essa enzima como alvo para o desenvolvimento de inibidores seletivos e estudos nessa direção continuam a despertar a atenção da comunidade científica mundial. Um exemplo desse tipo de medicamento é o tamoxifeno (Figura 4), que, entretanto apresenta alguns efeitos colaterais indesejados.

Uma nova geração de inibidores não esteroidais de aromatases foi desenvolvida baseada em estudos QSAR, empregando substâncias antimicóticas como modelos.^{22,23} Entre esses inibidores podemos citar o anastrozol e o letrozol. Inibidores de aromatase são eficazes e apresentam efeitos colaterais reduzidos,

²² Briest, S.; Wolff, A. C. *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2007**, 7, 1243-1253.

²³ Maiti, A.; Cuendet, M.; Croy, V. L.; Endringer, D. C.; Pezzuto, J. M.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2799-2806.

²⁴ Smith, I. E.; Dowsett, M. *N Engl. J. Med.* **2003**, 348, 2431-2442.

podendo ser utilizados para o tratamento do câncer tanto na fase inicial quanto na fase avançada e são mais eficientes do que o antagonista de estrógeno tamoxifeno (Figura 4).^{25,26,27,28}

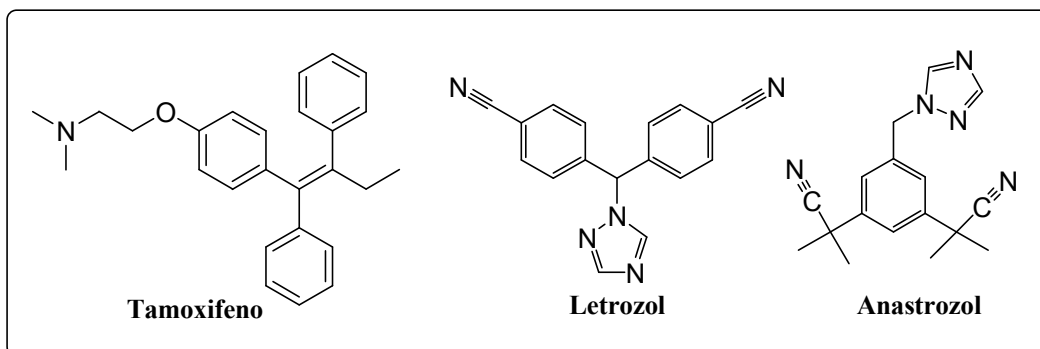


Figura 4: Tamoxifeno e os inibidores de aromatase Anastrozol e Letrozol.

Baseados nesses resultados, a Agência Americana de Medicamentos e Alimentos (Food and Drug Administration - FDA) liberou o uso desses inibidores para o tratamento do câncer de mama. Entretanto os inibidores não esteroidais de aromatase podem, possivelmente, inibir outras enzimas do sistema P450, o que pode levar ao surgimento de resistência durante o tratamento prolongado. Além disso, já existem dados comprovando a diminuição da eficácia desses inibidores no tratamento de pacientes com câncer em estágios muito avançados.^{26,27}

Esses fatores estimulam a busca por novos inibidores de aromatase, que possam apresentar um melhor perfil farmacológico e toxicológico.

2.2. Novas substâncias com potencial atividade anticancerígena

2.2.1. Novos inibidores de aromatase

A Síntese Orgânica tem contribuído para a produção em escala de produtos naturais pouco abundantes (como no caso da semi-síntese do paclitaxel -Taxol®), de

²⁵ Wong, Z. W.; Ellis, M. J. *Br. J. Cancer* .**2004**, 90, 20-25.

²⁶ Milla-Santos, A.; Milla, L.; Portella, J.; Rallo, L.; Pons, R.; Rodes, E.; Casanovas, J.; Puig-Gali, M. *Am. J. Clin. Oncol.* **2003**, 26, 317-322.

²⁷ Arora, A.; Potter, J. F. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2004**, 52, 611-616.

²⁸ Goss, P. E. *Endocr. Relat. Cancer* .**1999**, 6, 325-332.

derivados de produtos naturais como o Taxotere® ou de produtos originais sem qualquer analogia estrutural com substâncias naturais, mas que podem interferir no mecanismo de sinalização celular como o tamoxifeno, agente antiestrogênico que se liga à proteína responsiva a estrógeno sem ativar os fatores de transcrição nas células da mama²⁹. Nesse aspecto, a busca por produtos naturais ou sintéticos, que possam ser empregados como estruturas privilegiadas para a descoberta de novas substâncias ativas, torna-se um alvo de interesse tanto em laboratórios acadêmicos como de empresas farmacêuticas.³⁰

Recentemente, pesquisadores brasileiros em colaboração com um grupo havaiano, descreveram o isolamento de uma diidrocurmarina (**1**) de um extrato da parte aérea de *Xyris pterygoblephara* Steud. (Xyridaceae) (Figura 5).³¹ Essas plantas são muito comuns no Brasil e recebem o nome popular de sempre-vivas.

SEMPRE-VIVA

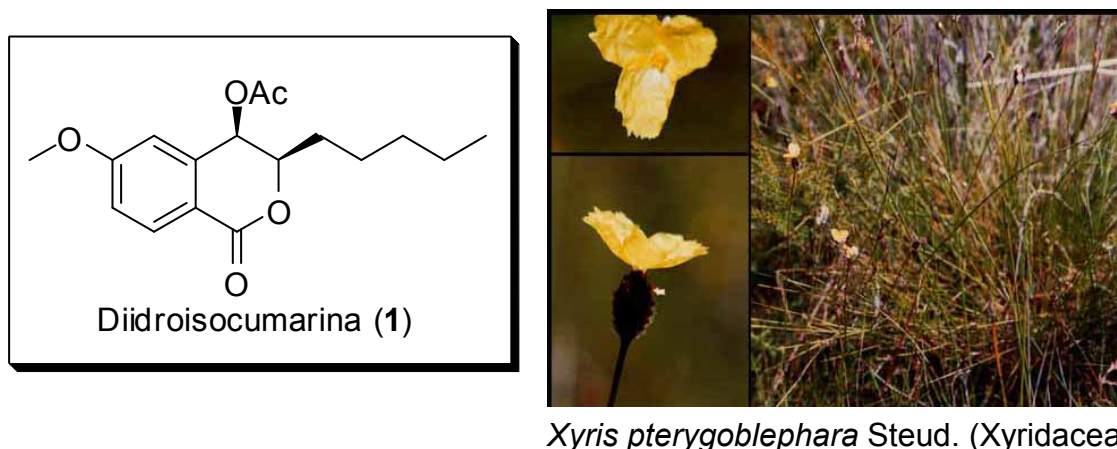


Figura 5: Sempre-viva e a diidrocurmarina com propriedade inibidora de aromatase.

Essa substância, quimicamente é o acetato de (3*R*, 4*R*)-(-)-6-metoxi-1-oxo-3-pentil-3,4-diidro-1*H*-isocromeno-4-ila. Essa diidrocurmarina apresenta ainda dois centros estereogênicos contíguos, com estereoquímica relativa *syn*. O *screening*

²⁹ (a) Robello, L. G.; Pilli, R. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 938. (b) Jordan, V. C. *Scientific American* **1998**, 36.

³⁰ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461.

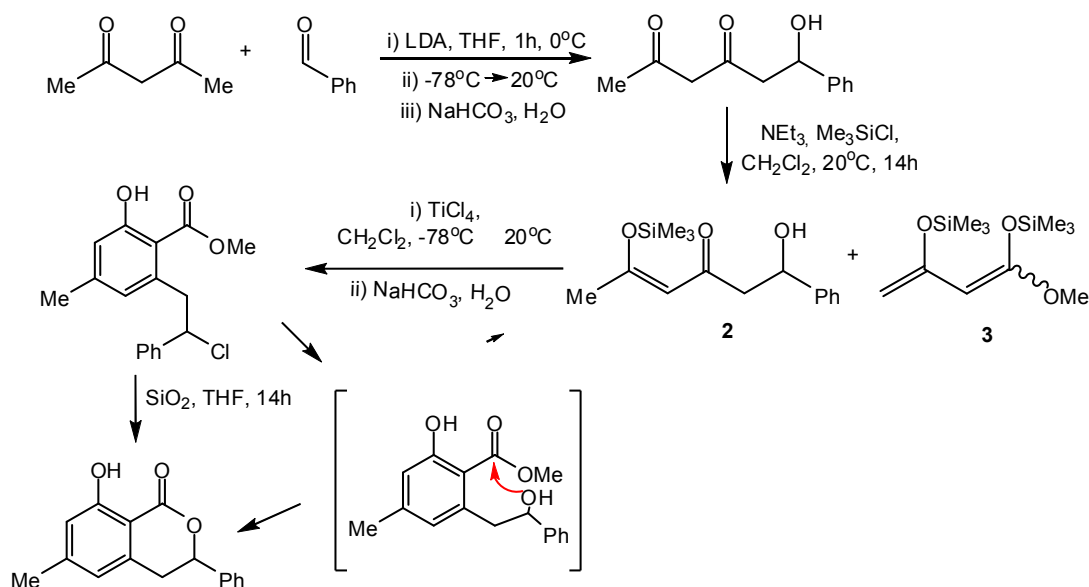
³¹ a) Endringer, D. C.; Guimarães, K. G.; Kondratyuk, T. P.; Pezzuto, J. M.; Braga, F. C. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1082-1084. b) Guimarães, K. G.; de Sousa Filho, J. D.; Mares-Guia, T. R.; Braga, F. C. *Phytochemistry* **2008**, 69, 439-444.

biológico realizado com essa diidroocumarina natural mostrou um valor de IC_{50} de $1,6 \pm 0,1 \mu M$, o que a caracteriza como um importante inibidor de aromatase, apresentando uma potência três vezes maior do que aquela demonstrada pelo flavonóide naringina ($IC_{50} = 5,0 \mu M$), utilizado como controle positivo. Entretanto foram necessários 48kg de planta para isolar 0,3g dessa diidroisocumarina, que impacta na quantidade de planta necessária para uma eventual exploração comercial dessa substância.

Até o presente momento não existe síntese total descrita para essa substância. Além do mais, a baixa concentração mostrada na fonte natural restringe o avanço dos estudos do seu perfil biológico completo.

2.2.1.1 Metodos de Preparação de Diidroisocumarinas

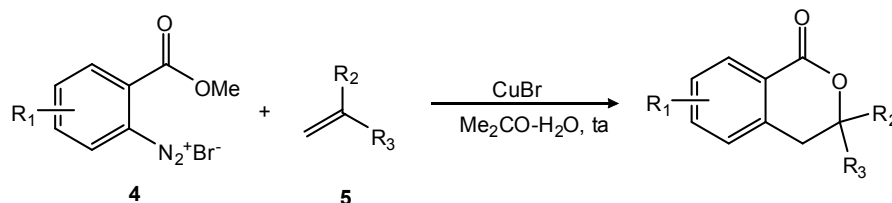
Várias metodologias são usadas para a preparação de diidroisocumarinas. Dentre as mais recentes destaca-se a utilizada por Langer e colaboradores³², que reportam a síntese one-pot de 3-aryl-3,4-diidroisocumarinas através de reações de ciclização [3+3]/lactonização de 1,3-bis(sililoxi)-1,3-butadienos **3** com 1-hidroxi-5-sililoxi-hex-4-em-3-onas **2** (Esquema 5).



Esquema 5: Metodologia utiliza por Langer na Síntese de diidroisocumarinas.

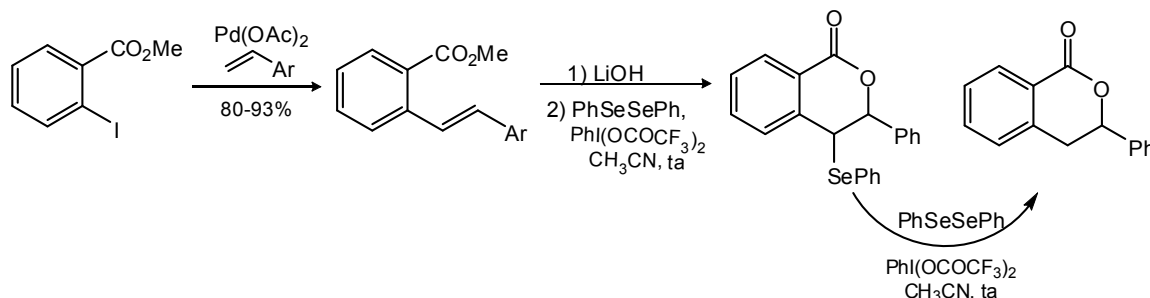
³² Ullah, I.; Sher, M.; Khera, R.A.; Ali, A.; Ibad, M. F.; Villiger, A.; Fischer, C.; Langer, P. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 1874-1884.

Outro exemplo interessante foi reportado por Turytsya e *colaboradores*³³, a síntese *one-pot* de derivados de 3,4-diidroisocumarinas via reação catalisada por CuBr dos brometos de benzenodiazônio **4**, na presença de alcenos substituídos como **5** (Esquema 6).



Esquema 6: Síntese de diidroisocumarinas reportada por Turytsya.

Um outro exemplo reportado por Wirth e *colaboradores*,³⁴ utiliza reagentes de selênio para a síntese seletiva de diidroisocumarinas (Esquema 7).



Esquema 7: Síntese de diidroisocumarinas através de reagentes organoselênio.

2.2.2 Outras substâncias com potencial anticancerígeno

Além de diidroisocumarinas, as naftiridinas também são padrões estruturais encontrados em várias substâncias de origem natural e sintética, que apresentam várias atividades biológicas interessantes. Entre essas propriedades podemos destacar a atividade anti-cancerígena.

As naftiridinas representam um grupo de seis sistemas heterocíclicos isoméricos contendo dois anéis piridínicos fundidos com o átomo de nitrogênio

³³ Obushak, M. D.; Matyichuk, V. S.; Turytsya, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6112-6115.

³⁴ Shahzad, S. A.; Venin, C.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3465- 3472.

localizado em diferentes posições. Das seis piridopiridinas isoméricas, os derivados de [1,8]-naftiridinas têm recebido grande atenção nos últimos anos. (Figura 6).

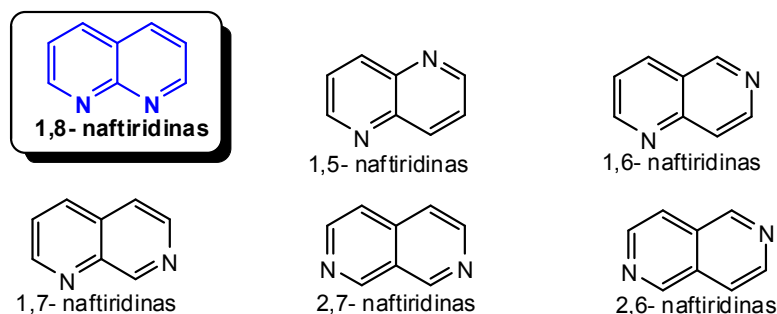


Figura 6: Esqueletos Naftiridínicos.

Esta classe de compostos tem atraído considerável atenção devido, principalmente, a presença do esqueleto estrutural [1,8]-naftiridínico presente em muitos compostos sintéticos, que exibem várias propriedades biológicas (Figura 7).

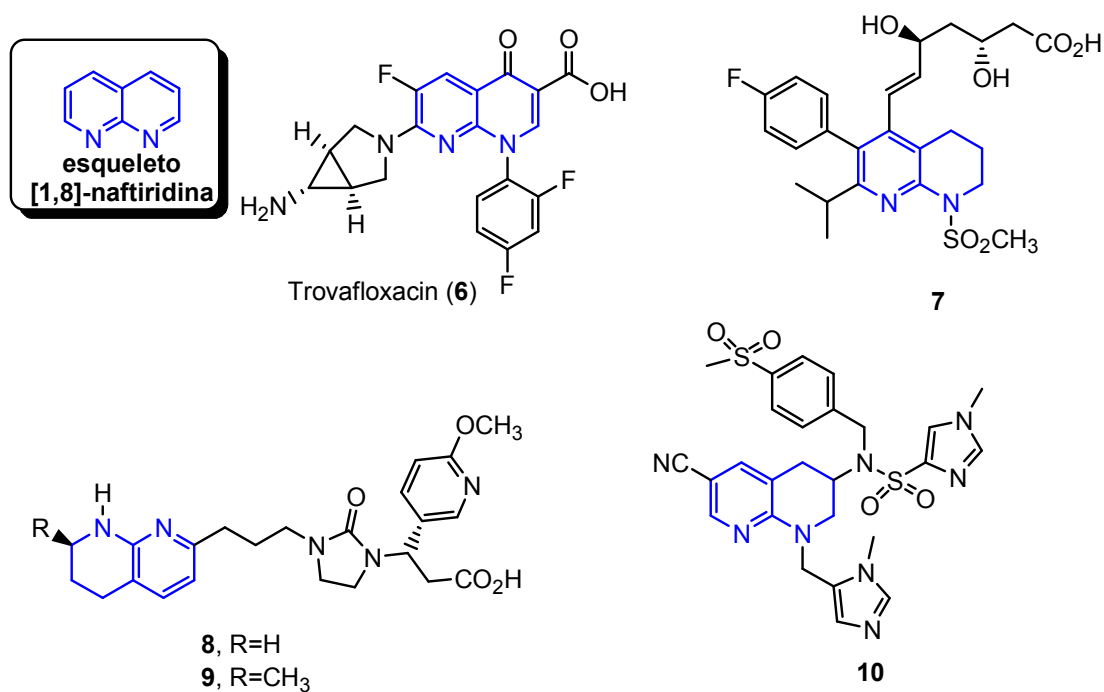


Figura 7: Alguns exemplos representativos de compostos biologicamente ativos que contêm o grupamento [1,8]-naftiridínico em suas estruturas.

Como exemplo, podemos citar a Trovafloxacin **6**, um derivado aza-fluoroquinolínico que possui efeito inibitório significativo contra microorganismos

resistentes à metilicina.³⁵ O composto **7** é um inibidor de HMGCoA redutase, que pode ser potencialmente usado no tratamento de hiperlipidemia e aterosclerose.³⁶ Os compostos **8** e **9** são potentes antagonistas da $\alpha_v\beta_3$ Integrina, geralmente utilizada no tratamento de osteoporose.³⁷ O composto **10** é um inibidor seletivo do material protéico farnesiltransferase.³⁸ Derivados de [1,8]-naftiridinas possuem ainda outra atividade biológica interessante, tais como: anti-inflamatórias,³⁹ analgésicas,⁴⁰ anticâncerígenos,⁴¹ anti-hipertensivas⁴² e também anti-diuréticas.⁴³

Por exemplo, a substância nomeada pela sigla SNS-595 (**11**, Figura 8), apresenta em sua estrutura o padrão 1,8-naftiridina. Os estudos relacionados ao mecanismo de ação biológica dessa substância mostraram que é um novo modulador do ciclo celular agindo durante a fase S (a fase de síntese do DNA).^{44,45,46,47,48} Essa substância causa uma alteração significativa no lag⁴⁹ da fase S e na fase G2 (intervalo de tempo entre a mitose e o próximo ciclo da síntese do DNA). O alvo da substância SNS-595 não é a topoisomerase II. Resultados recentes

³⁵ Kumarato, Y.; Ohshita, Y.; Yoshida, J.; Yazaki, A.; Shiro, M.; Koike, T. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1905-1917.

³⁶ O'Connor, S.P.; Robl, J.; Ahmad, S.; Bisaha, S.; Murugesan, N.; Ngu, K.; Shi, Y.; Stein, P.D.; Soundararajan, N.; Natalie, K.J., Jr.; Kolla, L.R.; Sausker, J.; Quinlan, S.L.; Fan, J.; Petsch, D.; Guo, Z. WO Patent 051386, June 09, 2005 (CA 2005, 143, 43869).

³⁷ (a) Hartner, F.W.; Hsaio, Y.; Eng, K.K.; Rivera, N.R.; Palucki, M.; Tan, L.; Yasuda, N.; Hughes, D.L.; Weissman, S.; Zewge, D.; King, T.; Tschaen, D.; Volante, R.P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 87

³⁸ Olepu, S.; Suryadevara, P.K.; Rivas, K.; Yokoyama, K.; Verlinde, C.L. M. J.; Chakrabarti, D.; van Voortis, W.C.; Gelb, M.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 494-497.

³⁹ Roma, G.; Grossi, G.; Braccio, M.D.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Bertoni, S.; Barocelli, E. *Eur. J. Méd. Chem.* **2008**, *43*, 1665-1680.

⁴⁰ Roma, G.; Grossi, G.; Braccio, M.D.; Ballabeni, V.; Tognolini, M.; Bertoni, S.; Barocelli, E. *Eur. J. Méd. Chem.* **2008**, *43*, 1665-1680.

⁴¹ Atanasova, M.; Ilieva, S.; Galabov, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1184-1192.

⁴² Ferrarini, P., L.; Mori, C.; Badawneh, M.; Calderone, V.; Greco, R.; Manera, C.; Martinelli, A.; Nieri, P.; Saccomanni, G. *Eur. J. Méd. Chem.* **2000**, *35*, 815-826.

⁴³ Barlin, G.; Tan, W.; *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 1065-1073.

⁴⁴ Advani, R.; Gordon, M.; Hurwitz, H.; Mendelson, D.; Wakelee, H.; Ebbinghaus, S.; Hoch, U.; Silverman, J.A.; Havrilla, N.; Adelman, D. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 159S.

⁴⁵ Hyde, J.; Wright, J.; Silverman, J.A.; Walker, D.H.; Arkin, M.R. 96th Annual American Association for Cancer Research Meeting (2005) Anaheim, CA, Abstract No 2285, http://sunesis.com/pdf/Sunesis_apoptosisfinal.pdf.

⁴⁶ Hoch, U.; Evanchik, M.J.; Silverman, J.A. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 9154S.

⁴⁷ Hyde, J.; Wright, J.; Osherooff, N.; Silverman, J.A.; Walker, D.H.; Arkin, M.R. 96th Annual American Association for Cancer Research Meeting (2005) Anaheim, CA, Abstract No 2293, http://sunesis.com/pdf/Sunesis_cellcyclefinal1.pdf.

⁴⁸ Hyde, J.; Wright, J.; Walker, D.H.; Silverman, J.A.; Arkin, M.R. 97th Annual American Association for Cancer Research Meeting (2006) Washington D.C., Abstract No 2074, http://sunesis.com/pdf/poster2_04_06.pdf.

⁴⁹ **Lag: período variável, onde ainda não há um aumento significativo da população.** Ao contrário, é um período onde o número de organismos permanece praticamente inalterado. Esta fase é apenas observada quando o inóculo inicial é proveniente de culturas mais antigas. A fase lag ocorre porque as células de fase estacionária encontram-se depletadas de várias coenzimas essenciais e/ou outros constituintes celulares necessários à absorção dos nutrientes presentes no meio.

mostram que a substância SNS-595 é um agente que quebra a dupla fita do DNA. O seu metabolismo foi avaliado *in vitro* e *in vivo*. A substância SNS-595 sofre uma metabolização mínima e não inibe ou induz o sistema enzimático CYP450. Essas observações caracterizam SNS-595 como um agente anti-cancerígeno muito promissor, que já se encontra na fase clínica II, já que mostrou uma atividade sobre diferentes tipos de células cancerígenas.⁵⁰

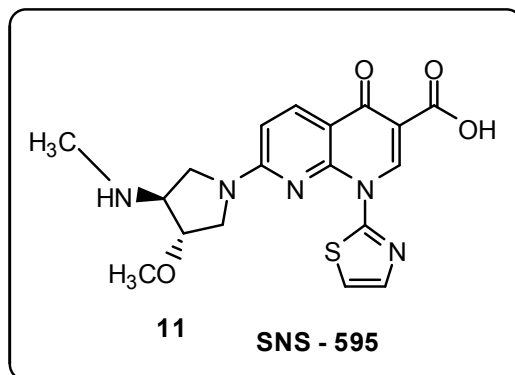


Figura 8: 1,8-Naftiridina com potencial atividade anti-cancerígena.

2.2.2.1. Métodos de Preparação de 1,8-Naftiridinas

Devido à notável importância biológica desses compostos, várias abordagens sintéticas têm sido desenvolvidas para preparar [1,8]-naftiridinas (Figura 9).⁵¹

⁵⁰ Hoch, U., Hyde, J., Nannini, M.A., Evanchik, M.J., Lawrence, C.E., Arkin, M.R., Walker, D.H., Silverman, J.A. 96th Annual American Association for Cancer Research Meeting (2005) Anaheim, CA, Abstract No 2277, http://sunesis.com/pdf/Sunesis_PDPoster_final.pdf.

⁵¹ Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **2004**, 73, 637-669.

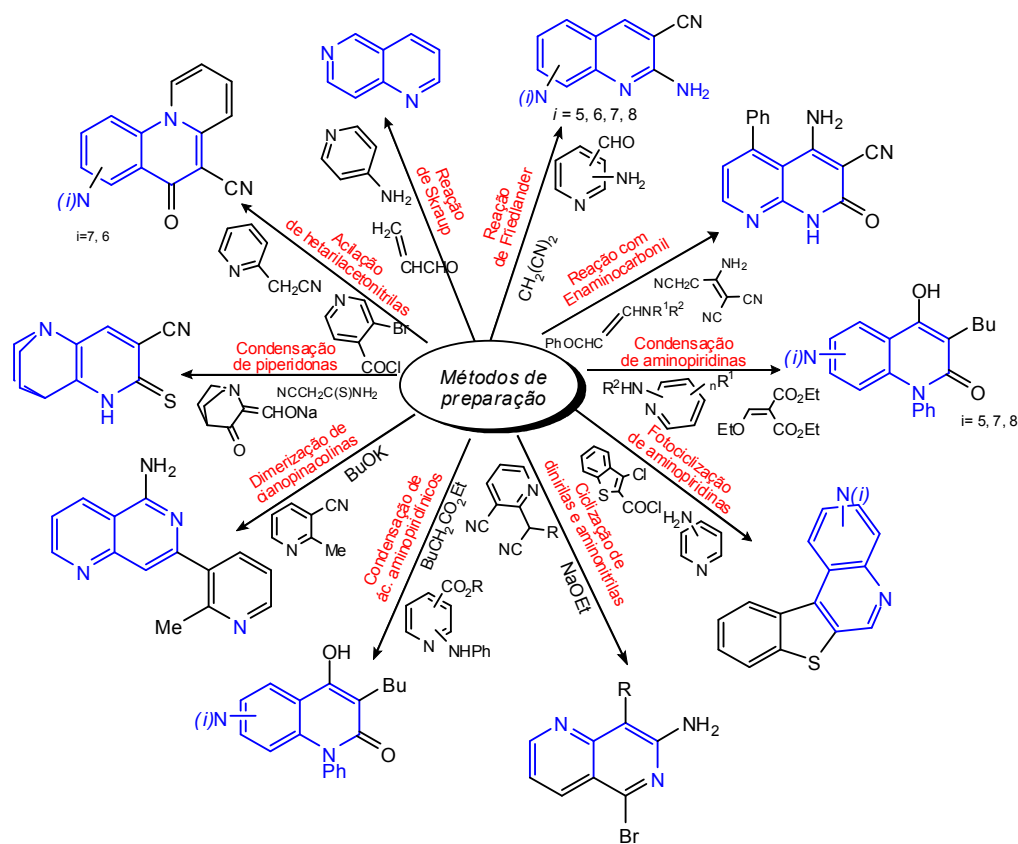
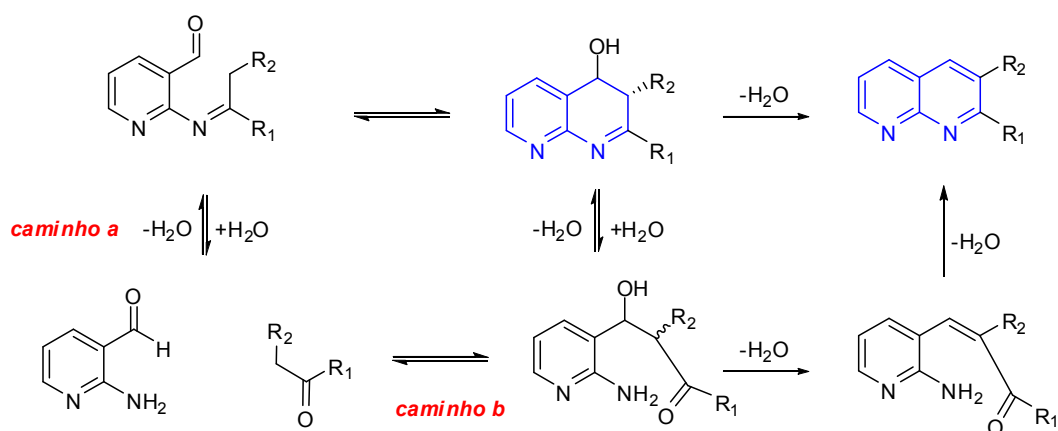


Figura 9: Métodos de Preparação de [1,8]-naftiridinas.

Entre os métodos sintéticos utilizados na preparação de naftiridinas, os mais usados são baseados no uso de reação de Friedländer, reações de condensação e ciclização.

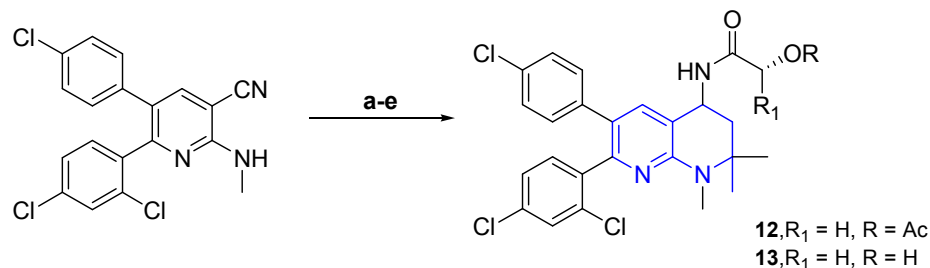
A reação de Friedländer⁵² envolve uma reação entre aminopiridinocarbaldeídos **8** e cetonas. A reação pode ocorrer pelos caminhos *a* ou *b*, dependendo das condições reacionais empregadas (Esquema 8).

⁵² Sobre a reação ver: (a) Contelles, J. M.; Mayoral E. P.; Samadi. A.; Carreiras, M. C.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, X (b) Bergstrom, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, 35, 77. (c) Manske, R. H. *Chem. Rev.* **1942**, 30, 113.



Esquema 8: Reação de Friedländer.

Uma interessante estratégia sintética descrita por Hale e *col.*⁵³, utiliza essa metodologia para a preparação dos derivados de tetraidro [1,8]-naftiridinas **12** e **13**. A estratégia inicial envolve a adição de reagentes de vinil Grignard ao grupo ciano seguida de ciclização intramolecular (Esquema 9).



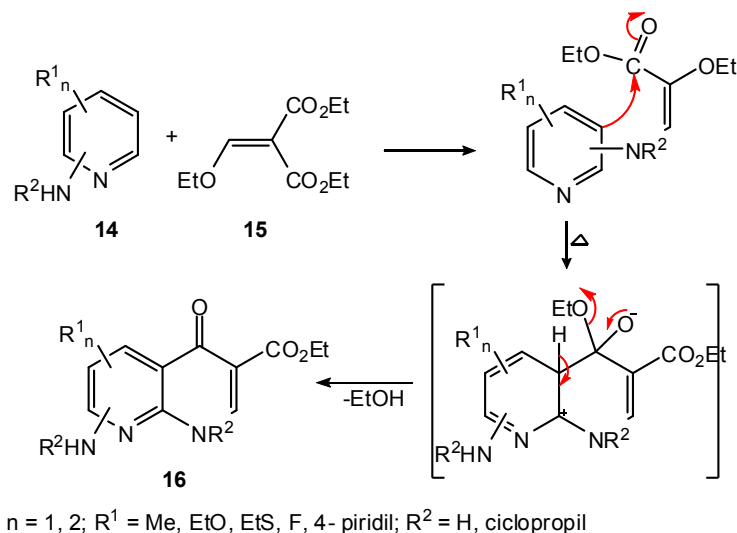
Reagentes e condições: (a) $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHMgBr}$ ou $\text{CH}_3\text{C}=\text{CHMgBr}$, THF, HCl 2M, ta, 59%; (b) HONH_2HCl , TEA, KOAc, MeOH, 70°C ; (c) Zn, AcOH, 95°C , (duas etapas), 88%; (d) AcOAcCl , TEA, CH_2Cl_2 , ta; (e) NaOMe, MeOH, ta, (duas etapas), 70%.

Esquema 9: Síntese dos derivados de tetraidro [1,8]-naftiridinas através da reação de Friedländer.

Reações de condensação podem ser outra opção para a síntese de naftiridinas. Por exemplo, a reação de condensação de aminopiridinas com etilmetoximetilidenomalonato para a síntese de naftiridinas atraem a atenção porque fornecem a possibilidade de síntese de diversas naftiridinas que exibem várias propriedades biológicas. Assim, a condensação de aminopiridinas substituídas **14**

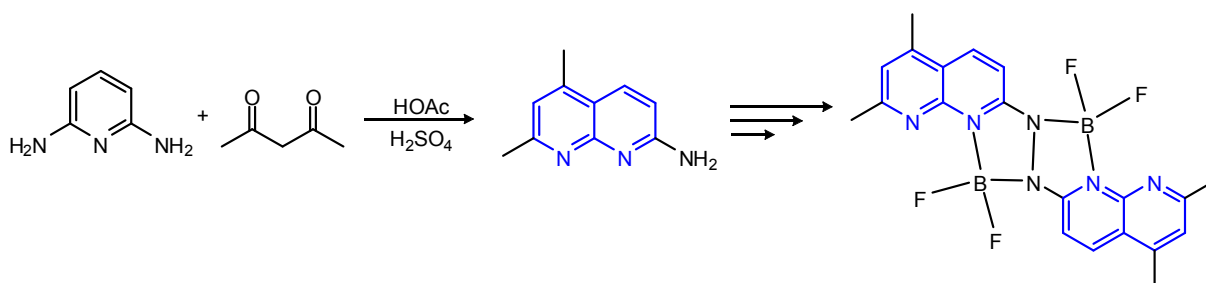
⁵³ Madsen-Duggan, C. B.; Debenham, J. S.; Walsh, T.F.; an, L.; Huo, P.; Wang, J.; Tong, X.; Lao, J.; Fong, T. M.; Xiao, J. C.; Huang, C. R.; Shen, C. P.; Stribling, D. S.; Shearman. L. P.; Strack. A. M.; Goulet, M. T.; Hale, J. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3750-3754.

com etoximetilideno malonato de dietila **15** e subsequente ciclização em condições de refluxo resultam nos derivados de naftiridina **16**, que mostraram atividade antibacteriana.⁵⁴ (Esquema 10)



Esquema 10: Reações de condensação.

Um exemplo recente para síntese de 1,8 -naftiridinas utilizando uma reação de condensação foi descrito por Hai-Bin-Song e *col.* na síntese de complexos de boro fluorescentes (Esquema 11).⁵⁵



Esquema 11: Síntese de compostos fluorescentes descrita por Hai-Bin-Song.

Adutos de MBH também têm sido usados como substratos para a preparação do esqueleto 1,8-naftiridínico. Recentemente, Basavaiah e Reddy publicaram uma

⁵⁴ Matsumoto, J.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Nishimura, Y.; Egawa, H.; Nishimura, H. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 673.

⁵⁵ Huifang, J. L.; Fu, W. F.; Li, L.; Gan, X.; Mu, W. H.; Chen, W.Q.; Duan, X. M.; Song, H. B. *Org.Lett.* **2010**, 12, 2924-2927.

elegante estratégia para preparar 1,8-naftiridinas, a partir de 2-nitro-cianoacrilato.⁵⁶ Um aduto de MBH acetilado derivado da 2-cloro piridina-3-carboxaldeído foi usado por Su e *col.* como substrato para a síntese do esqueleto 1,8-naftiridínico.⁵⁷

Tanto a diidrocurmarina isolada de sempre-vivas quanto as substâncias que contem o padrão 1,8-naftiridinas podem ser consideradas como alvos sintéticos interessantes, já que apresentam ou podem apresentar uma atividade anti-cancerígena. Essa consideração nos levou ao desenvolvimento dessa dissertação de Mestrado, que tem por objetivo explorar a potencialidade sintética dos adutos de Morita-Baylis-Hillman como substrato para a preparação de substâncias biologicamente ativas, exemplificadas nesse trabalho pela diidrocurmarina **1** e pelas novas 1,8-naftiridinas.

⁵⁶ Basavaiah, D.; Reddy, K.R. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 1215-1219.

⁵⁷ Zhong, W.; Lin, F.; Chen, R.; Su, W. *Synthesis*. **2009**, 2333-2340.

2. Objetivos

Esse trabalho de mestrado se insere em uma linha de pesquisa, desenvolvida há alguns anos em nosso laboratório, que tem por objetivo explorar a potencialidade sintética de adutos de Morita-Baylis-Hillman como substrato para a síntese de substâncias de origem natural e/ou sintética com destacada atividade biológica. Nessa dissertação o foco é a preparação de substâncias com potencial atividade anticancerígena, utilizando os adutos como substrato.

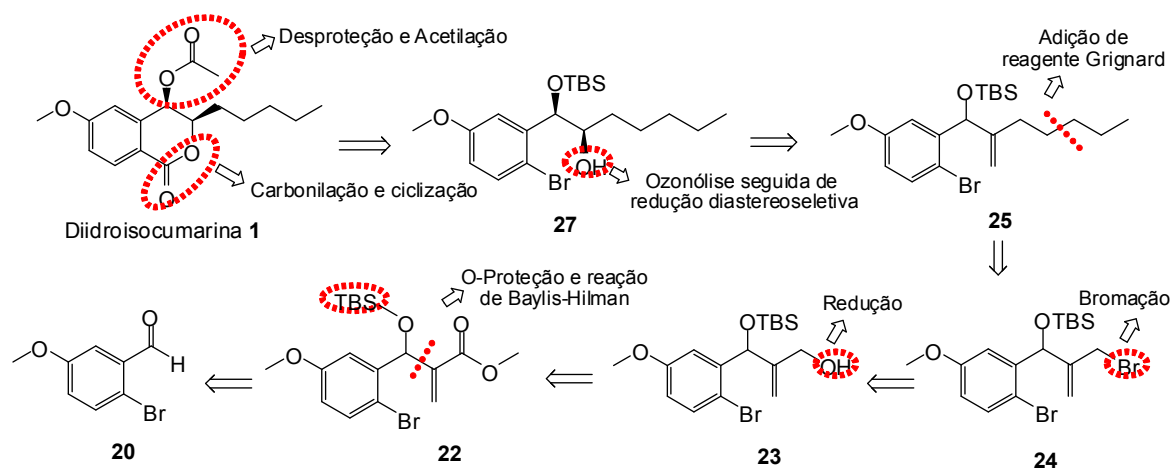
Dois são os objetivos desse trabalho. Inicialmente pretendemos desenvolver uma estratégia sintética para a síntese da diidroisocumarina **1** (Figura 5, página 12) que foi isolada da planta da espécie *Xyridaceae* e que demonstrou elevada atividade inibitória sobre a enzima aromatase. Essa diidroisocumarina biologicamente ativa ainda não tem síntese total descrita.

Na segunda parte desse trabalho descrevemos uma nova abordagem para a síntese diastereosseletiva de 1,8-naftiridinas com potencial atividade anticancerígena. Essa estratégia se baseia no uso de uma sequência dominó envolvendo duas reações, a saber, uma reação de adição de Michael e uma reação de substituição nucleofílica aromática S_NAr . É importante ressaltar que essa parte do trabalho foi feita em colaboração com Dr. Manoel Trindade, que realiza estágio de pós-doutorado em nosso grupo de pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Estudos visando a síntese de uma diidroisocumarina com atividade inibitória sobre aromatase

3.1.1. Análise retróssintética para a preparação da diidroisocumarina **1**, utilizando um aduto de Morita-Baylis-Hilman.



Esquema 12: Análise retróssintética para a síntese da diidroisocumarina **1**.

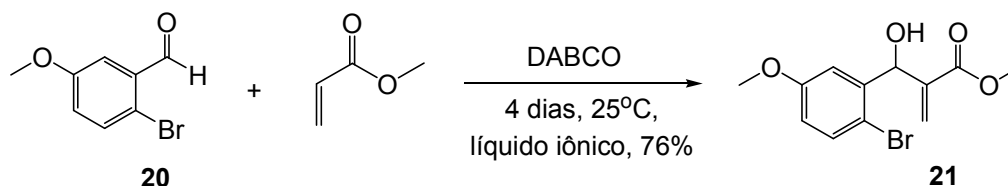
No nosso entender a diidroisocumarina **1** pode ser obtida utilizando a análise retróssintética mostrada no Esquema 12.

Por essa análise, a diidroisocumarina **1**, alvo deste projeto, pode ser obtida a partir do bromo-álcool **27** utilizando uma reação de carbonilação catalisada por paládio. Alternativamente, uma litiação (dois equivalentes de um alquil lítio), seguida do armadilhamento do derivado di-litiado com CO_2 também pode fornecer a isocumarina protegida. Após a ciclização, uma reação de desproteção seguida de acetilação da hidroxila secundária forneceria a lactona **1** desejada. O intermediário **27** pode ser preparado a partir da redução diastereosseletiva da cetona obtida através de uma reação de ozonólise do alceno **25**. A estereoquímica relativa é controlada nessa etapa de redução. Vários agentes redutores seriam testados tais como NaBH_4 , L-selectride, $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ e vários outros, visando obter a diastereoseletividade desejada. O alceno **25**, por sua vez, pode ser obtido através da adição de reagente de Grignard sobre o brometo alílico **24** preparado a partir do

álcool alílico **23**. Este pode ser obtido a partir do aduto de Morita-Baylis-Hillman protegido **22**, por simples redução do éster. O aduto **22** pode ser preparado através de uma reação de Morita-Baylis-Hillman entre o aldeído comercial **20** e acrilato de metila.

3.1.2. Preparação do intermediário **27**

Iniciamos nosso trabalho preparando o aduto de Morita-Baylis-Hillman **21**. Dessa forma, tratamento do aldeído comercial **20** com de acrilato de metila, DABCO, na presença de líquido iônico ([bmim]PF₆) forneceu **21**, em 76% de rendimento após 96 horas de reação (Esquema 13).



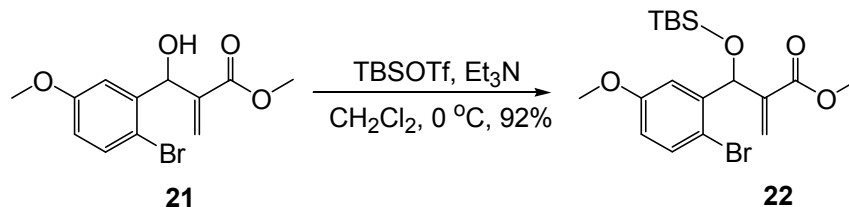
Esquema 13: Síntese do aduto de MBH **21**.

A formação do aduto **21** foi comprovada por meio da análise do espectro de absorção na região do IV e dos espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C. No espectro de IV de **21** observa-se o aparecimento do sinal de absorção em 3454 cm⁻¹ correspondente ao estiramento do grupo hidroxila (-OH) e o aparecimento do sinal de absorção em 1727 cm⁻¹, referente ao estiramento do grupo carbonila (C=O) do grupamento éster.

No espectro de RMN de ¹H de **21** observa-se o desaparecimento do sinal acima de 10 ppm referente ao hidrogênio do aldeído de partida e o aparecimento de um sinal em 3,89 ppm referente aos três hidrogênios da metila do grupamento éster, dois sinais em 5,72 e 6,27 ppm atribuídos aos hidrogênios do metileno terminal e um sinal 5,19 ppm referente ao hidrogênio carbinólico. No espectro de RMN de ¹³C de **21** observa-se o desaparecimento do sinal em 190 ppm referente ao carbono da carbonila do aldeído de partida e o aparecimento de um sinal em 167 ppm referente ao carbono da carbonila do éster. O aparecimento de um sinal em 67 ppm referente

ao carbono carbinólico. Esses dados confirmam sem ambiguidade a obtenção do aduto desejado.

Seguindo a estratégia de síntese, uma reação de proteção da hidroxila secundária foi feita com triflato de *tert*-butildimetilsilila (TBSOTf), trietilamina como base por 40 minutos à 0 °C, fornecendo o produto sililado **22**, em 92% de rendimento (Esquema 14).



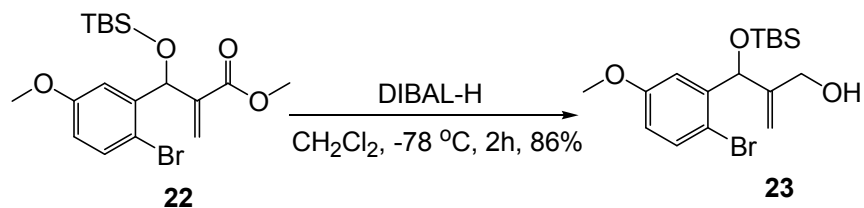
Esquema 14: Preparação do aduto de MBH sililado **22**.

Optamos em utilizar triflatos ao invés de cloretos porque o ânion triflato é um grupo de saída melhor do que o ânion cloreto, reduzindo assim o tempo de reação e conduzindo a rendimentos excelentes.

Para o composto sililado **22** observa-se no espectro de IV, o desaparecimento da banda de absorção do grupamento hidroxila (O-H), anteriormente em 3454 cm^{-1} , confirmando que o grupo hidroxila foi protegido na forma de éster de silício.

O espectro de RMN de ^1H de **22** se diferencia do aduto pelo aparecimento de um simpleto correspondente aos hidrogênios do grupo *tert*-butila em 0,89 ppm e dois simpletos integrando cada um para três hidrogênios, na região próxima a do TMS, que foram atribuídos as duas metilas do grupamento TBS. No espectro de RMN de ^{13}C , há o aparecimento de dois sinais de absorção em -5,0 e -4,7 ppm correspondentes aos carbonos das duas metilas do grupo TBS e um sinal em 25,8 ppm, referente ao grupo *tert*-butila do grupo TBS.

O éster **22** foi então submetido a uma reação de redução em presença de DIBAL-H em CH_2Cl_2 à -78 °C para fornecer o álcool alílico **23**, em 86% de rendimento, após 2 h de reação (Esquema 15).

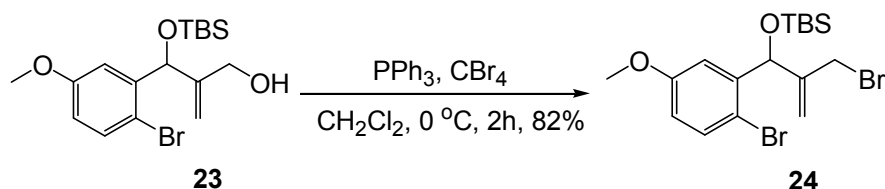


Esquema 15: Síntese do álcool alílico **23**.

O álcool alílico foi caracterizado por espectroscopia na região do IV, por RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C . No espectro de IV de **23** observou-se o aparecimento de uma banda de absorção em 3352 cm^{-1} , referente ao estiramento da nova hidroxila e o desaparecimento da banda de absorção em 1727 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação $\text{C}=\text{O}$, anteriormente observado no éster siliado **22**.

No espectro de RMN de ^1H de **23** observou-se um duplete em 4,0ppm ($J = 13,6\text{Hz}$) e 4,13ppm ($J = 13,6\text{ppm}$) correspondente aos hidrogênios diastereotópicos do grupo $(-\text{CH}_2\text{OH})$, além do deslocamento químico do hidrogênio carbinólico para 5,18 ppm, anteriormente em 5,94 ppm no composto **22**. No espectro de RMN de ^{13}C de **23** observou-se o desaparecimento do sinal de absorção da carbonila, presente anteriormente no éster siliado **22** em 167 ppm.

Com o álcool alílico **23** devidamente caracterizado realizamos a etapa de bromação. O brometo alílico pôde ser obtido através de uma reação de substituição nucleofílica de 2ª ordem ($\text{S}_{\text{N}}2$), utilizando PPh_3 e CBr_4 em diclorometano à 0°C , fornecendo o produto bromado **24**, em 82% de rendimento (Esquema 16).⁵⁸

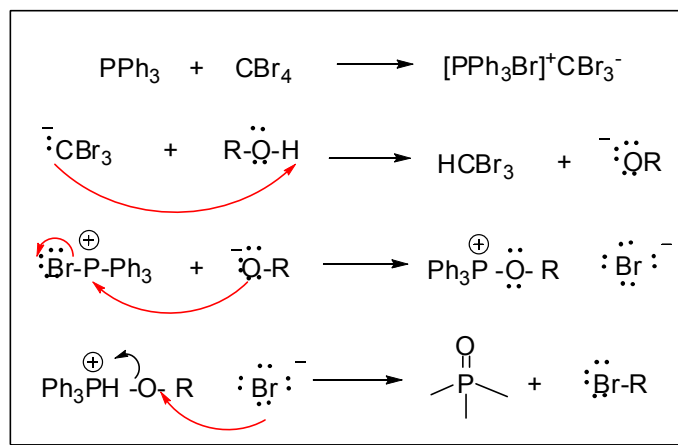


Esquema 16: Preparação do brometo alílico **24**.

No esquema abaixo, apresentamos o mecanismo proposto para essa reação de substituição. Inicialmente há a formação de um par iônico. O ânion CBr_3^- captura um próton do álcool alílico originando alcóxido e bromofórmio. O ataque nucleofílico

⁵⁸ Appel, R. *Angew. Chem. Internat.Edit.* **1975**, *14*, 801-811.

desse alcóxido sobre o fósforo, pertencente ao par iônico, leva à formação de uma espécie na qual a hidroxila foi ativada, se transformando, por conseguinte, em um bom grupo de saída, liberando brometo. Este último, através de uma reação de substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2) leva à formação do brometo alílico.

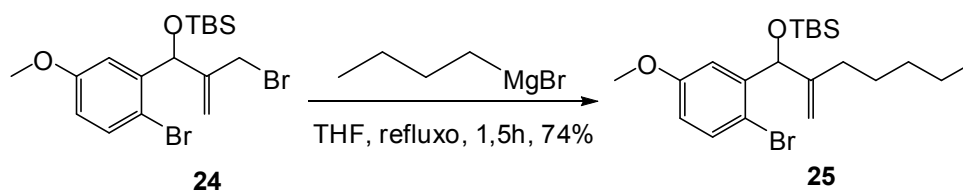


Esquema 17: Mecanismo de formação do brometo **6**.

O brometo **24** foi devidamente caracterizado pela análise do seu espectro na região do IV e dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro de IV observou-se o aparecimento da banda de absorção em 674 cm^{-1} , referente ao estiramento (C-Br) e o desaparecimento da banda de absorção em 3352 cm^{-1} , referente ao estiramento do grupamento hidroxila, do álcool **23** anteriormente observado.

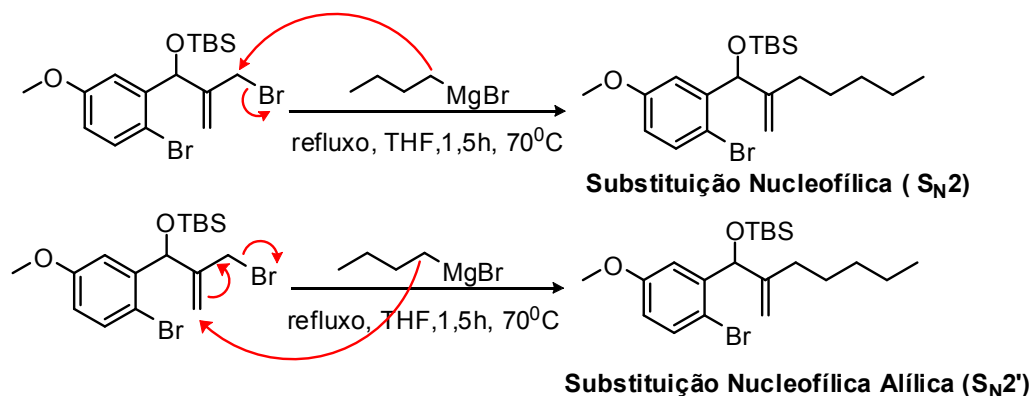
No RMN de ^1H de **24** observaram-se dois dupletes em 3,93 ppm ($J = 10,4\text{Hz}$) e 4,16 ppm ($J = 10,4\text{Hz}$) referentes aos hidrogênios do grupo ($-\text{CH}_2\text{Br}$), além do deslocamento químico do hidrogênio carbinólico em 5,82 ppm, anteriormente em 5,18 ppm no composto **23**. No espectro de RMN de ^{13}C de **24** observou-se o desaparecimento do sinal de absorção referente ao carbono do grupo ($-\text{CH}_2\text{OH}$) em 63 ppm e o aparecimento do sinal de absorção em 32 ppm, referente ao carbono do grupo ($-\text{CH}_2\text{Br}$).

Após a confirmação da síntese do brometo **24** pela análise dos espectros, demos sequência ao trabalho. O brometo alílico **24** foi tratado com brometo de butil magnésio (preparado previamente), em THF, sob refluxo, por 1,5h, para fornecer o alceno **25**, em 74% de rendimento (Esquema 18).



Esquema 18: Preparação do alceno **25**.

A reação ocorre por um mecanismo de substituição nucleofílica S_N2 , sendo o grupo de saída o íon brometo presente em **24**. Entretanto deve ocorrer também uma reação de substituição nucleofílica alílica (S_N2')⁵⁹, onde a ligação C-C ocorre no carbono da ligação dupla e o par de elétrons então migra levando à eliminação do bromo. No nosso caso, as duas alternativas levam ao mesmo produto (Esquema 19).



Esquema 19: Reação de competição para a reação S_N2 .

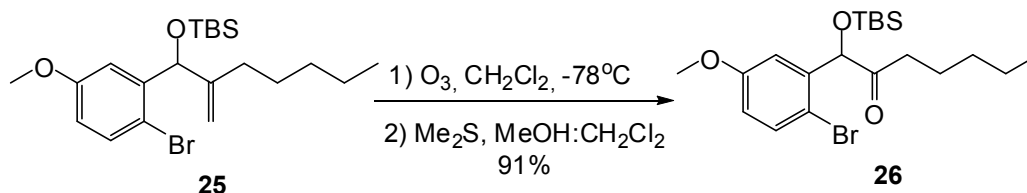
O intermediário **25** foi caracterizado pela análise do espectro na região do IV e dos espectros de RMN de 1H e de RMN de ^{13}C . No espectro de IV, observou-se o desaparecimento da banda de absorção em 674 cm^{-1} referente ao estiramento C-Br.

No espectro de RMN de 1H de **25** observou-se o aparecimento de um tripleto em 0,93 ppm, referente à metila terminal da cadeia carbônica e o aparecimento um multiplete na região de 1,27 - 1,40 ppm integrando para 4 hidrogênios, que foram atribuídos aos metilenos em posição β e γ da metila terminal. Em 2,01 ppm encontramos um sinal na forma de duplo quinteto, que foi atribuído aos hidrogênios diastereotópicos alílicos e finalmente um quinteto em 1,48 ppm, atribuído aos hidrogênios restantes da cadeia. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se o

⁵⁹ Harutyunyan, S.R.; Hartog, T.; Geurts, K.; Minnard, A.J.; Feringa, B.L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824-2852

aparecimento dos sinais de absorção na região de 20-30 ppm, atribuídos aos novos carbonos introduzidos através da reação de Grignard.

Seguindo a estratégia sintética mostrada no esquema 12, o intermediário **25** foi dissolvido em uma mistura de metanol e diclorometano. Essa mistura foi submetida a uma corrente de oxigênio enriquecida com O₃, a -78 °C, por 40 minutos, para fornecer a cetona **26**, em 91% de rendimento (Esquema 20).



Esquema 20: Síntese da cetona **8**.

A cetona **26** foi caracterizada pela análise do espectro na região do IV e pelos espectros de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C. No espectro de IV de **26** observou-se uma banda de absorção intensa em 1724 cm⁻¹, correspondente ao estiramento do grupo C=O do grupamento cetônico.

No espectro de RMN de ¹H observou-se o deslocamento dos sinais da cadeia carbônica principalmente para os hidrogênios do carbono vizinho à carbonila que foram deslocados para 2,46 ppm. Esse sinal aparece agora na forma de um tripleto (*J* = 7,2Hz). No espectro de RMN de ¹³C observou-se o aparecimento de um sinal em 207 ppm, absorção típica de um carbono carbonílico de uma cetona.

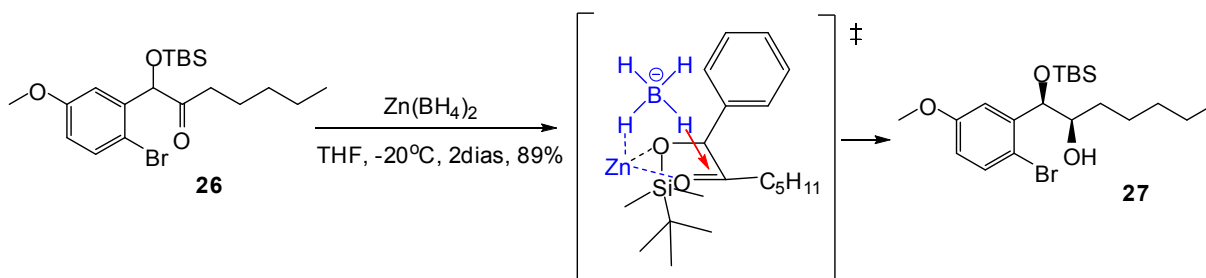
Com a cetona em nossas mãos, iniciamos os estudos visando realizar a etapa de redução estereosseletiva desse grupamento. No nosso planejamento sintético essa é a etapa em que controlaríamos a estereoquímica relativa do diol presente no produto natural.

Existem na literatura várias alternativas para se reduzir cetonas, como **26** de forma estereosseletiva.⁶⁰ Optamos por tentar a redução utilizando boroidreto de zinco

⁶⁰ (a) Organic Syntheses, Coll. Vol. 7, p.129 (1990); Vol. 60, p.25 (1981); (b) Organic Syntheses, Coll. Vol. 6, p.769 (1988); Vol. 56, p.101 (1977); (c) Organic Syntheses, Coll. Vol. 7, p.129 (1990); Vol. 60, p.25 (1981). (d) Seyden-Penne, J. "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis"; VCH-Lavoisier: Paris, 1991. (e) Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (20), 9293–9294.

