



Universidade Estadual de Campinas  
Instituto de Química  
Departamento de Química Orgânica



*Dissertação de mestrado*

***Síntese de análogos da febrifugina***

**Valquirio Graia Correia**

Sob orientação do Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pili

*Campinas, 2011.*

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

C817s           Correia, Valquirio Graia.  
                  Síntese de análogos da febrifugina / Valquirio Graia  
                  Correia. -- Campinas, SP: [s.n], 2011.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

Mestrado - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de  
Química.

1. Febrifugina. 2. Antimaláricos. 3. Malária. 4. Íons N-  
acilimínio. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual  
de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

**Título em inglês:** Synthesis of antimalarial febrifugine analogues

**Palavras-chaves em inglês:** Febrifugine, Antimalarial, Malaria, N-acyliminium ions

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Mestre em Química na área de Química Orgânica

**Banca examinadora:** Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli (orientador), Prof. Dr. Fernando Antônio Santos Coelho (IQ-UNICAMP), Prof. Dr. Marcus Mandolesi Sá (IQ-UFSC)

**Data de defesa:** 29/09/2011



## Show me forgiveness

“Show me forgiveness

for having lost faith in myself

and let my own interior up to

“Correction does much,

but encouragement

does more”

inferior forces

**J. W. von Goethe**

the shame is endless

but if soon stars forgiveness

I might live”

**Björk em “Medulla” ©2004 Universal  
Music Group/One Little Indian Ltd**



## Agradecimentos

Gostaria de agradecer aqueles que de forma direta ou indireta me ajudaram a concluir este trabalho:

- Ao Prof. Pilli por ter me acolhido em seu grupo de pesquisa num momento tão delicado. E, acima de tudo, por ter despertado em mim, lá na graduação, esse encantamento com a química orgânica, que hoje me faz trilhar este caminho, às vezes tortuoso, mas sempre fascinante. Sem dúvida, um grande referencial;

- Aos meus amigos e colegas de laboratório pelas companhias, dicas, risadas, paciência, enfim... Ilton, Manoel, Caio, Roberta, Cilene, Vanessa, Vania, Júlio, Letícia, Bruno, Marjorie, Pedro, Débora, Lucas e Renan. Em especial: Carol, Rose, Gilmar e por que não? Rodrigo!...rs;

- À Walkyria, uma técnica exemplar. Muito obrigado pela sua prestatividade e parabéns pela competência;

- Aos funcionários do IQ: Betinha (lab. ensino), Pimpim (gases), Claudinha (U.V.), Márcia (I.V.), Rita (Massas), Toninho (biblioteca), Rose (biblioteca), Bel (C.P.G.), Miguel (C.P.G.), a essa altura fica difícil lembrar de todos...Em especial, ao pessoal do RMN: Soninha, Paula e Anderson.

- Aos amigos: Rodrigo Scalari, Rodolfo Sertori, Juliano, Vanderson, Clodoaldo e Stelle. Agradecimento especial para aqueles que já me acompanham de longa data: Gerônimo, Michel e Shirley.

- Aos meus familiares: Carla, Maria do Carmo, Silvana, Laudemiro. Em especial, à minha avó Edwiges.

- Aos membros da banca pelos comentários e sugestões.

- Ao IQ-Unicamp, por oferecer toda essa infraestrutura.

- À CAPES pela bolsa concedida.



# Valquirio Graia Correia

## Formação:

- **Bacharelado em Química** Mar/2003-Ago/2007  
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

- **Técnico em alimentos e ensino médio** Fev/1999-Jul/2002  
Colégio Técnico de Campinas – COTUCA – UNICAMP

## Experiência profissional:

- Programa de Estagio Docente C Jan/2009-Jun/2009  
Instituto de Química - UNICAMP.

- Professor de Química Orgânica Fev/2005-Dez/2008  
Cursinho da Moradia Estudantil - UNICAMP

- Professor de Química Fev/2004-Ago/2005  
Elite pré-vestibulares

- Monitor/plantonista de Química Fev/2000-Dez/2001  
Colégio Técnico de Campinas – COTUCA - UNICAMP

## **Produção bibliográfica:**

### **Artigos completos publicados em periódicos**

1 - Dias, L. C.; Correia, V. G.; Finelli, F.G. Stereoselective synthesis of the 6,6-spiroketal core of CP-61,405 (Routiennocin). *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, p. 7683.

### **Resumos publicados em anais de congressos**

1- Correia, V. G.; Dias, L. C. Towards the synthesis of routiennocin and derivatives. Em: 12th Brazilian Meetings on Organic Synthesis, 2007, Itapema - SC. Book of Abstracts 12<sup>th</sup> BMOS, 2007. p. P168-P168.

2- Correia, V. G.; Dias, L. C. Síntese da routiennocina: fragmento C13-C20. Em: 15º Congresso de Iniciação Científica da Unicamp, 2007, Campinas. Resumos do 15º Congresso de Iniciação Científica da Unicamp, 2007.

### **Apresentações de trabalho**

1- Correia, V. G.; Pilli, R. A. Síntese de antimaláricos análogos à febrifugina. 33º Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2010, Águas de Lindóia.

2- Correia, V. G.; Dias, L. C.; Finelli, F. G. Towards the total synthesis of routiennocin and derivatives. 2007. (12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis.)

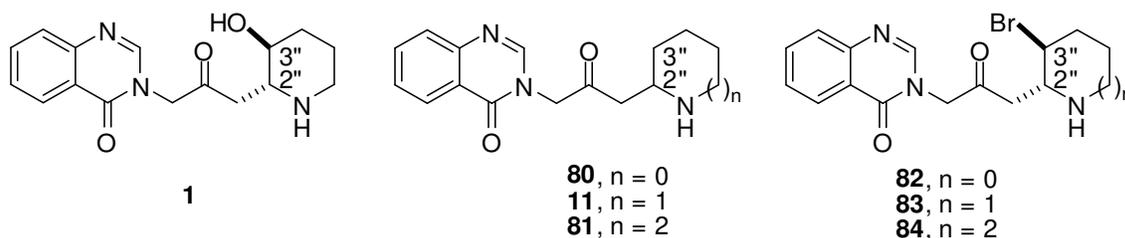
3- Correia, V. G.; Dias, L. C.. Síntese da Routienocina: fragmento C13-C20. 2007. (Congresso interno de iniciação científica da Unicamp)

## RESUMO

### “Síntese de análogos da febrifugina”

**Palavras-chave:** malária, antimaláricos,  $\alpha$ -amidoalquilação, diastereosseletiva, íons *N*-acilimínio, febrifugina.

Neste trabalho sintetizamos alguns análogos à febrifugina (**1**), alcaloide inicialmente isolado a partir de extratos da erva *Chang shan* (*Dichroa febrífuga*) e detentor de potente atividade antimalárica. Foram sintetizados análogos na forma racêmica em que se variou o tamanho do anel heterocíclico saturado, a ausência de substituinte e presença de um átomo de bromo na posição C3”, visando estudar a influência desses elementos na atividade contra *P. falciparum* e na citotoxicidade.



A síntese dos análogos envolveu reações de  $\alpha$ -amidoalquilação entre íons *N*-acilimínio e éteres enólicos de silício ou acetatos enólicos na etapa chave. Os análogos **11**, **80** e **81** foram preparados em oito etapas, em bons rendimentos globais. Enquanto os análogos **82-84** foram preparados em seis etapas, utilizando-se metodologias diastereosseletivas, em rendimentos globais razoáveis.

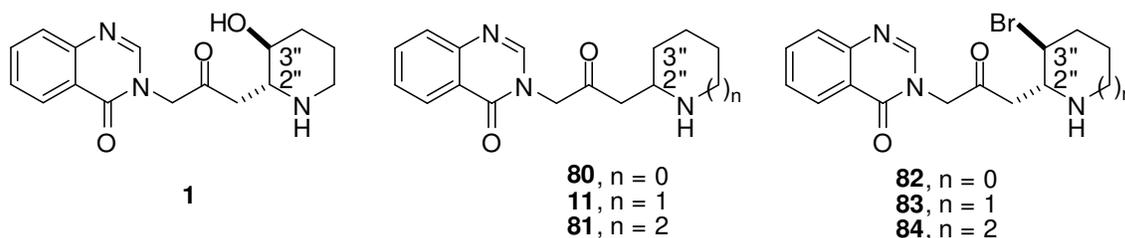


## ABSTRACT

“Synthesis of febrifugine analogs”

**Keywords:** malaria, antimalarial,  $\alpha$ -amidoalkylation, diastereoselective, *N*-acyliminium ions, febrifugine.

In this work we synthesized some febrifugine analogs (**1**), alkaloid initially isolated from the extracts of the herb Chang Shan (*dichroa febrifuga*) which displayed potent antimalarial activity. Analogs have been synthesized in racemic form, varying the size of the saturated heterocyclic ring, the absence of substituent and the presence of a bromine atom at C3” position aiming to study the influence of these elements in the activity against *P. falciparum* and the cell toxicity.



To synthesize the analogues we have used  $\alpha$ -amidoalkylation reaction between *N*-acyliminium ions and silylenolethers or enolacetates in the key step. Analogs **11**, **80** and **81** were prepared in eight steps in good overall yields, while the analogs **82-84** were prepared in six steps, using a diastereoselective  $\alpha$ -amidoalkylation reaction, in reasonable overall yields.



## Índice Geral

Índice de Figuras	xvii
Índice de Tabelas	xx
Abreviações e símbolos	xxi
1. Introdução	1
1.1. Malária	1
1.2. História da febrifugina	3
1.3. Atividade antimalárica da febrifugina e de seus derivados	7
1.4. Sínteses publicadas para a febrifugina, isofebrifugina e desoxifebrifugina	10
1.4.1. Sínteses da febrifugina por Kobayashi e colaboradores	11
1.4.2. Sínteses da isofebrifugina e febrifugina por Takeuchi e colaboradores	14
1.4.3. Síntese da ( $\pm$ )-desoxifebrifugina por Baker e colaboradores	16
1.4.4. Síntese da ( $\pm$ )-desoxifebrifugina por Takeuchi e colaboradores	17
1.5. Química de íons <i>N</i> -acilimínio.	19
1.5.1. Íons imínio	19
1.5.2. A reação de Mannich	20
1.5.3. Íons <i>N</i> -acilimínio	21
1.5.4. Nosso grupo de pesquisa e os íons <i>N</i> -acilimínio	23
2. Objetivos	31
3. Síntese racêmica dos análogos desoxigenados	32
3.1. Análise retrossintética - rota A	32
3.1.1. Preparação dos hemiaminais	32
3.1.2. Preparação dos precursores de íons <i>N</i> -acilimínio 85-87.	34
3.1.3. Preparação da metilcetona 26	42
3.1.4. Preparação do éter enólico de silício 93	43
3.1.5. Estudos visando a obtenção dos produtos de $\alpha$ -amidoalquilação de íons <i>N</i> -acilimínio com o éter enólico de silício 93.	44
3.2. Análise retrossintética - rota B	49
3.2.1. Síntese de metilcetonas via reação de $\alpha$ -amidoalquilação de íons <i>N</i> -acilimínio.	49
3.2.2. Preparação das $\alpha$ -bromocetonas 104-106	56
3.2.3. Acoplamentos através de reações de substituição nucleofílica ( $S_N2$ ) em $\alpha$ -bromocetonas.	58
3.2.4. Obtenção dos análogos desoxigenados – remoção do grupo Cbz	61

3.2.4.1. Obtenção do análogo ( $\pm$ )-desoxifebrifugina (11)	61
3.2.4.2. Obtenção dos análogos 80 e 81.	63
4. Síntese diastereosseletiva dos análogos bromados da febrifugina	67
4.1. Análise retrossintética	67
4.2. Preparação dos enecarbamatos	68
4.3. Reações de bromo/metanolização	74
4.4. Reações de $\alpha$ -amidoalquilação nos 2-metoxicarbamatos	80
4.4. Reações de substituição nucleofílica nas $\alpha$ -bromocetonas	87
4.5. Obtenção dos análogos bromados/remoção do Cbz	91
4.5.1. Análogo bromado 82	91
4.5.2. Análogo bromado 83	93
4.5.3. Análogo bromado 84	96
5. Conclusões	99
5.1. Análogos desoxigenados	99
5.2. Análogos bromados	100
6. Parte experimental	102
6.1. Solventes utilizados	102
6.2. Reagentes utilizados	102
6.3. Métodos cromatográficos	102
6.4. Métodos espectrométricos	103
6.5. Preparação dos compostos	104
7. Espectros selecionados	129

## Índice de Figuras

Figura 1. Malária no mundo (2010).	1
Figura 2. Febrifugina (1) e Isofebrifugina (2).	3
Figura 3. Espécies de plantas onde a febrifugina (1) e isofebrifugina (2) são encontradas.	4
Figura 4. Partes (circuladas em vermelho) supostamente responsáveis pela atividade antimalárica da febrifugina (1).	10
Figura 5. Análogos desoxigenados da febrifugina propostos 80, 11 e 81.	31
Figura 6. Análogos bromados da febrifugina propostos (82-84).	31
Figura 7. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxicarbamato pirrolidínico 85.	39
Figura 8. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxicarbamato piperidínico 86.	40
Figura 9. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxicarbamato azepânico 87.	41
Figura 10. Subprodutos observados nos estudos de $\alpha$ -amidoalquilação.	47
Figura 11. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) da metilcetona 109.	53
Figura 12. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ da metilcetona 110.	54
Figura 13. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ da metilcetona 111.	56
Figura 14. Comparação de dados espectros de RMN- $^1\text{H}$ e RMN- $^{13}\text{C}$ entre os materiais de partida e os produtos obtidos.	60
Figura 15. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do análogo ( $\pm$ )-desoxifebrifugina (11).	62
Figura 16. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do análogo 80.	64
Figura 17. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do análogo 81.	65
Figura 18. Expansão, na região ofelínica, do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do enecarbamato 112.	71
Figura 19. Expansão, na região ofelínica, do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do enecarbamato 100.	72
Figura 20. Expansão, na região ofelínica, do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do enecarbamato 113.	73
Figura 21. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bromocarbamato 114.	77
Figura 22. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bromocarbamato 115.	78
Figura 23. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do bromocarbamato 116.	79
Figura 24. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 117.	83
Figura 25. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 118.	85
Figura 26. Expansão do espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) de 119.	87
Figura 27. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do análogo 82.	92

Figura 28. Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do análogo 83.	95
Figura 29. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) 88.	130
Figura 30. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 89.	130
Figura 31. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 90.	131
Figura 32. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 91.	131
Figura 33. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 44.	132
Figura 34. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 85.	132
Figura 35. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 87.	133
Figura 36. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 87.	133
Figura 37. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 250 MHz) de 108.	134
Figura 38. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 62,5 MHz) de 108.	134
Figura 39. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 26.	135
Figura 40. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 26.	135
Figura 41. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 109.	136
Figura 42. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 109.	136
Figura 43. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 110.	137
Figura 44. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 110.	137
Figura 45. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 111.	138
Figura 46. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 111.	138
Figura 47. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 96.	139
Figura 48. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 96.	139
Figura 49. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 97.	140
Figura 50. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 97.	140
Figura 51. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 98.	141
Figura 52. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 98.	141
Figura 53. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 80.	142
Figura 54. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 80.	142
Figura 55. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 11.	143
Figura 56. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 11.	143
Figura 57. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 81.	144
Figura 58. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 81.	144
Figura 59. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 11-HCl.	145
Figura 60. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 11-HCl.	145
Figura 61. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 112.	146
Figura 62. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 112.	146
Figura 63. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 100.	147
Figura 64. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 100.	147
Figura 65. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 113.	148
Figura 66. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 113.	148
Figura 67. Espectro de RMN- $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de 114.	149
Figura 68. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de 114.	149

Figura 69. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) de 115.	150
Figura 70. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) de 115.	150
Figura 71. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) de 116.	151
Figura 72. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) de 116.	151
Figura 73. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) de 117.	152
Figura 74. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) de 117.	152
Figura 75. Espectro de RMN- <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) de 118.	153
Figura 76. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) de 118.	153
Figura 77. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) de 119.	154
Figura 78. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) de 119.	154
Figura 79. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) de 123.	155
Figura 80. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 125 MHz) de 123.	155
Figura 81. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) de 124.	156
Figura 82. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) de 124.	156
Figura 83. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (CDCl <sub>3</sub> , 250 MHz) de 125.	157
Figura 84. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (CDCl <sub>3</sub> , 62,5 MHz) de 125.	157
Figura 85. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (D <sub>2</sub> O, 250 MHz) de 82-HCl.	158
Figura 86. Espectro de RMN de <sup>13</sup> C (D <sub>2</sub> O, 62,5 MHz) de 82-HCl.	158
Figura 87. Espectro de RMN de <sup>1</sup> H (D <sub>2</sub> O, 500 MHz) de 83-HCl	159
Figura 88. Espectro de RMN- <sup>13</sup> C (D <sub>2</sub> O, 500 MHz) de 83-HCl	159
Figura 89. Espectro de RMN - <sup>1</sup> H (D <sub>2</sub> O, 250 MHz) de 84-HCl.	160

## Índice de Tabelas

Tabela 1. Resumo das principais estruturas propostas para a febrifugina (1).	5
Tabela 2. Atividade antimalárica e seletividade tóxica de alguns compostos selecionados.	8
Tabela 3. Energia de ativação para a rotação em torno de algumas ligações.	36
Tabela 4. Condições realizadas nos estudos de acoplamento entre 86 e 93.	46
Tabela 5. Reações de $\alpha$ -amidoalquilação com trimetilsililoxi-2-propeno.	51

## Abreviações e Símbolos

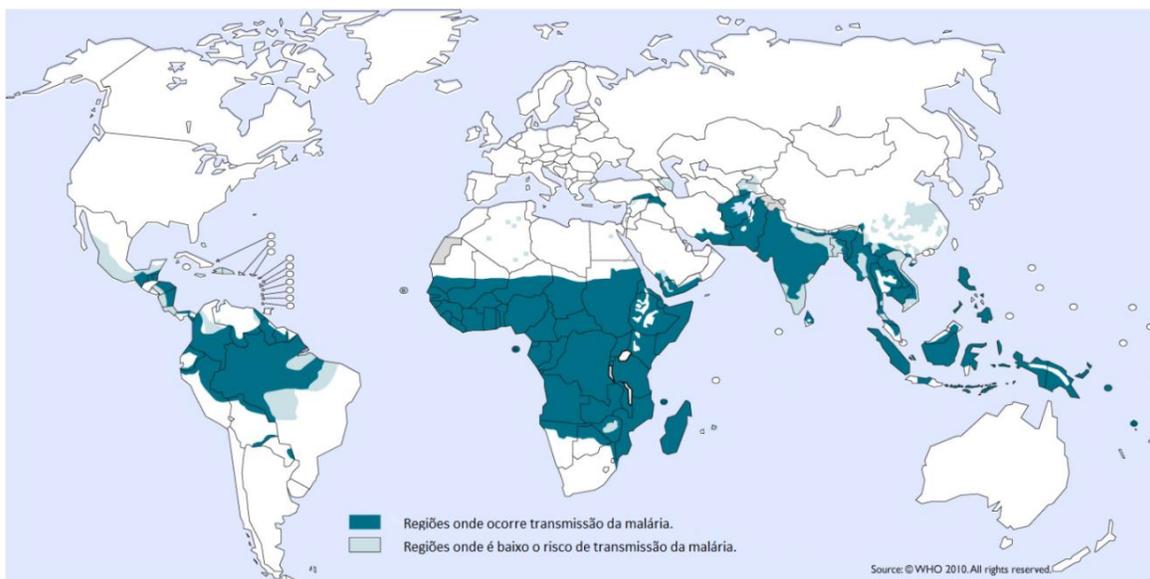
Ac = acetil  
BMI.InCl<sub>4</sub> = Tetracloroindato de 1-*n*-butil-3-metilimidazólio  
Boc = *tert*-butoxicarboxilato;  
Bn = benzila;  
CAN = nitrato cérico amoniacal  
Cbz = carboxilato de benzila  
DEAD = dietil azodicarboxilato  
DIBAL = hidreto de di-isobutilalumínio  
DIPEA = di-isopropiletilamina;  
DMF = *N,N*-dimetilformamida;  
DMSO = dimetilsulfóxido  
E = eletrófilo  
*e.e* = excesso enantiomérico;  
EDC = cloridrato de 1-Etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimide  
I.V. = infravermelho;  
LHMDS = hexametildisilazida de lítio  
m/z- coeficiente entre massa e carga;  
NBS = *N*-bromosuccinimida  
Nu = nucleófilo  
OTf = trifluormetanosulfonato  
Ph = fenila;  
PPTS = *p*-toluenossulfonato de piridínio;  
SDS = dodecilsulfato de sódio;  
t.a. = temperatura ambiente;  
TBS = dimetil *tert*-butilsilila  
THF = tetraidrofurano;  
TIPS = tri-isopropilsilila  
TMS- = trimetilsilil;  
OMS = Organização Mundial da Saúde  
 $\delta$  = deslocamento químico  
 $\nu$  = frequência de estiramento.



## 1. Introdução

### 1.1. Malária

A malária, também conhecida como paludismo, é uma doença infecciosa aguda ou crônica causada por protozoários parasitas do gênero *Plasmodium*, transmitidos pela picada das fêmeas do mosquito *Anopheles*. É a infecção parasitária de maior incidência nas regiões tropicais e subtropicais (**Figura 1**) e afeta cerca de 500 milhões de pacientes em todo o mundo, provocando 2 milhões de mortes a cada ano. Segundo a OMS, a malária mata uma criança africana a cada 30 segundos e muitas crianças que sobrevivem a casos severos sofrem danos cerebrais graves e têm dificuldades de aprendizagem.<sup>1a</sup>



**Figura 1.** Malária no mundo (2010).

<sup>1a</sup> a) <http://www.who.int/malaria/en/> b) <http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/malaria.htm>

c) <http://www2.uol.com.br/sciam> todos acessados em 31/06/2011

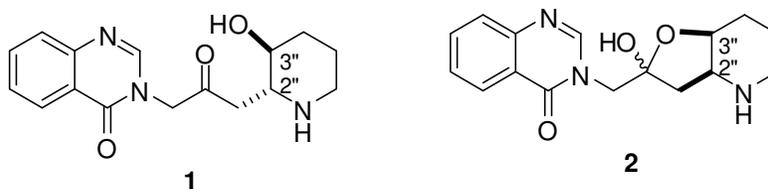
A transmissão geralmente ocorre em regiões rurais, mas pode ocorrer também em áreas urbanas, principalmente em periferias. Os mosquitos têm maior atividade durante o período da noite, do crepúsculo ao amanhecer e contaminam-se ao picar os portadores da doença, tornando-se o principal vetor de transmissão desta para outras pessoas. O mosquito da malária atinge número suficiente de indivíduos para a transmissão da doença em regiões onde as temperaturas médias sejam cerca de 20-30 °C e a umidade alta. As larvas se desenvolvem em águas paradas e a prevalência máxima ocorre durante as estações com chuva abundante<sup>1c</sup>.

No Brasil, dentre as espécies de *Plasmodium* causadores de malária destacam-se o *P. falciparum*, o *P. vivax* e o *P. malarie*, os quais determinam aspectos clínicos diferentes para a enfermidade. Em comum, todas as espécies de *Plasmodium* atacam células do fígado e as hemácias que são destruídas ao serem utilizadas para a reprodução do protozoário. As células infestadas arrebentam e liberam novas safras de plasmódios, que reinfestam outras células<sup>1b</sup>.

Dos três tipos de *Plasmodium* existentes no Brasil, o mais agressivo é o *P. falciparum* que se multiplica mais rapidamente e, conseqüentemente, invade e destrói mais hemácias que as outras espécies, causando um quadro de anemia mais imediato. No caso de infecção por *P. falciparum*, existe também uma chance em dez de se desenvolver a chamada de malária cerebral, responsável por cerca de 80% dos casos letais da doença. Quando uma pessoa doente é picada pelo mosquito transmissor, o inseto adquire o parasita. Os plasmódios instalam-se nas células da parede estomacal do mosquito, onde se reproduzem. Por fim, milhares de plasmódios migram até a glândula salivar do inseto, de onde poderão ser transmitidos às pessoas sadias<sup>1b</sup>.

## 1.2. História da febrifugina

Na medicina tradicional chinesa se utiliza há mais de 2000 anos extratos da erva *chang shan* (*Dichroa febrífuga*) (Figura 3) para o tratamento da malária<sup>2</sup>. Há cerca de 60 anos, a febrifugina (**1**) e seu isômero isofebrifugina (**2**), principais responsáveis pela atividade antimalárica do extrato, foram isolados das raízes da planta.<sup>3</sup> Apenas em 1999, Kobayashi e colaboradores estabeleceram indubitavelmente, através de síntese total assimétrica, a estereoquímica absoluta correta da (+)-**1** e de (+)-**2**, conforme apresentadas na Figura 2<sup>4</sup>.



**Figura 2.** Febrifugina (**1**) e Isofebrifugina (**2**).

Pouco tempo depois do primeiro isolamento, **1** e **2** foram também encontradas em outras espécies de plantas comuns em jardins como a hortências<sup>5</sup> (*H. macrophylla*, **Figura 3**) e outras espécies raras de *Hydrangea* (*H. umbellata*<sup>6</sup> e *H. chinensis*<sup>7</sup>, **Figura 3**).

<sup>2</sup> Jang, C. S.; Fu, F. Y.; Wang, K. C.; Huang, G. Lu; Chou, T. C. *Science*. **1946**, *103*, 59.

<sup>3</sup> Koepfli, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1837.

<sup>4</sup> Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Wataya, Y.; Kim, H-S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6833.

<sup>5</sup> Kato, M.; Inaba, M.; Itahana, H.; Ohara, E.; Nakamura, K.; Uesato, S.; Inouye, H.; Fujita, T.; Shoyakugaku, Z. **1990**, *44*, 288. *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 64012f.

<sup>6</sup> Ablondi, F.; Gordon, S.; Morton, J.; Williams, J. H. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 14.

<sup>7</sup> Khalil, A. T.; Chang, F.; Lee, Y.; Chen, C.; Liaw, C.; Ramesh, P.; Yuan, S. F.; Wu, Y. *Arch. Pharm. Res.* **2003**, *26*, 15.



*Dichroa febrifuga*



*Hydrangea macrophylla*



*Hydrangea umbellata*



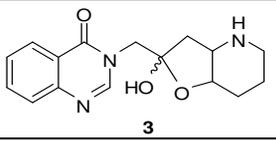
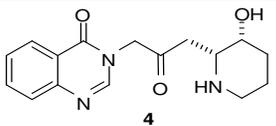
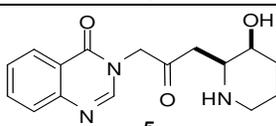
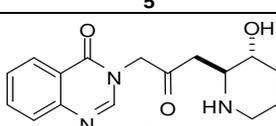
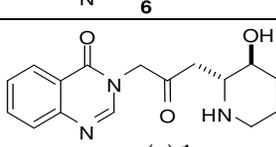
*Hydrangea chinensis*

**Figura 3.** Espécies de plantas onde a febrifugina (1) e isofebrifugina (2) são encontradas.

Desde o isolamento da febrifugina (1) e isofebrifugina (2), por Koepfli e colaboradores, até a correta elucidação estrutural por Kobayashi e colaboradores, foram propostas algumas estruturas errôneas para a febrifugina (1) (**Tabela 1**). Koepfli e colaboradores propuseram, através da realização de diversos testes para detecção de grupos funcionais, que ambos os alcalóides teriam uma única estrutura (3), similar à estrutura correta da isofebrifugina (2) e que os dois apenas diferiam na configuração do átomo de carbono

hemicetal<sup>8</sup>. O grupo de Baker realizou a primeira síntese racêmica da febrifugina e definiu apenas a estereoquímica relativa dos substituintes do anel piperidínico como sendo (2'',3''-*cis*)-**4**<sup>9</sup>. Em 1962, Hill e Edwards sugeriram a configuração absoluta como sendo (2''*S*,3''*S*)-**5**<sup>10</sup>, enquanto Barringer e colaboradores propuseram, em 1973, que a relação entre o substituintes seria *trans* e a configuração absoluta deveria ser (2''*S*, 3''*R*)-**6**<sup>11</sup>.

**Tabela 1.** Resumo das principais estruturas propostas para a febrifugina (1).

Estrutura	Ano	Proponente
 <b>3</b>	1950	Koepfli e colaboradores
 <b>4</b>	1953	Baker e colaboradores
 <b>5</b>	1962	Hill e Edwards
 <b>6</b>	1973	Barringer e colaboradores
 <b>(+)-1</b>	1999	Kobayashi e colaboradores

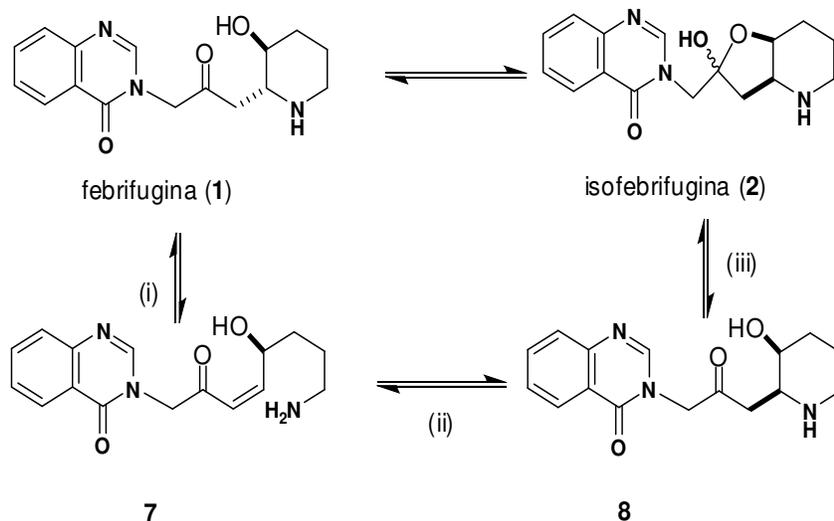
<sup>8</sup> Koepfli, J. B.; Brockman Jr. J. A.; Moffat, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3323.

<sup>9</sup> Baker, B. R.; McEvoy, F. J.; Schaub, R. E.; Joseph, J. P.; Williams, J. H. *J. Org. Chem.* **1953**, 18, 153.

<sup>10</sup> Hill, R. K.; Edwards, A. G. *Chem. Ind.* **1962**, 858.

<sup>11</sup> Barringer Jr.; D. F.; Berkelhammer, G.; Carter, S. D.; Goldman, L.; Lanzilotti, A. E. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1933.

Possivelmente, a confusão na determinação das estruturas e configurações absolutas da febrifugina (**1**) e isofebrifugina (**2**) está relacionada a interconversão dos dois isômeros naturais através de uma reação reversível de Michael (**Esquema 1**). Hoje, sabe-se que ocorre completa isomerização entre **1** e **2** em água, a 80 °C em 15 minutos resultando em uma mistura 2:1 de **1** e **2**. Quando à temperatura ambiente, 30% de **1** se converte em **2** e 40% de **2** se converte em **1** num período de dois dias em solução aquosa<sup>12</sup>. Um estudo detalhado de RMN revelou que **1** tende a adotar a forma 2'-ceto independente da polaridade do solvente, enquanto **2** adota sua forma hemiacetal exclusivamente em solventes não polares<sup>13</sup>.



**Esquema 1.** Equilíbrio entre a febrifugina (**1**) e a isofebrifugina (**2**).

Esse equilíbrio provavelmente segue uma seqüência de três etapas: (i) retro Michael (**1/7**); (ii) adição de Michael (**7/8**) e (iii) ciclização hemiacetal (**8/2**). O intermediário **7** é um aceptor de Michael altamente eletrofílico e caso

<sup>12</sup> Takeuchi, Y.; Harayama, T. *Trends in Heterocyclic Chemistry* **2001**, 7, 65.

<sup>13</sup> Uesato, S.; Kuroda, Y.; Kato, M.; Fujiwara, Y.; Hase, Y.; Fujita, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1.

sua meia vida seja suficientemente longa, é bem possível que esse eletrófilo faça alquilação de forma não seletiva em biomoléculas, tais como proteínas, peptídeos, DNA ou RNA dentro da célula hospedeira, resultando na toxicidade observada.

### 1.3. Atividade antimalárica da febrifugina e de seus derivados

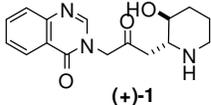
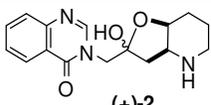
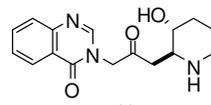
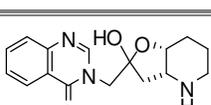
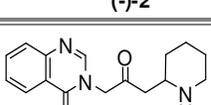
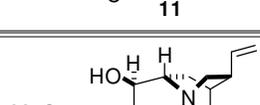
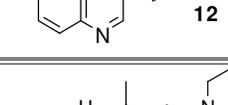
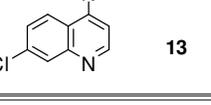
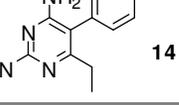
Embora a febrifugina (**1**) e a isofebrifugina (**2**) mostrem poderosa atividade antimalárica *in vitro* contra *P. falciparum* FCR-3 (variedade sensível a cloroquina) e *P. falciparum* W-2 (variedade resistente a cloroquina), os efeitos colaterais associados à administração das mesmas, tais como diarreia, vômitos e toxicidade hepática impedem que sejam vistas como potenciais drogas antimaláricas. Contudo, a alta atividade das mesmas estimula os químicos medicinais a buscarem derivados de **1** e **2** cuja atividade seja similar, porém menos tóxicos que a febrifugina (**1**).

Na **Tabela 2**, as atividades antimaláricas e as seletividades da febrifugina (**1**), derivados (**2-11**) e de alguns fármacos clinicamente utilizadas (**12-15**) são comparadas.<sup>14</sup> É notável que a febrifugina exibe grande potência contra o *P. falciparum*. Sua atividade é aproximadamente 10 vezes maior que a artemisinina (**15**), o composto mais utilizado atualmente no combate a malária, bem como é 25 vezes mais potente que a cloroquina (**13**). Contudo, a seletividade de **1** é consideravelmente menor do que as duas drogas clínicas mencionadas. É reportado que uma mistura racêmica da febrifugina ( $\pm$ )-**1** possui metade da atividade de (+)-**1**. Assim, assumiu-se inicialmente que (-)-**1**

<sup>14</sup> Takeuchi, Y.; Tokuda, S.; Takagi, T.; Koike, M.; Abe, H.; Harayama, T.; Shibata, Y.; Kim, H. S.; Wataya, Y. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1869.

não possuía atividade antimalárica<sup>4</sup>. Posteriormente Kobayashi determinou as atividades contra *P. falciparum* de cada um dos enantiômeros e verificou que o enantiômero (-)-1 possuía atividade, embora muito mais baixa que (+)-1.

**Tabela 2.** Atividade antimalárica e seletividade tóxica de alguns compostos selecionados.

<i>Composto</i>	<i>ED<sub>50</sub> (nM) para P. falciparum</i>	<i>Seletividade</i>
 (+)-1	0,7	253
 (+)-2	340	56
 (-)-1	200	110
 (-)-2	190	105
 11	100	21
 12	110	909
 13	18	1778
 14	1	120
 15	7,9	1266

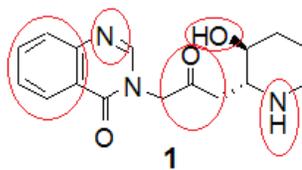
É importante notar que a ( $\pm$ )-desoxifebrifugina (**11**), o composto análogo à febrifugina (**1**) sem substituinte na posição 3'', apresenta uma atividade semelhante à quinina (**12**) contra o *P. falciparum*. Embora a seletividade de **11** deixe muito a desejar, foi este um dos derivados dentre um grande número preparado pelo grupo de Baker na década de 1950<sup>6</sup> que mostrou alguma atividade. E ainda continua a representar um composto alvo importante para o desenvolvimento de compostos antimaláricos.

Diante dos resultados de avaliação da atividade antimalárica de diversos compostos análogos à febrifugina (**1**) que se encontram descritos na literatura, podemos estabelecer alguns grupos farmacofóricos importantes<sup>15</sup>:

1. Presença da unidade 2-oxopropil central;
2. A parte benzenóide (substituída ou não) e o nitrogênio na posição 1 da unidade quinazolônica;
3. Todos os heteroátomos, exceto o oxigênio na posição 4 e o nitrogênio na posição 3 da unidade quinazolônica. Os nitrogênios nas posições 1 e 1'' precisam ser básicos (amino ou imino) mas os átomos de oxigênio nas posições 2' e 3'' podem estar ambos na forma ceto ou hidroxil. Porém, nunca se avaliou se o oxigênio na posição 3'' poderia ser substituído por outro heteroátomo com pares de elétrons não ligantes disponíveis, tal como um halogênio.

Para resumir essas conclusões, as partes cruciais para atividade antimalárica da febrifugina (**1**) estão indicadas na **Figura 4**.

<sup>15</sup> a) Hirai, S.; Kikuchi, H.; Kim, H.-S.; Begum, K.; Wataya, Y.; Tasaka, H.; Miyazawa, Y.; Yamamoto, K.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4351. b) Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274. c) Kikuchi, H.; Tasaka, H.; Hirai, S.; Takaya, Y.; Iwabuchi, Y.; Ooi, H.; Hatakeyama, S.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2563. d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, *19*, 742. e) Patnam, R.; Chang, F.-R.; Chen, C.-Y.; Kuo, R.-Y.; Lee, Y.-H.; Wu, Y.-C. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 948. f) Deng, Y.; Xu, R.; Ye, Y. *J. Chin. Pharm. Sci.* **2000**, *9*, 116.



**Figura 4.** Grupos farmacofóricos (circuladas em vermelho) da febrifugina (1).

#### 1.4. Sínteses publicadas para a febrifugina (1), isofebrifugina (2) e desoxifebrifugina (11).

Após as primeiras sínteses de **1** e **2** pelo grupo de Baker na década de 50<sup>9</sup>, poucos trabalhos sobre a febrifugina foram publicados até que uma síntese total de (±)-**1** foi publicada por Burgess e col. em 1996. Como foi uma síntese racêmica **1**, ainda não se tinha conhecimento da incorreta atribuição de configuração (2''S, 3''R)-**1** por Barringer. Após a determinação inequívoca da estrutura de (+)-**1** por Kobayashi e col. em 1999, a febrifugina (**1**) e seus derivados têm sido alvo de inúmeras sínteses,<sup>16</sup> envolvendo uma variedade de estratégias e metodologias. Escolhemos discutir nas seções seguintes apenas algumas delas para ilustrar como os químicos orgânicos sintéticos têm abordado a síntese desses alcaloides.

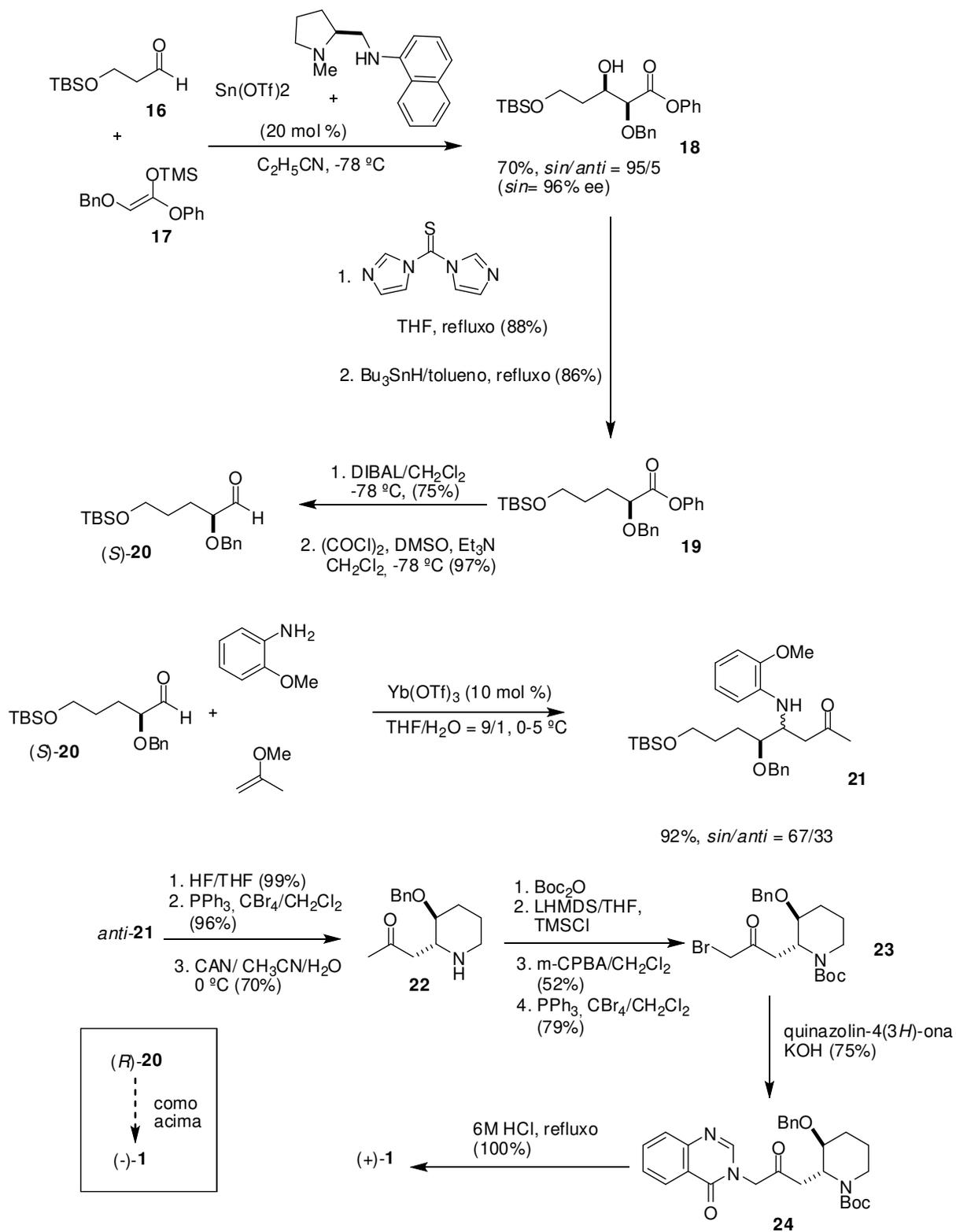
<sup>16</sup> a) Sieng, B.; Ventura, O. L.; Bellosta, V.; Cossy, J. *Synlett* **2008**, 1216. b) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Peinar, D. *Syntett* **2006**, 383. c) Katoh, M.; Matsune, R.; Honda, T. *Heterocycles* **2006**, 67, 189. d) Ashoorzadeh, A.; Caprio, V. *Synlett* **2005**, 346. e) Huang, P-Q.; Wei, B-G.; Ruan, Y-P. *Synlett* **2003**, 1663. f) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Oshige, M.; Abe, H.; Nishioka, H.; Sasaki, K.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1639. g) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221. h) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1213. i) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Abe, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y.; Harayama, T.; Koike, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 721.

### 1.4.1. Sínteses da febrifugina por Kobayashi e colaboradores

No **Esquema 2** estão representadas as sínteses de (+)-**1** e (-)-**1** reportadas por Kobayashi e colaboradores<sup>4</sup> em 1999. A reação aldólica estereosseletiva de Mukayama catalisada por Sn(II) foi usada para obter (2*S*, 3*R*)-**18** em 96% *ee* a partir da reação do aldeído aquiral **16** e do éter enólico de silício (*Z*)-**17**. Após duas etapas, o grupo  $\beta$ -hidroxila foi removido fornecendo **19** em 86% de rendimento. A redução do éster **19** usando DIBAL, seguida da oxidação de Swern do álcool primário intermediário, produziu o aldeído chave (*S*)-**20**.

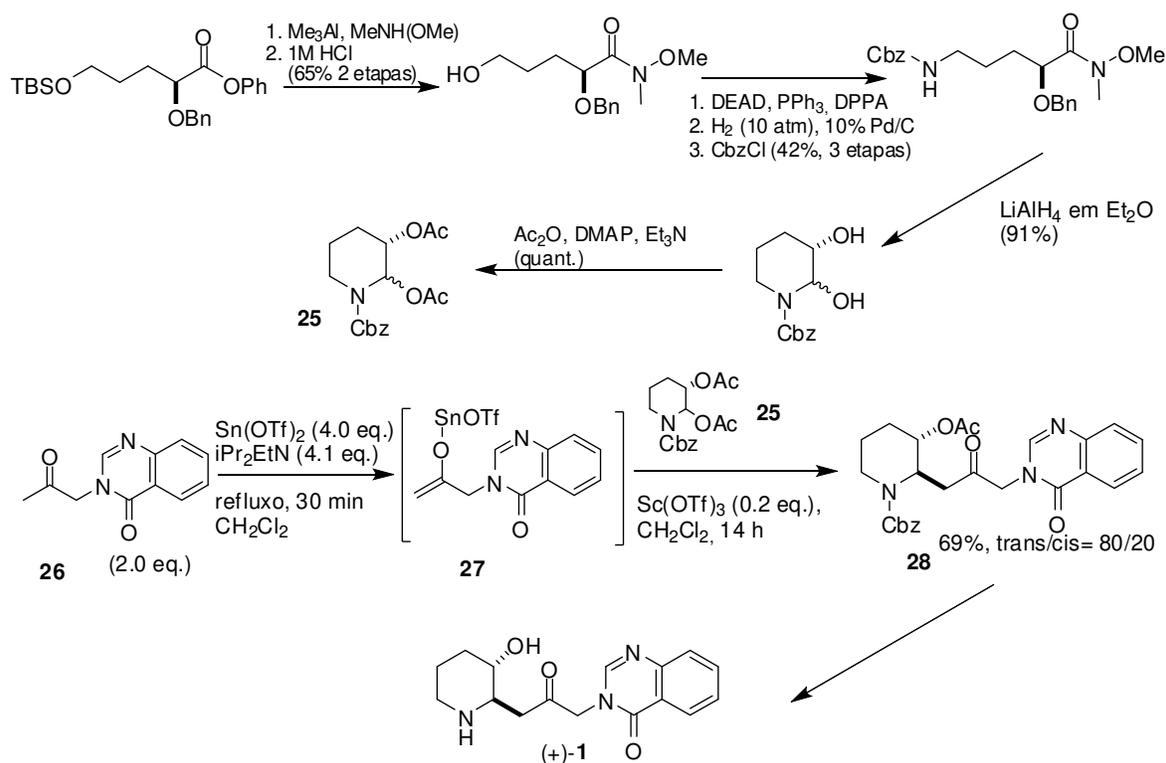
A reação tricomponente em meio aquoso entre (*S*)-**20**, 2-metoxianilina e 2-metoxipropeno, na presença de um catalisador de lantanídeo (triflato de itérbio), ocorreu em excelente rendimento produzindo o aduto de Mannich **21** como uma mistura de diastereoisômeros. O produto majoritário (*sin*-**21**) foi usado para preparar (+)-**2**, enquanto o *anti*-**21** foi usado para preparar (+)-**1**.

Depois da remoção do grupo protetor TBS presente no composto *anti*-**21** usando HF, seguido de bromação, o intermediário piperídínico formado ciclizou espontaneamente e foi desprotegido com CAN para fornecer **22**. Depois da proteção de **22** na forma do carbamato correspondente, o intermediário éter enólico de silício foi produzido pela litiação seguida de *O*-proteção com TMSCl, oxidação, seguido da bromação para fornecer **23** em 41% de rendimento, em 4 etapas. A alquilação da quinazolin-4(3*H*)-ona com **23** usando KOH forneceu **24** que foi duplamente desprotegido, em refluxo com HCl 6M, para se obter (+)-**1**.