[Zn(BH₄)₂]. Esse redutor, preparado *in situ*, fornece a partir de cetonas, dióis 1,2-*syn* com excelente diastereosseletividade.⁶¹

Decidimos então testar esse redutor. Assim, a ozonólise foi seguida de uma redução diastereosseletiva da carbonila da cetona **26** com Zn(BH₄)₂ em THF, à -20 °C, para fornecer o álcool **27** com rendimento de 89% (Esquema 21).



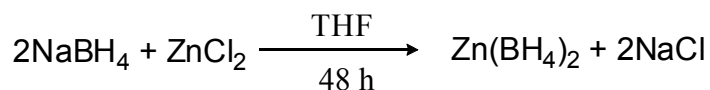
Esquema 21: Preparação do álcool **27**.

Testamos também essa redução com outros redutores, tais como, NaBH₄ e L-selectride. Os dois forneceram o diol desejado, entretanto com uma baixa seletividade para o isômero *syn*. Apenas o ZnBH₄⁶¹ levou à formação do diastereoisômero *syn* com elevada seletividade. Essa metodologia envolve a adição de borohidreto de zinco em THF anidro a uma solução de cetona em CH₂Cl₂ a -20°C. A mistura resultante permaneceu em agitação por dois dias e posterior tratamento com tampão fosfato pH 7 por 6 horas forneceu praticamente um único produto (**27** *ds* >95:05), em 89% de rendimento.

A utilização de Zn(BH₄)₂ requer alguns cuidados. Sua preparação é feita anteriormente a sua utilização, o cloreto de zinco deve ser fundido à pressão reduzida 4 vezes e adicionado THF anidro, deixando sob refluxo por 2 horas. A solução sobrenadante é adicionada via cânula à uma suspensão de NaBH₄ em THF anidro. A mistura resultante deve permanecer sob agitação magnética durante 48 horas e apenas a solução sobrenadante deve ser utilizada na preparação do álcool.

⁶¹ (a) Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, 17, 338. (b) Dias, L. C.; Souza, M. A.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5625. (c) Gensler, W. J.; Johnson, F.; Sloan, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 6074. (d) Bárbaras, G. B.; Dillard, C. D.; Finholt, A. E.; Wartik, T.; Wilzbach, K. E.; Schleinger, H. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4585. (e) Rojas-Cabrera, H.; Hernandez-Pérez, J.M.; Hô, M.; Hernandez-Fernandez, E.; Ordonez, M. *Tetrahedron: Asymm.* **2008**, 19, 161-166.

Isso é importante, pois se houver ainda presença de NaBH_4 em solução, pode haver diminuição da seletividade (Esquema 22).



Esquema 22: Preparação do boroidreto de zinco.

O diastereoisômero *syn* **27** foi desprotegido para determinação da constante de acoplamento entre os hidrogênios pertencentes aos carbonos carbinólicos das duas hidroxilas. O valor de $J(\text{Hz})$ para o isômero *syn* é 3,43 (Figura 10). Essa conclusão foi feita tendo como base os dados disponíveis na literatura.⁶² A determinação da estereoquímica relativa será realizada após a transformação do álcool **27** na respectiva lactona.

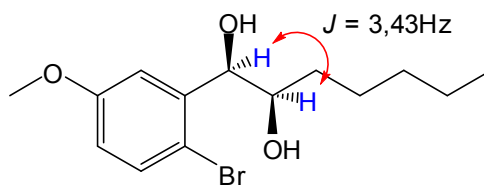


Figura 10: Determinação da constante de acoplamento entre os hidrogênios carbinólicos.

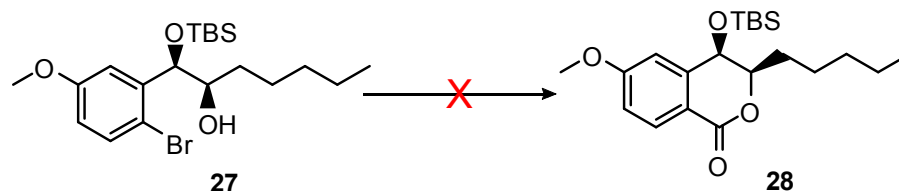
O intermediário **27** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C .

No espectro de RMN de ^1H observou o deslocamento dos hidrogênios da cadeia carbônica e o aparecimento de um duplete em 5 ppm ($J = 4,3\text{Hz}$) referente ao hidrogênio benzílico. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se o desaparecimento do sinal de absorção referente à carbonila da cetona **26** em 207 ppm e o aparecimento de mais um carbono carbinólico em 80 ppm.

⁶²(a) Robin, G.F.; Gruchlik, G.; Gruchlik, Y. *Arkivoc.* **2004**, 134-151; (b) Bellucci, G.; Chiappe, C.; Cordoni, A. *Tetrahedron Asymm.* **1996**, 197-202.

3.1.3. Tentativas de Ciclização

Tendo obtido o intermediário álcool **27**, a próxima etapa seria a ciclização deste, o que levaria à lactona **28** (Esquema 23). Várias tentativas de ciclização foram realizadas em várias condições, porém não obtivemos sucesso em nenhuma delas (Tabela 1).



Esquema 23: Tentativa de preparação do produto **28**.

Tabela 1: Condições testadas para a ciclização do intermediário **27**.

Entrada	Condições
1 ⁶³	i) LHMDs, THF, -40°C, 10 min ii) BuLi, -60°C, 20min iii) ClCO ₂ Me, ta, 3h
2 ⁶⁴	i) n-BuLi, THF, -60°C, 1h ii) CO ₂ , 1h, -60°C
3 ⁶⁵	i) Piridina, DME, ClCO ₂ Et ii) t-BuLi, -78°C
4 ⁶⁶	Pd(OAc) ₂ , Et ₃ N, DMF, 100°C, 2atm, 2dias
5 ⁶⁷	Pd ₂ (dba) ₃ , (<i>t</i> -Bu) ₃ P, Dioxano, 100°C, 2dias
6 ⁶⁸	Pd(OAc) ₂ , K ₂ CO ₃ . 2TMSCl, Tolueno, 110°C, 2atm, 24h
7 ⁶⁹	i) NaH, THF, 45min ii) ClCON(Et) ₂ , 16h

Na primeira condição testada (entrada 1, tabela 1), o álcool **27** dissolvido em THF anidro à -40°C foi tratado com hexametildisilazida de lítio (LHMDs), com o objetivo de gerar um alcóxido, pela abstração do próton do grupo (O-H) de **27**. A

⁶³ Cassidy, J.H.; Farthing, C.N.; Marsden, S.P.; Pedersen, A.; Slater, M.; Stemp, G. *Org.Biom.Chem.***2006**, 4, 4118-4126.

⁶⁴ Mori, K.; Takaishi, H. *Tetrahedron*. **1989**, 45, 1639-1646.

⁶⁵ Ohta, H.; Kobori, T.; Fujisawa, T. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1231.

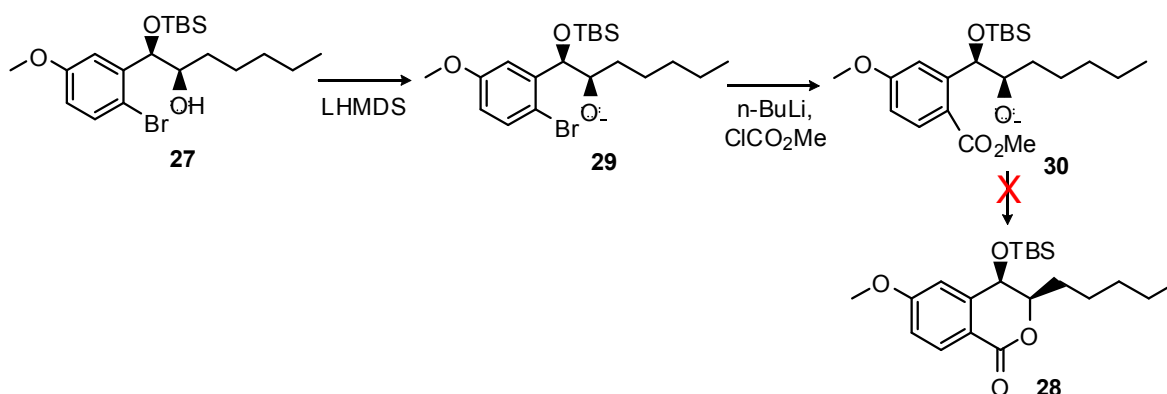
⁶⁶ (a) Larksarp, C.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9194. (b) Larksarp, C.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2773. (c) Negishi, E.; Tour.J.M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4869-4872. (d) Torii, S.; Okumoto, H.; Xu, L. H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7175.

⁶⁷ (a) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 5969.(b) Abouabdellah, A.; Dodd, R. H. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2119. (c) (a) Brain, C. T.; Steer, J. T. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 6814. (b) Brain, C. T.; Steer, J. T. *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1893. (c) Zeni, G.; Larock, R. C.; *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4644-4680.

⁶⁸ Orito, K.; Miyazawa, M.; Kanbayashi, R.; Tokuda, M.; Suginome, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6583-6596.

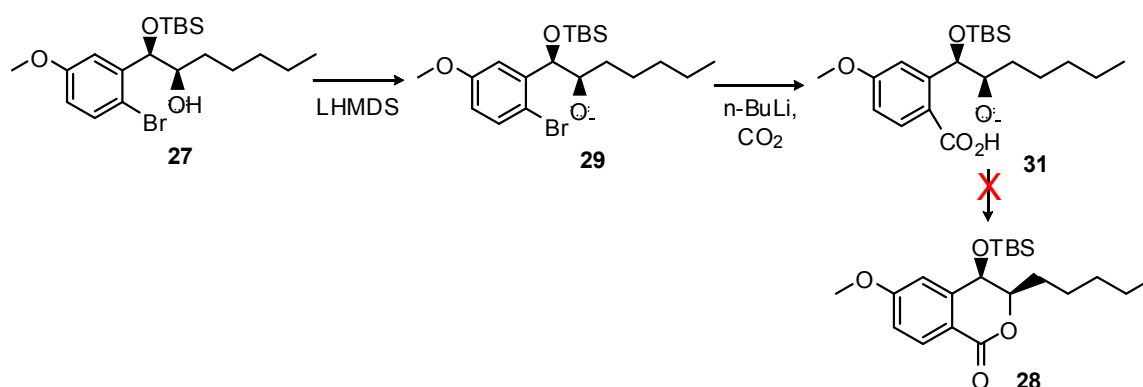
⁶⁹ Keaton, K. A.; Phillips, A. *J. Org. Lett.* **2007**, 9, 2717-2719.

reação permaneceu em agitação magnética por 10 minutos, para formar o alcóxido **29**. Em seguida, a reação foi resfriada à $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ e *tert*-butillítio (*t*-BuLi) foi adicionado para que após 20 minutos a troca halogênio-metal ocorresse. Então adicionou-se cloroformato de metila para a formação do carboxilato **30** (Esquema 24). Um ataque nucleofílico do composto arillítio sobre a carbonila do formiato de etila, deveria conduzir, após eliminação do cloreto, a um éster, que seria ciclizado *in situ* pelo ataque nucleofílico do ion alcóxido sobre a carbonila do éster já formado. Apesar de interessante, essa reação não funcionou, fornecendo apenas uma mistura complexa de produtos.



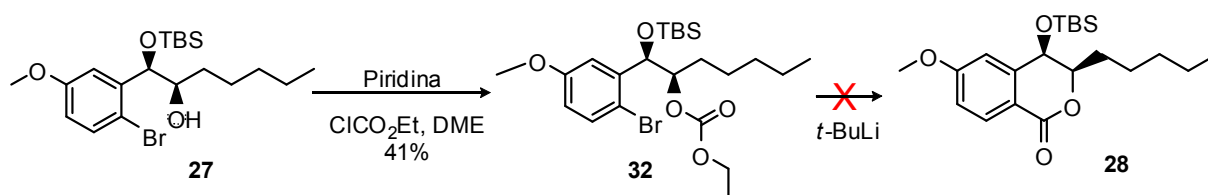
Esquema 24: Etapas para a formação da lactona **28**, utilizando as condições da entrada 1 da tabela 1.

A segunda condição também não forneceu resultado positivo para a síntese de **27**. Os intermediários envolvidos são os mesmos da primeira condição, alterando apenas o intermediário carboxilato **31** que neste caso seria um ácido carboxílico, que seria ciclizado diretamente à lactona, após a neutralização do meio reacional (Esquema 25).



Esquema 25: Etapas para a formação da lactona **28**, utilizando as condições da entrada 2 da tabela 1.

Na terceira condição, conseguimos caracterizar a formação do carbonato **32** (Esquema 26), entretanto quando adicionamos *t*-BuLi não observamos a formação da lactona **28**.

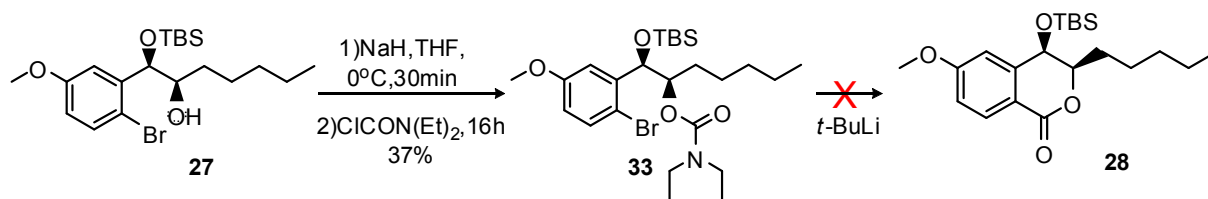


Esquema 26: Etapas para a formação da lactona **28**, utilizando as condições da entrada 3 da tabela 1.

Mudamos então a condição experimental e decidimos utilizar a química de paládio. É bem conhecido na literatura que esse metal cataliza, com sucesso, reações de carbonilação.^{66,67,68} Nessa carbonilação, a primeira etapa é a inserção oxidativa do paládio na ligação C-halogênio, seguida da inserção de CO, levando à formação de um intermediário ArCOPdX. Testamos diferentes condições experimentais, nas quais variamos a fosfina, a espécie de paládio [Pd(0) e Pd(II)], a base, solvente e temperatura (ver entradas 5 e 6 da Tabela 1). Entretanto, em duas delas recuperamos o material de partida ao final de cada reação.

Mudamos novamente a metodologia e optamos por preparar um carbamato e utilizá-lo em uma etapa de ciclização por intermediário de um íon aril-lítio formado *in situ*. Tratamento do diol monoprotetido **27** com NaH em THF a 0 °C, por 30 minutos,

levou à formação de um íon alcóxido que foi armadilhado com *N,N*-dietilcarbomoila para formar o carbamato **33** (Esquema 27).



Esquema 27: Etapas para a formação da lactona **28**, utilizando as condições da entrada 7, tabela 1.

Com o carbamato formado, adicionamos *t*-BuLi porém não obtivemos o produto desejado.

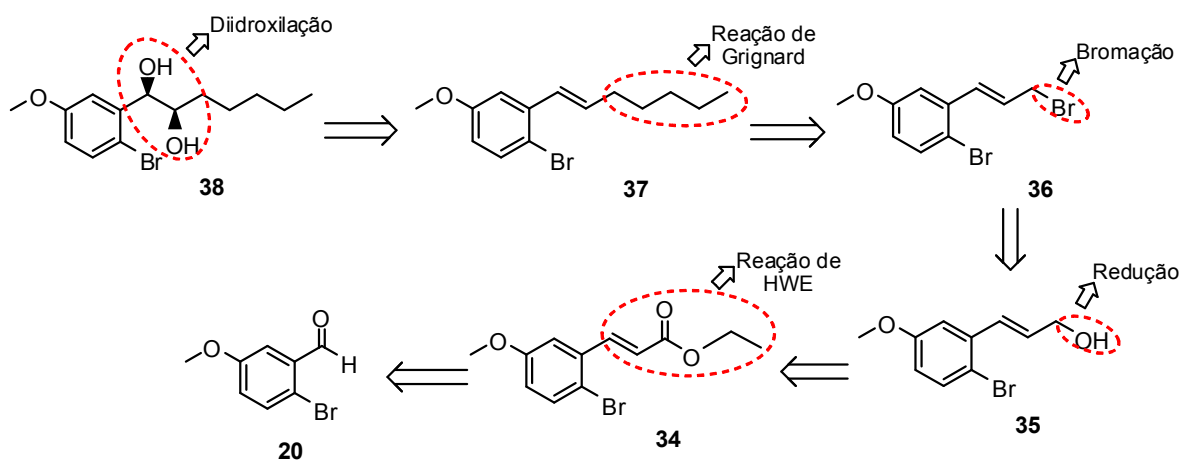
O carbamato **33** foi purificado e caracterizado pela análise do espectro na região do IV e dos espectros de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro de IV observou-se o aparecimento de uma banda de absorção em 1169 cm^{-1} referente ao estiramento (C-N) e uma banda em 1708 cm^{-1} referente ao estiramento do grupamento (C=O) da carbonila de amida presente em **33**.

No espectro de RMN de ^1H observou o deslocamento do hidrogênio benzílico para a região de 5,9 ppm, antes em 5,1 ppm, o aparecimento de um multiplete na região de 4,2 ppm referente ao hidrogênio α -benzílico e o aparecimento dos sinais dos grupos etil do carbamato **33** na região de 3,4 ppm e 1,1 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se o aparecimento do sinal de absorção referente à carbonila do carbamato **33** em 154 ppm, característico de carbonila de carbamatos.

3.1.4 Determinação da estereoquímica do álcool **27**

Com o intuito buscar maiores subsídios para a determinação, sem ambiguidade da estereoquímica relativa do 1,2-diol **27** estabelecemos uma metodologia que nos permitiria fazer uma filiação química desse diol. Basicamente, pretendíamos preparar o mesmo 1,2-diol *syn* (**38**, ver esquema 28), por uma outra via, na qual a estereoquímica *syn* fosse controlada através de uma metodologia já bem estabelecida na literatura.

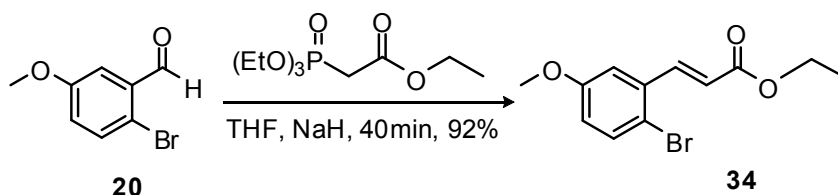
Já é conhecido que o mecanismo para a formação de dióis através de oxidações com tetróxido de ósmio envolve um mecanismo de adição *syn*. Portanto, para a confirmação da estereoquímica, optamos por realizar essa síntese simultaneamente as tentativas de obtenção do produto **28**. Para executarmos o trabalho utilizamos a rota sintética mostrada no esquema 28.



Esquema 28: Rota sintética para a síntese do diol *syn* **38**.

De acordo com essa rota, a preparação do éster **34** pode ser assegurada através de uma reação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) entre o aldeído comercial **20** e o acetato de 2-trietilfosfonato de etila. Uma redução desse éster α,β-insaturado ao álcool **35**, seguida de uma reação de bromação deve fornecer o brometo **36**, necessário para a reação de Grignard. Finalmente, o produto **38** poderia ser obtido através da diidroxilação com OsO₄, diretamente do intermediário **37**, gerado pela reação de Grignard.

Iniciamos essa rota com a reação HWE. Essa reação é uma variação da reação de Wittig e envolve a utilização de um éster fosfonato ao invés de um sal de trifenilfosfônio. Dessa maneira, o trietil éster fosfonato foi colocado em presença de de hidreto de sódio em THF anidro por 30 minutos e após esse tempo o aldeído **20** dissolvido em THF anidro foi adicionado à reação para fornecer como produto o éster α,β-insaturado **34**, em 92% de rendimento (Esquema 29).

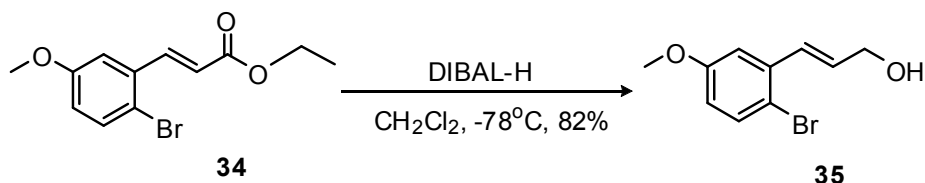


Esquema 29: Preparação do produto de HWE **34**.

A formação do produto de HWE **34** foi comprovada por meio da análise do espectro na região do IV e pelos espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C . No espectro de IV de **34** observou-se o aparecimento de uma banda de absorção em 1711 cm^{-1} atribuída ao estiramento da carbonila ($\text{C}=\text{O}$) do éster α,β -insaturado **34**.

No espectro de RMN de ^1H de **34** observou-se o aparecimento de dois dupletos em 6,30 ppm ($J = 15,9\text{Hz}$) e 7,92 ppm ($J = 15,9\text{Hz}$) correspondentes aos hidrogênios da dupla ligação, o aparecimento de um tripleto em 1,3 ppm e um quarteto em 4,2 ppm do grupo etil e o desaparecimento do sinal acima de 10 ppm correspondente ao hidrogênio do grupo aldeído. No espectro de RMN de ^{13}C de **34** observou-se o desaparecimento do sinal da carbonila de aldeído em 190 ppm e o aparecimento do sinal de absorção em 167 ppm, referente à carbonila do éster α,β -insaturado. O deslocamento desse sinal de absorção é compatível com a formação de um produto conjugado.

O éster α,β -insaturado **34** foi tratado com hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) em diclorometano à -78°C , para fornecer o álcool **35**, em 82% de rendimento (Esquema 30).



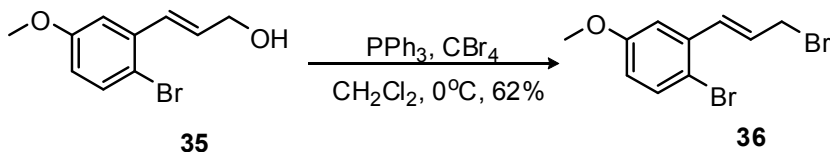
Esquema 30: Síntese do álcool **35**.

O composto **35** foi devidamente caracterizado por espectroscopia na região do IV, por RMN de ^1H e de ^{13}C . No espectro de IV observou-se o aparecimento da

banda de absorção larga em 3352 cm^{-1} , atribuída ao estiramento (O-H) do composto **35**. Essa absorção confirma a formação do álcool alílico desejado.

No espectro de RMN de ^1H de **35** observou-se o aparecimento de um duplo duplete em 4,33 ppm ($J = 1,6$ e $5,5\text{Hz}$) correspondente aos hidrogênios do grupo ($-\text{CH}_2\text{OH}$). Um duplo tripleto em 6,27 ppm ($J = 5,5$ e $15,8\text{Hz}$) correspondente ao hidrogênio vizinho ao carbono carbinólico e um duplete em 6,9 ppm ($15,8\text{Hz}$) referente ao hidrogênio benzílico. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se o aparecimento de um sinal em 63 ppm, atribuído ao hidrogênio carbinólico e o desaparecimento do sinal em 167 ppm, atribuído ao grupamento carbonila do éster **34**, confirmando também a redução dessa carbonila.

Tendo obtido o álcool **35**, a próxima etapa foi formação do brometo alílico **36**. Utilizamos metodologia semelhante à descrita anteriormente. Assim, o álcool alílico **35** foi tratado com trifetilfosfina e tetrabrometo de carbono à 0°C . Após 2 horas foi evidenciado o término da reação e o brometo **36** foi obtido em 81% de rendimento (Esquema 31).

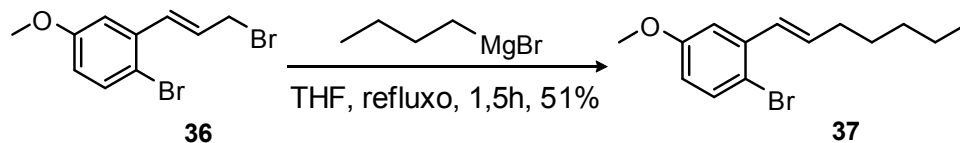


Esquema 31: Preparação do brometo **36**.

O brometo **36** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros RMN de ^1H e RMN de ^{13}C .

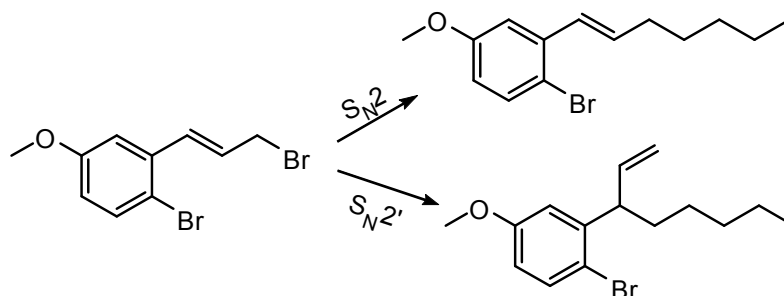
No espectro de RMN de ^1H de **36** observou-se o aparecimento de um duplo duplete em 4,18 ppm ($J = 1,0\text{Hz}$ e $7,7\text{Hz}$) correspondente aos hidrogênios do grupo ($-\text{CH}_2\text{Br}$). Um duplo tripleto em 6,33ppm ($J = 7,7$ e $15,5\text{Hz}$) correspondente ao hidrogênio vizinho ao carbono carbinólico e um duplete em 6,95 ppm ($J = 15,5\text{Hz}$) referente ao hidrogênio benzílico. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se o desaparecimento do sinal em 63 ppm, atribuído ao carbono ($-\text{CH}_2-\text{OH}$) e o aparecimento do sinal em 32 ppm referente ao carbono do grupo ($-\text{CH}_2\text{Br}$).

O brometo **36** foi submetido a uma reação de adição de reagente de Grignard em THF sob refluxo por 1,5h para fornecer o intermediário **37** em 51% de rendimento (Esquema 32).



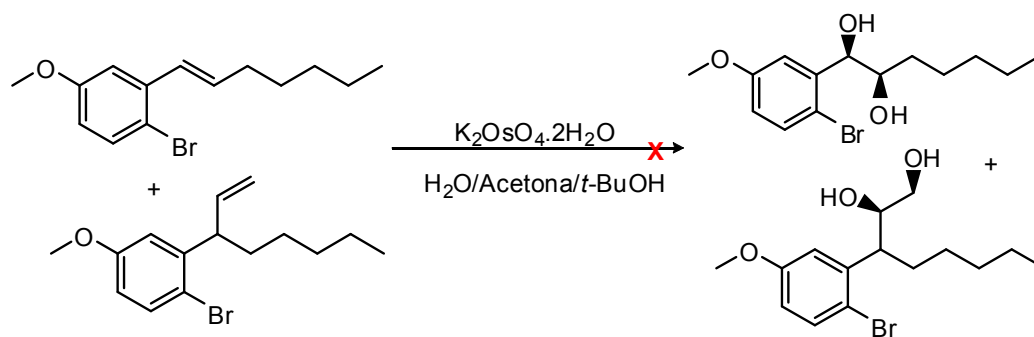
Esquema 32: Síntese do intermediário **37**.

Nessa etapa de adição de reagente de Grignard ao brometo na síntese de **37**, ocorrem duas substituições S_N2 e S_N2' . Como já discutido anteriormente, essas duas substituições levam ao mesmo produto na síntese de **25**. Já na síntese do intermediário **37**, as substituições S_N2 e S_N2' fornecem dois produtos diferentes sendo de nosso interesse apenas o produto da substituição S_N2 (Esquema 33).



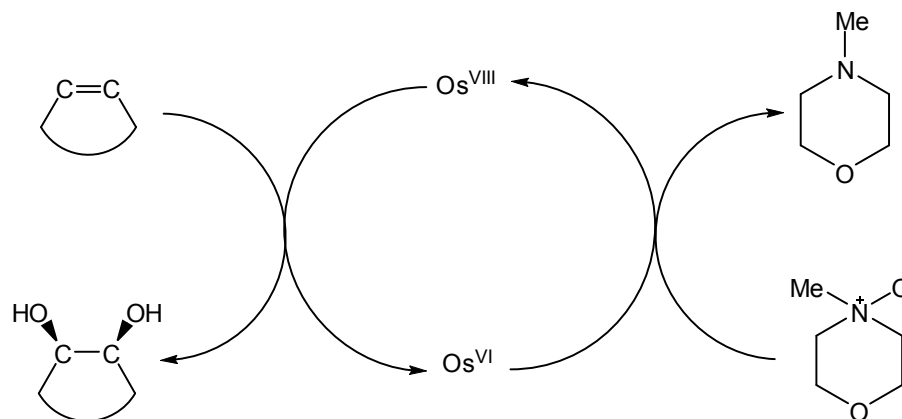
Esquema 33: Produtos obtidos após reação de Grignard.

Os dois produtos obtidos foram de difícil separação e não conseguimos uma separação eficiente. Decidimos então realizar a etapa de dihidroxilação com a mistura desses dois alcenos, na esperança de separá-los após a reação de dihidroxilação. Então, a mistura dos dois alcenos dissolvida em H_2O /Acetona/*t*-BuOH na proporção de (6 : 3 : 1) respectivamente, foi tratada com *N*-óxido-*N*-metilmorfolina e osmato de potássio. Porém após três dias de reação, a dihidroxilação não ocorreu e o material de partida foi completamente recuperado (Esquema 34).



Esquema 34: Etapa de dihidroxilação.

Durante a reação de dihidroxilação *syn* catalisada por ósmio, ósmio (VIII) é reduzido para ósmio (VI) após a reação com a olefina. Quantidades catalíticas de OsO_4 podem ser empregadas com o uso de um co-oxidante, o qual oxida ósmio (VI) novamente a ósmio (VIII) que para o ciclo catalítico (Esquema 35).



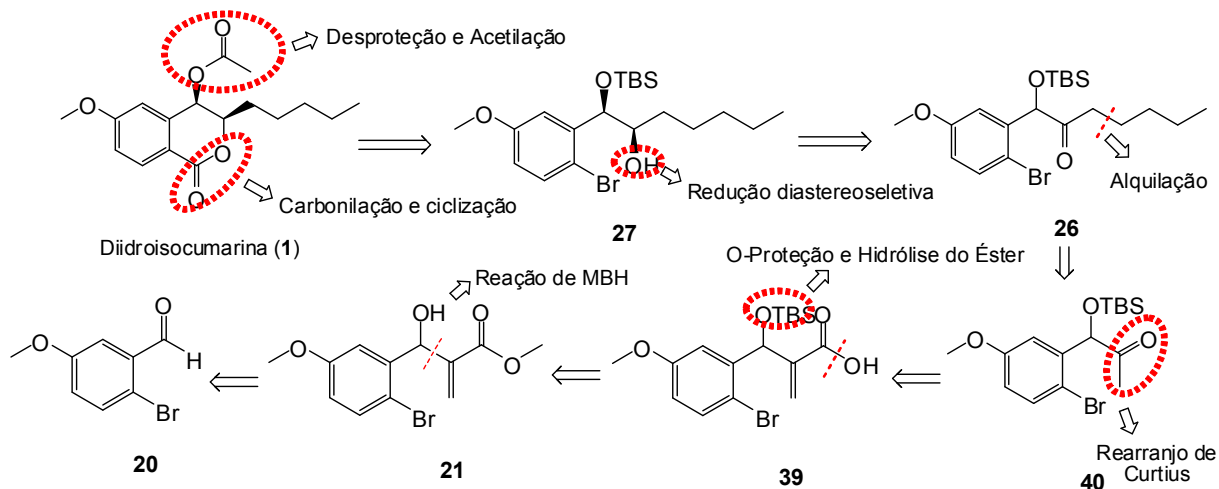
Esquema 35: Diidroxilação catalisada por OsO_4 .

3.2. Outras rotas sintéticas testadas para a formação da diidrisocumarina **1**

É importante ressaltar que testamos outras rotas sintéticas para a preparação do intermediário **27**. Nessa parte da dissertação faremos alguns comentários das outras rotas testadas. A primeira estratégia sintética que testamos estava baseada na preparação da acilofina **40** utilizada como intermediário chave para a obtenção da cetona **26**.

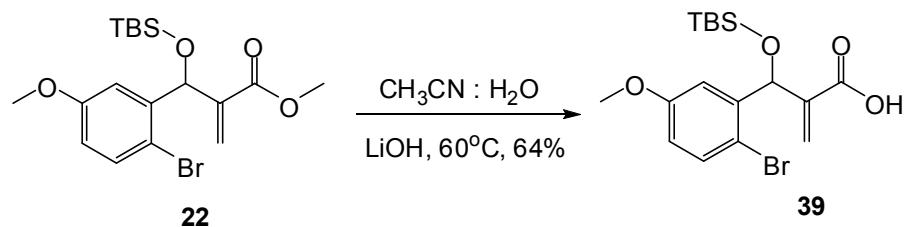
De acordo com essa rota (Esquema 36), a cetona **26** poderia ser preparada através de uma reação de alquilação com LDA, utilizando a metil cetona **40** como

substrato. Esta, por sua vez, seria obtida por um rearranjo de Curtius do ácido carboxílico **39**, preparado através de uma hidrólise do aduto de MBH **21**. Finalmente o aduto **21** poderia ser obtido através de uma reação de MBH, já discutida anteriormente.



Esquema 36: Análise retrossintética proposta para a síntese da diidroisocumarina **1** a partir de um aduto de MBH.

Sendo assim, o aduto de MBH siliado **22**, preparado como descrito anteriormente, foi tratado com LiOH em uma mistura de CH₃CN : H₂O e aquecimento (50-60°C) para fornecer, após simples extração, o ácido carboxílico **39** em 64% de rendimento (Esquema 37).



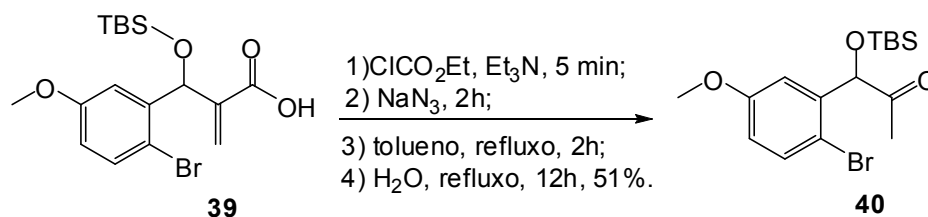
Esquema 37: Preparação do ácido carboxílico **39**.

O ácido **39** foi devidamente caracterizado pela análise de seus espectros RMN de ¹H e RMN de ¹³C.

No espectro de RMN de ¹H de **21** observou-se o desaparecimento do sinal de absorção em 3,8 ppm correspondente a metila do grupo éster do composto **22**. No espectro de RMN de ¹³C observou-se o desaparecimento do sinal em 167 ppm

correspondente ao carbono da carbonila do éster **22** e o aparecimento do sinal em 171 ppm atribuído ao carbono da carbonila do ácido **39**.

O ácido **39** foi submetido às condições de rearranjo de Curtius e o derivado ene-isocianato oriundo desta reação, foi refluxado em água para fornecer a aciloína **40** com rendimento global de 36%, para as quatro etapas (Esquema 38).



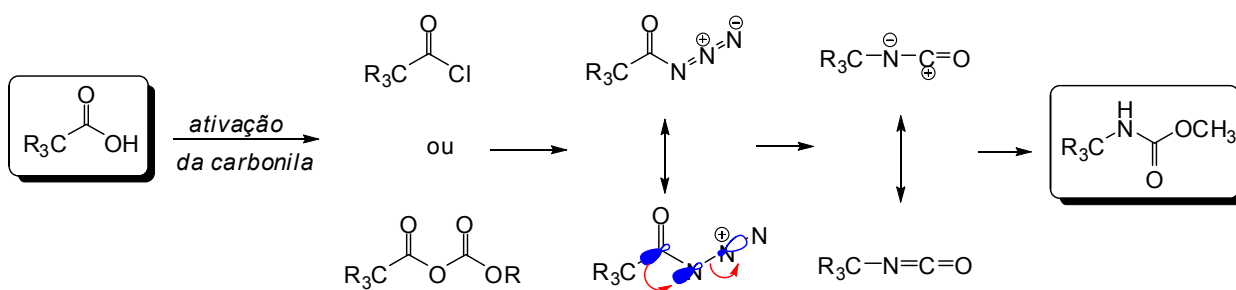
Esquema 38: Síntese da aciloína **40** através de rearranjo de Curtius do ácido **39**.

A aciloína **40** foi devidamente caracterizada pela análise de seus espectros de IV, RMN de ^1H e RMN de ^{13}C . No espectro de IV observou-se o aparecimento da banda larga de absorção em 1732 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo ($\text{C}=\text{O}$) da metil cetona **40**.

No espectro de RMN de ^1H de **40** observou-se o aparecimento de um simpleto em 2 ppm correspondente aos hidrogênios do grupo metila da aciloína e o desaparecimento dos dois sinais na região de 6 ppm, referentes aos hidrogênios do grupo metileno terminal. No espectro de RMN de ^{13}C observou-se o desaparecimento do sinal em 171 ppm, correspondente ao carbono da carbonila do ácido **39** e o aparecimento do sinal em 205 ppm, atribuído ao carbono da carbonila cetônica de **40**.

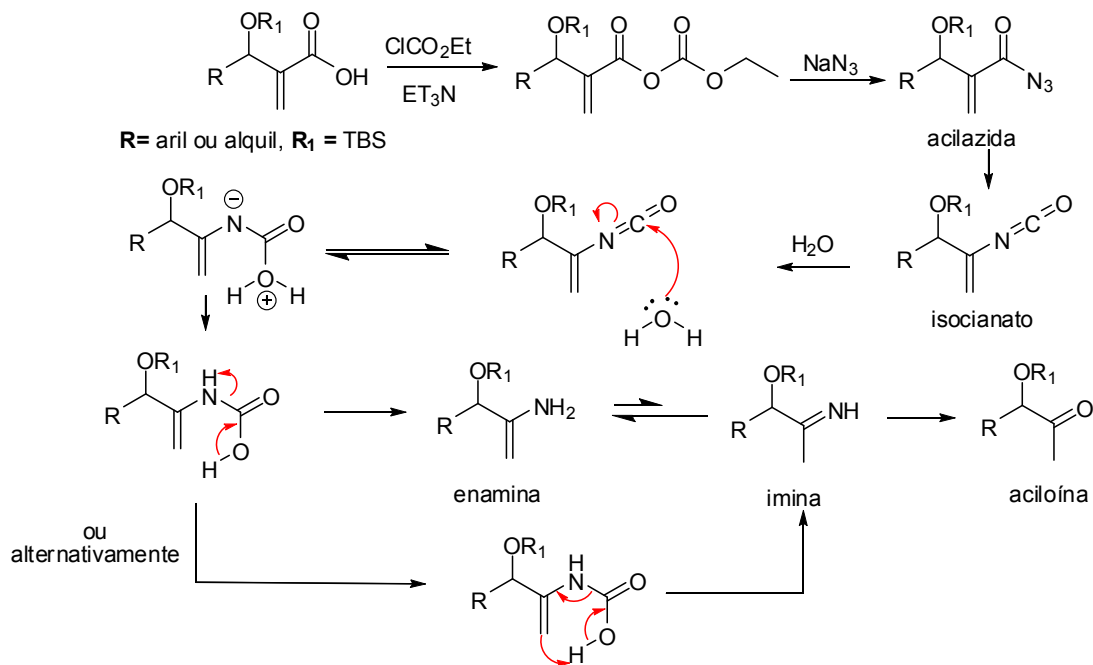
Particularmente, o mecanismo de rearranjo de Curtius apresenta características interessantes do ponto de vista sintético, pois é concertado e estereoespecífico não alterando a configuração do carbono que migra para o nitrogênio deficiente em elétrons (Esquema 39).⁷⁰

⁷⁰ a) Zabalov, M. V.; Tiger, R. P. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2005**, 54, 2270-2280. b) Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7219-7223.



Esquema 39: Mecanismo para rearranjo de Curtius.

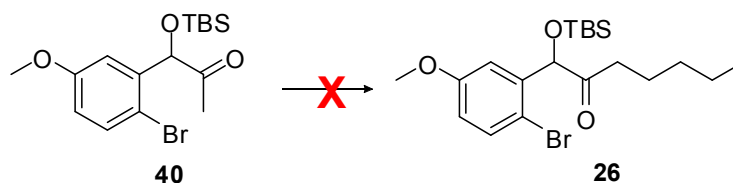
Para o caso em questão, onde o ácido carboxílico é α,β -insaturado, foi feita uma adaptação do rearranjo de Curtius para a formação da aciloína. O mecanismo proposto para a formação da aciloína pode ser visto abaixo. O ene-isocianato intermediário oriundo do rearranjo de Curtius, em presença de água e aquecimento, sofre um processo de descarboxilação para conduzir à imina, que por sua vez é hidrolisada para a cetona (Esquema 40).



Esquema 40: Mecanismo do rearranjo de Curtius para formação da aciloína a partir de um ácido carboxílico derivado de um aduto de MBH

Tendo obtido a aciloína **40**, a próxima etapa seria a etapa de alquilação para a formação da cetona **26** (Esquema 41). Várias tentativas de alquilação da metil cetona

40 foram realizadas. As bases testadas para essa reação foram o LDA e hexametildisilazida de lítio, porém ambas bases não forneceram o produto desejado.



Esquema 41: Tentativas de síntese da cetona **26**.

Tabela 2: Condições empregadas nas tentativas de alquilação de **40**.

Entrada	Bases	Condições
1	LDA	- 78 °C, 30min antes da adição do agente alquilante
2	LDA	- 78 °C, 1h antes da adição do agente alquilante
3	LDA	- 30 °C, 30min antes da adição do agente alquilante
4	LDA	- 30 °C, 30 min antes da adição do agente alquilante
5	LHMDS	- 78 °C, 30min antes da adição do agente alquilante
6	LHMDS	- 30 °C, 30min antes da adição do agente alquilante
7	LDA+DMPU	- 78 °C, 30min antes da adição do agente alquilante

A análise dos espectros revelou que, em todas as condições, o grupo de proteção (TBS) foi removido. O espectro referente ao produto de alquilação nas condições da entrada 6 mostrou todos os sinais que caracterizam o composto **26**, com exceção dos sinais referentes aos hidrogênios do TBS e a um dubleto na região de 2,43 ppm. De acordo com a análise do espectro uma possível estrutura que explicaria esse sinal está mostrada na figura 11. Desse modo, o dubleto seria atribuído ao acoplamento entre o hidrogênio pertencente ao carbono vizinho da carbonila e o hidrogênio do grupamento -OH. O rendimento dessa reação, entretanto, foi de apenas 26%.

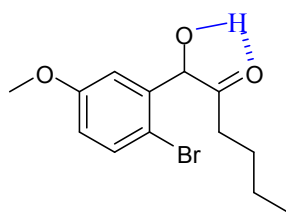
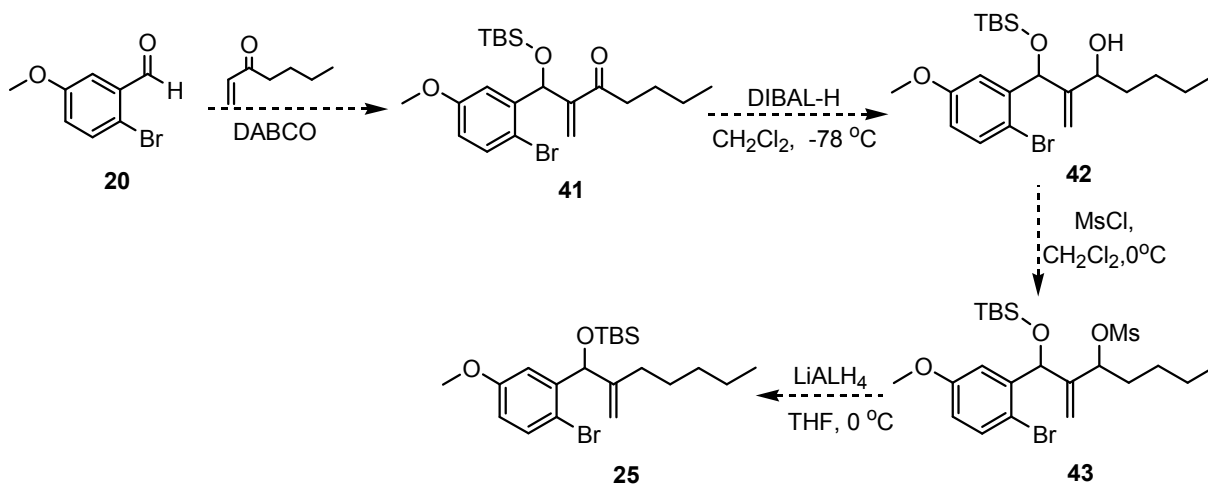


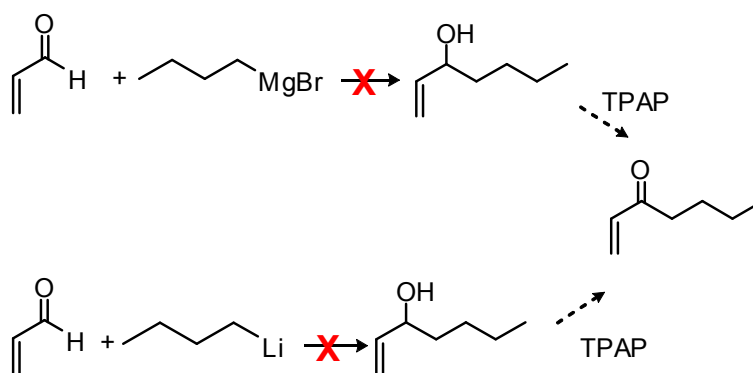
Figura 11: Possível produto de alquilação nas condições da entrada 7 da tabela 1.

Uma outra alternativa para a síntese de **25** foi realizar a reação de MBH entre o aldeído **20** e uma hept-2-en-3-ona para a síntese direta do intermediário **41** (Esquema 43), que possui a cadeia carbônica de 4 carbonos ao lado do grupamento cetônico. Feito isso, a carbonila seria reduzida a -CH₂- através de uma seqüência de reações: redução a OH/formação do mesilato/ redução a -CH₂-, obtendo então o intermediário **25** (Esquema 42).



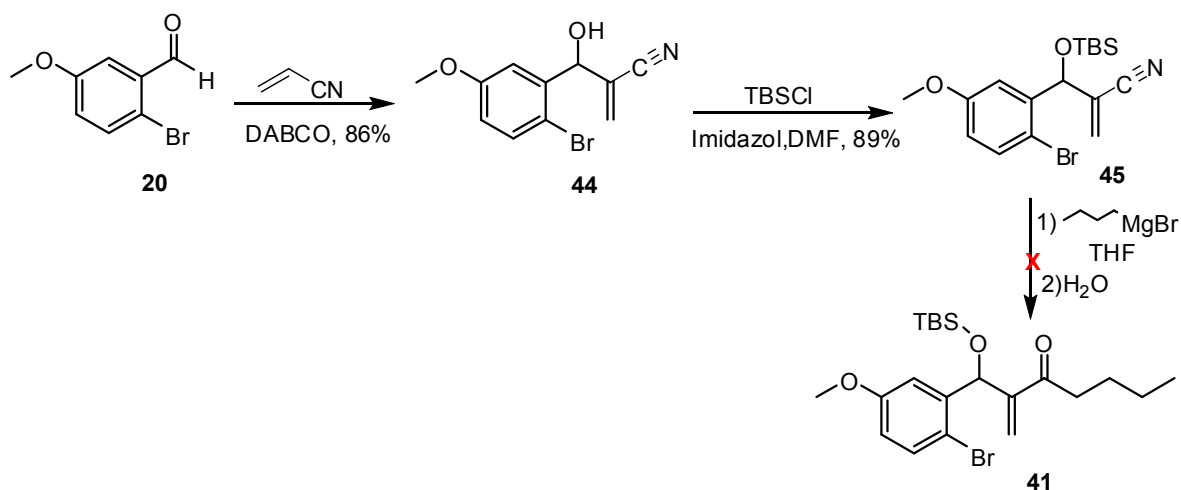
Esquema 42: Rota sintética alternativa para a obtenção do intermediário **25**.

Como a hept-2-en-3-ona não é comercial foi necessário sintetizá-la para posterior reação de Baylis-Hilman. A rota sintética utilizada para prepará-la foi a adição de um brometo de magnésio ou um organolítio à acroleína, seguido da oxidação do álcool secundário formado, como mostrado na Esquema 43:



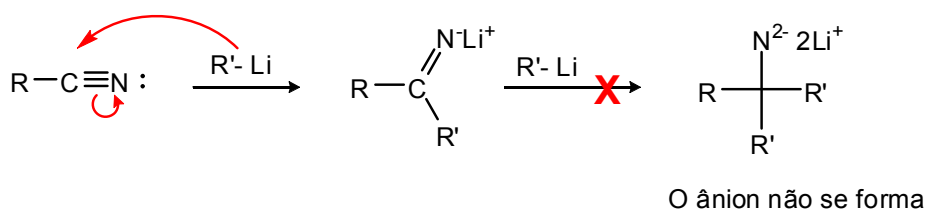
Esquema 43: Rota sintética para a preparação da hept-2en-3ona.

Porém, não obtivemos sucesso porque o intermediário álcool formado pareceu ser instável e se decompor facilmente. Isso foi observado por CCD. Tentamos então obter o intermediário **41** através da formação do aduto da acrilonitrila **44** (Esquema 44).



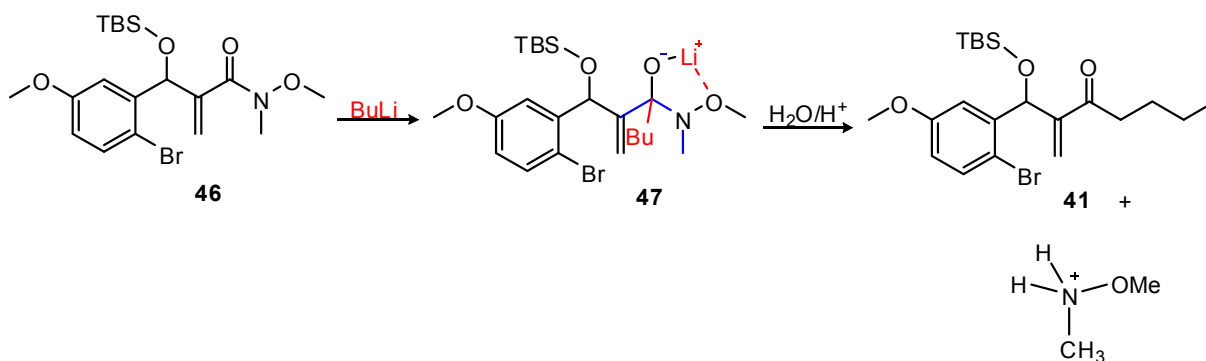
Esquema 44: Rota alternativa para a síntese do intermediário **41**.

Optamos por essa estratégia devido a incapacidade do grupamento nitrila sofrer a dupla adição de Grignard. Isso colocaria uma carga negativa dupla no átomo de nitrogênio (Esquema 45). Entretanto, também não obtivemos sucesso. A análise dessa reação por CCD revelou a formação de uma mistura complexa de produtos.



Esquema 45: Impossibilidade da segunda adição de Grignard a carbonila.

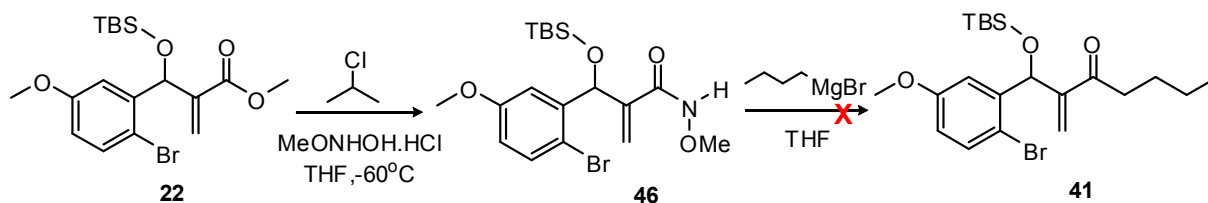
Outra tentativa de obtenção do intermediário **41** foi através da formação da amida de Wienreb **46** (Esquema 46). A reação de ésteres com reagentes organolítio e organomagnésio não levam a cetonas com bons rendimentos devido à alta reatividade de compostos cetônicos frente a esses reagentes. Isso dificulta o isolamento da cetona desejada, que normalmente apresenta uma contaminação razoável do álcool terciário resultante também do ataque do reagente organometálico à carbonila da cetona liberada no meio reacional. Entretanto após a transformação do éster na amida de Weinreb correspondente, a cetona desejada é obtida com sucesso. Isso pode ser atribuído ao fato de que amidas de Weinreb são capazes de formar quelatos estáveis e não regeneram o grupo carbonílico *in situ* para mais uma reação (Esquema 46).



Esquema 46: Formação de quelato estável.

Partindo deste princípio, a amida **46** foi preparada a partir do aduto sililado **22** e submetida a adição de um brometo de butilmagnésio. Porém nada ocorreu, sendo recuperado o material de partida (Esquema 47).⁷¹

⁷¹ Luca, L.; Giacomelli, G.; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66,2534-2537

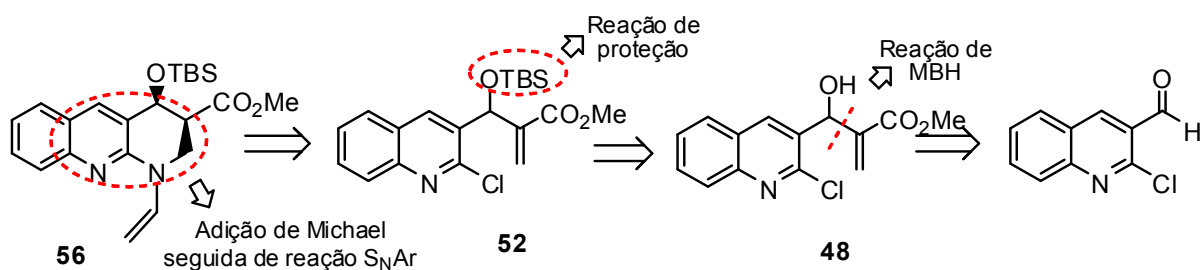


Esquema 47: Rota sintética utilizando uma amida de Wienreb para a síntese do intermediário **41**.

Esses resultados nos levaram a abandonar essa sequência e nos concentrar naquela discutida no início desse capítulo.

3.3. Síntese de tetraidro [1,8]-naftiridinas 3,4-substituídas.

3.3.1. Análise Retrossintética

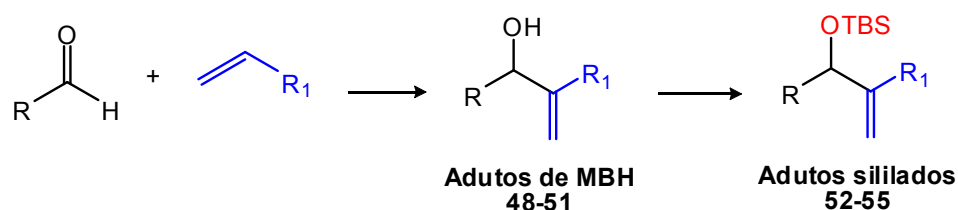


Esquema 48: Análise retrossintética para síntese das naftiridinas **56-66**.

De acordo com essa análise retrossintética (Esquema 48), a naftiridina **56**, por exemplo, pode ser preparada a partir dos aduto protegido **52** através de uma reação de adição de Michael seguida de uma reação de substituição nucleofílica aromática (S_NAr). O aduto sililado **52**, por sua vez, pode ser obtido a partir do aduto de MBH **48**, através de uma reação de MBH, já discutida anteriormente.

3.3.2. Preparação das naftiridinas

Os adutos **48-51** de MBH foram preparados como descrito anteriormente. Assim, 2-cloro-3-piridina carboxaldeído e 2-cloro-3-quinolinacarboxaldeído reagiram com acrilato de metila ou etila ou acrilonitrila para fornecer os correspondentes adutos de MBH em rendimentos bons à excelentes (Esquema 49, Tabela 3). Após a obtenção dos adutos de MBH, uma reação de proteção foi realizada com TBSCl, imidazol e DMF. Os adutos sililados **52-55** foram obtidos com excelentes rendimentos. Os resultados foram resumidos na tabela 3.



Esquema 49: Preparação dos adutos de MBH **48-51** e dos adutos sililados **52-55**.

Tabela 3: Escopo de aldeídos e olefinas para a preparação dos adutos e adutos sililados de MBH

Entrada	R	R ₁	Adutos de MBH ^a	Adutos Sililados ^a
1		CO ₂ Me	48: 85	52: >99
2		CO ₂ Et	49: 87	53: 93
3		CN	50: 71	54: 83
4		CO ₂ Et	51: 87	55: 92

^a Rendimentos dados em porcentagem (%) e referentes aos produtos isolados.

A formação dos adutos de MBH e dos respectivos adutos sililados foi realizada com sucesso e caracterizada pela análise de seus espectros no IV, de RMN de ¹H e de RMN de ¹³C.

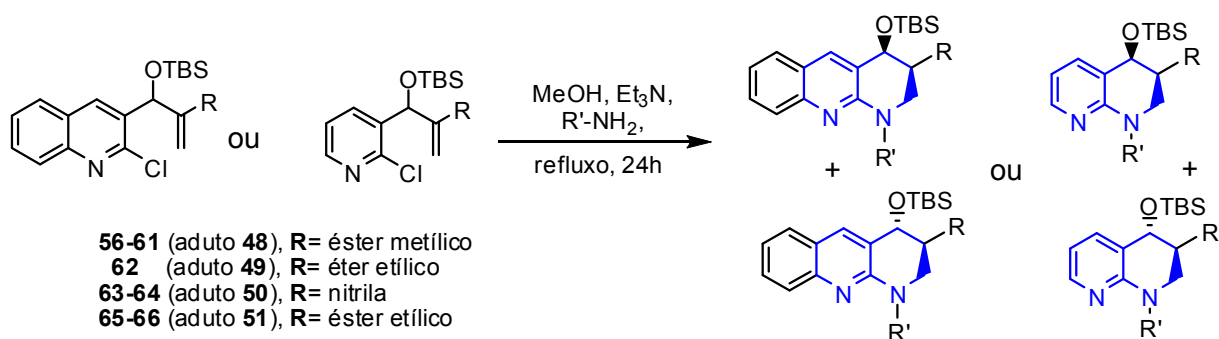
Por exemplo, analisando-se o espectro no infravermelho de **48**, observam-se duas bandas de absorção características do aduto que são: uma absorção em 3209 cm^{-1} referente ao estiramento do grupo O-H e outra em 1715 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação C=O, característico de carbonila de éster α,β -insaturado.