Esquema 2. Sínteses de (+)-1 e (-)-1 por Kobayashi e colaboradores<sup>4</sup>.

Outra abordagem sintética assimétrica desenvolvida por Kobayashi e colaboradores<sup>17</sup> utilizou uma reação de acoplamento entre o íon *N*-acilimínio de **25** e o enolato **27** como etapa chave, seguida da remoção dos grupos protetores para a obtenção de (+)-**1**, totalizando 15 etapas reacionais (*Esquema 3*).



**Esquema 3.** Segunda estratégia de Kobayashi e colaboradores<sup>17</sup> para a síntese de (+)-**1**.

<sup>17</sup> Kobayashi, S.; Suzuki, R.; Okitsu, O. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809.

### 1.4.2. Sínteses da isofebrifugina (2) e febrifugina (1) por Takeuchi e colaboradores

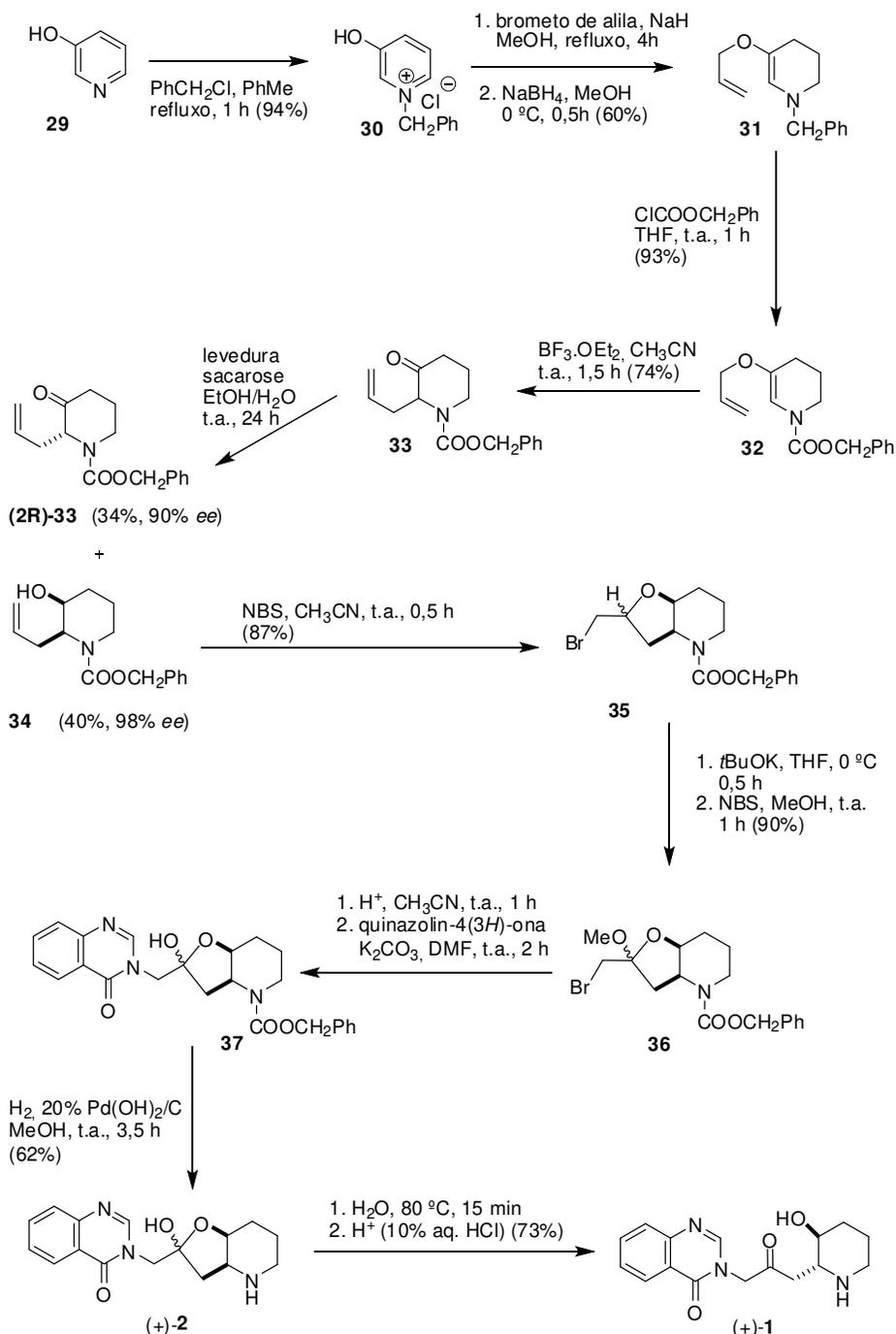
Logo após Kobayashi e colaboradores, o grupo de Takeuchi publicou sua síntese assimétrica de (+)-**1** e (+)-**2**, usando redução fermentativa como etapa de resolução quiral<sup>12</sup> (**Esquema 4**).

A 3-hidroxi piridina **29**, comercialmente disponível, foi convertida no cloreto de piridínio **30**, seguido de *O*-alilação e redução regiosseletiva para fornecer **31** em 60% de rendimento. Como o grupo benzila se mostrou incompatível com o restante das etapas, este foi substituído pelo grupo benziloxicarbonil usando-se cloroformiato de benzila em THF. O produto **32** foi submetido a um rearranjo de Claisen na presença de BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>, à t.a., para fornecer o intermediário chave **33** em 74% de rendimento.

Depois que **33** foi agitado por 25 h em EtOH/H<sub>2</sub>O, na presença de *S. cerevisiae* e sacarose, verificou-se que (2*S*)-**33** foi seletivamente reduzido para fornecer o derivado (2*S*, 3*S*)-hidroxi **34** em 40% de rendimento e em 98% *ee*. Dos extratos da reação foi recuperado (2*R*)-**33** em 34% de rendimento e em 90% *ee*.

A bromação de **34** usando NBS, seguido da eterificação intramolecular, forneceu **35** que foi transformado por bromação/eterificação no derivado 2-metoxi **36**. A transacetalização catalisada por ácido de **36**, seguida pela reação de substituição com quinazolin-4(3*H*)-ona na presença de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, forneceu *N*-benziloxicarbonil isofebrifugina (**37**), em 62% de rendimento e em 4 etapas a partir de **35**. Um rendimento menor (40%) de **37** foi obtido quando **35** reagiu diretamente com a quinazolin-4(3*H*)-ona em uma única etapa.

Finalmente, desproteção de **37** usando o catalisador de Pearlman's forneceu (+)-**2**, que foi convertido no cloreto duplo de (+)-**1** em 73% de rendimento, mediante agitação em H<sub>2</sub>O a 80 °C por 15 min, seguido da exposição ao HCl e recristalização a partir de EtOH:H<sub>2</sub>O (9:1).



Esquema 4. Síntese da febrifugina (**1**) por Takeuchi e colaboradores.

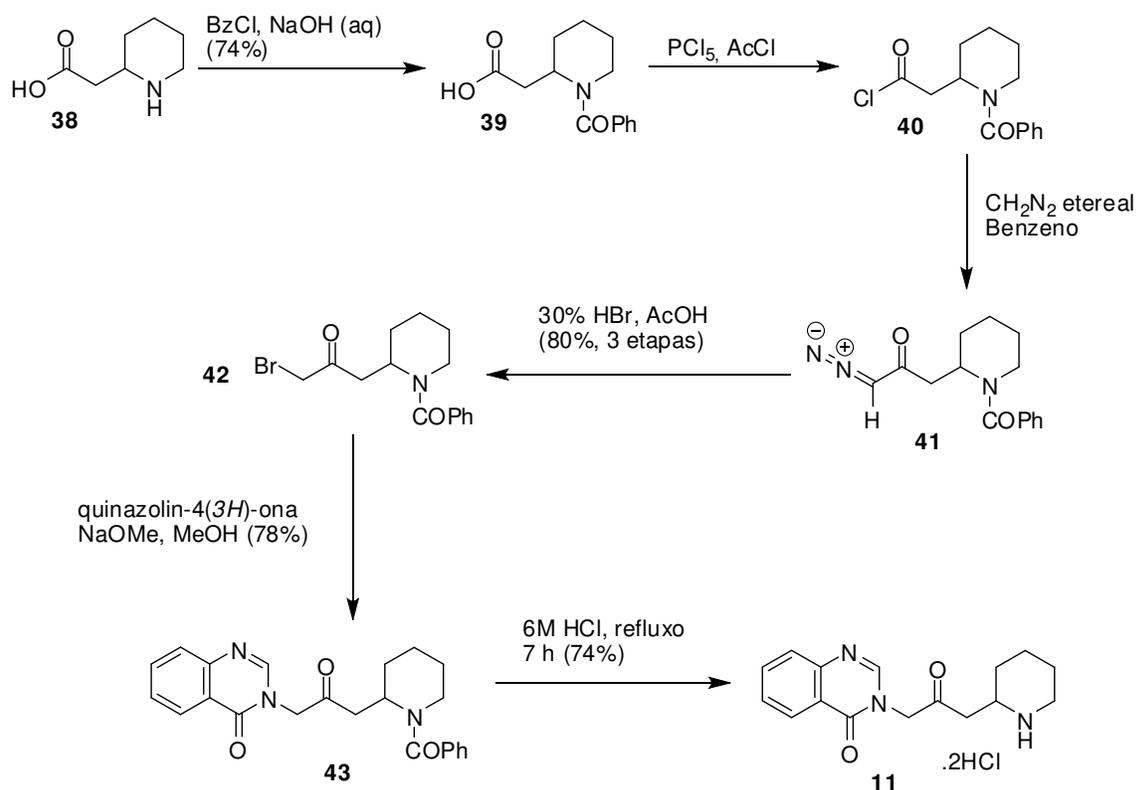
### 1.4.3. Síntese da ( $\pm$ )-desoxifebrifugina por Baker e colaboradores

A ( $\pm$ )-desoxifebrifugina (**11**) é um análogo importante por motivos já mencionados anteriormente. A primeira síntese de **11** pelo grupo de Baker em 1952<sup>18</sup> está representada no **Esquema 5**.

O material de partida, o ácido 2-(piperidin-2-il)acético na forma racêmica foi benzoilado para fornecer **39**, em 74% de rendimento, que foi subsequentemente convertido no cloreto de ácido **40** usando  $\text{PCl}_5$  e  $\text{AcCl}$ . O composto **40** sem purificação prévia foi convertido na bromometil cetona **42** através de reação com diazometano para obter **41**, seguido de bromação com  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  para fornecer **42** em 3 etapas e 80% de rendimento. Em seguida, o acoplamento alquilativo de **42** com a quinazolin-4(3*H*)-ona forneceu **43** que, através de hidrólise ácida do grupo protetor *N*-benzoil, forneceu o cloreto duplo de **11** em 74% de rendimento.

O rendimento global dessa eficiente síntese foi de 34% sobre 6 etapas. O material de partida **38** não é um composto comercialmente disponível mas pode ser preparado pela oxidação de Jones do piperidiniletanol. No entanto, essa estratégia utiliza compostos altamente tóxicos o que a torna desinteressante do ponto de vista prático.

<sup>18</sup> Baker, B. R.; Querry, M. V.; Kadish, A. F.; Williams, J. H. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 52.



**Esquema 5.** Síntese racêmica da desoxifebrifugina (**11**) por Baker e colaboradores.

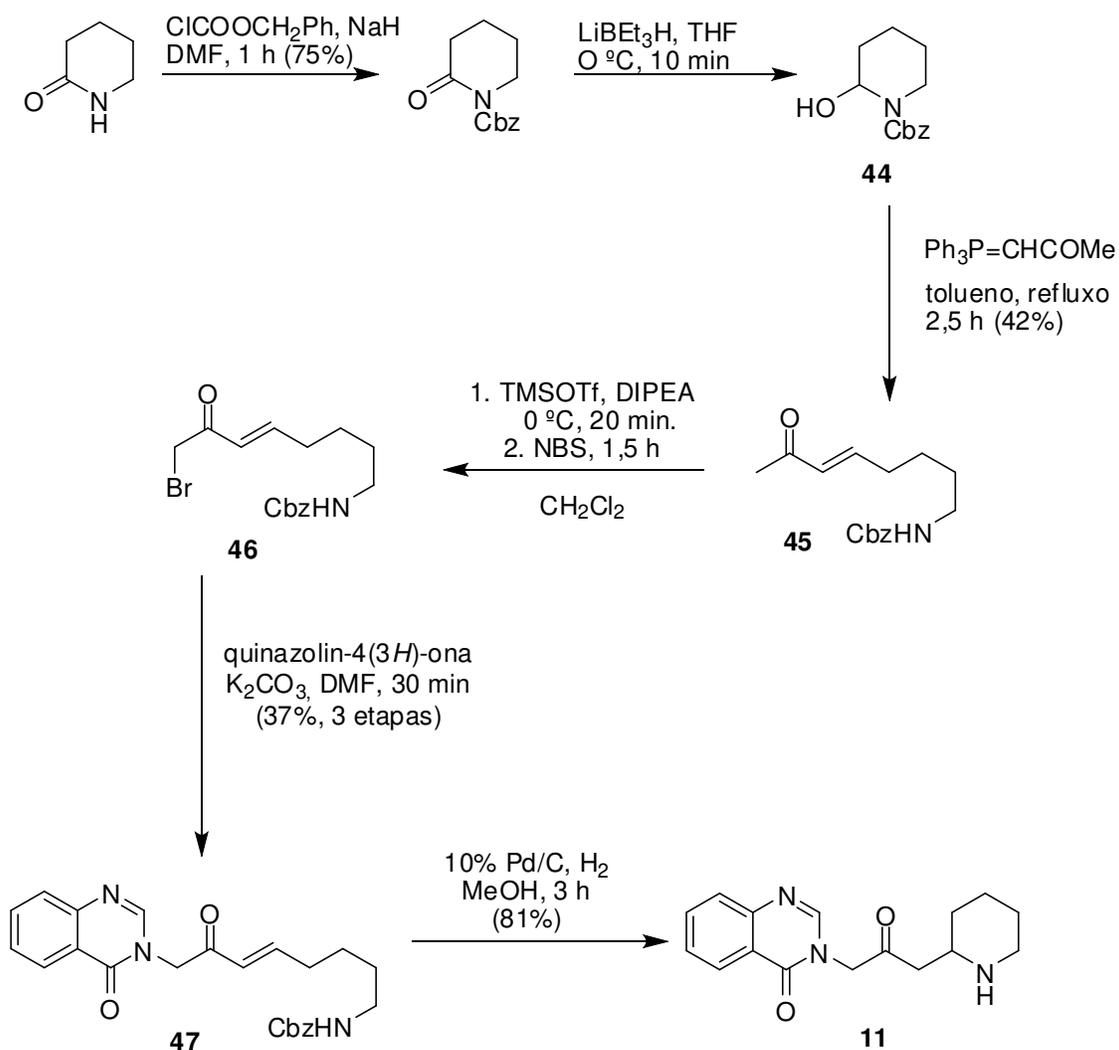
#### 1.4.4. Síntese da ( $\pm$ )-desoxifebrifugina (**11**) por Takeuchi e colaboradores

Em 1999, o grupo de Takeuchi publicou uma nova síntese de **11**<sup>12</sup>, representada no **Esquema 6** cuja etapa chave é baseada numa reação de Wittig.

Começando com piperidin-2-ona, a proteção do nitrogênio com Cbz seguida pela redução do grupo amida, forneceu o amina cíclico **44**. A reação de Wittig empregando-se acetilmetilenotrifetilfosforana e **44** produziu a enona **45** que foi sililada e bromada para fornecer **46**. A subsequente substituição alquílica da quinazolin-4(3H)-ona produziu o composto **47**.

Finalmente, após hidrogenólise do grupo protetor Cbz em **47** observou-se adição de Michael com fechamento de anel fornecendo **11** em 81% de rendimento.

O rendimento global de **11** foi de 9,4%, em 8 etapas, a partir da acetilmetilenotrifenil-fosforana e piperidin-2-ona.



**Esquema 6.** Síntese da desoxifebrifugina (**11**) por Takeuchi e colaboradores.

## 1.5. Química de íons *N*-acilimínio

Neste trabalho preparamos análogos da febrifugina que serão apresentados detalhadamente em tópicos posteriores. A abordagem sintética escolhida para a preparação destes análogos envolveu diretamente a química de íons *N*-acilimínio, sendo este o foco central do trabalho.

Nosso grupo de pesquisa vem utilizando a química de íons *N*-acilimínio há mais de duas décadas, aplicada à síntese de produtos naturais de interesse biológico. Além disso, ao longo desses anos o grupo trouxe importantes contribuições para o entendimento e melhor utilização desta metodologia.

Nesse contexto, selecionamos para apresentar brevemente aqui alguns aspectos, além de importantes contribuições e exemplos de utilização na síntese de produtos naturais em nosso grupo de pesquisa, relacionados à química de íons *N*-acilimínio.

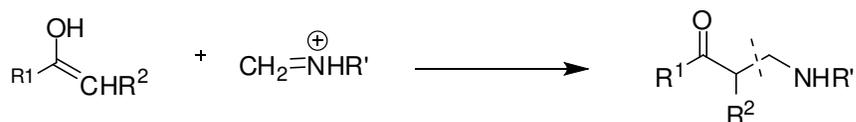
### 1.5.1. Íons imínio

Os íons imínio são análogos nitrogenados de compostos carbonílicos em que o nitrogênio possui carga positiva sendo importantes espécies reativas em síntese orgânica para a construção de ligação carbono-carbono e carbono heteroátomo pois podem sofrer adição nucleofílica. De fato as reações de Mannich<sup>19</sup> que desempenham grande papel na química orgânica há mais de um século, fazem uso dessas espécies. De uma maneira geral, esses processos químicos são reações de  $\alpha$ -aminoalquilação em que o íon imínio representa o

---

<sup>19</sup> a) Blicke, F. F. *Org. React.* **1942**, *1*, 303. b) Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1791

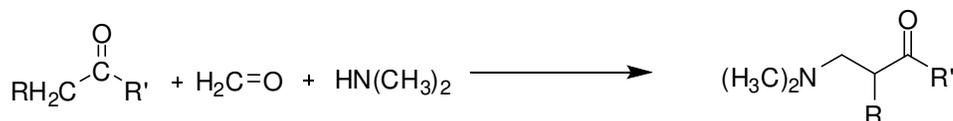
elemento definidor da reatividade. A adição de enóis, enolatos ou equivalentes de enolatos aos íons imínio correspondem a uma importante rota para preparação de  $\beta$ -aminocetonas<sup>19</sup> (**Esquema 7**).



**Esquema 7.** Reação de íons imínio com formação de  $\beta$ -aminocetonas.

### 1.5.2. A reação de Mannich

A reação de Mannich é a condensação de um composto carbonílico enolizável com um íon imínio<sup>19</sup>. Quando realizada com formaldeído, introduz um substituinte aminometilênico como representado no **Esquema 8**, na posição  $\alpha$  à carbonila.



**Esquema 8.** Reação de Mannich.

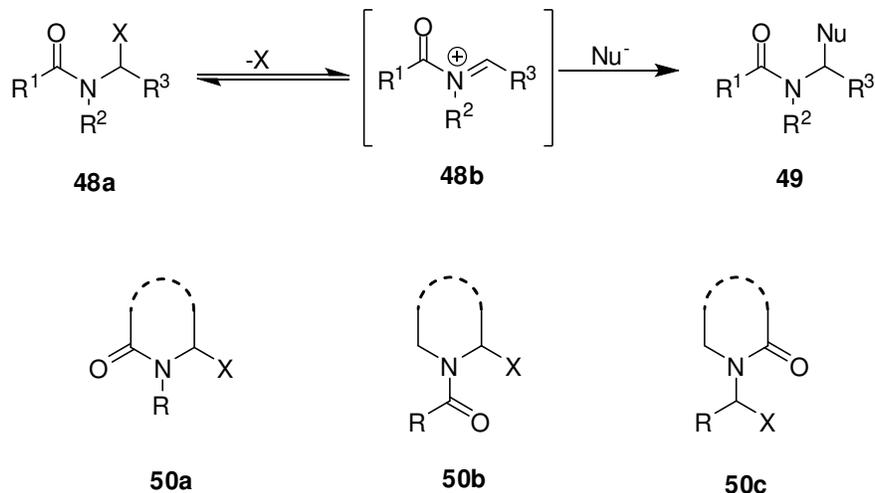
A espécie eletrofílica é frequentemente gerada *in situ* a partir da amina e do formaldeído<sup>19</sup>.



**Esquema 9.** Formação da espécie eletrofílica na reação de Mannich.

### 1.5.3. Íons *N*-acilimínio

Uma extensão da química baseada em íons imínio engloba espécies em que o nitrogênio é acilado. Devido à propriedade de atração de elétrons do grupo carbonila no nitrogênio, o carbono imínio é mais deficiente em elétrons, o que torna os íons *N*-acilimínio eletrófilos muito mais reativos que os íons *N*-alquilimínio. A maior reatividade dos íons *N*-acilimínio fez surgir uma área vasta e versátil de química eletrofílica conhecida como reações de  $\alpha$ -amidoalquilação<sup>20</sup>, genericamente representada no **Esquema 10**. A reação do íon *N*-acilimínio **48b** com uma espécie nucleofílica Nu<sup>-</sup> fornece o produto de  $\alpha$ -amidoalquilação **49**. Os compostos **48a**, **48b** e **49** podem ser sistemas acíclicos ou R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> e R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> e R<sup>3</sup> podem estar unidos para formar parte de um sistema cíclico, como mostrado nas estruturas genéricas **50a**, **50b** e **50c**.



**Esquema 10.** Reação genérica de  $\alpha$ -amidoalquilação em íons *N*-acilimínio.

<sup>20</sup> a) De Koning, H.; Moolenaar, M. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. Bioactive Natural Products (part A); In *Studies in Natural Products Chemistry*, Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1993**; Vol. 13, pp 473. b) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 2, pp 1047. c) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367.

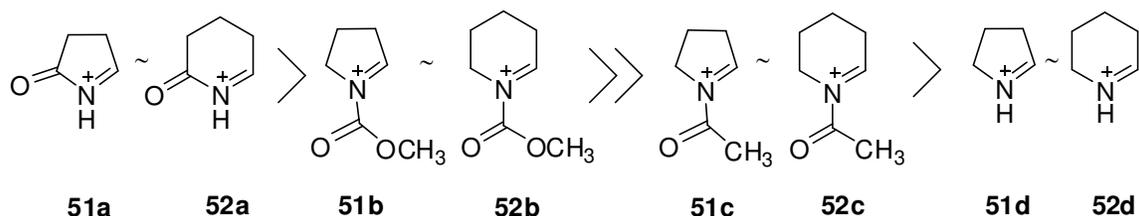
Devido a sua limitada estabilidade e alta reatividade, os íons *N*-acilimínio são frequentemente gerados *in situ* a partir de amidas, lactamas ou carbamatos com substituintes  $\alpha$ -haloalquil,  $\alpha$ -hidroxialquil,  $\alpha$ -alcoxialquil ou  $\alpha$ -aciloxialquil representado por X nas estruturas **48a**, **50a**, **50b** e **50c** do **Esquema 10**, e são denominados precursores de íons *N*-acilimínio. Ácidos de Lewis como o complexo trifluoreto de boro-dietil éter, cloreto de titânio (IV), cloreto de índio (III) ou agentes sililantes como trifluormetanosulfonato de trimetilsilila (TMSOTf) são comumente utilizados para promover a formação da espécie eletrofílica<sup>21</sup>. A formação do íon *N*-acilimínio, que geralmente é considerada a etapa determinante da velocidade da reação, é seguida da interceptação *in situ* por nucleófilos como compostos aromáticos, alcenos, acetilenos, cetenos ou espécies organometálicas. Geralmente, a velocidade da reação de  $\alpha$ -amidoalquilação aumenta com o aumento da instabilidade do íon *N*-acilimínio formado. Adicionalmente, a velocidade de formação de íons *N*-acilimínio depende da natureza do grupo de saída, do ácido de Lewis ou reagente oxofílico usado para promover a remoção do grupo de saída, e do solvente<sup>21</sup>.

---

<sup>21</sup> Pilli, R.A, Rosso, G.B. Em “*Science of Synthesis, Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations*” Padwa, A. Eds., Thieme, 2004, Vol. 27, Cap.10, pag. 375-426.

### 1.5.4. Nosso grupo de pesquisa e os íons *N*-acilimínio

A reatividade intrínseca em fase gasosa de íons *N*-alquil- e *N*-acilimínio em relação à adição de aliltrimetilsilano foi avaliada em nosso grupo<sup>22</sup>. Os íons *N*-acilimínio endo (**51a** e **52a**) e exocíclicos (**51b**, **52b**, **51c** e **52c**) de seis e cinco membros são mais reativos que os correspondentes íons *N*-alquilimínio. Compostos com o grupo acila endocíclico (**51a** e **52a**) são mais reativos que os exocíclicos. Acredita-se que seja devido à restrição de geometria que maximiza o efeito de polarização no grupo carbonila nos compostos endocíclicos. Também foi verificado que os íons *N*-carbometoxiimínio reagem mais rapidamente que os correspondentes *N*-acetilimínio.

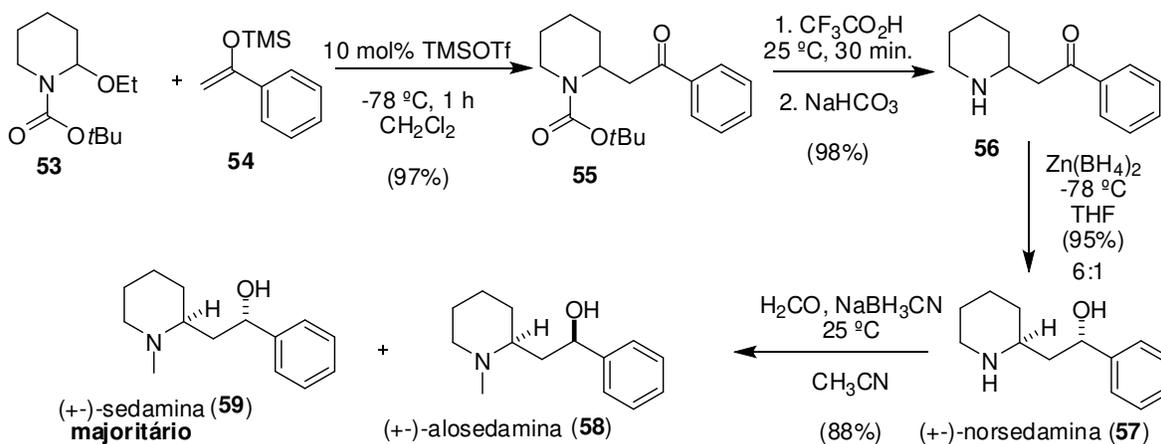


**Esquema 11.** Ordem de reatividade intrínseca para íons *N*-alquilímio e *N*-acilimínio.

Em 1991, o grupo relatou a adição do 1-trimetilsililoxi-1-feniletano (**54**) a *N*-*tert*-butoxicarbonil-2-etoxipiperidina (**53**) promovida por quantidades catalíticas de TMSOTf e sua aplicação na síntese total da ( $\pm$ )-norsedamina (**57**), ( $\pm$ )-alosedamina (**58**) e ( $\pm$ )-sedamina (**59**)<sup>23</sup>.

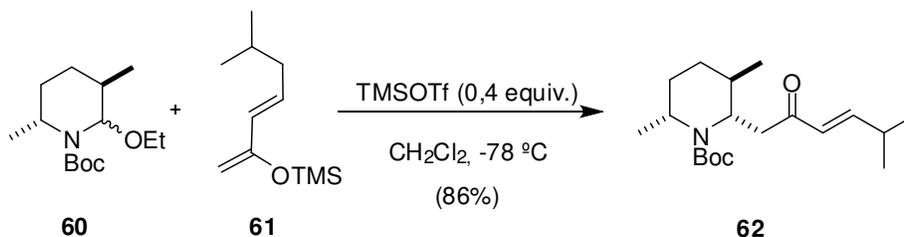
<sup>22</sup> D'oca, M. G. M.; Moraes, L. A. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3854.

<sup>23</sup> Pilli, R. A.; Dias, L. C. *Synt. Commun.* **1991**, *21*, 2213.



**Esquema 12.** Síntese racêmica dos produtos naturais norsesdamina (**57**), alosedamina (**58**) e sedamina (**59**) realizada em nosso grupo de pesquisa.

A adição de um éter dienólico de silício em um sistema piperidínico quiral foi investigada em trabalho publicado em 2004<sup>24</sup>. Neste trabalho, a reação do precursor de íon *N*-acilimínio **60** com o éter dienólico de silício **61**, na presença de TMSOTf, forneceu exclusivamente o aduto na forma isomérica 2,3-*trans* **62** em 86% de rendimento. Em outro trabalho<sup>25</sup>, a adição de dienos a íons *N*-acilimínio aquirais foi utilizada na síntese dos produtos naturais ( $\pm$ )-mirtina e ( $\pm$ )-lasubina II.



**Esquema 13.** Reação de adição do éter dienólico de silício **61** ao *N*-Boc-carbamato quiral **60** realizada em nosso grupo.

<sup>24</sup> Maldaner, A. O.; Pilli, R. A. *Synlett* **2004**, 1343.

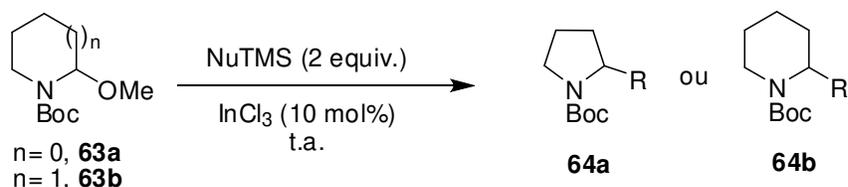
<sup>25</sup> Pilli, R. A.; Dias, L. D.; Maldaner, A. O. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 717.

Em um trabalho publicado em 2000<sup>26</sup> foi utilizado, pioneiramente, cloreto de índio (InCl<sub>3</sub>) como ácido de Lewis na adição de éteres enólicos de silício e aliltrimetilsilano a íons *N*-acilimínio cíclicos derivados de 5-acetoxilactamas, tendo sido obtidos sistemas β-aminocarbonílicos e adutos alílicos, respectivamente, em rendimentos razoáveis à bons. Em 2004, em outro trabalho foi investigada a adição de éteres enólicos de silício e etil vinil éter a íons *N*-acilimínio cíclicos de cinco e seis membros em meio aquoso (SDS/água) catalisada por 10 mol% InCl<sub>3</sub> ou 3 mol% HCl. Os produtos de α-amidoalquilação foram obtidos em rendimentos baixos a moderados, enquanto rendimentos melhores foram obtidos para a adição de compostos 1,3-dicarbonílicos<sup>27</sup>. A limitação na natureza do nucleófilo foi parcialmente atribuída à hidrólise competitiva dos éteres enólicos de silício assim como à polimerização e hidrólise do etil vinil éter. Buscando contornar estas limitações foram estudadas as mesmas reações catalisadas por InCl<sub>3</sub> na ausência de solvente<sup>28</sup>. Verificou-se que a adição dos éteres enólicos de silício a 2-metoxi-*N*-Boc-pirrolidina (**63a**) e 2-metoxi-*N*-Boc-piperidina (**63b**) na presença de 10 mol% de InCl<sub>3</sub> e ausência de solvente forneceu os produtos de adição **64a** e **64b**, em rendimentos bons à excelentes (**Esquema 14**).

<sup>26</sup> Russowki, D.; Petersen, R. Z.; Godoi, M. N.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9939.

<sup>27</sup> Camilo, N. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2821.

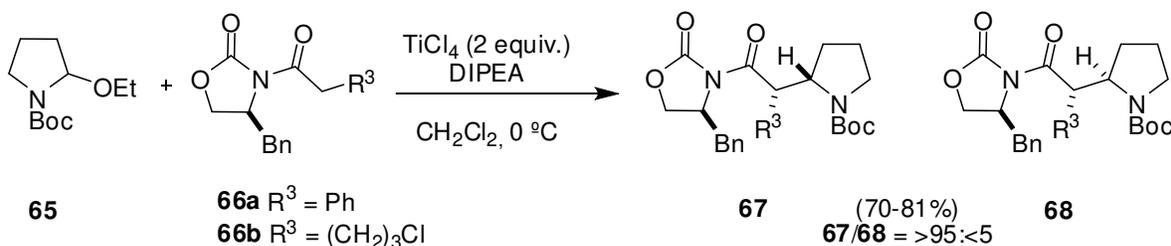
<sup>28</sup> de Godoy, L. A. F.; Camilo, N. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7853.



NuTMS	R	Rendimentos	
MeC=C(OTMS)(Ph)	-CH(Me)COPh	97%	92%
(Me) <sub>2</sub> C=C(OTMS)(OMe)	-C(Me) <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	100%	87%
BuCH=C(OTMS)(Bu)	-C(Bu)COBu	93%	87%
CH <sub>2</sub> =C(OTMS)(Ph)	-CH <sub>2</sub> COPh	92%	79%

**Esquema 14.** Reações de  $\alpha$ -amidoalquilação, sem solvente e catalisadas por InCl<sub>3</sub>.

A adição de enolatos de boro<sup>29</sup> e de titânio<sup>30-31</sup> obtidos a partir de auxiliares quirais derivados de *N*-acil-1,3-oxazolidin-2-onas em íons *N*-acilimínio pirrolidínicos e piperidínicos foi outro aspecto da química de íons *N*-acilimínio investigada pelo grupo. Em um dos estudos, os enolatos de titânio de **66a** e **66b** foram adicionados ao 2-etoxicarbamato **65** para fornecer os produtos de  $\alpha$ -amidoalquilação **67** e **68** em alta seletividade >95:<5 e rendimentos de 70% e 81%, respectivamente (**Esquema15**). A adição de enolatos de titânio quirais também foi aplicada na síntese estereosseletiva de produtos naturais como (+)-isoretronecanol e (+)-5-*epi*-tashiromina<sup>31</sup>, além da construção do esqueleto heterocíclico das esteletamidas A, B e C<sup>32</sup>.



**Esquema 15.** Adição de enolatos de titânio à 2-etoxi-*N*-Boc-pirrolidina.

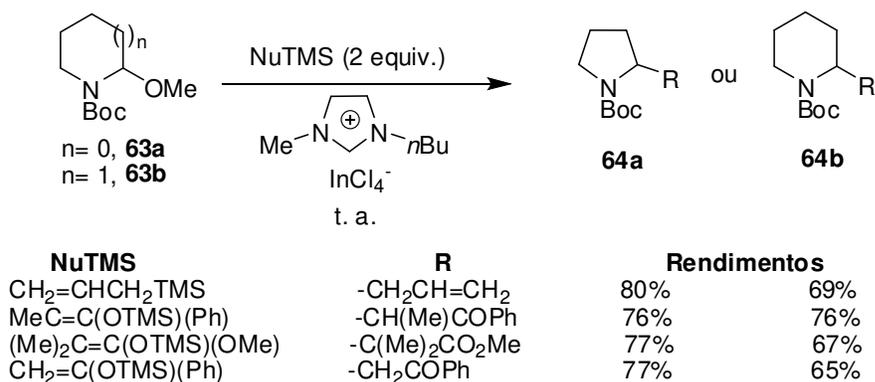
<sup>29</sup> Pilli, R. A.; Russowski, D. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.

<sup>30</sup> Pilli, R. A.; Bockelmann, M. A.; Alves, C. de F. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 634.

<sup>31</sup> Pilli, R. A.; Pereira, E.; Alves, C. de F.; Bockelmann, M. A. *Quím. Nova* **2008**, *31*, 771.

<sup>32</sup> Pilli, R. A.; Zanotto, P. R.; Bockelmann, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7003.

Também foi relatado pelo grupo, pela primeira vez, a utilização de líquidos iônicos para promover a formação de íons *N*-acilimínio e sua interceptação por nucleófilos *in situ*<sup>33</sup>. Os sistemas 2-metoxi-*N*-Boc-pirrolidina (**63a**) e 2-metoxi-*N*-Boc-piperidina (**63b**) foram expostos a diversos nucleófilos (NuTMS) em líquidos iônicos. Os melhores resultados foram alcançados para o líquido iônico BMI.InCl<sub>4</sub>, em que foram obtidos os adutos **64a** (76-80% de rendimento) e **64b** (65-76% de rendimento), respectivamente (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Reações de  $\alpha$ -amidoalquilação realizadas em líquido iônico, BMI.InCl<sub>4</sub>.

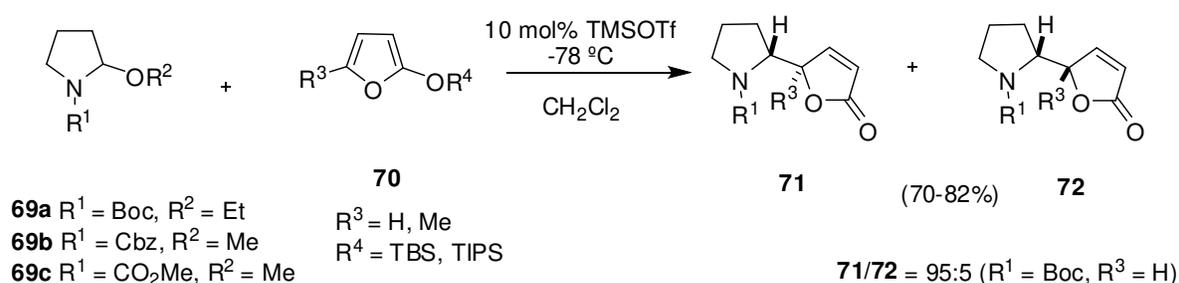
Outro aspecto da química dos íons *N*-acilimínio investigada foi a diastereosseletividade da adição de sililoxifuranos a íons *N*-acilimínio aquirais<sup>34</sup> e quirais<sup>35</sup>. Em um dos estudos<sup>34</sup> foram investigadas as adições de sililoxifuranos a íons *N*-acilimínio derivados de sistemas azepínicos, piperidínicos e pirrolidínicos. Os melhores resultados, tanto em termos de rendimento quanto em termos de diastereosseletividade, foram obtidos em

<sup>33</sup> Pilli, R. A.; Robello, L. G.; Camilo, N. S.; Dupont, J.; Lapis, A. A. M.; da Silveira, N.; Brenno, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1669.

<sup>34</sup> de Oliveira, M. D. C. V. F.; Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6995.

<sup>35</sup> D'Oca, M. G. M.; Pilli, R. A.; Vencato, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9709.

sistemas pirrolidínicos, os quais estão apresentados no **Esquema 17**. Os sililoxifuranos **70** reagiram com as 2-alcooxipirrolidinas **69a-c**, sob catálise por TMSOTf. O derivado pirrolidínico *N*-Boc protegido **69a** forneceu o melhor rendimento (82%) e a melhor razão diastereoisomérica (95:5), quando  $R^3 = H$ . A adição de sililoxifuranos a íons *N*-acilimínio foi estratégia utilizada na síntese racêmica do alcaloide homopumiliotoxina 223G<sup>36</sup>.



**Esquema 17.** Adição de sililoxifuranos **70** aos carbamatos pirrolidínicos **69a-c**.

Mais recentemente, empregando técnicas relativamente novas em química de íons *N*-acilimínio, como a estratégia da “piscina de cátions”<sup>37</sup> e co-catálise supramolecular do tipo anfitrião/convidado por  $\beta$ -ciclodextrina<sup>38</sup>, o grupo realizou a síntese enantiosseletiva do anestésico ropivacaína e de seus análogos levobupivacaína e mepivacaína<sup>39</sup>. A produção de uma piscina de íons *N*-acilimínio quiral por oxidação anódica da piperidina protegida com o auxiliar quiral carboxi-fenilmentil, seguida da adição de  $\beta$ -ciclodextrina,

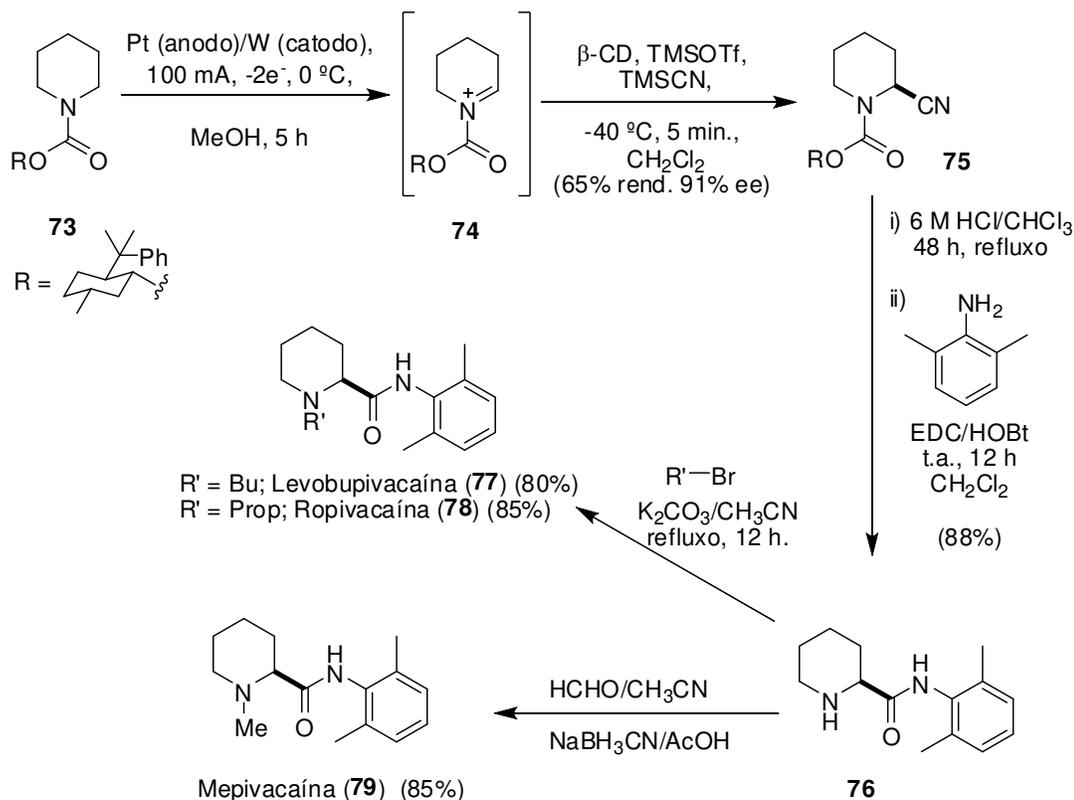
<sup>36</sup> Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6999.

<sup>37</sup> a) Yoshida, J.; Suga, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 2650. b) Suga, S.; Okajima, M.; Fujiwara, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7941. c) Suga, S.; Suzuki, S.; Yamamoto, A.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10244.

<sup>38</sup> a) Santos, L. S.; Fernandes, S. A.; Pilli, R. A.; Marsaioli, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 17, 2515. b) Surendra, K.; Krishnaveni, S. N.; Sridhar, R.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5819.

<sup>39</sup> Shankaraiah, N.; Pilli, R. A.; Santos, L. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5098.

TMSCN e TMSOTf à  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  forneceu o composto (*S*)-**75** em 65% de rendimento e 91% *ee*. A xilamida **76** foi obtida à partir de (*S*)-**75** em duas etapas pela remoção do auxiliar quiral (95% recuperado) por HCl e concomitante produção de ácido pipecólico. Em seguida, o ácido pipecólico bruto foi tratado com EDC/HOBt e 2,6-dimetilanilina fornecendo **76** em 88% de rendimento. A alquilação do nitrogênio ( $R = n\text{-Bu}$ ,  $n\text{-Pr}$  e Me) foi realizada mediante refluxo com brometo de *n*-butila, brometo de *n*-propila e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em acetonitrila por 12h, fornecendo a ropivacaína (**77**) em 85% de rendimento e levobupivacaína (**78**) em 80% de rendimento, respectivamente. Finalmente, a mepivacaína (**79**) foi obtida através de aminação redutiva de **76** com formaldeído em acetonitrila e  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ , em 85% de rendimento (**Esquema 18**).

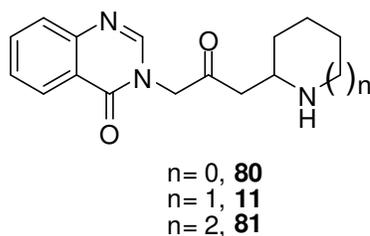


**Esquema 18.** Síntese enantiosseletiva da ropivacaína (**78**), levobupivacaína (**77**) e mepivacaína (**79**).

Considerando os exemplos apresentados até aqui é possível verificar que o grupo possui experiência considerável e diversificada em relação à química de íons *N*-acilimínio. Assim justificamos a escolha de uma estratégia sintética baseada nessa química para a síntese dos análogos da febrifugina, apresentada no tópico seguinte.

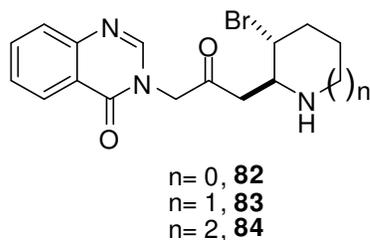
## 2. Objetivos

Desenvolver a síntese de análogos da febrifugina (**1**) na sua forma racêmica, os compostos **80**, **81** e desoxifebrifugina (**11**) (**Figura 5**). Esses análogos servirão para avaliar, posteriormente, a influência do tamanho do anel sobre a atividade antimalárica e a citotoxicidade.



**Figura 5.** Análogos desoxigenados da febrifugina propostos **80**, **11** e **81**.

Realizar a síntese racêmica dos análogos **82-84** em sua versão bromada em C-3'' (**Figura 6**). Esses análogos servirão para avaliar, posteriormente, a influência de um substituinte halogênio na posição 3'' do anel heterocíclico.

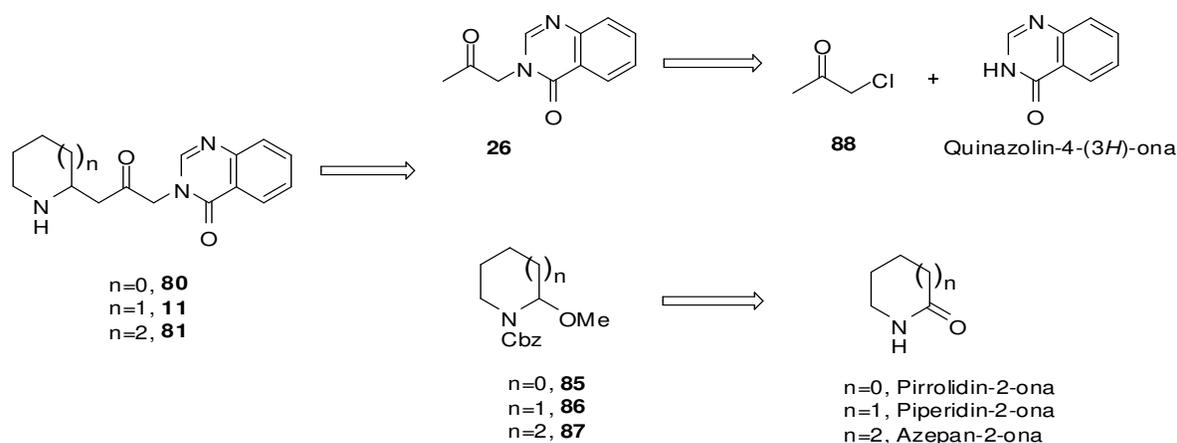


**Figura 6.** Análogos bromados da febrifugina propostos (**82-84**).

### 3. Síntese racêmica dos análogos desoxigenados

#### 3.1. Análise retrossintética - rota A

Elaboramos a análise retrossintética dos análogos desoxigenados, tendo como etapa chave a união do fragmento **26** aos fragmentos **85-87**, mediante o emprego da reação de  $\alpha$ -amidoalquilação que possibilitaria a obtenção da desoxifebrifugina (**11**) e dos análogos **80-81**.

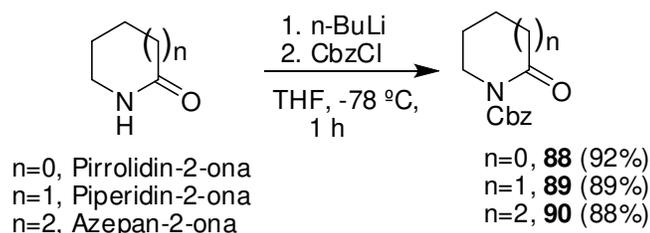


**Esquema 19.** Análise retrossintética dos compostos desoxigenados em C3'' (**80**, **11** e **81**).

#### 3.1.1. Preparação dos hemiaminais

Iniciamos este trabalho com a preparação dos  $\alpha$ -metoxicarbamatos, precursores de íons *N*-acilimínio, através da proteção das respectivas lactamas pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona e azepan-2-ona com o grupo carboxilato de benzila (Cbz) (**Esquema 20**). A inserção do grupo carboxilato de benzila objetiva, além de proteger o nitrogênio para evitar reações indesejadas com os

grupos amida/amina secundários, bem como acilar o nitrogênio para que se obtenha íons *N*-acilimínio de maior reatividade em relação aos íons *N*-alquilimínio<sup>22</sup>.



**Esquema 20.** Preparação das lactamas protegidas **88-90**.

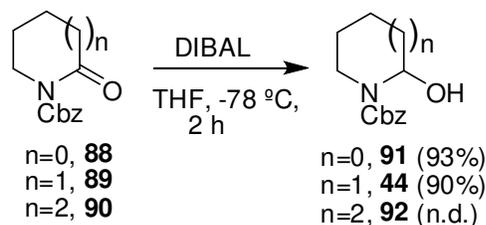
A etapa seguinte envolveu a redução das lactamas protegidas **88-90**, convertendo-as nos respectivos hemiaminais cíclicos (**91**, **92** e **44**). Para isso, uma gama de agentes redutores pode ser utilizada, sendo os mais comuns trietilboroidreto de lítio (Super hidreto<sup>®</sup>)<sup>17</sup>, hidreto de di-isobutilalumínio (DIBAL)<sup>40</sup> e boroidreto de sódio (NaBH<sub>4</sub>)<sup>41</sup>. Optamos pela utilização de DIBAL, na maioria das vezes, pela maior facilidade de tratamento e purificação da reação, seguindo protocolo descrito por Dieter e colaboradores<sup>42</sup>.

Dessa maneira, a redução com DIBAL das lactamas **88-90** levou aos hemiaminais correspondentes **91**, **92** e **44**, em excelentes rendimentos (**Esquema 21**). Observando-se que o aminal **92** não foi isolado, já que preferimos utiliza-lo imediatamente na etapa seguinte sem prévia purificação devido à sua tendência de sofrer abertura de anel<sup>34</sup>.

<sup>40</sup> a) Clive, D. L. J.; Yeh, V. S. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4789. b) Langlois, N.; Rojas, A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 77.

<sup>41</sup> Klitze, C.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5605.

<sup>42</sup> Dieter, K. R.; Sharma, R. R. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4180.

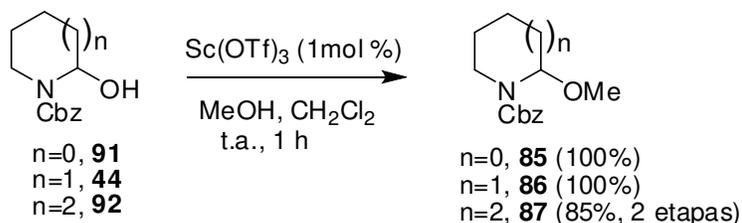


**Esquema 21.** Redução com DIBAL das lactamas protegidas **88-90**.

Os espectros de infravermelho dos hemiaminais **91** e **44** apresentaram estiramentos característicos de hidroxila em 3448 e 3454  $\text{cm}^{-1}$ , respectivamente, ausentes nas lactamas protegidas. Além disso, os espectros de RMN- $^1\text{H}$  apresentam sinais característicos de hidrogênio metínico em 5,50 ppm para o composto **91** e 5,77 ppm para o composto **44**. Enquanto os espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  mostram claramente que os sinais referentes às carbonilas lactâmicas anteriormente presentes nos compostos **88** (174,0 ppm) e **89** (171,2 ppm) desaparecem nos espectros dos compostos **91** e **44**. Esses dados juntos evidenciam a redução das lactamas e formação dos respectivos hemiaminais.

### 3.1.2. Preparação dos precursores de íons N-acilimínio **85-87**.

O protocolo desenvolvido por Kobayashi e colaboradores mostrou que triflato de escândio [ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ] é excelente catalisador para promover reações de transacetalização em hemiaminais cíclicos<sup>17</sup>. Dessa forma, obtivemos quantitativamente os 2-metoxicarbamatos desejados **85** e **86**, enquanto o carbamato **87** foi obtido em 85% de rendimento (2 etapas), realizando-se a transacetalização dos aminaís **91-92** e **44** na presença de excesso de metanol e 1 mol% de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (**Esquema 22**).



**Esquema 22.** Reação de transacetalização e obtenção dos 2-metoxicarbamatos **85-87**.

Ausência de bandas de estiramento referentes à ligação OH no espectro de I.V. nos produtos **85-87**, anteriormente presentes nos hemiaminais **91** e **44**, corresponde a uma forte evidência de que a reação de transacetalização foi bem sucedida.

Antes de iniciarmos uma discussão a respeito dos espectros de RMN dos produtos obtidos, para melhor compreendê-los faz-se necessária uma breve introdução a respeito de barreiras rotacionais em torno de ligações e energias de ativação relacionadas a esse tipo de processo e suas relações com isômeros conformacionais.

A energia necessária para superar uma barreira em uma reação ou processo químico é denominada energia de ativação<sup>43</sup>, sendo geralmente representada pelos símbolos  $E_a$  ou  $\Delta G^\ddagger$ , e definida por:

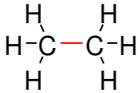
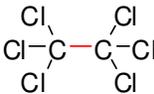
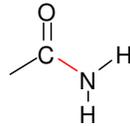
$$E_a = -R.T. \ln\left(\frac{k}{A}\right) \quad \text{onde, } A = \text{constante e } k = \text{constante de velocidade da reação}$$

Quanto menor a energia de ativação, maior a velocidade do processo químico. Um processo simples é a rotação em torno de uma ligação, sendo necessárias diferentes quantidades de energia para rotação de uma ligação<sup>43</sup>, a

<sup>43</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry, 1<sup>st</sup> ed.*. Oxford University Press (2001).

**Tabela 3** contém alguns exemplos representativos de energia de ativação, referentes à rotação das ligações destacadas em vermelho<sup>43</sup>.

**Tabela 3.** Energia de ativação para a rotação em torno de algumas ligações.

<i>Composto</i>	$E_a$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ a 298 K
	3	0,02.10 <sup>-9</sup> s
	10	1.10 <sup>-6</sup> s
	16	0,2 s

Na tabela é possível verificar como a energia de ativação afeta o tempo de meia vida, que nesse caso representa o tempo para que metade das moléculas do composto realizem uma rotação em torno da ligação em questão. Olhando para a equação podemos verificar que o aumento da temperatura diminui a energia de ativação, diminuindo o tempo de meia-vida, ou seja, aumentado a velocidade de rotação em torno da ligação. Vários tipos de amidas e carbamatos possuem rotação lenta em torno da ligação C-N à temperatura ambiente, devido à deslocalização do par de elétrons do nitrogênio<sup>44c, 44e</sup>. Grupos doadores de elétrons ligados à carbonila causam decréscimo na barreira rotacional das amidas, porém um efeito oposto é verificado quando esses grupos estão ligados ao nitrogênio<sup>44g</sup>. Nos carbamatos, a porção alcoxi deve estabilizar a carbonila através de uma

interação de um dos pares de elétrons do oxigênio e o orbital molecular  $\pi^*$  da carbonila ( $n_{\text{O}}-\pi^*_{\text{CO}}$ ). Esta estabilização causa uma diminuição na barreira rotacional da ligação C-N. Lectka e Cox<sup>45a</sup> propõem que os carbamatos possuem barreiras rotacionais menores que as amidas em 3-4 kcal.mol<sup>-1</sup>.

A rotação lenta em torno da ligação é aparente em espectros de RMN, resultando na duplicação de sinais no espectro de RMN de C<sup>13</sup> e sinais largos ou até mesmo desdobrados no espectro de RMN de H<sup>1</sup>. Assim sendo, os espectros desses compostos não tem uma aparência trivial.

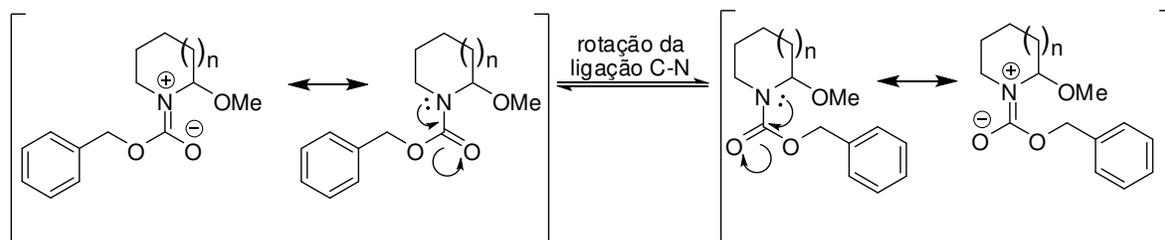
A barreira de rotação em torno da ligação nitrogênio-carbonila em amidas é um fenômeno extensivamente discutido na literatura<sup>44</sup>, mas pouco explorado para os carbamatos e derivados de ácidos carboxílicos<sup>45</sup>. Ainda assim, quando pertinente, faremos breves discussões em relação ao assunto, aplicadas aos compostos preparados ao longo deste trabalho.

Os 2-metoxicarbamatos **85-87** apresentam barreira de rotação em torno da ligação C-N exocíclica e podem existir na forma de dois confôrmeros rotacionais, os quais podem ser representados por duas estruturas de ressonância mais importantes (**Esquema 23**).

---

<sup>44</sup> a) Gutowski, H. S.; Holm, C. H. *J. Chem. Phys.* **1956**, *25*, 1228. b) Phillips, W. D. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1363. c) Wiberg, K. B.; Breneman, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 831. d) Wiberg, K. B.; Rablen, P.; Rush, D.; Keith, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4261. e) Lauvergnat, D.; Hiberty, P. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9478. f) Duffy, E.M.; Severance, D. L.; Jorgesen, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7535. g) Fischer, G. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 119.

<sup>45</sup> a) Cox, C.; Lectka, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2426. b) Vassilev, N. G.; Dimitrov, V. S. *J. Mol. Struct.* **1999**, *39*, 484. c) Souza, W.F.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Phys. Org. Chem.* **1996**, *9*, 179.

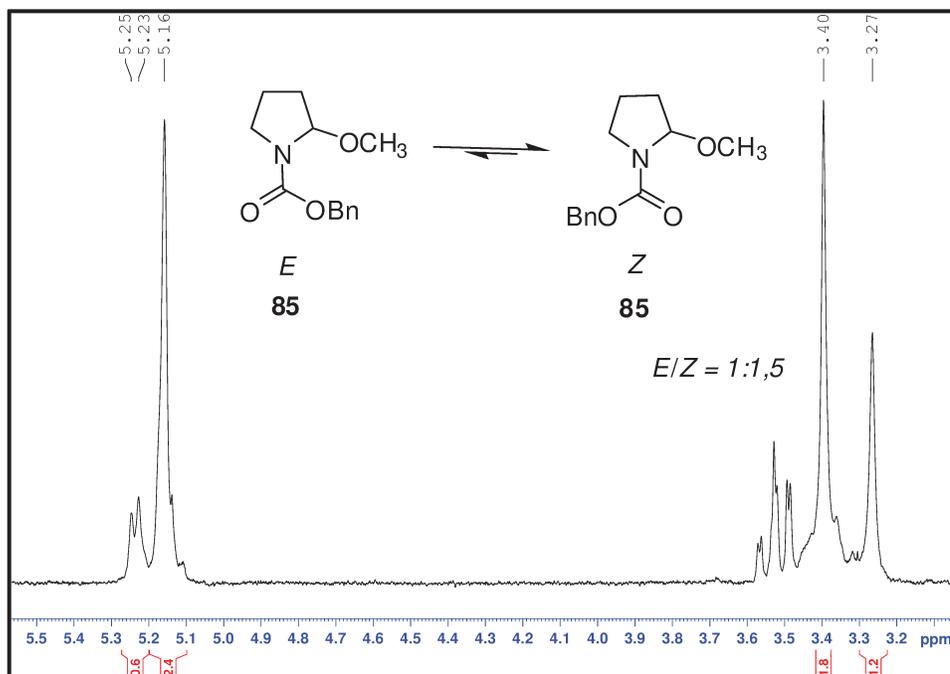


**Esquema 23.** Estruturas de ressonância e rotação em torno da ligação C-N nos 2-metoxycarbamatos **85-87**.

Cada um dos isômeros rotacionais fornece diferentes ambientes químicos aos átomos de carbono e hidrogênio presentes nas moléculas, logo apresentam diferentes deslocamentos químicos nos espectros de RMN. Obviamente, a diferença de ambiente químico é mais percebida pelos átomos e grupos adjacentes ao nitrogênio dos 2-metoxycarbamatos **85-87**.

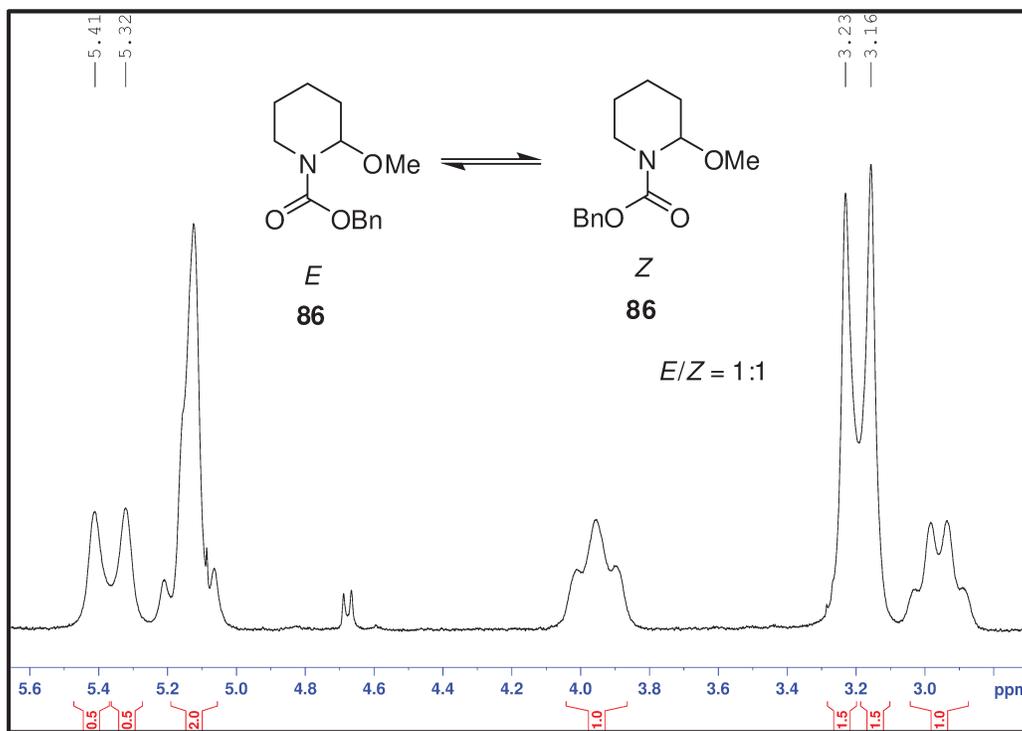
Assim, verificamos no espectro de RMN-<sup>1</sup>H do 2-metoxycarbamato **85** o aparecimento de dois singletos largos, referentes aos hidrogênios da metoxila em deslocamentos bem distintos (**Figura 7**). Um deles foi observado em 3,40 ppm integrando para 1,8 hidrogênios e outro em 3,27 ppm integrando para 1,2 hidrogênios. O hidrogênio carbinólico também está desdobrado em dois sinais, um duplete de  $J = 5$  Hz em 5,24 ppm integrando para 0,6 hidrogênios, e o outro sinal está sobreposto ao singlete do grupo metilênico do Cbz, que aparece em deslocamento de 5,16 ppm integrando para 2,4 hidrogênios (2 H metilênico + 0,4 H carbinólico desdobrado). Levando em consideração o efeito anisotrópico da carbonila é possível distinguir a qual rotâmero pertence cada sinal, sendo que o sinal mais desprotegido é aquele em que a carbonila se encontra do mesmo lado de C2<sup>46</sup>, definido como Z (**Figura 7**). Logo, na temperatura em que o experimento foi realizado (25 °C) e em CDCl<sub>3</sub>, eles se distribuem numa proporção *E:Z* de 1: 1,5.

<sup>46</sup> S.-Castillo, O. R.; C.-Martínez, Y. M. A.; B.-Granados, L.; M.-Rodríguez, M.; V.-Ibarra, J. R.; T.-Valencia, J. M.; M.-Rios, M.; J.-Nathan, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8809.



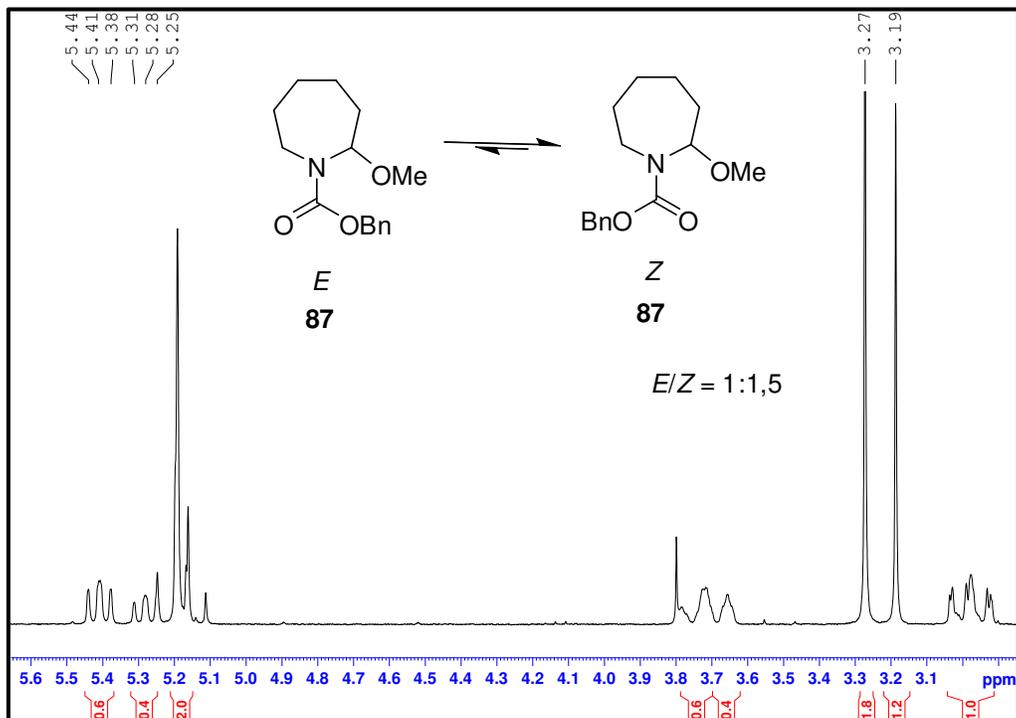
**Figura 7.** Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxicarbamato pirrolidínico **85**.

No 2-metoxicarbamato **86**, correspondente ao anel de seis membros, os hidrogênios da metoxila aparecem desdobrados em dois singletos largos no espectro de RMN- $^1\text{H}$ , estando um singlete em 3,16 ppm integrando para 1,5 hidrogênios e outro em 3,23 ppm integrando para 1,5 hidrogênios (**Figura 8**). O hidrogênio carbinólico aparece claramente desdobrado em dois singletos largos, sem sobreposição com o sinal metilênico do Cbz, um singlete em 5,32 ppm integrando para 0,5 hidrogênio e outro em 5,41 ppm integrando para 0,5 hidrogênio. A razão entre os confôrmeros rotacionais  $E:Z$  para **86** é de 1:1, à temperatura de 25 °C e em  $\text{CDCl}_3$ .



**Figura 8.** Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxicarbamato piperidínico **86**.

No 2-metoxicarbamato **87**, correspondente ao anel de sete membros, o desdobramento dos sinais no espectro de RMN- $^1\text{H}$  é ainda mais evidente (**Figura 9**). Os hidrogênios da metoxila aparecem como singletos bem resolvidos em 3,19 ppm integrando para 1,2 hidrogênios e 3,27 ppm integrando para 1,8 hidrogênios. O sinal do hidrogênio carbinólico também aparece desdobrado em dois tripletos, um tripleto em 5,20 ppm integrando para 0,4 hidrogênio e outro em 5,41 ppm integrando para 0,6 hidrogênio. O hidrogênio carbinólico acopla com os dois hidrogênios ligados a C3 do anel azepânico, daí o tripleto observado com constante de acoplamento de 7,5 Hz. A razão entre os conformeros rotacionais *E*:*Z* para **87** é de 1:1,5, à temperatura de 25 °C e em  $\text{CDCl}_3$ .

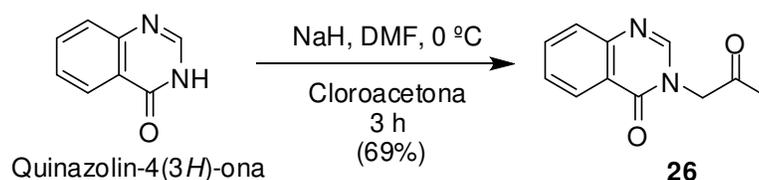


**Figura 9.** Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do 2-metoxicarbamato azepânico **87**.

Uma maneira de confirmar se os desdobramentos no espectro de RMN- $^1\text{H}$  são mesmo decorrentes da presença da mistura de isômeros rotacionais, é através da realização de experimento a alta temperatura, pois de acordo com a equação da energia de ativação apresentada anteriormente o aumento da temperatura aumenta a taxa de interconversão entre os confôrmeros rotacionais, fazendo com que os sinais desdobrados coalesçam em um único sinal. Contudo, o aquecimento dos 2-metoxicarbamatos **85-87** é sempre problemático, levando à sua decomposição.

### 3.1.3. Preparação da metilcetona 26

A síntese da metilcetona **26** foi realizada mediante a desprotonação da quinazolin-4-(3*H*)-ona com hidreto de sódio em DMF, seguido da reação de *N*-alquilação com a cloroacetona (**88**). O produto **26** foi obtido em 69% de rendimento como um sólido branco com ponto de fusão de 161,0-162,5 °C (Lit. 159,0-160,5 °C)<sup>47</sup> (Esquema 24).



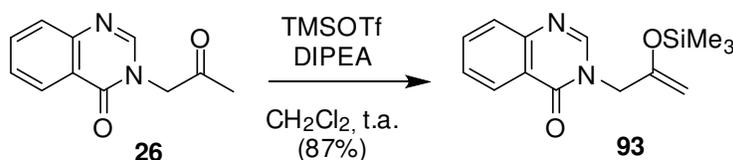
**Esquema 24.** *N*-alquilação da quinazolin-4(3*H*)-ona com cloroacetona.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H observamos um singlete em 2,32 ppm integrando para três hidrogênios, referentes à metila cetônica, além de um singlete em 4,79 ppm integrando para dois hidrogênios, relacionado ao grupo metilênico ligado ao N3 e α-carbonílico. No espectro de RMN-<sup>13</sup>C, observamos todos os cinco sinais aromáticos, o sinal da carbonila cetônica em 200,0 ppm e da carbonila quinazolínica em 160,8 ppm. O espectro de I.V. mostra a presença de estiramento característico para as duas carbonilas em 1722 e 1674 cm<sup>-1</sup>. A conjunção destes dados evidencia que a quinazolin-4(3*H*)-ona foi de fato alquilada pela cloroacetona, sendo obtida a metilcetona **26**.

<sup>47</sup> Deshmukh, M. B.; Patil, S. *J. Indian Chem. Soc.* **2006**, 83, 393.

### 3.1.4. Preparação do éter enólico de silício **93**

A metilcetona **26** foi convertida no seu éter enólico de silício através do tratamento com três equivalentes de TMSOTf e DIPEA em diclorometano, fornecendo o composto **93**, em 87% de rendimento, conforme representado no **Esquema 25**.



**Esquema 25.** Conversão da metilcetona **26** em seu éter enólico de silício **93**.

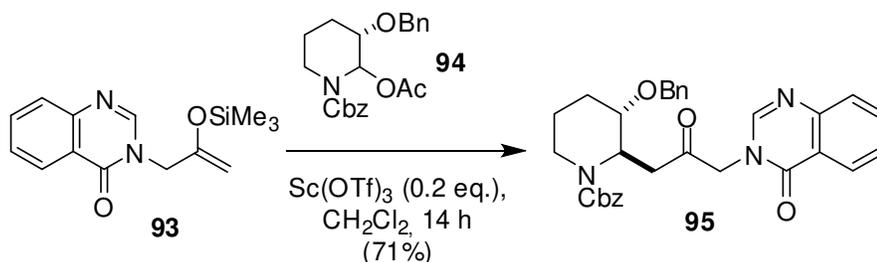
A análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostrou claramente a obtenção do produto **93**, pela presença de sinais em 4,37 e 4,46 ppm, típicos de hidrogênios de duplas terminais ricas em elétrons. Os nove hidrogênios do grupo trimetilsilila foram observados como um singlete em 0,16 ppm. Além disso, verificamos que o sinal referente à metila do material de partida **26** desapareceu no espectro de **93**.

É interessante salientar que o composto **26** tem comportamento particular em relação aos compostos enolizáveis em geral, baseados apenas em carbonos, pois é uma  $\alpha$ -amino cetona. E alguns sistemas  $\alpha$ -aminocetônicos tem sempre a tendência a enolizar predominantemente no sentido oposto ao

nitrogênio<sup>48</sup>. Além disso, a utilização de uma base volumosa como DIPEA favorece a remoção do hidrogênio com menor impedimento estéreo.

### 3.1.5. Estudos visando a obtenção dos produtos de $\alpha$ -amidoalquilação

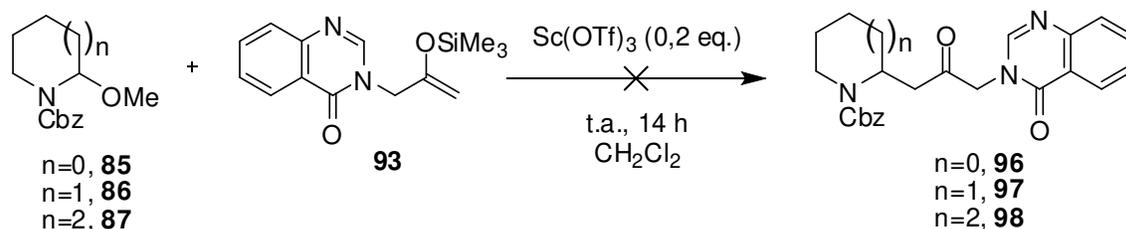
Kobayashi e colaboradores, em uma de suas sínteses da febrifugina (**1**), utilizaram o éter enólico de silício **93** em uma reação de  $\alpha$ -amidoalquilação com o carbamato **94** catalisada por  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , obtendo o produto de acoplamento **95** em 71% de rendimento (**Esquema 26**)<sup>14</sup>.



**Esquema 26.** Reação de acoplamento descrita por Kobayashi e colaboradores.

Baseado nesse trabalho e na experiência na química de íons *N*-acilimínio do nosso grupo, propusemos a realização de reação de  $\alpha$ -amidoalquilação dos 2-metoxycarbamatos **85-87** com o éter enólico de silício **93**, utilizando as mesmas condições reacionais de Kobayashi e colaboradores<sup>14</sup>. Contudo os produtos de acoplamento **96-98** não foram obtidos através da utilização deste protocolo (**Esquema 27**).

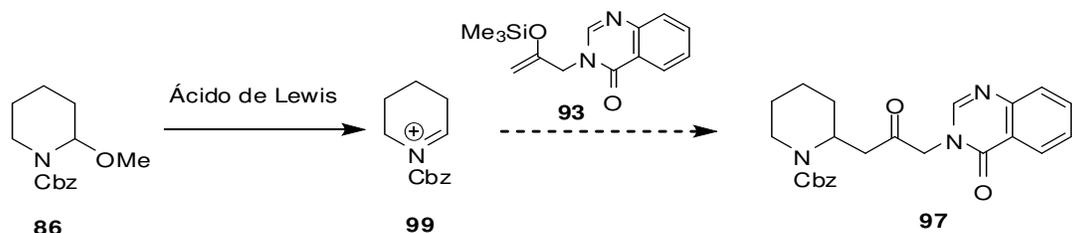
<sup>48</sup> Garst, M. E.; Bonfiglio, J. N.; Grudoski, D. A.; Marks, J. J. *Org. Chem.* **1980**, *45*, 2307.



**Esquema 27.** Estudo de acoplamentos seguindo protocolo de Kobayashi e colaboradores<sup>14</sup>.

Levando em consideração que a formação do íon *N*-acilimínio **99** a partir do precursor **86**, promovida por um ácido de Lewis em condições adequadas e na presença do silenoléter **93**, deveria supostamente produzir o composto **97**, iniciamos um estudo visando estabelecer condições experimentais que promovessem a reação de  $\alpha$ -amidoalquilação. Utilizou-se o 2-metoxicarbamato **86** e variou-se a natureza ( $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ <sup>17</sup>,  $\text{TMSOTf}$ <sup>23, 25</sup>,  $\text{TIPSOTf}$ <sup>49</sup> e  $\text{InCl}_3$ <sup>26, 28</sup>) e o número de equivalentes dos ácidos de Lewis, além do tempo reacional e a presença de solvente, visando obter em alguma condição o produto de acoplamento **97** (**Tabela 4**).

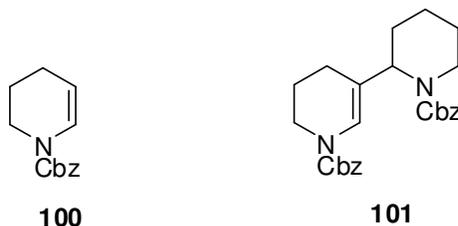
<sup>49</sup> Tranchant, M-J.; Moine, C.; Othman, R. B.; Bousquet, T.; Othman, M.; Dalla, V. *Tetrahedron, Lett.* **2006**, *47*, 4477.

**Tabela 4.** Condições realizadas nos estudos de acoplamento entre **86** e **93**.

Entrada	Catalisador	Eq. ácido de Lewis	Tempo	Temperatura	Solvente
1	TIPSOTf	0,2	2 h	0 °C	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
2	TIPSOTf	0,2	12 h	0 °C à t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
3	TIPSOTf	1	2 h	0 °C	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
4	TMSOTf	0,1	1 h	-78 °C	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
5	TMSOTf	0,1	2 h	-78 °C à t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
6	TMSOTf	0,5	2 h	-78 °C	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
7	TMSOTf	1	2 h	-78 °C à t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
8	Sc(OTf) <sub>3</sub>	0,2	14 h	0 °C à t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
9	Sc(OTf) <sub>3</sub>	0,2	24 h	0 °C à t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
10	Sc(OTf) <sub>3</sub>	0,5	14 h	0 °C à t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
11	InCl <sub>3</sub>	0,2	12 h	t.a.	—
12	InCl <sub>3</sub>	0,5	24 h	t.a.	—

No entanto, nenhuma das condições reacionais testadas forneceu o produto de acoplamento **97**, mesmo com catalisadores e condições já utilizadas com bastante sucesso na adição de éteres enólicos de silício a precursores de íons *N*-acilimínio em nosso grupo, como nas entradas 4, 5, 11 e 12 (**Tabela 4**).

Observamos, na maioria das vezes, a formação de mistura de produtos de eliminação (**100**), homoacoplamento (**101**), além de material de partida e outros compostos não identificados (**Figura 10**).



**Figura 10.** Subprodutos observados nos estudos de  $\alpha$ -amidoalquilação.

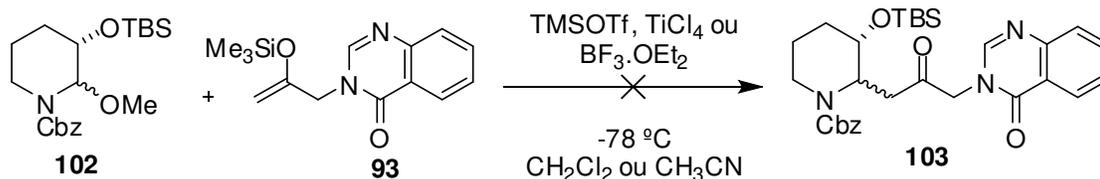
O consumo do precursor de íon *N*-acilimínio **86** junto com a formação de produtos de eliminação **100** e homoacoplamento **101** são indícios de que houve a formação do íon *N*-acilimínio **99**. Contudo, não houve o ataque do éter enólico de silício **93**, provavelmente porque a nucleofilicidade de **93** não é alta o suficiente para promover o ataque rápido ao íon *N*-acilimínio **99** ou algum outro fator desconhecido está impedindo o seu ataque, antes que **99** sofra reações mais rápidas e indesejadas.

Em um trabalho publicado em 2000, Kobayashi e colaboradores mostraram que existem diferenças significativas no comportamento de piperidinas metoxiladas monosubstituídas na posição 2 e piperidinas diacetoxiladas disubstituídas frente a reações de substituição nucleofílica<sup>50</sup>. Segundo os pesquisadores, a maioria dos ácidos de Lewis comumente usados para a formação de íons *N*-acilimínios ( $\text{SnCl}_4$  e  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , por exemplo) não são eficientes para as 2-metoxipiperidinas e, neste caso, a acetonitrila é um melhor solvente do que o diclorometano, comumente usado para essas reações, provavelmente pelo fato da acetonitrila ser um solvente polar aprótico

<sup>50</sup> Kobayashi, S.; Okitsu, O.; Suzuki, R. *Synlett* **2000**, 989.

e ter constante dielétrica bem maior que o diclorometano e conseqüentemente, maior capacidade de estabilizar cargas positivas como é o caso do íons *N*-acilimínio. No entanto, a troca de solvente nas reações representadas no **Esquema 27**, diclorometano por acetonitrila, não foi suficiente para promover o acoplamento desejado.

Em outro trabalho publicado em 2009, Liu e colaboradores<sup>51</sup> não obtiveram sucesso na reação de  $\alpha$ -amidoalquilação representada no **Esquema 28**. Nesse trabalho, os pesquisadores variaram a natureza e a quantidade do catalisador: TMSOTf (catalítico), TiCl<sub>4</sub> (estequiométrico) e BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O (estequiométrico), e também relataram a troca de solvente, diclorometano por acetonitrila. Nenhuma tentativa forneceu o produto desejado **103**.



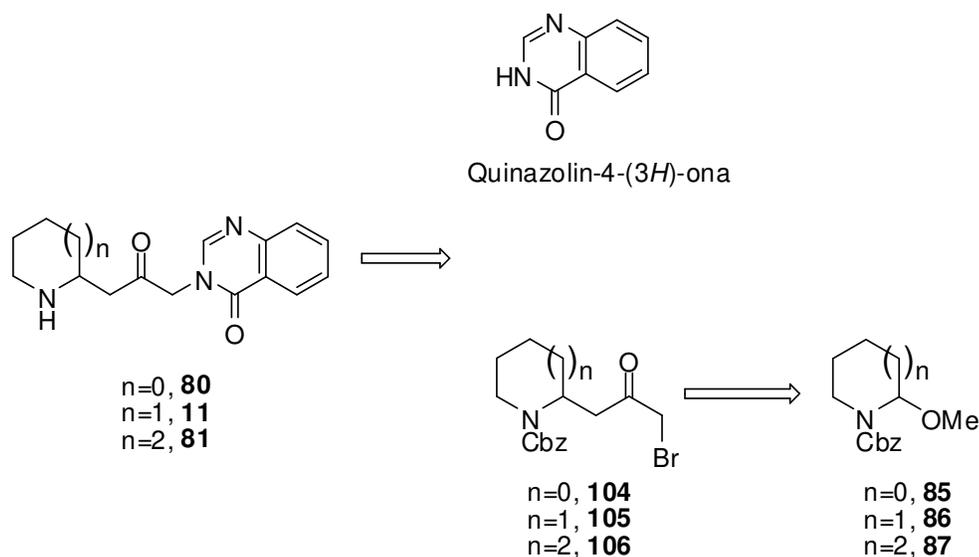
**Esquema 28.** Estudos de acoplamento realizadas por Liu e colaboradores<sup>51</sup>.

Baseando-se nos resultados negativos apresentados até aqui resolvemos estudar outra abordagem sintética que permitisse a preparação dos análogos desejados, apresentada no próximo tópico.

<sup>51</sup> Liu, R.-C.; Huang, W.; Ma, J.- Y.; Wei, B.-G.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4046.

### 3.2. Análise retrossintética - rota B

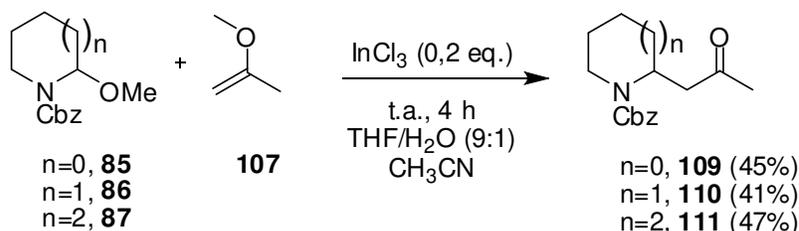
Propusemos então uma desconexão reversa envolvendo a *N*-alquilação da quinazolin-4-(3*H*)-ona com uma  $\alpha$ -bromocetona, como pode ser visto na análise retrossintética proposta no **Esquema 29**.



**Esquema 29.** Análise retrossintética proposta na rota B.

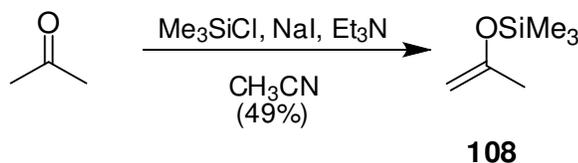
#### 3.2.1. Síntese de metilcetonas via reação de $\alpha$ -amidoalquilação de íons N-acilimínio.

Inicialmente, realizamos reações de  $\alpha$ -amidoalquilação para a obtenção das metilcetona **109-111** utilizando como nucleófilo o 2-metoxipropeno e catálise por cloreto de índio obtendo-as em baixos rendimentos, conforme se verifica no **Esquema 30**.



**Esquema 30.** Reação de  $\alpha$ -amidoalquilação para fornecer as metilcetonas **109-111**.

Em busca de melhores rendimentos na obtenção das metilcetonas, propusemos a utilização de um nucleófilo mais forte, o éter enólico de silício derivado da acetona, o qual foi preparado por metodologia desenvolvida por Cazeu e colaboradores<sup>52</sup>. Utilizamos iodeto de sódio e cloreto de trimetilsilila para gerar iodeto de trimetilsilila que é um agente sililante mais poderoso (**Esquema 31**). O trimetilsililoxi-2-propeno (**108**) foi isolado por destilação fracionada coletando-se a fração que destilou entre 94-96 °C, obtendo-se um líquido transparente de odor peculiar em 49% de rendimento. O espectro de RMN-<sup>1</sup>H com apenas 3 sinais em 0,13 (s, 9 H, SiCH<sub>3</sub>), 1,69 (sl, 3 H, =CCH<sub>3</sub>), 3,92 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>) ppm mostrou claramente que foi obtido o éter enólico de silício desejado.

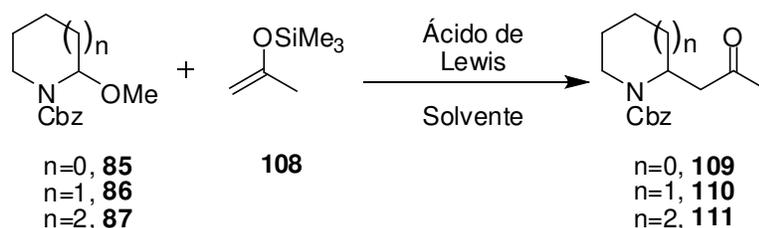


**Esquema 31.** Preparação do éter enólico de silício derivado da acetona.

<sup>52</sup> Cazeu, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2075.

Foram então realizados alguns testes com diferentes catalisadores, solventes e condições reacionais para a reação de  $\alpha$ -amidoalquilação dos 2-metoxicarbamatos com o trimetilsililoxi-2-propeno e os resultados estão reunidos na **Tabela 5**.

**Tabela 5.** Reações de  $\alpha$ -amidoalquilação com trimetilsililoxi-2-propeno.



	n	Á. de Lewis (eq)	Temp. ( °C)	Solvente	Tempo	Rend.(%)
<b>1</b>	0	InCl <sub>3</sub> (0,2)	t.a	-	12h	64%
<b>2</b>	0	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,2)	0 a t.a.	CH <sub>3</sub> CN	2h	94%
<b>3</b>	0	TMSOTf (0,1)	-30 a 0	CH <sub>3</sub> CN	2h	94%
<b>4</b>	0	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,2)	0 a t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2h	86%
<b>5</b>	0	TMSOTf (0,1)	-78 a 0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2h	88%
<b>6</b>	1	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,2)	0 a t.a.	CH <sub>3</sub> CN	2h	90%
<b>7</b>	1	TMSOTf (0,1)	-30 a 0	CH <sub>3</sub> CN	2h	92%
<b>8</b>	1	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,2)	0 a t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2h	83%
<b>9</b>	1	TMSOTf (0,1)	-78 a 0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2h	85%
<b>10</b>	2	InCl <sub>3</sub> (0,2)	t.a	-	12h	68%
<b>11</b>	2	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,2)	0 a t.a.	CH <sub>3</sub> CN	2h	91%
<b>12</b>	2	TMSOTf (0,1)	-30 a 0	CH <sub>3</sub> CN	2h	93%
<b>13</b>	2	Sc(OTf) <sub>3</sub> (0,2)	0 a t.a.	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2h	84%
<b>14</b>	2	TMSOTf (0,1)	-78 a 0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2h	83%

A análise da **Tabela 5** nos mostra que para a reação de  $\alpha$ -amidoalquilação apresentada em relação ao ácido de Lewis: não existe grande diferença entre Sc(OTf)<sub>3</sub> e TMSOTf (este levemente superior), os quais se

mostraram melhores catalisadores do que  $\text{InCl}_3$ . E em relação ao solvente: a acetonitrila é um melhor solvente do que diclorometano.

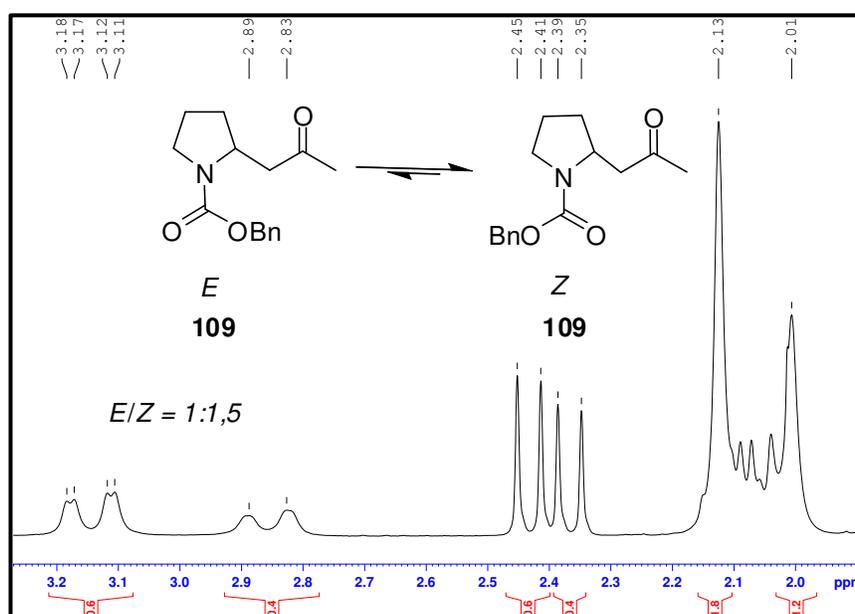
A formação dos produtos de  $\alpha$ -amidoalquilação foi comprovada pela presença de sinais característicos de carbonila cetônica nos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  nos compostos **109** (207,3 e 207,0 ppm), **110** (206,8 ppm) e **111** (207,3 e 206,8 ppm). As absorções no espectro de I.V. reafirmam a presença da carbonila cetônica em **109** ( $1706\text{ cm}^{-1}$ ), **110** ( $1703\text{ cm}^{-1}$ ) e **111** ( $1699\text{ cm}^{-1}$ ). As metilcetonas **109-111** também foram caracterizadas por espectrometria de massas de alta resolução.

Na discussão dos espectros de RMN dos 2-metoxicarbamatos **85-87** fizemos algumas considerações a respeito da presença de mistura de rotâmeros nos mesmos. Para as metilcetonas **109-111** obtidas, as mesmas considerações são válidas. Observamos nos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  dos compostos que a metilcetona azepânica **111** apresenta todos os sinais duplicados, enquanto a metilcetona pirrolidínica **109** apresenta praticamente todos os sinais duplicados e a metilcetona piperidínica **110** não possui quaisquer sinais duplicados.

Focaremos a discussão dos espectros RMN- $^1\text{H}$  dos compostos na região onde aparecem os sinais dos prótons metílicos e metilênicos, ambos  $\alpha$  à carbonila cetônica, porque é dessa região que extraímos as informações mais interessantes.