No espectro de RMN de ^1H de **48** observa-se o aparecimento de um sinal de absorção correspondente a um simpleto em 3,76 ppm correspondente aos três hidrogênios da metila do éster, dois simpletos em 6,05 ppm e 6,38 ppm, que correspondem aos dois hidrogênios metilênicos e os sinais de absorção correspondentes aos hidrogênios aromáticos na região de 7 ppm. Neste espectro observou-se ainda, um sinal de absorção em 5,64 ppm, atribuído ao hidrogênio carbinólico. Já no espectro de RMN de ^{13}C , observa-se uma absorção em 167 ppm correspondente a carbonila do éster, um sinal de absorção em 69ppm, referente ao carbono carbinólico (CH-OH).

Para o composto sililado **52** observa-se no espectro de IV, o desaparecimento da banda de absorção do O-H, anteriormente em 3209 cm^{-1} , confirmando que o grupo hidroxila foi protegido na forma de éster de silício.

O espectro de RMN de ^1H de **52** se diferencia do aduto pelo aparecimento de um simpleto correspondente a nove hidrogênios em 0,88 ppm e dois simpletos integrando cada um para três hidrogênios em -0,02 e 0,13 ppm, que foram atribuídos ao grupamento *tert*-butila e às metilas diretamente ligadas ao átomo de silício do grupo de proteção, respectivamente. No espectro de RMN de ^{13}C , há o aparecimento dos sinais de absorção correspondente aos carbonos do grupo protetor sililado em 18,1, -4,8 e -4,9 ppm.

Os adutos de MBH sililados (**52-55**) foram refluxados, por 24h, na presença de Et_3N , MeOH e uma amina primária alifática ou aromática para fornecer, após simples extração, as tetraidro 1,8-naftiridinas-3,4-substituídas **56-66** (Esquema 50, Tabela 4).



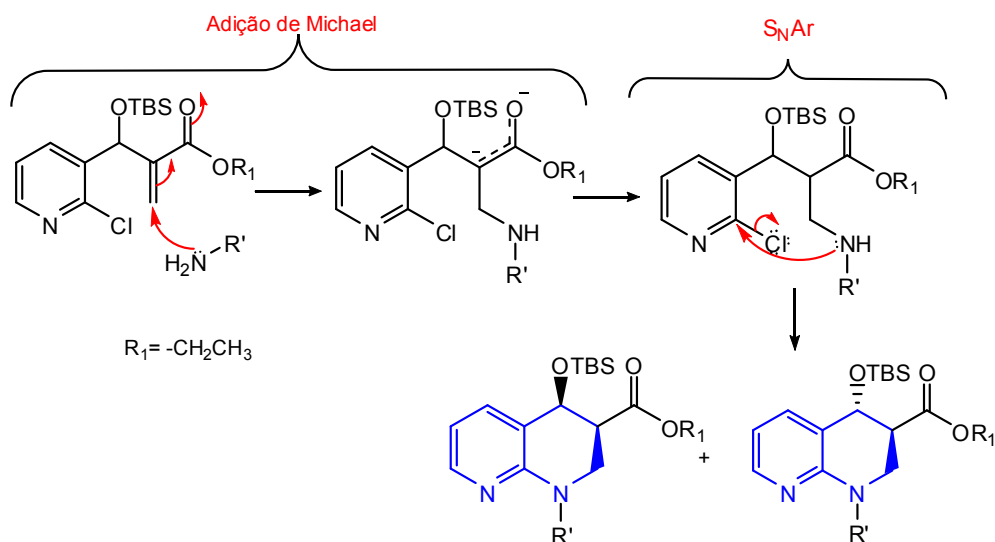
Esquema 50: Preparação dos derivados de tetraidro-1,8-naftiridinas-3,4-substituídas **56-66**.

Tabela 4: Derivados de tetraidro 1,8-naftiridinas 3,4 substituídas

Entrada	Aduto	R	R'	Naftiridinas ^a	dr <i>syn/anti</i>
1	48	CO ₂ Me	alil	56: 42	13:1
2	48	CO ₂ Me	(CH ₂) ₃ CO ₂ H	57: 61	16,5:1
3	48	CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ Ph	58: 48	21:1
4	48	CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ PhOMe	59: 66	19:1
5	48	CO ₂ Me	(CH ₂) ₂ Indol	60: 63	26:1
6	48	CO ₂ Me	H	61: 79	11:1
7	49	CO ₂ Et	(CH ₂) ₂ Indol	62: 54	12:1
8	50	CN	(CH ₂) ₂ PhOMe	63: 26	1:6
9	51	CN	(CH ₂) ₂ Indol	64: 33	1:22
10	52	CO ₂ Et	(CH ₂) ₂ Indol	65: 24	6:1
11	52	CO ₂ Et	(CH ₂) ₂ PhOMe	66: 45	12:1

^a Rendimentos dados em porcentagem (%) e referentes aos produtos isolados.

Essa reação envolve uma reação de adição de Michael e uma reação de substituição, em sequência tandem, para a formação dos ciclos derivados de [1,8]-naftiridinas (Esquema 51).



Esquema 51: Mecanismo da reação de adição de Michael e da reação de S_NAr .

Analisando-se o espectro no infravermelho de **56**, observa-se o aparecimento de uma banda de absorção em 1742 cm^{-1} , referente ao estiramento ($C=O$) do grupo éster e outra em 1628 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação $C=C$, característico de alcenos.

No espectro de RMN de 1H de **56** observam-se o aparecimento de um sinal de absorção correspondente a um duplete de duplete de dupletos em 2,80 ppm ($J = 2,2$ e 4,8 e 12,2 Hz) correspondente ao hidrogênio vizinho ao hidrogênio benzílico, um duplete de dupletos em 3,52 ppm e em 3,73 ppm referentes aos hidrogênios vizinhos a dupla ligação, um simpleto em 3,81 ppm correspondente aos hidrogênios da metila do grupo éster, um multiplete na região de 5,20 ppm referente aos três hidrogênios do sistema insaturado, um multiplete na região de 5,80 ppm correspondente ao hidrogênio benzílico e os sinais de absorção correspondentes aos hidrogênios aromáticos na região de 7 ppm. Já no espectro de RMN de ^{13}C , observa-se o aparecimento de um sinal de dois sinais de absorção em 116 ppm e 133 ppm correspondente aos carbonos do sistema insaturado, e um sinal de absorção em 171 ppm referente a carbonila do grupo éster.

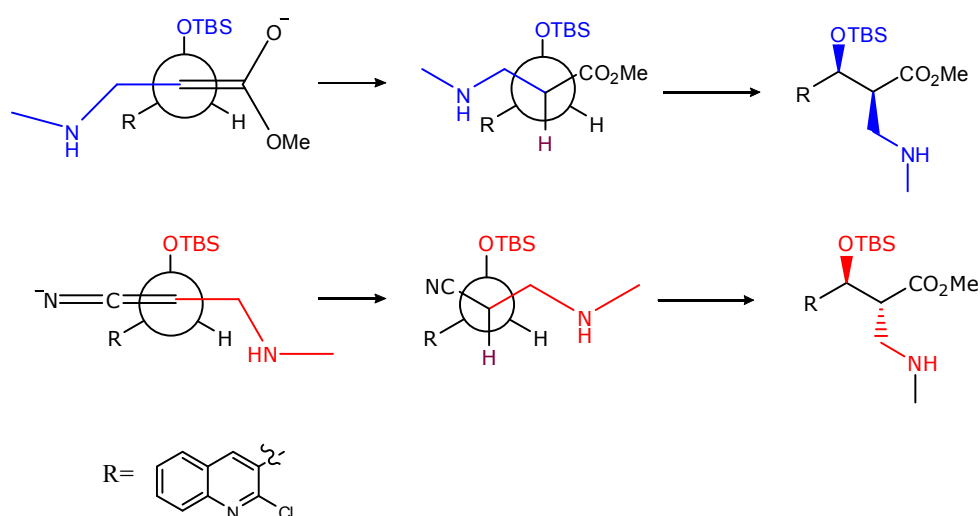
Há alguns anos, nosso grupo de pesquisa demonstrou o efeito de grupos protetores na diastereoseletividade da hidrogenação heterogênea de adutos de

Morita-Baylis-Hillman.⁷² O mesmo efeito tem sido observado por Perlmutter⁷³ em uma reação de adição de Michael usando nucleófilos de nitrogênio. Para ambos os casos, o diastereoisômero *syn* foi preferencialmente formado. Curiosamente em nosso caso, observamos uma inversão da estereoquímica relativa quando o grupo éster foi trocado pelo grupo ciano. Em ambas moléculas, o grupo de proteção impede a adição da amina em uma das faces forçando que a reação ocorra na face oposta. De acordo com esses dados, a estereoquímica relativa é atribuída a conformação mais estável assumida pelo aza-enol formado após a adição de Michael.

Quando o aduto sililado contém o grupamento éster, a conformação mais estável para o intermediário após a adição de Michael será aquela na qual o substituinte aril ocupa a posição mais afastada do grupo carboxil e a ligação carbono-oxigênio é paralela a ligação π . Essa conformação reduz qualquer interação desestabilizante entre o substituinte aril e o grupo carboxil e a entrada do hidrogênio ocorre pela face contrária ao TBS, fornecendo o produto *syn* (Esquema 52, figura 12). Já para o caso dos adutos sililados que possuem um grupo nitrila, a conformação mais estável para o intermediário aza-enol formado após adição de Michael será aquela na qual o grupo nitrila ocupa o mesmo lado do substituinte aril e dessa maneira, o produto formado após a entrada do hidrogênio será o produto *anti* (Esquema 52, figura 12).

⁷² a) Almeida, W.P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8609-8612. (b) Coelho, F.; Almeida, W.P.; Mateus, C.R.; Veronse, D.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron*. **2002**, 58, 7437-7447.

⁷³ Perlmutter, P.; Tabone, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6515-6522.



Esquema 52: Estereoquímica relativa dos derivados de 1,8-naftiridinas.

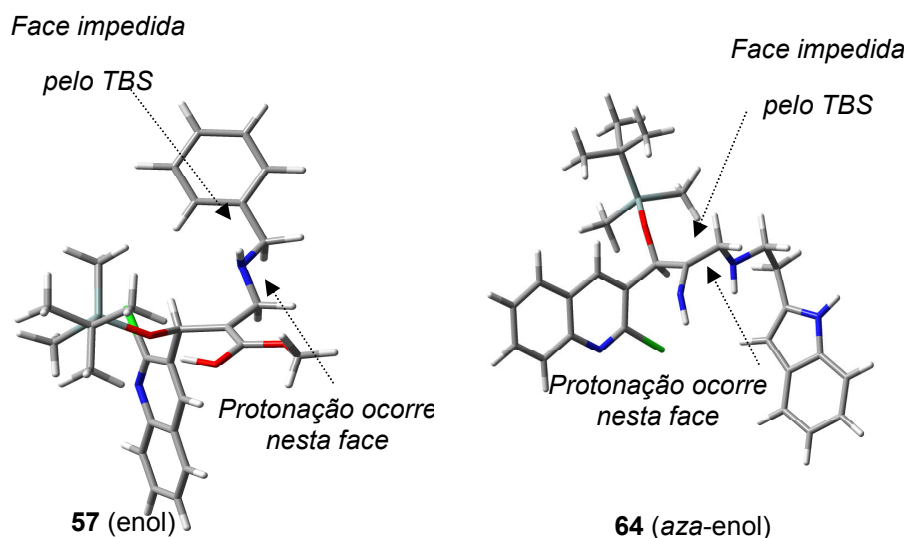


Figura 12: Protonação após reação de adição de Michael.

A estereoquímica relativa de ambos isômeros foram confirmadas pelos experimentos de nOe (Figura 13 e 14). De acordo com os experimentos, observam-se um nOe de 4% para a naftiridina com o grupo éster e um nOe de 2,2% para a naftiridina com o grupo ciano, com o hidrogênio benzílico irradiado em ambos casos, indicando estereoquímica *syn* para naftiridina com grupo éster e *anti* para naftiridina com grupo ciano.⁷⁴

⁷⁴ Esse trabalho foi submetido e aceito para publicação, ver: Rodrigues Jr., M. T.; Gomes, J. C.; Smith, J.; Coelho, F. *Tetrahedron Letters* **2010**, 51 doi: [10.1016/j.tetlet.2010.07.069](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.07.069)

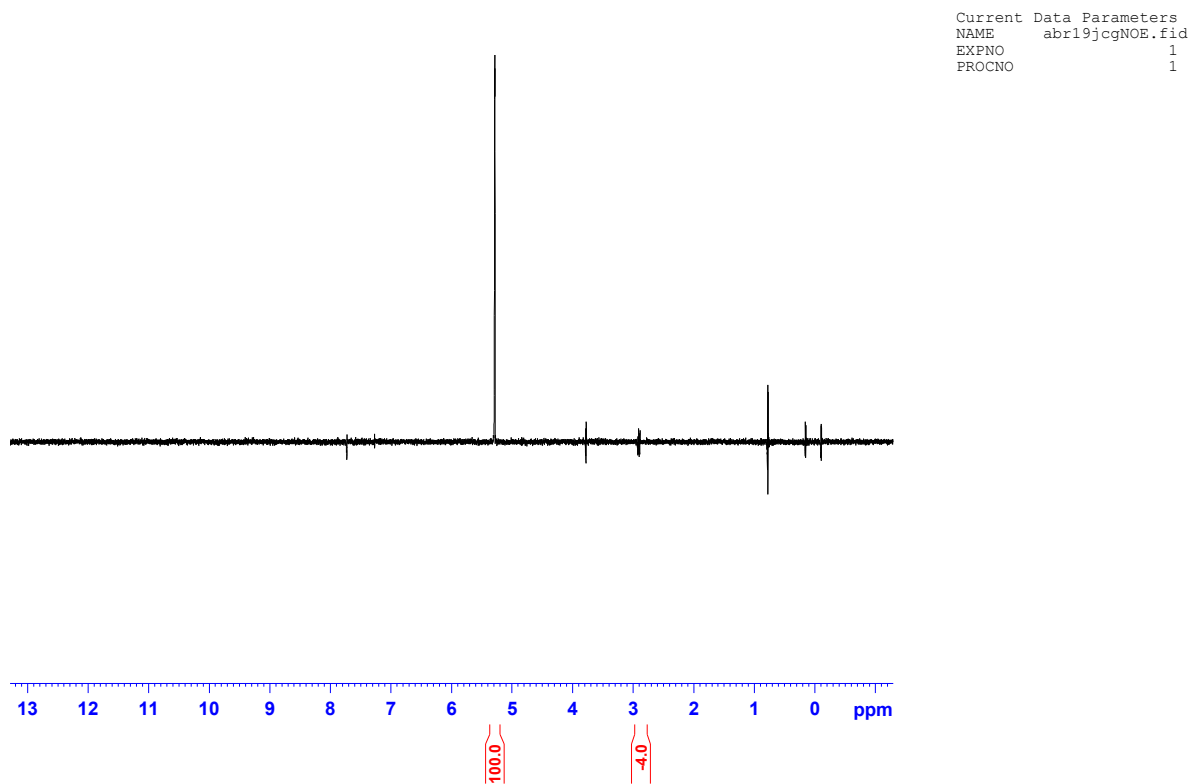


Figura 13: Experimento de nOe para a naftiridina **64**.

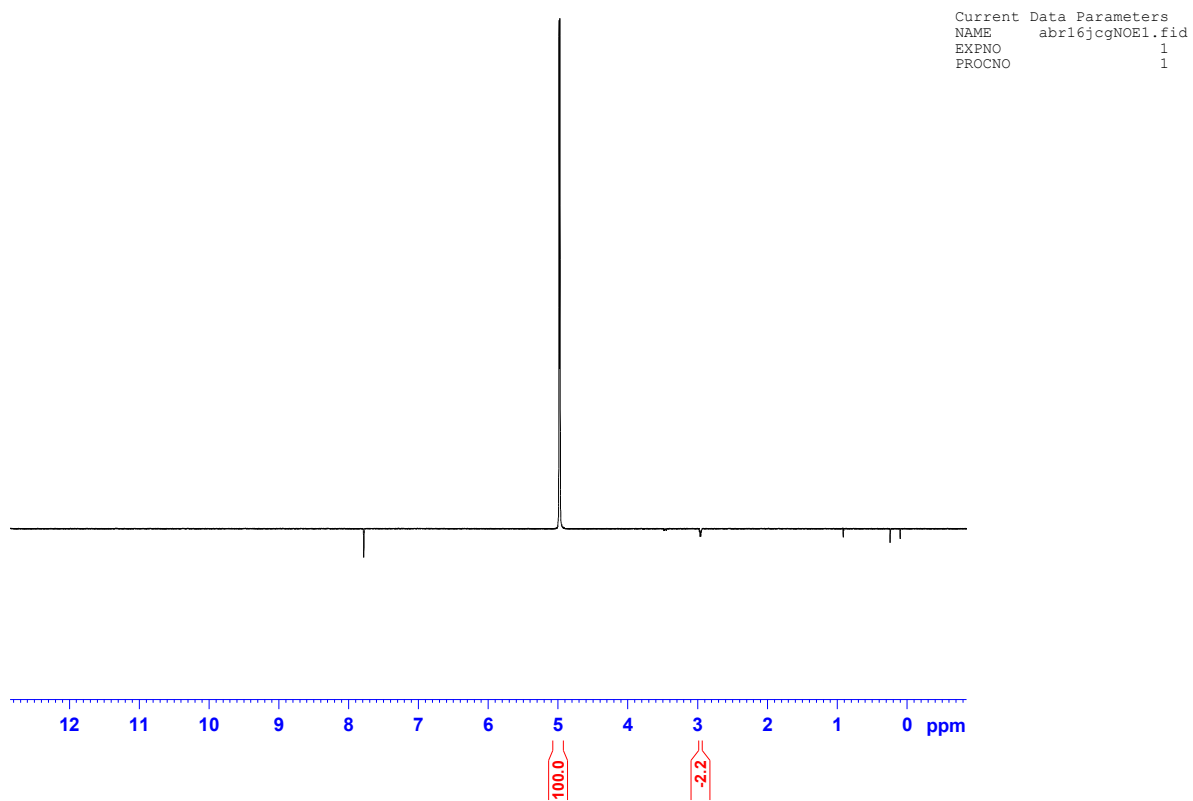


Figura 14: Experimento de nOe para a naftiridina **57**.

4. Conclusões

Nesse trabalho atingimos os seguintes objetivos:

- A síntese do diol **27** com um bom controle da estereoquímica relativa foi alcançada. Esse diol foi preparado em 7 etapas com rendimento global de 29%. Utilizando-se esta rota sintética, será possível futuramente, finalizar a síntese de **1**, realizando mais três etapas, a saber, reação de lactonização, remoção do grupo de proteção sililado e acetilação do álcool benzílico;
- Desenvolvemos uma nova metodologia para a preparação de tetraidro-[1,8]-nafitiridinas 3,4-substituídas. A metodologia estabelecida é de fácil execução, eficiente e envolve apenas 3 etapas. Os rendimentos globais obtidos variaram de 18-60%. Uma grande variedade estrutural pode ser sintetizada, simplesmente variando o aldeído e o acrilato na etapa de MBH e a amina na etapa de adição de Michael. O método é baseado em uma sequência em cascata envolvendo uma reação de adição de Michael e uma reação de substituição S_NAr , na qual formam um ciclo e controlam a estereoquímica relativa dos dois centros em uma única etapa.

5. Parte experimental e seção de espectros de RMN de ^1H e de RMN de ^{13}C .

5.1 Parte experimental - Considerações Gerais

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

Todos os solventes anidros utilizados nas reações foram tratados previamente, seguindo procedimentos específicos⁷⁵ para cada tipo de solvente, imediatamente antes do uso. O tolueno foi destilado sob sódio/benzofenona por aproximadamente 1h. O tetraidrofurano (THF), o éter etílico e o dimetoxietano foram refluxados com hidreto de cálcio e destilados sob sódio metálico/benzofenona por algumas horas antes do uso. A trietilamina e diclorometano foram refluxados sob hidreto de cálcio antes do uso. Os aldeídos utilizados nas reações de MBH são comerciais e foram adquiridos da Aldrich Chemical Company, Inc.. Os demais reagentes foram obtidos de fornecedores especializados sendo usados sem tratamento prévio. As reações de MBH foram realizadas apenas sob agitação magnética.

As purificações dos produtos foram realizadas em coluna de sílica gel (70-230 mesh), e o acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia de camada delgada (CCD) em cromatoplasas Merck, utilizando solução reveladora de fosfomolibdato de amônio 5% em etanol e lâmpada de UV.

As caracterizações por espectroscopia de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram realizados nos equipamentos Varian Gemini 300 operando a 300Mz para ^1H e 75Mz para ^{13}C ; Inova 500 operando a 500Mz para ^1H e 125Mz para ^{13}C ; BRUKER 250 operando a 250MHz para ^1H e 62,5MHz para ^{13}C . Os deslocamentos químicos foram expressos em ppm, tendo como padrão interno tetrametilsilano, clorofórmio, ácido trifluoroacético ou dimetilsulfóxido deuterado.

Os espectros de hidrogênio são apresentados na seguinte ordem: deslocamento, multiplicidade (s, simpleto; d, duplete; dd, duplo duplete; td, duplo tripleto; q, quarteto; dq, duplo quarteto; qu, quinteto; m, multiplete; sl, simpleto largo; hept, hepteto), a constante de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

Os espectros de absorção no infravermelho (IV) expressos em cm^{-1} , foram obtidos no equipamento FT-IR Nicolet Impact 410, utilizando-se celas de NaCl ou pastilha de KBr.

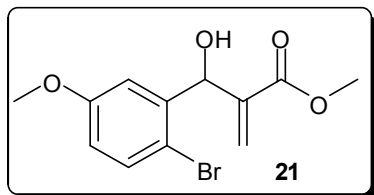
⁷⁵ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2ª Ed., Pergamon Press, 1987.

Os espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Micromass (Manchester-UK) instrumento Q-TOF de configuração ESI-Qq TOF com resolução de 5.000 e 50.0 ppm de precisão no analisador de massas TOF.

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

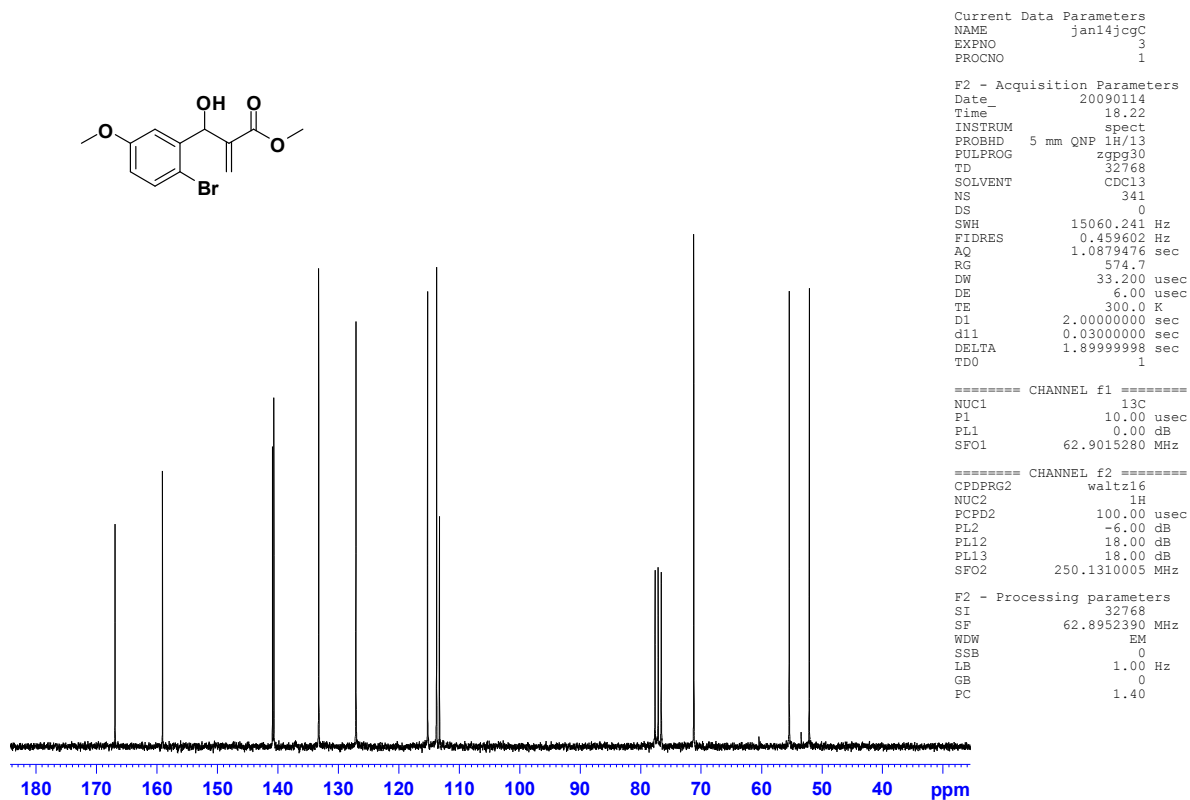
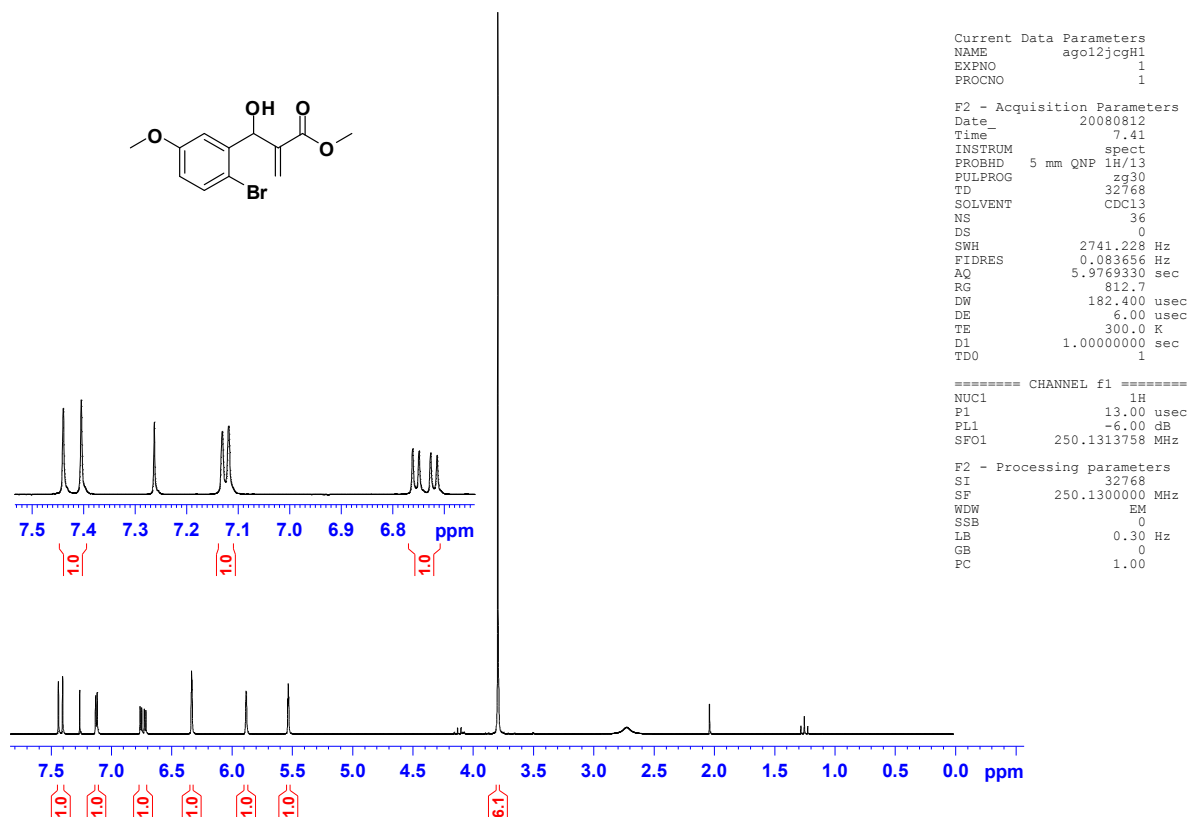
5.2 Parte experimental referente à parte 3.2

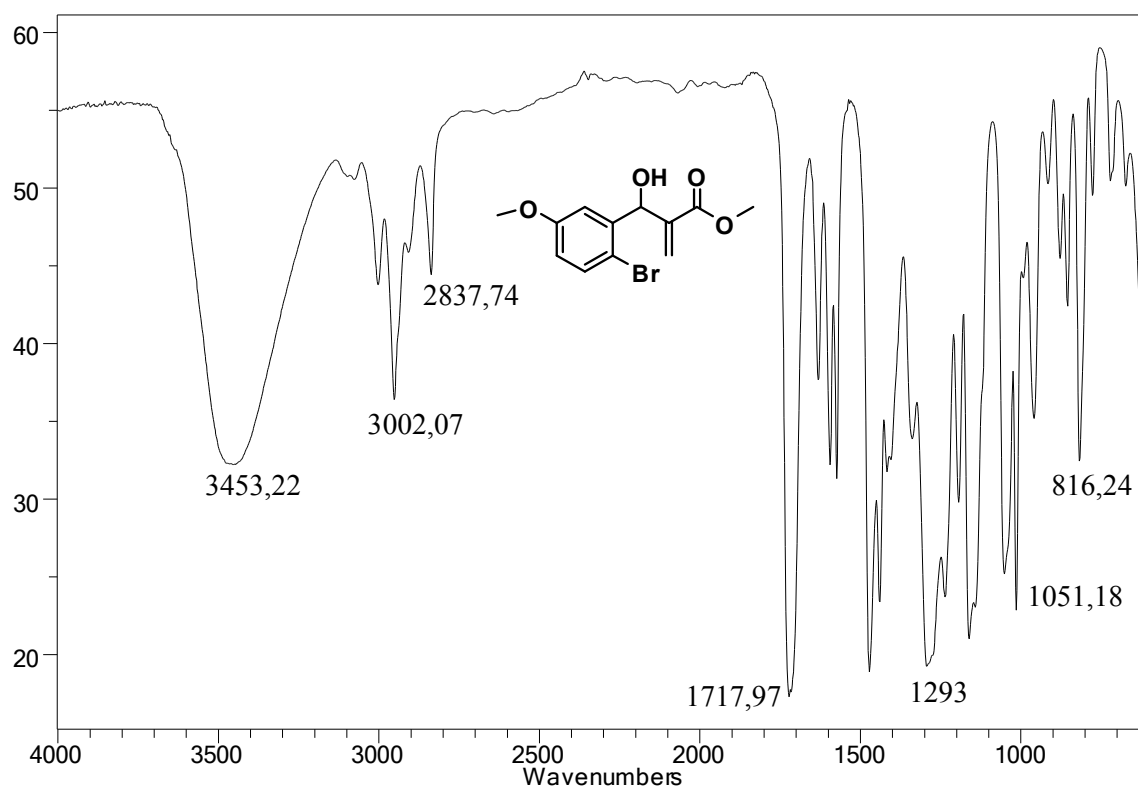
5.2.1 Preparação do(±)- 2-[(2-bromo-5-metoxifenil)(hidroxi)metil] prop-2-enoato de metila (**21**)



Em um balão de 100ml contendo 2,0g (9,3mmol) do aldeído 2-bromo-5-metoxi-benzaldeído comercial dissolvido em acrilato de metila (26ml, utilizado em excesso - 30 equivalentes), foram adicionados 678mg de DABCO (0,6mmol, 0,065 equivalentes) e três gotas de líquido iônico [bmim]PF₆. A mistura reacional mantida sob agitação magnética e monitorada por CCD até que a reação não apresentasse mais evolução. Após o término da reação, o excesso de acrilato foi removido sob pressão reduzida e o bruto redissolvido em acetato de etila (50mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x de 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo bruto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como sistema eluente hexano:acetato de etila até 80:20, para fornecer 2,12 g de **21**, na forma de um óleo viscoso levemente amarelado, em 76% de rendimento.

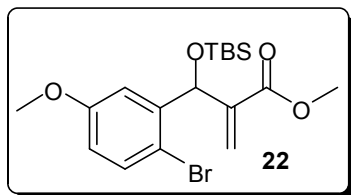
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 3453, 3002, 2838, 1718, 1294, 1051, 816 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: 3,79 (s, 6H), 5,53 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,74 (dd, J = 3,1 e 8,7Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,1Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,7Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: 52,1; 53,4; 71,2; 113,3; 113,8; 115,3; 127,1; 133,3; 140,7; 140,9; 159,1; 166,9. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 324,9895. Encontrado: 324,9823.





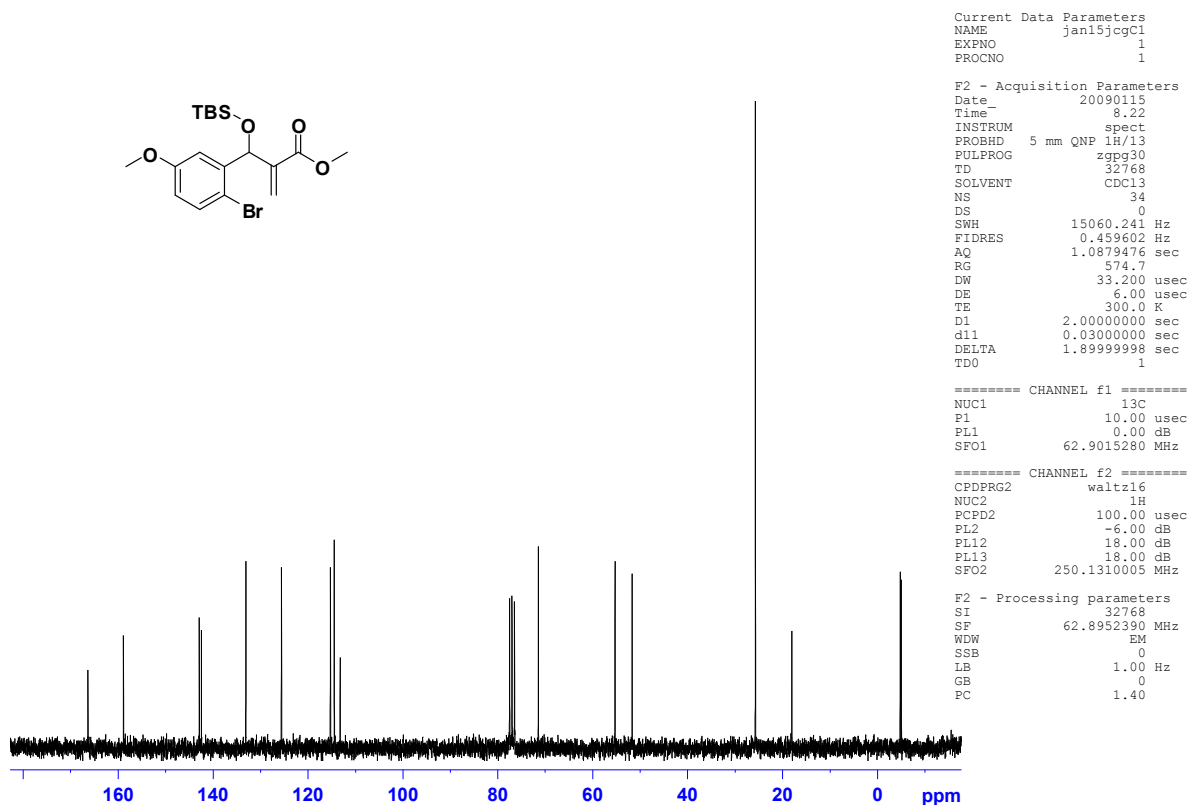
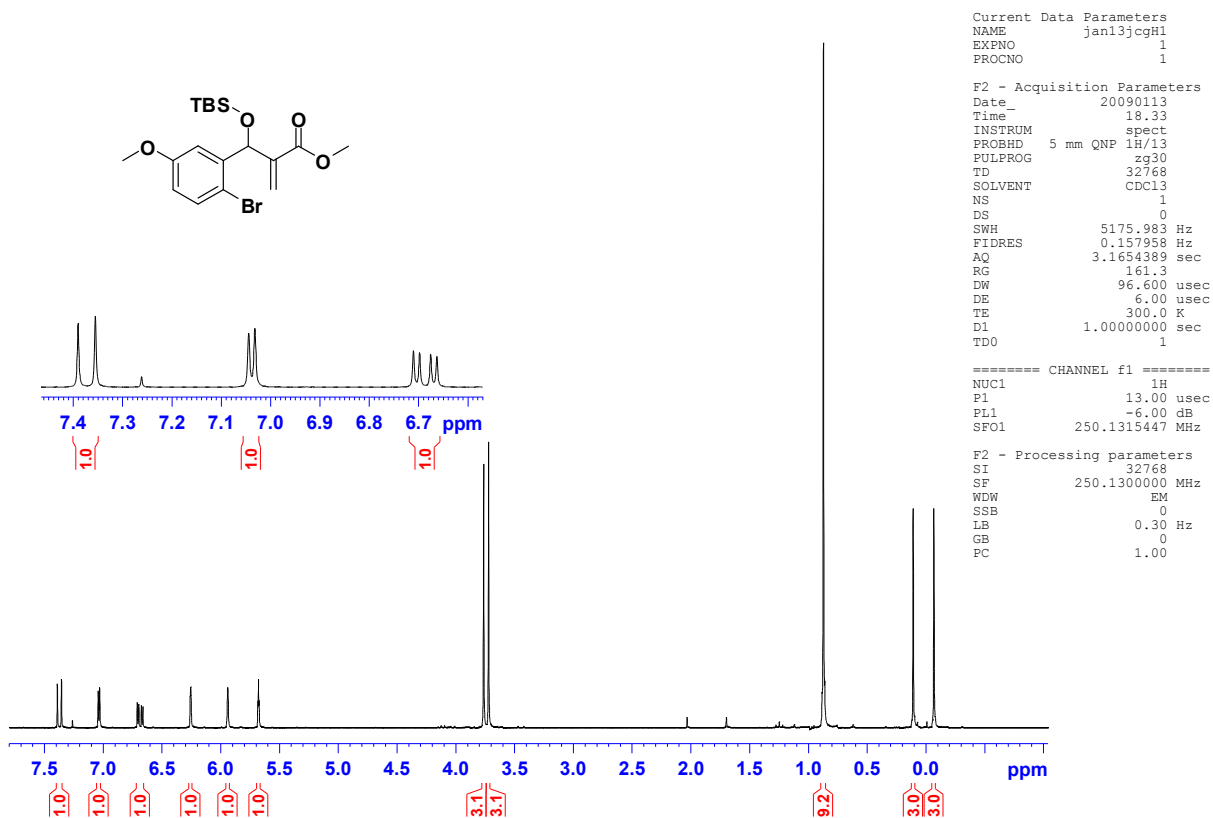
Espectro na região do IV (Filme) do aduto de MBH **21**.

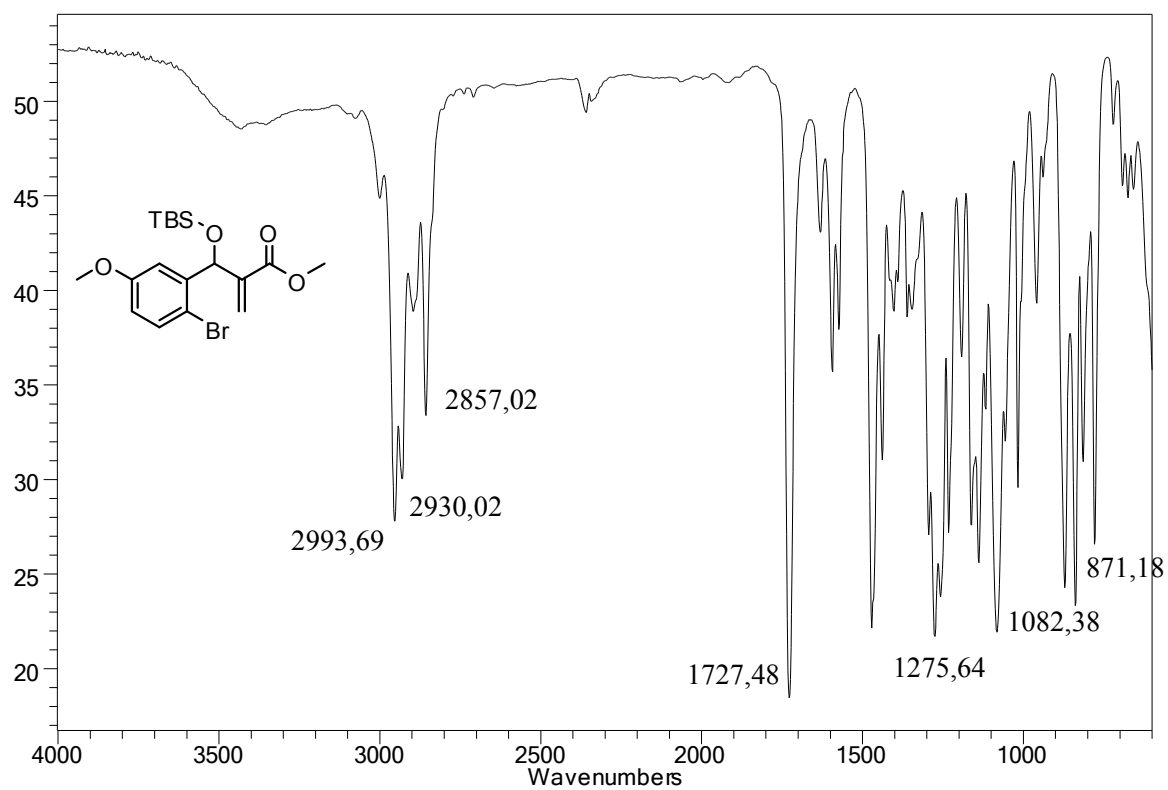
5.2.2 Preparação do (±)-2-[(*tert*-butil-dimetilsililoxi) (2-bromo-5-metoxifenil) metil] prop-2-enoato de metila (**22**).



Em um balão de 100mL contendo 2,0g (6,44mmol) de **21**, sob atmosfera de argônio, foi adicionado imidazol (1,13g, 16,6mmol, 2,5 equivalentes) e 1,5g de TBSCl (9,9mmol, 1,5 equivalentes). Para auxiliar na agitação, quando necessário, 2 gotas de dimetilformamida anidro (DMF) são adicionadas. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 2 - 4 h e acompanhada por CCD. Após o término da reação, o meio reacional foi redissolvido em 50mL de acetato de etila e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl (3 x de 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi filtrado em coluna de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila 80:20) para fornecer 2,75 g, do produto sililado **22**, na forma de um óleo viscoso incolor, em 89% de rendimento.

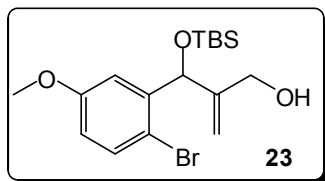
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2994, 2930, 2857, 1727, 1276, 1082, 871 cm^{-1} ; *RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm:* -0,06 (s, 3H), 0,11 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 3,72 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 5,67 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 3,1 e 8,7Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,1Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,7Hz, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* -5,0; -4,8; 18,0; 25,8; 51,7; 55,3; 71,5; 113,2; 114,4; 115,3; 125,6; 113,1; 142,4; 142,88; 158,9; 166,3. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{BrO}_4\text{Si}$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 415,0940. Encontrado: 415,0923.





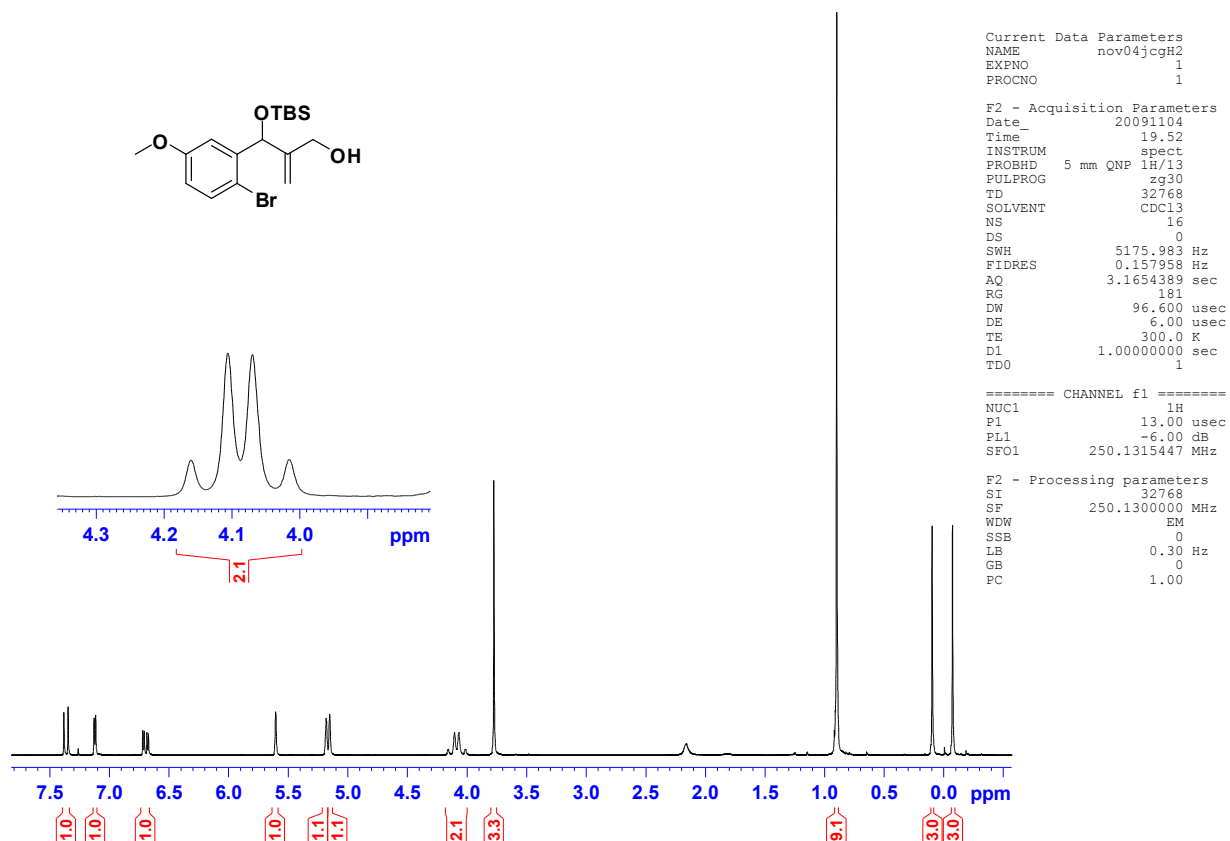
Espectro na região do IV(Filme) do aduto sililado **22**.

5.2.3 Preparação do (±)-2-[(2-bromo-5-metoxifenil)(*tert*-butildimetilsilioxi)metil]prop-2-en-1-ol (**23**)

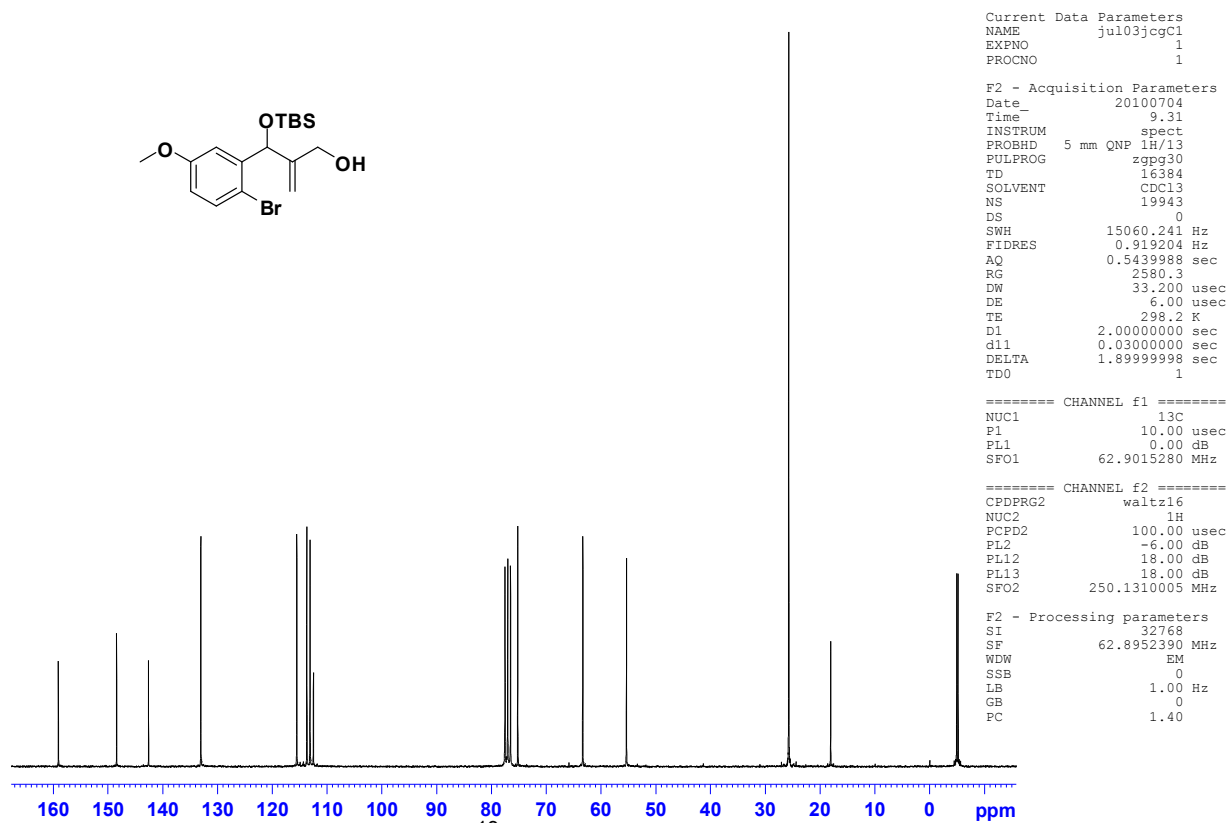


Em um balão de 100ml contendo 2,0g (0,83mmol) do aduto de MBH siliado **22**, em diclorometano anidro, mantido sob atmosfera de argônio e resfriado à -78 °C, adicionou-se lentamente 18mL de solução de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H, 1,0mol/L em tolueno, 4 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação magnética por 2 horas, sendo monitorada por CCD. Após seu término, o bruto reacional foi vertido sobre uma mistura de éter e solução saturada de cloreto de amônio. A mistura resultante foi mantida sob agitação por 1h até a formação de um gel. Após filtração em celite, o filtrado foi diluído com acetato de etila (50 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 70:30) para fornecer 1,47g do álcool alílico **23**, na forma de um óleo incolor, em 86% de rendimento.

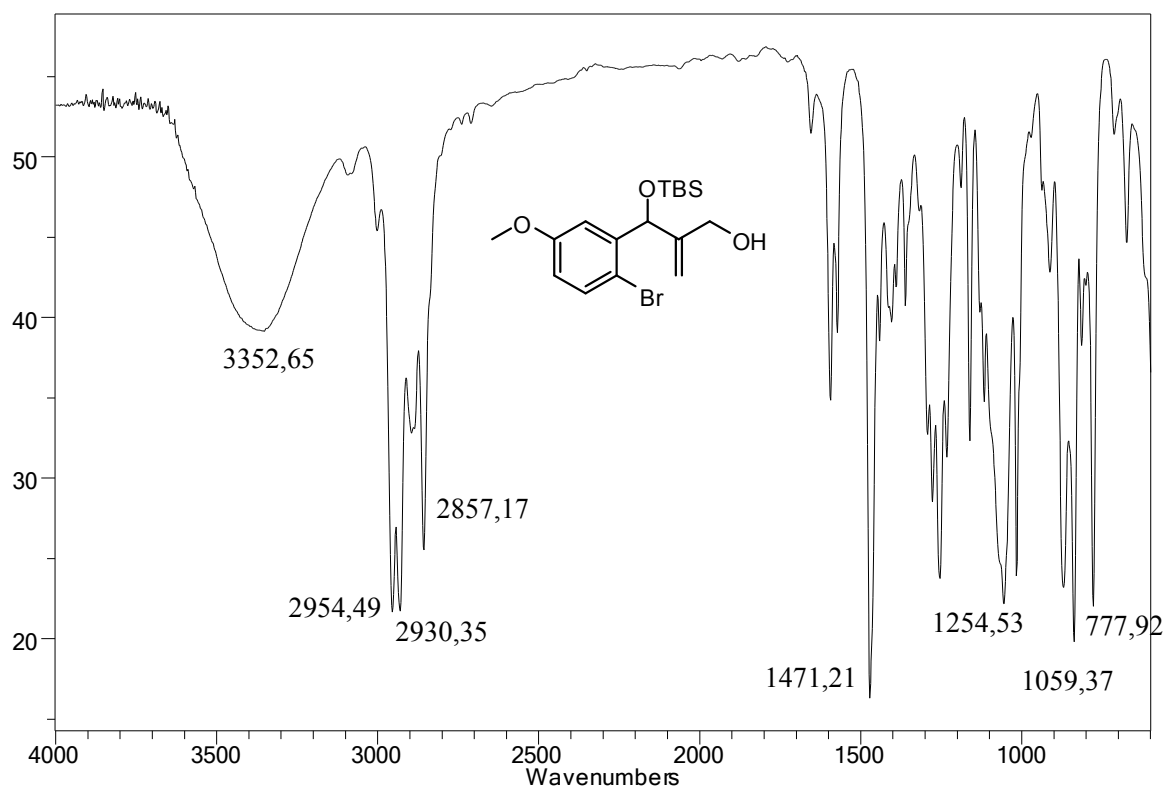
IV (*Filme*, $\nu_{\text{máx}}$): 3353, 2954, 2930, 2857, 1471, 1254, 1059, 778 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,07 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 3,77 (s, 3H), 4,04 (d, $J = 13,58\text{Hz}$, 1H); 4,13 (d, $J = 13,58\text{Hz}$, 1H); 5,15 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,60 (s, 1H), 6,69 (dd, $J = 3,1$ e $8,7\text{Hz}$, 1H), 7,12 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,36 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: -5,1; -4,9; 18,1; 25,7; 55,4; 63,4; 75,2; 112,5; 113,1; 113,7; 115,5; 133,0; 142,6; 148,4; 159,0. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BrO}_3\text{SiNa}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 411,0811. Encontrado: 411,0851.



Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250MHz) do álcool alílico **23**.

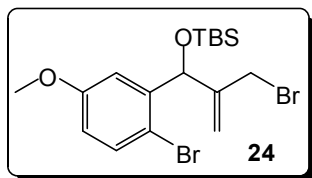


Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5MHz) do álcool alílico **23**.



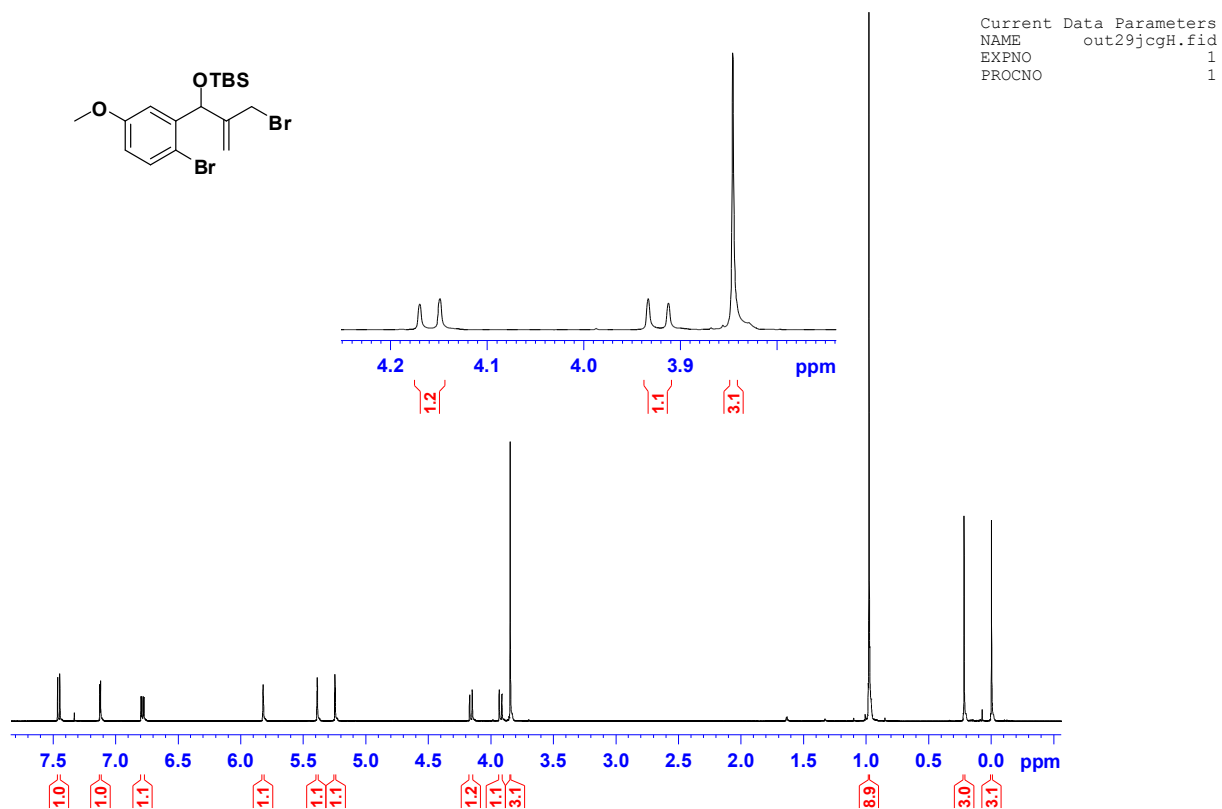
Espectro na região do IV (Filme) do álcool alílico **23**.

5.2.4 Preparação do 1-bromo-2-[2-(bromometil)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi) prop-2-en-1-il]-4-metoxibenzeno (**24**)

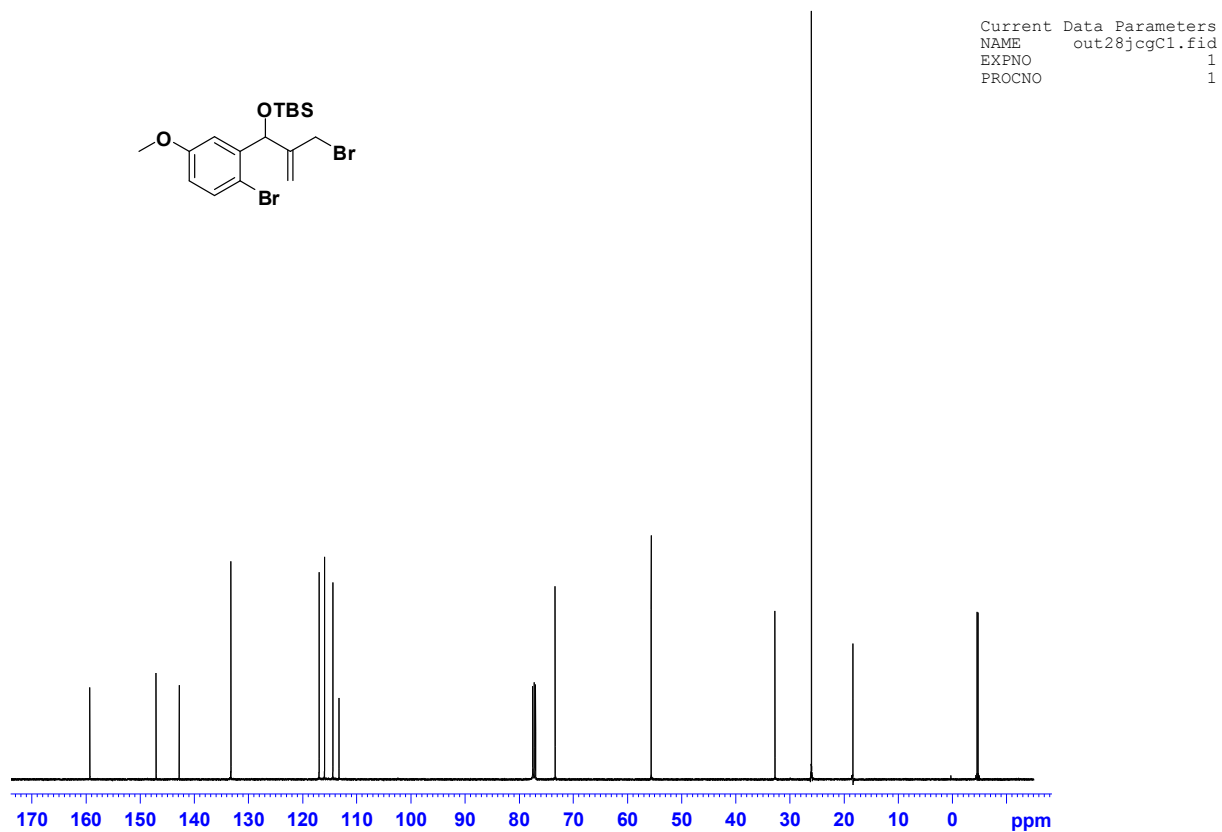


Em um balão de duas bocas de 50ml contendo álcool alílico **23** (1,0g, 2,58mmol) dissolvido em diclorometano anidro (10mL), sob atmosfera de argônio, foram adicionados tetrabrometo de carbono (CBr₄, 1,30g, 3,87mmol, 1,5 equivalentes) e trifenilfosfina (0,88 g, 3,35 mmol, 1,3 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 2 horas, tempo no qual foi monitorada por CCD. Ao final da reação, adicionou-se hexano para a precipitação do óxido de trifenilfosfina. Após filtração, o filtrado foi extraído com acetato de etila e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50 mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca sobre sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 95:5) para fornecer 0,95 g do brometo **24**, na forma de um óleo incolor, com um rendimento de 82%.

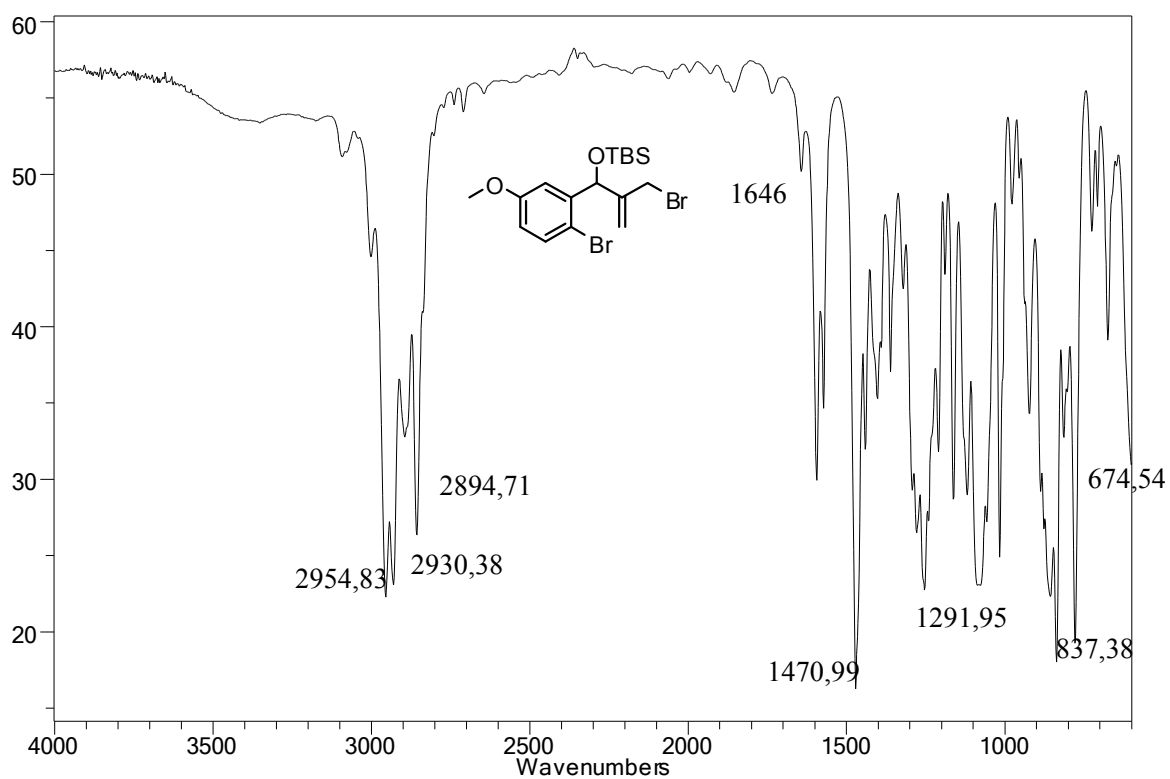
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2955, 2930, 2895, 1471, 1292, 837, 674 cm⁻¹; RMN de ¹H (CDCl₃, 500MHz), δ ppm: -0,00 (s, 3H), 0,22 (s, 3H), 0,98 (s, 9H), 3,84 (s, 3H), 3,93 (d, J = 10,4Hz, 1H), 4,16 (d, J = 10,4Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,79 (dd, J = 3,1 e 8,8, 1H), 7,12 (d, J = 3,1Hz), 7,45 (d, J = 8,8Hz, 1H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 125MHz), δ ppm: -4,7; -4,5; 18,4; 26,0; 32,8; 55,7; 73,4; 113,3; 114,4; 115,9; 116,9; 133,3; 142,8; 147,0; 159,3. EMAR (ESI TOF) Calcd para C₁₇H₂₆Br₂O₂SiNa [M+Na⁺]: 472,9966. Encontrado: 473,0051.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) do brometo alílico **24**.

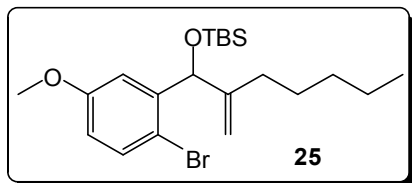


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do brometo alílico **24**.



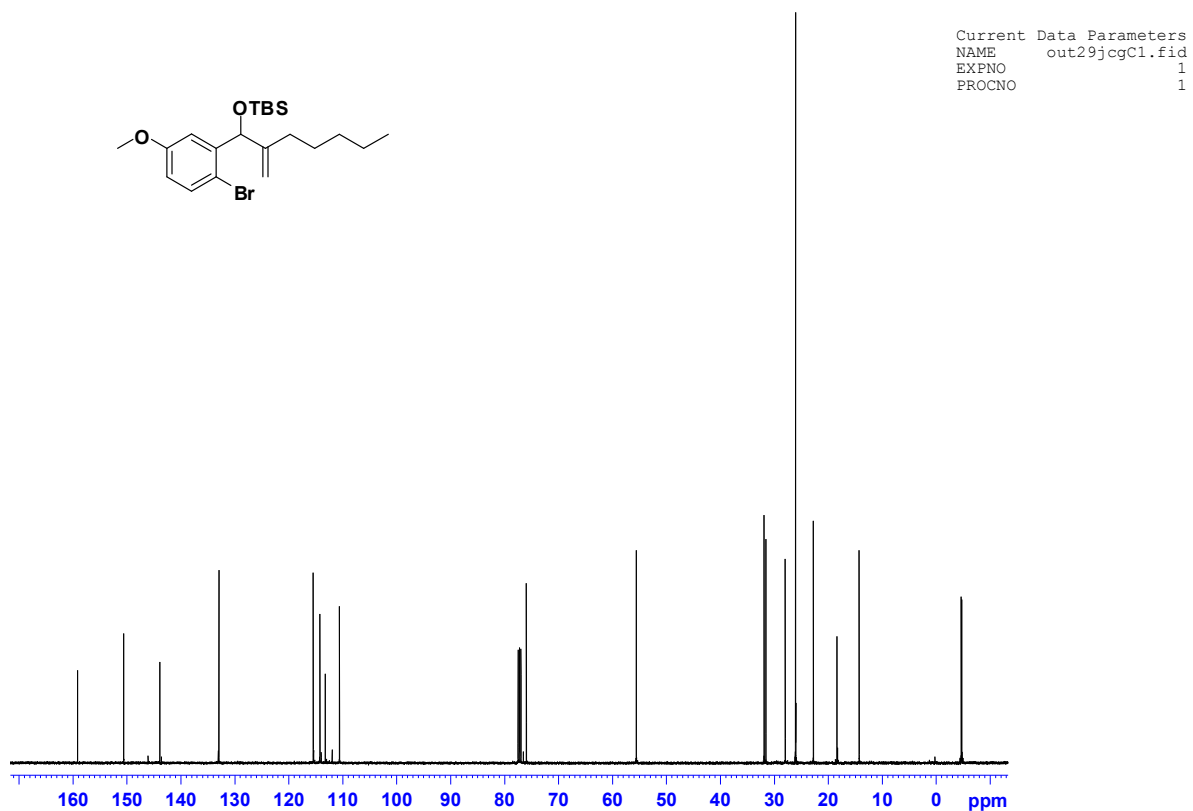
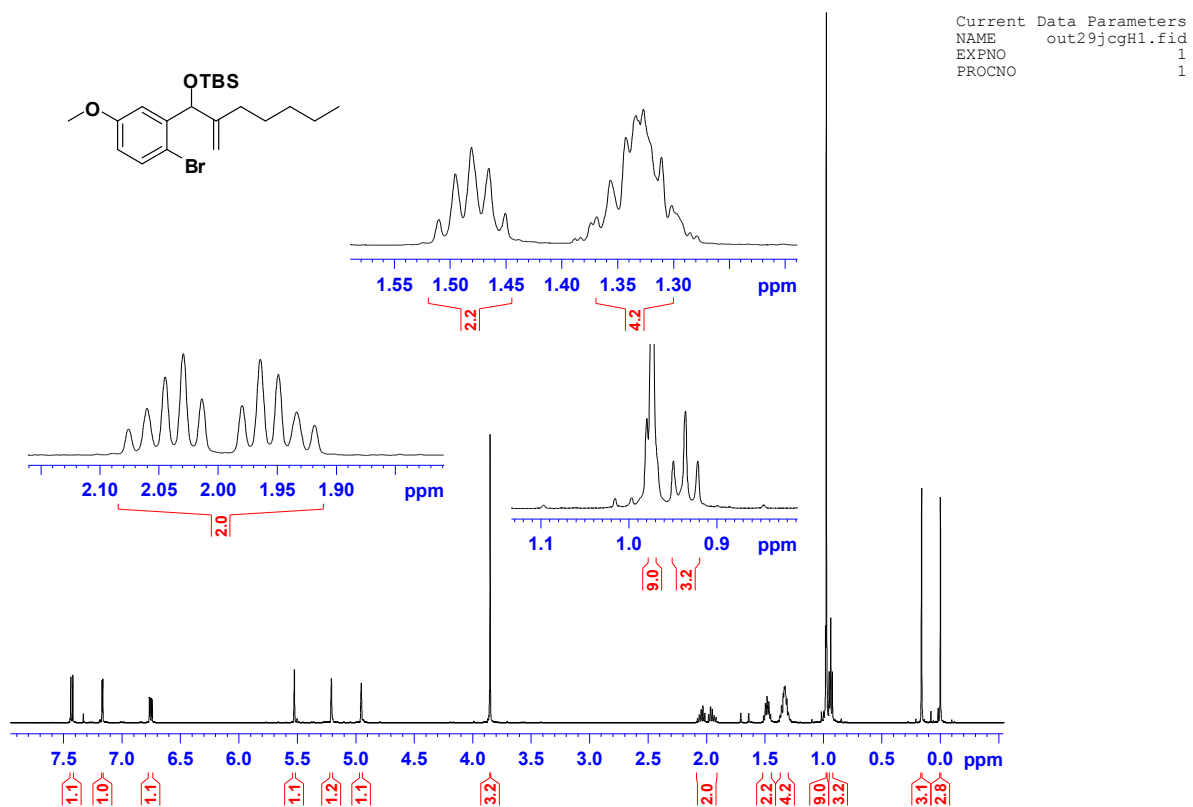
Espectro na região do IV (Filme) do brometo alílico **24**.

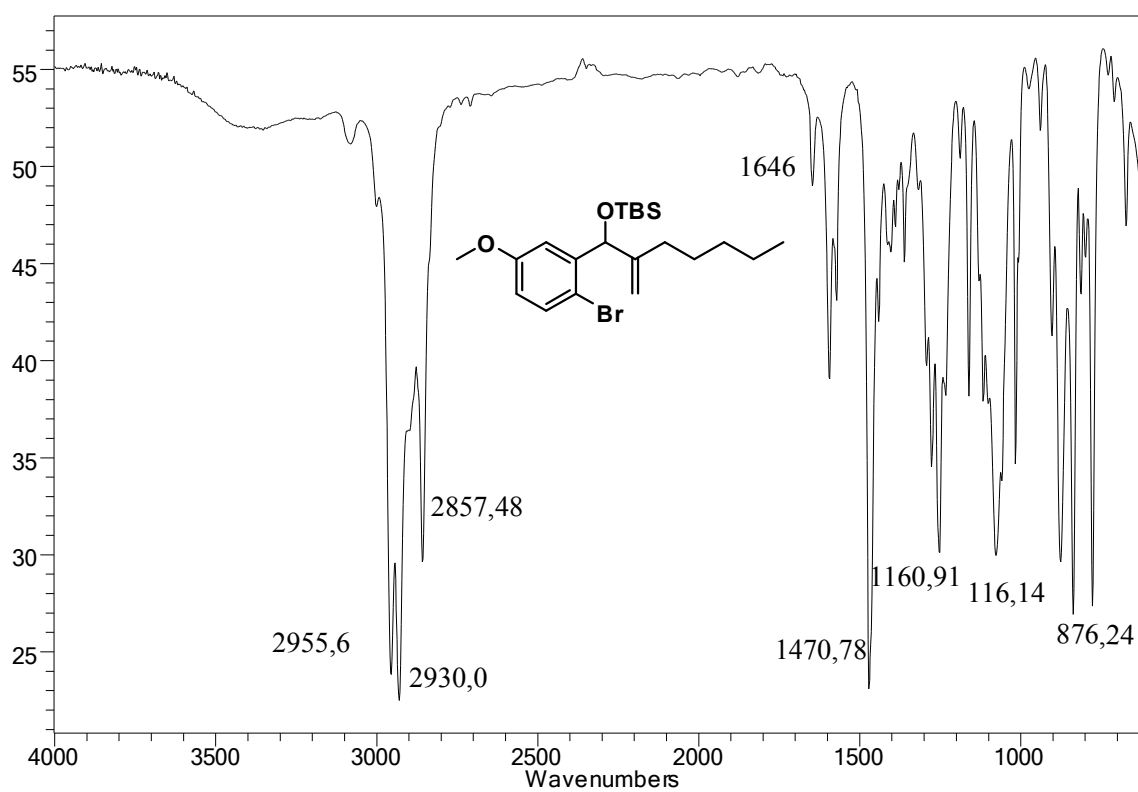
5.2.5 Preparação do (±)-1-bromo-2- [1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2- metilideneheptil]-4-metoxi benzeno (**25**)



Em um balão de 100 mL contendo 600mg o brometo alílico **24** (0,6 g, 1,4 mmol), sob atmosfera de argônio, foi adicionado THF anidro (15 mL) e uma solução de brometo de butilmagnésio (1,0 mol/L em THF, 4 equivalentes, 5mL), recentemente preparada. A mistura resultante foi mandida, sob refluxo, por 1,5 h e a evolução da reação foi acompanhada por CCD. Após o término da reação, foi adicionado lentamente, ao meio reacional, uma de solução saturada de cloreto de amônio (10mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (50mL) e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 95: 5) para fornecer 0,421g de **25**, na forma de um óleo fluido incolor, em 74% de rendimento.

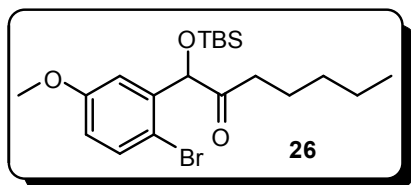
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2956, 2930, 2857, 1647, 1471, 1161, 1116, 876 cm^{-1} ; *RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz), δ ppm:* -0,00 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,93 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H), 0,97 (s, 3H), 1,27- 1,40 (m, 4H), 1,48 (q, $J = 7,3\text{Hz}$, 2H), 2,01 (dq, $J = 7,8$ e $47,9\text{Hz}$, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,95 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 6,75, (dd, $J = 3,1$ e $8,7\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz), δ ppm:* -4,7; -4,6; 14,3; 18,4; 22,8; 26,6; 27,9; 31,6; 31,9; 55,6; 75,9; 110,6; 113,25; 114,3; 115,5; 132,9; 143,9; 150,6; 159,2. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{BrO}_2\text{SiNa}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 451,1487. Encontrado: 451,1593.





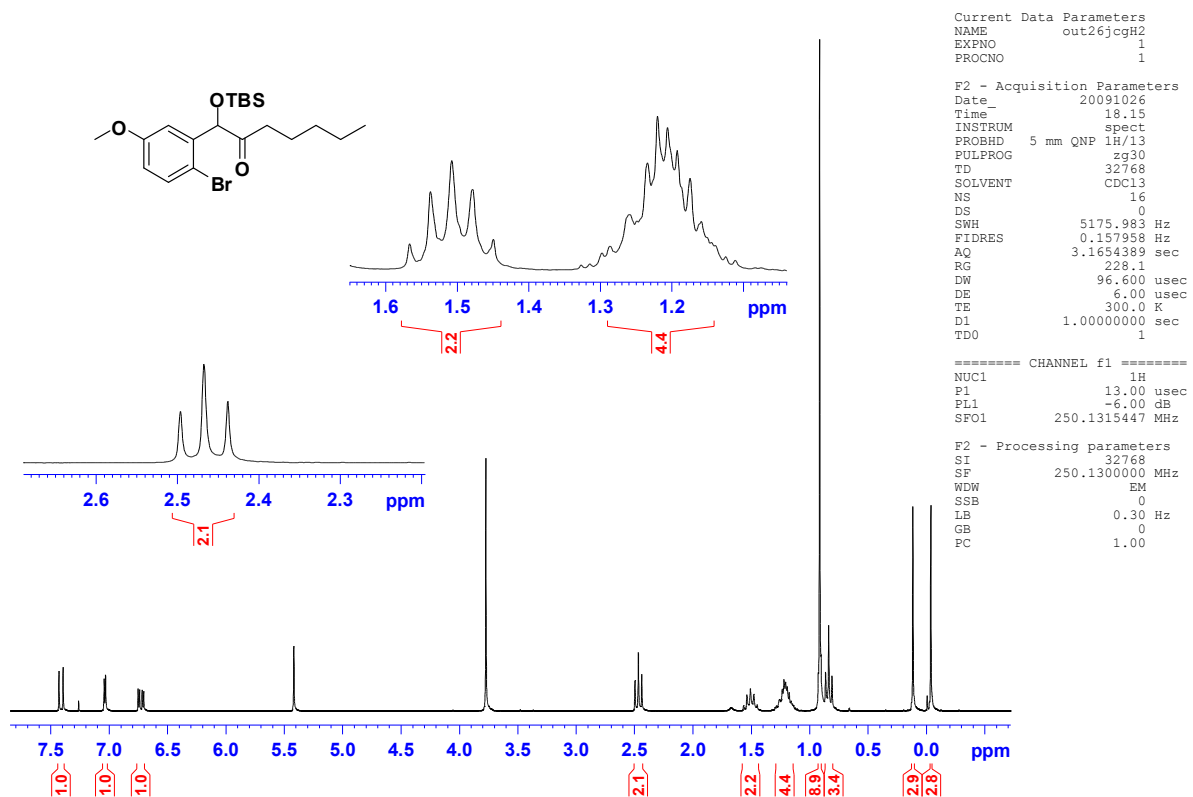
Espectro na região do IV (Filme) do intermediário **25**.

5.2.6 Preparação da (±)-1-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi) heptan-2-ona (**26**)

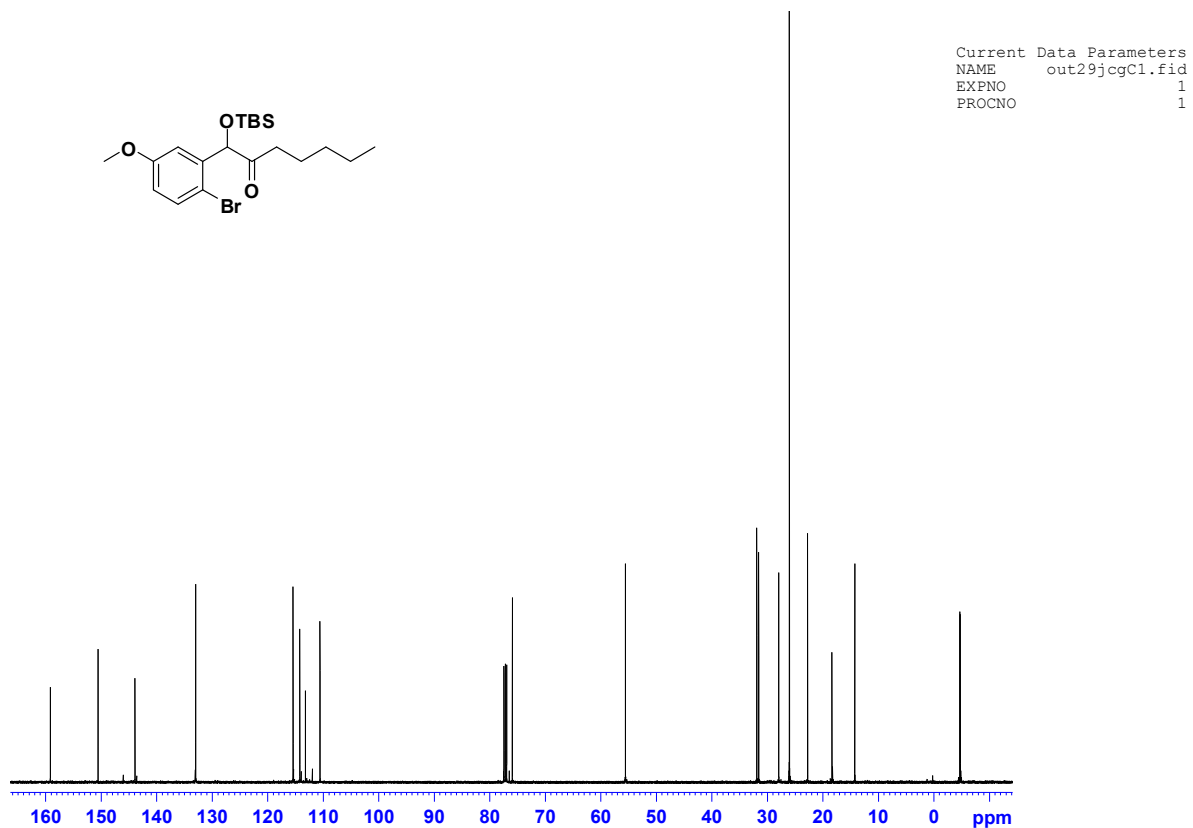


Em um tubo de ozonólise contendo o intermediário **25** (0,4g, 0,93mmol) dissolvido em uma mistura de metanol: diclorometano (80 : 20, 15 mL), a -78°C , foi passado um fluxo de oxigênio:ozônio durante 30 minutos. A reação foi monitorada por CCD e após seu término, adicionou-se dimetil sulfeto (0,70mL, 9,3 mmol, 10 equivalentes). A reação permaneceu por mais 2 horas sob agitação magnética. Durante esse tempo, a temperatura do meio reacional foi lentamente elevada de -78°C até a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura de solventes foi evaporada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila (50mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x 50mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente: hexano: acetato de etila até 95:5), para fornecer 0,36g da cetona **26**, na forma de um óleo incolor, em 91% de rendimento.

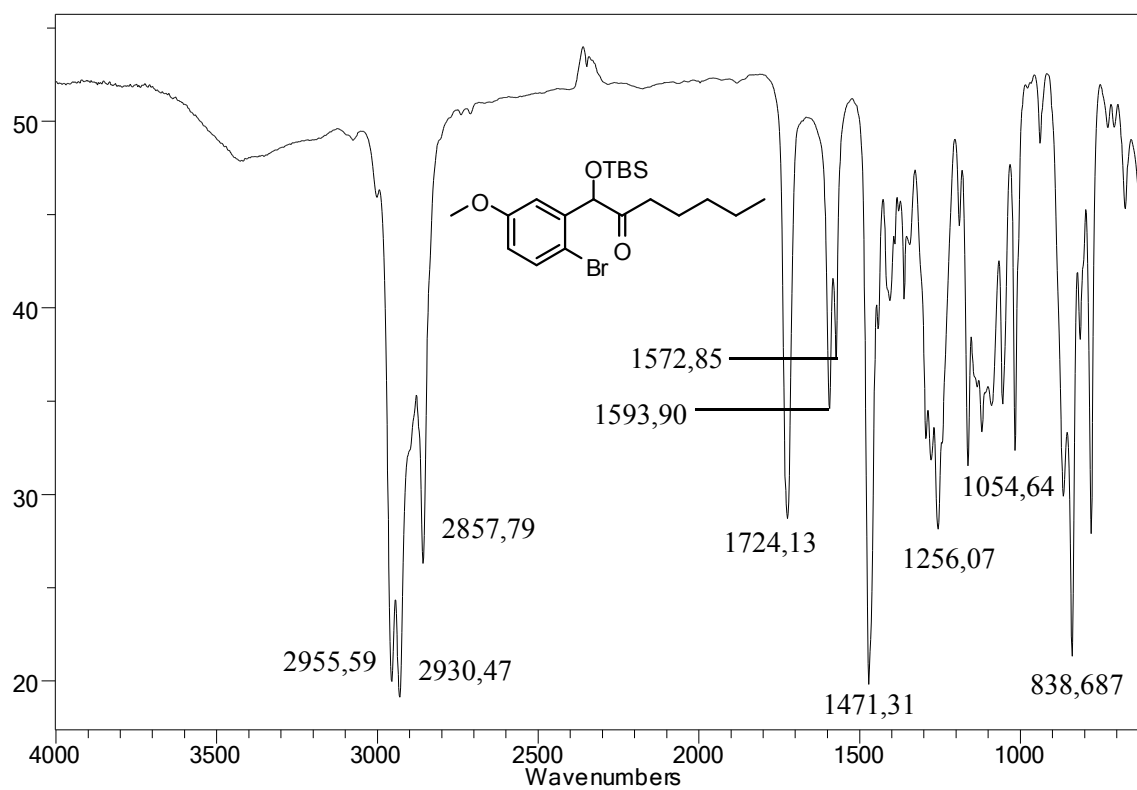
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2955, 2930, 2858, 1724, 1594, 1573, 1471, 1256, 1055, 839 cm^{-1} ;
RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,04 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,84 (t, $J = 6,7\text{Hz}$, 3H), 0,91 (s, 9H), 1,12–1,33 (m, 4H), 1,51 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 2,46 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 3,77 (s, 3H), 5,41 (s, 1H), 6,72 (dd, $J = 3,1$ e $8,8\text{Hz}$, 1H), 7,04 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* -5,1; -4,9; 13,9; 18,2; 22,4; 23,1; 25,8; 31,3; 37,6; 55,4; 79,2; 113,1; 113,7; 115,9; 133,3; 139,9; 159,1; 207,8.
 EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{BrO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 429,1461. Encontrado: 429,1431.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) da cetona **26**.

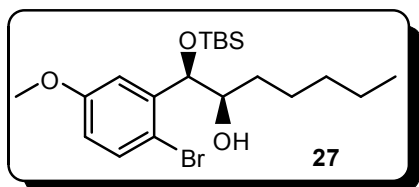


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) da cetona **26**.



Espectro na região do IV (Filme) da cetona **26**.

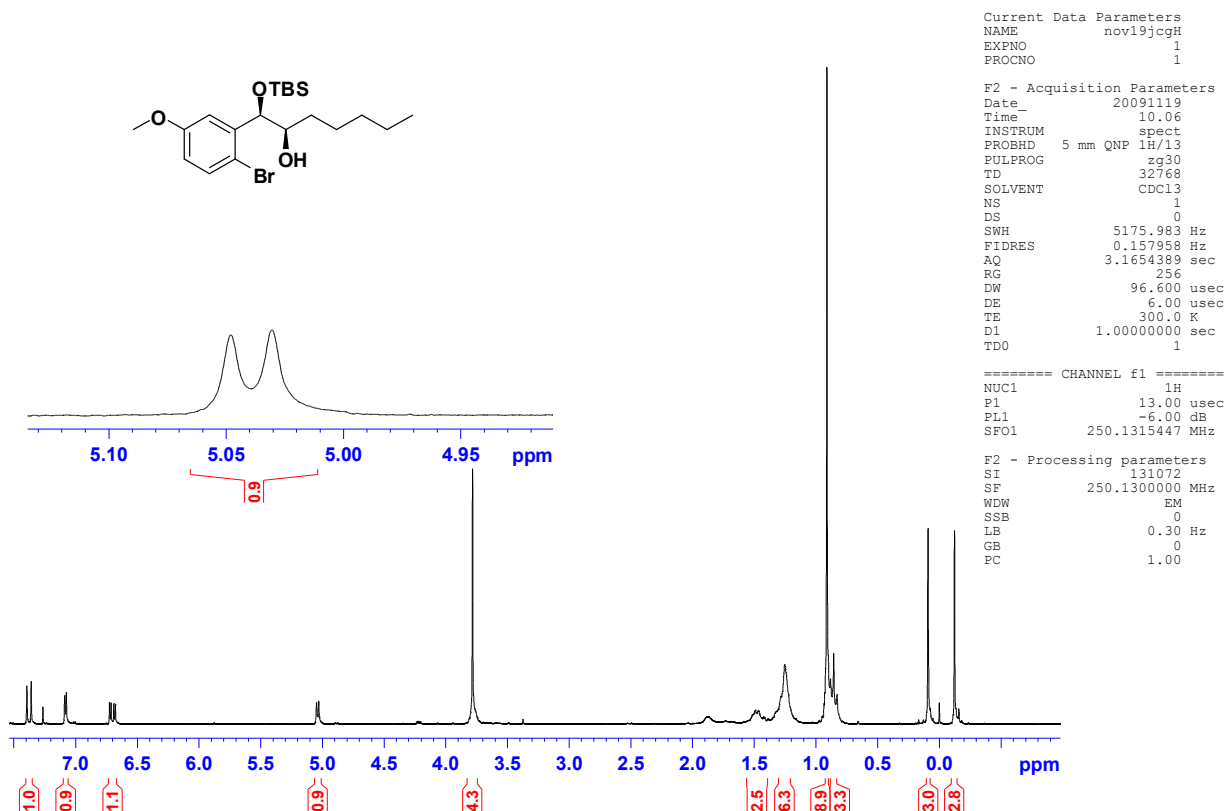
5.2.7 Preparação do (1*RS*,2*RS*)-1-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(*tert*-butildimetilsililo) heptan-2-ol (**27**)



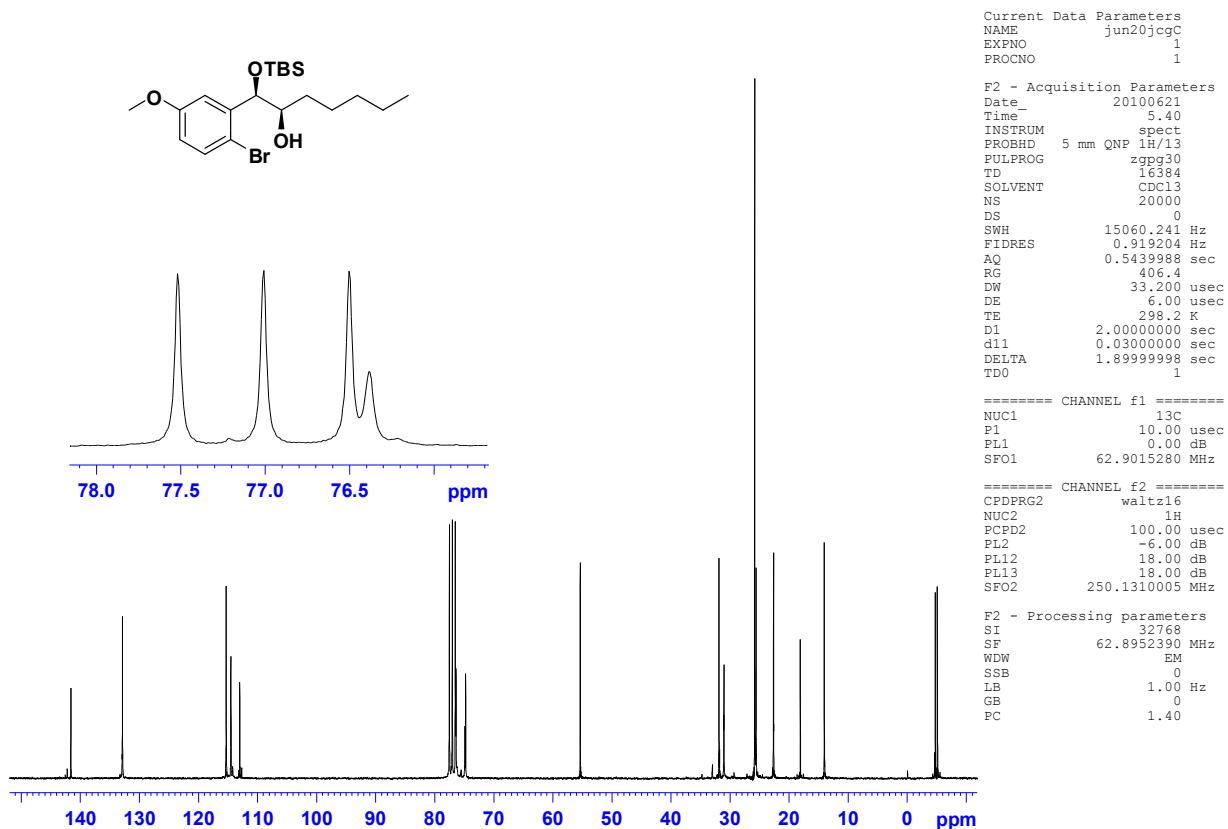
Preparação do Boroidreto de Zinco $[Zn(BH_4)_2]$: Em um balão de três bocas, acoplado a um condensador de refluxo, foi fundido 1,5g de cloreto de zinco (11,02 mmol) por 4 vezes, sob pressão reduzida (1,0 mmHg). Adicionou-se, então, THF anidro (15mL) e a mistura resultante foi mantida sob refluxo por 2 horas. A uma suspensão de $NaBH_4$ (0,6g, 5,9 mmol) em THF anidro (75mL) foi adicionado a solução sobrenadante de $ZnCl_2$ em THF (12mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética por 2 dias e a solução sobrenadante de boroidreto de zinco $[Zn(BH_4)_2]$ foi utilizada para redução.

Reação de redução: A uma solução da cetona **26** (0,075g, 0,189mmol) em diclorometano anidro (4,0 mL), a $-20\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado uma solução de $Zn(BH_4)_2$ em THF (solução 1 mol/L, 15mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética por 2 dias. Após, adicionou-se lentamente uma solução tampão fosfato pH 7,0 (4mL) e, em seguida, MeOH (4mL). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 6h. A extração foi feita com CH_2Cl_2 (3x 4mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica flash (eluente: Hex/AcOEt em um gradiente de concentração de 5 a 20% de acetato de etila) para fornecer 0,067 g do diol monoprotetido **27**, na forma de um óleo incolor, em 89% de rendimento.

RMN de 1H ($CDCl_3$, 250MHz), δ ppm: -0,12 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,85 (t, $J = 6,6\text{Hz}$, 3H), 0,91 (s, 9H), 1,15-1,38 (m, 6H), 1,41-1,53 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,04 (d, $J = 4,3\text{Hz}$, 1H), 6,69 (dd, $J = 3,1$ e $8,7\text{Hz}$, 1H), 7,08 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H); **RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5MHz), δ ppm:** -5,1; -4,7; 14,0; 18,1; 22,6; 25,6; 25,8; 31,0; 31,8; 55,3; 74,8; 76,4; 112,9; 114,5; 115,3; 132,9; 141,6; 158,8. EMAR (ESI TOF) Calcd para $C_{20}H_{35}BrO_3SiNa$ $[M+Na^+]$: 455,1436. Encontrado: 455,1566.

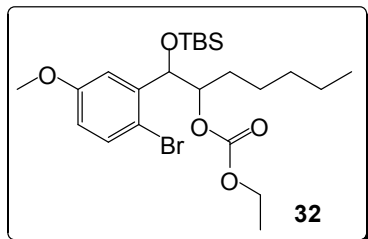


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) do diol monoprottegido **27**.



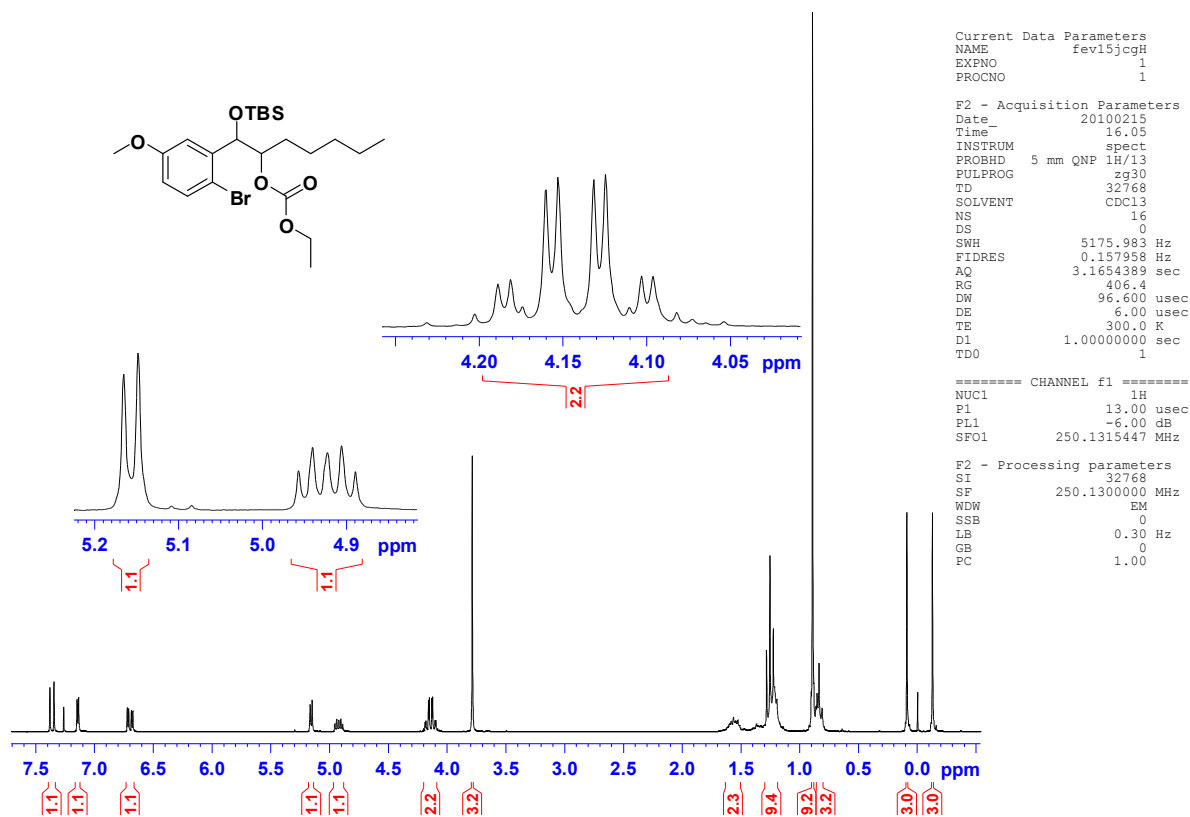
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) do diol monoprottegido **27**.

5.2.8 Preparação do 2-bromo-5-metoxifenil-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)heptan-2-il carbonato de etila (**32**)



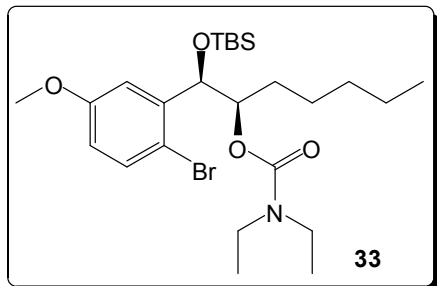
Em um balão de 10 mL contendo 60mg do álcool **27** (0,06 g, 0,15 mmol), sob atmosfera de argônio, foi adicionado DME anidro (5mL) e piridina (0,2mmol, 1,3 equivalentes). A mistura foi mandada sob agitação magnética por 1h e, em seguida foi adicionado 0,02mL de uma solução de densidade 1,14g/mL de cloroformiato de etila (0,18mmol, 1,2 equivalentes). A evolução da reação foi acompanhada por CCD e após seu término foi adicionado ao meio reacional, uma de solução saturada de cloreto de amônio (5mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (10mL) e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x 10mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 90:10) para fornecer 0,029g de **32**, na forma de um óleo fluido incolor, em 41% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,05 (s, 3H), 0,15 (s, 3H), 0,84 (t, J = 6,7Hz, 3H), 0,91(s, 9H), 1,23- 1,41 (m, 9H), 1,57- 1,71 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 4,91 (dt, J = 4,2 e 8,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 4,3Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 3,1 e 8,7Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,1Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,7Hz, 1H).



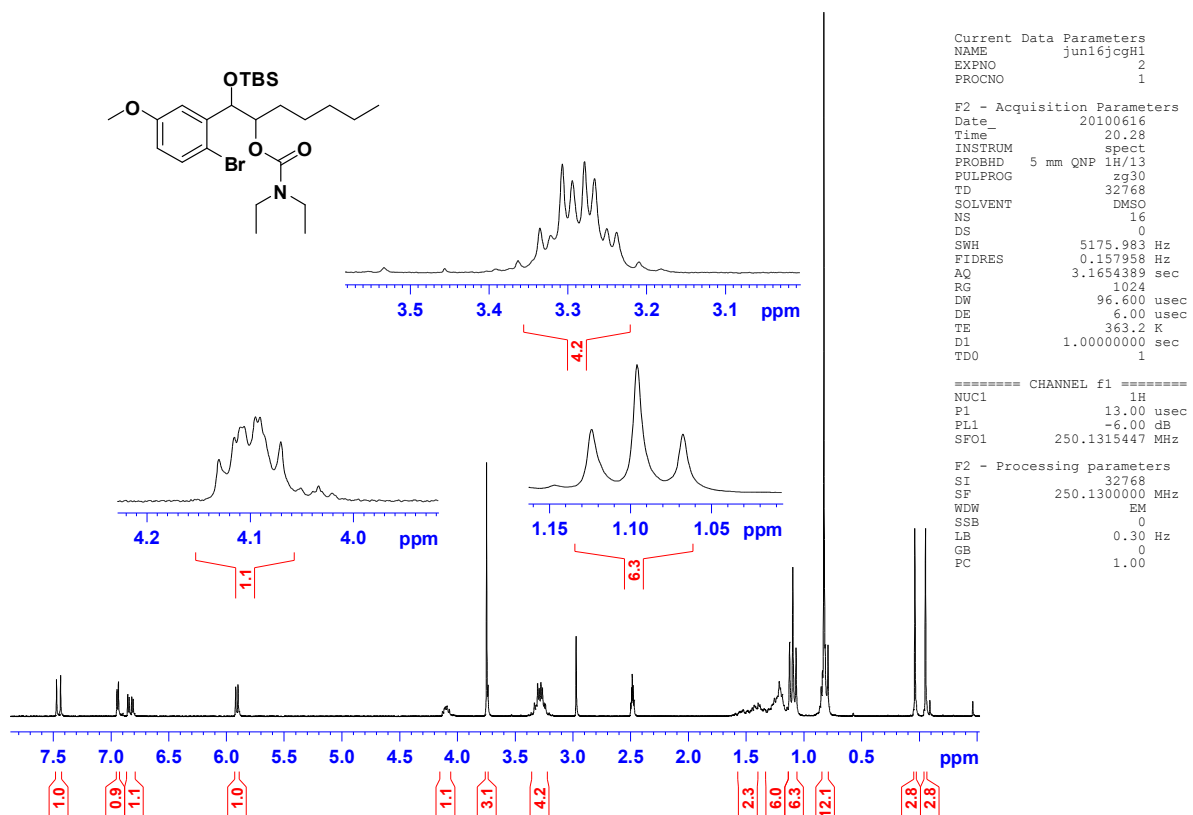
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250MHz) do carbonato **32**.

5.2.9 Preparação do (1*RS*,2*RS*)-2-bromo-5-metoxifenil-1-(*tert*-butildimetilsililo) heptan-2-il dietilcarbamato (**33**)

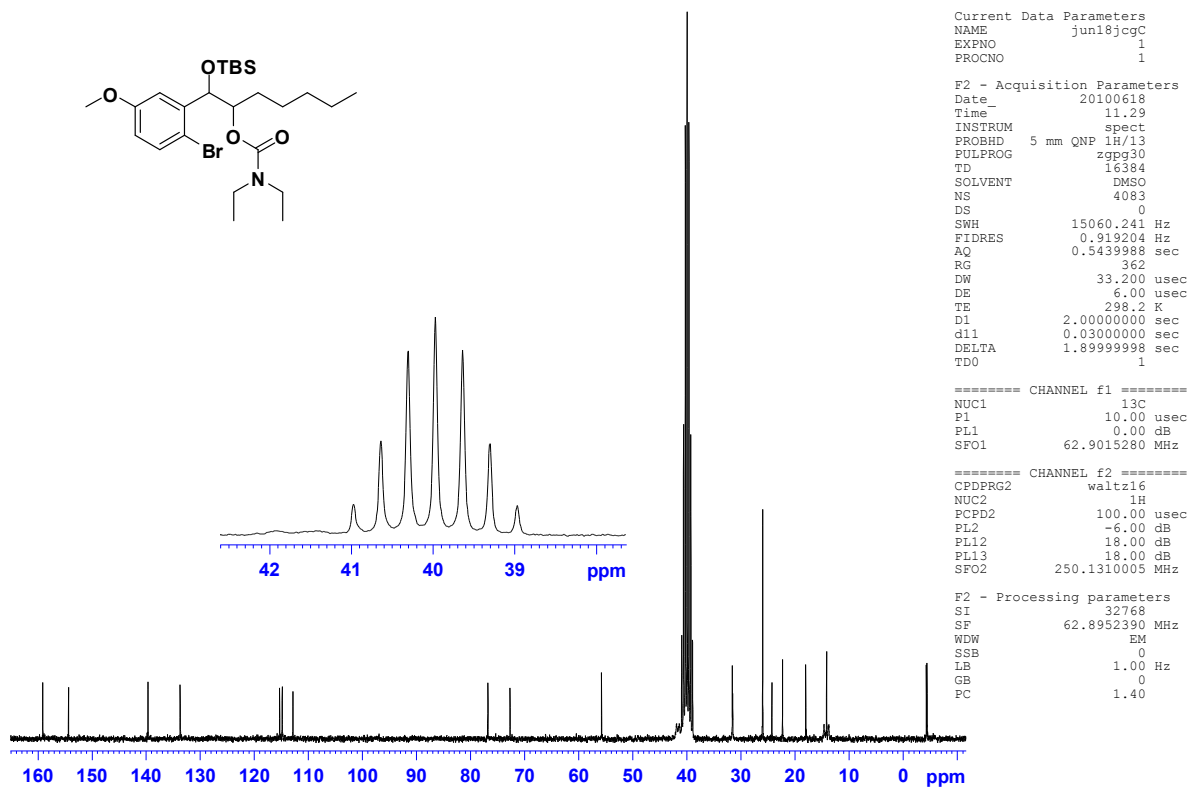


Em um balão de 25mL contendo uma suspensão de de NaH em THF anidro (0,018g, 1,2 equivalentes), sob atmosfera de argônio, foi adicionado uma solução do álcool **27** (0,150g, 0,35mmol) em THF anidro (3,5mL) à 0 °C. A mistura foi mandida sob agitação magnética por 45 minutos e, em seguida foi adicionada uma solução de *N,N*-dietil carbamoil (0,06mL, 0,41mmol, 1,2 equivalentes). A reação permaneceu sob agitação magnética por 16h e após seu término foi adicionado ao meio reacional, uma de solução de Na₂CO₃ (15mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (20mL) e lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x 20mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 90:10) para fornecer 0,072g de **33**, na forma de um óleo incolor viscoso, em 37% de rendimento.

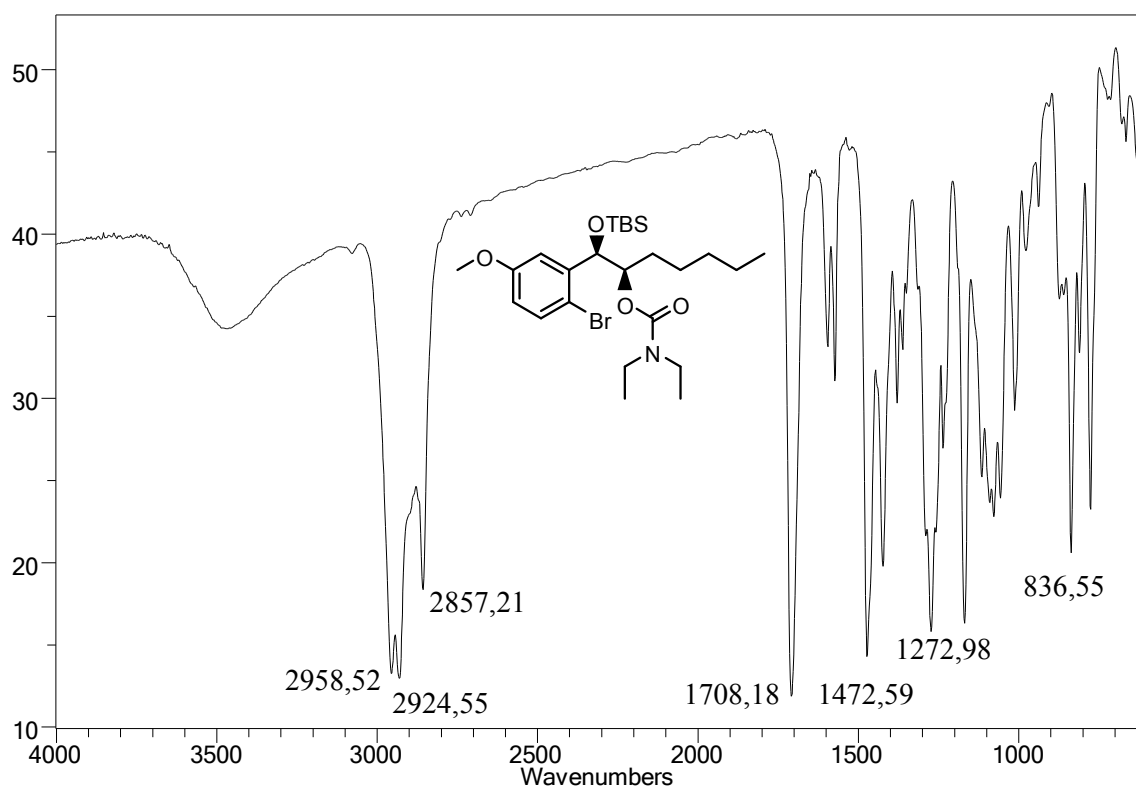
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2958, 2924, 2857, 1708, 1472, 1273, 836 cm⁻¹; *RMN de ¹H (DMSO, 250MHz), δ ppm:* -0,05 (s, 3H), 0,04 (s,3H), 0,83 (s, 12H), 1,09 (t, *J* = 6,9Hz, 6H), 1,16-1,32 (m, 6H), 1,32-1,58 (m, H), 3,21-3,43 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,05-4,14 (m,1H), 5,91 (d, *J* = 5,05Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 3,1 e 8,7Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 3,1Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,7Hz, 1H); *RMN de ¹³C (DMSO, 62,5MHz), δ ppm:* -4,4; -4,3; 14,2; 18,0; 22,3; 24,3; 25,9; 31,5; 31,6; 38,9; 39,3; 40,6; 40,9; 55,8; 72,7; 76,8; 112,9; 114,9; 115,4; 133,7; 139,6; 154,3; 159,1.



Espectro de RMN de ¹H (DMSO, 250MHz) do carbamato **33**.

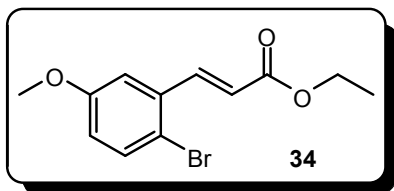


Espectro de RMN de ¹³C (DMSO, 62,5MHz) do carbamato **33**.



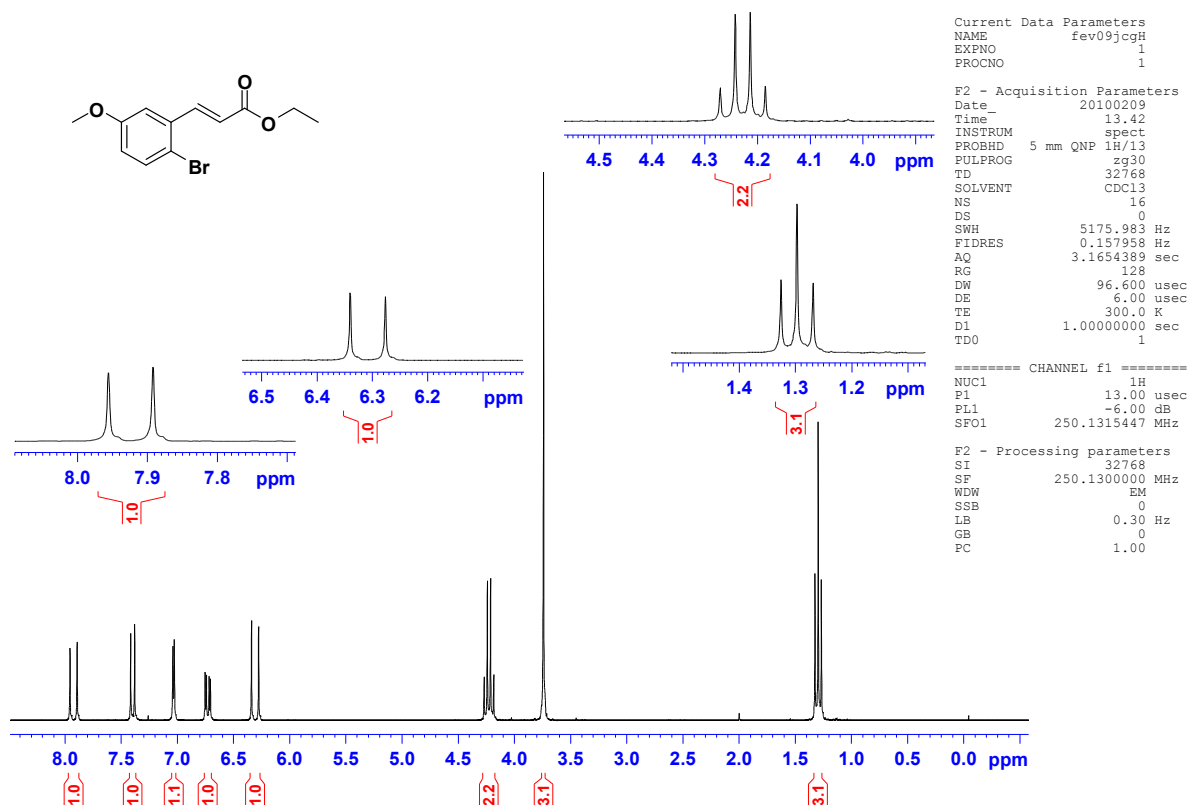
Espectro na região do IV (Filme) do carbamato **33**.