Observamos no espectro de RMN- $^1\text{H}$  do derivado pirrolidínico **109** os hidrogênios da metila desdobrados em dois singletos largos (**Figura 11**). Um singlete em 2,14 ppm integrando para 1,8 hidrogênios e outro em 2,01 ppm integrando para 1,2 hidrogênios. Os hidrogênios metilênicos diastereotópicos  $\alpha$ -carbonílicos aparecem em deslocamentos bem distintos: um como duplo

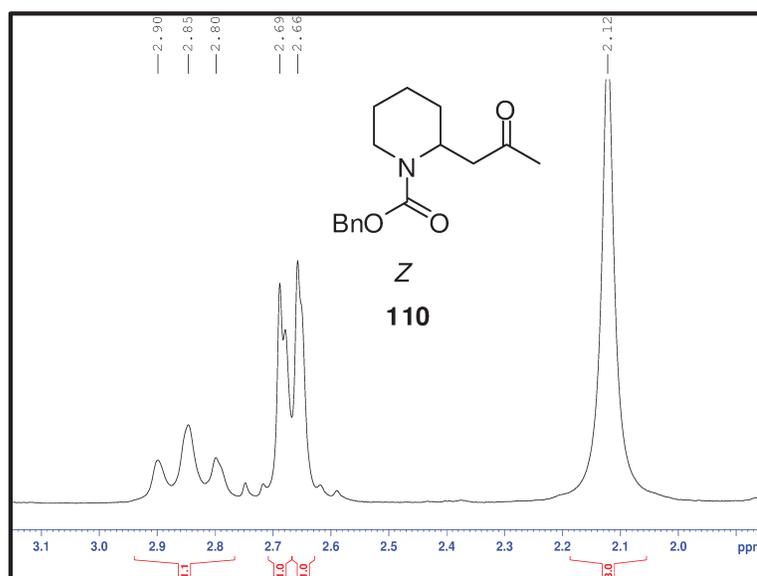
duplete em 2,40 ppm, com constantes de acoplamento de  $^1J = 15,0$  Hz (geminal) e  $^3J = 10,0$  Hz, o outro desdobrado em dois sinais: um em 2,86 ppm (duplete largo integrando para 0,4 hidrogênio com constante de acoplamento geminal de 15 Hz) e outro em 3,14 ppm (duplo duplete largo integrando para 0,6 hidrogênio, com  $^1J = 15,0$  Hz e  $^3J = 2,5$  Hz). A razão entre os prováveis confôrmeros rotacionais *E*: *Z* em **109** é de 1:1,5.



**Figura 11.** Expansão do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) da metilcetona **109**.

Já no espectro de RMN- $^1\text{H}$  do derivado piperidínico **110** os hidrogênios da metila aparecem como um único singlete largo em 2,12 ppm integrando para três hidrogênios (**Figura 12**). Os hidrogênios metilênicos diastereotópicos  $\alpha$ -carbonílicos aparecem como um duplete largo em 2,67 ppm ( $^3J = 7,5$  Hz, acoplamento com hidrogênio ligado à C2). Estes dados de RMN de  $^1\text{H}$  junto aos de RMN- $^{13}\text{C}$  nos fazem supor que no caso da metilcetona **110**, a barreira rotacional da ligação C-N do carbamato é grande à temperatura de 25 °C, de

maneira que só se observa um único rotâmero. Considerando interações estéricas desfavoráveis e, além disso, o fato do hidrogênio ligado à C2 estar bastante desprotegido (4,78 ppm) este rotâmero de **110** deve estar na conformação Z. Nossa explicação para esse comportamento peculiar do composto **110**, em relação à metilcetona homóloga **109**, leva em consideração a conformação preferencial em **110** e a chamada tensão alílica A<sup>(1,3)</sup>.

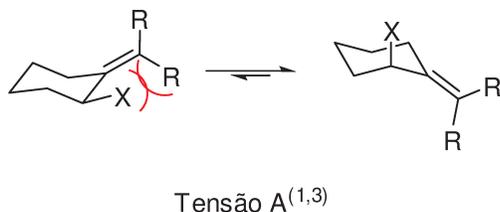


**Figura 12.** Expansão do espectro de RMN-<sup>1</sup>H da metilcetona **110**.

A tensão alílica A<sup>(1,3)</sup> é um fator estérico muito importante em metilenociclohexenos e análogos, principalmente quando os substituintes terminais no alceno (R no **Esquema 32**) são maiores que o hidrogênio<sup>53</sup>. A tensão estérica entre os grupos R e X, quando o substituinte X ocupa posição

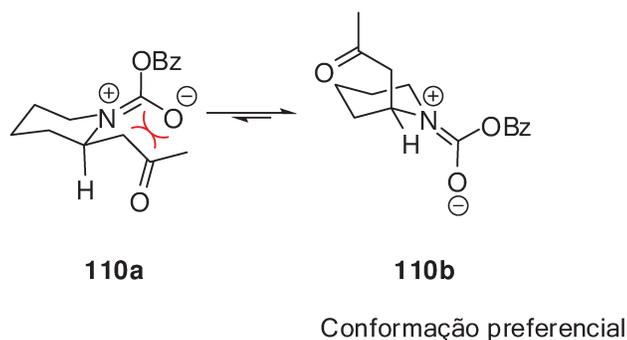
<sup>53</sup> Eliel, E. L.; Wilen, S. H. Em *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience Publication, New York, 1994, p.738.

pseudoequatorial, torna preferencial a conformação na qual X está na orientação pseudoaxial.



**Esquema 32.** Representação da tensão alílica A<sup>(1,3)</sup>

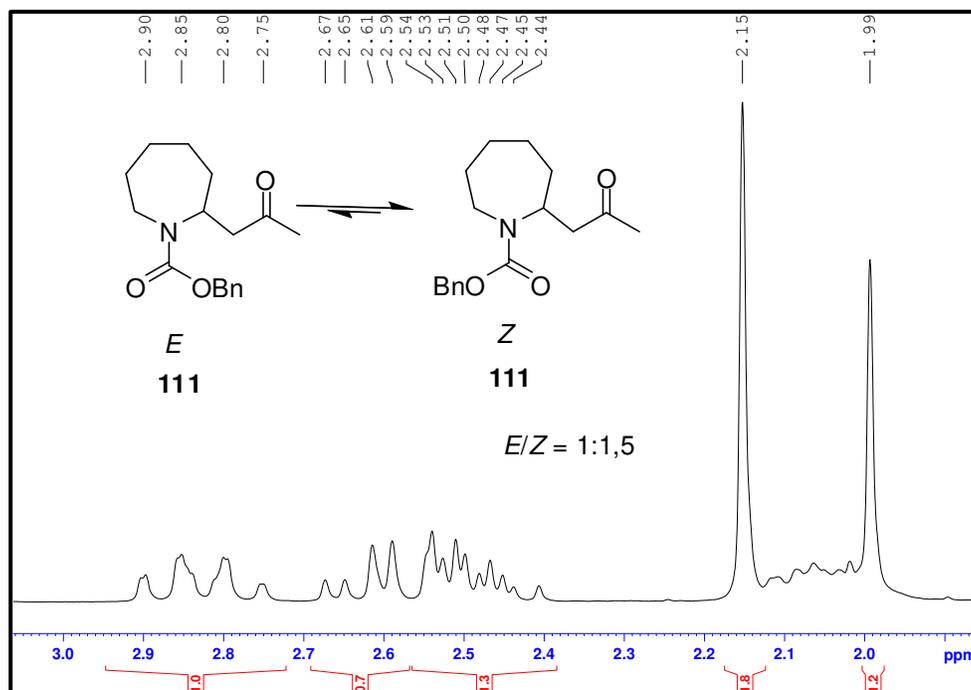
O composto **110** pode ser considerado um análogo do metilenciclohexeno, se o representarmos por uma de suas estruturas de ressonância mais importantes. Quando o substituinte 2-oxopropila assume posição pseudoequatorial fica no mesmo plano do grupo Cbz. A tensão alílica decorrente dessa interação desfavorável coloca preferencialmente o grupo 2-oxopropila na posição pseudoaxial<sup>53</sup> (**Esquema 33**).



**Esquema 33.** Conformações do anel piperidínico de **110** e tensão alílica A<sup>(1,3)</sup>

O substituinte 2-oxopropila na posição axial pouco interage com o grupo Cbz em **110b** (**Esquema 33**), pois estão em planos distintos, e com isso predomina o isômero conformacional **110b**.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H do composto **111**, os hidrogênios da metila estão desdobrados em dois singletos, em 1,99 ppm integrando para 1,2 hidrogênios e em 2,15 ppm integrando para 1,8 hidrogênios. Já os hidrogênios metilênicos  $\alpha$ -carbonílicos aparecem como um multipletto em 2,44-2,67 ppm integrando para dois hidrogênios. A determinação da razão entre rotâmeros *E:Z* baseada no desdobramento da metila é de 1:1,5 para a metilcetona **111**, em CDCl<sub>3</sub> e à 25 °C.

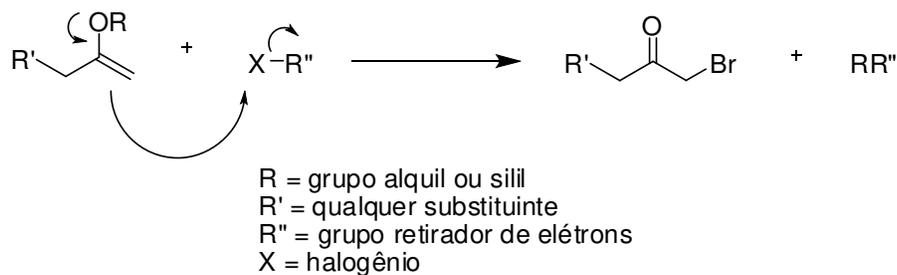


**Figura 13.** Expansão do espectro de RMN-<sup>1</sup>H da metilcetona **111**.

### 3.2.2. Preparação das $\alpha$ -bromocetonas 104-106

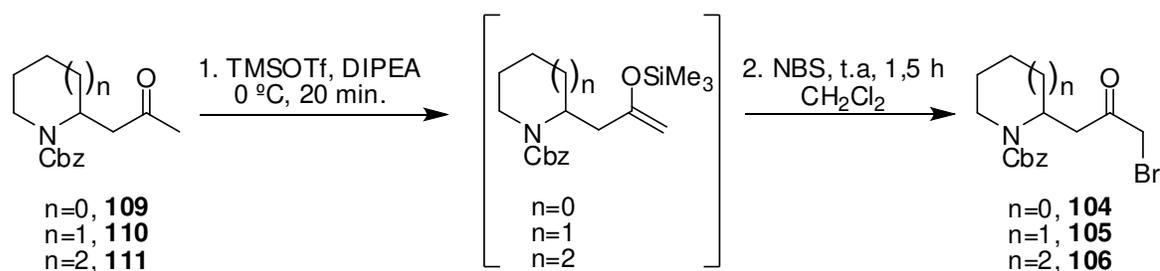
Existem vários métodos para a preparação de  $\alpha$ -halocetonas como a reação regioseletiva de alquilenol éteres, trimetilsililenol éteres, enol acetatos

ou enaminas com agentes halogenantes eletrofílicos (**Esquema 34**)<sup>54</sup>. Como ilustrado na síntese da desoxifebrifugina (**11**) por Takeuchi e colaboradores, onde empregaram  $R = \text{TMS}$  e  $X\text{-R}'' = \text{NBS}$  (**Esquema 6**).



**Esquema 34.** Método genérico de preparação de  $\alpha$ -halocetonas.

Dessa forma, preferimos tratar as metilcetonas **109-111** com TMSOTf e DIPEA a 0 °C por 20 min. para produzir os éteres enólicos de silício, aos quais se adicionou *N*-bromosuccínimida (NBS), gerando as  $\alpha$ -bromocetonas **104-106**, que foram empregadas na etapa seguinte sem realizar qualquer tipo de purificação (**Esquema 35**).

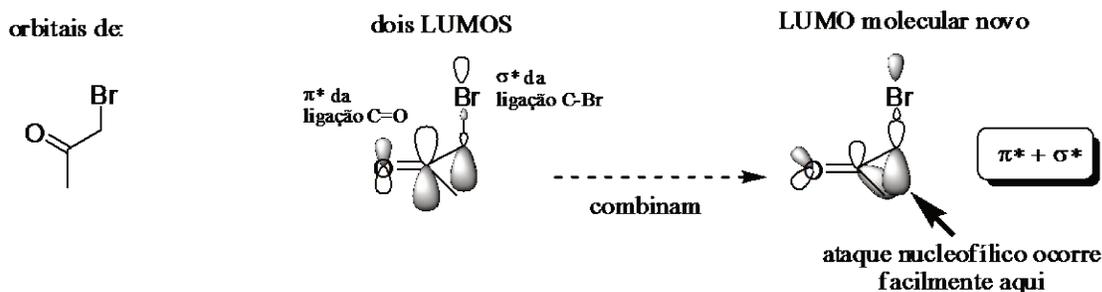


**Esquema 35.** Preparação das  $\alpha$ -bromocetonas **104-106**.

<sup>54</sup> Morton, H. E.; Leanna, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4481.

### 3.2.3. Acoplamentos através de reações de substituição nucleofílica ( $S_N2$ ) em $\alpha$ -bromocetonas.

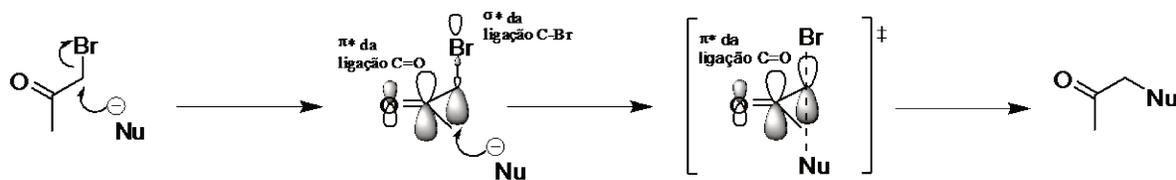
As  $\alpha$ -bromocetonas são substratos eficientes para as reações de substituição nucleofílica bimoleculares ( $S_N2$ ), devido à presença de dois grupos eletrofílicos vizinhos a um mesmo carbono. Cada grupo tem um orbital vazio de baixa energia, o orbital  $\pi^*$  da ligação C=O e o orbital  $\sigma^*$  da ligação C-Br, os quais podem se combinar para formar um orbital LUMO de energia menor ainda do que os dois separados. O ataque nucleofílico acontecerá facilmente onde este novo orbital possuir maior coeficiente<sup>55</sup>, indicado no **Esquema 36**.



**Esquema 36.** Modelo de interação dos orbitais moleculares em  $\alpha$ -bromocetonas.

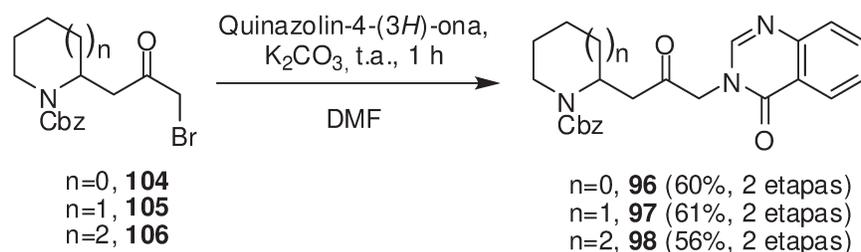
Uma outra maneira de colocarmos isso é que o grupo carbonila estabiliza o estado de transição através da sobreposição de seu orbital  $\pi^*$  com o orbital cheio do átomo de carbono que sofre ataque<sup>53</sup> (**Esquema 37**).

<sup>55</sup> Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. Em *Organic Chemistry, 1<sup>st</sup> ed.*, p. 424, Oxford University Press (2001).



**Esquema 37.** Estado de transição proposto para o ataque nucleofílico em uma  $\alpha$ -bromocetona.

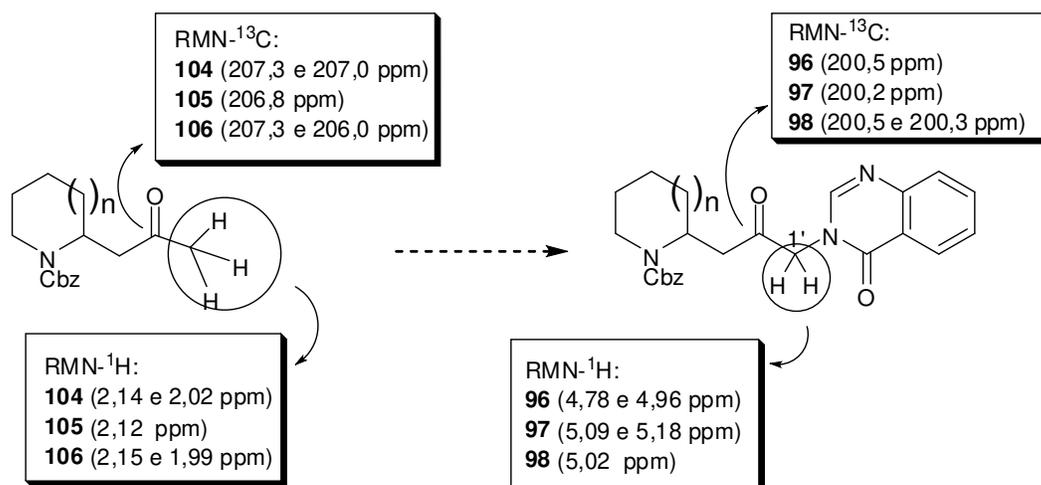
Para a reação de substituição nucleofílica nas  $\alpha$ -bromocetonas a uma solução da quinazolin-4(3*H*)-ona (**25**) em DMF adicionou-se carbonato de potássio anidro e as  $\alpha$ -bromocetonas **104-106**. Após uma hora de reação os produtos de *N*-alquilação da quinazolin-4(3*H*)-ona foram obtidos em 60% (**96**), 61% (**97**) e 56% (**98**), para duas etapas reacionais. (**Esquema 38**).



**Esquema 38.** Acoplamentos das  $\alpha$ -bromocetonas **104-106** com a quinazolin-4(3*H*)-ona.

A análise dos espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  das metilcetonas havia mostrado sinais que atribuímos às carbonilas cetônicas de **104** (207,3 e 207,0), **105** (206,8 ppm) e **106** (207,3 e 206,8 ppm), enquanto os produtos de *N*-alquilação apresentam deslocamentos menores para as mesmas carbonilas **96** (200,5 ppm), **97** (200,2 ppm) e **98** (200,5 e 200,3 ppm), além da presença de sinais referentes à carbonila da porção quinazoliníca em **96** (161,0 ppm), **97** (160,2 ppm) e **98** (161,1 ppm). Por outro lado, os espectros de RMN- $^1\text{H}$  apresentam sinais que podemos atribuir aos hidrogênios em C1' nos produtos **96** (4,78 e 4,96 ppm), **97** (5,09 e 5,18 ppm) e **98** (5,02 ppm), bastante desprotegidos por

serem  $\alpha$  ao N3 do anel quinazolinico. Estes hidrogênios de C1' são diastereotópicos, portanto tem diferentes deslocamentos químicos e dão origem à dupletos com constantes de acoplamentos geminais características observadas para **96** (17,5 Hz) e **98** (17,2 Hz), e não resolvido em **97**. A comparação dos deslocamentos das metilas de **104** (2,14 ppm), **105** (2,12 ppm) e **106** (2,15 ppm) com os deslocamentos dos hidrogênios em C1' dos produtos obtidos, são forte evidencia de que os produtos obtidos correspondem aos esperados para a reação de substituição nucleofílica/*N*-alquilação (**Figura 14**).



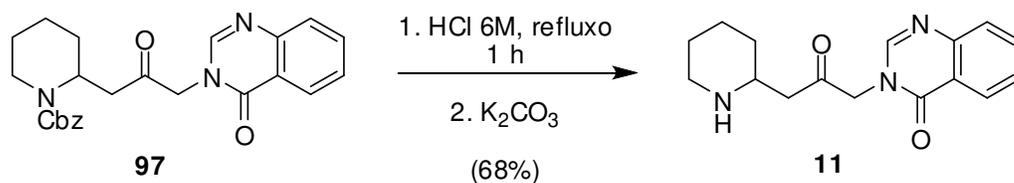
**Figura 14.** Comparação de dados espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C entre os materiais de partida e os produtos obtidos.

Os intermediários avançados **96-97** também foram caracterizados por I.V. e espectrometria de massas de alta resolução.

### 3.2.4. Obtenção dos análogos desoxigenados

#### 3.2.4.1. Obtenção do análogo (±)-desoxifebrifugina (11)

A remoção do grupo carboxilato de benzila (Cbz) pode ser realizada através de diversas metodologias<sup>56</sup>. O composto **97** foi desprotegido colocando-o sob refluxo em uma solução de ácido clorídrico 6 mol.L<sup>-1</sup>, à 85 °C, por uma hora, seguido de neutralização da solução com carbonato de potássio até pH 9 e extração, para se obter a (±)-desoxifebrifugina (**11**) em 68% de rendimento (**Esquema 39**).

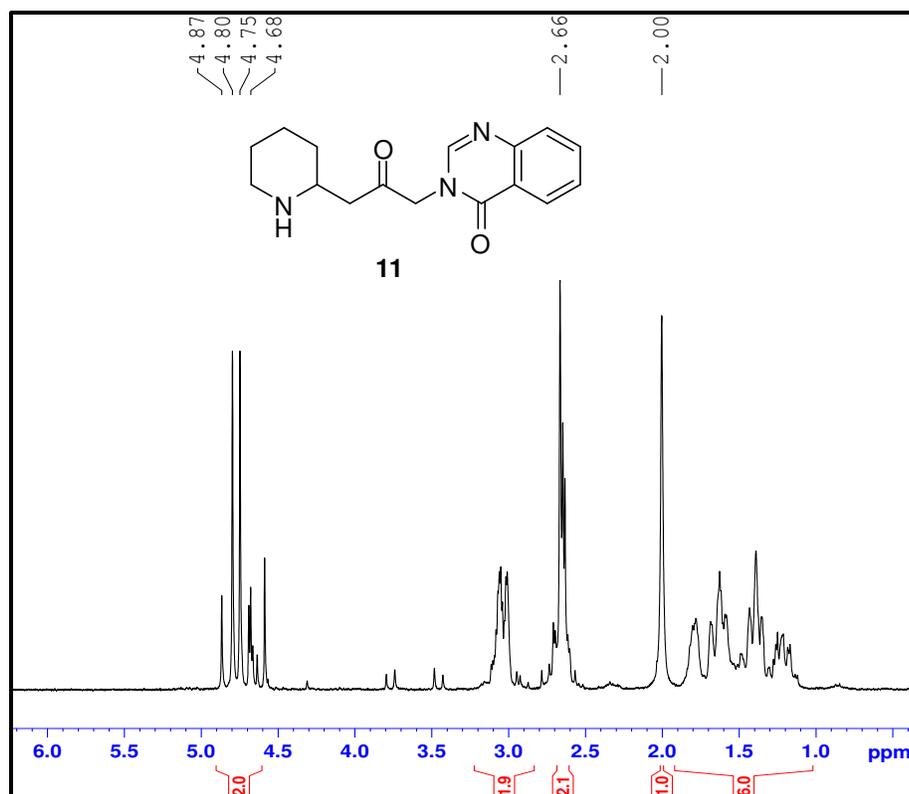


**Esquema 39.** Obtenção da (±)-desoxifebrifugina (**11**) pela remoção do grupo Cbz.

A caracterização do produto mostrou claramente que o análogo **11** foi obtido. No espectro de RMN-<sup>1</sup>H (**Figura 15**) os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos e aos aromáticos do Cbz desapareceram. Além disso, de maneira geral o espectro se tornou melhor resolvido, pois o material de partida possui rotâmeros ao contrário do análogo **11**. A não equivalência dos prótons diastereotópicos em C1'(H1'), α tanto ao grupo cetona central quanto ao N3 do anel quinazolínico, fica evidente no espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **11**, onde se observa dois dupletos, com uma constante de acoplamento geminal

<sup>56</sup> Wuts, P.G.M. *In Greene's protective groups in organic synthesis, 4<sup>th</sup> ed.*, p. 876, Wiley-Interscience (2007).

característica de 17,5 Hz. Também se observa no espectro de RMN- $^1\text{H}$  uma singlete em 2.00 ppm referente ao próton ligado ao N1'' do anel piperidínico, um multipletto em 1,10-1,90 ppm relativo aos seis hidrogênios metilênicos ligados a C3''-C5''. Um multipletto em 2,66 ppm (3 H) e outro em 3,07 ppm (2 H) foram atribuídos aos hidrogênios de C3', C2'' e C6''.



**Figura 15.** Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do análogo ( $\pm$ )-desoxifebrifugina (**11**).

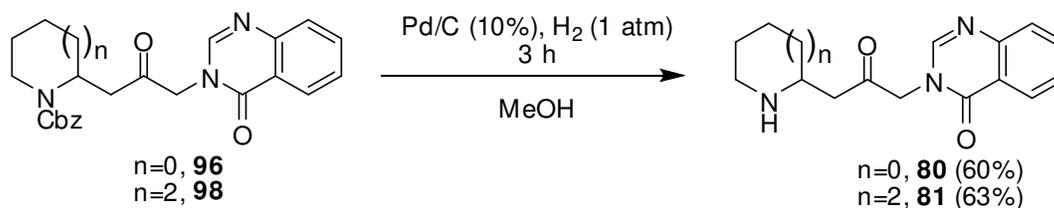
No espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  do produto observa-se o desaparecimento do sinal referente ao  $\text{CH}_2$  ligado ao anel aromático e do sinal da carbonila do grupo Cbz. Observamos também a ausência de sinais duplicados, característicos no material de partida devido à presença de rotâmeros. Além disso estão presentes no espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **11** : 7 sinais entre 24,5-54,8

ppm referentes aos carbonos do anel piperidínico e aos carbonos  $\alpha$ -carbonílicos C1' e C3'; um sinal em 202,1 ppm relativo ao grupo carbonila da unidade 2-oxopropílica e oito sinais entre 121,8-160,9 ppm referentes aos carbonos aromáticos da unidade quinazolinica.

Os dados de I.V., RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$  e P.F. estão de acordo com o reportado na literatura<sup>12, 18</sup> para a ( $\pm$ )-desoxifebrifugina (**11**).

### 3.2.4.2. Obtenção dos análogos **80** e **81**.

Os compostos **96** e **98** tiveram seus grupos Cbz removidos por hidrogenólise catalisada por paládio. Em uma solução de metanol, na presença de Pd/C 10%, sob  $\text{H}_2$  à pressão atmosférica, o grupo Cbz foi removido obtendo-se os análogos **80** e **81**, em 60% e 63% de rendimento, respectivamente (**Esquema 40**).

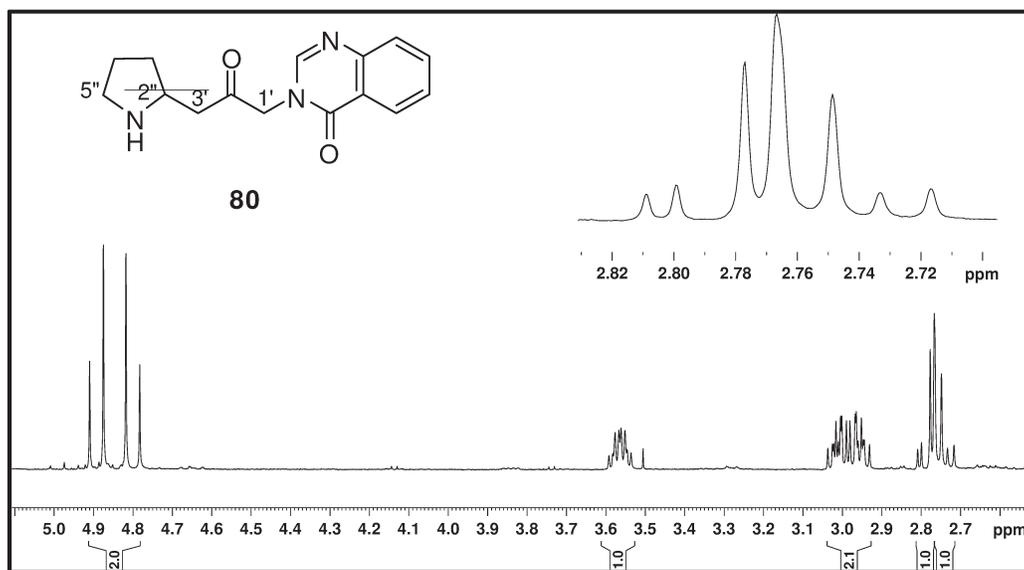


**Esquema 40.** Obtenção dos análogos desoxigenados **80** e **81** pela remoção do grupo Cbz.

Os dados de caracterização dos compostos também mostram claramente que os análogos **80** e **81** foram obtidos.

Os prótons ligados a C1' aparecem como dois dupletos no espectro de RMN- $^1\text{H}$  do análogo **80**, um em 4,76 ppm ( $^1J = 17,5$  Hz) e o outro em 4,88 ppm ( $^1J = 17,5$  Hz). Os prótons ligados a C3' aparecem como dois duplo dupletos - acoplamento geminal e acoplamento com o próton ligado a C2''-

um em 2,74 ppm ( $^1J = 16,0$  Hz e  $^3J = 8,5$  Hz) e o outro em 2,79 ppm ( $^1J = 16,0$  Hz e  $^3J = 5,0$  Hz). O próton ligado a C2'' e aqueles ligados a C5'' aparecem como multipletos, em 3,54-3,59 ppm e 2,93-3,04 ppm, respectivamente.



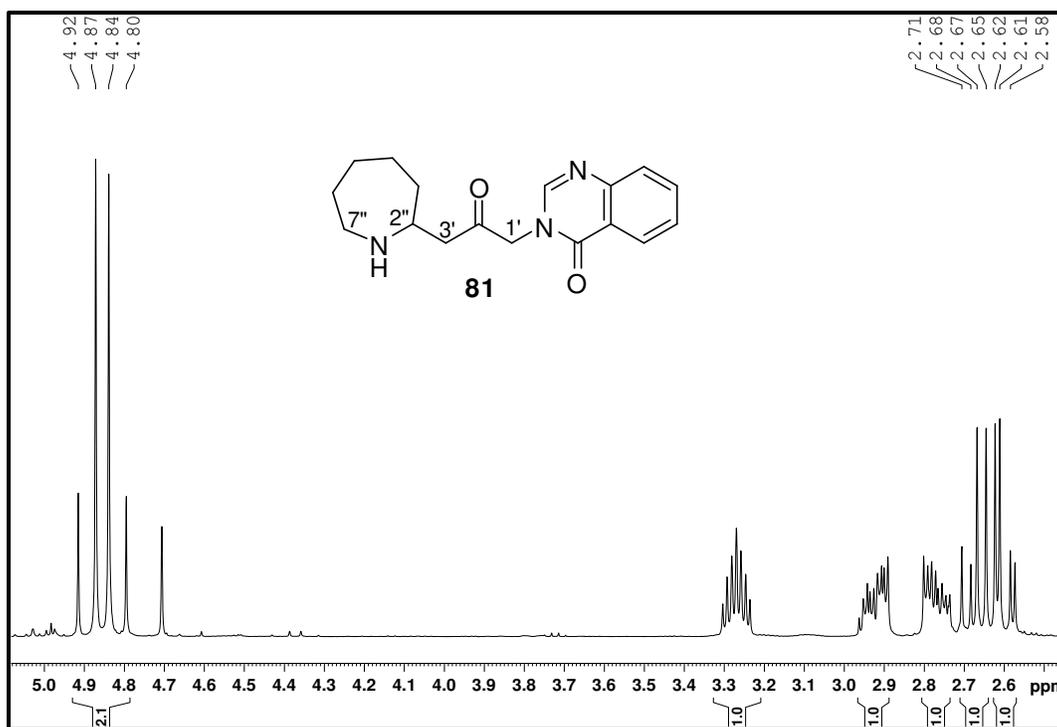
**Figura 16.** Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do análogo **80**.

No espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **80** estão presentes: 6 sinais entre 25,0-54,9 ppm referentes aos carbonos do anel pirrolidínico e aos carbonos  $\alpha$ -carbonílicos C1' e C3'; um sinal em 202,3 ppm relativo ao grupo carbonila da unidade 2-oxopropílica e oito sinais entre 121,9-160,9 ppm referentes aos carbonos aromáticos da unidade quinazolinica.

O espectro de massas de alta resolução do análogo **80** forneceu a massa do íon molecular  $m/z$  de 272,1422 enquanto o calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2^+$ , 272,1399.

No espectro de RMN- $^1\text{H}$  de **81**, os prótons em C1'(H1') aparecem como dois dupletos, um em 4,89 ppm ( $^1J = 20,0$  Hz) e outro em 4,82 ppm ( $^1J = 20,0$

Hz); o hidrogênio ligado a C2'' como um multipletto em 3,27 ppm (1 H); os hidrogênios ligados a C7'' como dois multipletos em 2,80-2,73 ppm (1 H) e 2,96-2,89 ppm (1 H); os hidrogênios diastereotópicos de C3' como dois duplo dupletos em 2,68 ppm (1 H,  $^1J = 16,0$  Hz e  $^3J = 8,0$  Hz) e em 2,60 ppm (1 H,  $^1J = 16,0$  Hz e  $^3J = 4,0$  Hz).



**Figura 17.** Expansão do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do análogo **81**.

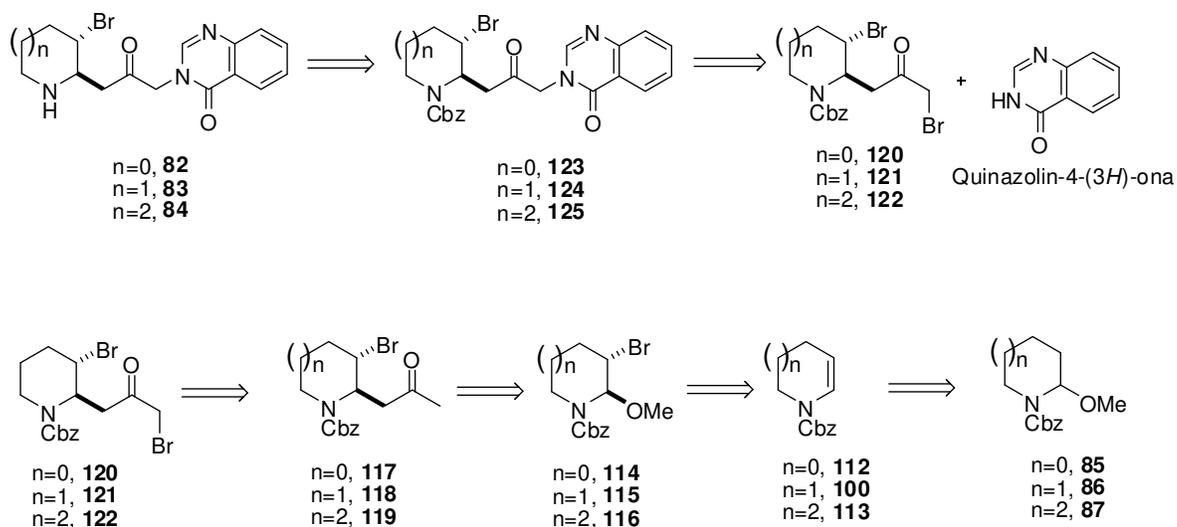
No espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **81** estão presentes 8 sinais entre 25,9-55,2 ppm referentes aos carbonos do anel azepânico e aos carbonos  $\alpha$ -carbonílicos C1' e C3'. Além de um sinal em 202,6 ppm relativo ao grupo carbonila da unidade 2-oxopropílica e oito sinais entre 161,0-121,9 referentes aos carbonos aromáticos da unidade quinazolinica.

O espectro de massas de alta resolução do análogo **81** forneceu a massa do íon molecular protonado  $m/z$  de 300,1730 enquanto o calculado para  $C_{17}H_{22}N_3O_2^+$ : 300,1712.

## 4. Síntese diastereosseletiva dos análogos bromados da febrifugina

### 4.1. Análise retrossintética

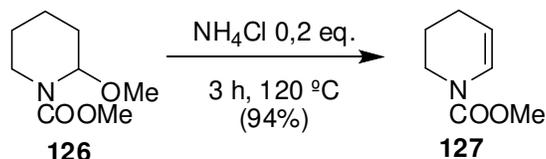
A rota sintética adotada para a preparação dos análogos bromados **82-84** é similar àquela proposta para os análogos desoxigenados, em que a união dos fragmentos se dá por substituição nucleofílica da quinazolin-4(3*H*)-ona nas  $\alpha$ -bromocetonas **120-122** (Esquema 41).



**Esquema 41.** Análise retrossintética para os análogos bromados **82-84**.

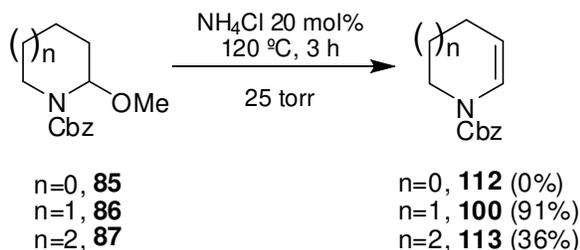
## 4.2. Preparação dos enecarbamatos

Propusemos inicialmente a preparação dos enecarbamatos através de metodologia desenvolvida por Shono e colaboradores<sup>57</sup>. A metodologia estabelece que o aquecimento de um 2-metoxicarbamato como **126**, à 110-120 °C, por um período de três horas e na presença de NH<sub>4</sub>Cl (0,2 equiv.), leva à eliminação de metanol e formação do enecarbamato **127** (**Esquema 42**).



**Esquema 42.** Preparação do enecarbamato **127** por Shono e colaboradores<sup>57</sup>.

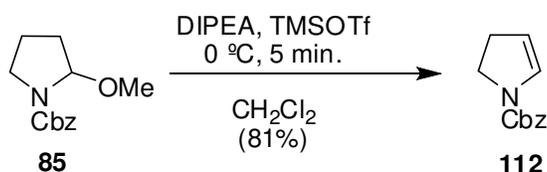
Dessa maneira, submetemos os 2-metoxicarbamatos **85-87** às mesmas condições, no intuito de obter os enecarbamatos **112**, **113** e **100**. Porém, como é possível verificar no **Esquema 43**, apenas o 2-metoxicarbamato **86** forneceu o enecarbamato de interesse em bons rendimentos (91%), enquanto **85** não forneceu o enecarbamato **112**, e **87** forneceu o enecarbamato **113** em baixo rendimento.



**Esquema 43.** Preparação dos enecarbamatos **112**, **100** e **113**.

<sup>57</sup> Shono, T.; Matsumura, Y.; Onomura, O.; Yamada, Y. *Tetrahedron Lett*, **1987**, 28, 4073.

Uma revisão bibliográfica mostrou que Correia e colaboradores<sup>58</sup> já haviam verificado que o 2-metoxicarbamato **85** não produzia o enecarbamato **112** quando submetido a estas condições. Além disso, temos à disposição outras metodologias para a preparação de enecarbamatos, dentre elas a de Hamann e colaboradores que descreveram a utilização de TMSOTf e DIPEA à 0 °C durante cinco minutos para a obtenção do enecarbamato **112**<sup>59</sup> (**Esquema 44**).

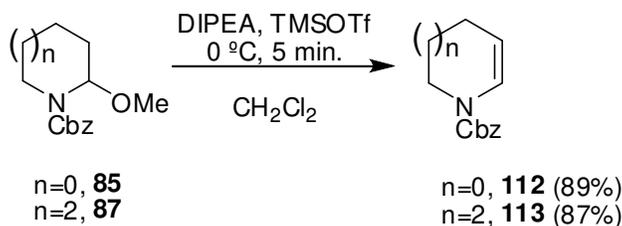


**Esquema 44.** Preparação do enecarbamato **112** realizado por Hamann e colaboradores<sup>59</sup>.

No entanto, não encontramos nenhum detalhe a respeito do procedimento experimental no trabalho de Hamann<sup>59</sup> bem como em nenhum outro trabalho na literatura. Então, aos 2-metoxicarbamatos **85** e **87** adicionou-se 2 equivalentes de DIPEA e, em uma única porção, 1 equivalente de TMSOTf à 0 °C. Após 5 min., os enecarbamatos **112** e **113** foram eficientemente obtidos em 89% e 87% de rendimento, respectivamente (**Esquema 45**).

<sup>58</sup> Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.

<sup>59</sup> Hamman, L. G.; Simpkins, L. M.; Bolton, S.; Pi, Z.; Sutton, J. C.; Kwon, C.; Zhao, G.; Magnin, D. R.; Augeri, D. J.; Gungor, T.; Rotella, D. P.; Sun, Z.; Liu, Y.; Slusarchyk, W. S.; Marcinkeviciene, J.; Robertson, J. G.; Wang, A.; Robl, J. A.; Atwal, K. S.; Zahler, R. L.; Parker, R. A.; Kirby, M.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6476.



**Esquema 45.** Preparação dos enecarbamatos **112** e **113**.

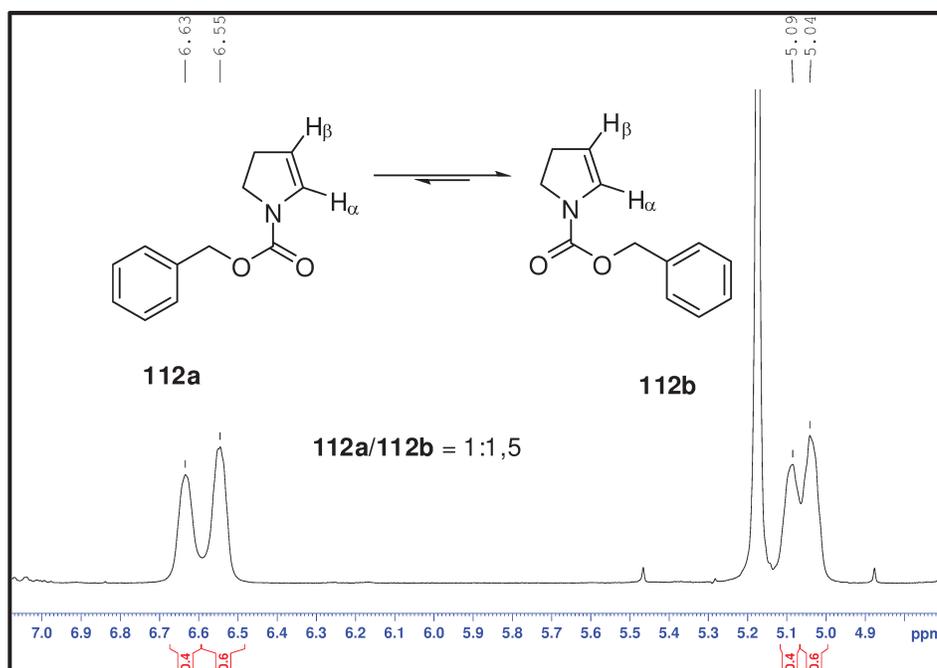
Os espectros de I.V. dos compostos mostram intensas absorções em região característica de estiramento da dupla ligação C=C em **112** ( $1619\text{ cm}^{-1}$ ), **100** ( $1650\text{ cm}^{-1}$ ) e **113** ( $1651\text{ cm}^{-1}$ ).

Outra forte evidencia de que a reação de eliminação de metanol ocorreu é através da análise dos espectros de RMN- $^1\text{H}$  dos compostos obtidos, percebe-se que os sinais referentes aos prótons da metoxila e aos prótons carbinólicos presentes nos espectros dos 2-metoxicarbamatos de partida **85**, **86** e **87** desapareceram.

A presença de mistura de rotâmeros dos enecarbamatos preparados **112**, **100** e **113** é evidente nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e RMN de  $^{13}\text{C}$ .

O espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  da 1-benziloxicarbonil-2-pirrolina (**112**) apresenta todos os sinais duplicados. Enquanto no espectro de RMN- $^1\text{H}$ , se verifica a variação de ambiente químico gerada pelo rotâmeros, de forma mais evidente nos hidrogênios olefínicos,  $\text{H}_\alpha$  e  $\text{H}_\beta$  (**Figura 18**). O hidrogênio  $\text{H}_\alpha$  se desdobra em dois singletos largos, um singleto em 6,55 ppm que integra para 0,6 hidrogênio e outro em 6,63 ppm que integra para 0,4 hidrogênio, fornecendo uma razão entre os sinais de 1:1,5. Da mesma forma, o hidrogênio  $\text{H}_\beta$  se desdobra em dois singletos largos em 5,09 ppm (0,4 H) e 5,04 ppm (0,6 H), e como esperado, em uma razão entre os sinais de 1:1,5. É interessante analisarmos que os sinais do hidrogênio  $\text{H}_\alpha$  possuem uma

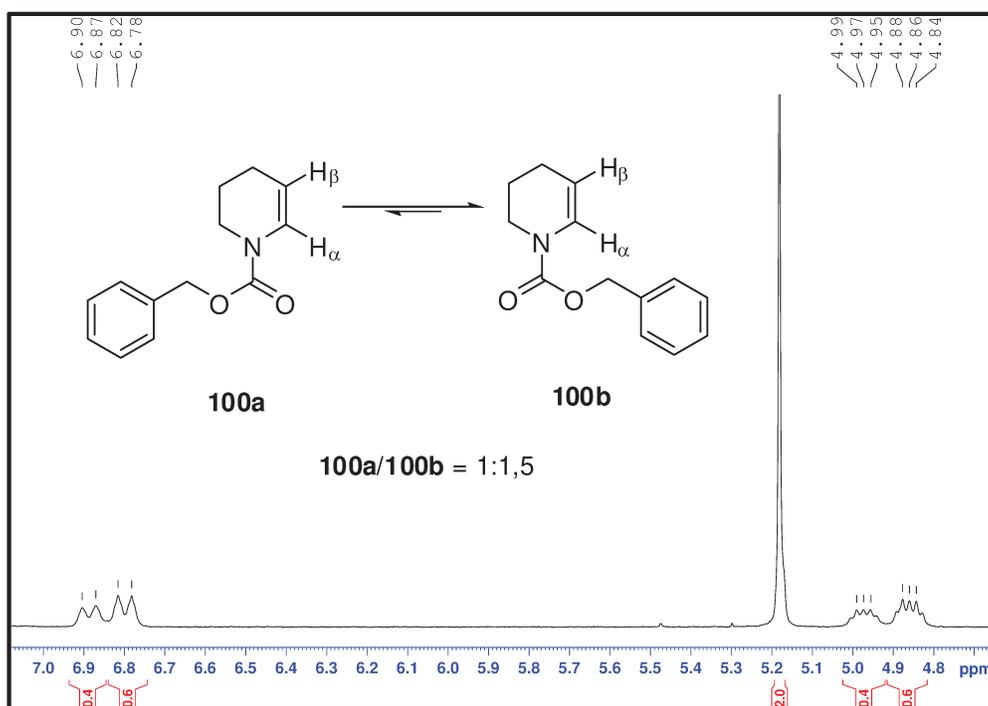
diferença de 8 ppm (20 Hz), enquanto para os sinais de  $H_\beta$  a diferença é de 5 ppm (12,5 Hz), pois o hidrogênio  $H_\alpha$  mais próximo ao nitrogênio está mais exposto à mudança de ambiente químico, o que se reflete em uma maior diferença de deslocamento químico entre os sinais correspondentes a um rotâmero e outro. Correia e colaboradores<sup>60</sup> realizaram estudos experimentais e teóricos relacionados à barreira rotacional de 1-acil- e 1-alcoxicarbonil-2-pirrolinas. Neste estudo a barreira rotacional do composto **112** foi determinada por RMN dinâmico (método de temperatura de coalescência) como sendo 16,02 kcal.mol<sup>-1</sup>, em C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> à 55 °C. Os sinais com menor deslocamento químico foram atribuídos ao rotâmero *anti* periplanar, aqui representado por **112b** (Figura 18), devido ao efeito anisotrópico da carbonila. A integração dos sinais indicou uma distribuição de rotâmeros **112a/112b** de 1:1,1 em C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, diferentemente da distribuição que encontramos em CDCl<sub>3</sub> de 1: 1,5.



**Figura 18.** Expansão, na região olefínica, do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do encarbamato **112**.

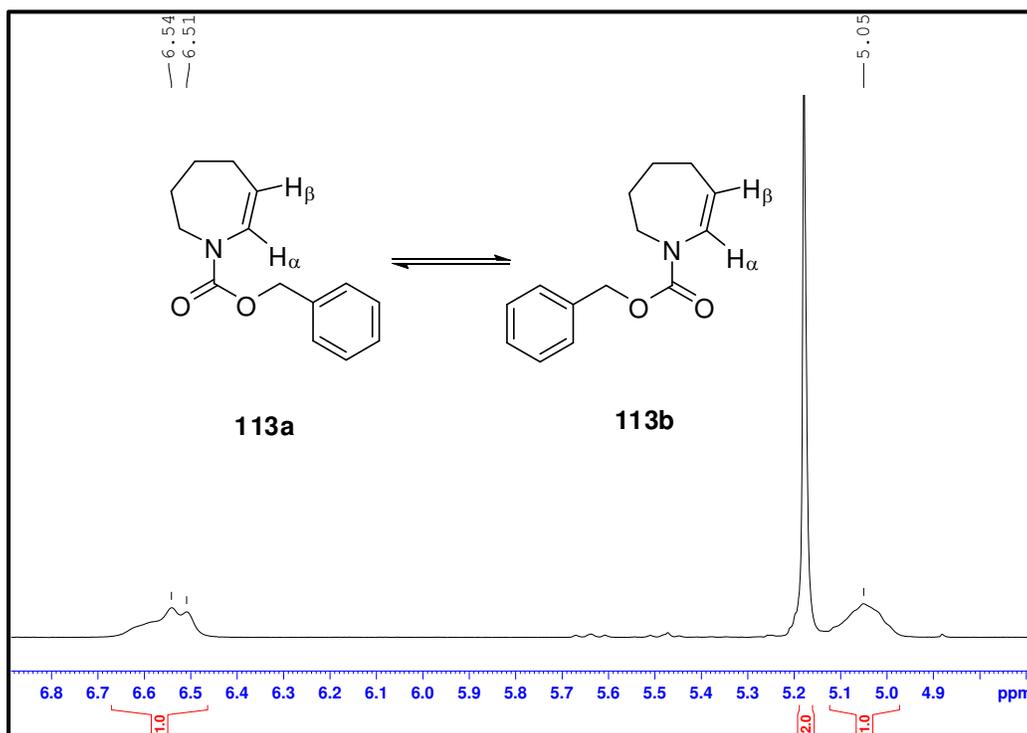
<sup>60</sup> Correia, C. R. D.; Fontoura, L. A.; Rigotti, I. J. C. *J. Mol. Struct.* **2002**, 609, 73.

O composto **100** apresentou comportamento similar a **112** no espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , quase todos os sinais aparecem duplicados, incluindo os sinais dos carbonos olefínicos  $\text{C}_\alpha$  (125, 3 e 124,9 ppm) e  $\text{C}_\beta$  (106,8 e 106,4 ppm). Em seu espectro de RMN- $^1\text{H}$ , o hidrogênio  $\text{H}_\alpha$  se desdobra em dois dupletos largos (**Figura 19**): em 6,88 ppm (0,4 H,  $^2J = 7,5$  Hz) e 6,80 ppm (0,6 H,  $^2J = 10$  Hz)(Figura 19). O hidrogênio  $\text{H}_\beta$  se desdobra em dois multipletos, em 4,97 ppm (0,4 H) e 4,86 ppm (0,6 H). Em ambos os casos,  $\text{H}_\alpha$  e  $\text{H}_\beta$ , a razão entre os sinais desdobrados é de 1:1,5. Estendendo o raciocínio utilizado para o enecarbamato **112**, no estabelecimento das populações de cada rotâmero baseada nas integrações dos sinais desdobrados e no efeito anisotrópico da carbonila sobre os hidrogênios, podemos supor que em  $\text{CDCl}_3$  a razão entre **100a** e **100b** é de 1:1,5.



**Figura 19.** Expansão, na região olefínica, do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do enecarbamato **100**.

O enecarbamato **113** não apresenta sinais duplicados no espectro de RMN-<sup>13</sup>C. No espectro de RMN-<sup>1</sup>H na região dos hidrogênios olefínicos (**Figura 20**): H<sub>α</sub> aparece como um sinal alargado, com evidente sobreposição de sinais, e H<sub>β</sub> como um singlete largo. Esses dados indicam que a temperatura na qual os experimentos de RMN foram realizados está muito próxima à temperatura de coalescência dos sinais, em que se obtém um único sinal, como uma média dos sinais de cada um dos rotâmeros (**113a** e **113b**) e conseqüentemente que a barreira de rotação da ligação N-C é menor para o enecarbamato **113**, em relação aos enecarbamatos **112** e **100**, cujos sinais aparecem nitidamente desdobrados, o que pode estar relacionado à maior grau de liberdade conformacional do anel de sete membros.



**Figura 20.** Expansão, na região olefínica, do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do enecarbamato **113**.

### 4.3. Reações de bromo/metanolização

A ligação dupla rica em elétrons de *N*-acilenaminas endocíclicas apresenta uma grande variedade de oportunidades sintéticas. Talvez a aplicação mais versátil desses compostos seja a adição simultânea de um eletrófilo (E) e de um nucleófilo (Nu) à ligação C=C, no que é formalmente uma reação de acoplamento de três componentes (**Esquema 44**)<sup>61</sup>.



**Esquema 46.** Acoplamento genérico 3 componentes: enamida endocíclica, eletrófilo e nucleófilo.

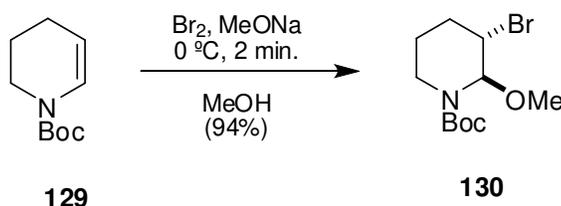
Esse processo resulta na simultânea funcionalização das posições  $\alpha$  e  $\beta$  destes substratos, com o passo de adição eletrofílica na posição  $\beta$ , mais rica em eletérons, provocando a subsequente adição do nucleófilo na posição eletrofílica  $\alpha$ <sup>62</sup>. Deve-se garantir condições que previnam o ataque competitivo direto do nucleófilo com o eletrófilo. Uma maneira de se fazer isto é usar uma combinação eletrófilo-nucleófilo não reativos entre si. Esta situação ocorre

<sup>61</sup> Matos, M. N.; Afonso, C. A. M.; Batey, R. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1221.

<sup>62</sup> Para outros exemplos de transformações eletrofílicas em enaminas endocíclicas ver: (a) Correia, C. R. D.; Carroll, P. J.; Sugisaki, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3413. (b) Hootale, C.; Plehiers, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7569–7570. (c) Shono, T.; Terauchi, J.; Ohki, Y.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6385. (d) Powell, D. A.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2913. (e) Batey, R. A.; Powell, D. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2362. (f) Batey, R. A.; MacKay, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9935. (g) Batey, R. A.; MacKay, D. B.; Santhakumar, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5075.

quando o eletrófilo e o nucleófilo são baseados em heteroátomos, já que a reação direta resultaria na formação de uma ligação fraca E-Nu<sup>61</sup>.

Nosso grupo também possui experiência anterior nestas transformações, pois em 2006<sup>63</sup> relatou-se a adição de bromo e metanol ao enecarbamato **129**, obtendo-se o *trans*-3-bromo-2-metoxicarbamato **130** em alto rendimento (94%) e seletividade 1:12 (*cis:trans*), conforme apresentado no **Esquema 47**.



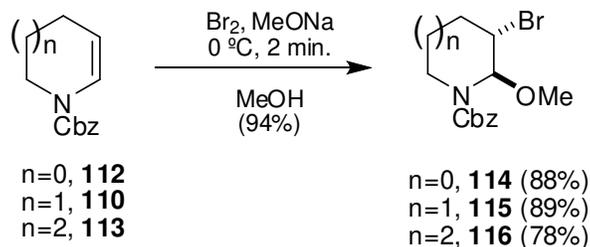
**Esquema 47.** Reação de bromo/metanolização realizada por Camilo<sup>63</sup>.

O alto nível de diastereosseletividade *trans* é alcançado porque o intermediário íon bromônio sofre um ataque nucleofílico *anti* na posição  $\alpha$ <sup>64</sup>.

Os enecarbamatos foram então submetidos às condições de reação de bromação em metanol, tendo-se o cuidado de adicionar dois equivalentes de metóxido de sódio como forma de evitar a formação de ácido bromídrico, que poderia protonar os enecarbamatos formando o íon *N*-acilimínio e, este por sua vez, ao reagir novamente com o metanol reconstituiria os 2-metoxicarbamatos<sup>63</sup> (**Esquema 48**).

<sup>63</sup> Tese de doutorado: Nilton Soares Camilo, “Reação de  $\alpha$ -amidoalquilação de íons *N*-acilimínio com nucleófilos de carbono em sistema micelar SDS/água, na ausência de solvente e em líquido iônico”, Instituto de Química – Unicamp, 2006.

<sup>64</sup> (a) Sulikowski, G.A; Kiewel, K.; Luo, Z. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5163.; (b) Hoffman, H. M. R.; Albrecht, U.; Wartchow, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, 31, 910.



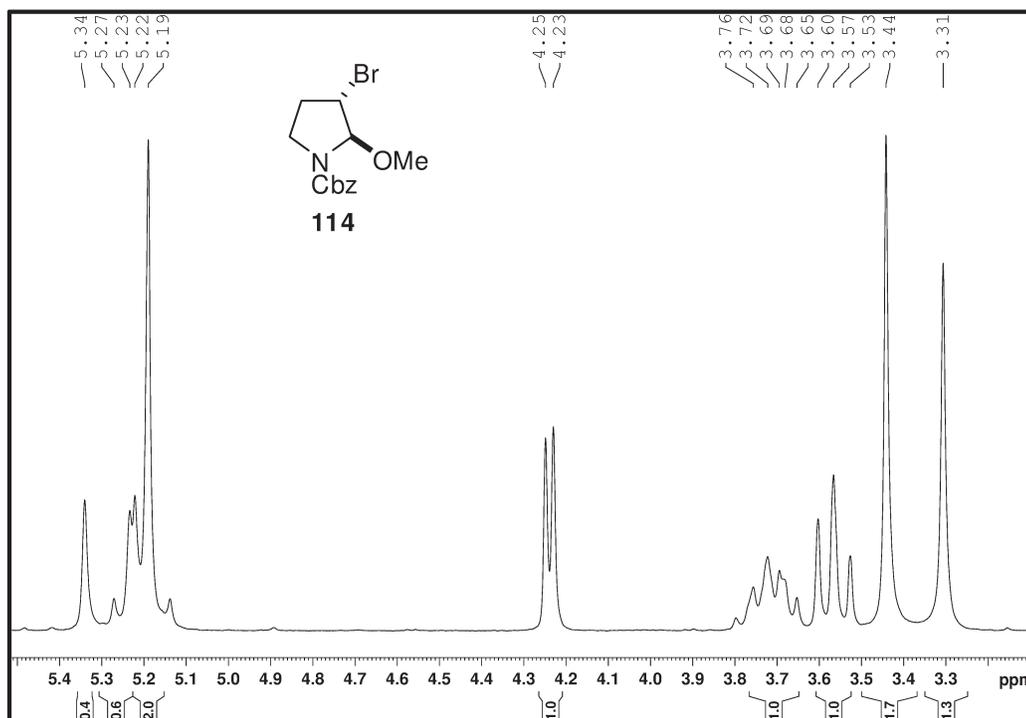
**Esquema 48.** Preparação dos 3-bromo-2-metoxicarbamatos **114-116**.

Comparando-se os espectros de RMN-<sup>1</sup>H dos enecarbamatos de partida com os espectros dos produtos verificamos que os sinais atribuídos aos hidrogênios olefínicos desapareceram. Além disso, os sinais correspondentes aos hidrogênios carbinólicos e das metoxilas aparecem de forma distinta entre os produtos da série homóloga **114-116**.

Para o bromocarbamato de cinco membros **114**, em seu espectro de RMN-<sup>1</sup>H verificamos um singlete largo em 5,34 ppm integrando para 0,4 hidrogênio e um multipeto em 5,20-5,29 ppm integrando para 0,6 hidrogênio, correspondentes ao hidrogênio metínico (**Figura 21**). O sinal referente à metoxila está presente como dois singletos: um em 3,44 ppm integrando para 1,8 hidrogênios e outro em 3,31 ppm integrando para 1,2 hidrogênios. O hidrogênio de C3 aparece como dupeto bem resolvido em região característica: 4,24 ppm integrando para um hidrogênio e com  $J = 5,0$  Hz. O não desdobramento desse sinal é um forte indício de que houve diasterosseletividade na reação de bromo/metanolização. Um dos hidrogênios de C5 aparece como multipeto em 3,65-3,77 ppm (1 H) e o outro como tripleto em 3,57 ppm (1 H,  $J = 7,5$  Hz). Os hidrogênios de C4 aparecem em 2,62 ppm (m, 1 H) e em 2,19 ppm (dd, 1 H,  $J = 12,0$  Hz e  $J = 7,5$  Hz).

O espectro de RMN-<sup>13</sup>C possui todos os sinais duplicados. Aparentemente houve alta diasterosseletividade para a reação de adição

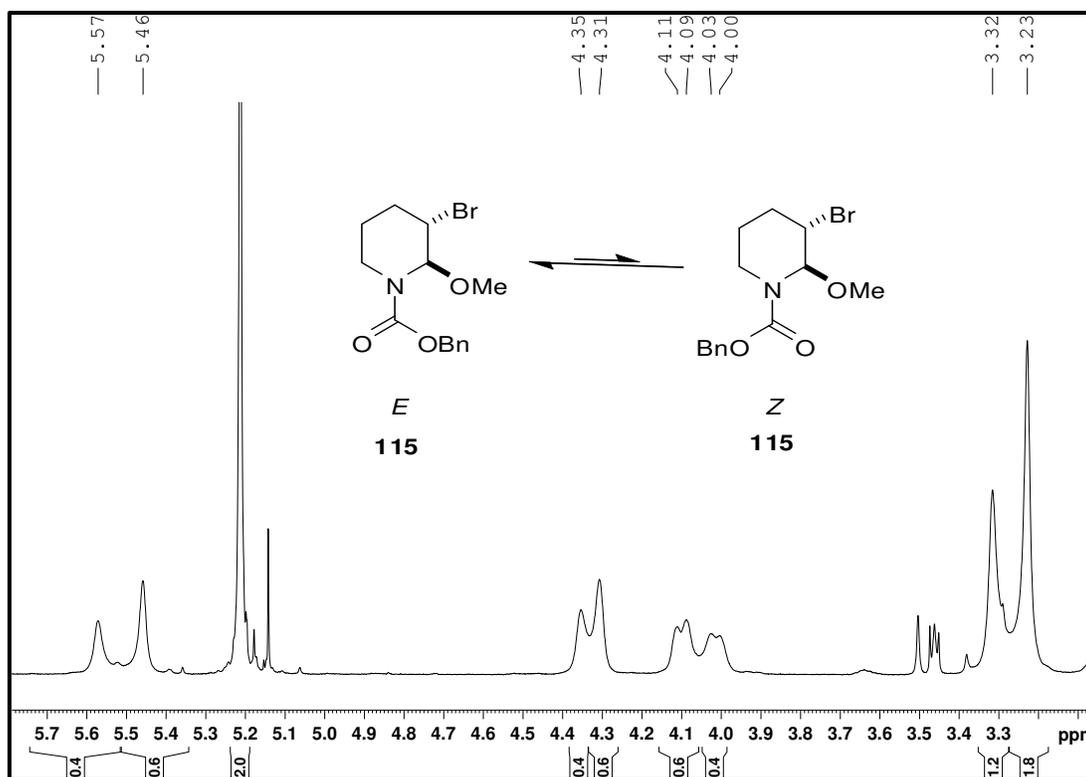
bromo/metanol, pois caso contrário, considerando a presença de isômeros *trans/cis*, mais os rotâmeros de cada um, o desdobramento de sinais tanto no espectro de RMN-<sup>13</sup>C quanto de RMN-<sup>1</sup>H seria maior. Além disso, o sinal do hidrogênio ligado a C3 não está desdobrado. Contudo, a determinação da diastereosseletividade da adição não é fundamental nesta etapa, pois o composto **114**, assim como os compostos **115** e **116**, são os precursores de íons *N*-acilimínio, e a diastereosseletividade na adição aos íons *N*-acilimínio é o aspecto realmente relevante. Dessa forma, não nos preocupamos com a determinação inequívoca da diastereosseletividade nesta etapa.



**Figura 21.** Expansão do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bromocarbamato **114**.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H do bromocarbamato de seis membros **115**, o hidrogênio metínico aparece desdobrado em dois singletos largos: um em 5,54 ppm (0,4 H) e outro em 5,45 (0,6 H) (**Figura 22**). Os hidrogênios da metoxila

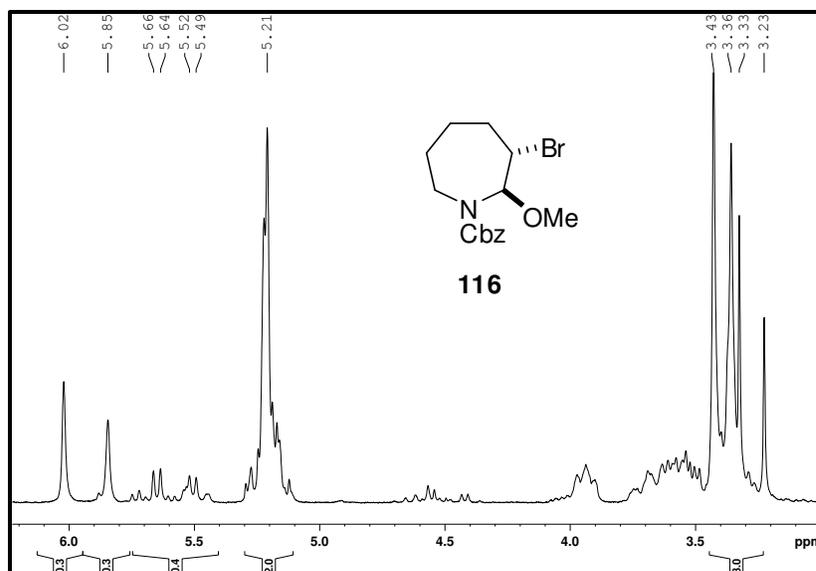
aparecem como dois singletos largos: em 3,32 ppm (1,2 H) e em 3,23 ppm (1,8 H). O hidrogênio de C3 aparece desdobrado em dois singletos largos em 4,35 ppm (0,4 H) e 4,31 ppm (0,6 H). Já um dos hidrogênios de C6 aparece desdobrado em dois dupletos em 4,10 ppm (0,6 H,  $J = 12,0$  Hz) e em 4,01 ppm (0,4 H,  $J = 12,0$  Hz), devido à desproteção e à constante de acoplamento observadas certamente este hidrogênio é aquele que ocupa posição axial. É interessante notar que houve inversão da distribuição de população entre o sinal mais protegido e o mais desprotegido no hidrogênio axial de C6, que podemos associar com os diferentes efeitos anisotrópicos que a carbonila do Cbz exerce sobre cada um dos lados do anel piperidínico.



**Figura 22.** Expansão do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bromocarbamato 115.

Pelo padrão de desdobramento dos sinais observado no espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **115**, é mais provável que estes desdobramentos sejam causados pela presença de mistura de rotâmeros e que basicamente tenhamos um único diastereoisomero (*trans*). Assim sendo, podemos supor que a distribuição de rotâmeros *E:Z*, à 25 °C e em CDCl<sub>3</sub>, é 1,5:1 para o bromocarbamato **115**.

Por fim, para o bromocarbamato de sete membros **116** verifica-se no espectro de RMN-<sup>1</sup>H uma melhor resolução e desdobramento acentuado de sinais (**Figura 23**). O hidrogênio carbinólico se desdobra em um singlete largo em 6.02 ppm (0.3 H), um singlete largo em 5.85 ppm (0.3 H) e um multiplete em 5.34-5.77 ppm (0.4 H). Os hidrogênios da metoxila estão desdobrados em quatro singletos, em 3,43, 3,36, 3,33 e 3,23 ppm. Esse resultado pode estar relacionado a dois fatores distintos, porém correlacionados: um dos fatores é a diasterosseletividade da reação de bromação/metanolização que pode ter sido baixa, ou ainda pode estar relacionado à maior grau de liberdade conformacional do anel de sete membros.



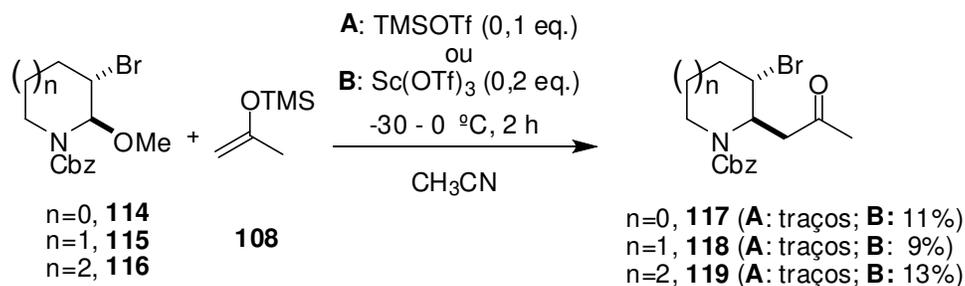
**Figura 23.** Expansão do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do bromocarbamato **116**.

No espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **116** observa-se que o desdobramento dos sinais também é maior em relação aos bromocarbamatos **114** e **115**. Alguns sinais aparecem duplicados, outros triplicados e outros, ainda, quadruplicados. Certamente, pelos mesmos fatores que levaram ao grande desdobramento dos sinais no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

#### 4.4. Reações de $\alpha$ -amidoalquilação nos 2-metoxicarbamatos

##### 114- 116

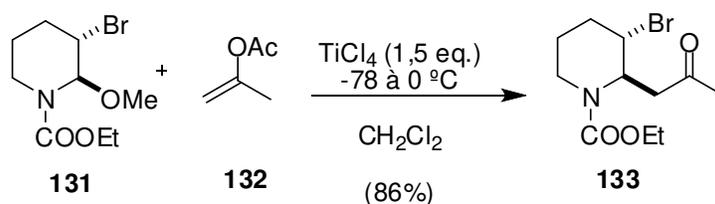
Para a homologação da unidade 2-oxopropílica propusemos inicialmente a utilização de condições otimizadas empregadas nos desoxi-compostos, qual sejam o uso de TMSOTf ou  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  como ácido de Lewis, acetonitrila como solvente e trimetilsililoxi-2-propeno como espécie nucleofílica. Porém, os resultados não foram satisfatórios. Apenas traços ou baixos rendimentos dos produtos desejados foram obtidos, além de se observar a formação de um grande número de subprodutos que não foram caracterizados (**Esquema 49**).



**Esquema 49.** Reações de  $\alpha$ -amidoalquilação visando a preparação das metilcetonas **117-119**.

Baseado nesses resultados insatisfatórios, resolvemos explorar outras abordagens na literatura para esse tipo de transformação química. A troca da

espécie nucleofílica nos pareceu uma das possibilidades. De König e colaboradores<sup>65</sup> descreveram que alguns íons *N*-acilimínio praticamente não sofrem ataque nucleofílico por éteres enólicos de silício, mas reagem muito bem com acetatos enólicos. Além disso, Torii e colaboradores descreveram em 1987<sup>66</sup> diversas reações de  $\alpha$ -amidoalquilação com 3-bromo-2-metoxicarbamatos cíclicos, entre elas a reação apresentada no **Esquema 50**, em que utilizaram tetracloreto de titânio como catalisador e acetato de isopropenila (**132**) como nucleófilo para a inserção de uma unidade 2-oxopropila e obtiveram a metilcetona **133** em 86% de rendimento.

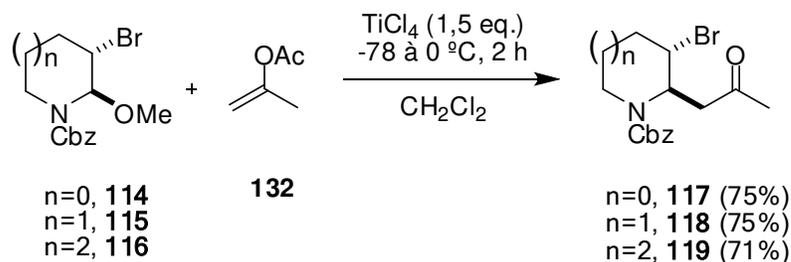


**Esquema 50.** Reação de  $\alpha$ -amidoalquilação realizada por Torii e colaboradores.

Dada as similaridades entre os compostos de interesse e aqueles apresentados no **Esquema 50**, decidimos utilizar a mesma metodologia, em busca de melhores resultados. Como esperado as reações de  $\alpha$ -amidoalquilação apresentaram uma melhora considerável e forneceram as metilcetonas **117-119** em bons rendimentos (**Esquema 51**).

<sup>65</sup> De König, H.; Hiemstra, H; Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1729.

<sup>66</sup> Torii, S.; Akahoshi, F.; Takagishi, S.; Inokuchi, T. *Chem. Lett.* **1987**, 1553.



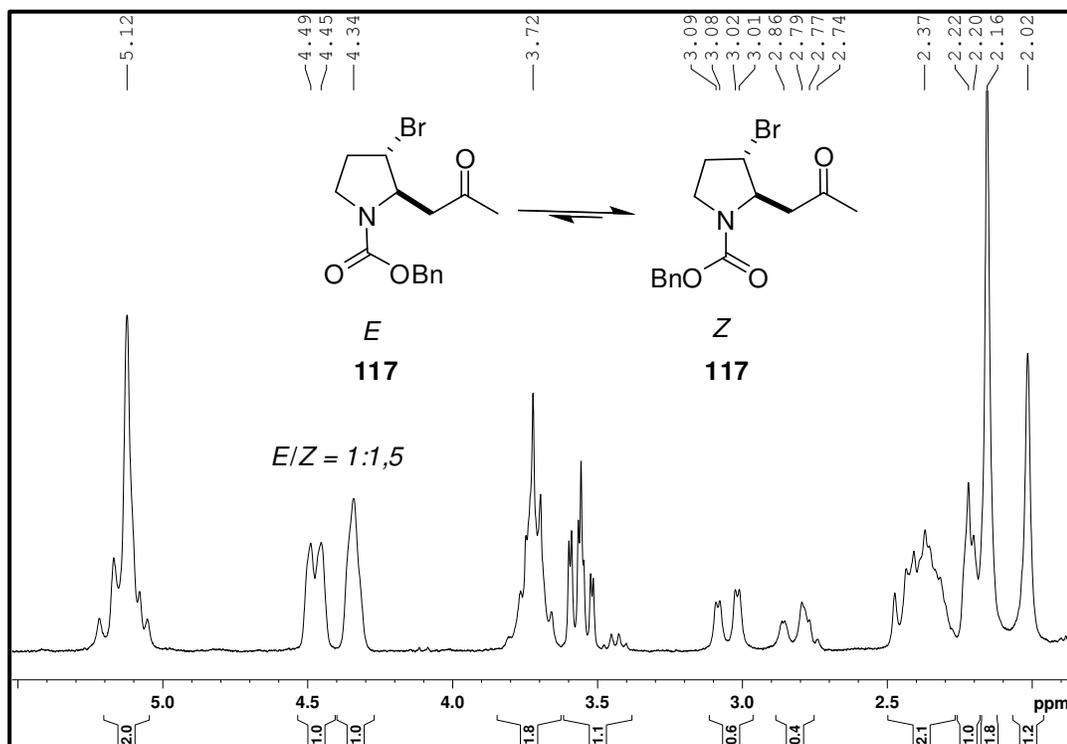
**Esquema 51.** Preparação das metilcetonas **117-119**.

A formação das metilcetonas **117-119** foi evidenciada por análises de I.V., espectrometria de massas de alta resolução, RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C.

A presença de sinais nos espectros de RMN-<sup>13</sup>C em 206,0 ppm para **117**, 205,1 ppm para **118**, 206,9 e 205,9 ppm para **119** são bastante característicos de carbonila cetônica. No espectro de I.V., os estiramentos característicos de carbonila cetônica aparecem em 1701, 1697 e 1698 cm<sup>-1</sup> para os compostos **117**, **118** e **119**, respectivamente. Nos espectros de RMN de hidrogênio verifica-se que os sinais atribuídos aos prótons da metoxila e aos hidrogênios carbinólicos presentes nos materiais de partida estão suprimidos nos espectros de **117-119**.

Uma análise do espectro de RMN -<sup>1</sup>H da metilcetona **117** mostra que a metila está desdobrada em dois singletos largos, um em 2,03 ppm (1,2 H) e outro em 2,18 ppm (1,8 H). Os hidrogênios metilênicos α-carbonílicos estão bastante separados, um deles como duplo duplete em 3,07 ppm (0,6 H, <sup>1</sup>J = 17,5 Hz e <sup>3</sup>J = 2,5 Hz) e duplete largo em 2,82 ppm (0,4 H, <sup>1</sup>J = 17,5 Hz). O outro, sobreposto a um segundo sinal de um hidrogênio metilênico do anel, em 2,37 ppm (m, 1H + 1H). Como esperado, a razão entre os sinais desdobrados da metila e de um dos hidrogênios diasterotópicos é 1:1,5 na metilcetona bromada em C3 **117**, da mesma forma que foi observado para a metilcetona não bromada **109**. Aparentemente a diasterosseletividade da reação de α-

amidoalquilação foi boa, pois levando em conta a presença de rotâmeros, o desdobramento de sinais deveria ser maior se não o fosse. Assim, considerando essencialmente a presença de diastereoisômeros *trans*, a razão entre os rotâmeros *E:Z* corresponde a 1:1,5.



**Figura 24.** Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **117**.

A análise detalhada dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  da metilcetona **118** nos reafirma que a tensão alílica  $A^{(1,3)}$  é realmente um fator a ser considerado em compostos análogos aos metilenociclohexenos. Em relação à diastereosseletividade da reação de  $\alpha$ -amidoalquilação podemos afirmar com maior segurança que foi no mínimo boa. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresenta apenas os 14 carbonos esperados, sem nenhuma duplicação. Enquanto o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  apresenta poucos sinais alargados, mas nenhum

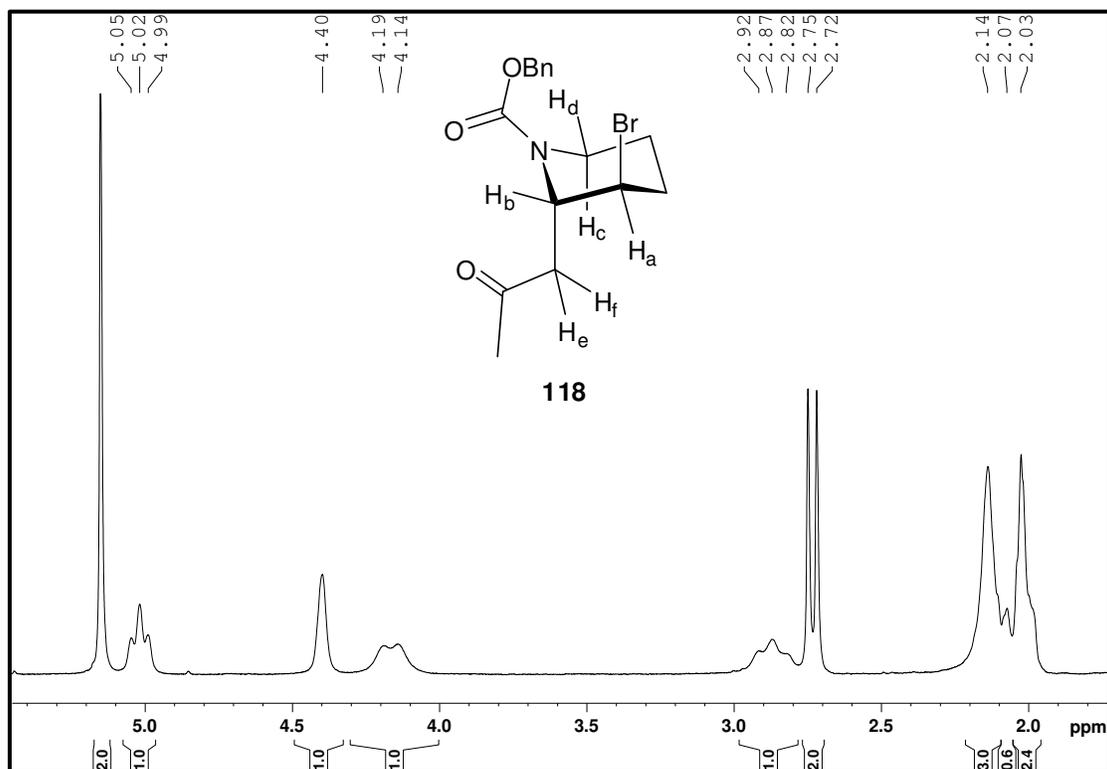
desdobramento evidente. Ambos os espectros são muito semelhantes aos da metilcetona não bromada **110**.

Os espectros de RMN-<sup>1</sup>H nos fornecem fortes indícios de que houve diastereosseletividade *trans* na reação de  $\alpha$ -amidoalquilação. Os hidrogênios diasterotópicos He e Hf aparecem como um duplete em 2,03 ppm e a constante observada de 7,5 Hz está relacionada ao acoplamento destes prótons com Hb (**Figura 25**). Enquanto Hb aparece como tripleto em 5,02 ppm com constante de acoplamento 7,5 Hz, devido ao seu acoplamento com He e Hf. A não observação de outro acoplamento no sinal de Hb – se existir deve ser menor do que a constante observada para o tripleto de 7,5 Hz – aliado à sua acentuada desproteção (efeito anisotrópico da carbonila) nos indica que Hb ocupa posição equatorial. Já o singlete largo em 4,40 ppm deve estar associado ao hidrogênio Ha, a estimativa da maior constante de acoplamento presente neste sinal, baseada na largura do sinal à meia altura<sup>67</sup>, nos dá um valor de 6,0 Hz, dessa forma este hidrogênio deve estar na equatorial. Hd aparece como um duplete largo em 4,16 ppm, e a constante de 12,5 Hz é relativa ao seu acoplamento geminal com Hc. O tripleto largo em 2,87 é referente à Hc, e a constante observada de 12,5 Hz está associada ao seu acoplamento com Hd e com o hidrogênio axial ligado a C5. A metila aparece como um singlete largo em 2,14 ppm.

A conclusão a que chegamos a partir de uma análise detalhada dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C da metilcetona **118** é que se observa essencialmente um único diasteroisômero (*trans*) e um único isômero rotacional (*Z*) presente.

<sup>67</sup> Günther, H. Em “NMR Spectroscopy” 2<sup>nd</sup> ed. John Wiley & Sons.

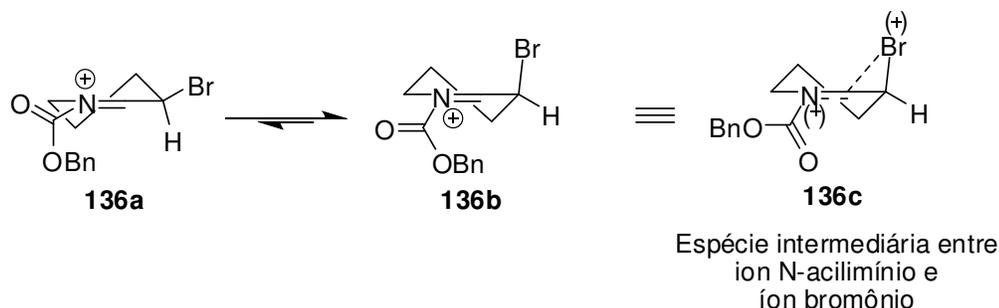
Em relação ao carbamato **115** o maior volume do grupo 2-oxopropil gera maior tensão estérea, e assim torna o efeito da tensão alílica A<sup>(1,3)</sup> predominante, o que explica a simplificação dos sinais no espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **118** quando comparado ao de **115**.



**Figura 25.** Expansão do espectro de RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **118**.

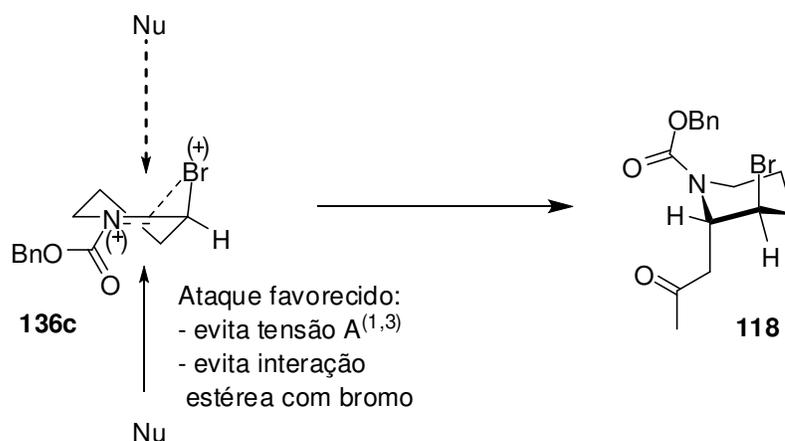
Analisemos a conformação preferencial do íon *N*-acilimínio formado pelo 2-metoxicarbamato **115** durante a reação de  $\alpha$ -amidoalquilação representada no **Esquema 51**. A conformação preferencial deveria ser aquela em que o átomo de bromo se encontra em posição pseudoequatorial, para evitar interações estéreas 1,3 (**136a**, **Esquema 52**). Porém, a possibilidade do átomo de bromo interagir com orbital  $\pi^*$  da ligação C=N do íon *N*-acilimínio pode favorecer a conformação na qual ele se encontra em pseudoaxial (**136b**,

**Esquema 52).** E os resultados obtidos nos levam a crer que o segundo fator predomine.



**Esquema 52.** Espécies eletrofílicas propostas formadas a partir do bromocarbamato **115**.

O ataque axial é favorecido tanto no sentido em que evita interações com o bromo pseudoaxial, quanto na formação de produto que coloca o nucleófilo na posição axial, evitando a tensão alílica A<sup>(1,3)</sup>. Explicamos assim, a suposta diasterosseletividade *trans* alcançada na reação de  $\alpha$ -amidoalquilação, a qual estará mais evidenciada após a desproteção e obtenção do análogo **83**.



**Esquema 53.** Representação do ataque preferencial no íon N-acilímínio **136c**.

Conforme pode ser verificada na expansão do espectro de RMN -<sup>1</sup>H da metilcetona **119** apresentada na **Figura 26**, a atribuição de sinais para **119**

seria tarefa árdua para o mais habilidoso dos químicos, até mesmo os sinais referentes aos hidrogênios metilênicos do Cbz estão bastante desdobrados. Portanto, não faremos uma discussão detalhada do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da metilcetona **119**.

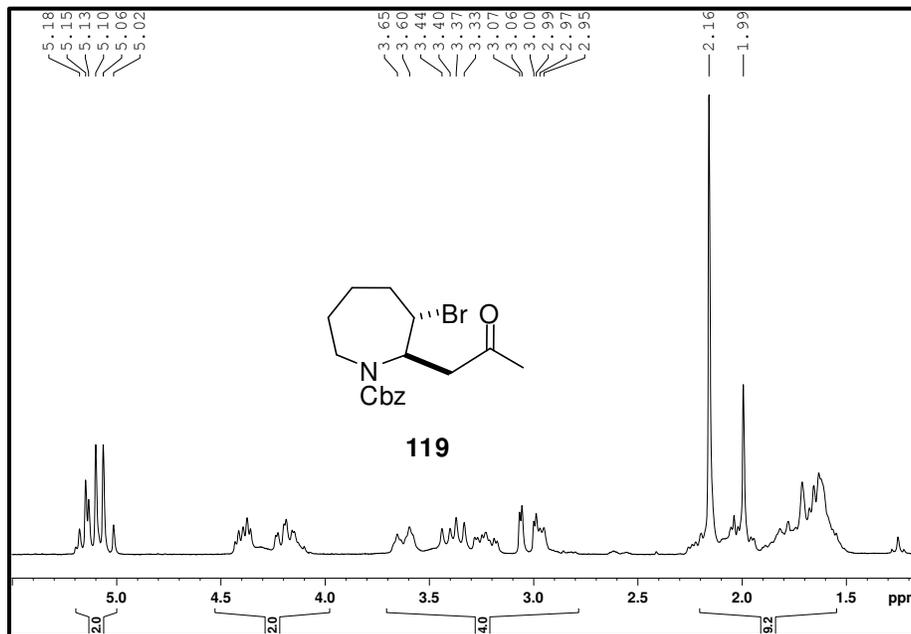
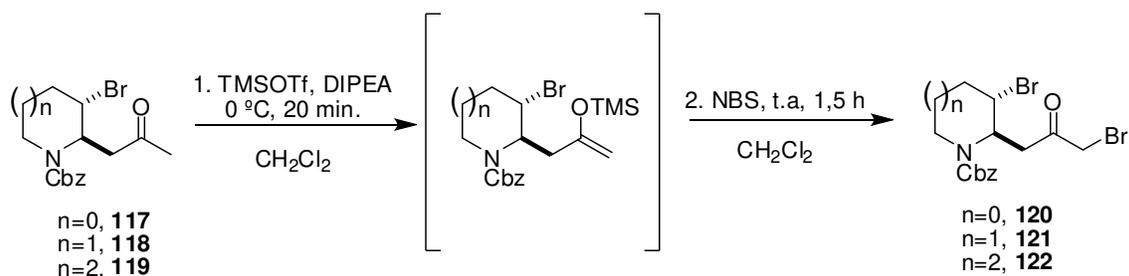


Figura 26. Expansão do espectro de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **119**.

#### 4.4. Reações de substituição nucleofílica nas $\alpha$ -bromocetonas 120-122

Anteriormente para a realização das reações de substituição nucleofílica que conduziram aos produtos de acoplamento **96-98**, usados para obtenção dos análogos da série desoxigenada **80**, **81** e **11**, iniciamos com preparação das  $\alpha$ -bromocetonas **104-106**. Para isso as metilcetonas **109-111** foram tratadas com TMSOTf, DIPEA e NBS (Esquema 33). Realizamos o mesmo

procedimento para obtenção das  $\alpha$ -bromocetonas **120-122**, que foram utilizadas na etapa seguinte logo após extração e secagem (**Esquema 52**).

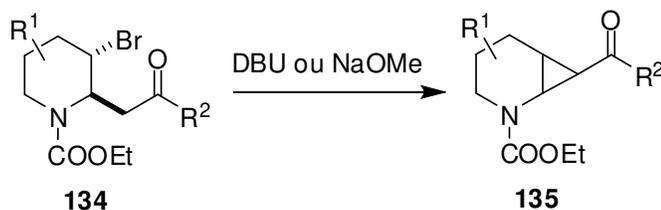


**Esquema 54.** Reações de formação das  $\alpha$ -bromocetonas C3-bromadas **120-121**.

A reação de substituição nucleofílica nas  $\alpha$ -bromocetonas **120-122** também foi realizada seguindo a mesma metodologia usada nas  $\alpha$ -bromocetonas **104-106** da série desoxigenada (**Esquema 36**), com algumas adaptações. A presença do bromo em C3 dos anéis heterocíclicos dos compostos trouxe o inconveniente da ocorrência de reações indesejadas, como eliminação e a formação de um derivado ciclopropânico, todas favorecidas pela presença de base.

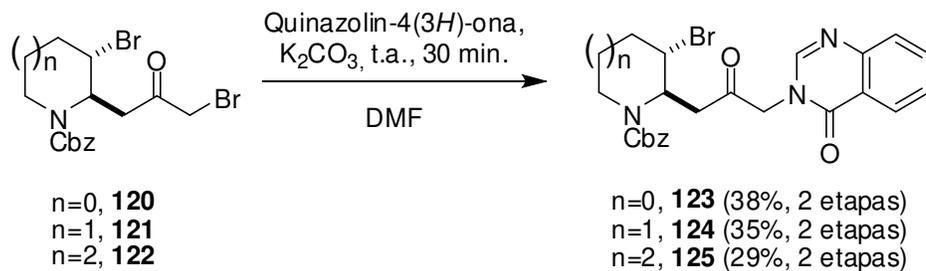
Em um trabalho, já discutido anteriormente, Torii e colaboradores<sup>66</sup> mostraram que, na presença de uma base, uma série de compostos análogos à **134** com variados grupos  $R^1$  e  $R^2$ , sofrem a transformação que dá origem a um derivado ciclopropânico **135** representada no **Esquema 55**. Em outro trabalho, Shono e colaboradores exploram esse tipo de transformação estendendo-a para anéis de cinco membros<sup>68</sup>.

<sup>68</sup> Shono, T.; Matsumura, Y.; Ogaki, M.; Onomura, O. *Chem. Lett.* **1987**, 1447.



**Esquema 55.** Reação de formação de derivado ciclopropânico **135**.

As primeiras tentativas de substituição nucleofílica nas  $\alpha$ -bromocetonas **120-122** não foram bem sucedidas, pois se observou que além dos produtos desejados houve formação de subprodutos de difícil separação. A eliminação de bromo e formação de derivados ciclopropânico estava sendo considerável. O tempo de contato com a base é determinante para a formação desses subprodutos, então, contornamos a situação, diminuindo pela metade o tempo de reação entre as  $\alpha$ -bromocetonas e a quinazolin-4(3*H*)-ona e o carbonato de potássio em DMF. Além disso, normalmente o tratamento da reação é feito vertendo-se a mistura reacional em água, e deixando-a agitar por longos períodos, para decompor o DMF. Suprimimos o período de agitação em água, apenas vertemos as misturas reacionais em água e extraímos logo em seguida. Dessa maneira conseguimos diminuir a formação dos subprodutos indesejados e obtivemos os produtos, ainda que em baixos rendimentos, conforme apresentado no **Esquema 56**.



**Esquema 56.** Reações de substituição nucleofílica entre a quinazolin-4(3*H*)-ona e as  $\alpha$ -bromocetonas **120-122**.

A formação dos produtos de acoplamento foi indicada pelos sinais no espectro de RMN- $^1\text{H}$  referentes aos hidrogênios diastereotópicos em C1', bastante desprotegidos por serem  $\alpha$  ao N3 do anel quinazolínico e à carbonila cetônica. No produto **123** eles aparecem bem resolvidos como dupletos em 4,74 e 4,98 ppm, com constante de acoplamento geminal característica de 17,5 Hz. Enquanto nos produtos **124** e **125** os sinais não estão resolvidos e aparecem respectivamente em 4,57-4,94 ppm e 4,56-5,09 ppm. De maneira geral, devido à presença de mistura de rotâmeros, os espectros apresentam sinais muito mal resolvidos, não permitindo uma análise mais detalhada dos mesmos.

Os espectros de RMN- $^{13}\text{C}$  mostram sinais referentes à carbonila cetônica novamente com deslocamentos menores do que os dos materiais de partida nos produtos **123** (199,8 ppm), **124** (199,2 ppm) e **125** (200,4 ppm).

Os espectros de I.V. apresentam sinais característicos de estiramento de carbonila cetônica em 1680 (**123**), 1681 (**124**) e 1684  $\text{cm}^{-1}$  (**125**). Além de frequências estiramentos característicos de grupo amida (anel quinazolínico) em 1729 (**123**), 1729 (**124**) e 1730  $\text{cm}^{-1}$  (**125**).