5.2.10 Preparação do (2E)-3-(2-bromo-5-metoxifenil) prop-2-enoato de etila (**34**)

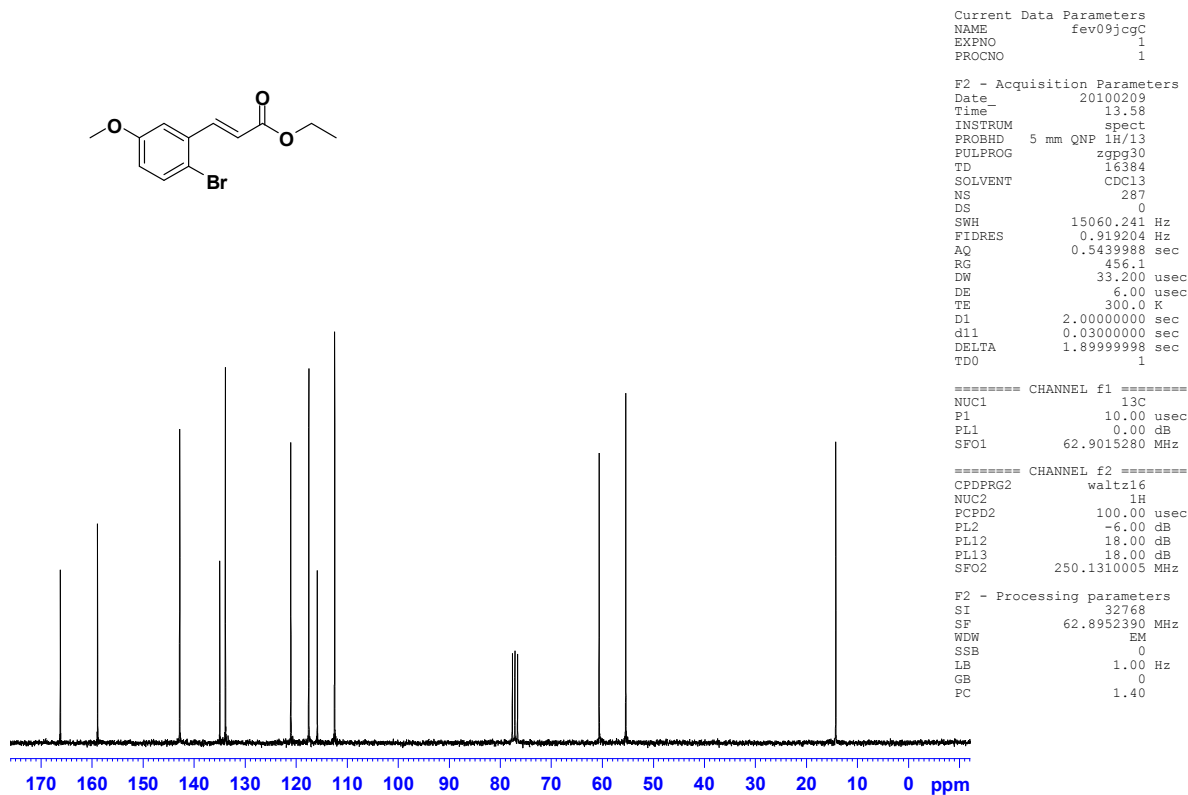


Em um balão de 100mL previamente flambado contendo hidreto de sódio (0,84g, 35mmol, 1,5 equivalentes) foi adicionado THF anidro (15mL). A essa suspensão foi adicionado, lentamente, trietil éster fosfonato de etila (2,4mL, 12mmol) à 0 °C. A reação permaneceu sob agitação magnética por 15h. Após esse período, adicionou-se o 2-bromo-5-metoxibenzaldeído comercial **20** (2,0g, 9,3 mmol) dissolvido em THF anidro (5 mL). A mistura foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por mais 30 minutos. Após o término da reação, adicionou-se solução saturada de cloreto de amônio (20mL). A mistura resutante foi extraída com acetato de etila (50 mL) e solução saturada de cloreto de sódio (50mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida para fornecer 2,4g, do éster α,β -insaturado **34**, na forma de um sólido levemente amarelado, em 92% de rendimento. O produto bruto tem pureza suficiente para ser utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação adicional.

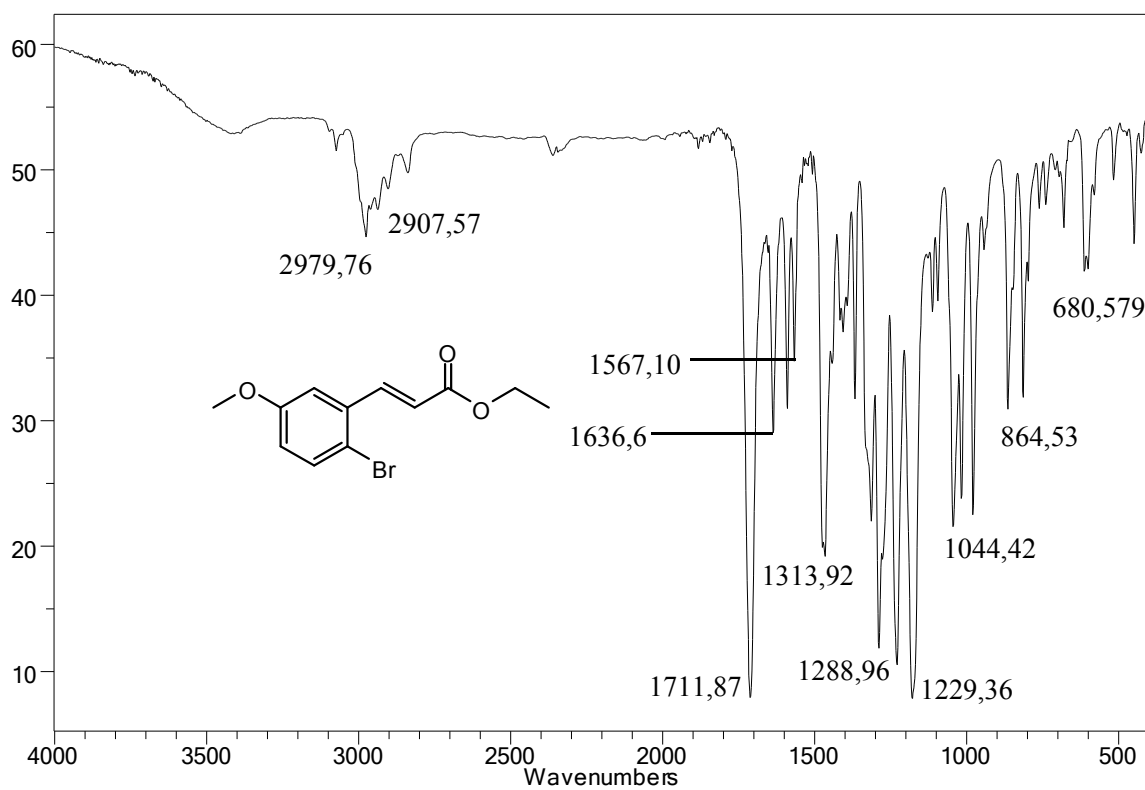
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2979; 2907; 1712; 1634; 1567,10; 1314; 1289; 1229; 1044; 864; 680 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: 1,29 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H), 3,74 (s, 3H), 4,23 (qu, $J = 4,2\text{Hz}$, 2H), 6,30 (d, $J = 15,9\text{ Hz}$, 1H), 6,73 (dd, $J = 3$ e $8,8\text{Hz}$, 1H), 7,03 (d, $J = 3\text{Hz}$, 1H), 7,39 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 7,92 (d, $J = 15,9\text{Hz}$, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: 14,3; 55,4; 60,6; 112,5; 115,8; 117,5; 121,0; 133,9; 134,9; 142,8; 158,9; 166,2. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrO}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}^+]$: 308,9956. Encontrado: 308,9858.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) do éster α,β -insaturado **34**.

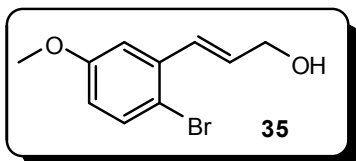


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) do éster α,β -insaturado **34**.



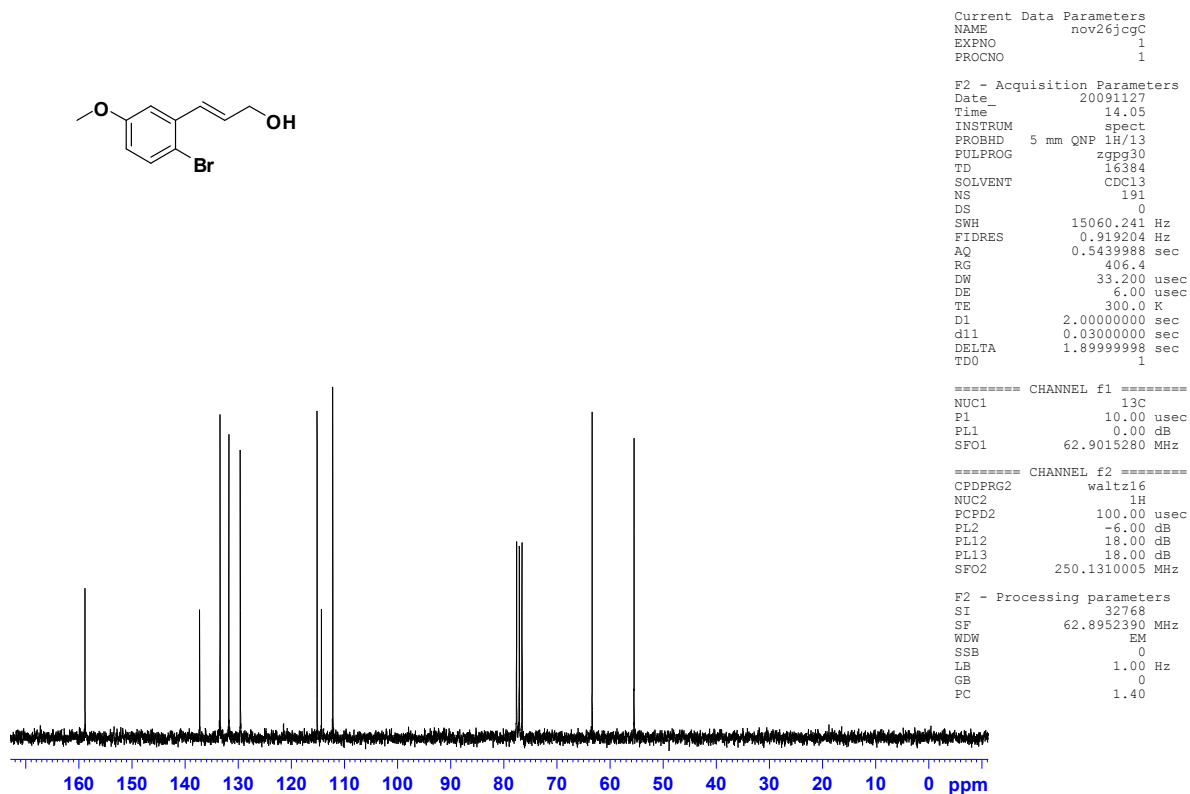
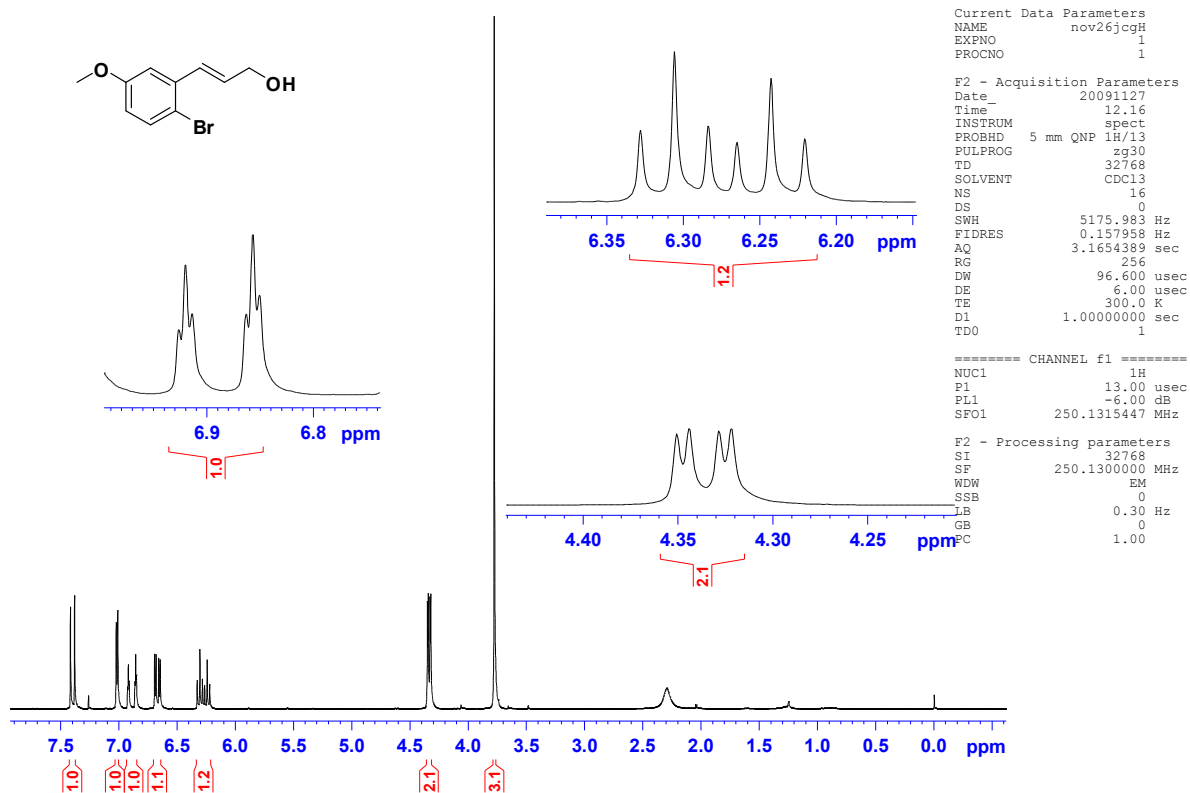
Espectro na região do IV (KCl) do éster α,β -insaturado **34**.

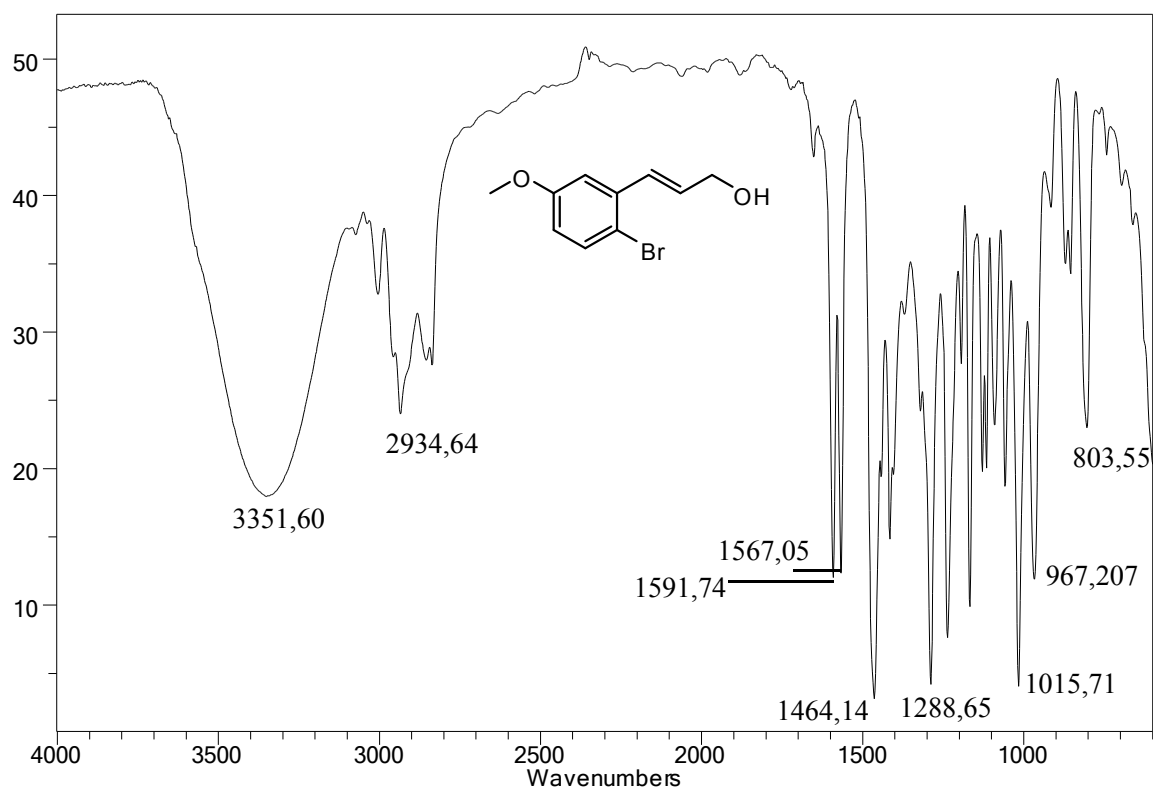
5.2.11 Preparação do (2E)-3-(2-bromo-5-metoxifenil) prop-2-en-1-ol (**35**)



Em um balão de 100 mL contendo uma solução do éster α,β -insaturado **34** (2,0g, 7mmol) em diclorometano anidro (15mL), sob atmosfera de argônio, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se lentamente uma solução de hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL-H) (solução 1 mol/L em tolueno, 28 mL, 4 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação magnética, à $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, por 2h, sendo monitorada por CCD. Após seu término, o bruto reacional foi vertido sobre uma mistura de éter (150mL) e solução saturada de cloreto de amônio (15mL) e permaneceu sob agitação por 1h, até a formação de um gel. A mistura reacional foi filtrada em Celite e o filtrado foi dissolvido em acetato de etila (50mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (50ml), seca sobre sulfato de sódio anidro e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 70:30) para fornecer 1,4g do álcool alílico **35**, na forma de um óleo incolor viscoso, em 82% de rendimento.

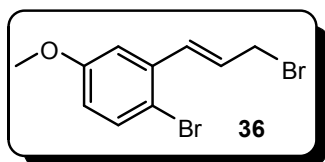
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 3352, 2935, 1592, 1567, 1464, 1289, 1016, 967; 803 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: 3,78 (s, 3H), 4,34 (dd, $J = 1,6$ e 5,5Hz, 2H), 6,27 (dt, $J = 5,5$ e 15,8Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 3,0$ e 8,8Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: 55,5; 63,4; 112,2; 114,3; 115,1; 129,6; 131,7; 133,4; 137,3; 158,9. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrO}_2\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}^+$]: 264,9840. Encontrado: 264,9857.





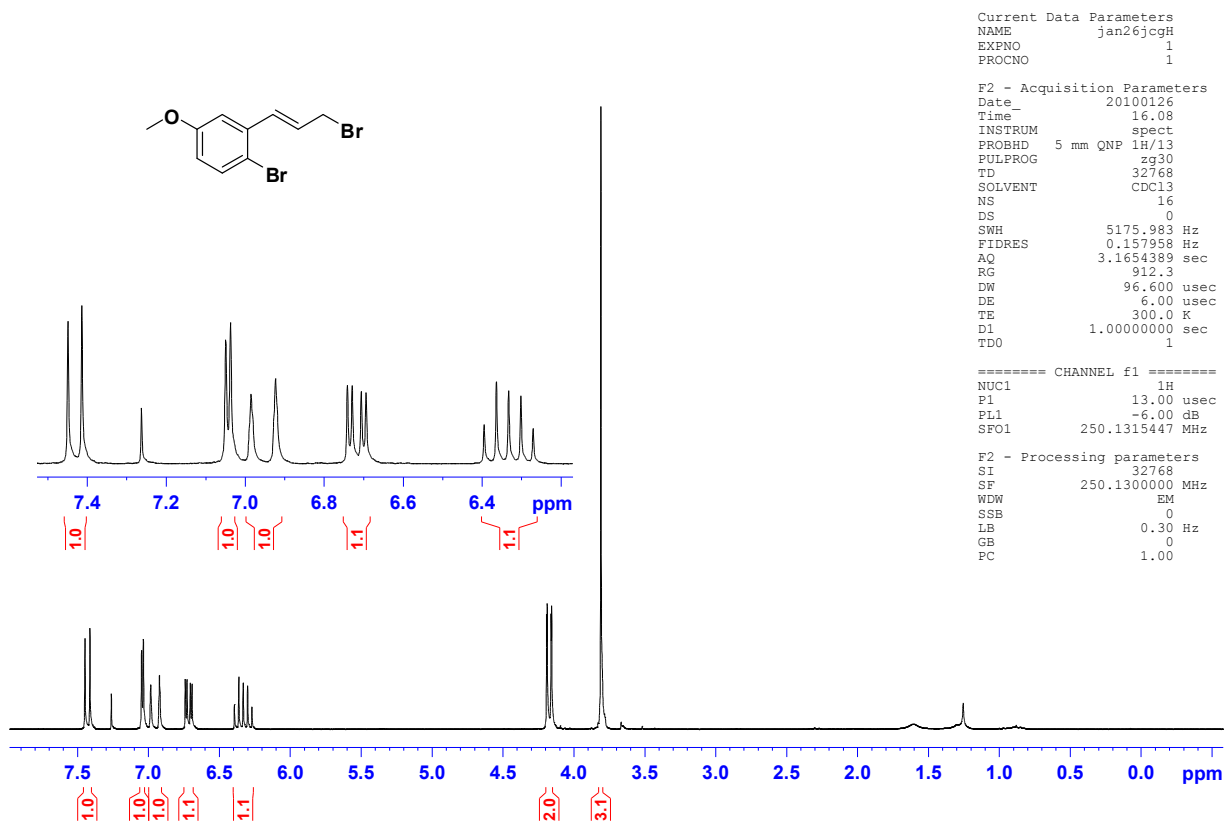
Espectro na região do IV (Filme) do álcool alílico **35**.

5.2.12 Preparação do 1-bromo-2-[(1E)-3-bromoprop-1-en-1-il]-4-metoxibenzeno (**36**)

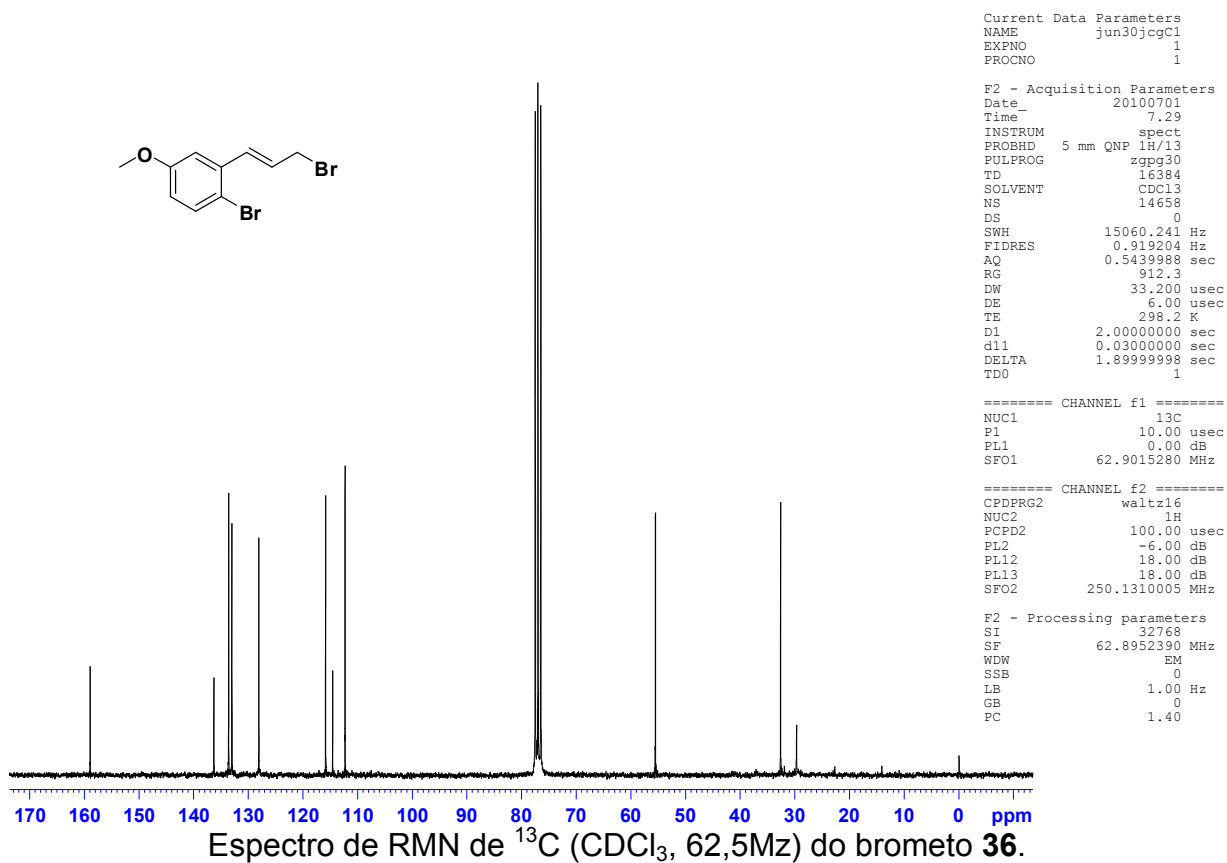


Em um balão de duas bocas de 50 mL contendo uma solução do álcool alílico **35** (1,0g, 4,1mmol) em diclorometano anidro (10mL), sob atmosfera de argônio, foram adicionados tetrabrometo de carbono (2,0 g, 6 mmol, 1,5 equivalentes) e trifenilfosfina (1,40g, 5,34mmol, 1,3 equivalentes). A mistura resultante foi mantida sob agitação magnética, a temperatura ambiente, por 2h, período no qual foi monitorada por CCD. Ao final da reação, adicionou-se hexano (30mL) para a precipitação do óxido de trifenilfosfina. Após filtração, o filtrato foi diluído com acetato de etila (50mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x50mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado cromatografia em coluna de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila até 95:5) para fornecer 1,0 g do brometo alílico **36**, na forma de um óleo incolor, com um rendimento de 82%.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: 3,81 (s, 3H), 4,18 (dd, J = 1,0 e 7,7Hz, 2H), 6,33 (dt, J = 7,7 e 15,5Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 3,1 e 8,7Hz, 1H), 6,95 (d, J = 15,5Hz, 1H), 7,05 (d, J = 3,1Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,7Hz, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* 29,7; 32,6; 55,5; 112,3; 114,5; 115,8; 128,0; 132,9; 133,8; 136,3; 158,9.

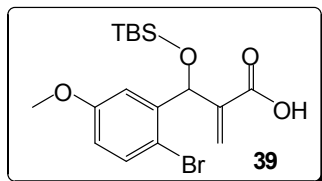


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) do brometo **36**.



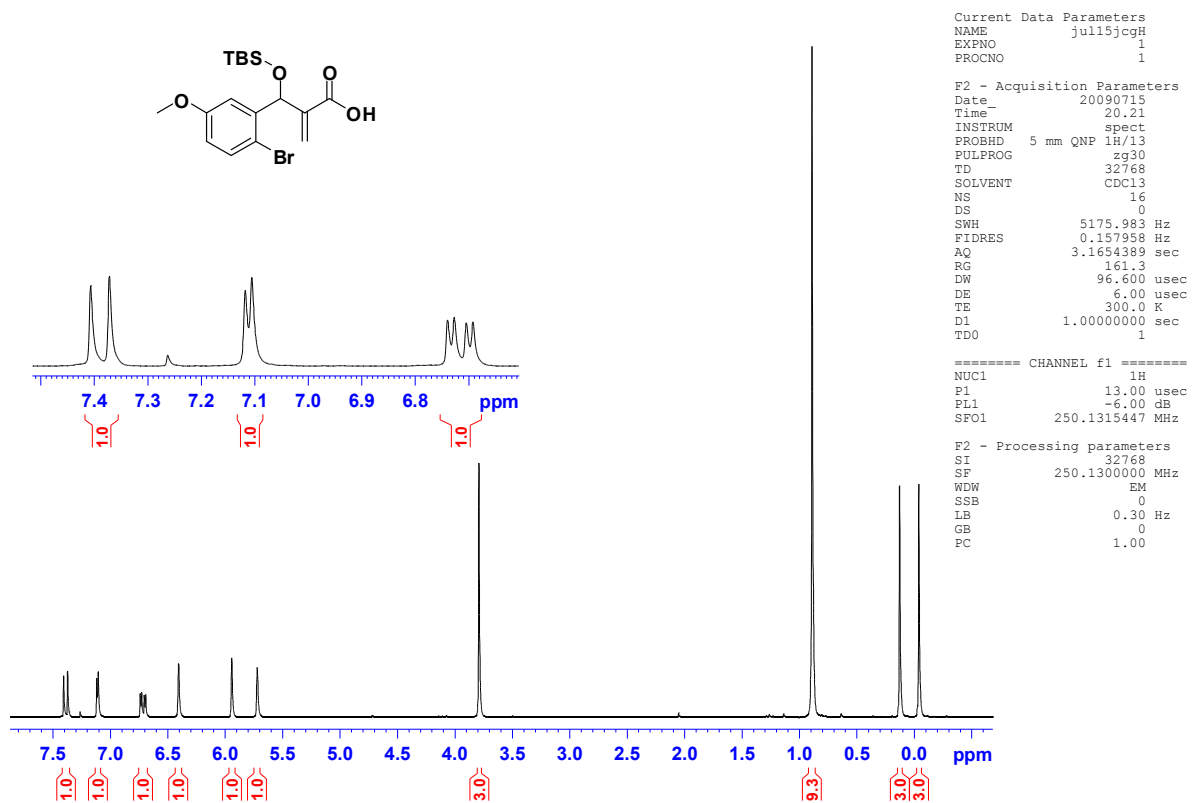
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5Mz) do brometo **36**.

5.2.13 Preparação do ácido 2-[(2-bromo-5-metoxifenil)(*tert*-butildimetilsililoxi)metil] prop-2-enóico (**39**)

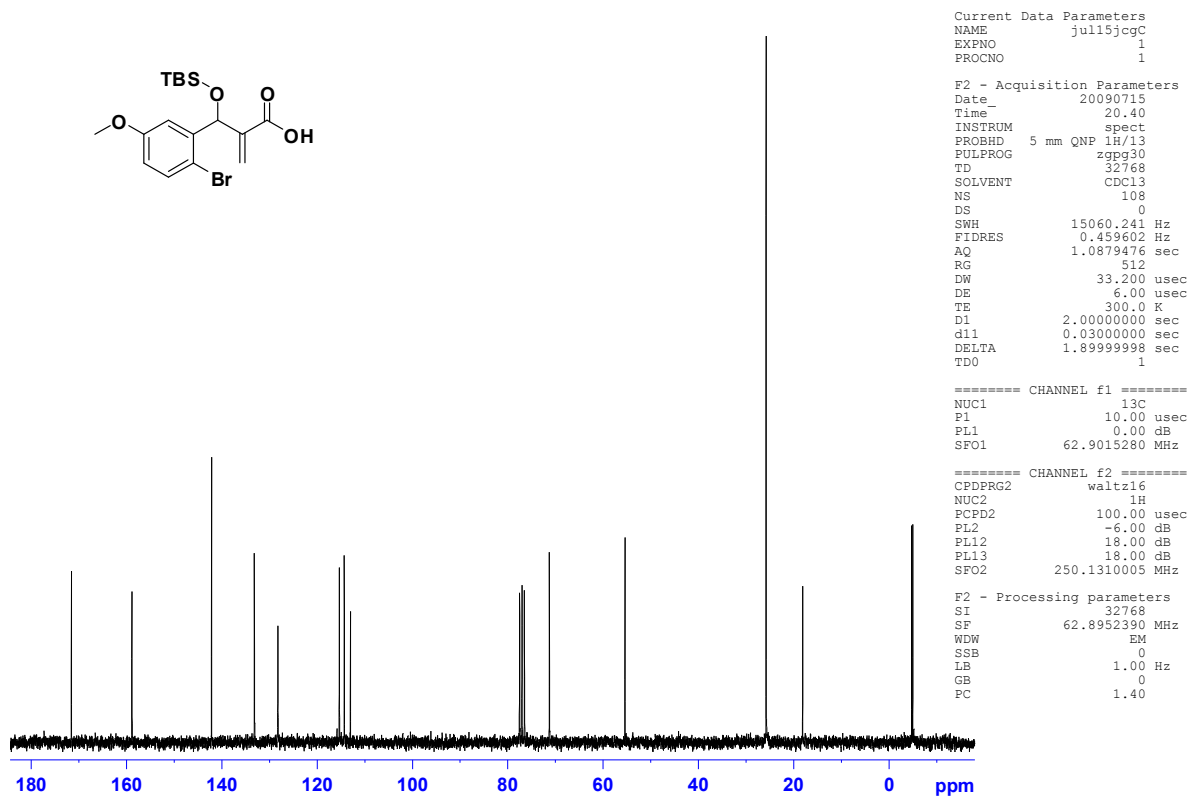


Em um balão de 100mL contendo o aduto de MBH sililado **22** (1,0g, 2,49mmol) foi adicionado uma mistura de água destilada (40mL) e acetonitrila (40mL, proporção de 1:1) e LiOH (1,0g, 41,7 mmol, 16,7 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação por 2 horas, a 60 °C, período no qual foi monitorada por CCD. Após o término da reação, o excesso de acetonitrila foi evaporado sob pressão reduzida e ao resíduo aquoso foi adicionado acetato de etila (50mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3 x de 50mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi filtrado em um plug de gel de sílica (eluente hexano:AcOEt 50: 50%) para fornecer 0,62g do ácido α,β -insaturado sililado **39**, na forma de um óleo incolor, em 64% de rendimento.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,04 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 5,72 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,72 (dd, $J = 3,1$ e 8,7Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* -4,9; -4,7; 18,1; 25,8; 55,4; 71,3; 113,0; 114,3; 115,4; 128,3; 133,2; 142,2; 158,8; 171,5.

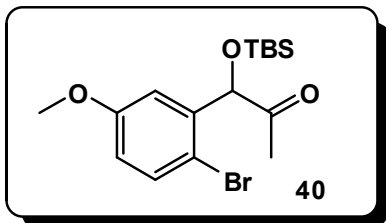


Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) do ácido **39**.



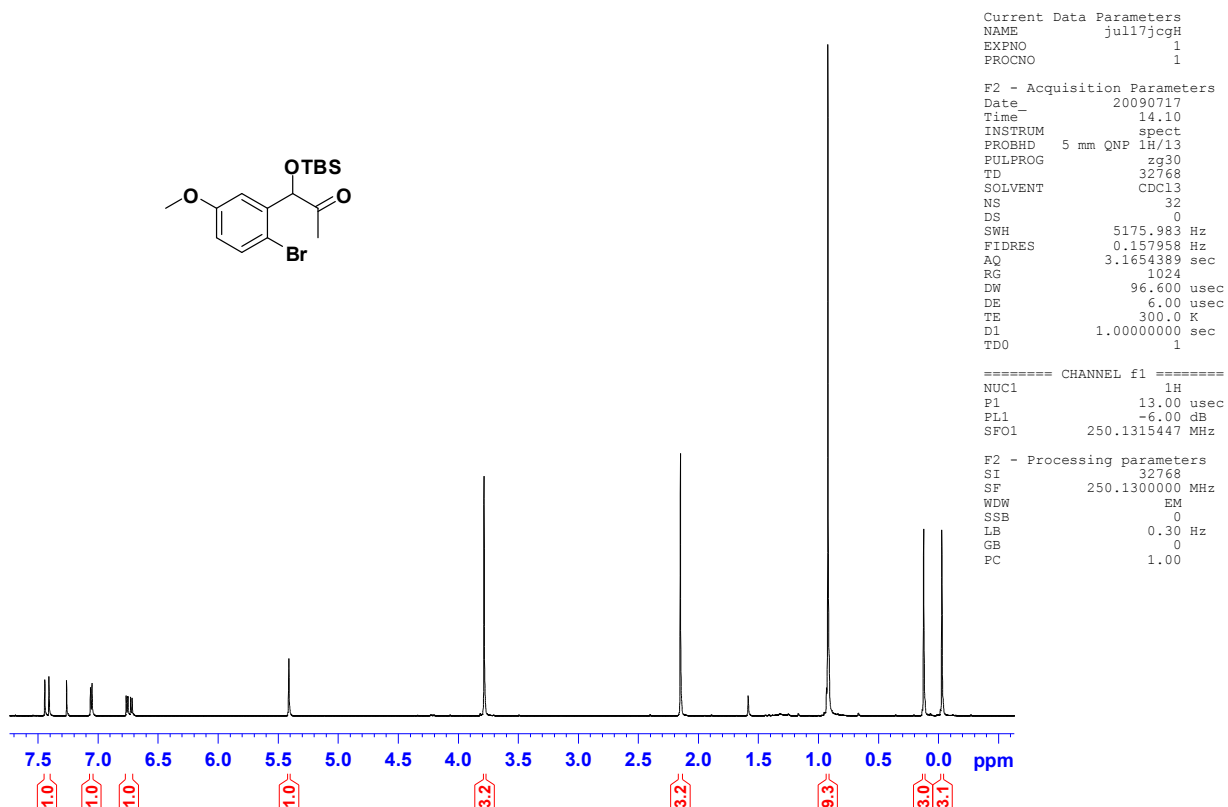
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) do ácido **39**.

5.2.14 Preparação da 1-(2-bromo-5-metoxifenil)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi) propan-2-ona (**40**)

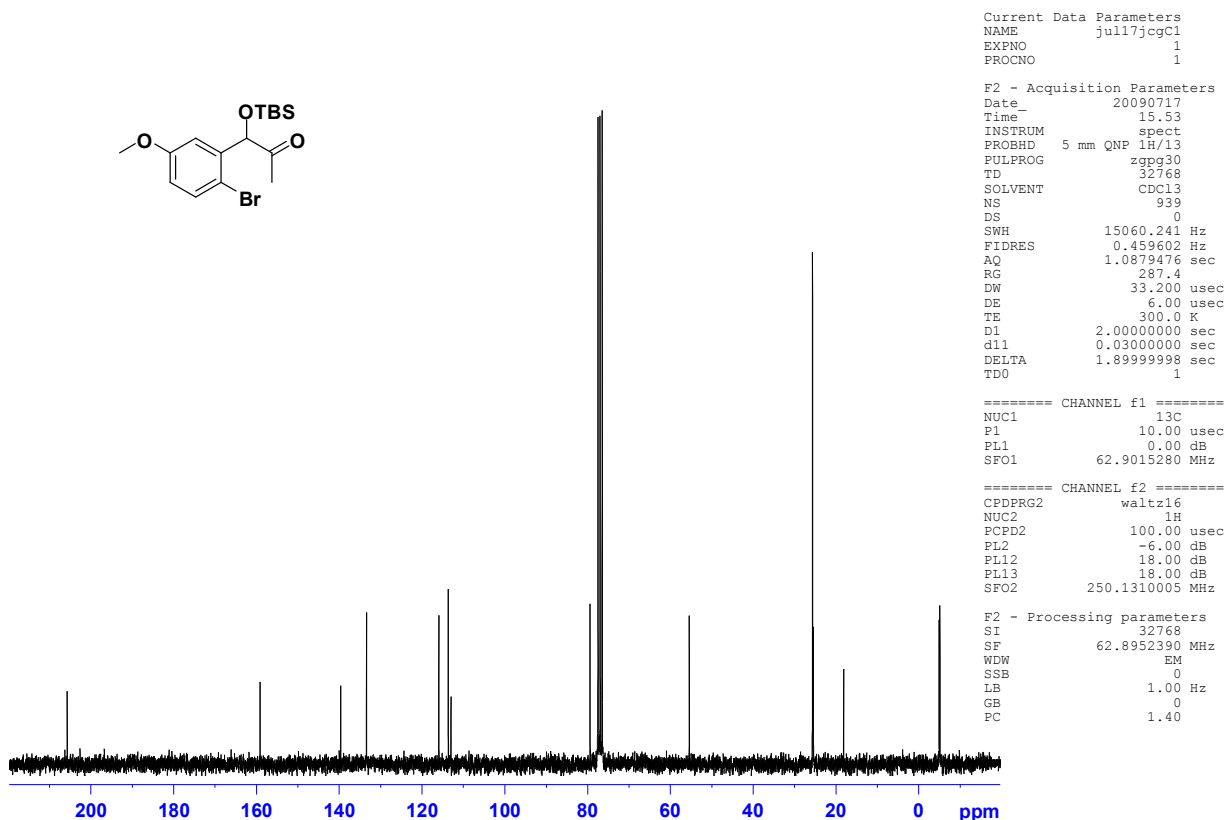


Em um balão de 100mL foi colocado uma solução do ácido carboxílico **39** (0,2g, 0,5mmol) em acetona anidra (1mL). A solução foi resfriada a 0 °C e, sob agitação magnética, foi adicionado trietilamina anidra (0,11mL, 0,75 mmol, 1,5 equivalentes) e cloroformato de etila (0,09mL, 1 mmol, 2,0 equivalentes). A solução foi mantida sob agitada magnética, a 0 °C, e a formação do carbonato intermediário foi monitorada por CCD. Após 5 minutos, foi adicionado, sob vigorosa agitação magnética, azida de sódio em pó (0,08 g, 1,25 mmol, 2,5 equivalentes). A suspensão foi agitada vigorosamente por 2 horas até que se observou, por CCD, o consumo do carbonato e a formação de uma mancha ligeiramente mais apolar correspondente a acilazida. A seguir a mistura foi diluída em diclorometano gelado (30mL) e a fase orgânica foi lavada com água destilada gelada (30mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. Ao resíduo bruto obtido foi adicionado, sob atmosfera de argônio, tolueno seco (15mL) e a mistura reacional foi refluxada por 2 horas. A reação foi acompanhada por CCD observando-se a formação de uma mancha mais apolar, correspondente ao isocianato. O solvente foi, então, evaporado sob pressão reduzida, o resíduo diluído em água (15mL) e a solução resultante foi refluxada por 12 horas. A formação da cetona foi observada por CCD. O meio reacional foi então extraído com acetato de etila (50mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (gradiente de eluição hexano: acetato de etila até 75:25) para fornecer 0,096g da aciloina **40**, na forma de um óleo viscoso levemente amarelado, em 51% de rendimento.

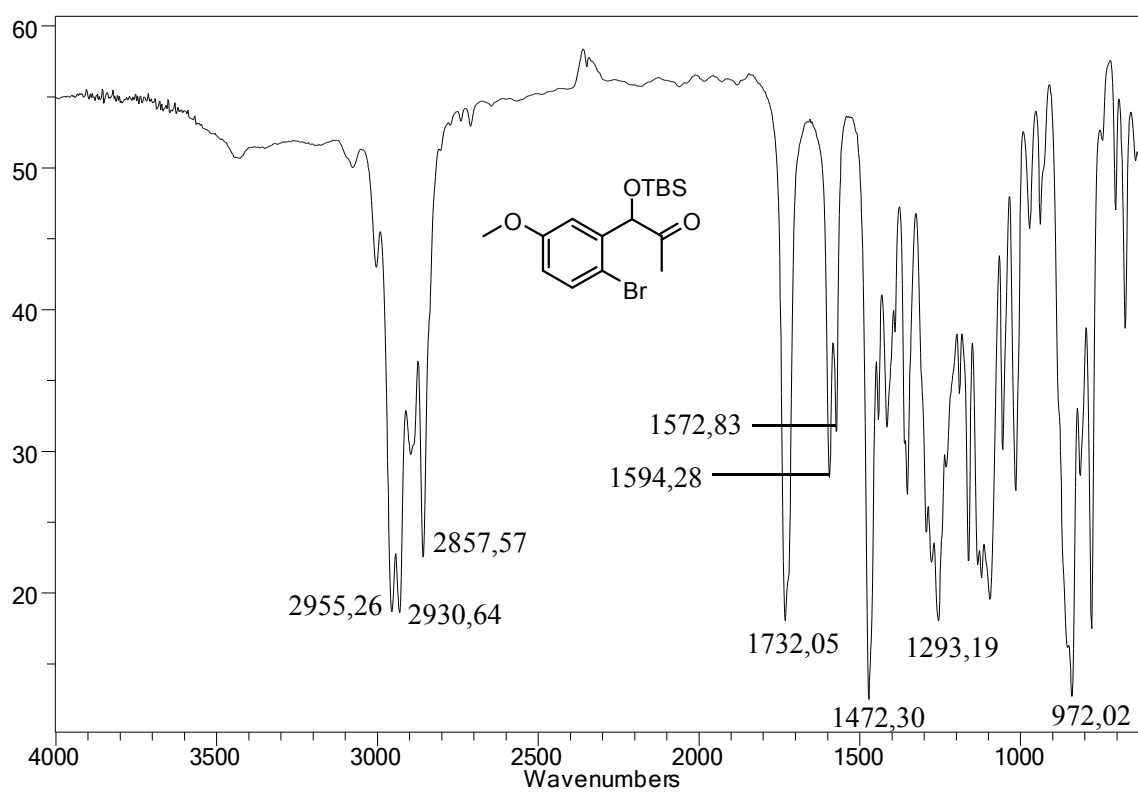
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2955, 2931, 2857, 1732, 1472, 1293, 972 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,03 (s, 3H), 0,12 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,41 (s, 1H), 6,74 (dd, $J = 3,1$ e 8,7Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: -5,1; -4,9; 18,2; 25,5; 25,7; 55,5; 79,4; 113,0; 113,7; 115,9; 133,4; 139,7; 159,2; 205,8. EMAR (ESI) Calcd para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{BrO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 373,0835. Encontrado: 373,0825.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) da aciloina **40**.

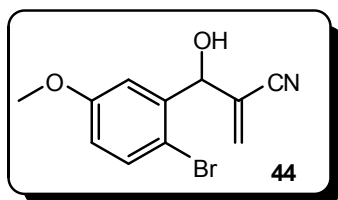


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) da aciloina **40**.



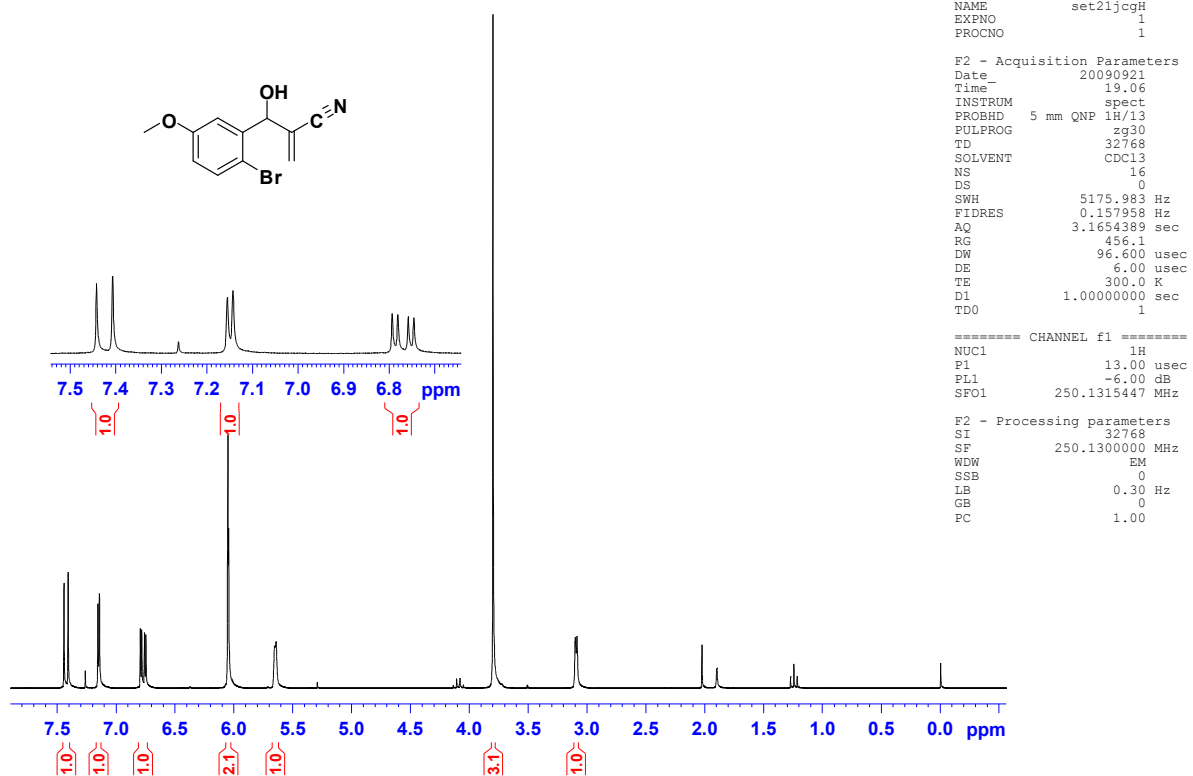
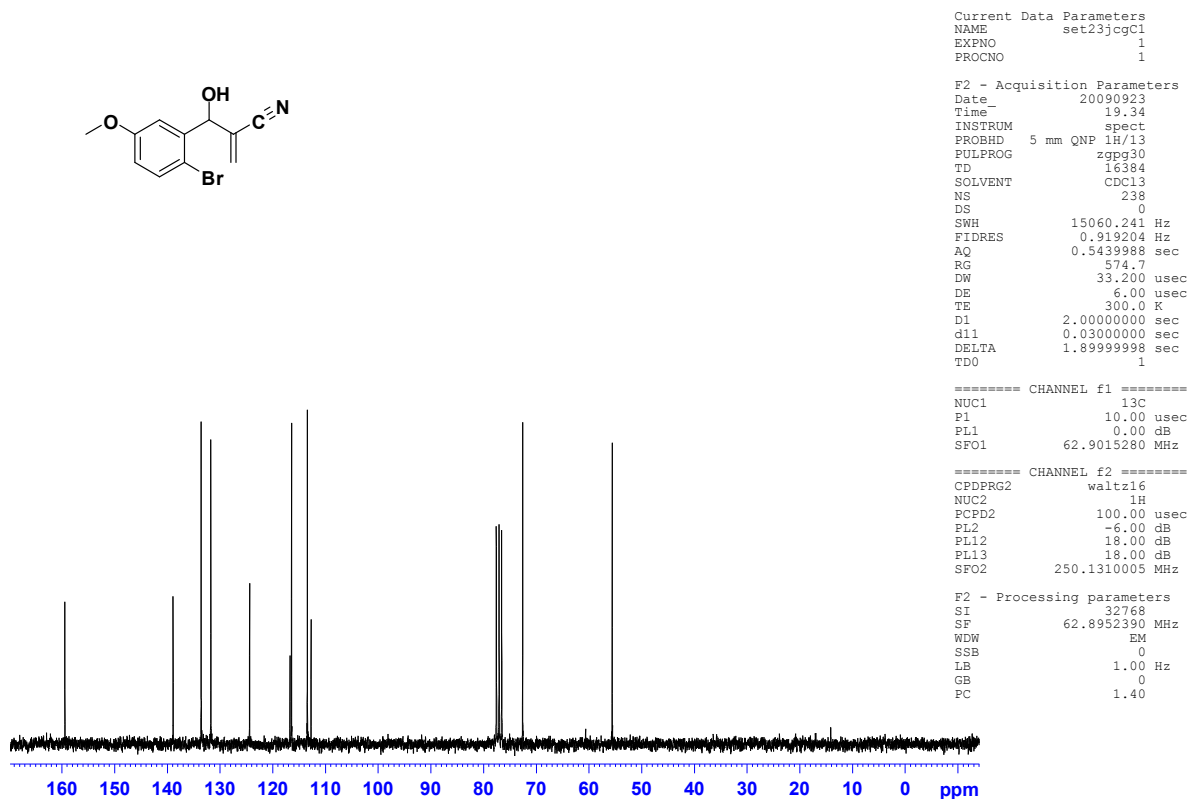
Espectro na região do IV (Filme) da aciloína **40**.

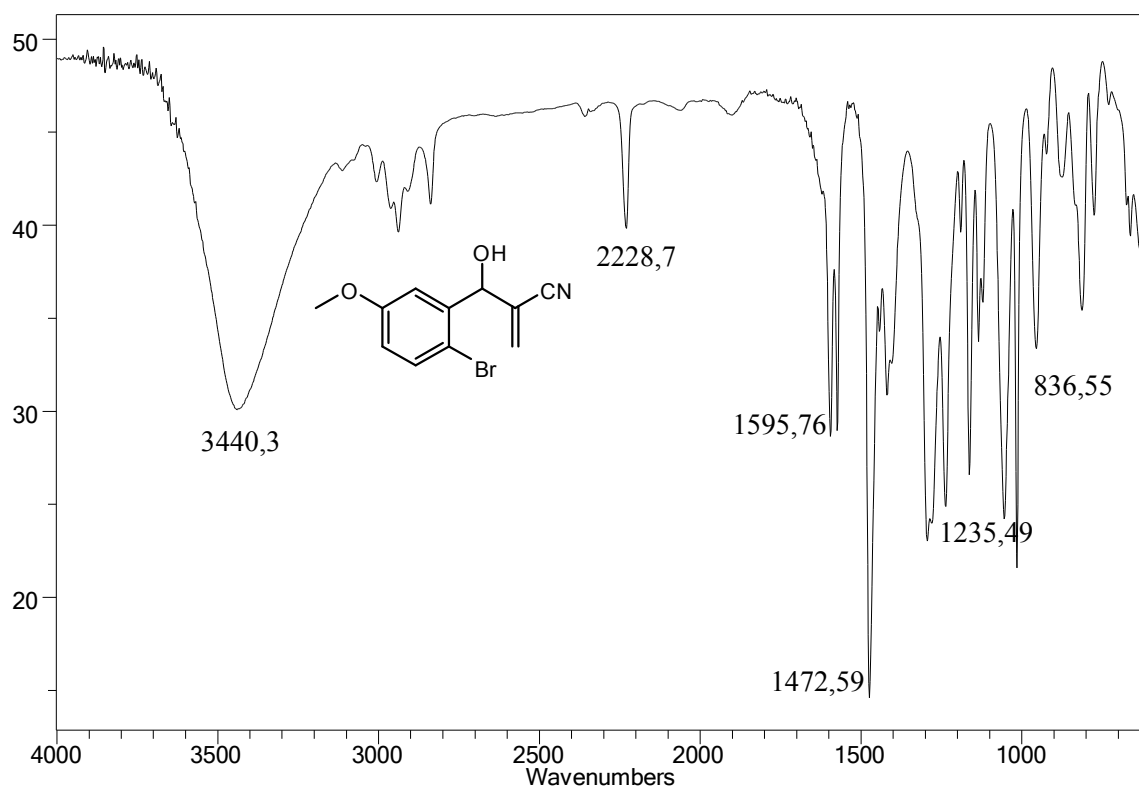
5.2.15 Preparação da 2-((2-bromo-5-metoxifenil)(hidroxi)metil) acrilonitrila (**44**)



Em um balão de 50ml contendo 0,50g (2,3mmol) do aldeído 2-bromo-5-metoxi-benzaldeído comercial **20** dissolvido em acrilonitrila (0,5ml, utilizado em excesso - 2 equivalentes), foi adicionado 0,017g de DABCO (0,15mmol, 0,065 equivalentes). A mistura reacional mantida no ultrassom por 6h e monitorada por CCD até que a reação não apresentasse mais evolução. Após o término da reação, o excesso de acrilato foi removido sob pressão reduzida e o bruto redissolvido em acetato de etila (50mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (3 x de 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado. O resíduo bruto foi purificado por coluna cromatográfica de gel de sílica utilizando como sistema eluente hexano:acetato de etila até 80:20, para fornecer 0,535g de **44**, na forma de um óleo viscoso incolor, em 86% de rendimento.

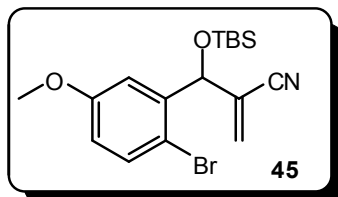
IV (Filme, $\nu_{\max}$): 3440, 2229, 1596, 1472, 1235, 836 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: 3,09 (d, $J = 3,5\text{Hz}$, 1H), 3,79 (s, 3H), 5,65 (d, $J = 2,69\text{Hz}$, 1H), 6,77 (dd, $J = 3,1$ e $8,7\text{Hz}$, 1H), 7,15 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,43 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: 55,6; 72,6; 112,7; 113,4; 116,4; 116,7; 124,4; 131,7; 133,6; 138,9; 139,4.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) do aduto **44**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) do aduto **44**.