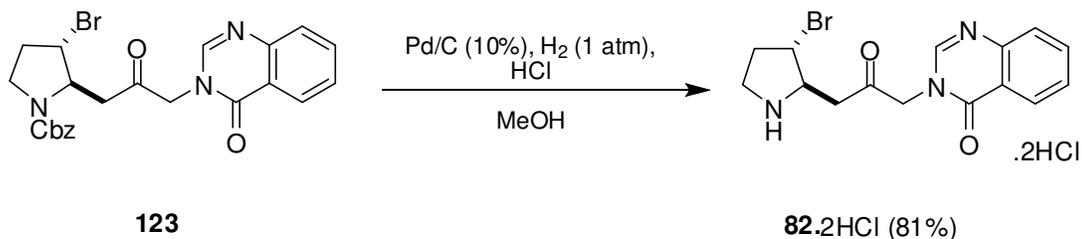
A obtenção dos intermediários avançados **123-125** também foi confirmada por espectrometria de massas de alta resolução.

## 4.5. Obtenção dos análogos bromados

### 4.5.1. Análogo bromado **82**

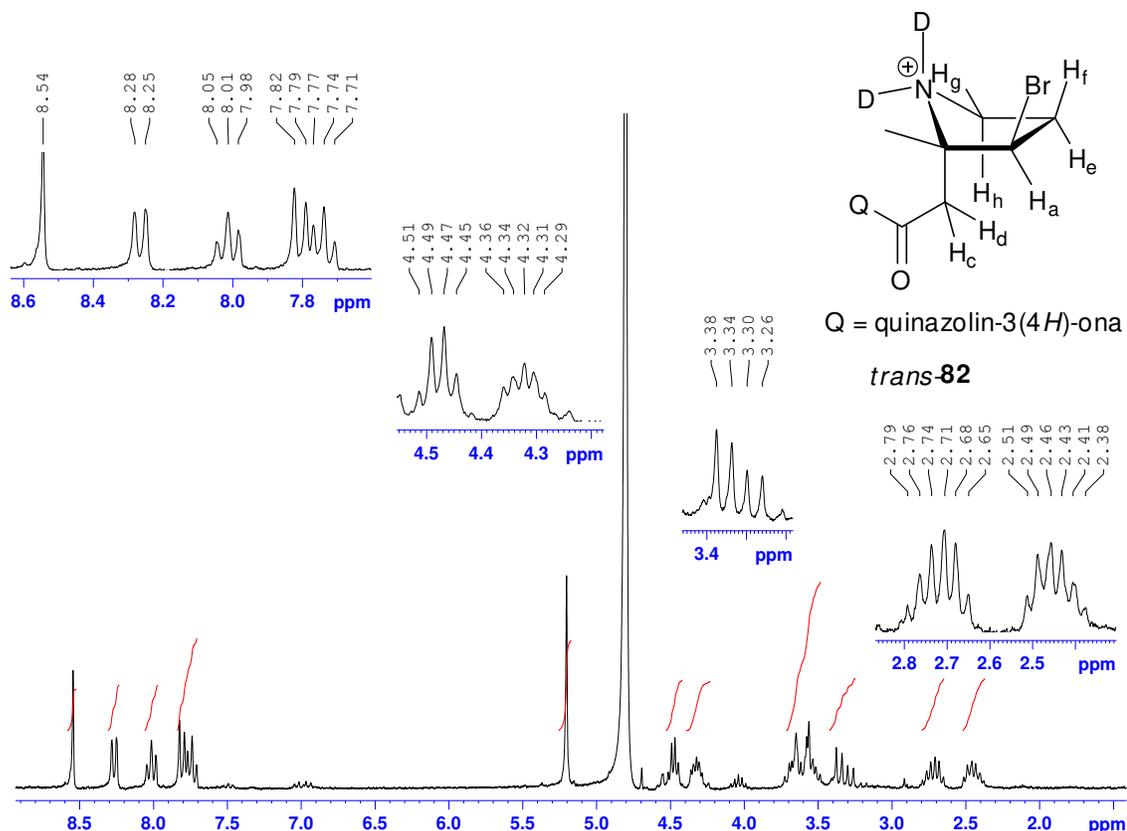
Inicialmente trabalhamos com a desproteção de produto de acoplamento utilizando hidrogenólise catalisada por Pd/C 10%, o que não nos permitiu obter os análogos desejados **82-84** em grau de pureza adequado para caracterização. Levando em consideração que o meio básico provoca a formação de subprodutos indesejados nestes compostos, modificamos a metodologia acidificando o meio com HCl, assim ao se remover o grupo Cbz a amina formada é protonada e ao final se obtém diretamente o sal de cloreto dos análogos. Dessa maneira as desproteções foram eficientes para nos fornecer os análogos **82-84**, sem a ocorrência de formação de produtos indesejados e difícil separação.

No **Esquema 57** temos a desproteção do análogo bromado **82** representada.



**Esquema 57.** Desproteção do intermediário avançado **123** via hidrogenólise catalisada por Pd/C 10% em meio ácido.

Os espectros tanto de RMN- $^1\text{H}$  (**Figura 27**) ou RMN- $^{13}\text{C}$  de **82** mostraram sinais claros indicando que houve a formação majoritária de um dos diastereoisômeros na reação de acoplamento entre **115** e o acetato de isopropenila (**132**).



**Figura 27.** Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do análogo **82**.

Uma análise detalhada do espectro de RMN- $^1\text{H}$  mostra um sinal em 4,31 ppm que foi interpretado como sendo um duplo tripleto com constantes de acoplamento de 12,5 Hz e 5,0 Hz e com integração para um hidrogênio, que foi atribuído como sendo  $\text{H}_a$ . Esta multiplicidade é decorrente do desdobramento do sinal em um tripleto, com constante de 5,0 Hz, resultante

do acoplamento *trans* de Hb com os prótons Hb e Hf, sendo o duplete proveniente do acoplamento *cis* entre Ha e He.

O sinal 4,48 ppm foi atribuído a Hb e interpretado como sendo um duplo duplete com constantes de acoplamento de 10,0 Hz, decorrente do acoplamento com Hc/Hd, e 5,0 Hz, decorrente do acoplamento *trans* com Ha.

O sinal em 3,32 ppm foi atribuído a um dos hidrogênios diastereotópicos Hc ou Hd, e interpretado como um duplo duplete, cujas constantes de 20Hz e 10 Hz são decorrentes do acoplamento geminal Hc/Hd e do acoplamento com Hb, respectivamente.

Já o sinal em 2,71 ppm, um tripleto de duplete, como pertencente a He. O tripleto de constante 12,5 Hz é resultante do acoplamento entre He e Ha, e entre He e Hh. E o duplete de constante 7,5 Hz, resultante do acoplamento com Hg.

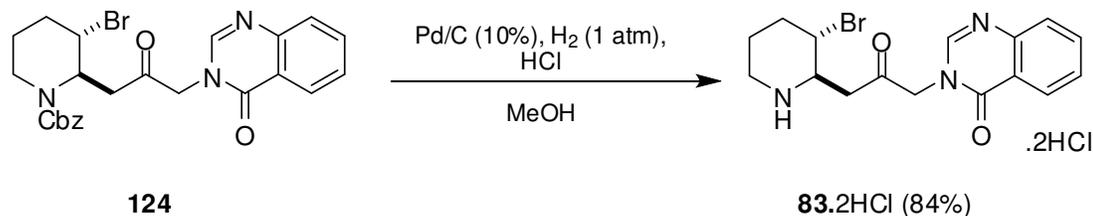
Por fim, o multiplete em 2,38-2,51 ppm foi atribuído à Hf.

As informações obtidas dos espectros de RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C apontam para a presença majoritária de um único diastereoisômero em **82**.

O espectro de massas de alta resolução do composto **82**-2HCl forneceu a uma relação m/z de 350,0495 enquanto o calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 350,0504.

#### 4.5.2. Análogo bromado **83**

O análogo **83** também foi obtido pela remoção do grupo Cbz por hidrogenólise catalisada por Pd/C 10% em metanol acidificado com HCl 2 M.



**Esquema 58.** Desproteção do intermediário avançado **124** via hidrogenólise catalisada por Pd/C 10% em meio ácido.

Os espectros tanto de RMN-<sup>1</sup>H ou RMN-<sup>13</sup>C de **83** também mostraram sinais indicando que houve a formação majoritária de um dos diastereoisômeros na reação de acoplamento entre **115** e o acetato de isopropenila (**132**).

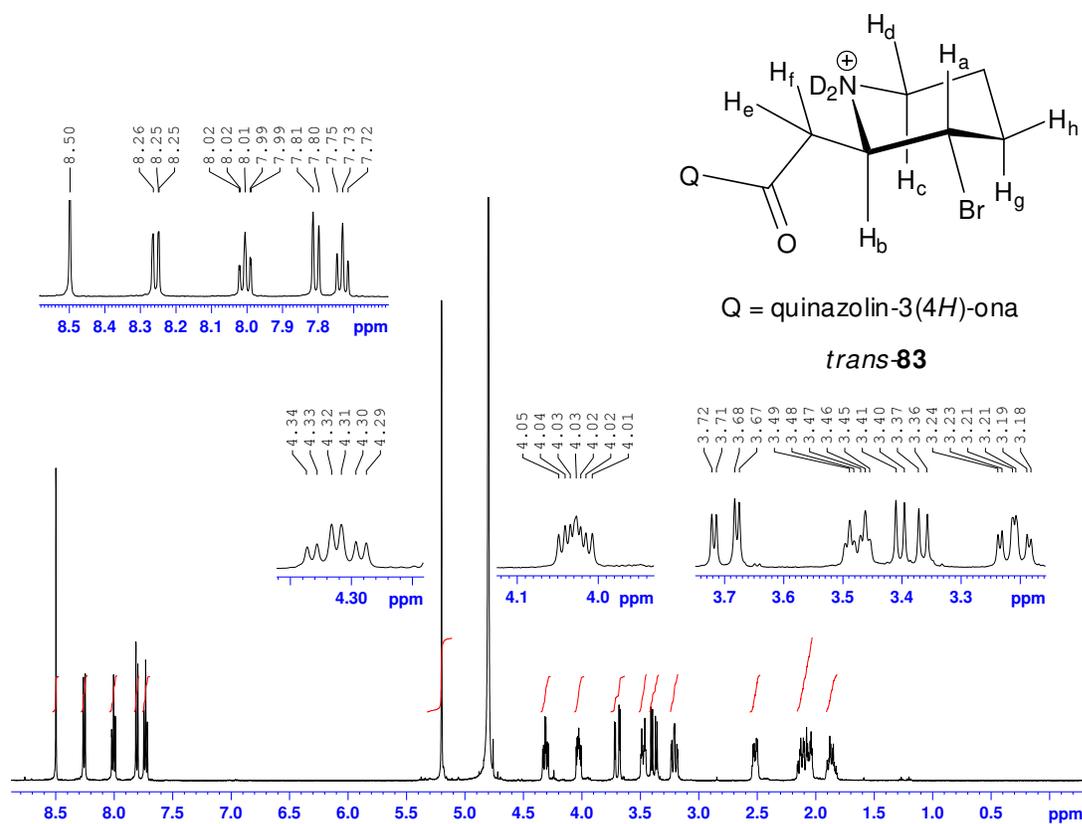
A análise do espectro de RMN-<sup>1</sup>H mostra um sinal em 4,31 ppm que foi interpretado como sendo um tripleto duplo com constantes de acoplamento de 10,0 e 5,0 Hz e com integração para um hidrogênio, que foi atribuído como sendo Ha. Esta multiplicidade é decorrente do desdobramento do sinal em um tripleto, com constante de 10,0 Hz, resultante do acoplamento axial-axial de Ha com os prótons Hg e Hb (tipicamente 8-10 Hz), sendo o duplete de 5,0 Hz proveniente do acoplamento axial-equatorial entre Ha e Hh (tipicamente 2-3 Hz).

O multiplete em 4,03 ppm, com integração para um hidrogênio, foi atribuído como sendo Hb, que acopla com Ha e também com cada um dos prótons diastereotópicos He e Hf, com diferentes constantes de acoplamento, resultando na multiplicidade observada.

Os prótons diastereotópicos He e Hf foram associados aos dupletos em 3,70 e 3,39 ppm, ambos com constantes de acoplamento de 20,0 Hz e 4,0 Hz. A constante de 20,0 Hz decorrente do acoplamento geminal entre

os hidrogênios He e Hf e a constante de 5,0 Hz como sendo devidas ao acoplamento com Hb.

O sinal em 3,46 ppm foi interpretado como sendo um duplo triplete, correspondendo ao próton Hd, com constante de acoplamento geminal de 18,5 e 5,0 Hz para os acoplamentos equatorial-axial e equatorial-equatorial com os hidrogênios H5<sup>axial</sup> e H5<sup>equatorial</sup> (não representados na **Figura 28**). Já o triplete de duplete em 3,16 ppm foi atribuído a Hc, com constante de acoplamento geminal e axial-axial com H5<sup>axial</sup> de 15,0 Hz e a constante de 5,0 Hz proveniente do acoplamento axial-equatorial com o hidrogênio H5<sup>equatorial</sup>.



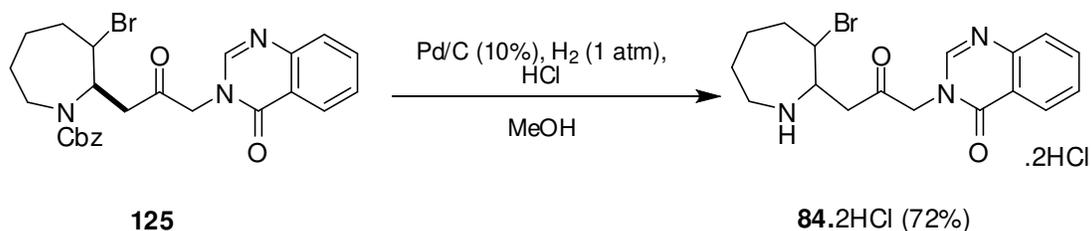
**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) do análogo **83**.

O análogo piperidínico **83** já foi sintetizado em nosso grupo de pesquisa através de outra rota sintética e os dados de I.V., RMN-<sup>1</sup>H e RMN-<sup>13</sup>C são idênticos aos descritos na tese de doutorado de Camilo<sup>63</sup>. E ainda realizamos uma importante caracterização do composto que foi a determinação da massa de alta resolução, o que ainda não havia sido feito, e obtivemos a relação m/z de 366,0647 enquanto o calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup> foi de 366,0642. Dessa maneira fica evidente que o composto obtido após a hidrogenólise do intermediário avançado **124** foi mesmo o cloridrato duplo do análogo **83**, em 84% de rendimento.

Analisando o espectro de RMN-<sup>13</sup>C 62,5 MHz de **83**, pôde-se notar sinais relativos a duas carbonilas em 201,9 e 161,8 ppm, a 7 carbonos entre 148-119 ppm referentes ao núcleo quinazolônico, 5 sinais de carbonos relativos aos presentes no anel piperidínico e os dois presentes na ligação entres os núcleos quinazolônico e piperidínico. A ausência de outros sinais na região correspondente aos carbonos do núcleo piperidínico indica que não há outro diastereoisômero, ou este encontra-se em pequena quantidade, não sendo detectado.

#### 4.5.3. Análogo bromado **84**

A remoção do grupo Cbz no produto de acoplamento **125** forneceu o cloridrato duplo de **84** em 72% de rendimento (**Esquema 59**).



**Esquema 59.** Desproteção do intermediário avançado **124** via hidrogenólise catalisada por Pd/C 10% em meio ácido.

Os espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **84**-HCl não apresenta sinais desdobrados, enquanto o RMN-<sup>13</sup>C apresenta apenas os dezessete sinais esperados. Esses dados evidenciam a obtenção de um diastereoisômero. E o espectro de massas de alta resolução de **84.2HCl** forneceu a relação m/z de 378,0875 enquanto o calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>+</sup>, 378,0817.

No espectro de RMN-<sup>1</sup>H do produto obtido verifica-se um singlete em 5,01 ppm integrando para dois hidrogênios, o qual atribuímos para o grupo metileno ligado a N3 e α-carbonila cetônica.

Um multiplete em torno de 1,56-1,85 ppm integrando para quatro hidrogênios e um multiplete em 2,25 ppm integrando para dois hidrogênios, estes sinais foram atribuídos aos grupos metileno em C4'', C5'' e C6''.

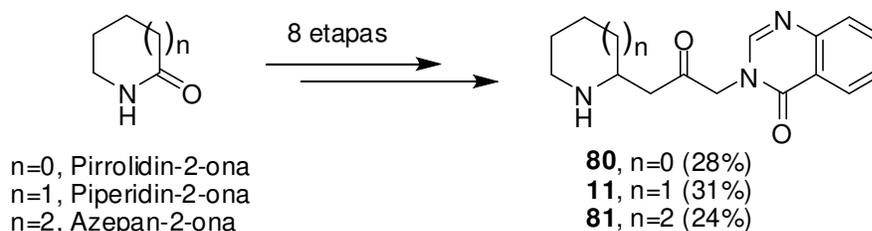
Um multiplete em 3,10-3,51 ppm integrando para quatro hidrogênios, o qual atribuímos aos grupo metilenos em C7'' e ligado α-carbonila cetônica C3'.

Um multiplete em 4,10 ppm integrando para um hidrogênio, devido ao hidrogênio ligado a C3'', geminal ao bromo. E um multiplete em 4,42 ppm (1 H) relativo ao hidrogênio ligado a C1''.

## 5. Conclusões

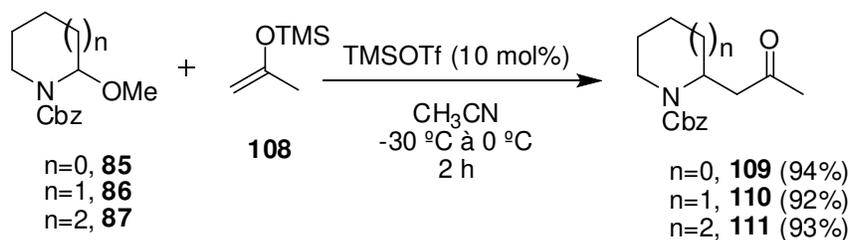
### 5.1. Análogos desoxigenados

Os análogos desoxigenados **80** e **81** foram eficientemente obtidos em 28% e 24%, respectivamente, em oito etapas partindo das lactamas correspondentes (**Esquema 60**). Enquanto a desoxifebrifugina (**11**) foi obtida em 31% de rendimento, em oito etapas partindo da piperidin-2-ona. A síntese mais eficiente para a desoxifebrifugina foi descrita por Baker e colaboradores<sup>18</sup>, na qual o rendimento foi de 34% sobre 6 etapas (**Esquema 5**), porém o material de partida não é disponível comercialmente e são utilizados reagentes altamente tóxicos.



**Esquema 60.** Obtenção racêmica dos análogos **80**, **11** e **81**.

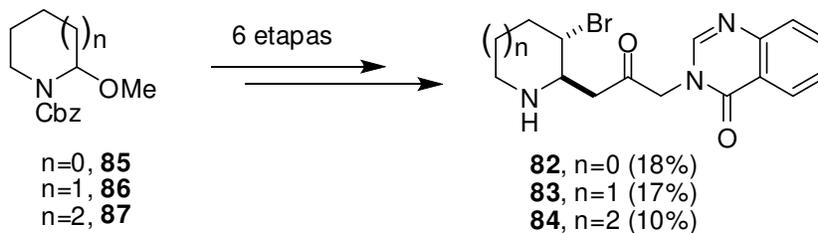
Durante a preparação dos análogos **80**, **11** e **81**, realizamos estudos em reações de  $\alpha$ -amidoalquilação, visando inserir a unidade 2-oxopropila nos 2-metoxicarbamatos **85-87**. Nesses estudos a melhor estratégia encontrada foi com a utilização do trimetilsiloxi-2-propeno (**108**) e catálise por TMSOTf, em acetonitrila, seguindo protocolo já eficientemente utilizado em nosso grupo<sup>23,24,34</sup> (**Esquema 61**).



**Esquema 61.** Reações de  $\alpha$ -amidoalquilação otimizadas.

## 5.2. Análogos bromados

Os análogos bromados **82**, **83** e **84** foram eficientemente obtidos na sua forma racêmica em 18%, 17% e 10%, respectivamente, em seis etapas partindo dos 2-metoxicarbamatos **85-87** (**Esquema 62**). Além disso, a estratégia utilizada conduziu aos análogos de forma diastereosseletiva, na direção dos produtos em que a relação entre os substituintes em C2'' e C3'' é *trans*.



**Esquema 62.** Obtenção racêmica dos análogos bromados **82-84**.

Os análogos sintetizados neste trabalho serão posteriormente submetidos a testes para avaliação da toxicidade e da atividade antimalárica contra *P. falciparum*.



## **6. Parte experimental**

### **6.1. Solventes utilizados**

Os solventes utilizados foram previamente tratados e destilados. Diclorometano, acetonitrila, trietilamina, di-isopropiletilamina (DIPEA) e piridina foram destilados sob hidreto de cálcio antes do uso. Tetraidrofurano foi previamente destilado sob hidreto de cálcio e posteriormente destilado sobre sódio/benzofenona antes do uso. Dimetilformamida foi inicialmente tratada com hidreto de cálcio, e destilada sob sulfato de magnésio, e armazenada sob peneira molecular 4A. Metanol foi inicialmente tratado com magnésio metálico, sob refluxo, destilado e armazenado em peneira molecular 4A. A acetona foi tratada com Drierite<sup>®</sup>, destilada e armazenada em peneira molecular 4A.

### **6.2. Reagentes utilizados**

Os reagentes, quando não especificado, foram obtidos de fornecedores e utilizados sem prévia purificação. As reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob fluxo de nitrogênio, em vidraria previamente seca em estufa.

### **6.3. Métodos cromatográficos**

O acompanhamento das reação foi realizado por cromatografia de adsorção em camada delgada (CCD): placas de alumínio com 0,25mm de

sílica gel Merck 60<sup>®</sup>. A revelação ocorreu em luz UV de 254 nm e/ou por imersão em soluções de *p*-anilsaldeído, ácido fosfomolibdico, vanilina, reagente de Erlich ou reagente de Dragendof.

A purificação dos compostos por cromatografia de coluna *flash* foi realizada utilizando-se sílica gel Aldrich 60 (70-230 mesh). O diâmetro e o comprimento das colunas, além da altura de sílica utilizada foram calculadas com base na massa das amostras e na característica das amostras de acordo com metodologia descrita por Still e colaboradores<sup>69</sup>.

#### 6.4. Métodos espectrométricos

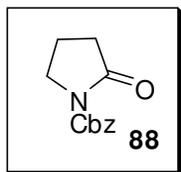
Os espectros na região de infravermelho (I.V.) foram obtidos em espectrofotômetro Nicolet Impact 400, utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-<sup>1</sup>H) e de carbono 13 (RMN-C<sup>13</sup>) foram realizados em aparelho Bruker WM-250 ou Varian Inova 500. Os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelos sinais de tetrametilsilano ou clorofórmio deuterado. Quando não especificado o solvente usado foi clorofórmio deuterado. A multiplicidade dos sinais dos prótons nos espectros de RMN-<sup>1</sup>H foi indicada segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (duplete), dd (duplo duplete), dt (duplo triplete), dqt (duplo quinteto), t (triplete), q (quarteto), qt (quinteto) e m (multiplete). As constantes de acoplamento estão expressas em Hertz (Hz).

<sup>69</sup> Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

## 6.5. Preparação dos compostos

### 2-oxopirrolidino-1-carboxilato de benzila [88]



A um balão contendo solução de 2-pirrolidona (4,26 g, 50,0 mmol) em THF (85 mL), sob fluxo de nitrogênio e a  $-78$  °C, foi adicionado n-BuLi 1,6 M (32,0 mL, 50,0 mmol), gota a gota. Após agitação por 30 min a  $-78$  °C adicionou-se cloroformiato de benzila (9,10 mL, 64,0 mmol), gota a gota, e após o término da adição a mistura permaneceu sob agitação a  $-78$  °C por 1 h. Em seguida, a mistura foi levada a t.a., adicionou-se água (34 mL) e extraiu-se com acetato de etila (3x70 mL). Os extratos orgânicos foram combinados, secos com  $\text{MgSO}_4$  e concentrados em rota-evaporador. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica *flash* (Hex/AcOEt 2:1).

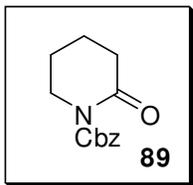
**Aspecto físico:** óleo incolor.

**Rendimento:** 10,1 g (92%)

**IV (NaCl, filme):** 1754, 1715, 1706  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** 2,03 (q, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 2,54 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 3,81 (t, 2H,  $J = 7.5$  Hz), 5,28 (s, 2 H), 7,28-7,49 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 17,5; 32,8; 46,4; 68,0; 128,2; 128,4; 128,6; 135,3; 151,7; 174,0.

**2-oxopiperidino-1-carboxilato de benzila [89]<sup>17</sup>**

Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **88**, utilizando a piperidin-2-ona.

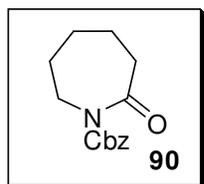
**Aspecto físico:** óleo incolor.

**Rendimento:** 89%

**IV (NaCl, filme):** 1774, 1713  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de <sup>1</sup>H:** 1,75-1,82 (m, 4 H); 2,48-2,53 (m, 2 H); 3,69-3,78 (m, 2 H); 5,26 (s, 2 H); 7,27-7,50 (m, 5 H).

**RMN de <sup>13</sup>C  $\delta$ :** 20,4; 22,7; 34,9; 46,6; 68,4; 128,1; 128,3; 128,6; 135,4; 154,1; 171,2.

**2-oxoazepano-1-carboxilato de benzila [90]<sup>70</sup>**

Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **88**, utilizando a azepan-2-ona.

**Aspecto físico:** óleo incolor.

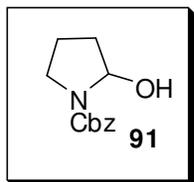
**Rendimento:** 88%

**IV (filme em NaCl):** 1770, 1712  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de <sup>1</sup>H  $\delta$ :** 1,74 (sl, 6 H), 2,66-2,70 (m, 2 H), 3,85 (sl, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 7,30-7,45 (m, 5 H).

**RMN de <sup>13</sup>C  $\delta$ :** 23,5; 28,6; 29,1; 39,4; 46,3; 68,5; 127,8; 128,2; 128,5; 135,5; 154,2; 175,6.

<sup>70</sup> Nagasaka, T.; Tamano, H.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1231.

**2-hidroxipirrolidino-1-carboxilato de benzila [91]<sup>71</sup>**

A uma solução de **88** (4,384 g, 20,00 mmol) em THF (100 mL) à -78°C foi adicionada uma solução de DIBAL-H 1.2 M em tolueno (23,30 mL), gota a gota. A mistura foi agitada por 2 h à mesma temperatura. A seguir, foi adicionado 40 mL de solução saturada de acetato de potássio e deixou-se atingir a temperatura ambiente. A mistura foi despejada em um erlenmeyer contendo solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl/éter etílico (1:3, v/v) (400 mL), agitada até a formação de um precipitado gelatinoso no fundo do recipiente e então foi filtrada em Celite. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída (3x) com éter etílico. As fases orgânicas reunidas foram lavadas com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2x) e secas com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e concentradas em rotaevaporador. A purificação foi realizada por cromatografia *flash* dopando a coluna com 1% de trietilamina (Hex:AcOEt 4:1).

**Aspecto físico:** óleo incolor.

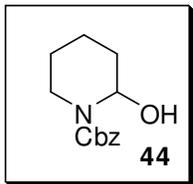
**Rendimento:** 4,115 g (93%).

**IV(NaCl, filme):** 3448, 1786, 1751, 1705, 1300 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H δ:** [mistura de rotâmeros] 1,80-2,20 (m, 4 H), 2,95 (sl, 0.3 H), 3,27-3,44 (m, 1 H), 3,52-3,68 (m, 1 H), 3,78 (sl, 0.7 H), 5,17 (d, 2 H, *J* = 8.2 Hz), 5,44-5,59 (m, 1 H), 7,28-7,44 (m, 5 H).

**RMN de <sup>13</sup>C δ:** [mistura de rotâmeros] 22,0; 22,8; 32,7; 33,6; 45,8; 46,2; 66,9; 67,1; 81,3; 87,1; 127,9; 128,1; 128,3; 128,5; 128,6; 136,5; 155,4.

<sup>71</sup> Nagasaka, T.; Tamano, H.; Maekawa, T.; Hamaguchi, F. *Heterocycles* **1987**, 26, 617.

**2-hidroxi-piperidino-1-carboxilato de benzila [44]<sup>17</sup>**

Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **91**.

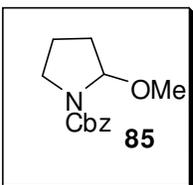
**Aspecto físico:** óleo incolor.

**Rendimento:** 90%

**IV(NaCl, filme):** 3438, 1758, 1751, 1702, 1313  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de <sup>1</sup>H  $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,44-1,90 (m, 7 H), 3,19 (td, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 5,77 (m, 1 H), 7,27-7,50 (m, 5 H).

**RMN de <sup>13</sup>C  $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 17,6; 24,7; 30,5; 39,4; 67,2; 75,0; 125,6; 127,9; 128,1; 136,4; 160,2.

**2-metoxipirrolidino-1-carboxilato de benzila [85]<sup>72</sup>**

A uma solução de **91** (3,982 g, 18,01 mmol) e MeOH anidro (18,00 mL, 444,0 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) adicionou-se  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (0,886 g, 0,182 mmol), e deixou-se agitar por 3 h. Então, adicionou-se solução saturada de

$\text{NaHCO}_3$  e a mistura foi extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secos sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentrados em vácuo. O produto obtido foi usado na etapa posterior sem prévia purificação.

**Aspecto físico:** óleo incolor.

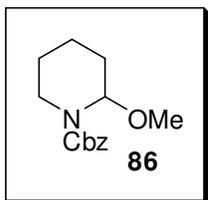
**Rendimento:** 4,235 g (quantitativo)

**IV (NaCl, filme):** 2892, 1707, 1358, 1185, 1084  $\text{cm}^{-1}$ . **RMN de <sup>1</sup>H  $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,68-2,17 (m, 4 H), 3,27 (sl, 1 H), 3,40 (sl, 3 H), 3,47-3,59 (m, 1 H), 5,11-5,26 (m, 3 H), 7,28-7,40 (m, 5 H).

<sup>72</sup> Matsumura, Y.; Ikeda, T.; Onomura, O. *Heterocycles* **2006**, 67, 113.

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 21,7; 22,6; 32,0; 32,6; 45,8; 45,9; 55,4; 56,0; 66,9; 67,1; 88,5; 89,1; 127,8; 128,0; 128,5; 136,6; 154,4.

### 2-metoxipiperidino-1-carboxilato de benzila [86]<sup>17</sup>



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **85**.

**Aspecto físico:** óleo incolor.

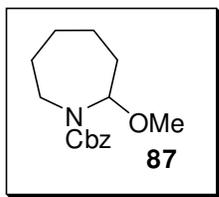
**Rendimento:** quantitativo.

**IV (NaCl, filme):** 2868, 1705, 1169, 1086, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,25-2,00(m, 6 H), 2,94 (q, 1 H,  $J = 14$  Hz), 3,19 (s, 1,5 H), 3,25 (s, 1,5 H), 3,98 (t, 1 H,  $J = 14$  Hz), 5,15 (s, 2 H), 5,34 (s, 0,5 H), 5,43 (s, 0,5 H), 7,27-7,60 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 18,4; 24,9; 25,1; 30,0; 30,3; 38,7; 39,4; 54,3; 55,6; 67,0; 67,2; 82,0; 117,8; 125,6; 128,0; 128,5; 136,4; 154,2.

### 2-metoxi-azepano-1-carboxilato de benzila [87]<sup>70</sup>



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **85**.

**Aspecto físico:** óleo incolor.

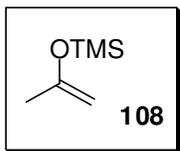
**Rendimento:** 85% (2 etapas)

**IV (NaCl, filme):** 2972, 2929, 2856, 1699, 1205, 1080  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,11-1,59 (m, 4 H), 1,59-1,72 (m, 3 H), 1,74-1,87 (m, 1 H), 2,15-2,35 (m, 1 H), 2,98 (td, 1 H,  $J_1 = 15\text{Hz}$ ,  $J_2 = 2.5\text{Hz}$ ), 3,19 (s, 1 H), 3,27 (s, 2 H), 3,62-3,83 (m, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 5,28 (t, 0.4 H,  $J = 7.5\text{Hz}$ ), 5,41 (t, 0.6 H,  $J = 7.\text{Hz}$ ), 7,27-7,41 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 20,4; 24,8; 26,1; 28,2; 35,0; 35,3; 43,4; 55,6; 88,3; 67,0; 67,2; 85,0; 127,1; 127,6; 128,9; 117,8; 136,1; 154,0.

### 2-trimetilsililoxi-propeno [108]



Em um balão de 3 bocas de 2 L, sob fluxo de nitrogênio, com termômetro, funil de adição com equalizador de pressão e condensador de refluxo, foram adicionados 50,0 g de acetona (867 mmol) e 64,0 g de trietilamina (633 mmol). A seguir, adicionou-se gota a gota pelo funil de adição 66,7 g de cloreto de trimetilsilila (613 mmol). Na sequência, com o auxílio de um banho de água, a mistura foi aquecida a 35 °C. O banho foi removido e uma solução de 95,0 g de NaI (663 mmol) em acetonitrila (713 mL) foi lentamente gotejada, mantendo-se a temperatura em 35-40 °C. Ao término da adição a mistura foi agitada por 2 h, em seguida foi vertida em 1600 mL de água/gelo e a mistura extraída com porções de 400 mL (3x) pentano a 0 °C num funil de separação. Secou-se as fases orgânica com  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , e destilou-se a mistura utilizando uma coluna de fracionamento de Vigreux de 20 cm, coletando-se a fração que destila entre 94-96 °C.

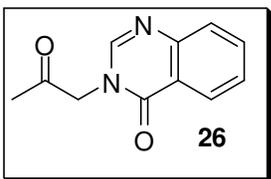
**Aspecto físico:** líquido incolor.

**Rendimento:** 40,0 g (49%)

**I.V. (NaCl, filme):** 1652, 1286, 1261, 1049  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (250 Mhz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):** 0,13 (s, 9 H), 1,69 (sl, 3 H), 4,07 (sl, 1 H), 4,14 (sl, 1 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (250 Mhz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ):** 1,7; 22,7; 90,7; 156,0.

**3-(2-oxopropil)quinazolin-4(3H)-ona [26]**

Em um balão foram adicionados 20 mL de DMF e NaH (0,18 g, 7,5 mmol). A solução foi resfriada a 0 °C e então foi adicionada a quinazolin-4(3H)-ona (1,00 g, 6,84 mmol), dissolvida previamente em 5 mL de DMF. Após 30 min., foi adicionado cloro-acetona (0,76 g, 8,2 mmol) e permitiu-se que o sistema alcançasse a temperatura ambiente. Após 10 horas de reação, o DMF foi removido sob vácuo e o resíduo sólido foi dissolvido em acetato de etila (30 mL), lavado com solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3x30 mL) e depois com salmoura (30 mL), seco sob MgSO<sub>4</sub> e concentrado sob vácuo.

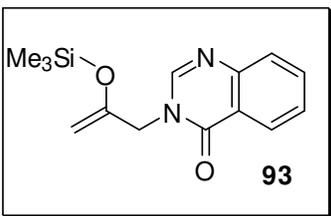
**Aspecto físico:** sólido branco. P.F: 161-162,5°C.

**Rendimento:** 1,0 g (69%).

**IV (KBr, pastilha):** 3062, 2985, 2947, 2922, 1722, 1674, 1610, 1471, 1371, 1178, 1043, 771, 694 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de 1H δ:** 8,27 (d, 1 H, *J*=1,0 Hz), 7,89 (s, 1 H), 7,65-7,78 (m, 2 H), 7,54 (td, 1 H, *J* = 8,0 e 1,5 Hz), 4,79 (s, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

**RMN de 13C δ:** 200,0; 160,8; 148,1; 146,1; 134,4; 127,5; 127,4; 126,6; 121,7; 54,6; 27,4.

**3-(2-(trimetilsililo)alil)quinazolin-4(3H)-ona [93]**

A uma solução de 3-(2-oxopropil)quinazolin-4(3H)-ona (0,404 g, 2,00 mmol) e DIPEA (0,73 mL, 4,2 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) foi adicionado gota a gota TMSOTf (0,72 mL, 4,0 mmol) à t.a. Após agitação por 1 h, diluiu-se a mistura com Et<sub>2</sub>O e adicionou-se solução de saturada de NaHCO<sub>3</sub>, e extraiu-se com Et<sub>2</sub>O. As fases orgânicas combinadas

foram lavadas com salmoura, secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas em rotavaporador, fornecendo 481 mg de um óleo laranja em 87% de rendimento (bruto), que foi imediatamente usado na etapa seguinte.

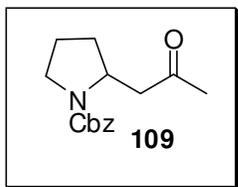
**Aspecto físico:** óleo amarelo.

**Rendimento:** 87% (bruto).

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** 0,16 (s, 9 H), 4,37 (s, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 7,50 (td,  $J = 8$  e 3.1 Hz), 7,65-7,80 (m, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H,  $J = 8,0$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75MHz)  $\delta$ :** 0,4; 49,7; 93,3; 105,1; 122,1; 126,8; 127,2; 127,5; 134,2; 146,7; 148,0; 160,7.

### 2-(2-oxopropil) pirrolidino-1-carboxilato de benzila [109]<sup>73</sup>



A uma solução de 2-(trimetilsilil)oxi-propeno (**108**) (1,53 g, 10,0 mmol) e **85** (1,176 g, 5,00 mmol) em 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $-78^\circ\text{C}$  foi adicionado o TMSOTf (0,111 g, 0,50 mmol), gota a gota, e a mistura ficou sob agitação durante 1h à mesma temperatura. Em seguida, adicionou-se solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , extraiu-se com  $\text{AcOEt}$  (2x), secou-se com  $\text{MgSO}_4$  e concentrou-se. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna *flash* (30%  $\text{AcOEt/Hex}$ ).

**Aspecto físico:** óleo viscoso incolor.

**Rendimento:** 1,22 g (94%).

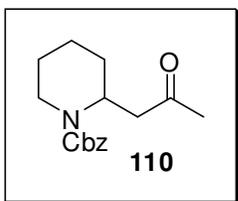
**IV:** 1692, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,67-1,70 (1 H, m), 1,79-1,78 (2 H, m), 2,01 (sl, 1,2 H), 2,02-2,10 (m, 1 H), 2,14 (sl, 1,8 H), 2,40 (dd, 1 H,  $^1J = 15,0$  Hz,  $^3J = 10,0$  Hz), 2,86 (dl, 0.4 H,  $^1J = 15,0$  Hz), 3,14 (dd, 0.6 H,  $^1J = 15,0$  Hz,  $^3J = 2,5$  Hz), 3,41 (m, 2 H), 4,17-4,25 (m, 1 H), 5,11 (m, 2 H), 7,35(m, 5 H).

<sup>73</sup> Fustero, S. Jiménez, D.; S-Roselló, M.; Pozo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6700.

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 22,8; 23,6; 30,3; 30,9; 31,6; 46,3; 46,6; 47,6; 48,5; 53,2; 54,0; 66,6; 66,7; 127,8; 127,9; 128,4; 136,7; 154,6; 207,0; 207,3;

### 2-(2-oxopropil) piperidino-1-carboxilato de benzila [110]<sup>70</sup>



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **109**.

**Aspecto físico:** óleo viscoso incolor.

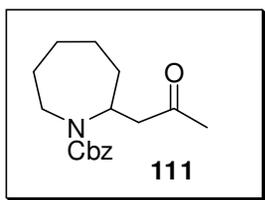
**Rendimento:** 92%.

**IV:** 1694, 1651  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** 1,35-1,70 (m, 6 H), 2,12 (sl, 3 H), 2,67 (dl, 2 H,  $^3J = 7,5$  Hz), 2,84 (t, 1 H,  $J = 13,5$  Hz), 4,04 (dl, 1 H,  $J = 12,0$  Hz), 4,78 (m, 1 H), 5,13 (sl, 2 H), 7,33 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 18,8; 25,2; 28,3; 30,0; 39,8; 44,3; 47,5; 67,1; 127,8; 127,9; 128,4; 136,7; 155,3; 206,8.

### 2-(2-oxopropil)azepano-1-carboxilato de benzila [111]



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **109**.

**Aspecto físico:** óleo viscoso incolor.

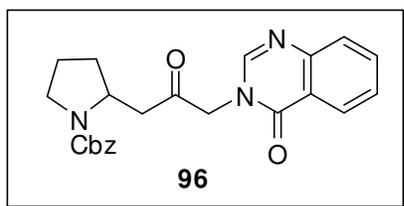
**Rendimento:** 93%.

**IV:** 1690, 1648  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,18-1,35 (m, 3 H), 1,37-1,57 (m, 1 H), 1,62-1,82 (m, 3 H), 1,99 (s, 1 H), 2,01-2,13 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,39-2,70 (m, 2 H), 2,71-2,95 (m, 1 H), 3,63-3,88 (m, 1 H), 4,26-4,51 (m, 1 H), 5,12 (sl, 2 H), 7,27-7,38 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 25,1; 25,3; 28,9; 29,2; 29,4; 29,5; 30,1; 30,4; 33,7; 34,1; 42,4; 42,6; 49,0; 49,3; 52,7; 53,2; 66,9; 67,0; 127,6; 127,8; 127,9; 128,0; 128,4; 128,5; 136,7; 136,9; 155,7; 156,3; 206,8; 207,3.

**2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil)pirrolidino-1-carboxilato de benzila [96]**



A uma solução de **109** (1,045 g, 4,00 mmol) em 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $0^\circ\text{C}$  foi adicionado TMSOTf (0,96 mL, 5,3 mmol) e após 5min, DIPEA (0,80 mL, 4,8 mmol). A mistura foi agitada por 20 min. a  $0^\circ\text{C}$ , quando adicionou-se a *N*-bromosuccinimida (0,854 g, 4,80 mmol) e agitou-se por 1,5 h a t.a.. A mistura reacional foi depois vertida em uma solução 10% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (50 mL) e extraída com AcOEt (2x100mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{KHCO}_3$  e salmoura, seca sob  $\text{MgSO}_4$  e concentrada em rota-evaporador. O resíduo obtido foi dissolvido em DMF seco (20 mL), adicionou-se  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anidro (0,663 g, 4,80 mmol) e a quinazolin-4(3*H*)-ona (0,702 g, 4,80 mmol), e agitou-se à t.a. por 1h. Após adição de  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) à mistura, extração com AcOEt (3x150 mL), as fases orgânicas foram lavadas com salmoura, secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  e concentradas. A purificação foi realizada por cromatografia *flash* (AcOEt/éter de petróleo 2:1).

**Aspecto físico:** sólido agulha transparente, P.F.:  $138\text{-}139^\circ\text{C}$ .

**Rendimento:** 1,11 g (60%).

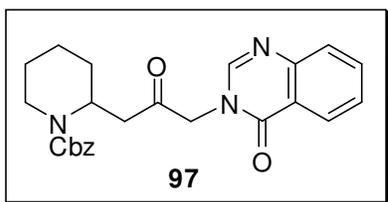
**IV(KBr, pastilha):**  $1730, 1693\text{ cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,68-2,03 (m, 3 H), 2,05-2,25 (m, 1 H), 2,65 (dd, 1 H,  $J_1 = 15\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 5\text{ Hz}$ ), 2,97 (dd, 1H,  $J_1 = 15\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 7.5\text{ Hz}$ ),

3,45 (t, 2 H,  $J = 7.5$  Hz), 4,22-4,39 (m, 1 H), 4,78 (d, 1 H,  $J = 17.5$  Hz), 4,96 (d, 1H,  $J = 17.5$  Hz), 5,10 (sl, 2 H), 7,28-7,43 (m, 5 H), 7,46-7,55 (m, 1 H), 7,65-7,85 (m, 2.3 H), 8,04 (sl, 0.7 H), 8,26 (d, 1 H,  $J = 7.5$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 23,7; 31,7; 45,5; 45,5; 54,0; 54,6; 66,9; 121,9; 126,7; 127,2; 127,6; 127,8; 128,0; 128,3; 128,5; 134,4; 136,7; 146,9; 148,2; 155,1; 161,0; 200,5.

**2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil)piperidino-1-carboxilato de benzila [97]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **96**.

**Aspecto físico:** sólido branco, P. F.: 127-129 °C.

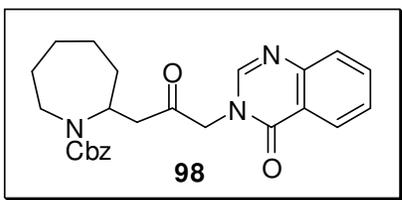
**Rendimento:** 61%.

**IV(KBr, pastilha):** 1730, 1695  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,38-1,76 (m, 6 H), 2,69-3,04 (m, 3 H), 3,92-4,15 (m, 1 H), 4,74-5,27 (m, 5 H), 7,27-8,38 (m, 10 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 18,4; 18,8; 25,0; 39,8; 41,6; 54,1; 58,4; 67,4; 121,5; 125,9; 127,0; 127,8; 127,9; 128,0; 128,5; 135,0; 136,5; 145,5; 147,6; 160,2; 200,2.

**2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil)azepano-1-carboxilato de benzila [98]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **96**.

**Aspecto físico:** sólido branco, P.F.: 134-136 °C (dec).

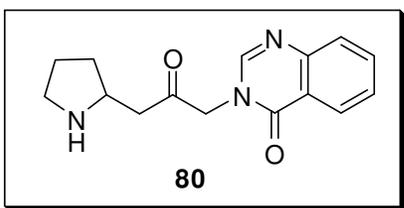
**Rendimento:** 56%

**IV(KBr, pastilha):** 1730, 1691  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,23-1,60 (m, 4 H), 1,68-1,87 (m, 4 H), 2,08-2,28 (m, 1 H), 2,48-2,69 (m, 1 H), 2,70-2,98 (m, 2 H), 3,64-3,93 (m, 1 H), 4,30-4,66 (m, 1,5 H), 4,90-5,05 (m, 1,5 H), 5,10-5,28 (m, 2 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 29,3; 29,3; 34,1; 34,8; 42,0; 42,9; 46,3; 46,4; 52,8; 53,6; 53,8; 54,4; 67,2; 121,9; 126,7; 127,1; 127,4; 127,5; 127,6; 127,6; 127,9; 128,2; 128,2; 128,5; 128,7; 134,3; 134,5; 136,6; 146,1; 147,0; 148,2; 148,3; 156,9; 161,1; 200,3; 200,5.

### 3-(2-oxo-3-(pirrolidin-2-il)propil)quinazolin-4(3H)-ona [80]



À uma solução do composto **96** (0,121 g, 0,30 mmol) em 5 mL de metanol foi adicionado Pd/C 10% (0,30 mg) e a mistura foi submetida à atmosfera de hidrogênio por 3 h. Em seguida foi

filtrada em Celite, e o solvente removido em rota-evaporador. A purificação foi realizada por coluna de alumina básica usando como eluente solução de AcOEt/Hex (2:1).

**Aspecto físico:** sólido agulha transparente, P.F.: 149-152 °C.

**Rendimento:** 0,061g (60%).

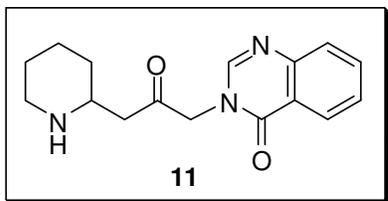
**IV (KBr, pastilha):** 3302, 1730, 1675  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1,27-1,48 (m, 1 H), 1,63-1,88 (m, 2 H), 1,89-2,06 (m, 1 H), 2,20 (s, 1 H), 2,74 (d, 1 H,  $^1J = 16,0$  Hz), 2,79 (d, 1 H,  $^1J = 16,0$  Hz), 2,93-3,04 (m, 2 H), 3,54-3,59 (m, 1 H), 4,76 (d, 1 H,  $^1J = 17,5$  Hz), 4,88 (d, 1 H,  $^1J = 17,5$  Hz), 7,50 (t, 1H,  $J = 7,5\text{Hz}$ ), 7,68-7,81 (m, 2 H), 7,89 (s, 1H), 8,26 (d, 1 H,  $J = 7,5$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 25,0; 31,5; 46,4; 47,2; 54,3; 54,9; 121,8; 126,7; 127,4; 127,6; 134,5; 146,4; 148,2; 160,9; 202,3.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2^+$ : 272,1399 - encontrado: 272,1422

### 3-(2-oxo-3-(piperidin-2-il)propil)quinazolin-4(3H)-ona [11]



À uma solução de **96** (0,150 g, 0,37 mmol) em 10 mL de HCl aquoso 6 M foi aquecida sob refluxo por 1 h. A solução foi basificada com  $\text{K}_2\text{CO}_3$  até pH 9 e extraída com clorofórmio. A

fase orgânica foi lavada com salmoura e seca sob  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , e o solvente removido em rota-evaporador. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica de alumina (AcOEt/éter de petróleo 2:1).

**Aspecto físico:** sólido creme, P.F.: 138-140 °C.

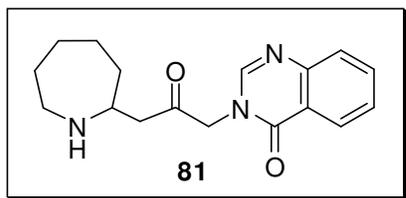
**Rendimento:** 0,061g (68%).

**IV (KBr, pastilha):** 3307, 1730, 1667  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** 1,15-1,29 (m, 1 H), 1,30-1,49 (m, 2 H), 1,52-1,72 (m, 2 H), 1,73-1,86 (m, 1 H), 2,00 (s, 1 H), 2,55-2,79 (m, 3 H), 2,96-3,16 (m, 2 H), 4,71 (d, 1 H,  $^1J = 17,5$  Hz), 4,84 (d, 1 H,  $^1J = 17,5$  Hz), 7,45-7,57 (m, 1 H), 7,68-7,83 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H,  $J = 7,8$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 24,5; 26,0; 32,8; 46,8; 47,7; 52,8; 54,8; 121,8; 126,7; 127,4; 127,6; 134,5; 146,2; 148,2; 160,9; 202,1.

### 3-(3-(azepan-2-il)-2-oxopropil)quinazolin-4(3H)-ona [81]



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **80**.

**Aspecto físico:** sólido creme, PF.: 145-146 °C

(dec).

**Rendimento:** 63%.

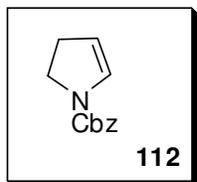
**IV (KBr, pastilha):** 3321, 1730, 1680  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):** 1,31-1,77 (m, 8 H), 1,78-1,94 (m, 1 H), 2,60 (dd, 1 H,  $^1J = 16,0$  Hz e  $^3J = 4,0$  Hz), 2,68 (dd, 1 H,  $^1J = 16,0$  Hz e  $^3J = 8,0$  Hz), 2,80-2,73 (m, 1 H), 2,89-2,96 (m, 1 H), 3,27 (m, 1 H), 4,82 (d, 1 H,  $^1J = 20,0$  Hz), 4,89 (d, 1 H,  $^1J = 20,0$  Hz), 7,44-7,54 (m, 1 H), 7,66-7,81 (m, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H,  $J = 8,0$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 25,9; 27,4; 31,9; 37,1; 46,5; 48,5; 54,9; 55,2; 121,9; 126,8; 127,4; 127,6; 134,4; 146,5; 148,3; 161,0; 202,6.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2^+$ : 300,1712 - encontrado: 300,1730

### 2-pirrolino-1-carboxilato de benzila [112]



Em um balão contendo o **85** (2,890 g, 12,28 mmol) dissolvido em 12 mL de diclorometano, sob agitação, à 0°C, foi adicionada DIPEA (5,10 mL, 30,8 mmol) e em seguida, em uma única porção foi adicionado TMSOTf (2,50 mL, 13,5 mmol). Após 5 minutos o solvente foi removido em rota-evaporador, e o resíduo resultante foi submetido a uma coluna cromatográfica *flash* dopada com 1% de trietilamina.

**Aspecto físico:** óleo incolor.

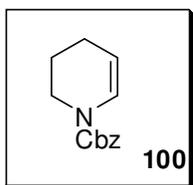
**Rendimento:** 2,22 g (89%)

**IV:** 1706, 1619, 1448, 1422, 1348, 1128  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 2,56-2,75 (m, 2 H), 3,70-3,86 (m, 2 H), 5,04 (sl, 0,6 H), 5,09 (sl, 0,4 H), 5,17 (s, 2 H), 6,55 (sl, 0,6 H), 6,63 (sl, 0,4 H), 7,28-7,43 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 28,63; 29,7; 45,1; 45,2; 66,9; 67,1; 108,6; 108,8; 127,9; 128,0; 128,1; 128,5; 129,0; 129,7; 136,6; 152,1; 152,8.

### 3,4-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de benzila [100]



Em um tubo equipado com barra magnética foi adicionado **86** (2,493 g, 10,00 mmol) e 20 mol% de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,107 g, 2,00 mmol) e o tubo foi então submetido a pressão reduzida de 200 mmHg e aquecido à temperatura de 115-120°C. Após 3 horas a reação foi interrompida e purificada por coluna cromatográfica dopada com 1% de trietilamina.

**Aspecto físico:** óleo incolor.

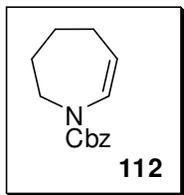
**Rendimento:** 1,977 g (91%)

**IV:** 1694, 1402, 1370  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,81-1,87 (m, 2 H), 2,01-2,07 (m, 2 H), 3,55-3,68 (m, 2 H), 4,86 (m, 0,6 H), 4,97 (m, 0,4 H), 5,18 (s, 2 H), 6,80 (d, 0,6 H,  $J = 10,0$  Hz), 6,88 (d, 0,4 H,  $J = 7,5$  Hz), 7,31-7,63 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 21,2; 21,4; 21,6; 42,2; 42,4; 67,3; 67,4; 106,4; 106,7; 124,9; 125,3; 127,9; 129,9; 128,1; 128,3; 128,4; 136,4; 153,1.

### 2,3,4,5-tetrahidro-1H-azepino-1-carboxilato de benzila [112]



Em um balão contendo o **87** (2,633 g, 10,00 mmol), dissolvido em 12 mL de diclorometano, sob agitação e à 0 °C, foi adicionada a DIPEA (5,10 mL, 30,8 mmol) . E seguida, em uma única porção foi adicionado o TMSOTf (2,50 mL, 13,5 mmol). Após 5 minutos o solvente foi removido em rota-evaporador, e o

resíduo resultante foi submetido a uma coluna cromatográfica *flash* dopada com 1% de trietilamina

**Aspecto físico:** óleo incolor.

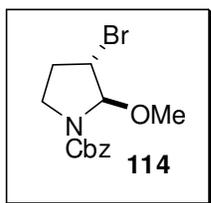
**Rendimento:** 2,017g (87%)

**IV:** 1704, 1420, 1363  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,66-1,82 (m, 4 H), 2,13-2,24 (m, 2 H), 3,67-3,76 (m, 2 H), 5,05 (sl, 1 H), 5,16-5,21 (s, 2 H), 6,52 (dl, 1 H,  $J = 7,5$  Hz).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 25,1; 26,3; 28,1; 47,7; 67,4; 115,8; 127,8; 128,0; 128,5; 129,9; 136,5; 154,4.

***trans*-(±)-3-bromo-2-metoxipirrolidino-1-carboxilato de benzila [114]**



Em um balão foi adicionado o carbamato **34a** (1,016 g, 5,0 mmol) e 10 mL de metanol anidro e o sistema foi resfriado a 0 °C. A essa mistura foi então acrescentado hidróxido de sódio (0,240 g, 6,0 mmol), a seguir fez-se uma titulação com uma solução 2,0 M de bromo em metanol. Em seguida, o solvente foi removido sob vácuo e ao resíduo resultante adicionou-se solução saturada de bicarbonato de sódio e extraiu-se com acetato de etila (3x). As fases orgânicas foram combinadas, secas com sulfato de magnésio e concentradas em rota-evaporador. A purificação foi realizada por cromatografia *flash* (AcOEt/Hex 1:4).

**Aspecto físico:** óleo incolor.

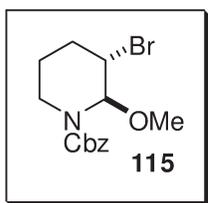
**Rendimento:** 1,38 g (88%)

**I.V. (NaCl, filme):** 1711, 1175, 1113, 1077, 697, 630  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 2,19 (dd, 1 H,  $J = 12,0$  Hz e 7,5 Hz), 2,62 (m, 1 H), 3,31 (s, 1,2 H), 3,44 (s, 1,8H), 3,57 (t, 1 H,  $J = 7,5$  Hz), 3,65-3,77 (m, 1 H), 4,24 (d, 1 H,  $^3J = 5,0$  Hz), 5,19 (sl, 2 H), 5,20-5,29 (m, 0,6 H), 5,34 (sl, 0,4 H), 7,27-7,41 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 31,5; 32,4; 44,0; 44,2; 49,8; 50,5; 56,0; 56,5; 67,3; 67,4; 94,5; 95,1; 127,8; 127,9; 128,1; 128,5; 136,2; 136,3; 155,0; 155,8.

***trans*-(±)-3-bromo-2-metoxipiperidino-1-carboxilato de benzila [115]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **114**.

**Aspecto físico:** óleo incolor.

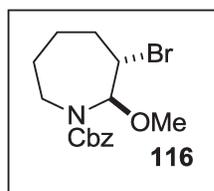
**Rendimento:** 89%.

IV 1704, 751  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,84-2,04 (m, 2 H), 2,22 (m, 1 H), 2,86 (sl, 1 H), 3,23 (sl, 1,8 H), 3,32 (sl, 1,2 H), 4,01 (d, 0,4 H,  $J = 12,0$  Hz), 4,10 (d, 0,6 H,  $J = 12,0$  Hz), 4,31 (sl, 0,6 H), 4,35 (sl, 0,4 H), 5,15 (s, 2 H), 5,45 (sl, 0,6 H), 5,54 (sl, 0,4 H), 7,27-7,41 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$**  [mistura de rotâmeros] 19,4; 26,9; 38,0; 44,8; 49,2; 54,9; 67,4; 85,1; 127,8; 128,0; 128,5; 136,4; 156,0.

***trans*-(±)-3-bromo-2-metoxiazepano-1-carboxilato de benzila [116]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **114**.

**Aspecto físico:** óleo incolor.

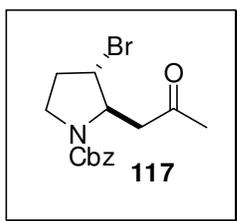
**Rendimento:** 78%.

IV 1704, 751  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,06-1,77 (m, 3.5 H), 1,77-2,04 (m, 2 H), 2,05-2,29 (m, 0.5 H), 2,45-2,63 (m, 0.6 H), 2,67-2,98 (m, 0,9 H), 3,14-3,46 (m, 3 H), 3,46-3,79 (m, 1 H), 3,84-4,11 (m, 0,5 H), 5,20 (sl, 2 H), 5,34-5,77 (m, 0,4 H), 5,84 (sl, 0,3 H), 6,02 (sl, 0,3 H) 7,27-7,45 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 93,3; 91,6; 91,5; 89,7; 67,8; 67,7; 67,7; 67,6; 67,5; 57,224; 56,948; 55,960; 55,598; 54,554; 54,278; 44,709; 44,558; 43,955; 43,633; 41,381; 35,149; 28,399; 27,231; 26,297; 25,729; 25,385; 24,601.

***trans*-(±)-3-bromo-2-(2-oxopropil)pirrolidino-1-carboxilato de benzila**  
[117]



Em uma solução de **114** (1,100 g, 3,5 mmol) dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  à  $-78$  °C sob agitação magnética, foi lentamente gotejada uma solução de tetracloreto de titânio 1 M em diclorometano (5,30 mL, 5,3 mmol), previamente resfriada à  $-78$  °C. Ao término da adição de  $\text{TiCl}_4$ , passados 5 minutos, adicionou-se lentamente acetato de isopropenila (0,77 mL, 7,0 mmol). A mistura reacional foi mantida a  $-78$  °C por 2 horas. Então foi levada à t.a., diluída com diclorometano e despejada em uma solução saturada de bicarbonato de sódio previamente resfriada a  $0^\circ\text{C}$ . As fases orgânica e aquosa foram separadas em funil de decantação e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3x). As fases orgânicas foram reunidas e lavadas com salmoura, secas sob  $\text{MgSO}_4$ , e o solvente removido em rotaevaporador. A purificação foi realizada em coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/Hex 3:7).

**Aspecto físico:** sólido branco, P.F.:  $85,5$ - $87,5^\circ\text{C}$ .

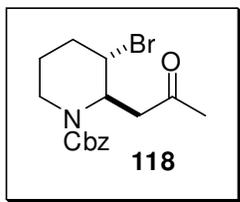
**Rendimento:** 0,893g (75%)

**IV:** 1701, 698, 606  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 2,03 (sl, 1,2 H), 2,18 (m, 1,8 H), 2,21-2,27 (m, 1 H), 2,82 (d, 0,4 H,  $^1J = 17,5$  Hz), 3,07 (dd, 0,6 H,  $^1J = 17,5$  Hz e  $^3J = 2,5$  Hz), 3,48-3,62 (m, 1 H), 3,63-3,85 (m, 1 H), 4,36 (sl, 1 H), 4,48 (d, 1 H,  $J = 8,0$  Hz), 5,14 (sl, 2 H), 7,27-7,43 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 25,6; 25,7; 30,2; 32,8; 33,7; 44,4; 44,7; 46,5; 47,6; 50,4; 51,2; 63,5; 64,1; 67,0; 67,2; 67,9; 127,8; 127,9; 128,0; 128,5; 136,5; 154,5; 206,0.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.:  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{BrNO}_3^+$ : 340,0548 - encontrado: 340,0595  
***trans*-(±)-3-bromo-2-(2-oxopropil)piperidino-1-carboxilato de benzila**  
**[118]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **117**.

**Aspecto físico:** óleo viscoso incolor.

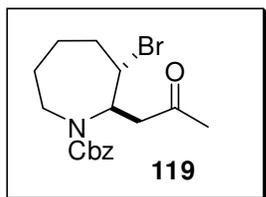
**Rendimento:** 75%

**IV:** 1697, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** 1,42-1,56 (m, 1 H), 2,03 (sl, 3 H), 2,14 (sl, 3 H), 2,73 (d, 2 H,  $J = 7,5$  Hz), 2,91 (t, 1 H,  $J = 12,5$  Hz), 4,16 (d, 1 H,  $J = 12,5$  Hz), 4,40 (sl, 1 H), 5,02 (t, 1 H,  $J = 7,5$  Hz), 5,15 (s, 2 H), 7,27-7,45 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 19,7; 27,7; 30,0; 39,2; 44,5; 50,6; 54,5; 67,41; 127,8; 128,0; 128,4; 136,5; 155,5; 205,1.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrNO}_3^+$ : 354,0705 - encontrado: 354,0507

**trans-(±)-3-bromo-2-(2-oxopropil)azepano-1-carboxilato de benzila [119]**

Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **117**.

**Aspecto físico:** óleo viscoso incolor.

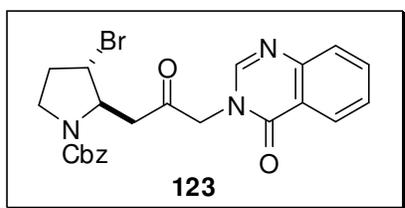
**Rendimento:** 71%

IV 1698, 755, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,52-1,90 (m, 4 H), 1,91-2,10 (m, 2 H), 2,16 (sl, 3 H), 2,92-3,68 (m, 4 H), 4,08-4,44 (m, 2 H), 4,98-5,22 (m, 2 H) 7,27-7,40 (m, 5 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 23,6; 27,4; 28,9; 30,2; 36,9; 44,9; 49,3; 55,3; 55,6; 62,0; 67,0; 67,5; 127,7; 128,0; 128,4; 128,4; 128,5; 128,6; 136,5; 155,5; 206,9.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{BrNO}_3^+$ : 370,0843 - encontrado: 370,0880

**trans-(±)-3-bromo-2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil)pirrolidino-1-carboxilato de benzila [123]**

À uma solução da metilcetona **117** (0,680 g, 2,00 mmol) em diclorometano a 0 °C, sob agitação, foi adicionado o TMSOTf (0,48 mL, 2,7 mmol). Após 5 min. adicionou-se DIPEA (0,40 mL, 2,4 mmol) e manteve-se a temperatura a 0°C por 15 min., então foi adicionada *N*-bromo-succinimida (0,427 g, 2,40 mmol), e agitou-se a mistura por 1,5 h à t.a.. Em seguida a mistura foi despejada em água, e extraída com acetato de etila (2x). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio, salmoura, seca sob  $\text{MgSO}_4$ , e o solvente foi removido em rota-evaporador. O resíduo resultante foi dissolvido em 20 mL de DMF

seco, e então se adicionou quinazolin-4(3*H*)-ona (0,351 g, 2,40 mmol) e carbonato de potássio (0,331 g, 2,40 mmol). A mistura permaneceu sob agitação por 30 min. à temperatura ambiente e, em seguida, foi despejada em 100 mL de água. Extraíu-se a fase aquosa com acetato de etila (3x150 mL), lavou-se as fases orgânicas reunidas com água e salmoura, secou-se com MgSO<sub>4</sub> e o solvente foi removido em rota-evaporador. A purificação foi realizada por coluna cromatográfica *flash* (AcOEt/éter de petróleo 2:1).

**Aspecto físico:** óleo viscoso âmbar.

**Rendimento:** 0,368g (38%)

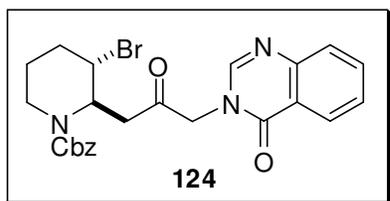
**IV:** 1729, 1680, 1613, 736, 697 cm<sup>-1</sup>.

**RMN de <sup>1</sup>H δ:** [mistura de rotâmeros] 2,10-2,31 (m, 1 H), 2,31-2,54 (m, 1 H), 2,64-3,07 (m, 2 H), 3,53-3,66 (m, 1 H), 3,66-3,84 (m, 1 H), 4,30-4,42 (m, 1 H), 4,49-4,58 (m, 1 H), 4,74 (d, 1 H, *J* = 17.5 Hz), 5,14 (sl, 2 H), 7,30-7,41 (m, 5 H), 7,45-7,57 (m, 1 H), 7,63-7,84 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H, *J* = 7.8 Hz).

**RMN de <sup>13</sup>C δ:** [mistura de rotâmeros] 25,6; 34,1; 44,3; 44,9; 50,3; 54,4; 64,4; 67,5; 122,1; 126,9; 127,6; 127,9; 128,0; 128,4; 128,4; 128,5; 128,6; 128,8; 134,8; 136,6; 146,8; 148,5; 155,2; 161,3; 199,8.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>: 486,0855 - encontrado: 486,0757

***trans*-(±)-2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)propil)piperidino-1-carboxilato de benzila [124]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **123**.

**Aspecto físico:** óleo viscoso âmbar.

**Rendimento:** 35%.

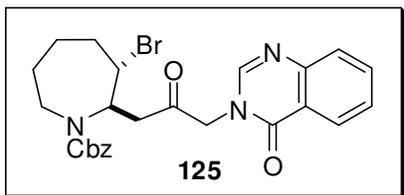
IV 1729, 1681, 736  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,12-1,56 (m, 2 H), 1,88-2,15 (m, 2.5 H), 2,16-2,33 (m, 0.5 H), 2,72-3,01 (m, 2 H), 3,95-4,25 (m, 1 H), 4,30-4,49(m, 1 H), 4,57-4,94 (m, 2 H), 4,94-5,22 (m, 3 H) 7,27-7,40 (m, 5 H), 7,41-7,54 (m, 1 H), 7,66-7,79 (m, 2 H), 7,80-8,07 (m, 1 H), 8,18-8,30 (m, 1 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 19,8; 27,8; 28,9; 39,3; 41,7; 50,2; 53,9; 67,7; 121,7; 126,7; 127,4; 127,7; 127,8; 128,1; 128,5; 134,5; 136,2; 146,3; 148,2; 161,0; 199,2.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_4^+$ : 500,1058- encontrado: 500,1012.

***trans*-(±)-3-bromo-2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil)azepano-1-carboxilato de benzila [125]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **123**.

**Aspecto físico:** óleo viscoso âmbar.

**Rendimento:** 29%

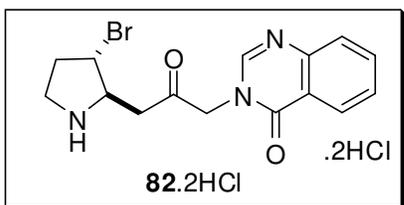
IV (NaCl, filme): 1730, 1685, 1612, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 1,40-1,53 (m, 1 H), 1,87-2,13 (m, 3,5 H), 2,14-2,36 (m, 0,5 H), 2,69-3,03 (m, 3 H), 3,98-4,23 (m, 1,5 H), 4,28-4,47 (m, 1 H), 4,56-5,09 (m, 3,5 H), 5,14 (sl, 2 H), 7,27-7,37 (m, 5 H), 7,41-7,54 (m, 1 H), 7,63-7,81 (m, 2,5 H), 7,99-8,07 (m, 0,5 H), 8,20-8,28 (m, 1 H);

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** [mistura de rotâmeros] 25,3; 28,5; 29,6; 37,1; 42,6; 47,1; 53,9; 54,8; 61,8; 67,4; 121,8; 126,7; 127,2; 127,6; 127,7; 128,1; 128,5; 128,7; 128,8; 134,4; 136,3; 146,6; 148,2; 160,9; 177,1; 200,4.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_4^+$ : 512,1185 - encontrado: 512,1007.

**Cloridrato duplo de *trans*-(±)-3-bromo-2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil)pirrolidínio[82.2HCl]**



À uma solução do composto **123** (0,150 g, 0,313 mmol) em 5 mL de metanol saturado com HCl foi adicionado Pd/C 10% (0,30 mg) e a mistura foi submetida à atmosfera de hidrogênio por 3 h. Em seguida foi filtrada em Celite e à solução foi adicionado éter etílico, sendo obtido o dicloridrato *trans*-(+/-)-3-bromo-2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil)pirrolidínio.

**Aspecto físico:** sólido branco, P.F.: 191,0-193,0°C (dec).

**Rendimento:** 0,097g (81%)

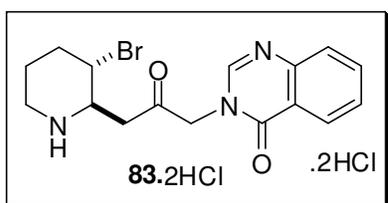
**IV (KBr, pastilha):** 3431, 2919, 2916, 2812, 1740, 1703, 1664, 1389, 971, 769  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$   $\delta$ :** 2,38-2,51 (m, 1 H), 2,71 (td, 1 H,  $J = 12,5$  e  $7,5$  Hz), 3,32 (dd, 1 H,  $J = 20,0$  e  $10,0$  Hz), 3,49-3,87 (m, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 4,48 (dd, 1 H,  $J = 10,0$  e  $5,0$  Hz), 5,11 (sl, 2 H), 7,74 (t, 1 H,  $J = 7,5$  Hz), 7,81 (d, 1 H,  $J = 7,5$  Hz), 8,27 (d, 1 H,  $J = 7,5\text{Hz}$ ), 8,54 (s, 1 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$ :** 33,6; 40,0; 44,1; 46,4; 55,1; 62,5; 120,1; 124,6; 126,5; 128,9; 136,2; 144,1; 148,3; 161,4; 201,6.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_2^+$ : 350,0504 - encontrado: 350,0495

**Cloridrato duplo de *trans*-(±)-3-bromo-2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil)piperidínio [83.2HCl]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **82**.

**Aspecto físico:** sólido branco, P.F.: 176,0-179,0°C (dec).

**Rendimento:** 84%

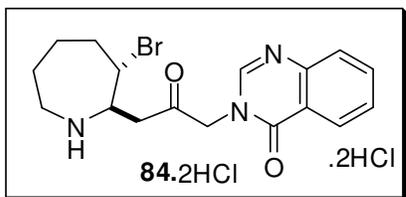
**IV (KBr, pastilha):** 3431, 2919, 2916, 2812, 1740, 1703, 1664, 1389, 971, 769  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** 1,74-1,92 (m, 1 H), 1,96-2,15 (m, 2 H), 2,42-2,54 (m, 1 H), 3,16 (td,  $J=12.8$  e  $3.3$ , 1 H), 3,35 (dd,  $J=19.4$  e  $7.3$ , 1 H), 3,44 (dt,  $J=13.2$  e  $4.0$ , 1 H), 3,67 (dd,  $J=19.4$  e  $3.7$ ), 3,95-4,05 (m, 1 H), 4,28 (td,  $J=9.8$  e  $4.0$ , H), 5,19 (s, 2H), 7,70 (sl, 2 H), 7,95 (t,  $J=8,0$ , 1 H), 8,18 (d,  $J=8,0$ , 1 H), 8,68 (2xsl, 1 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (125 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** 21,8; 32,4; 40,7; 43,9; 46,1; 55,3; 56,2; 120,3; 125,0; 126,4; 128,8; 136,1; 144,2; 161,8; 201,9.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_2^+$ : 366,0642 - encontrado: 366,0647.

**Cloridrato duplo de ( $\pm$ )-3-bromo-2-(2-oxo-3-(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)propil) azepanio [84.2HCl]**



Preparado por mesma metodologia descrita para o composto **82**.

**Aspecto físico:** sólido branco.

**Rendimento:** 73%

**RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** 1,56-1,85 (m, 4 H), 2,25 (m, 2 H), 3,10-3,51 (m, 4 H), 4,10 (m, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 5,01 (sl, 2 H), 7,73 (t, 1 H,  $J = 7,5$  Hz), 7,80 (d, 1 H,  $J = 7,5$  Hz), 8,30 (d, 1 H,  $J = 7,5$  Hz), 8,51 (s, 1 H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (62,5 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):** 21,9; 24,9; 34,8; 41,6; 46,9; 50,9; 55,5; 59,7; 119,4; 121,8; 127,2; 129,8; 137,0; 140,0; 149,8; 159,7; 200,8.

**EMAR (ESI /+; m/z):** calc.  $C_{17}H_{21}BrN_3O_2^+$ : 378,0817 - encontrado: 378,0875.

## **7. Espectros selecionados**



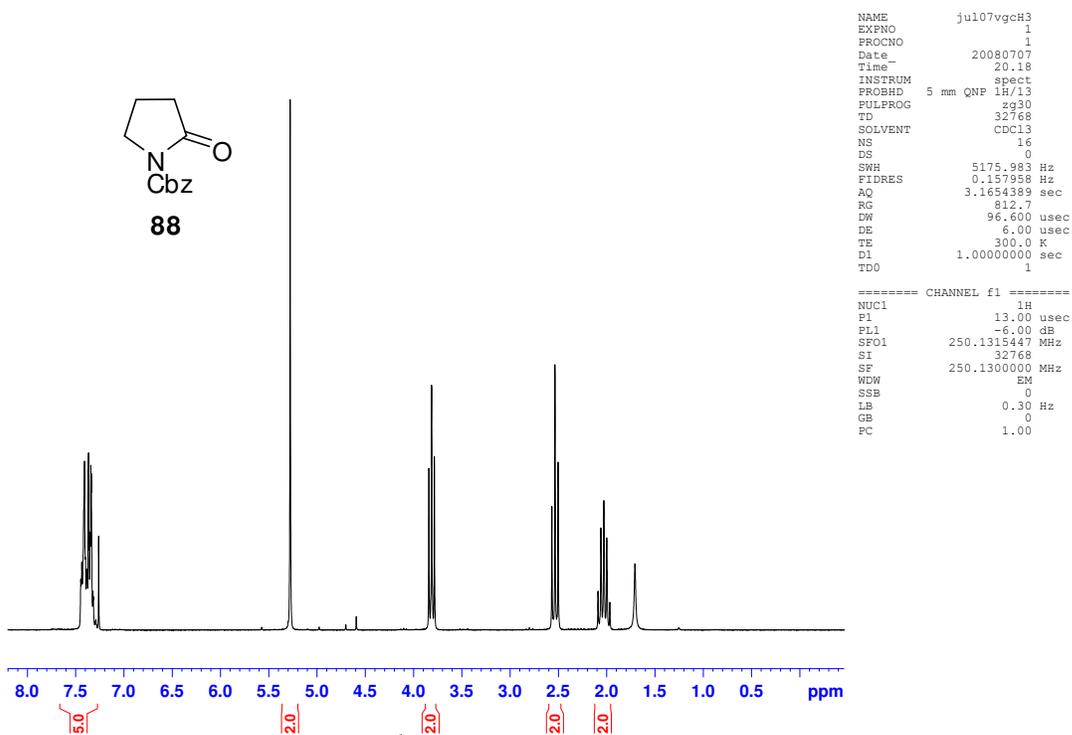


Figura 29. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) **88**.

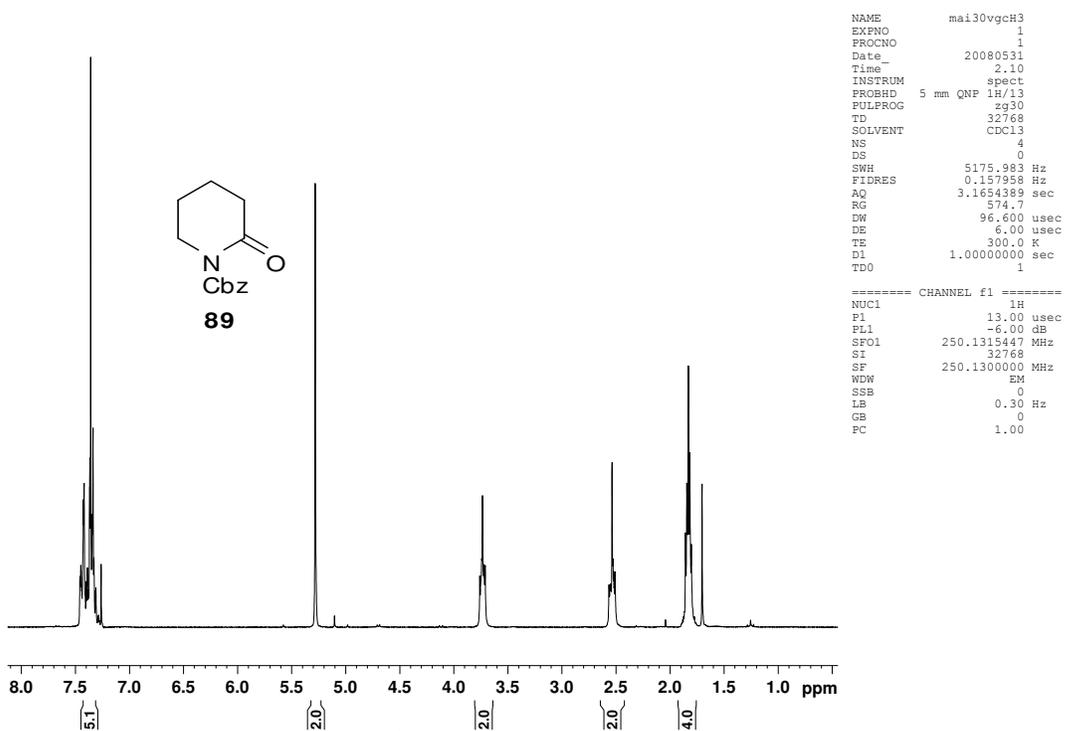
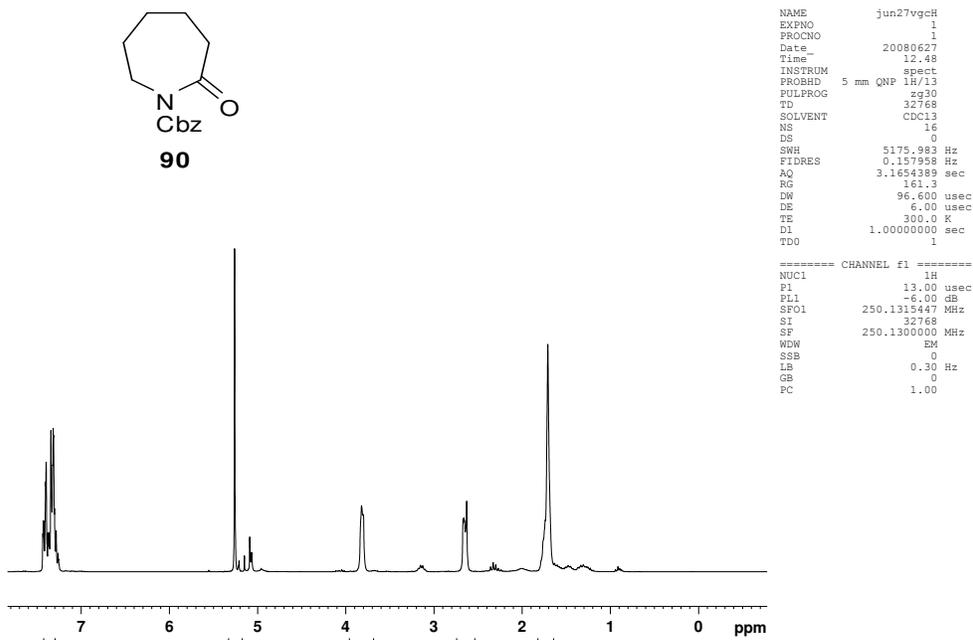
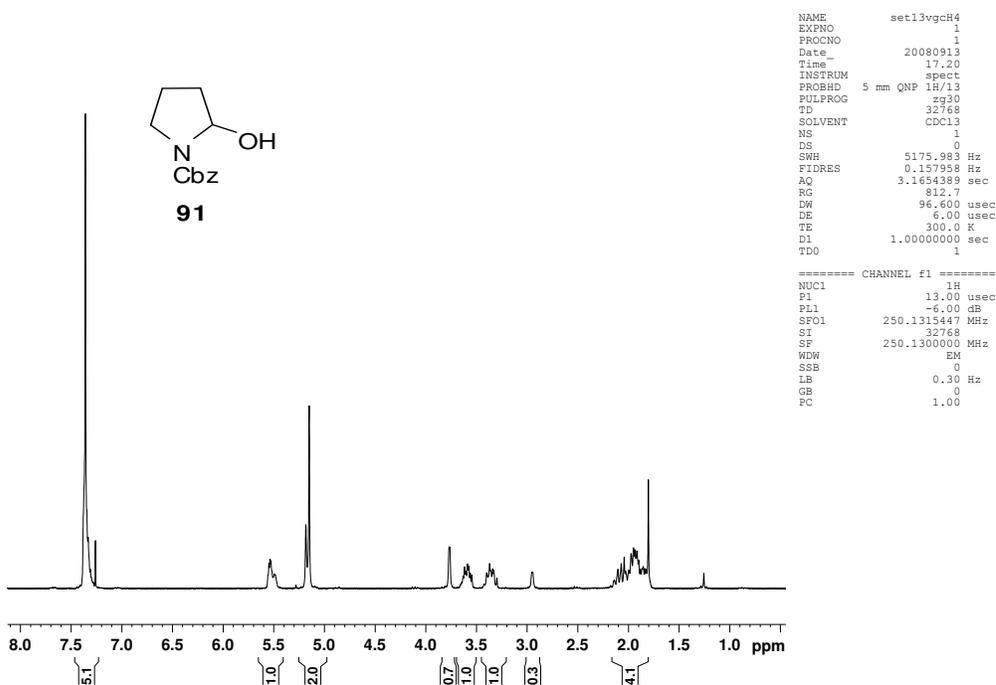


Figura 30. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **89**.



**Figura 31.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **90**.



**Figura 32.** Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **91**.

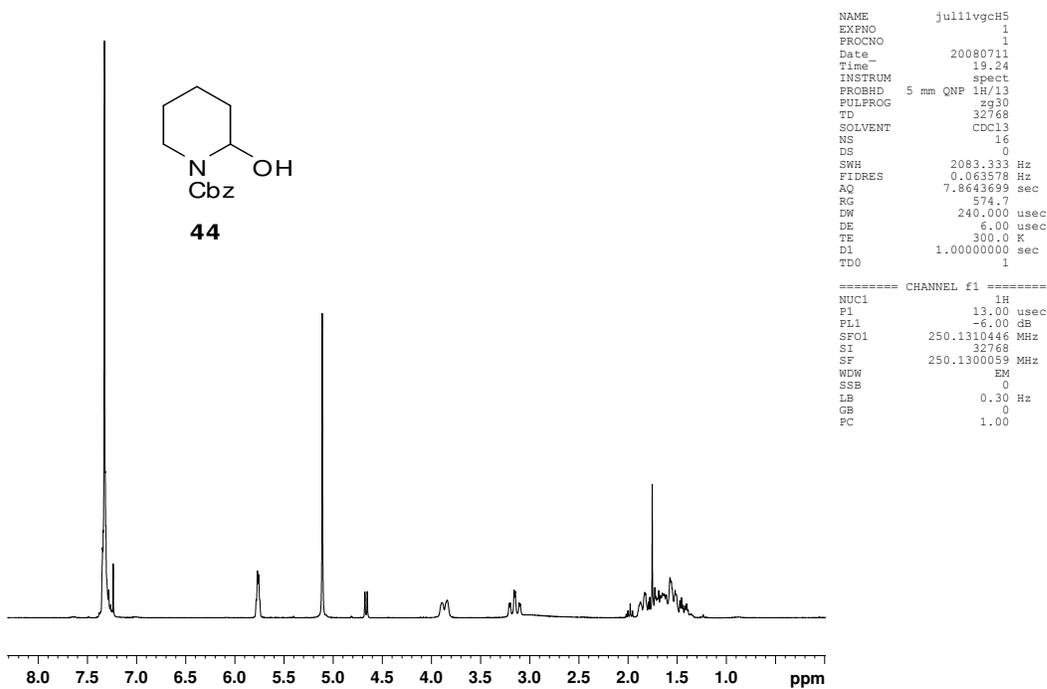


Figura 33. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de **44**.

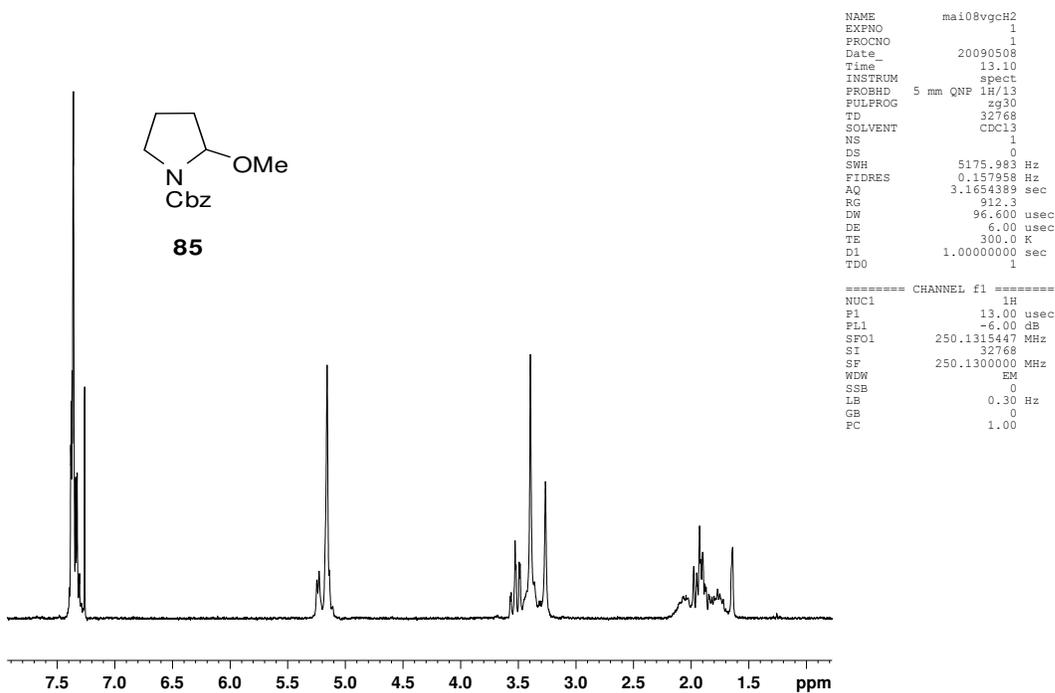


Figura 34. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de **85**.

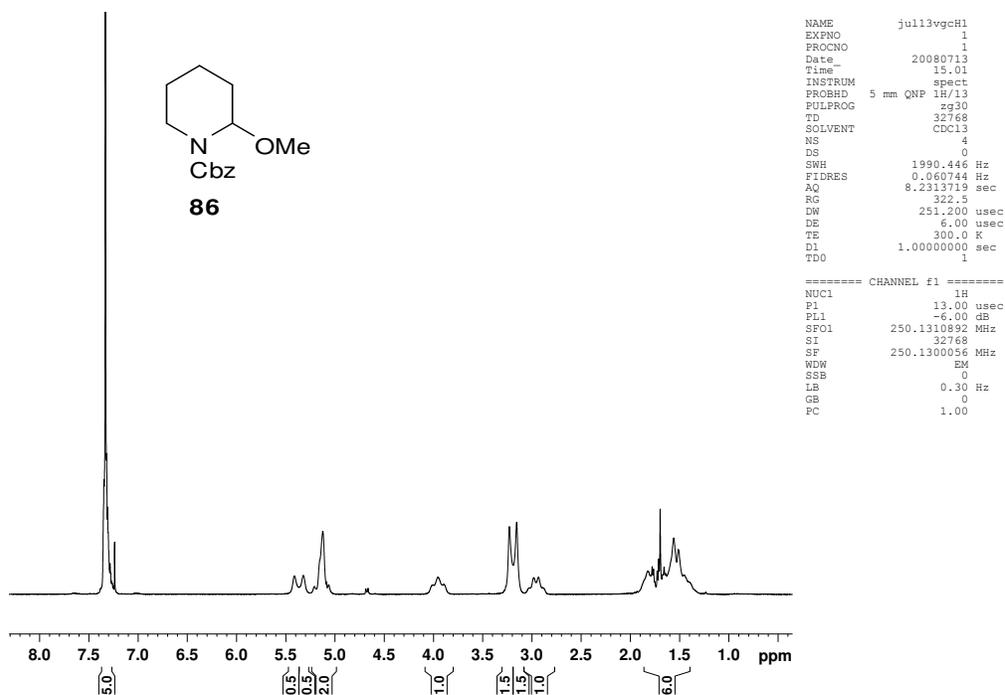


Figura 35. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **87**.

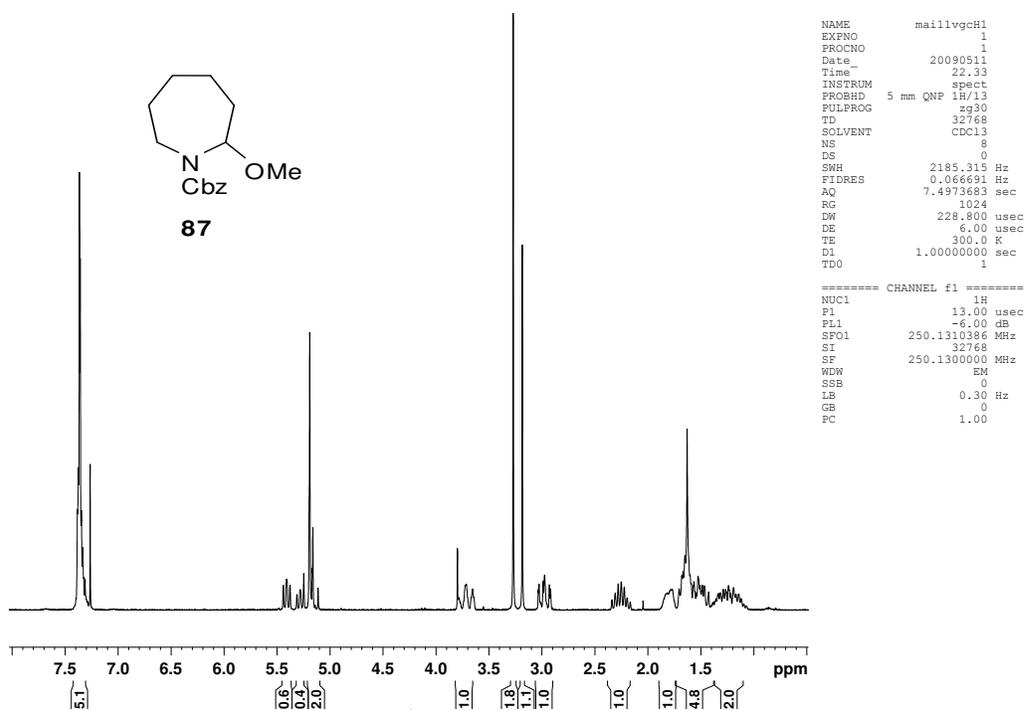


Figura 36. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **87**.

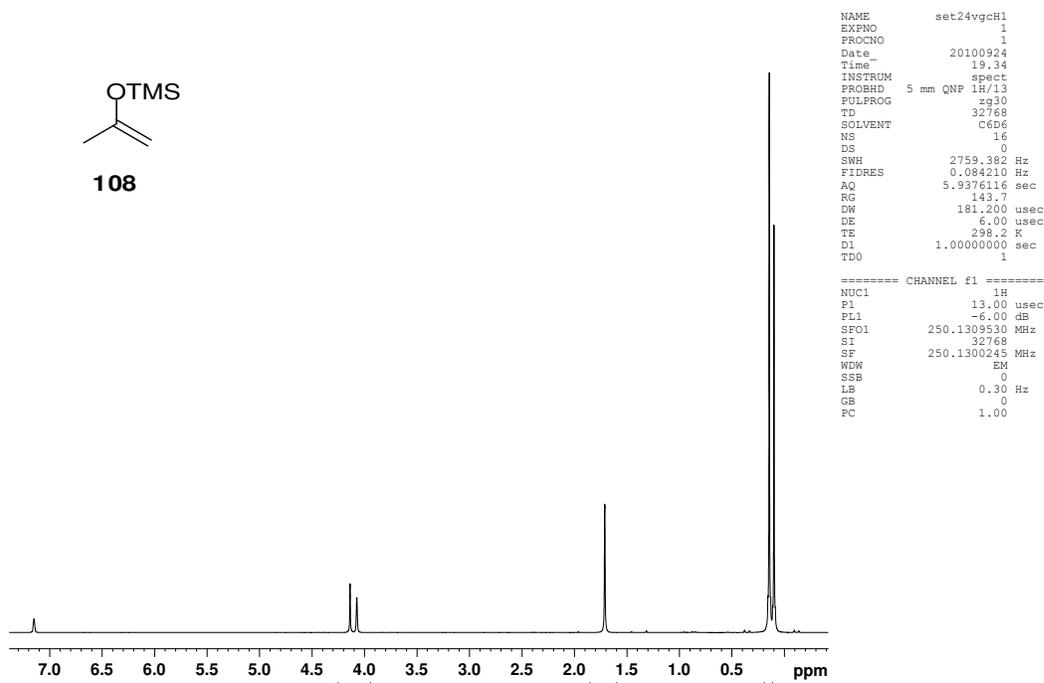


Figura 37. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 250 MHz) de **108**.