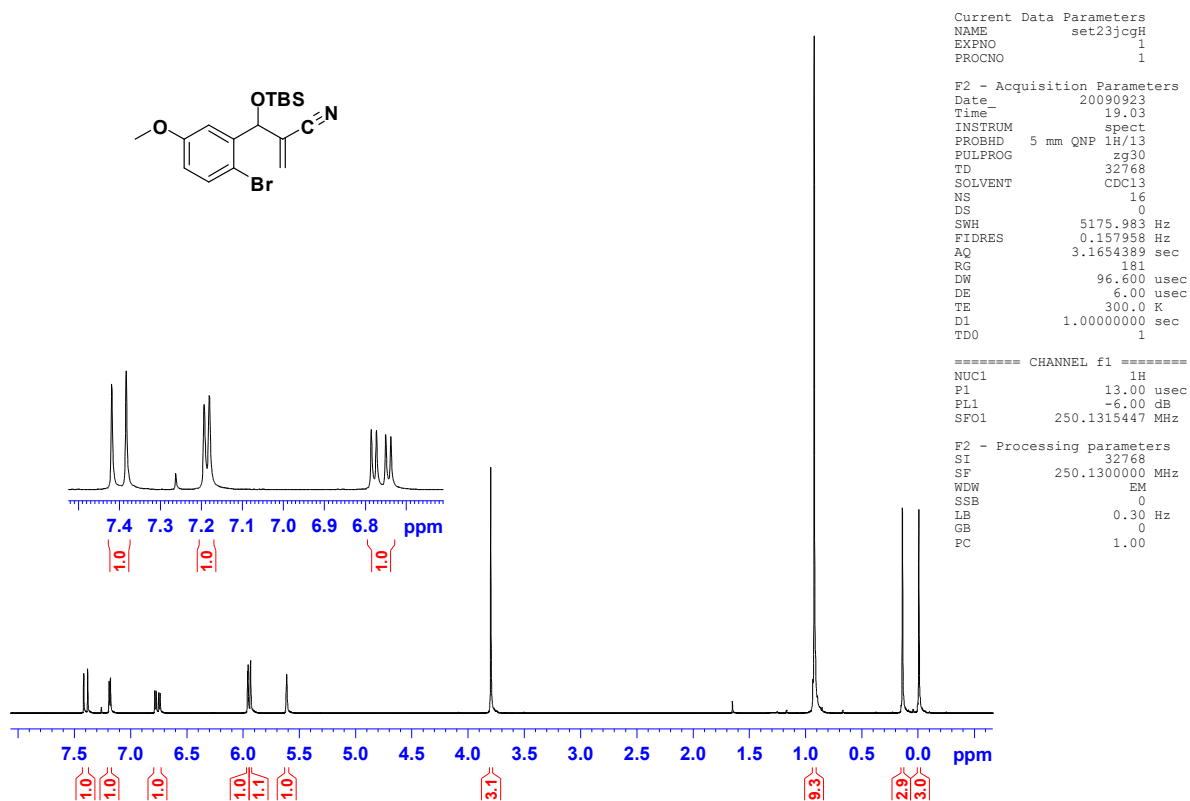
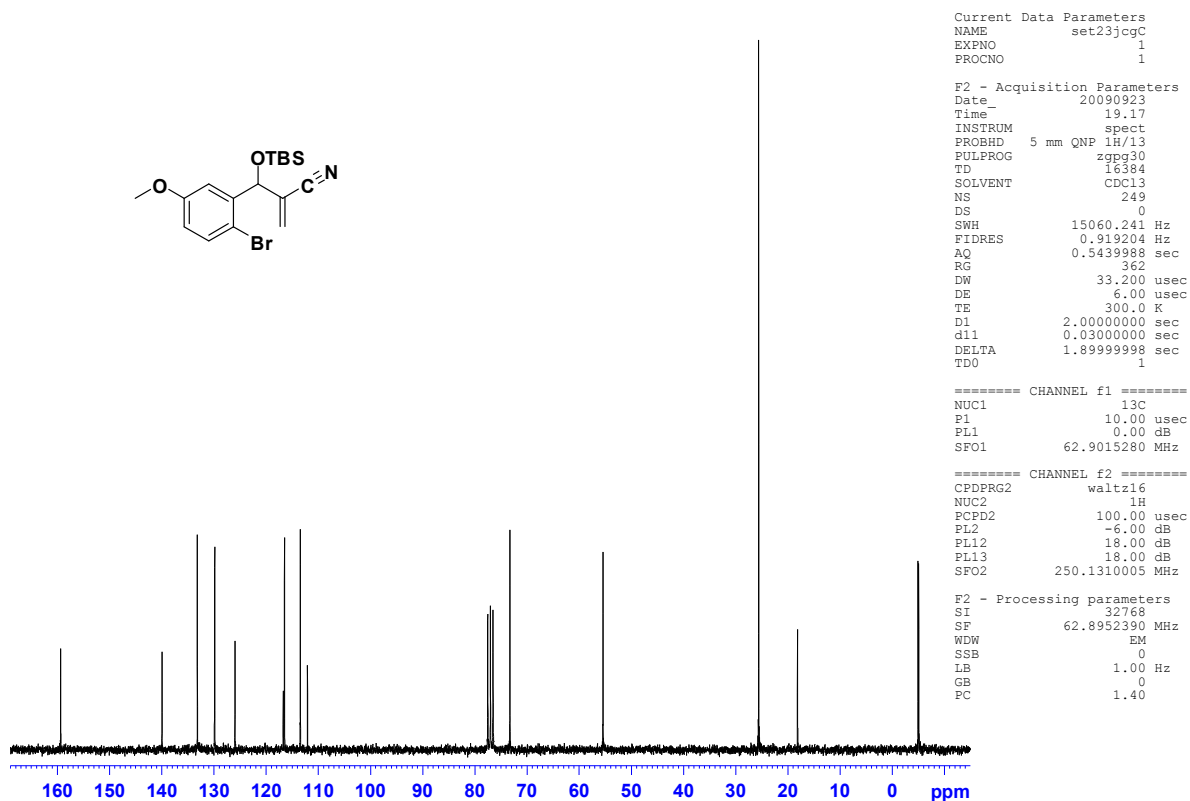
Espectro na região do IV (Filme) do aduto **44**.

5.2.16 Preparação da 2-((2-bromo-5-metoxifenil) (tert-butildimetilsililoxi)metil)acrilonitrila (**45**)



Em um balão de 50mL contendo 0,5g (1,6mmol) de **44**, sob atmosfera de argônio, foi adicionado imidazol (0,32g, 4,7mmol, 2,5 equivalentes) e 0,42g de TBSCl (2,8mmol, 1,5 equivalentes). Para auxiliar na agitação, 2 gotas de dimetilformamida anidro (DMF) foram adicionadas. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética por 2 - 4 h e acompanhada por CCD. Após o término da reação, o meio reacional foi redissolvido em 50mL de acetato de etila e a fase orgânica lavada com solução saturada de NaCl (3 x de 50 mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo bruto foi filtrado em coluna de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila 80:20) para fornecer 0,63g, do produto sililado **45**, na forma de um óleo viscoso incolor, em 89% de rendimento.

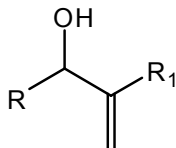
IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2963, 2929, 2856, 2229, 1595, 1472 cm^{-1} ; *RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm:* -0,01 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 3,79 (s, 3H), 5,61 (s, 1H), 5,94 (d, $J = 0,89\text{Hz}$, 1H), 6,01(d, $J = 1,11\text{Hz}$, 1H), 6,80 (dd, $J = 3,1$ e $8,7\text{Hz}$, 1H), 7,21 (d, $J = 3,1\text{Hz}$, 1H), 7,42 (d, $J = 8,7\text{Hz}$, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* -5,1; -4,9; 18,1; 25,6; 55,5; 73,3; 112,1; 113,5; 116,5; 116,7; 126,0; 129,9; 133,2; 140,0; 159,3.

Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) do aduto **45**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) do aduto **45**.

Espectro na região do IV (Filme) do aduto **45**.

5.3 Parte experimental referente à parte 3.3

5.3.1 Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman (**48-51**)



R= 2-cloro quinolina; R₁= CO₂Me :**48**

R= 2-cloro quinolina; R₁= CO₂Et :**49**

R= 2-cloro quinolina; R₁= CN :**50**

R= 2-cloro piridina; R₁= CO₂Et :**51**

Em um balão de 100 ml foi adicionado o aldeído de partida dissolvido em acrilato de metila ou etila ou acrilonitrila (10mL, em excesso - 30 equivalentes) e colocado DABCO (0,65 equivalente). A mistura reacional foi colocada em banho de ultrassom e monitorada por CCD. Após o término da reação, o excesso de alqueno foi

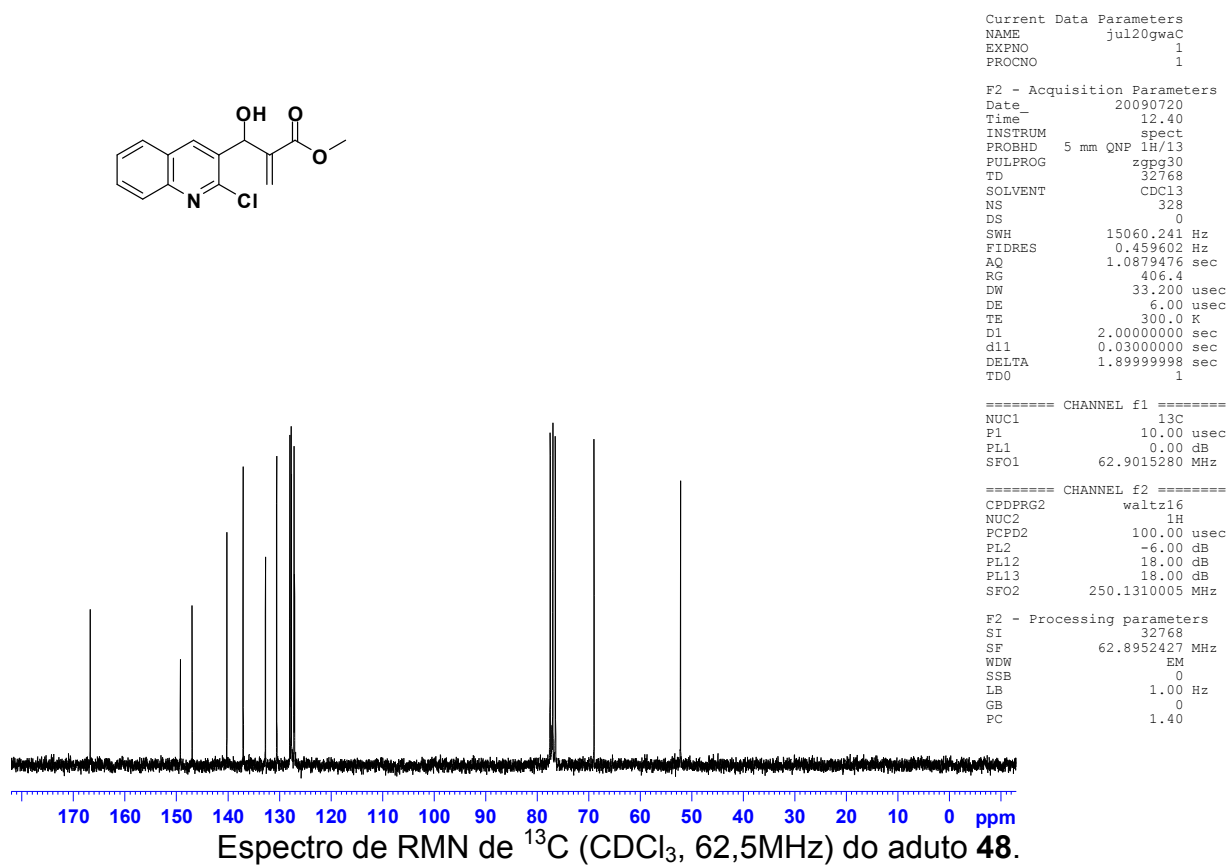
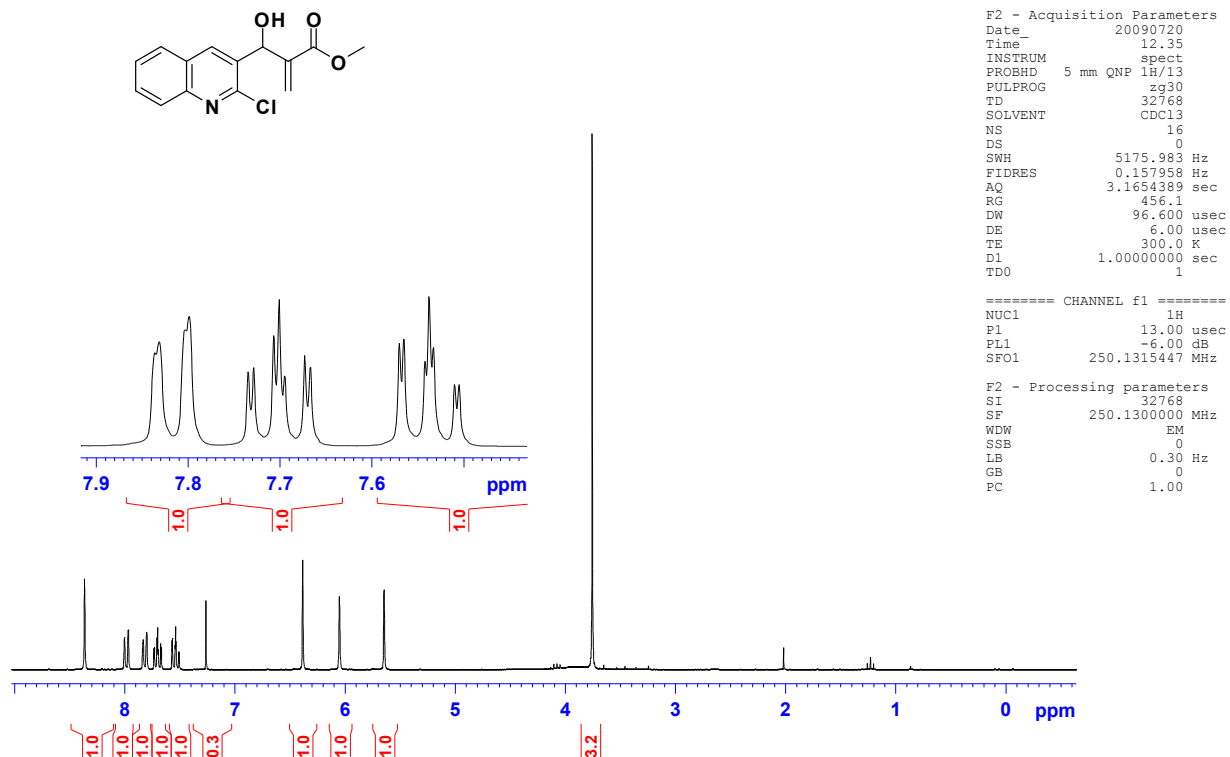
evaporado sob pressão reduzida, o resíduo foi redissolvido em acetato de etila (30mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x 30mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de sílica normal utilizando como sistema eluente hexano: acetato de etila até 70:30. Os adutos de MBH foram obtidos com rendimentos de bons a excelentes.

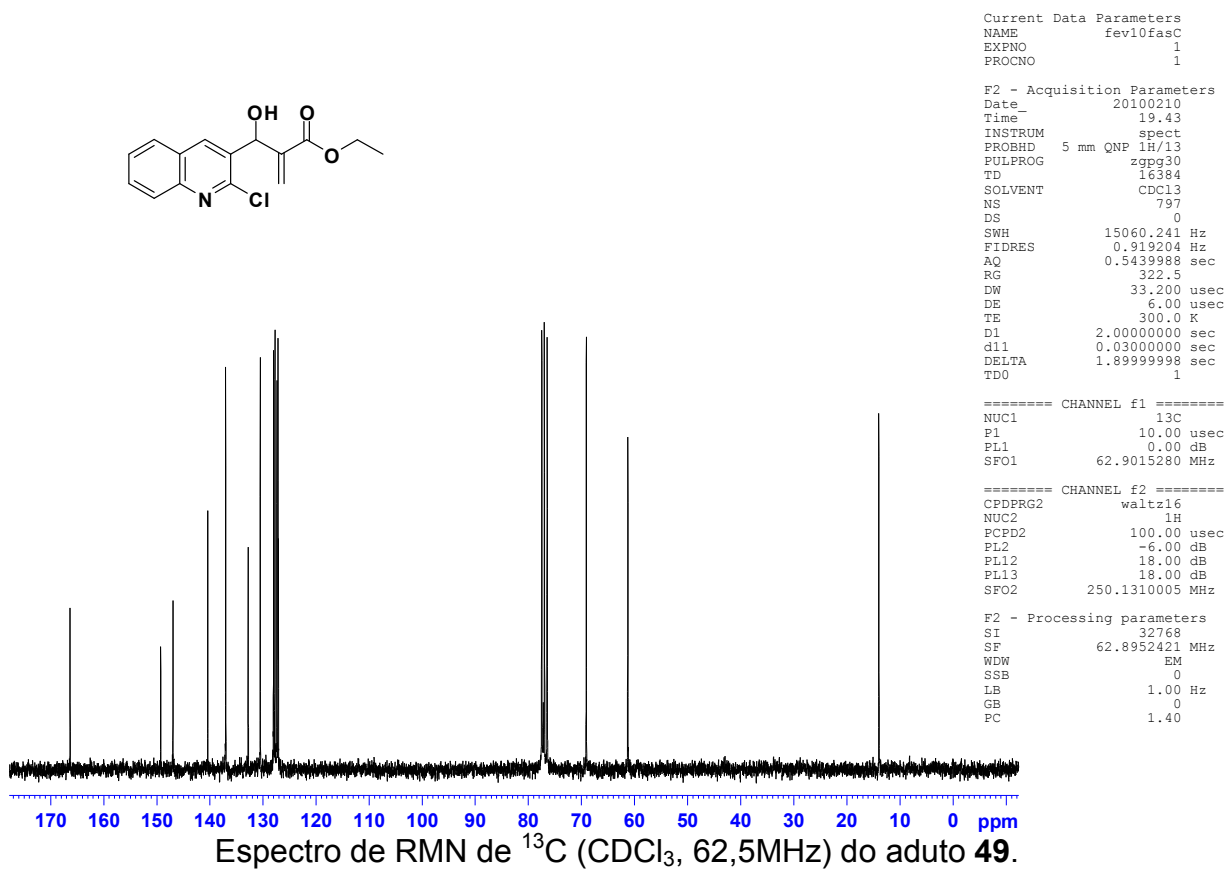
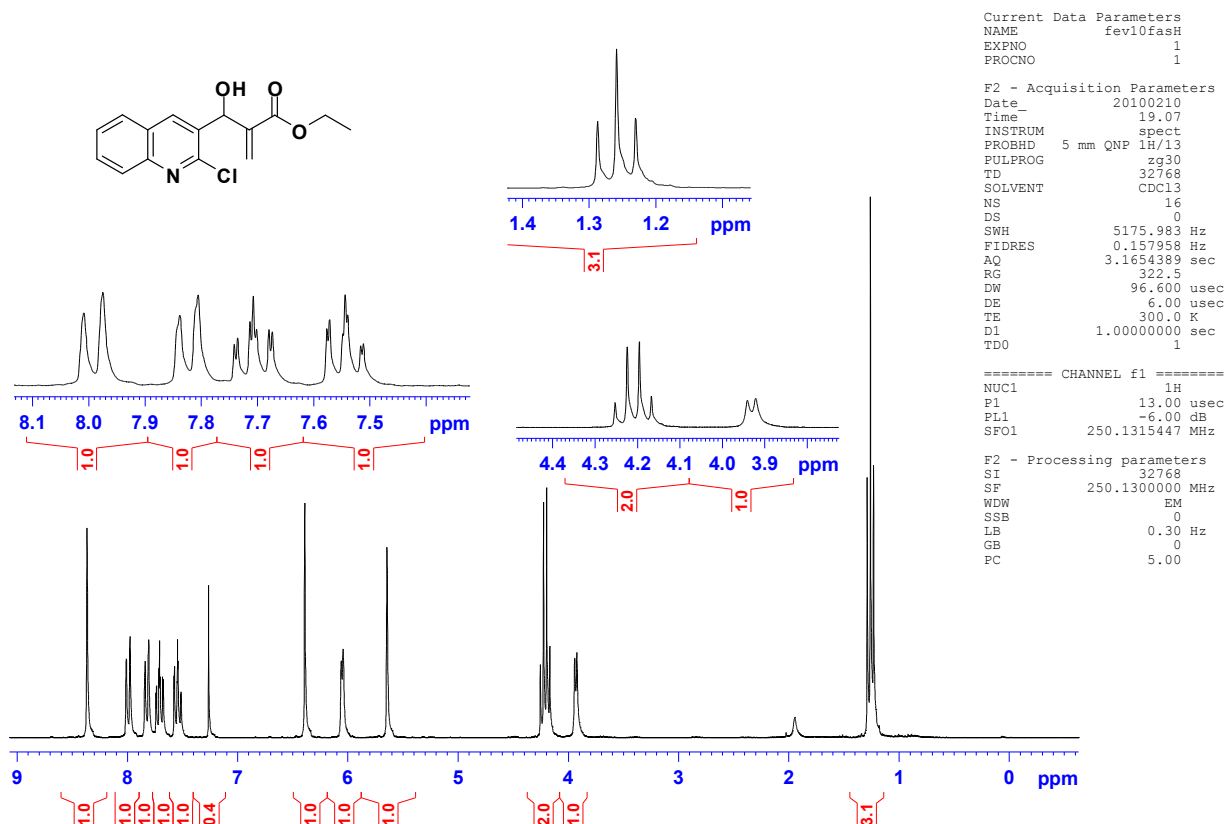
2-[(2-cloroquinolin-3-il)(hidroxi) metil] prop-2-enoato de metila (**48**): 85%, óleo viscoso levemente amarelado. *IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$):* 3209, 1715, 1491, 1331, 1298, 1147, 1060, 764 cm⁻¹; *RMN de ¹H (CDCl₃, 250MHz), δ ppm:* 3,76 (s, 3H), 5,64 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,2Hz, 1H), 8,36 (s, 1H); *RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5MHz), δ ppm:* 52,2; 68,9; 127,1; 127,2; 127,7; 127,8; 127,9; 130,5; 132,7; 137,0; 140,2; 146,9; 149,2; 166,7. EMAR (ESI TOF) Calcd para C₁₄H₁₃ClNO₃ [M+H⁺]: 277,0506. Encontrado: 277,0497.

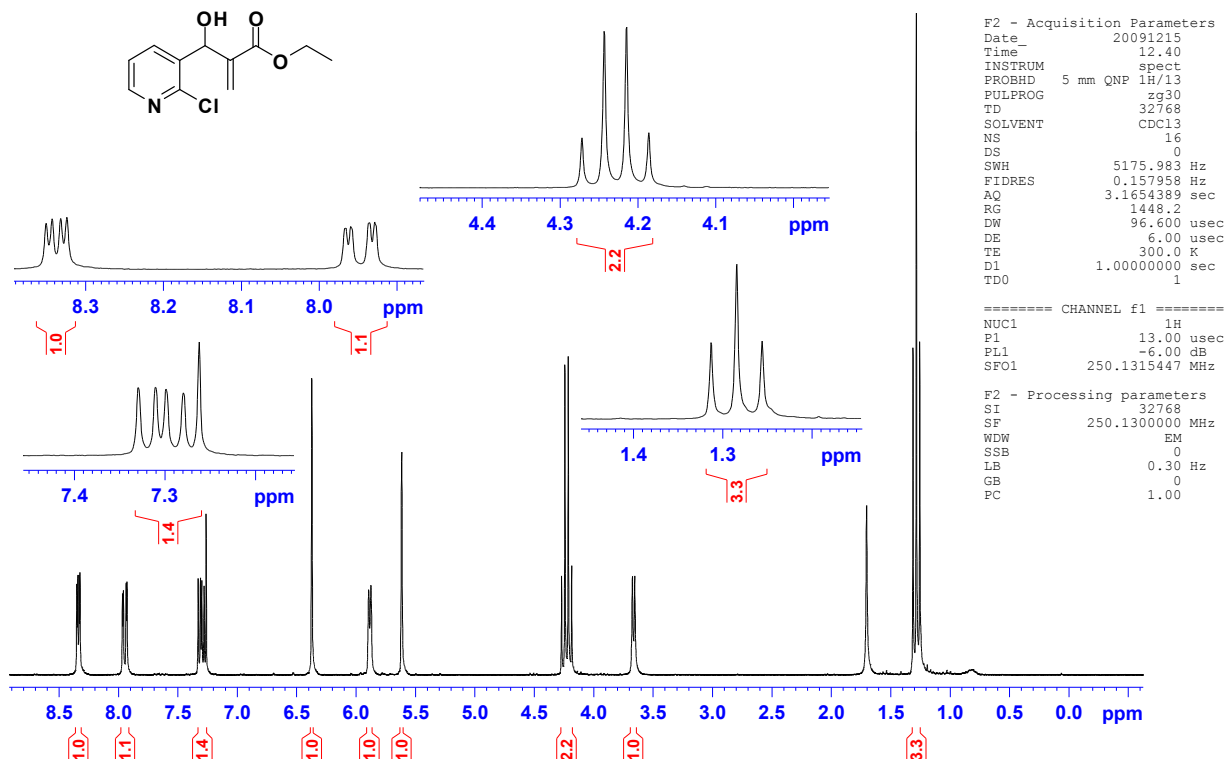
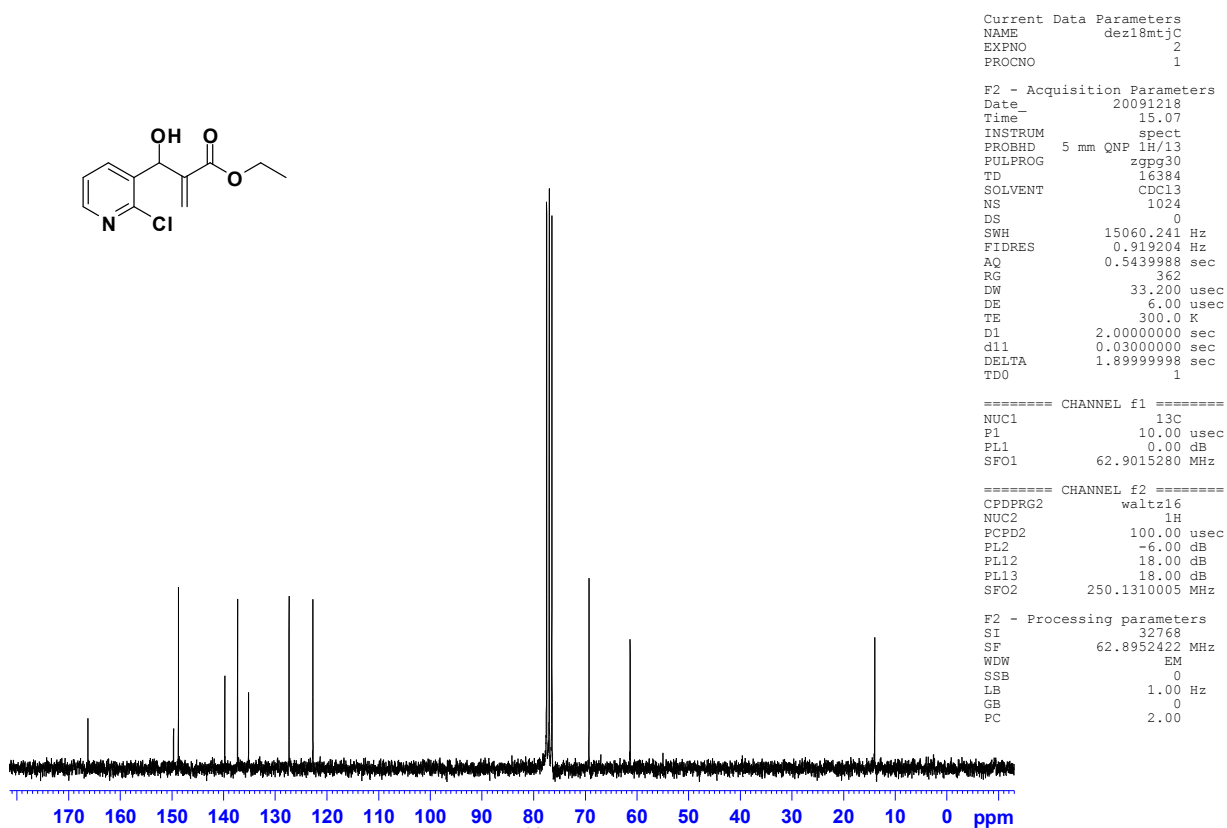
2-[(2-cloroquinolin-3-il)(hidroxi)metil]prop-2-enoato de etila (**49**): 87%, óleo viscoso levemente amarelado. *IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$):* 3378, 3064, 2978, 1711, 1621, 1589, 1143 cm^{-1} ; *RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm:* 1,26 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H), 3,93 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 4,21 (q, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 5,64 (s, 1H), 6,05 (d, $J = 4,5\text{Hz}$, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,52 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,70 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H) 7,81 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 7,99 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,37 (s, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* 14,0; 61,3; 69,1; 127,1; 127,2; 127,4; 127,8; 128,0; 130,5; 132,8; 137,0; 140,42; 146,9; 149,3; 166,3. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 292,0740. Encontrado: 292.0688.

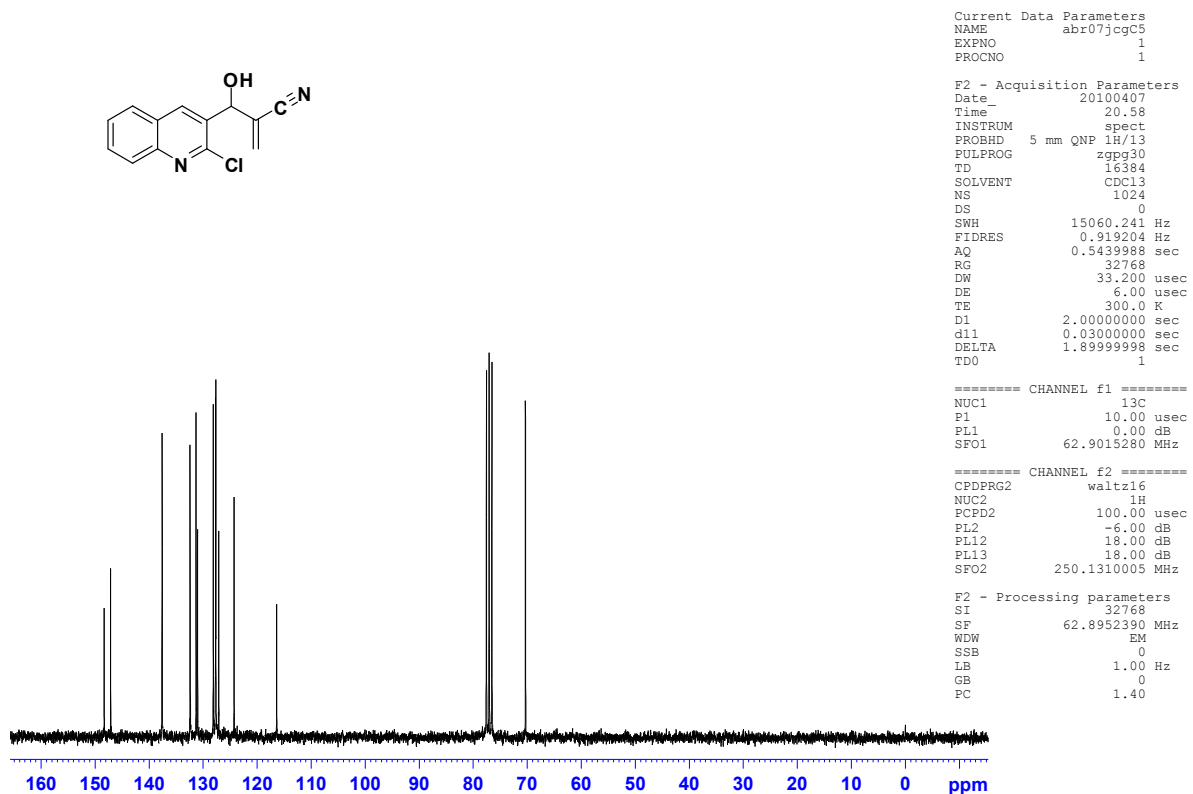
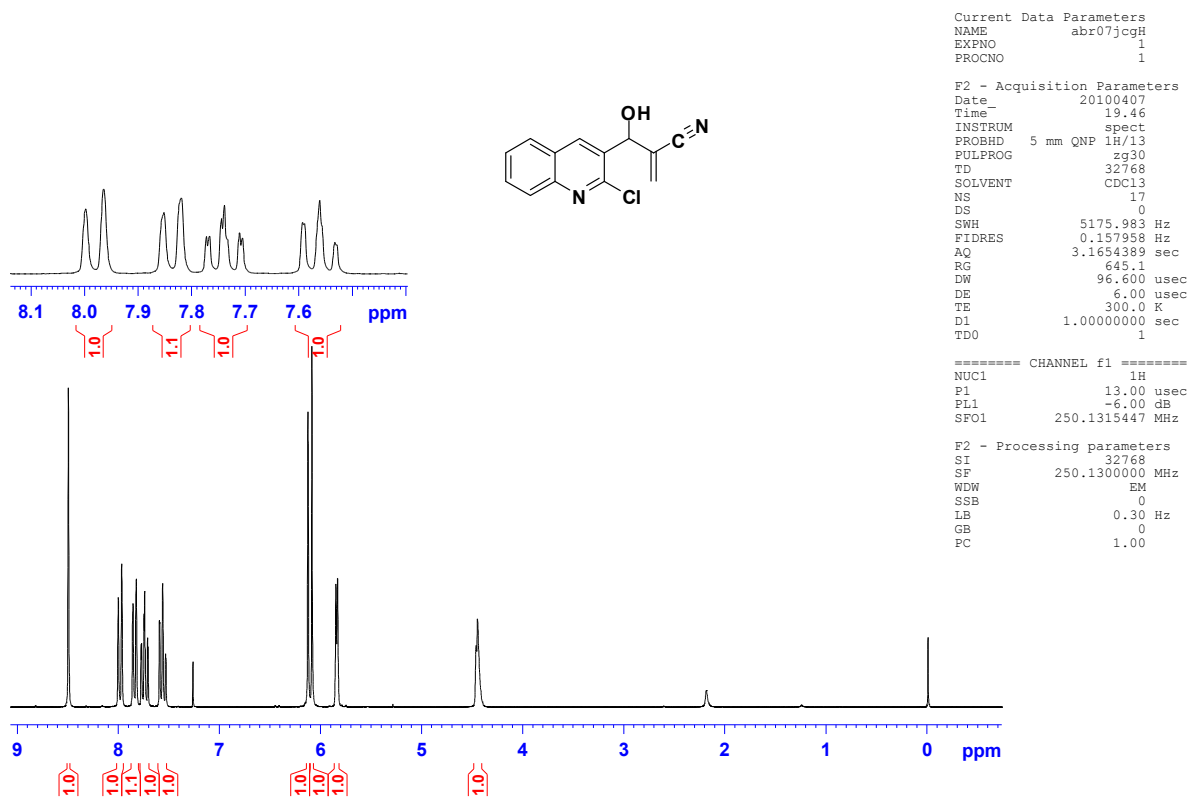
2-[(2-cloropiridin-3-il)(hidroxi)metil] prop-2-enoato de etila (**50**): 87%, óleo viscoso levemente amarelado. *RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm:* 1,28 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H), 3,66 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H), 4,23 (q, $J = 7,1\text{Hz}$, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,88 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 1H), 6,37 (s, 1H), 7,30 (dd, $J = 4,7$ e $7,7\text{Hz}$, 1H), 7,94 (dd, $J = 1,6$ e $7,7\text{Hz}$, 1H), 8,34 (dd, $J = 1,6$ e $4,7\text{Hz}$, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* 14,2; 61,3; 69,30; 122,7; 127,4; 135,2; 137,3; 139,8; 148,8; 149,7; 166,3.

2-[(2-cloroquinolin-3-il)(hidroxi)metil]prop-2-enenitrila (**51**): *IV (Filme, $\nu_{\text{máx}}$):* 3175, 2229, 1617, 1588, 1492, 1262, 931, 823 cm^{-1} ; *RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm:* 4,45 (m, 1H), 5,84 (d, $J = 4,1\text{Hz}$, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 7,56 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,74 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,83 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,97 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 8,48 (s, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* 70,3; 116,4; 124,2; 127,0; 127,6; 127,7; 128,0; 130,9; 131,3; 132,4; 137,6; 147,1; 148,3. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 245,0482. Encontrado: 245,0511.

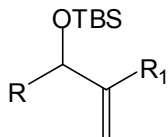




Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) do aduto **50**.Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) do aduto **50**.



5.3.2 Preparação dos adutos de Morita-Baylis-Hillman sililados (**52-55**)



R= 2-cloro quinolina; R₁= CO₂Me :**52**

R= 2-cloro quinolina; R₁= CO₂Et :**53**

R= 2-cloro quinolina; R₁= CN :**54**

R= 2-cloro piridina; R₁= CO₂Et :**55**

A uma solução do aduto de MBH (**48-51**) (0,3mmol) em diclorometano anidro (1mL), a 0 °C, sob atmosfera de argônio e sob agitação magnética, foi adicionado trietilamina (0,4mmol, 1,6 equivalentes) e triflato de *tert*-butildimetilsilil (TBSOTf, 1,5 equivalentes). A reação foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos, tempo

no qual foi monitorada por CCD. Após a comprovação do término da reação, o meio reacional foi diluído com diclorometano (5mL) e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x 5mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica de gel de sílica (eluente hexano: acetato de etila 80:20), para fornecer os adutos de MBH sililados (**52-55**) em excelentes rendimentos.

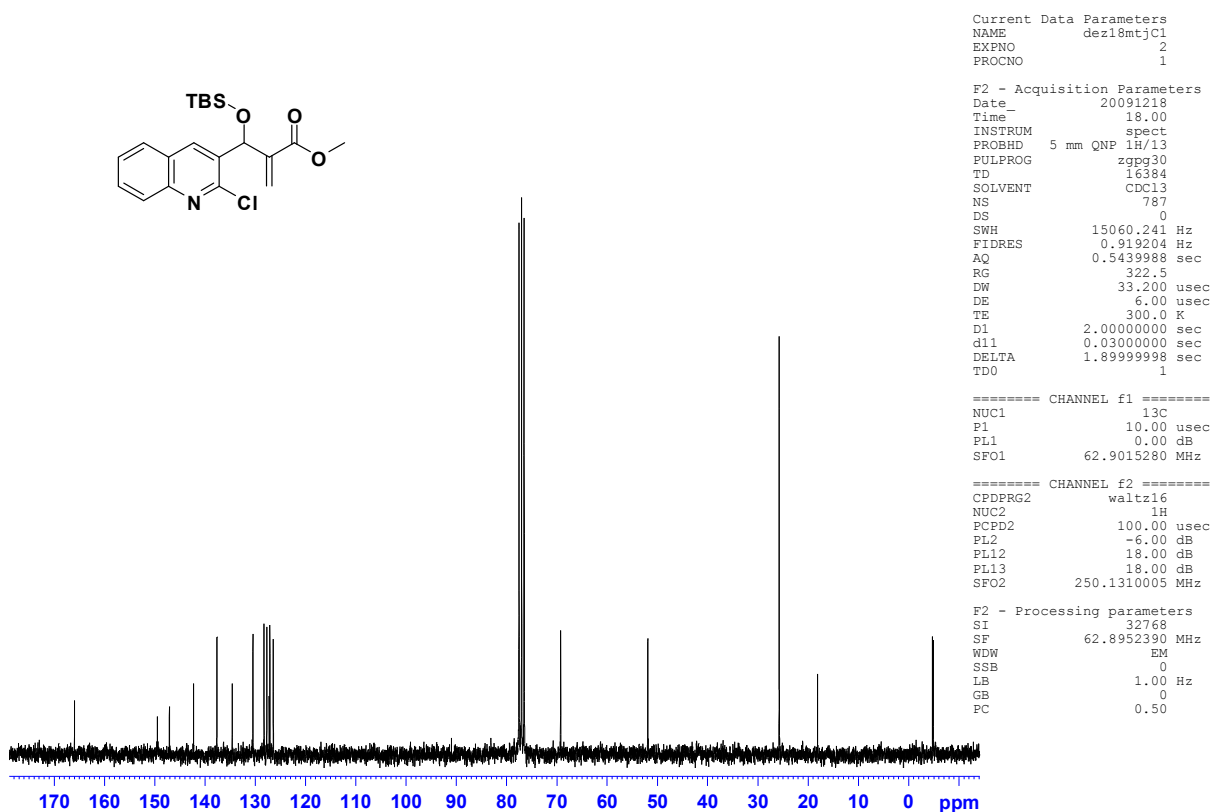
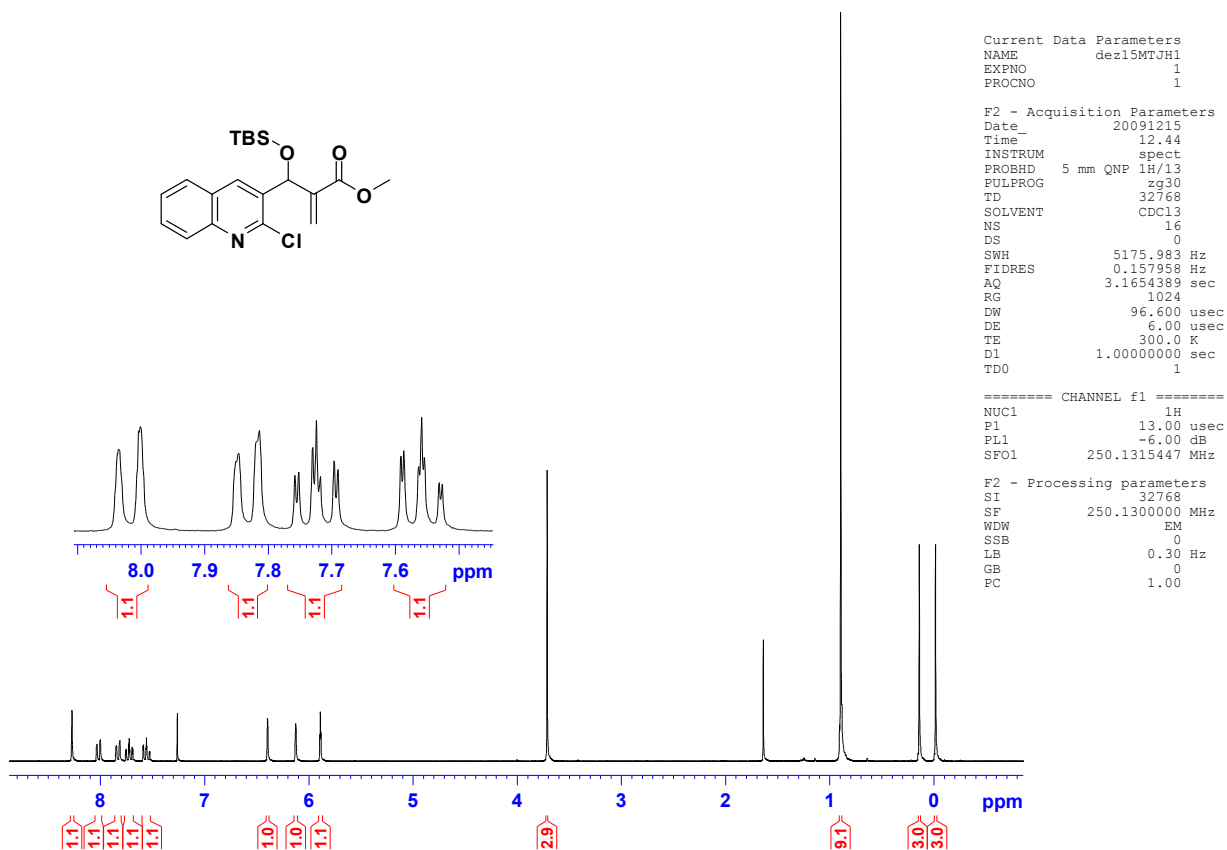
2-[(2-cloroquinolin-3-il)(*tert*-butildimetilsililoxi)metil]prop-2-enoato de metila (**52**): >99%, óleo viscoso incolor. *RMN de ¹H* (CDCl₃, 250MHz), δ ppm: -0,02 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 3,70 (s, 3H), 5,77 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 8,26 (s, 1H); *RMN de ¹³C* (CDCl₃, 62,5MHz), δ ppm: -4,9; -4,8; 18,1; 25,8; 51,9; 69,2; 126,4; 127,1; 127,3; 127,7; 128,3; 130,5; 134,6; 137,6; 142,3; 147,1; 149,4; 165,9.

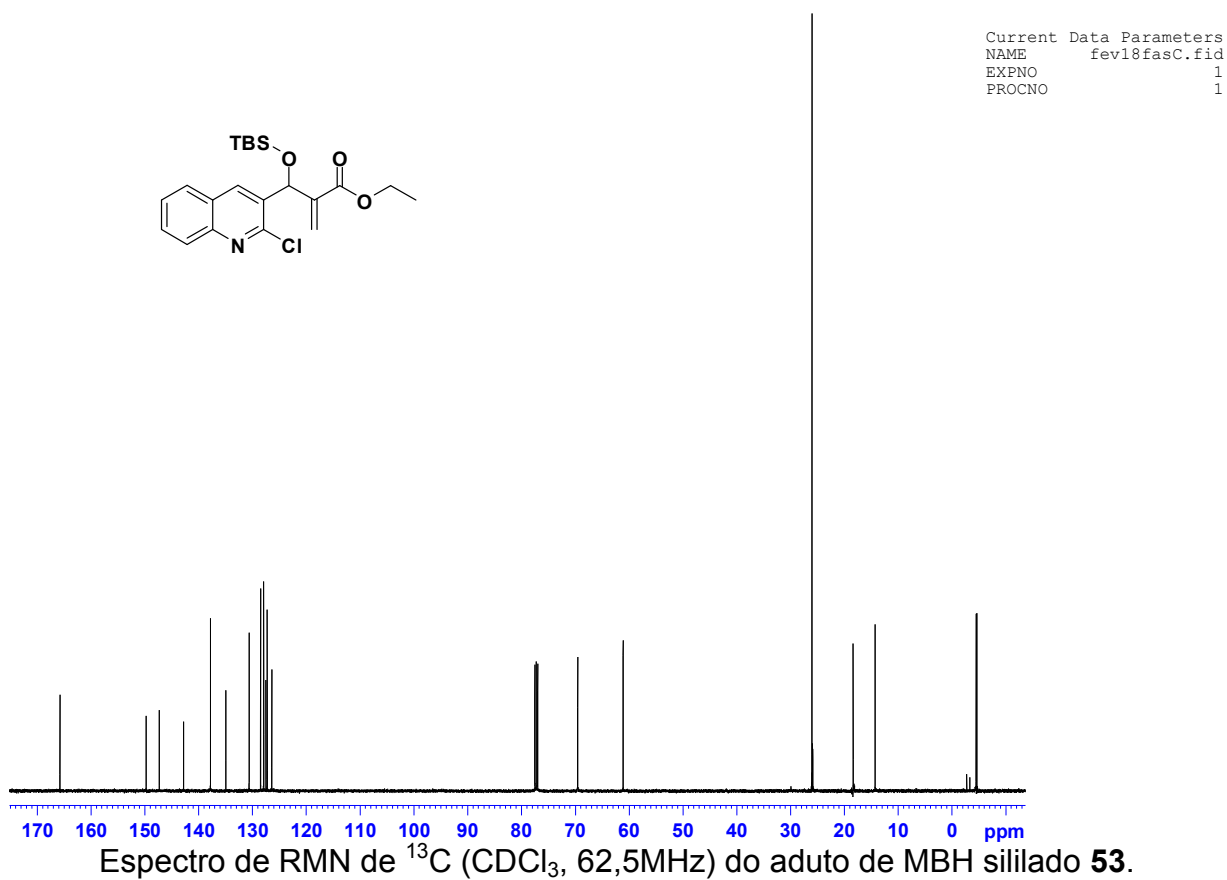
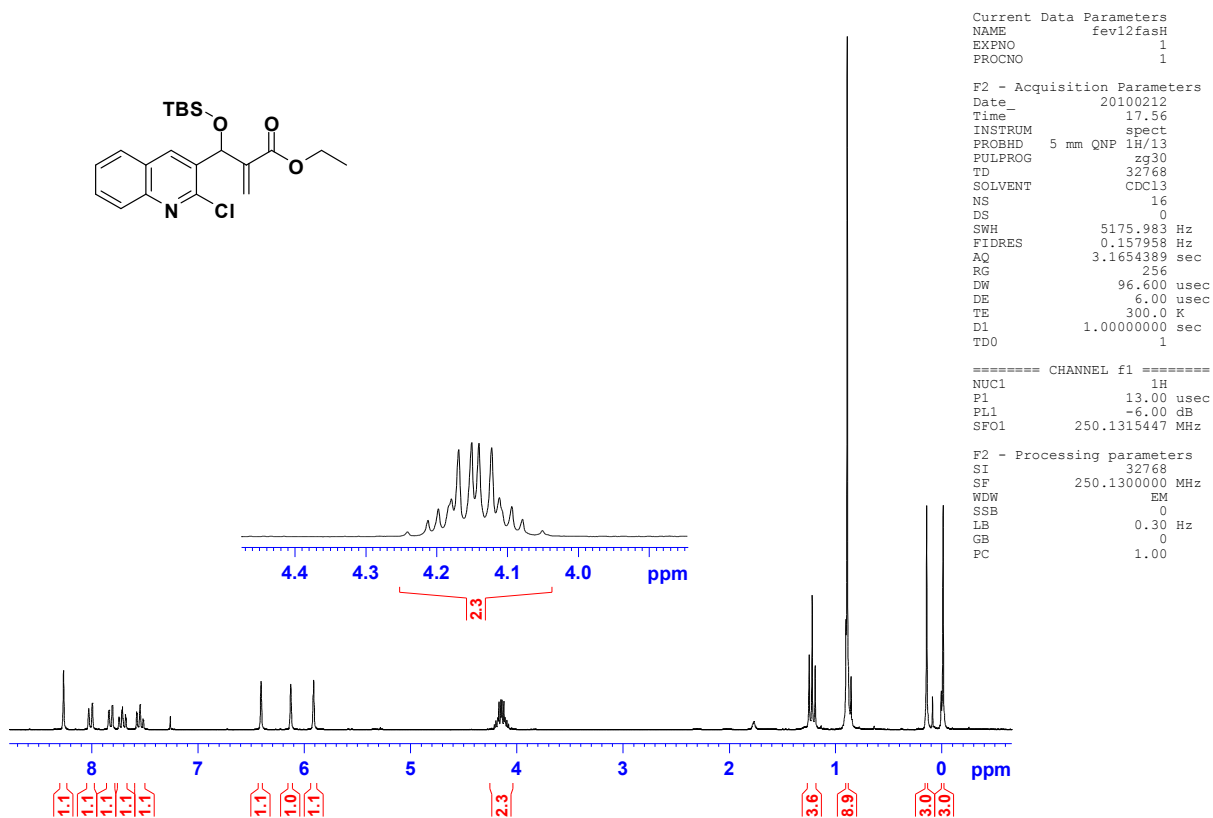
2-[(2-cloroquinolin-3-il)(*tert*-butildimetilsililoxi) metil] prop-2-enoato de etila (**53**): óleo viscoso incolor. *IV* (Filme, $\nu_{\text{máx}}$): 2958, 2863, 1735, 1601, 837 cm⁻¹; *RMN de ¹H* (CDCl₃, 250MHz), δ ppm: -0,01 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,1Hz, 3H), 4,07-4,21 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,5Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,4Hz, 1H), 8,27 (s, 1H); *RMN de ¹³C* (CDCl₃, 62,5MHz), δ ppm: -4,9; -4,8; 14,0; 18,1; 25,7; 60,9; 69,3; 126,1;

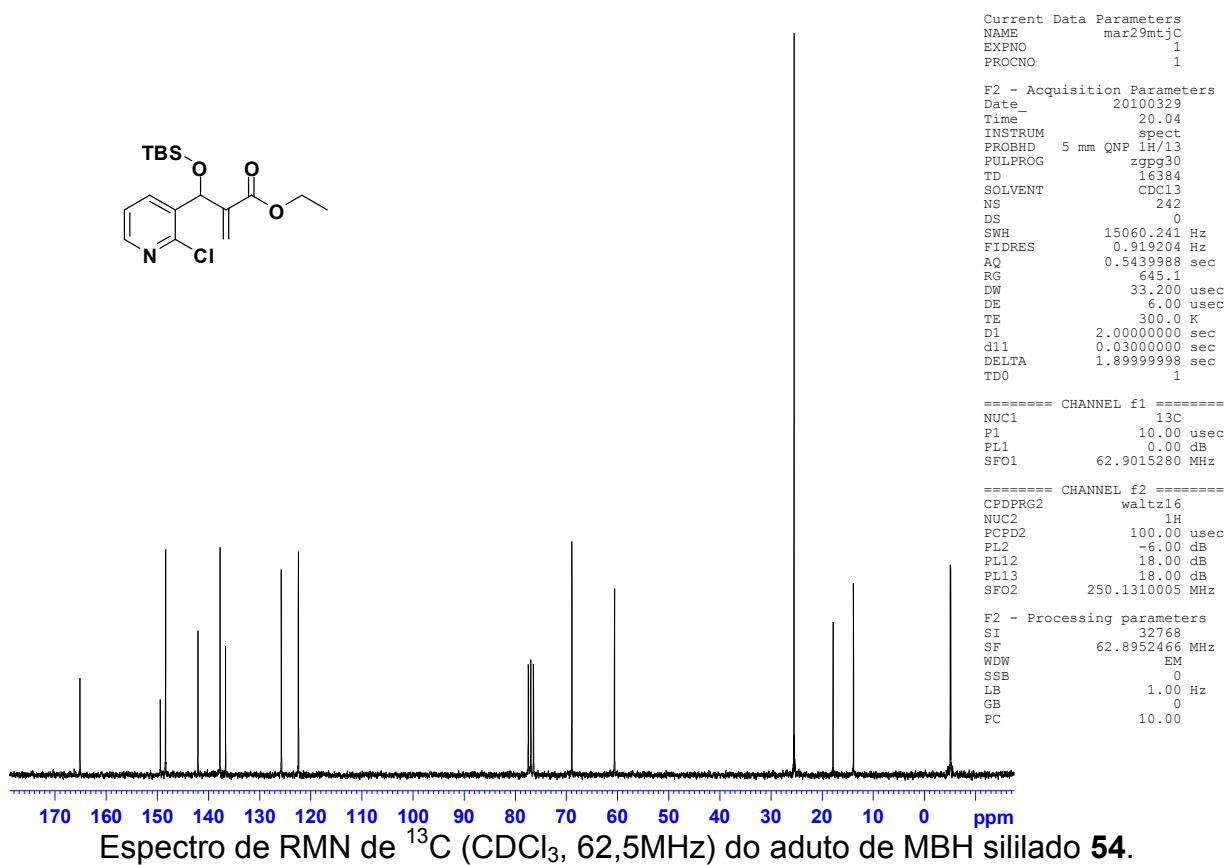
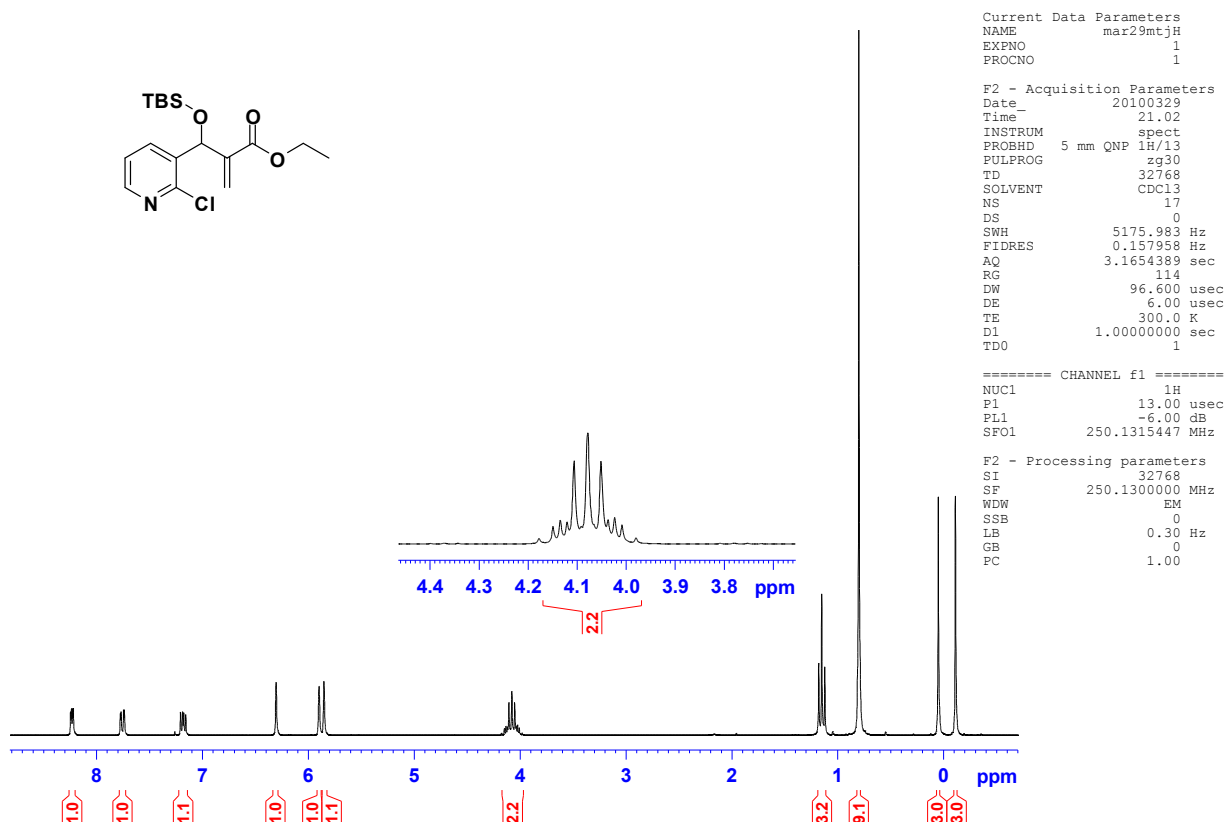
127,0; 127,2; 127,7; 128,2; 130,4; 134,7; 137,5; 142,6; 147,0; 149,5; 165,5. EMAR (ESI TOF) Calcd para $C_{21}H_{29}ClNO_3Si$ $[M+H^+]$: 406.1605. Encontrado: 406.1525.

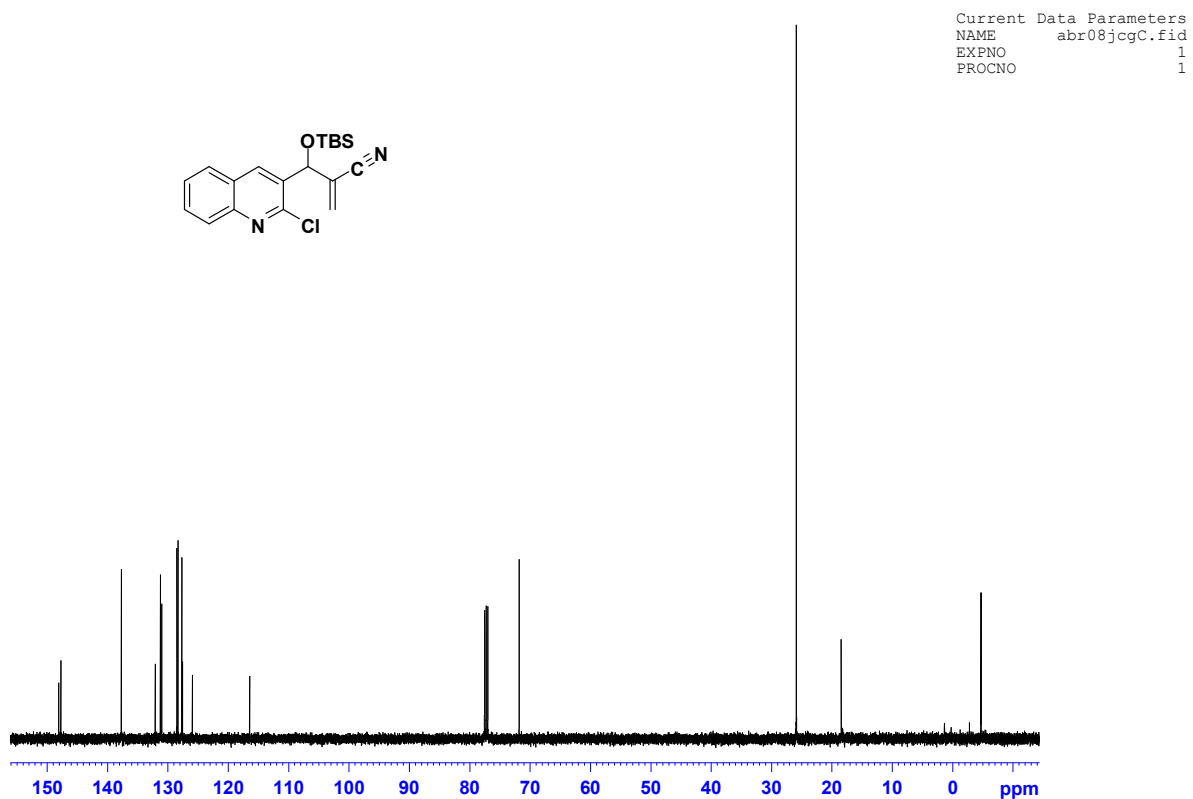
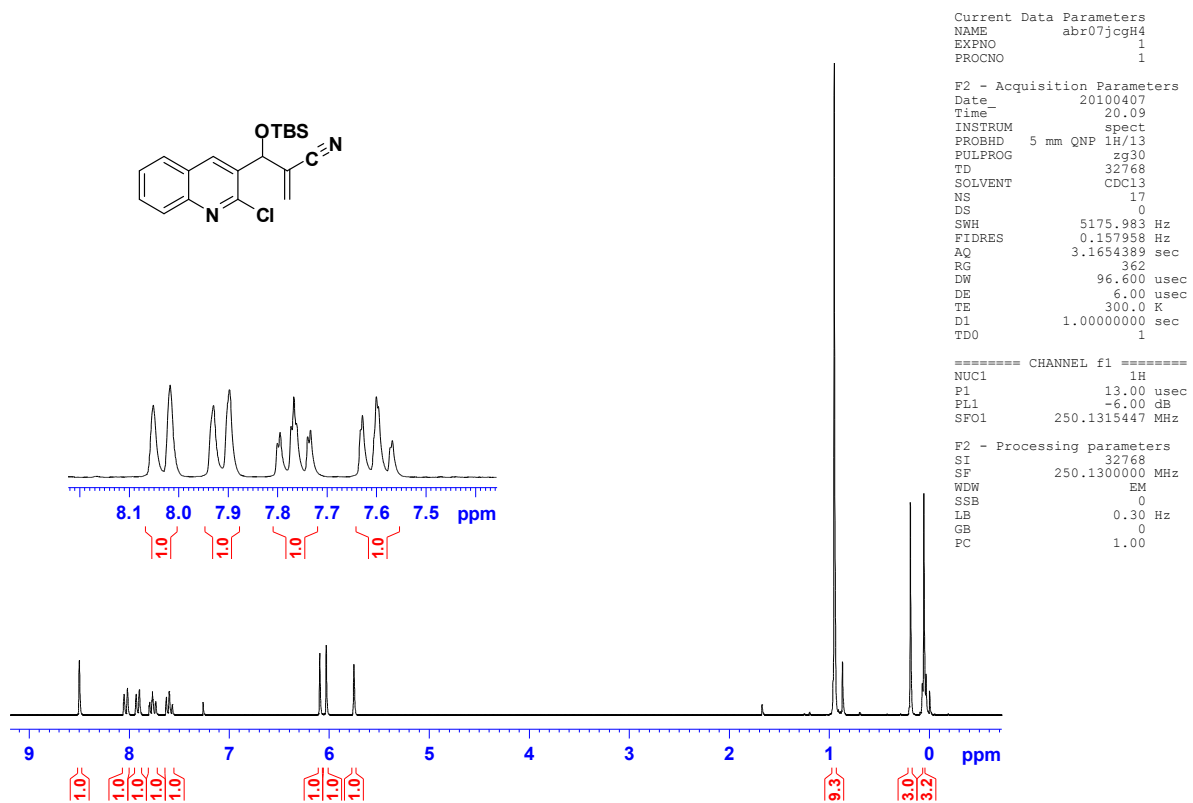
2-[(2-Cloropiridin-3-il)(*tert*-butildimetilsililoxi) metil]prop-2-enoato de etila (**54**): 92%, óleo viscoso incolor. IV (*Filme*, $\nu_{máx}$): 2956, 2930, 2858, 1721, 1580, 1263, 837 cm^{-1} ; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250MHz), δ ppm: -0,11 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,80 (s, 9H), 1,15 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,07 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,18 (dd, $J = 4,7$ e 7,7Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,6$ e 7,7Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 1,6$ e 4,7Hz, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5MHz), δ ppm: -5,2; -5,0; 13,9; 17,8; 25,5; 60,6; 68,9; 122,4; 125,8; 136,7; 137,8; 142,1; 148,4; 149,4; 165,1. EMAR (ESI TOF) Calcd para $C_{17}H_{27}ClNO_3Si$ $[M+H^+]$: 356,1449. Encontrado: 356.1433.

2-[(2-cloroquinolin-3-il)(*tert*-butildimetilsililoxi) metil] prop-2-enonitrila (**55**): 83%, óleo viscoso incolor. IV (*Filme*, $\nu_{máx}$): 2960, 2858, 2228, 1589, 1256, 1096, 864 cm^{-1} ; RMN de 1H ($CDCl_3$, 250MHz), δ ppm: 0,05 (s, 3H), 0,19 (s, 3H), 0,95 (s, 9H), 5,75 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,60 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,77 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 8,50 (s, 1H); RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 62,5MHz), δ ppm: -4,7; -4,7; 18,5; 25,9; 71,8; 116,5; 125,9; 127,6; 127,7; 128,4; 128,5; 131,0; 131,3; 132,1; 137,7; 147,8; 148,1. EMAR (ESI TOF) Calcd para $C_{19}H_{24}ClN_2OSi$ $[M+H^+]$: 359,1346. Encontrado: 359,1393.

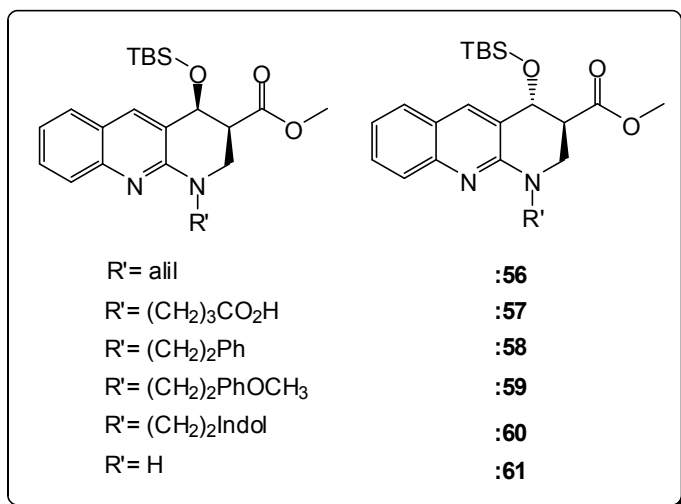








5.3.3 Preparação das tetraidro-1,8-Naftiridinas-3,4-substituídas (**56-61**)



A uma solução do aduto de MBH sililado (**52-55**), 0,15mmol, em metanol (1mL) foi adicionado trietilamina (0,74mmol) e amina (aminas com os substituintes **56-61**) (0,15mmol, 1,05 equivalentes) A reação foi mantida sob refluxo por 24 horas. Após o término, o metanol foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi

diluído com acetato de etila (10mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x 10mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (elução hexano: acetato de etila 80 : 20), para fornecer as naftiridinas (**56-61**) em rendimentos moderados.

(±)-*syn*-4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(prop-2-en-1-il)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carboxilato de metila (**56**): 42%, óleo viscoso levemente amarelado. IV (*Filime*, $\nu_{\text{máx}}$): 2858, 2924, 2857, 1742, 1629, 1509, 1255, 835; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,10 (s, 3H), 0,21 (s, 3H), 0,82 (s, 1H), 2,80 (ddd, $J = 2,2\text{Hz}$ e $4,8\text{Hz}$ and $12,2\text{Hz}$, 1H), 3,52 (dd, $J = 4,2\text{Hz}$ e 12Hz , 1H), 3,81 (s, 3H), 4,01 (t, $J = 12\text{Hz}$, 1H), 4,41 – 4,62 (m, 2H), 5,11- 5,32 (m, 3H), 5,81 – 6,00 (m, 3H), 7,66-7,46 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: -4,9; -3,9; 17,9; 25,5; 42,2; 43,9; 50,5; 51,8; 68,9; 116,5; 120,4; 121,6; 122,5; 126,0; 127,2; 129,6; 133,6; 136,0; 148,5; 153,3; 171,1. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 413,2260. Encontrado: 413,2068.

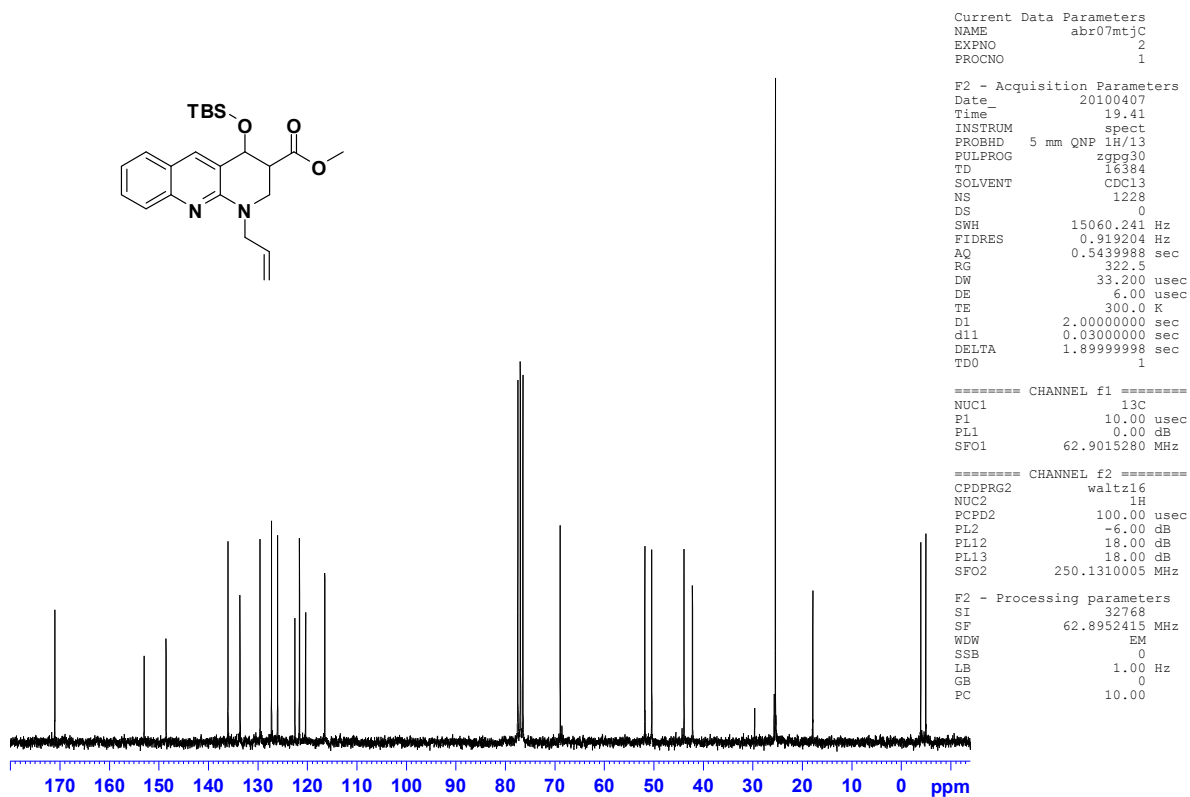
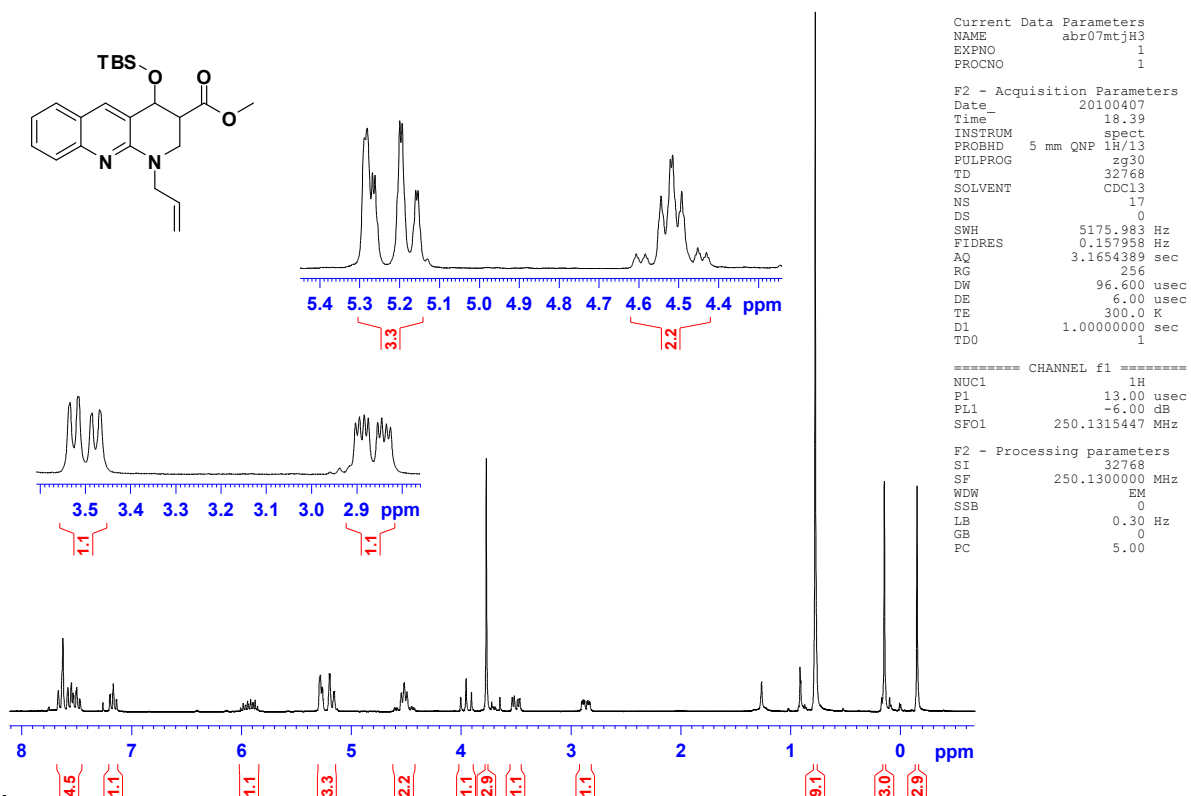
Ácido(±)-*syn*-4-[4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-3-(metoxicarbonil)-3,4-diidrobenzo[b][1,8]naftiridin-1(2H)-il]butanóico (**57**): 61%, óleo viscoso alaranjado. *IV* (*Filme*, $\nu_{\text{máx}}$): 3401, 2958, 2929, 2856, 1739, 1620, 1246, 835 cm^{-1} ; *RMN de ^1H* (CDCl_3 , 250Mz), δ ppm: -0,11 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 2,00- 2,13 (m, 2H), 2,34- 2,42 (m, 2H), 2,89 (ddd, $J = 2,32\text{Hz}$ e $4,74\text{Hz}$ and $11,9\text{Hz}$, 1H), 3,57 (dd, $J = 13,4$ e $5,63$, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,81- 4,06 (m, 3H), 5,27 (d, $J = 1,9\text{Hz}$, 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,87 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H); *RMN de ^{13}C* (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: -4,9; -3,9; 17,9; 23,5; 25,4; 25,6; 32,6; 43,6; 43,7; 48,2; 52,1; 68,2; 121,1; 122,0; 123,2; 127,4; 131,1; 137,7; 145,3; 153,1; 170,1; 175,5. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 459,2315. Encontrado: 459,2393.

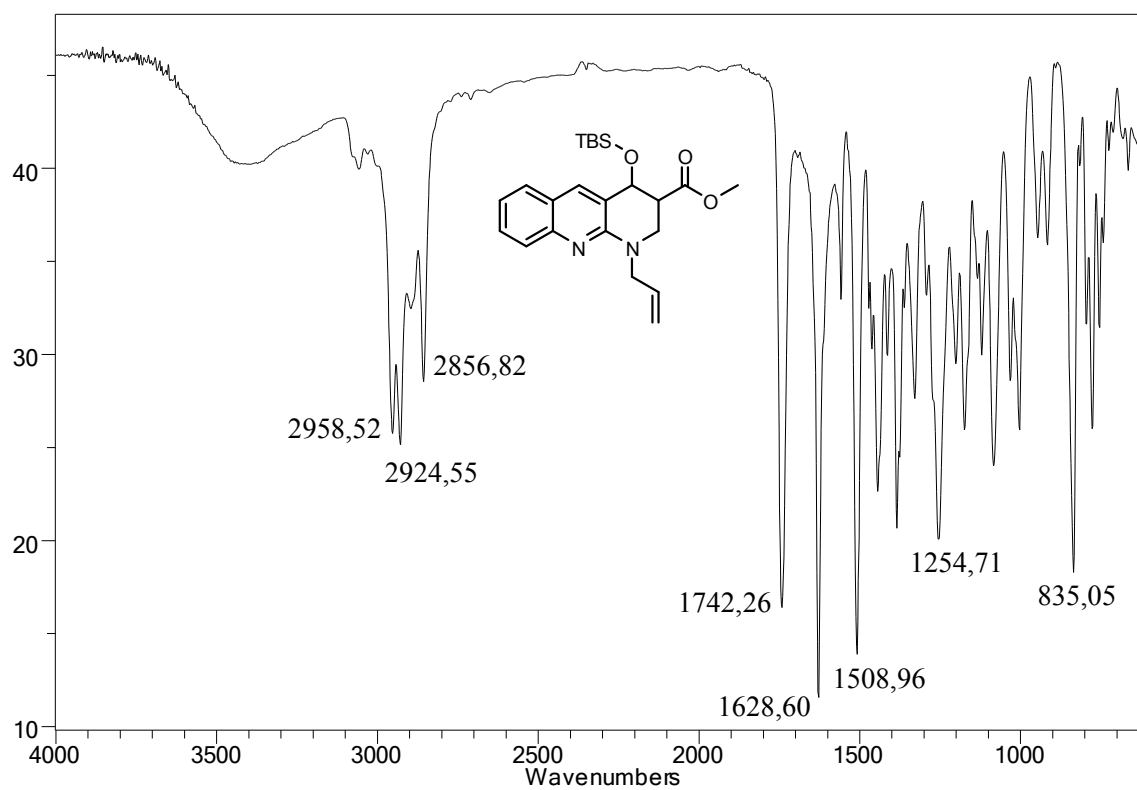
4-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-fenetil-1,2,3,4-tetraidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carboxilato de metila (**58**): 48%, óleo amarelo viscoso. *RMN de ^1H* (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,13 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,75 (s, 9H), 2,87 (ddd, $J = 2,0\text{Hz}$ e $4,9\text{Hz}$ e $12,3\text{Hz}$, 1H), 3,47 (dd, $J = 12,0$ e $4,9$, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,95 (t, $J = 12,2\text{Hz}$, 1H), 5,02-5,36 (m, 3H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,47-7,70 (m, 4H); *RMN de ^{13}C* (CDCl_3 , 125MHz), δ ppm: -4,3; -4,1; 17,9; 25,7; 32,5; 45,7; 51,3; 55,2; 68,5; 113,9; 118,1; 118,7; 122,1; 122,8; 126,4; 127,5; 29,8; 129,9; 131,9; 136,2; 148,4; 151,7; 158,1.

(±)-*syn*-4-(*tert*-Butil-dimetilsililoxi)-1-(2-(4-metoxi)fenetil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carboxilato de metila (**59**): 66%, óleo amarelo viscoso. *IV* (*Filme*, $\nu_{\text{máx}}$): 2949, 2929, 2851, 2608, 1740, 1628, 1511, 1248, 835 cm^{-1} ; *RMN de ^1H* (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,16 (s, 3H), 0,13 (s, 3H), 0,76 (s, 9H), 2,79 (ddd, $J = 2,2\text{Hz}$ e $4,7\text{Hz}$ and $12,2\text{Hz}$, 1H), 2,98 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 3,41 (dd, $J = 4,8\text{Hz}$ e 12Hz , 1H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,81- 3,91 (m, 1H), 3,98 (t, $J = 12,1\text{Hz}$, 1H), 4,06-4,23 (m, 1H), 5,26 (d, $J = 1,81\text{Hz}$, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H). 7,17-7,22 (m, 3H), 7,49-7,72 (m, 4H); *RMN de ^{13}C* (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: -4,8; -3,8; 17,9; 25,5; 32,2; 43,6; 43,9; 51,1; 51,9; 55,2; 68,9; 113,8; 120,4; 121,5; 122,4; 126,2; 127,3; 129,9; 130,0; 132,0; 135,9; 148,7; 152,9; 157,9; 171,1. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 507,2679. Encontrado: 507,2609.

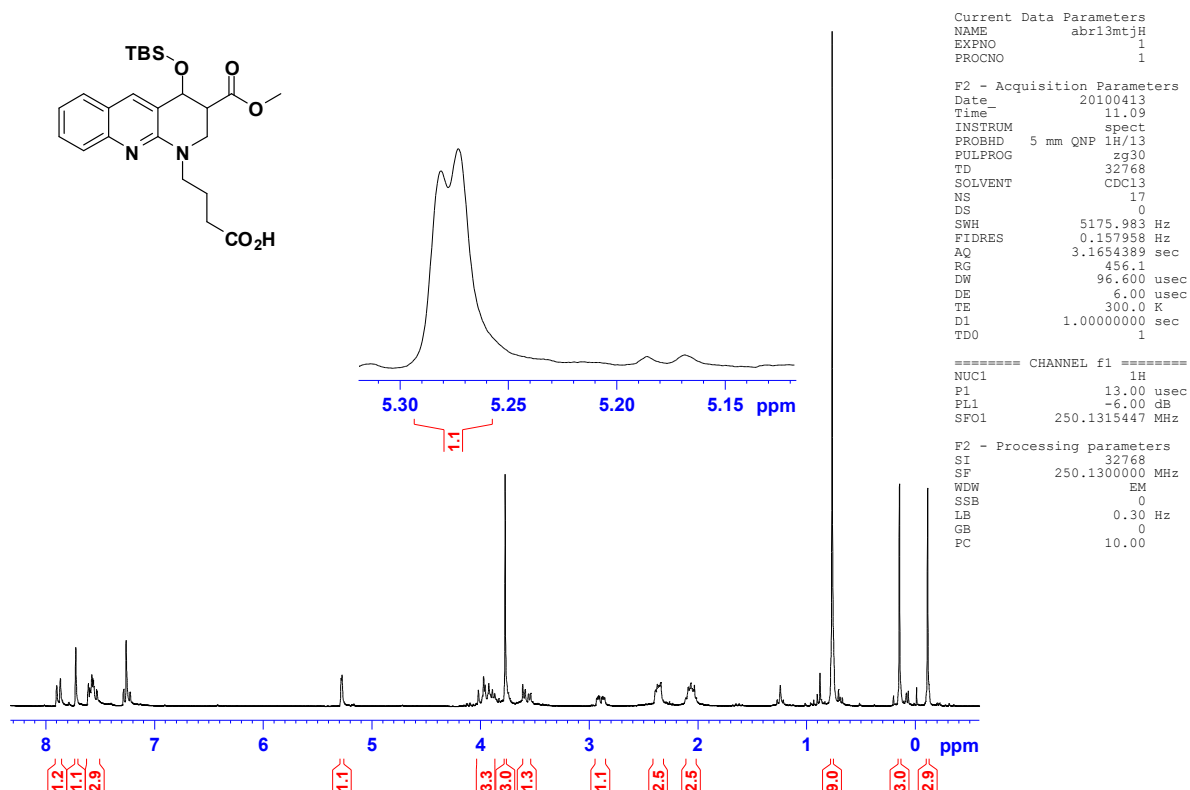
(±)-*syn*-4-(*tert*-Butil-dimetilsililoxi)-1-(2-ethylindol)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carboxilato de metila (**60**): 63%, óleo viscoso levemente amarelado. *IV* (*Filme*, $\nu_{\text{máx}}$): 3423,96, 2923, 1733, 1437, 748 cm^{-1} ; *RMN de ^1H* (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,12 (s, 3H), 0,17 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 2,82 (ddd, J = 2,2Hz e 4,8Hz e 12,2Hz, 1H), 3,21 (t, J = 7,7Hz, 2H), 3,53 (dd, J = 12,0 e 4,5Hz), 3,78 (s, 3H), 3,93- 4,38 (m, 3H), 5,30 (d, J = 2,0Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,1Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 3H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,97-8,00 (m, 1H), 8,06 (br, 1H); *RMN de ^{13}C* (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: -4,9; -3,9; 17,9; 22,6; 25,5; 43,3; 43,9; 49,7; 51,8; 68,9; 110,9; 113,9; 119,3; 119,4; 120,5; 121,5; 121,7; 122,0; 122,4; 126,0; 127,3; 127,7; 129,6; 135,9; 136,2; 148,8; 152,9; 171,1. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 516,2682. Encontrado: 516,2687.

(±)-*syn*-4-(*tert*-Butil-dimetilsililoxi)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carboxilato de metila (**61**): 79%, óleo viscoso incolor. *IV* (*Filme*, $\nu_{\text{máx}}$): 3442, 2953, 2856, 1736, 1637, 1251, 1183, 924, 834 cm^{-1} ; *RMN de ^1H* (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0,09 (s, 3H), 0,14 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 2,80 (ddd, J = 2,4Hz e 4,9Hz e 11,7Hz, 1H), 3,63- 3,73 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,90 (t, J = 12,5Hz, 1H), 5,26 (d, J = 2Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,47-7,70 (m, 4H); *RMN de ^{13}C* (CDCl_3 , 62,5Mz), δ ppm: -4,9; -3,9; 17,9; 23,5; 25,4; 36,7; 43,7; 51,9; 67,5; 120,8; 121,3; 122,9; 127,8; 131,2; 138,0; 143,3; 153,3; 170,3. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 373,1947. Encontrado: 373,1958.

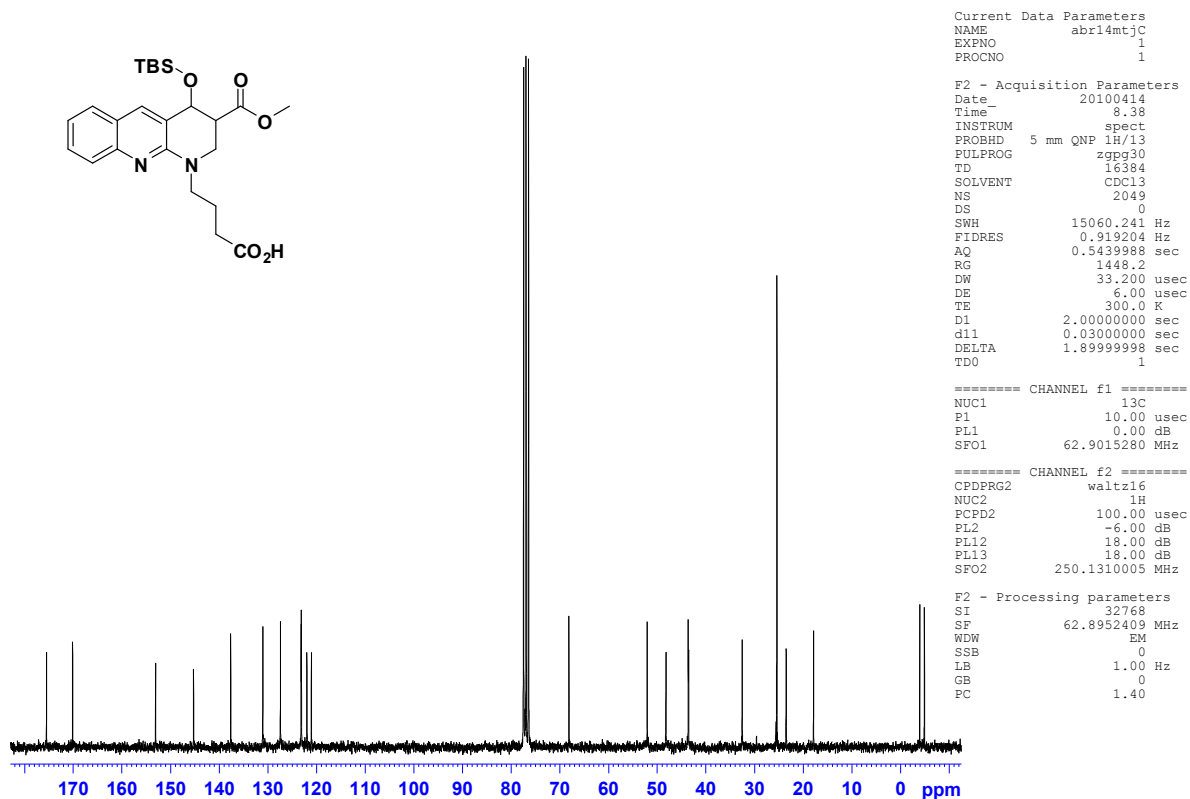




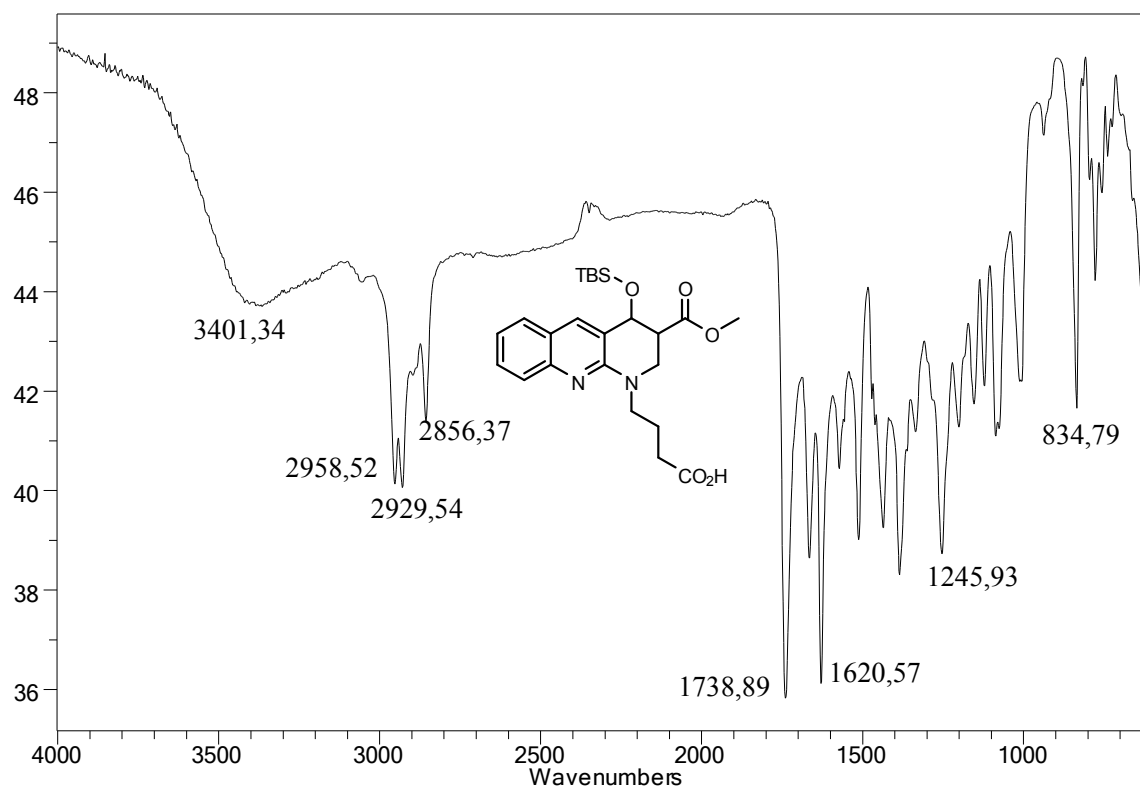
Espectro na região do IV (Filme) da naftiridina **56**.



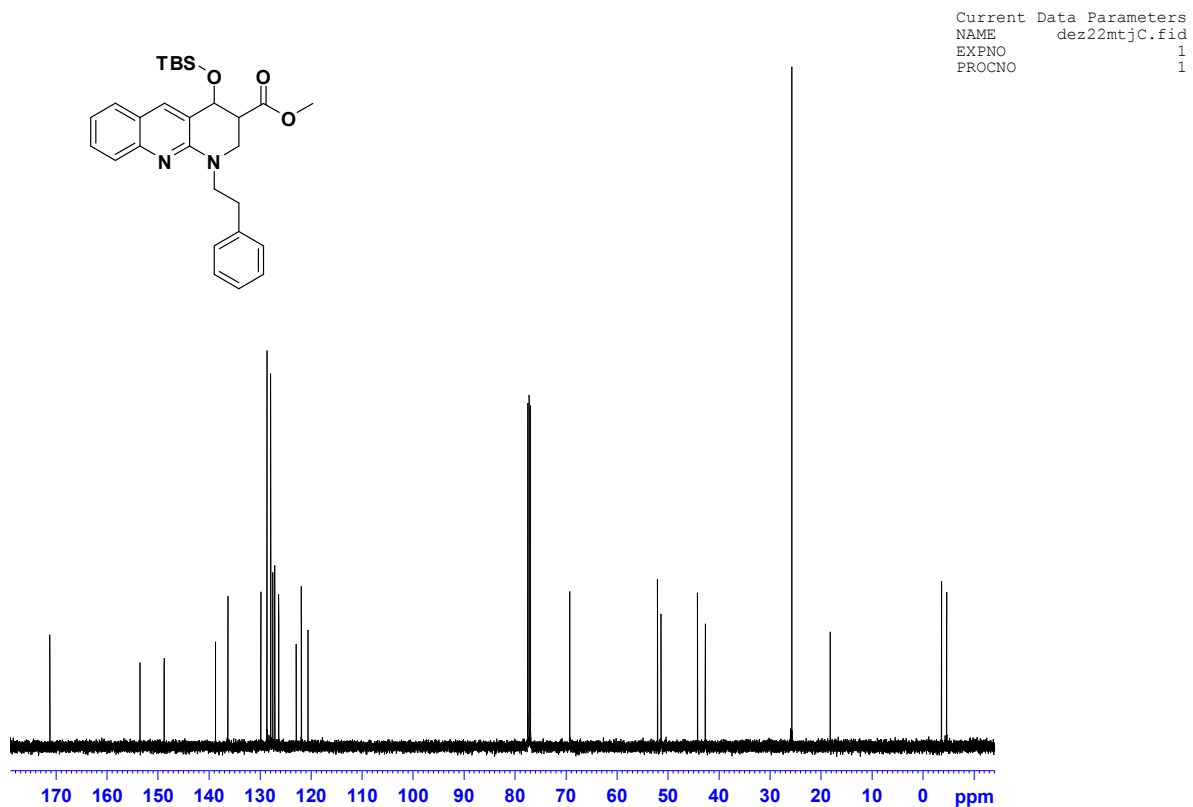
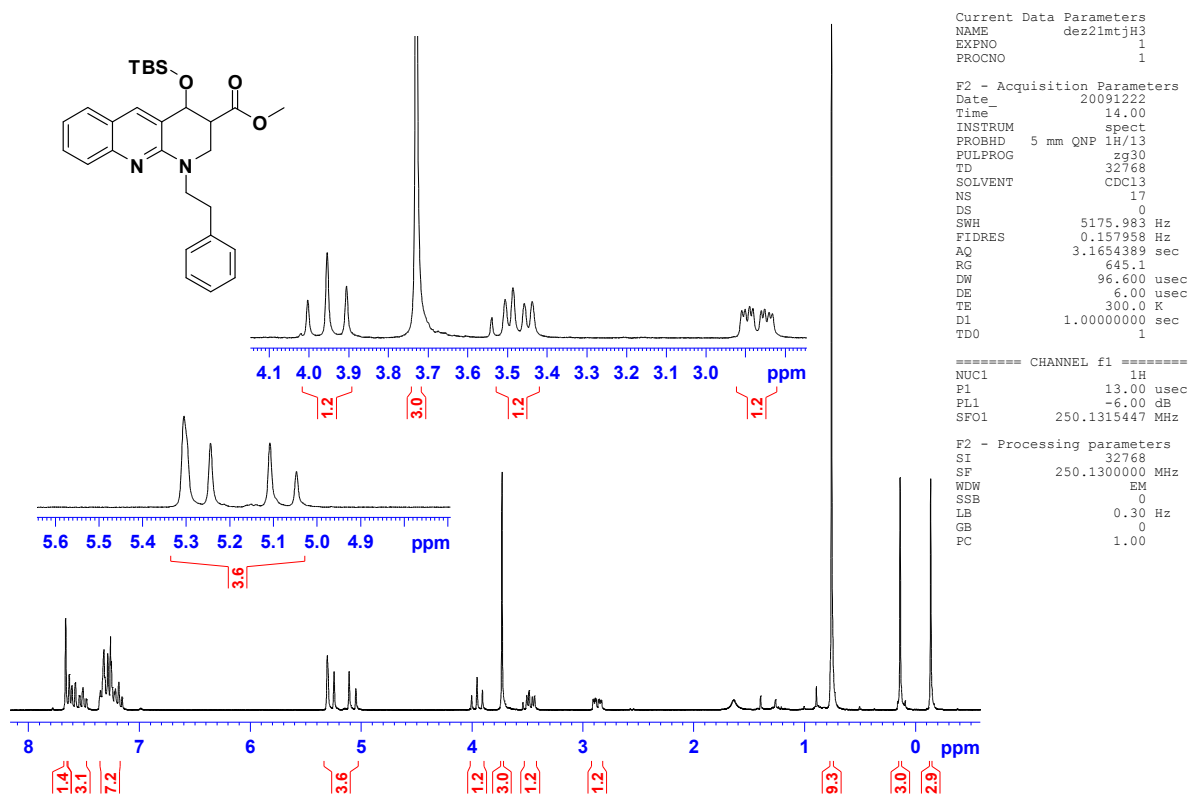
Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 250MHz) da nafitridina **57**.

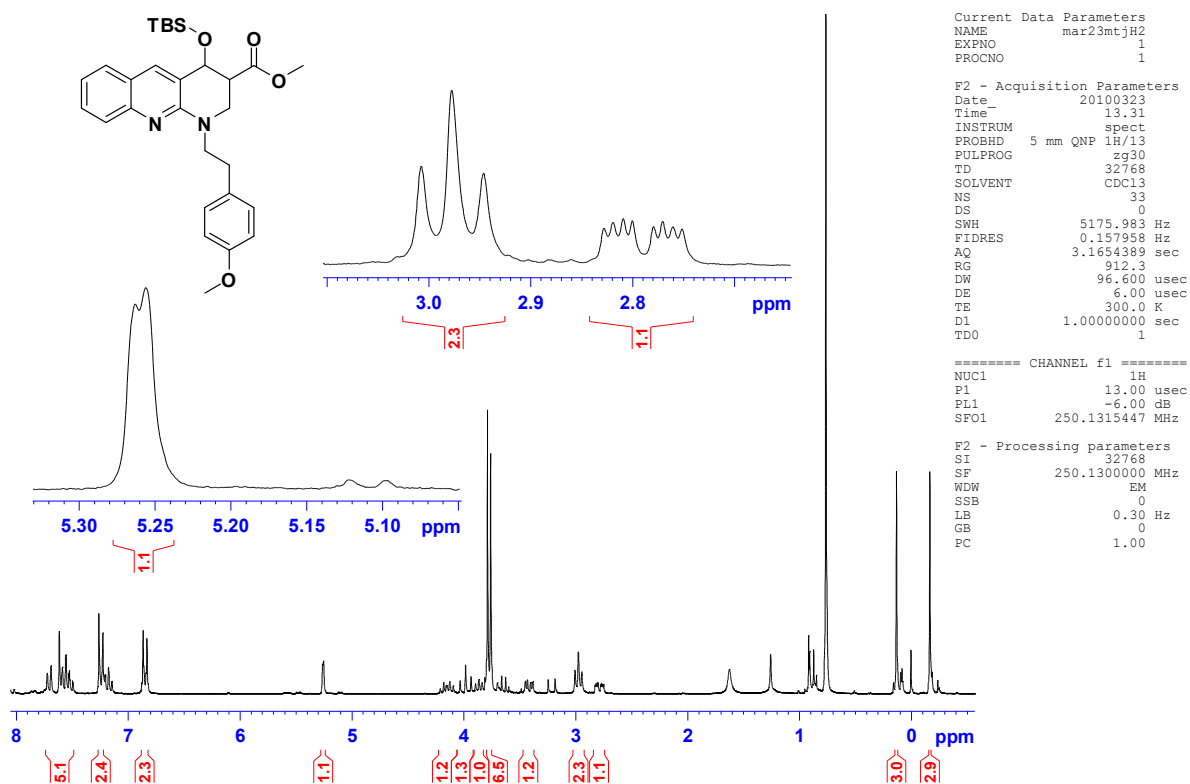


Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 62,5MHz) da nafitridina **57**.

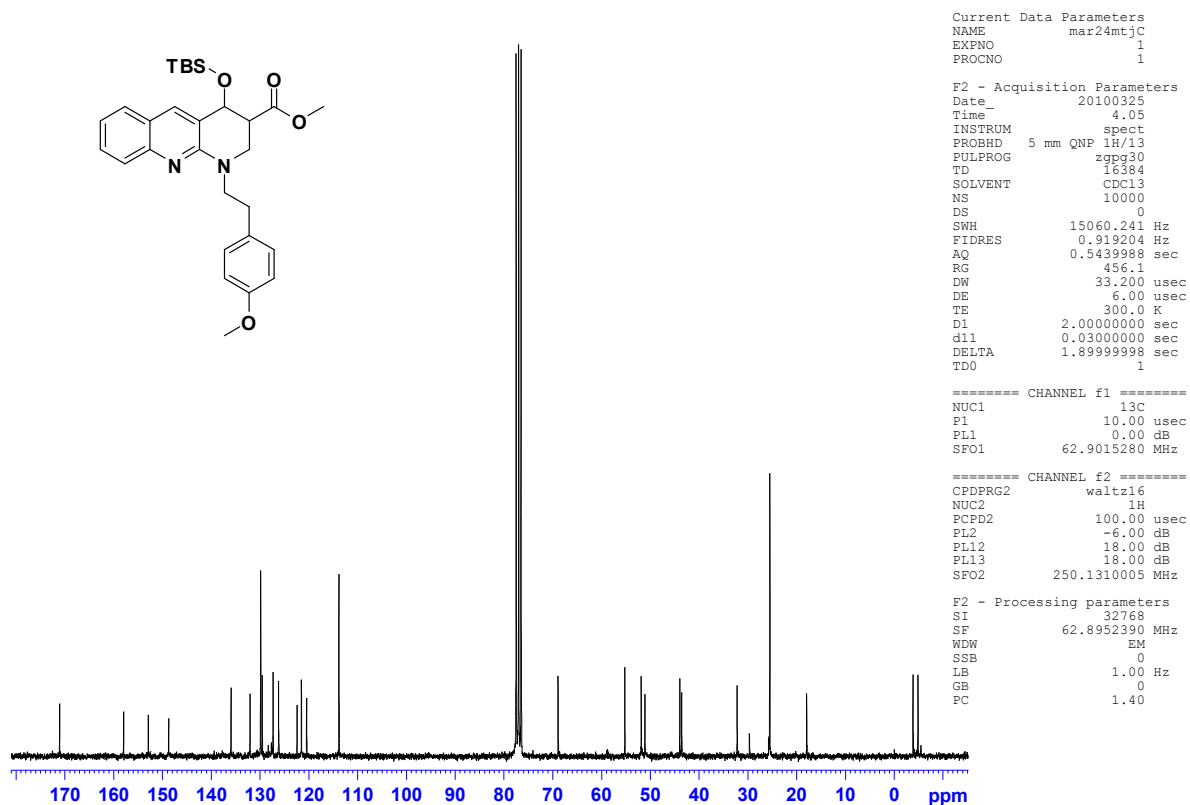


Espectro na região do IV (Filme) da naftiridina **57**.

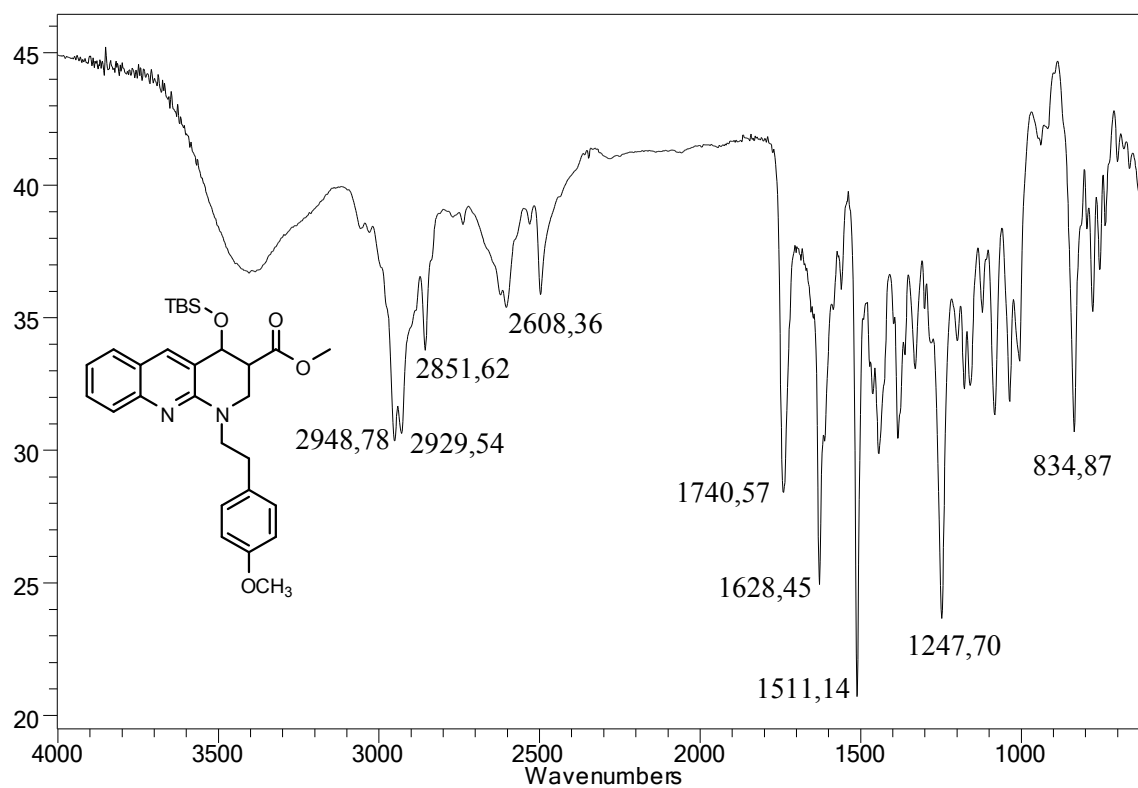




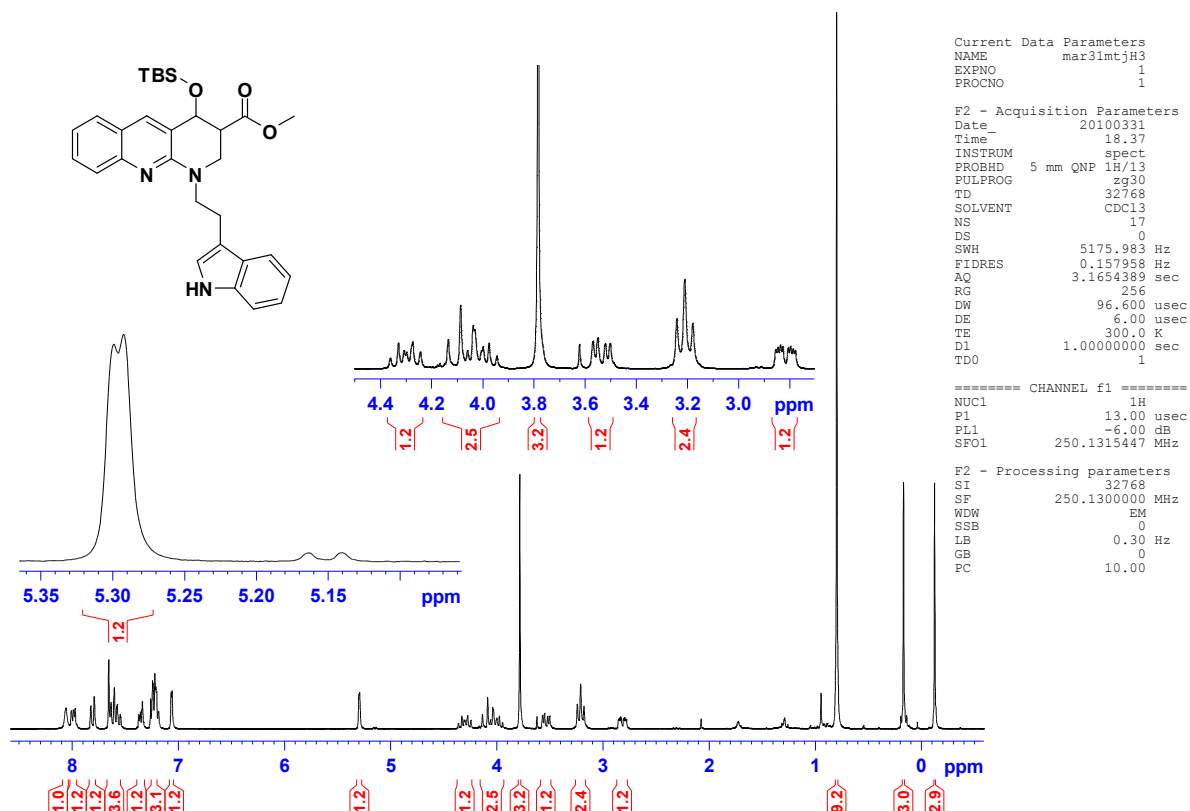
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) da naftiridina **59**.



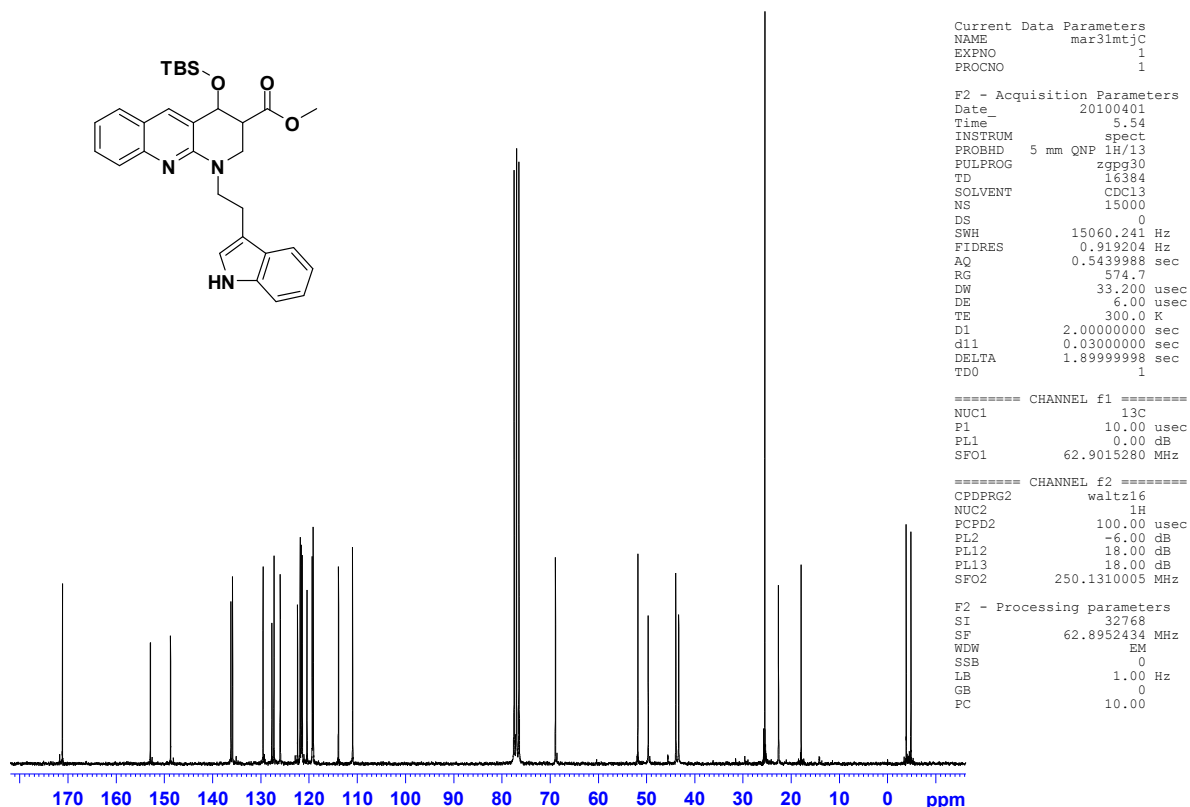
Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) da naftiridina **59**.



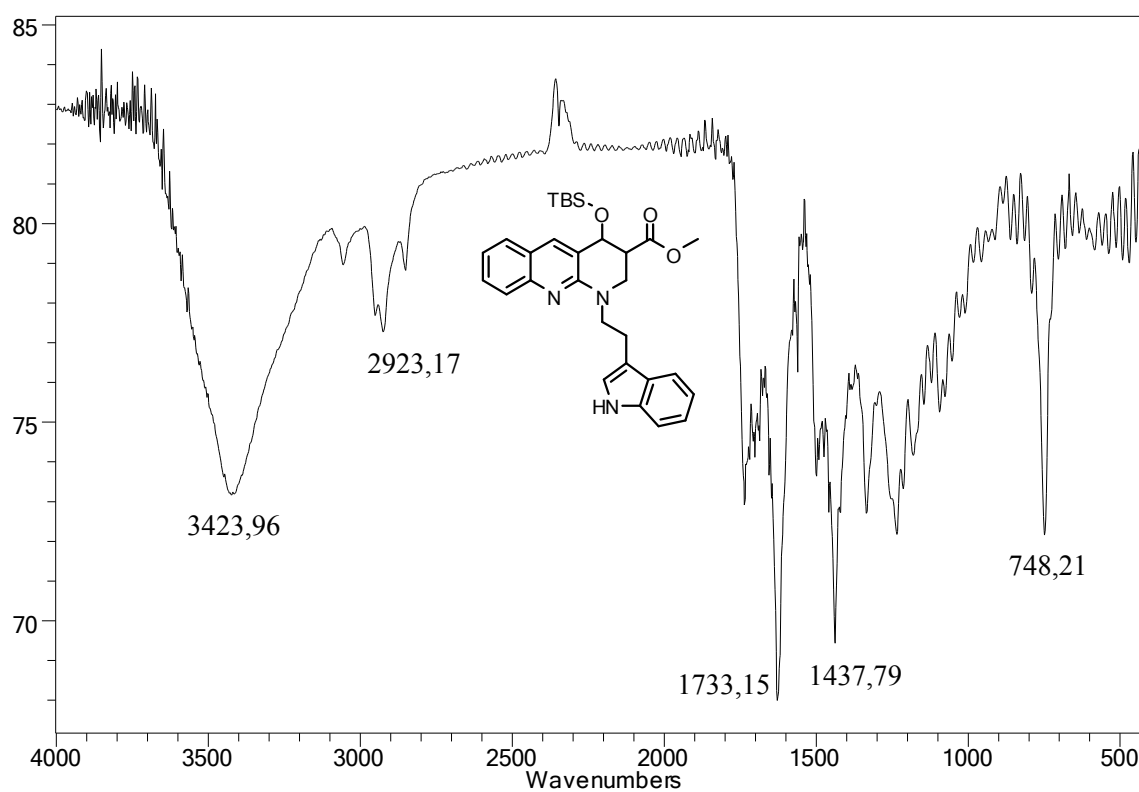
Espectro na região do IV (Filme) da naftiridina **59**.



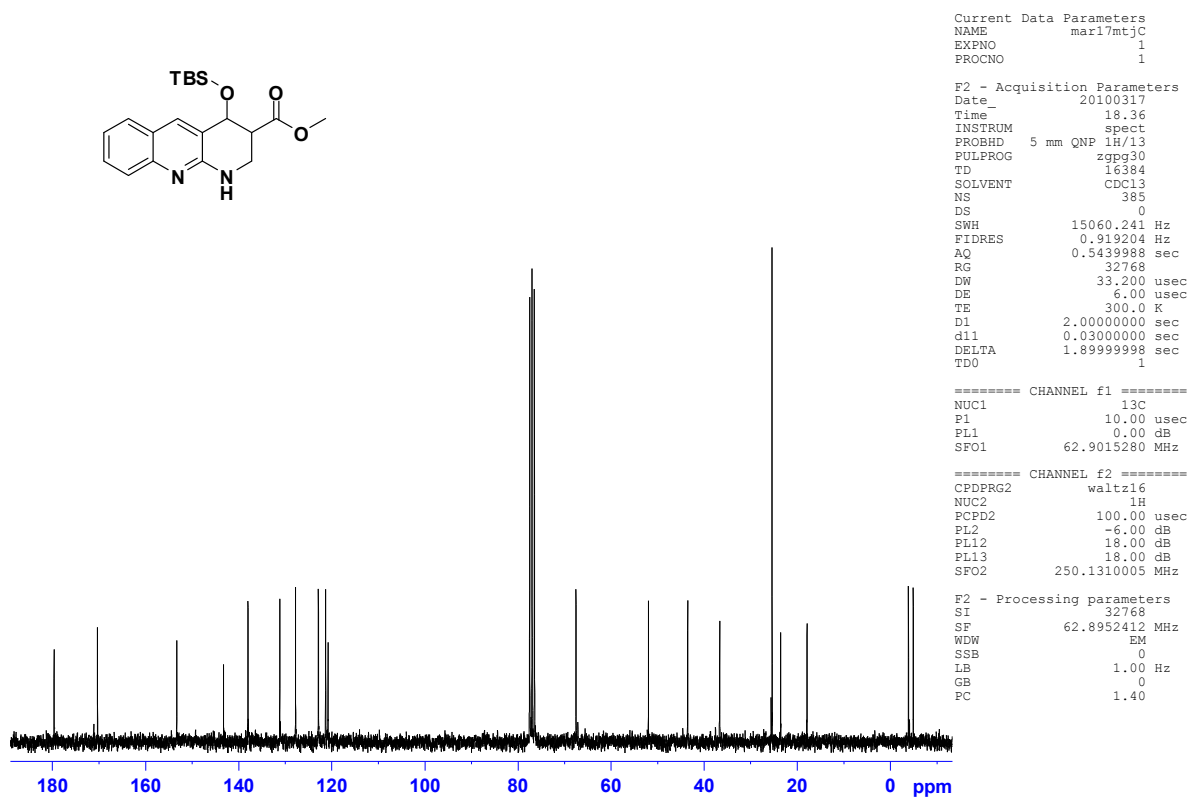
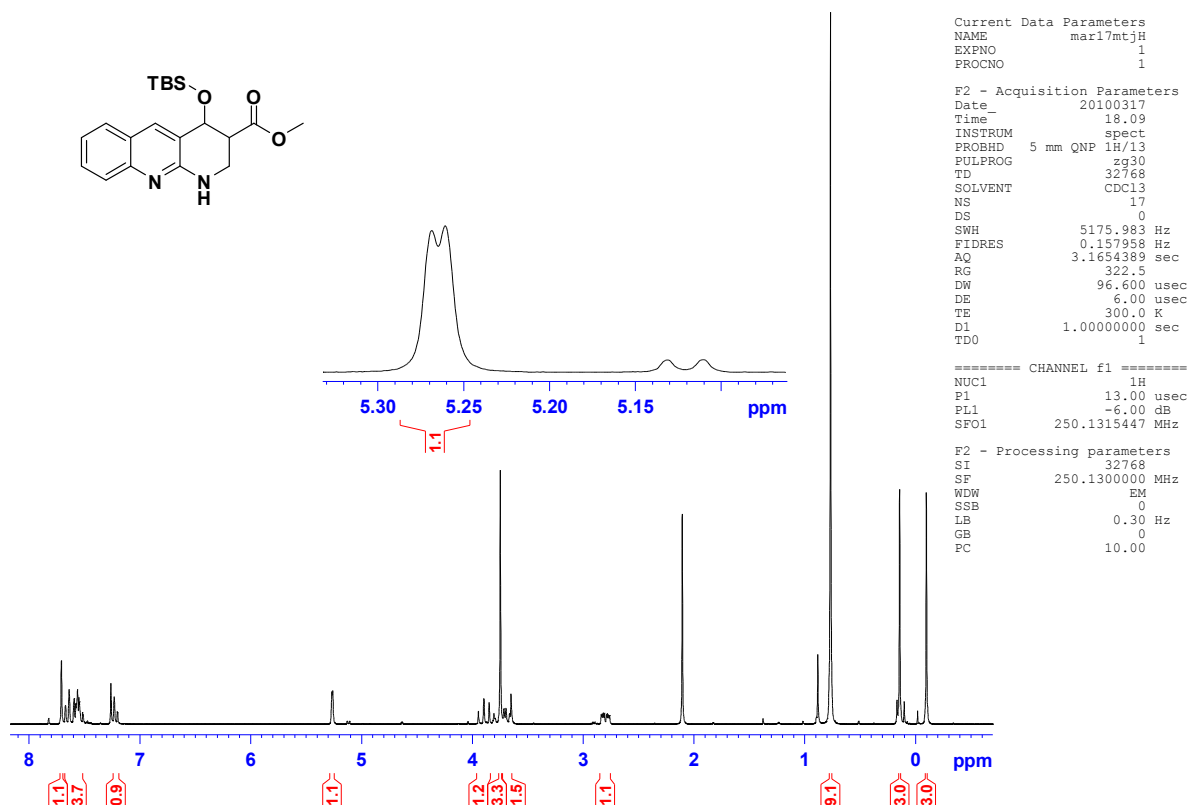
Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) da naftiridina **60**.

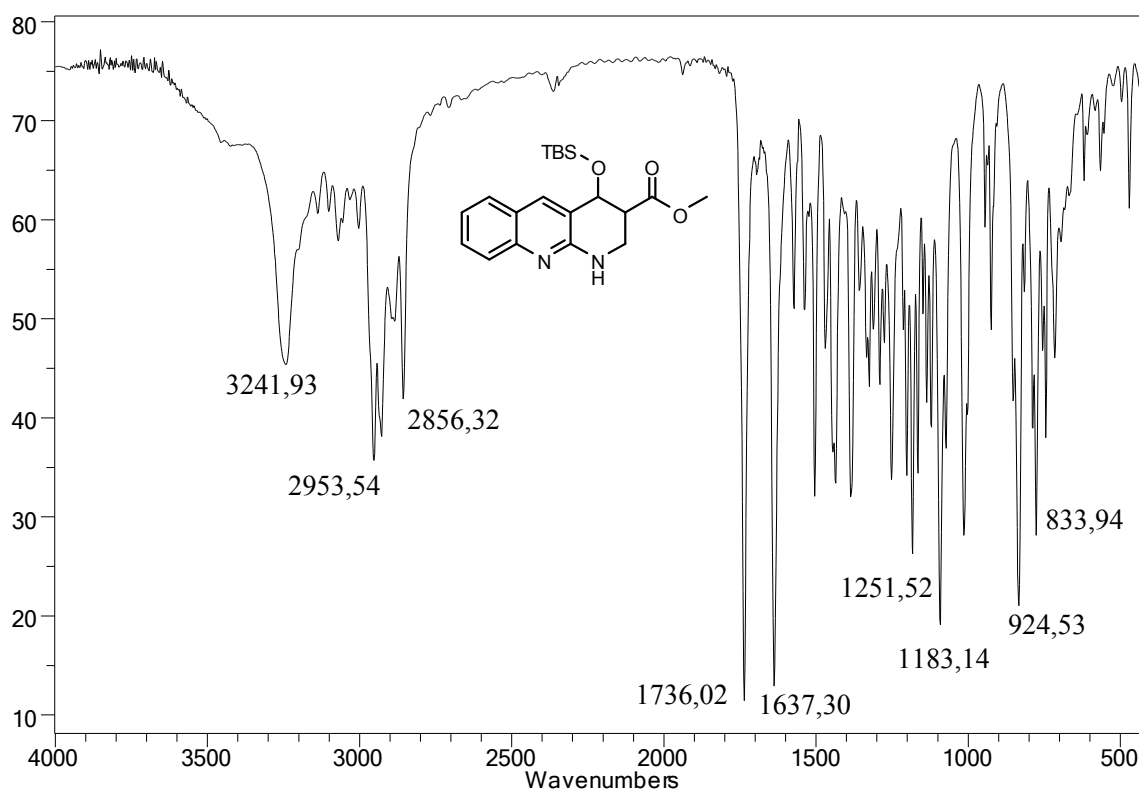


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) da naftiridina **60**.



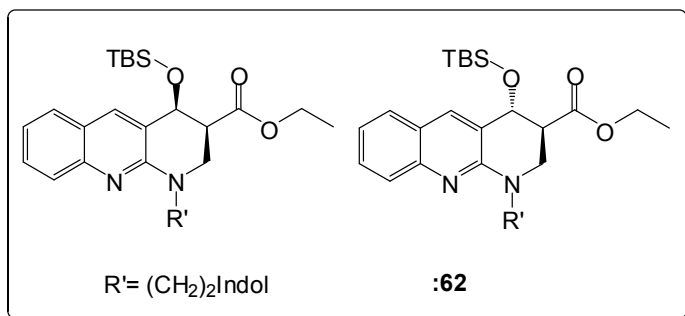
Espectro na região do IV (Filme) da naftiridina **60**.





Espectro na região do IV (Filme) da naftiridina **61**.

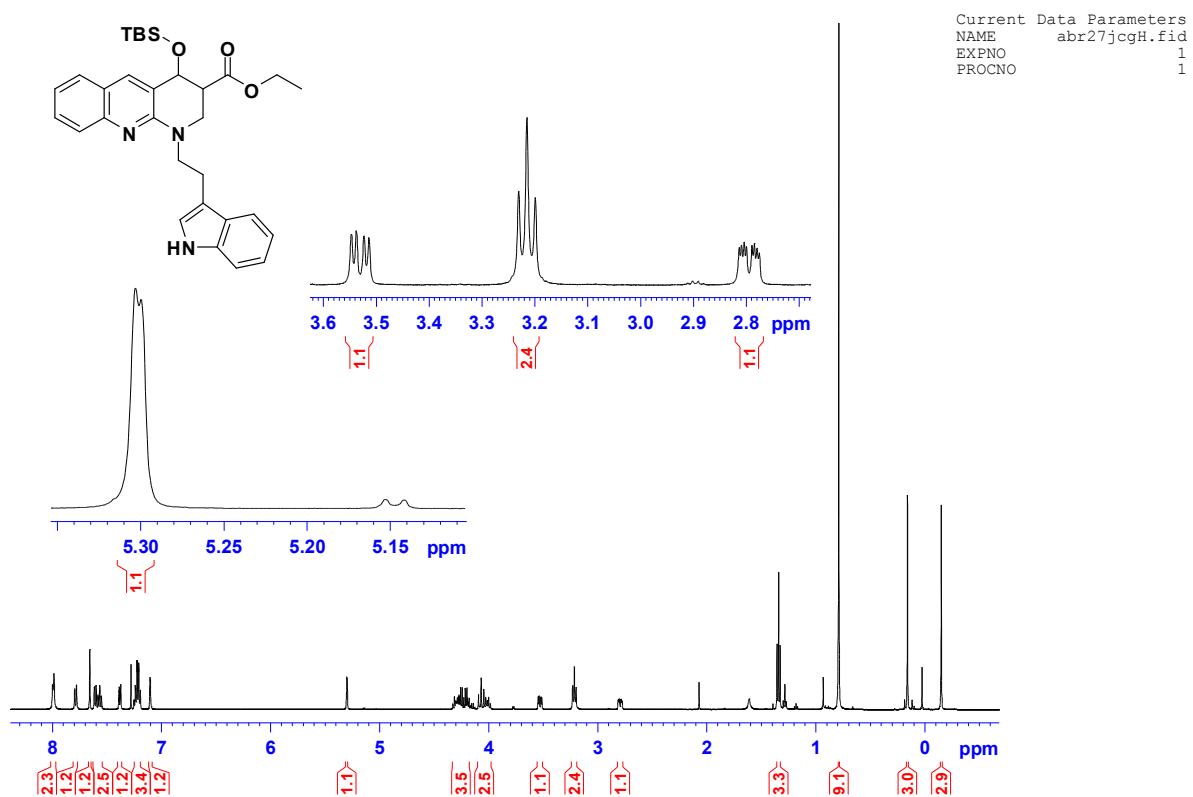
5.3.4 Preparação da tetraidro-1,8-Naftiridina-3,4-substituída (**62**)



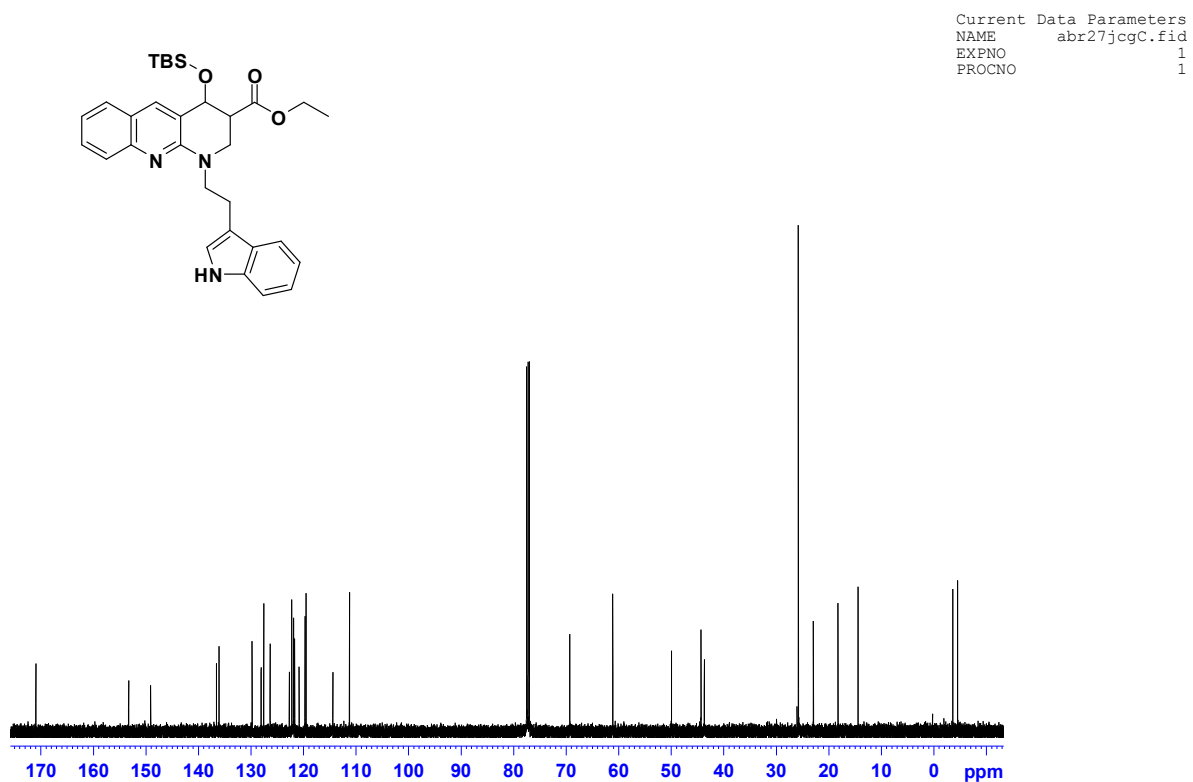
A uma solução do aduto de MBH sililado (**53**), (0,15mmol) em metanol (1mL) foi adicionado trietilamina (0,74 mmol, 5 equivalentes) e amina (amina com subastituente **62**) (0,15mmol, 1,05

equivalentes). A reação foi mantida sob refluxo por 24 horas. Após o término, o metanol foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila (10mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (10mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (elução hexano: acetato de etila 80: 20), para fornecer a naftiridina **62** em rendimento moderado.

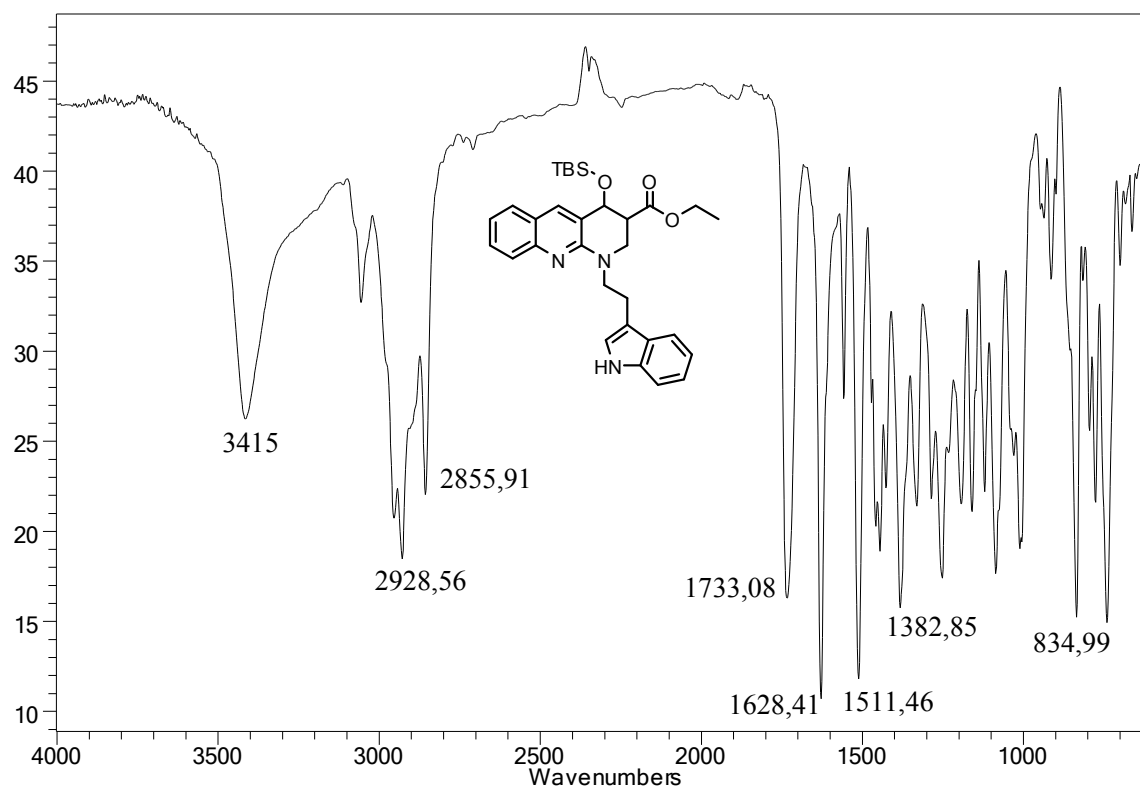
(±)-*syn*-4-(*tert*-Butil-dimetilsililoxil)-1-(etilindolil)-1,2,3,4-tetraidroquinolina-3-carboxilato de etila (**62**): 54%, óleo viscoso incolor. IV (*Filme*, $\nu_{\text{máx}}$): 3415, 2928, 2856, 1733, 1628, 1511, 1382, 835; RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz), δ ppm: -0,15 (s, 3H), 0,16 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,34 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H), 2,79 (ddd, $J = 2,2$ e 4,7 e 12,1Hz, 1H), 3,21 (t, $J = 7,7\text{Hz}$, 2H), 3,53 (dd, $J = 4,6$ e 11,7, 1H), 3,97- 4,34 (m, 5H), 5,30 (d, $J = 1,7\text{Hz}$, 1H), 7,10 (d, $J = 1,6\text{Hz}$, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,78 (d, $J = 6,7\text{Hz}$, 1H), 7,98 (m, 2H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz), δ ppm: -45; -3,6; 14,4; 18,2; 22,9; 25,0; 79,0; 43,7, 44,3; 49,9; 61,1; 69,3; 111,2; 114,4; 119,5; 119,7; 120,9; 121,7; 121,9; 122,2; 122,7; 126,3; 127,6; 128,1; 129,8; 136,1; 136,6; 149,1; 153,3; 170,9. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 530,2839. Encontrado: 530,2780.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) da naftiridina **62**.

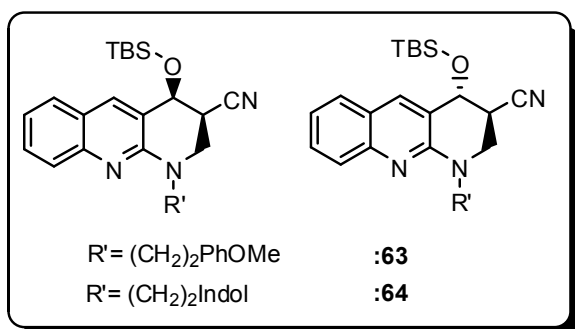


Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125MHz) da naftiridina **62**.



Espectro na região do IV (filme) da naftiridina **62**.

5.3.5 Preparação das ciano tetraidro-18-naftiridinas-3,4-substituídas (**63-64**)



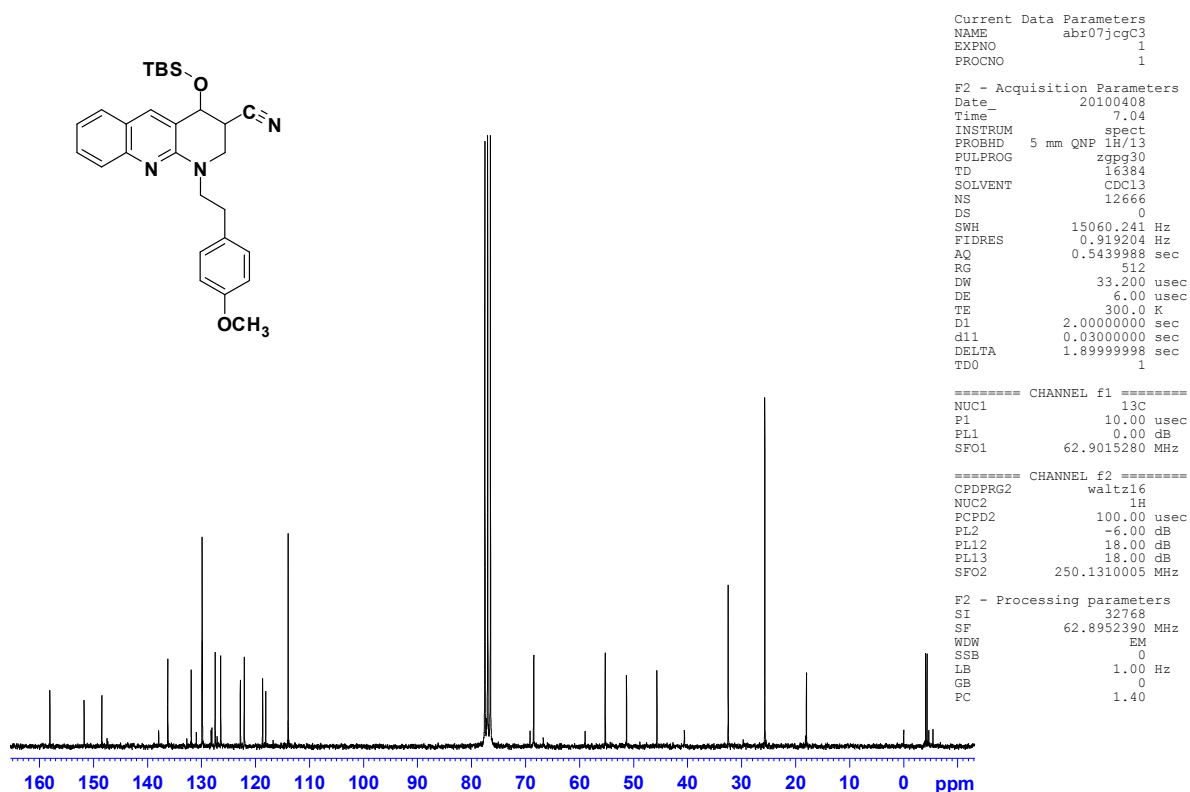
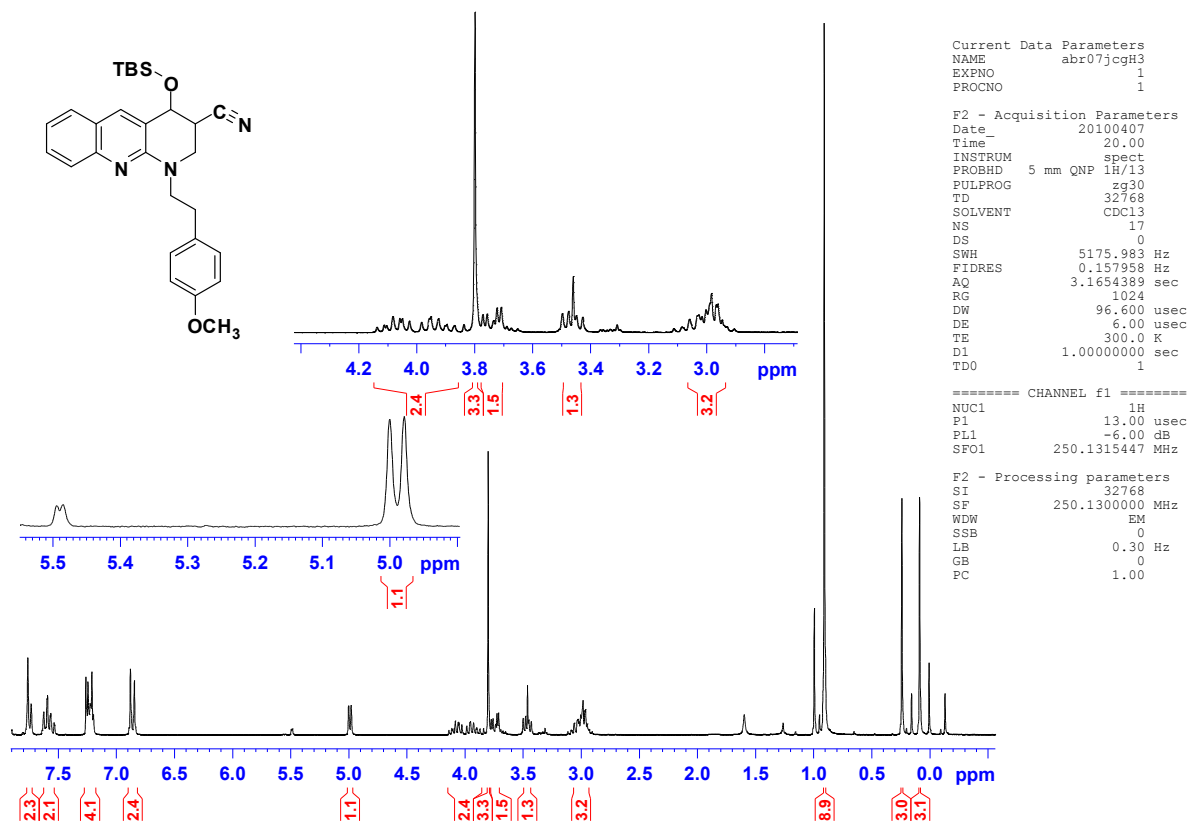
A uma solução do aduto de MBH siliado (**54**, 0,15mmol) em metanol (1mL) foi adicionado trietilamina (0,74mmol, 5 equivalentes) e amina ($H_2N(CH_2)_2PhOMe$ ou $H_2N(CH_2)_2Indol$) (0,15mmol, 1,05 equivalente). A reação foi mantida sob refluxo por 24 horas. Após o término, o

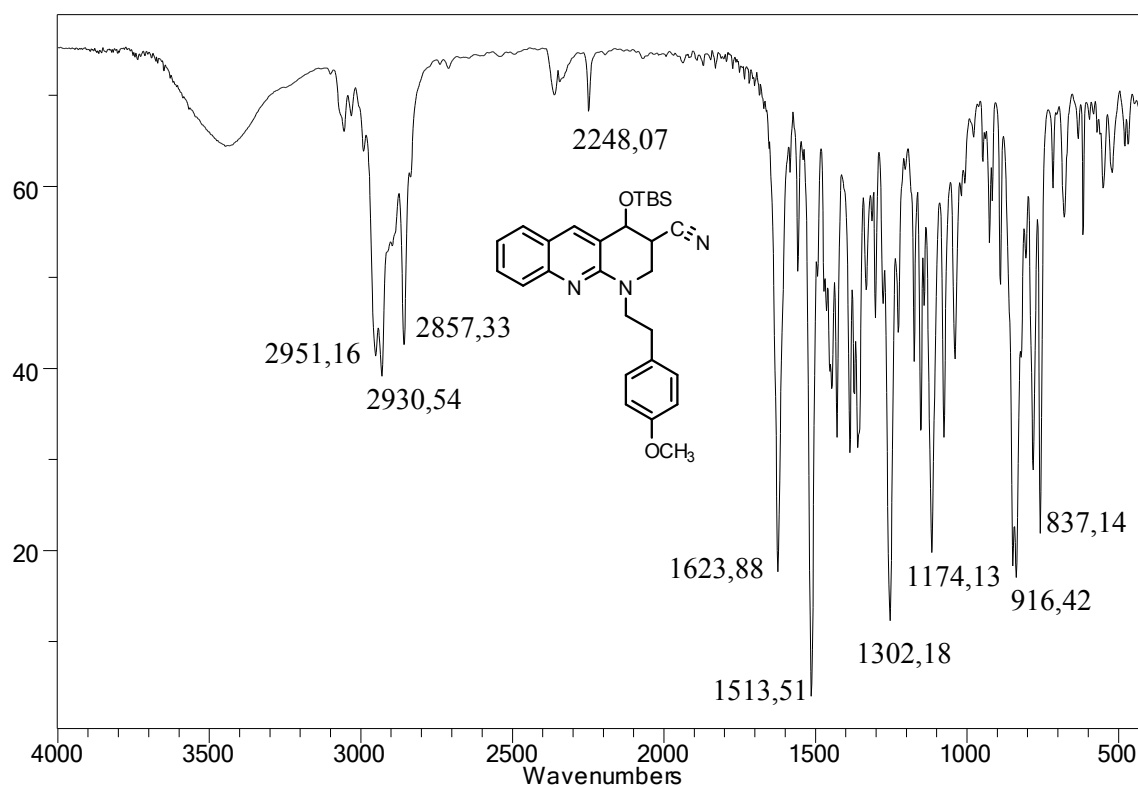
metanol foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com acetato de etila (10mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio (3x 10mL), seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (elução hexano: acetato de etila 80 : 20), para fornecer as naftiridinas **63-64** em rendimentos moderados.

(±)-*anti*-4-(*tert*-Butil-dimetilsililoxi)-1-(4-metoxi-fenetil)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrila (**63**): 33%, óleo viscoso incolor. *IV* (*Filme*, ν_{max}): 2951, 2930, 2857, 2248, 1624, 1513, 1302, 1174, 916, 837 cm^{-1} ; *RMN de 1H* ($CDCl_3$, 250MHz), δ ppm: 0,08 (s, 3H), 0,24 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 2,89 – 3,12 (m, 3H), 3,42 – 3,51 (m, 1H), 3,70 – 3,78 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,83 – 4,14 (m, 2H), 4,99 (d, $J = 5,4Hz$, 1H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 3H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 2H); *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$, 62,5MHz), δ ppm: -4,3; -4,1; 17,9; 25,7; 32,5; 45,7; 51,3; 55,2; 68,5; 113,9; 118,1; 118,7; 122,1; 122,8; 126,4; 127,5; 129,8; 129,9; 131,9; 136,2; 148,4; 151,7; 158,1. EMAR (ESI TOF) Calcd para $C_{28}H_{36}N_3O_2Si$ $[M+H^+]$: 474,2577. Encontrado: 474,2538.

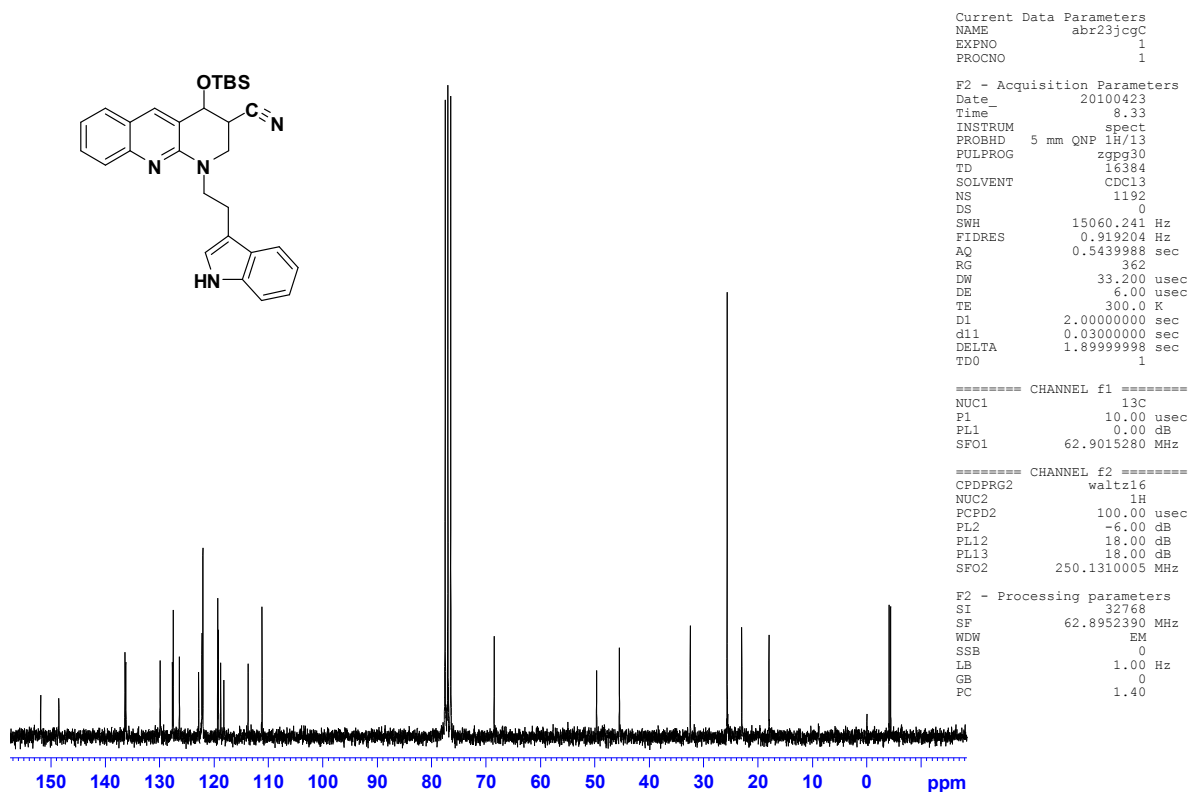
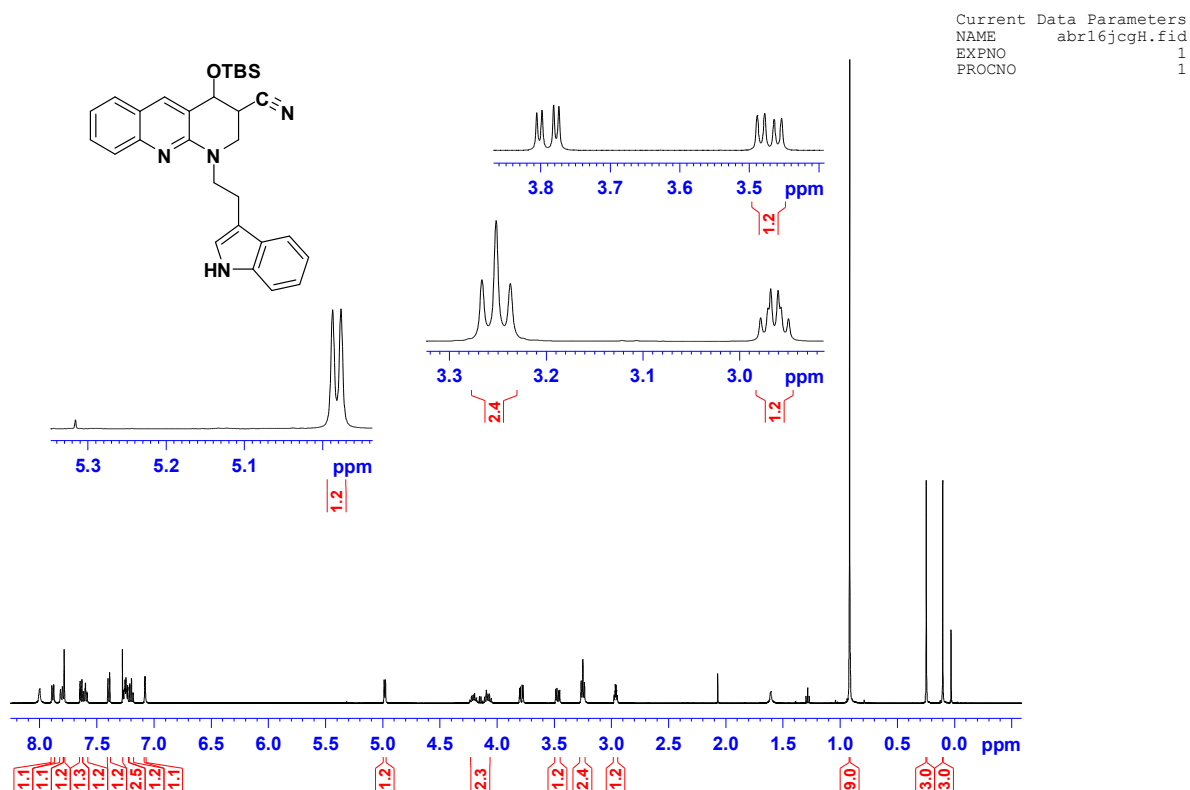
(±)-*anti*-4-(*tert*-Butil-dimetilsililoxi)-1-(etilindol)-1,2,3,4-tetraidrobenzo[b][1,8]naftiridina-3-carbonitrila (**64**): 26%, óleo viscoso incolor. *IV* (*Filme*, ν_{max}): 3416, 2953, 2929,

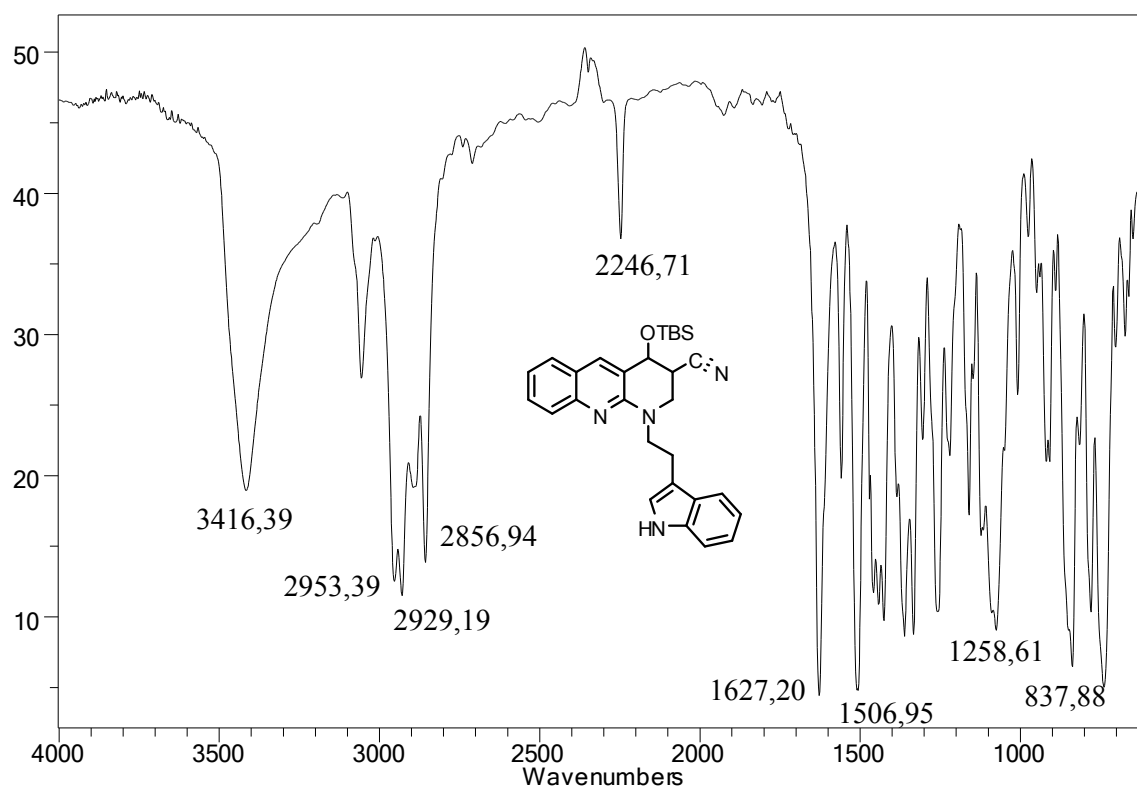
2856, 2247, 1627, 1507, 1259, 838 cm^{-1} ; *RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz), δ ppm:* 0,10 (s, 3H), 0,24 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,61 (s, 1H), 2,10 (s, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,20 (t, J = 7,3Hz, 2H), 3,47 (dd, J = 5,3Hz e 12,1Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 3,7 e 12,1, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,98 (d, J = 5,4Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 4H), 7,64 (d, J = 6,4Hz, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,81 (d, J = 6,4Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,4Hz, 1H), 8,00 (br, 1H); *RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm:* -4,4; -4,1; 17,9; 23,0; 25,7; 32,5; 45,5; 49,7; 68,5; 111,2; 113,7; 118,2; 118,8; 119,3; 119,3; 122,1; 122,3; 122,8; 126,4; 127,5; 127,6; 129,9; 136,3; 136,4; 148,5; 151,9. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 483,2580. Encontrado: 483,2407.





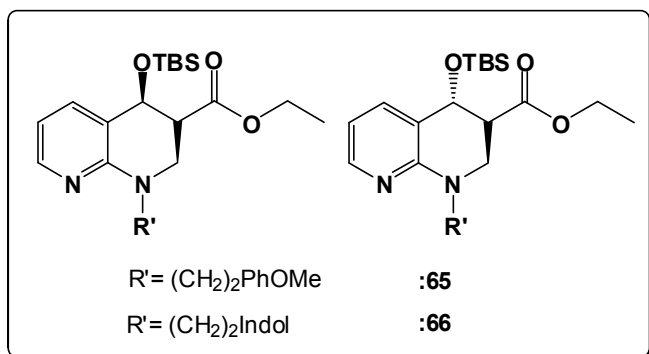
Espectro na região do IV (Filme) da naftiridina **63**.





Espectro na região do IV (Filme) da naftiridina **64**.

5.3.6 Preparação das tetraidro-1,8-Naftiridinas-3,4-substituídas (**65-66**)

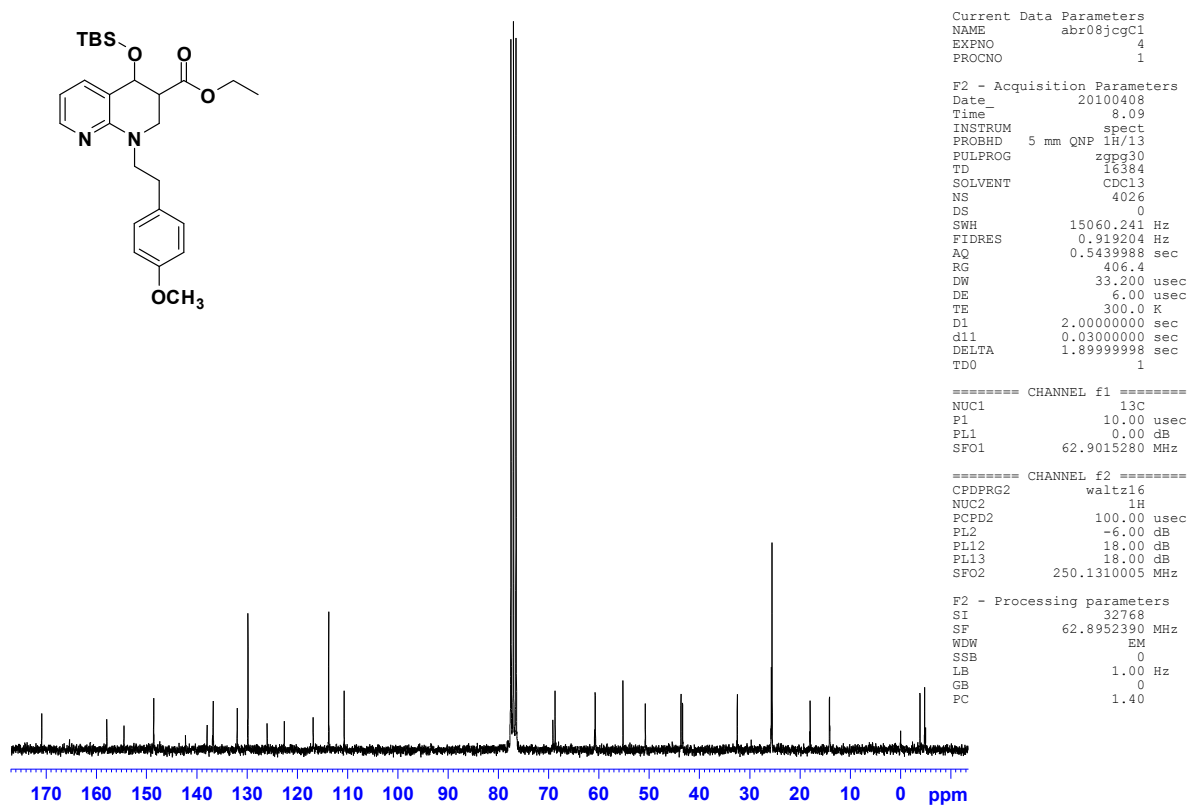
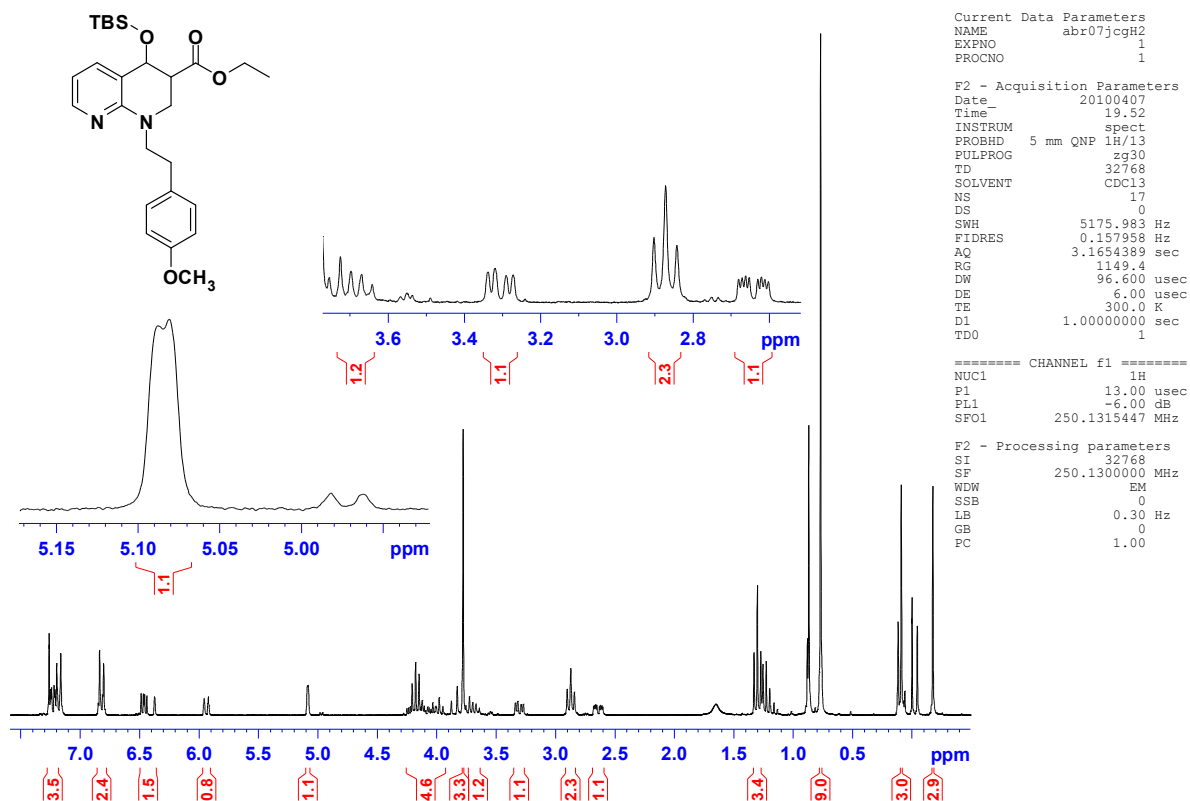


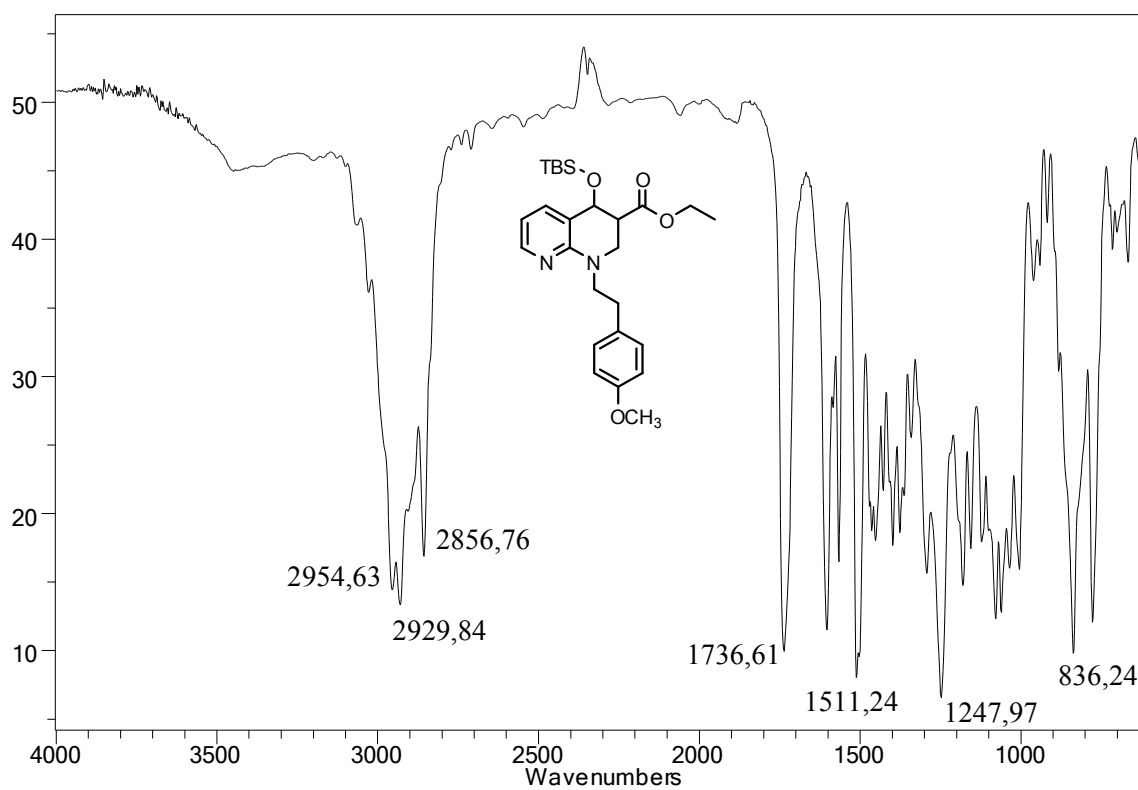
Em um balão de 100 ml contendo o aduto de MBH siliado (**54**) em metanol (1mL), foi adicionado trietilamina (0,74mmol, 5 equivalentes) e amina (amina com os substituintes **45-46**). A reação foi mantida sob refluxo por 24 horas.

Após o término, o metanol foi evaporado sob pressão reduzida e ao resíduo foi adicionado acetato de etila. A extração foi feita com acetato de etila (10mL) e solução saturada de cloreto de sódio 3x 10mL). A fase orgânica foi separada em funil de separação, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em coluna cromatográfica utilizando o sistema de eluição hexano: acetato de etila 80: 20. Os produtos **65-66** foram obtidos com rendimentos moderados.

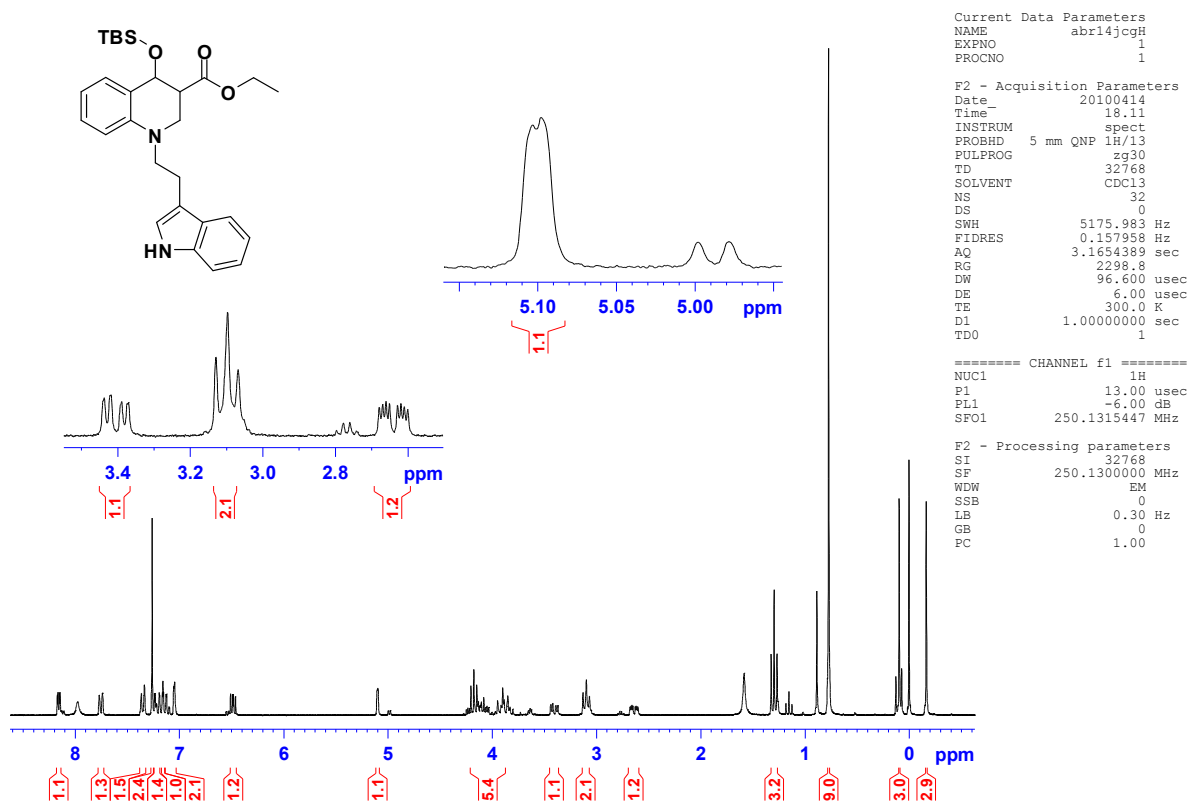
(±)-*syn*-4-(*tert*-Butil-dimetilsililoxi)-1-[(4-metoxi)fenetil]-1,2,3,4-tetraidroquinolina-3-carboxilato de etila (**65**). IV (*Filme*, $\nu_{\text{máx}}$): 2954, 2929, 2857, 1736, 1511, 1248, 836 cm^{-1} ; RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz), δ ppm: -0.17 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 2.64 (ddd, $J = 2,3$ e 4,6 e 12,6), 2.87 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H), 3.31 (dd, $J = 4,6$ and 11,9 Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 6,9$ e 13,9), 3.91- 4.27 (m, 4H), 5.09 (d, $J = 1,7\text{Hz}$, 1H), 5.94 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 1H), 6.43-6.48 (m, 1H), 6.80-6.84 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 3H). RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz), δ ppm: -4,8; -3,9; 14,1; 17,9; 25,6; 32,5; 43,3; 43,7; 50,8; 60,7; 68,7; 110,7; 113,5; 116,9; 122,6; 126,0; 129,8; 131,9; 136,8; 148,6; 157,9; 170,9. EMAR (ESI TOF) Calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 471,2679. Encontrado: 471,2685.

(±)-*syn*-4-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-1-(etilindolil)-1,2,3,4-tetraidroquinolina-3-carboxilato de etila (**66**): 24%, óleo viscoso levemente amarelado. *RMN de 1H* ($CDCl_3$, 250MHz), δ ppm: - 0,16 (s, 3H), 0,09 (s, 3H), 0,77 (s, 9H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,64 (ddd, $J = 2,3$ e 4,6 e 12,6Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 3,40 (dd, $J = 4,7$ Hz e 12Hz, 1H), 3,77 – 4,27 (m, 5H), 5,09 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,46-6,51 (m, 1H), 7,05-7,21 (m, 5H), 7,35 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,97 (br, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H); *RMN de ^{13}C* ($CDCl_3$, 62,5MHz), δ ppm: -4,8; -3,9; 14,1; 17,9; 22,7; 25,8; 43,2; 49,4; 60,7; 68,8; 77,2; 110,8; 114,0; 116,9; 119,2; 121,8; 127,8; 136,2; 136,7; 148,7; 154,6; 170,9.

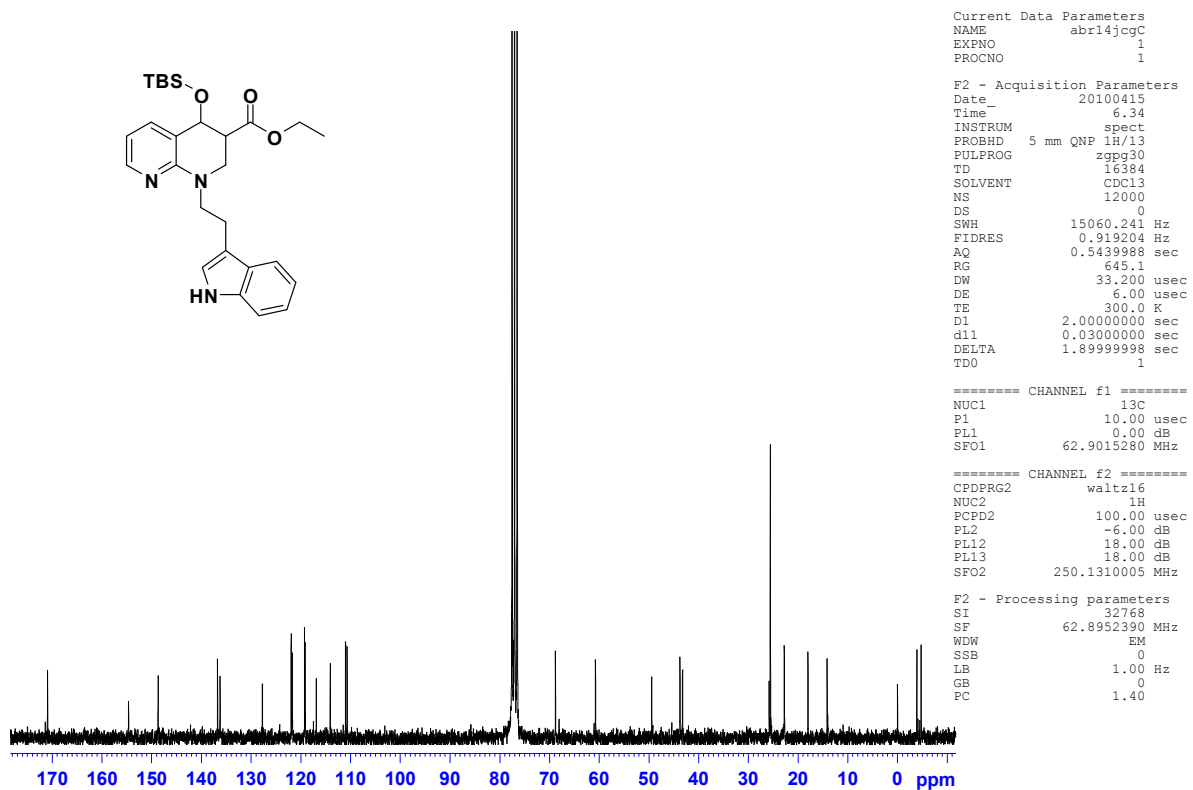




Espectro na região do IV (Filme) da naftiridina **65**.



Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 250MHz) da naftiridina **66**.



Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 62,5MHz) da naftiridina **66**.