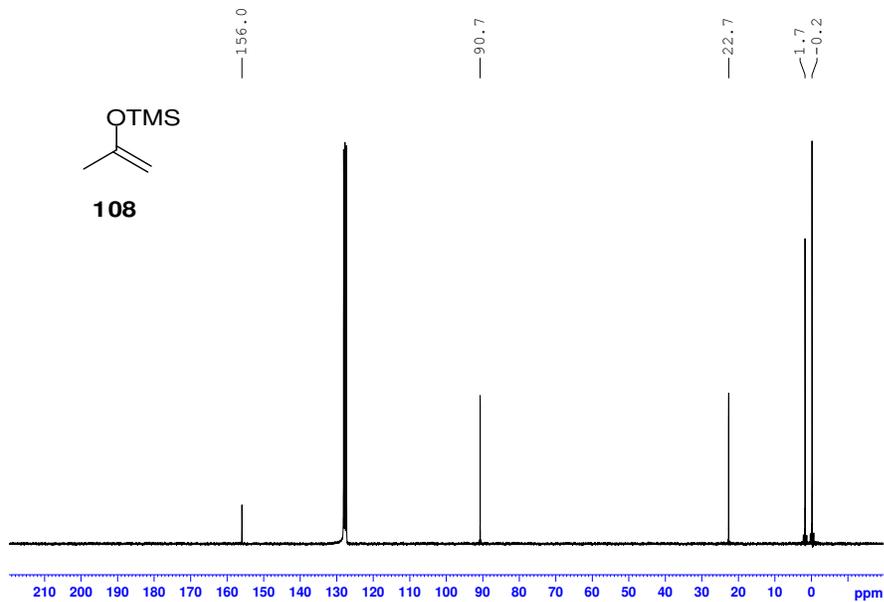


Figura 38. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 62,5 MHz) de **108**.

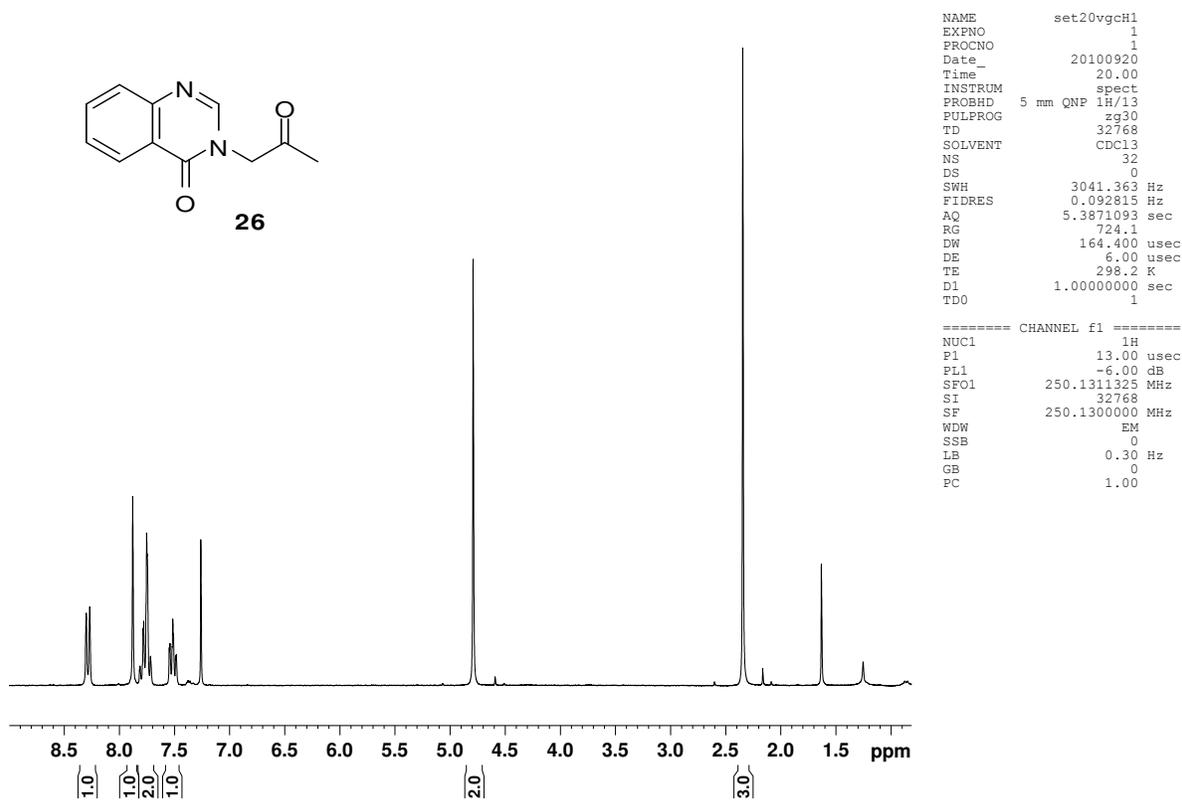


Figura 39. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **26**.

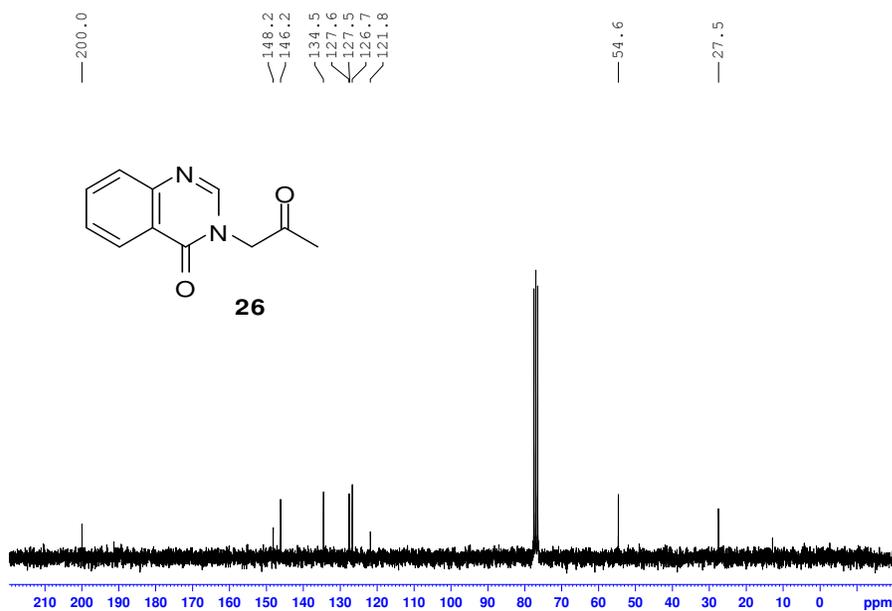


Figura 40. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **26**.

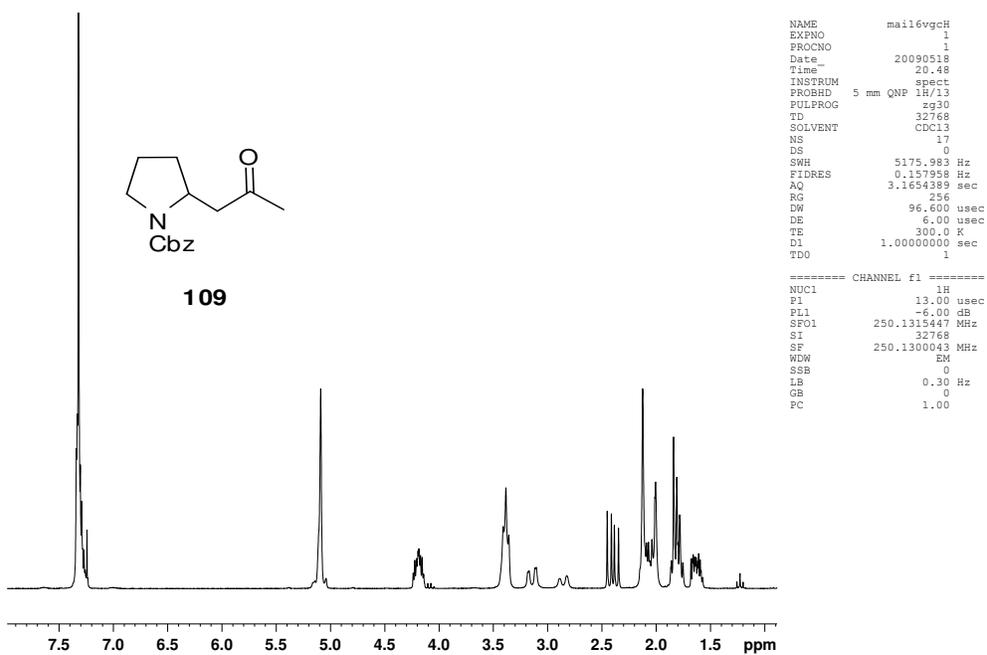


Figura 41. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de 109.

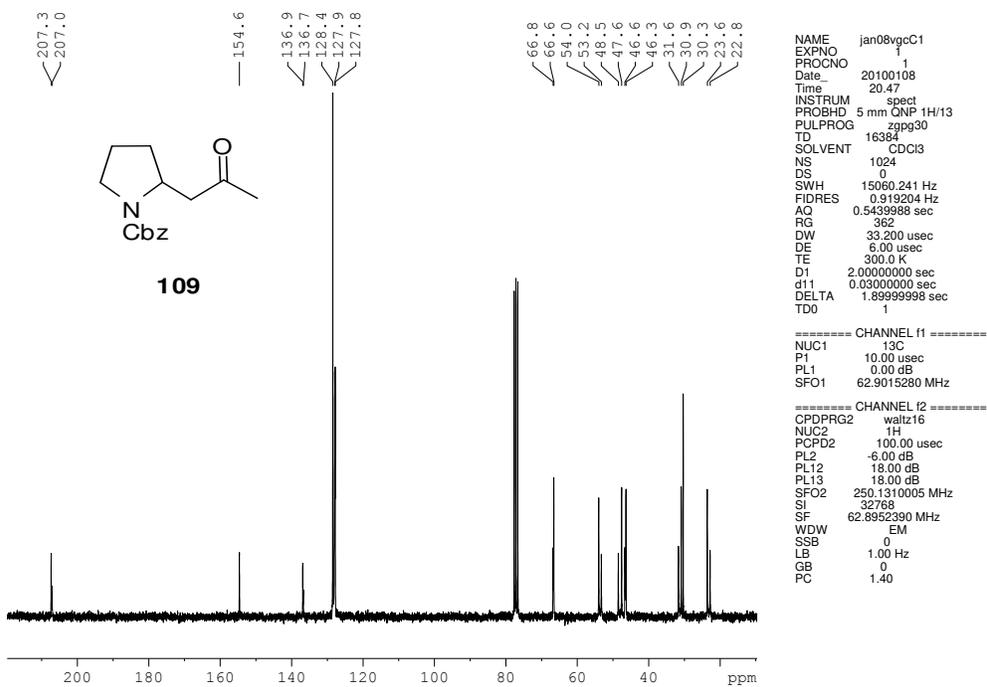


Figura 42. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de 109.

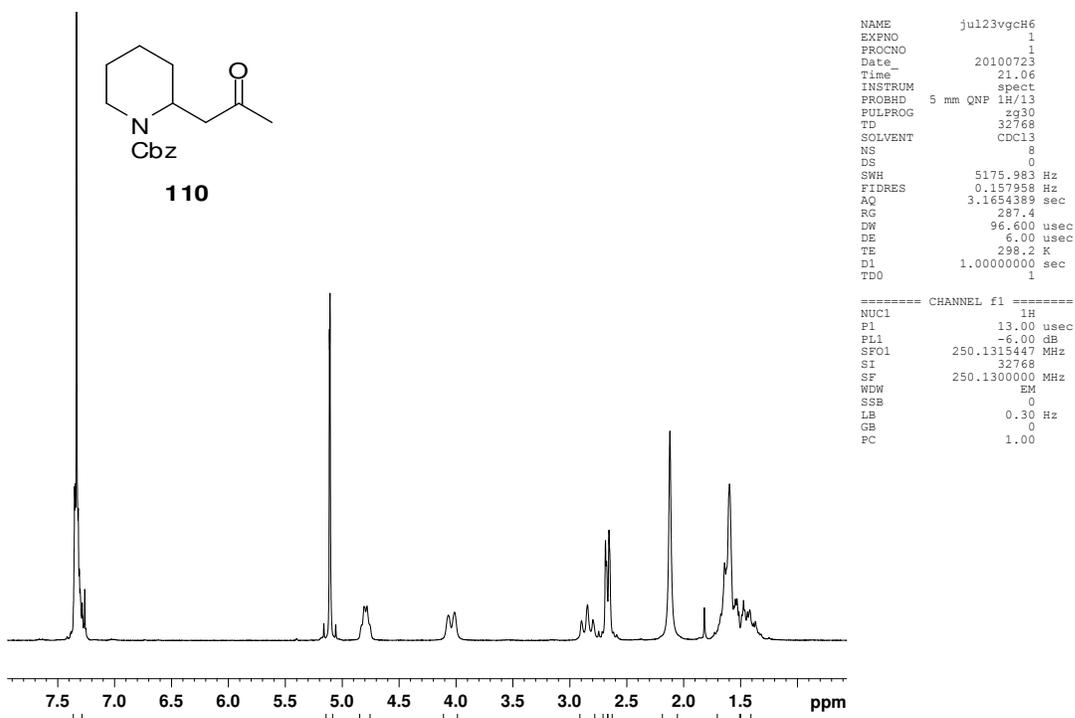


Figura 43. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **110**.

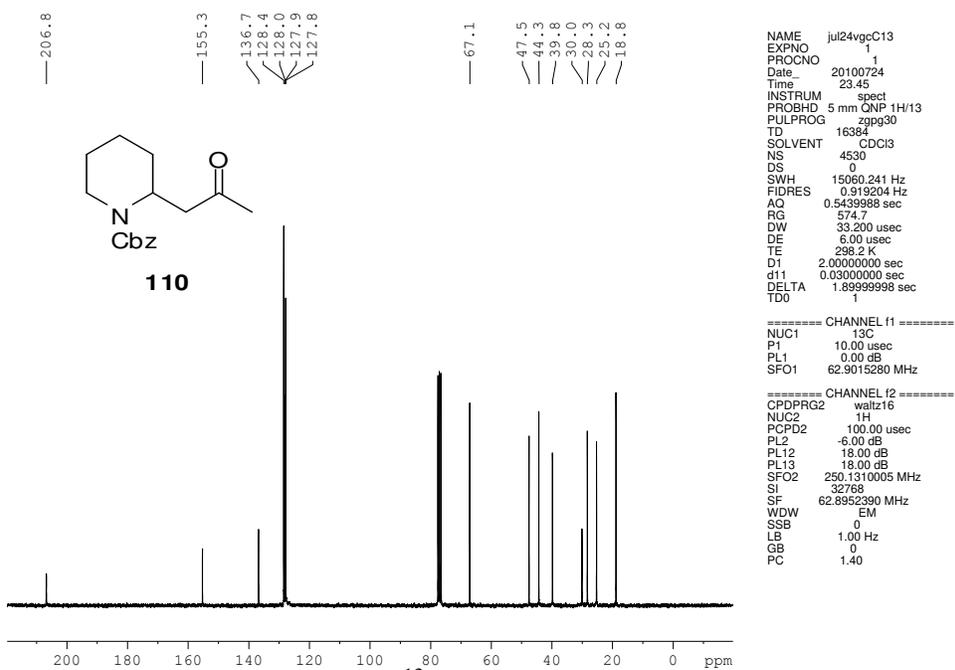


Figura 44. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **110**.



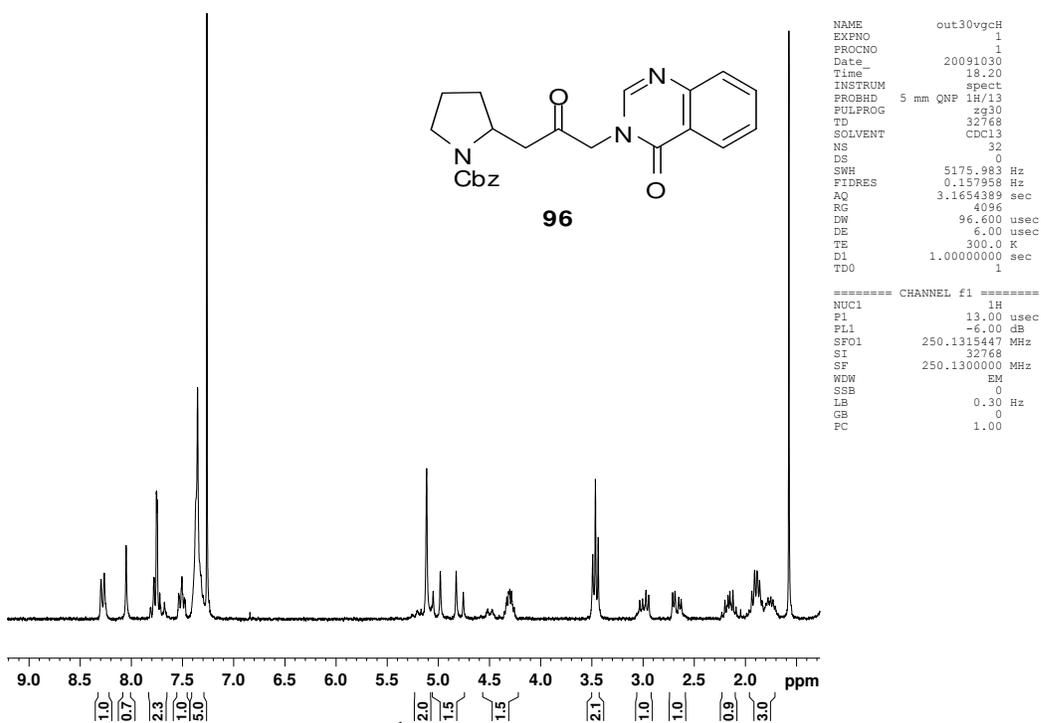


Figura 47. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de 96.

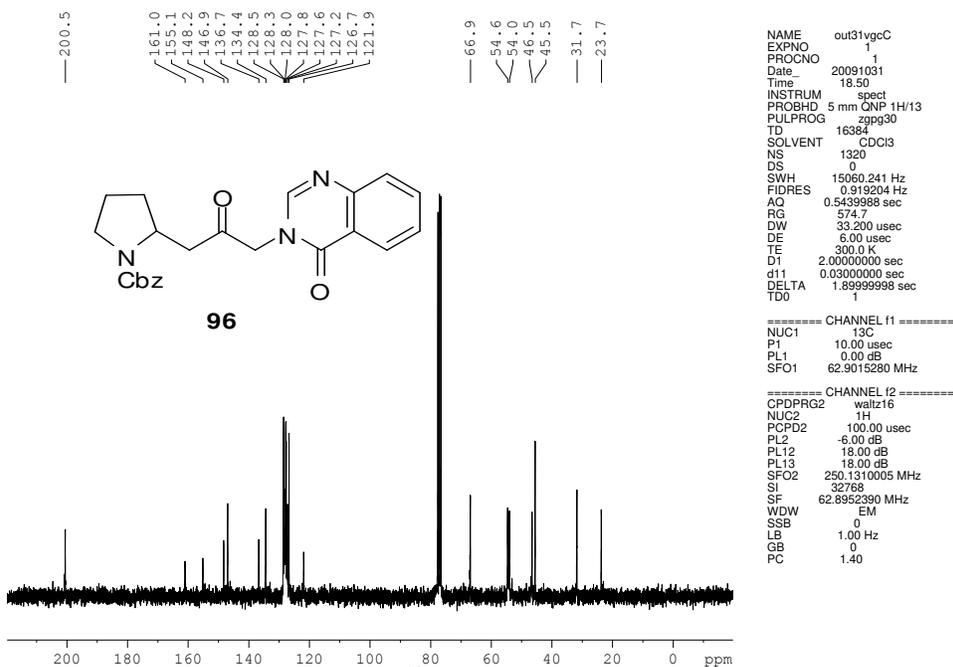


Figura 48. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de 96.

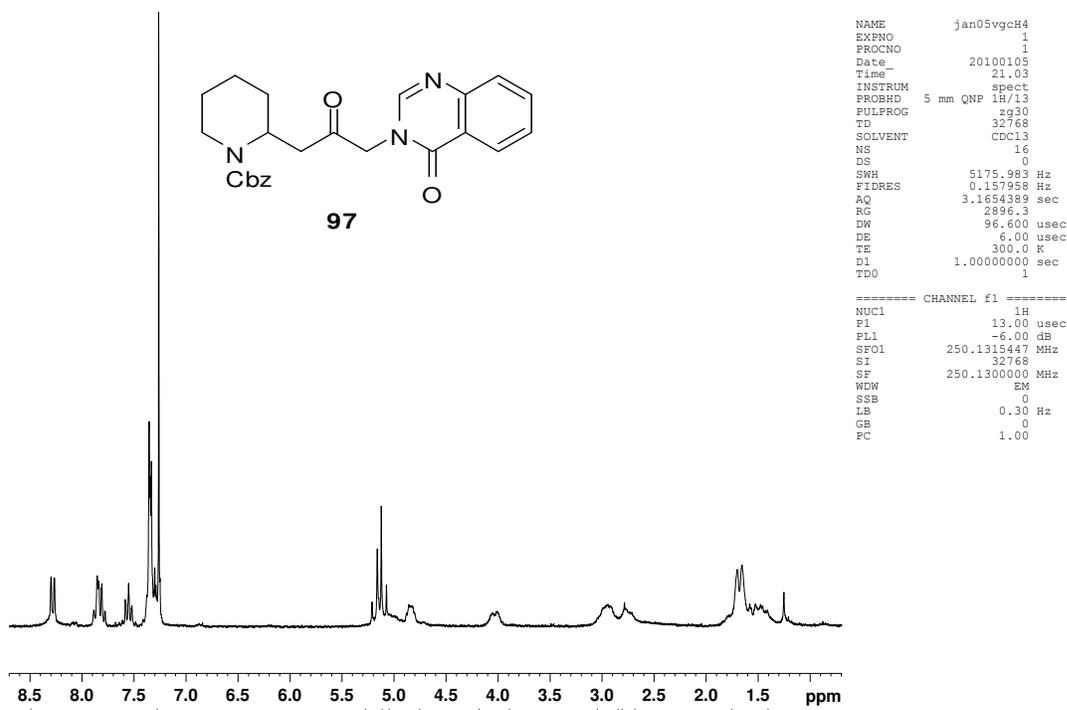


Figura 49. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **97**.

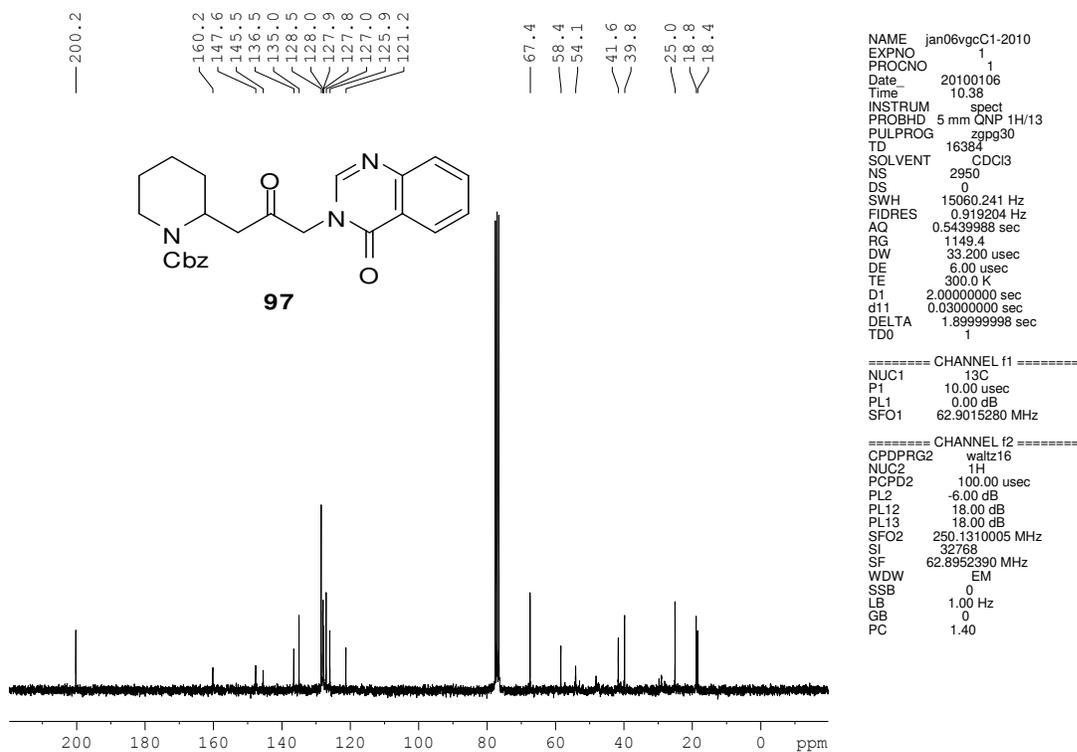


Figura 50. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **97**.

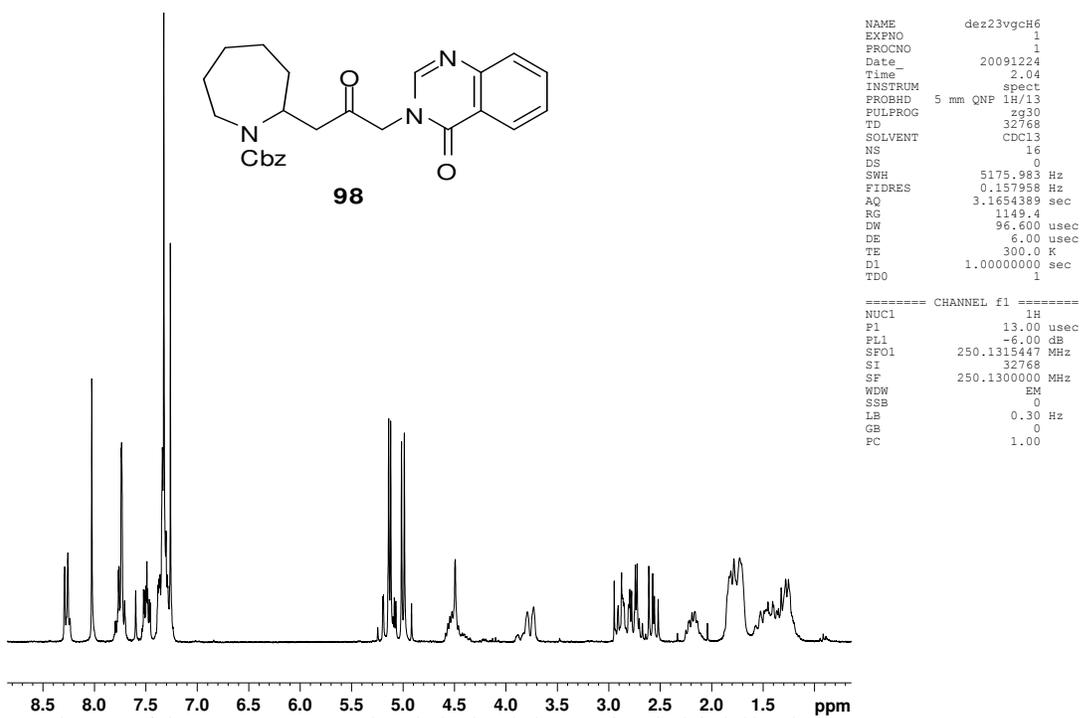


Figura 51. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **98**.

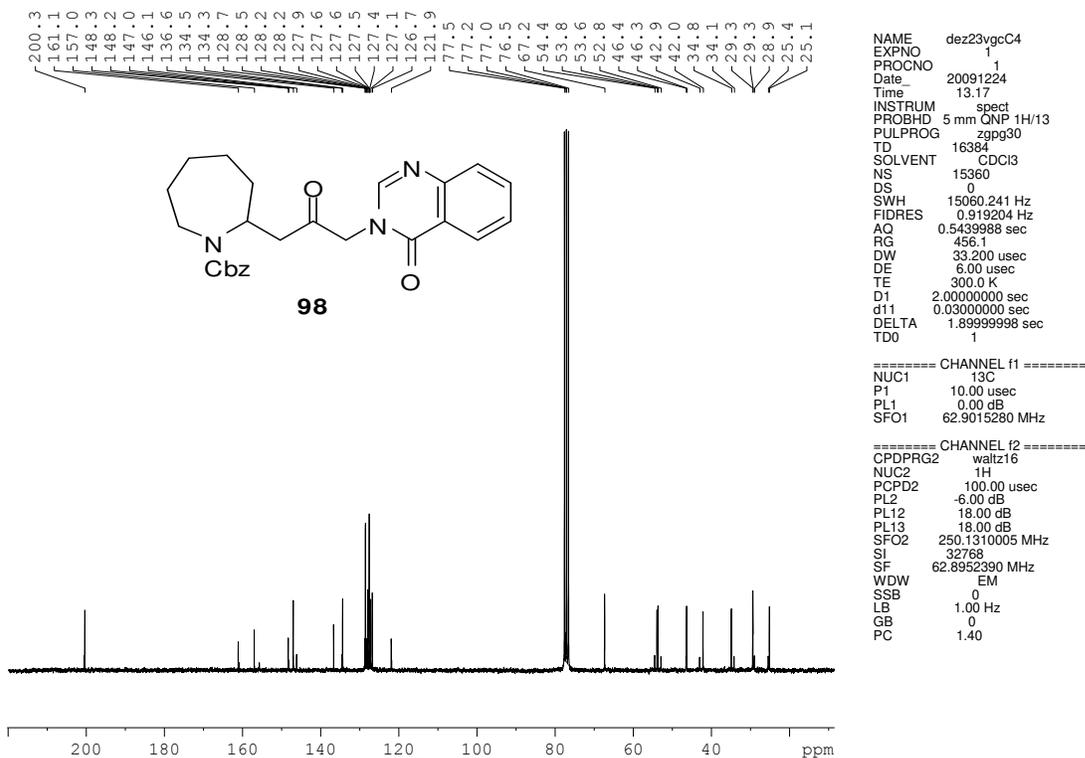


Figura 52. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **98**.

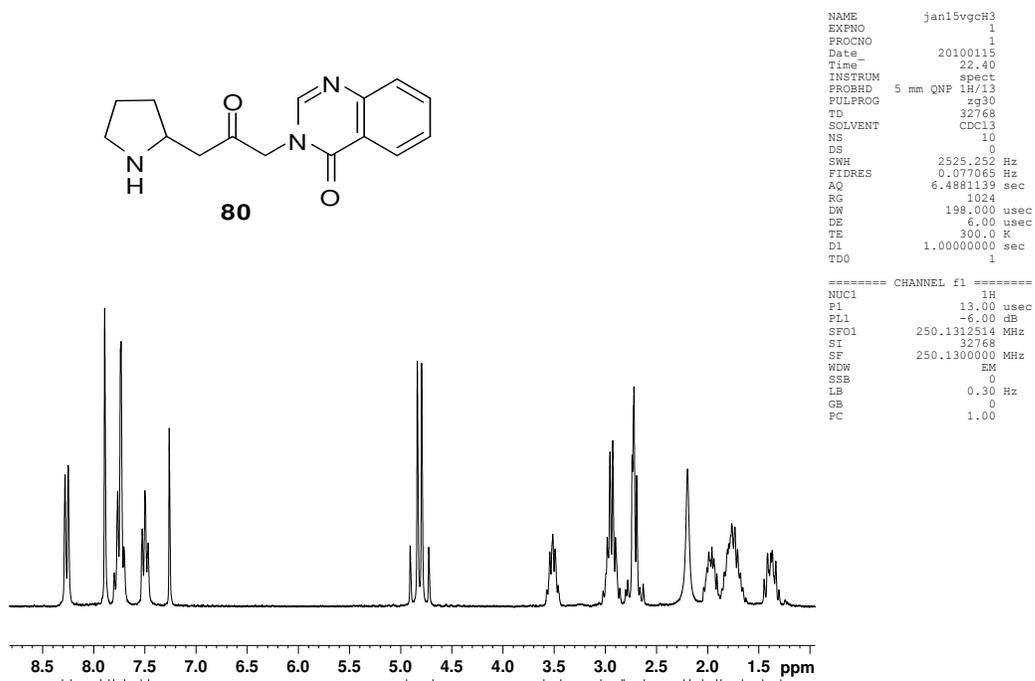


Figura 53. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **80**.

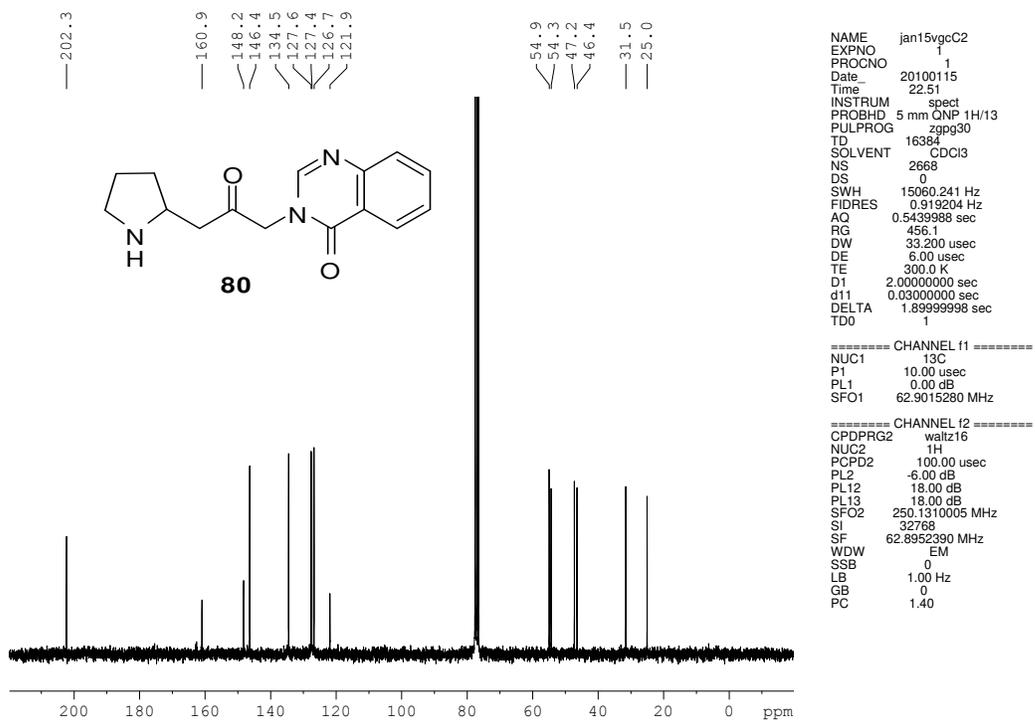


Figura 54. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **80**.

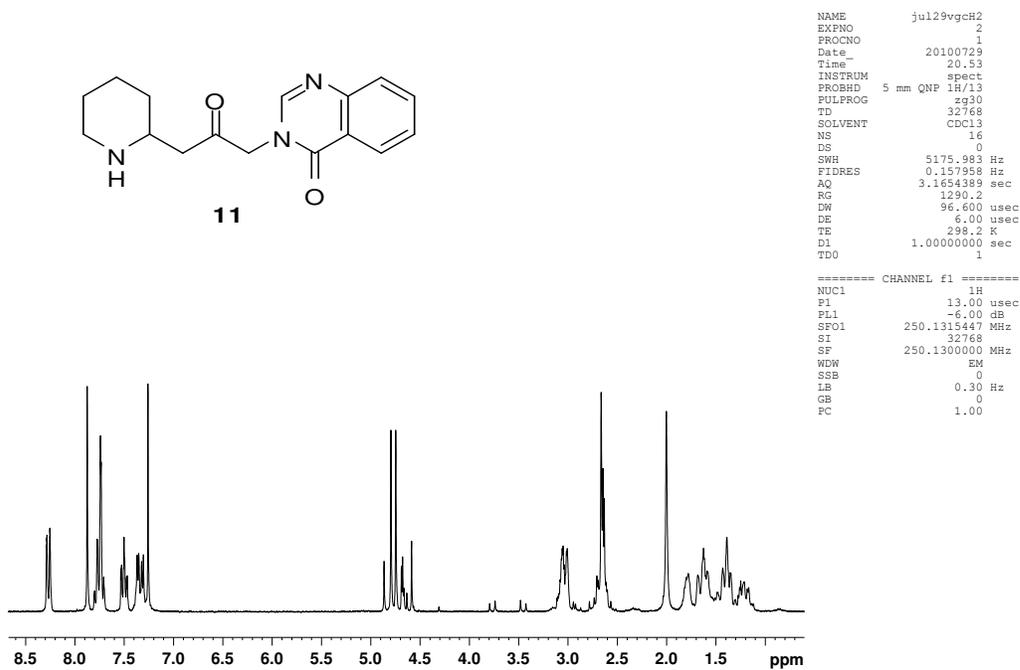


Figura 55. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **11**.

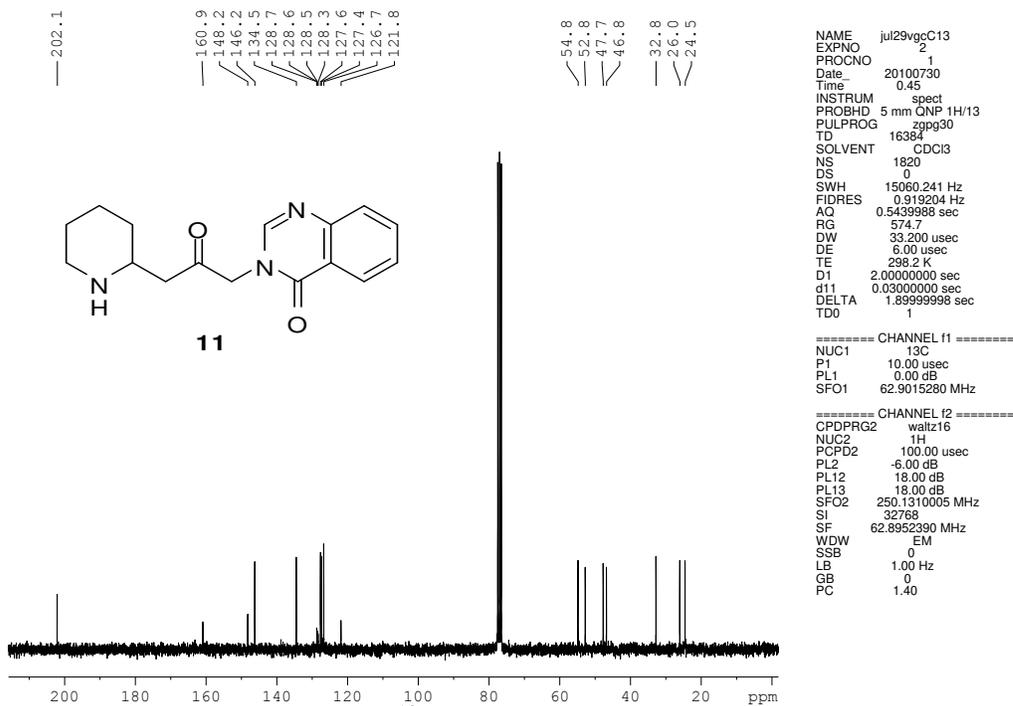


Figura 56. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **11**.

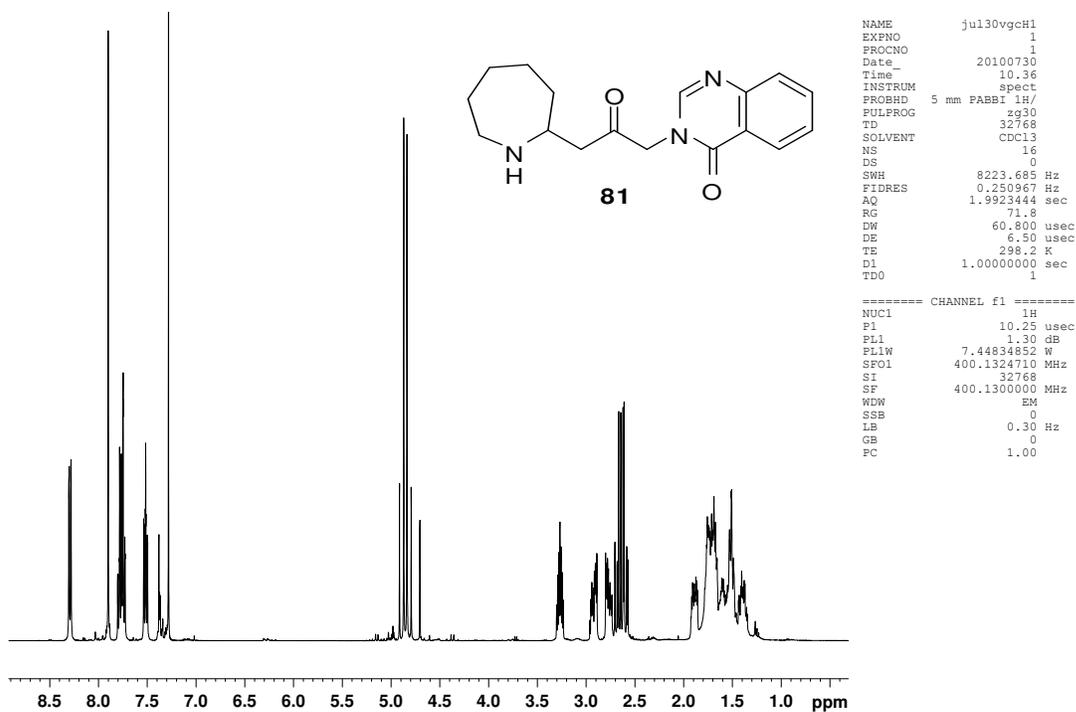


Figura 57. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **81**.

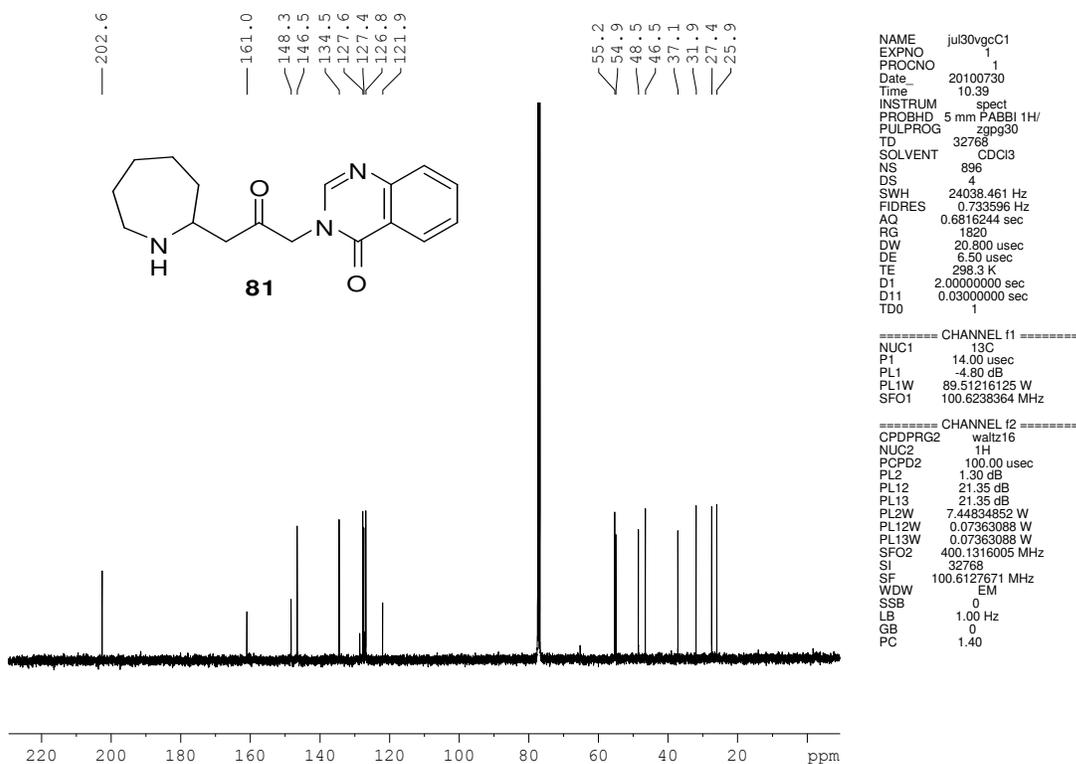


Figura 58. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **81**.

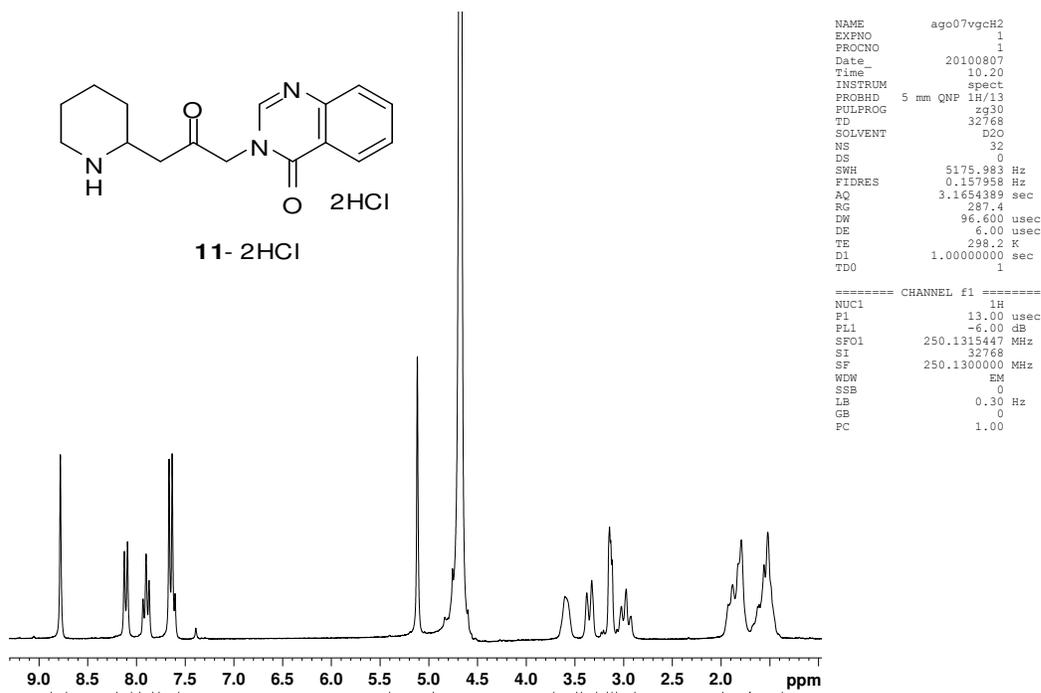


Figura 59 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **11-HCl**.

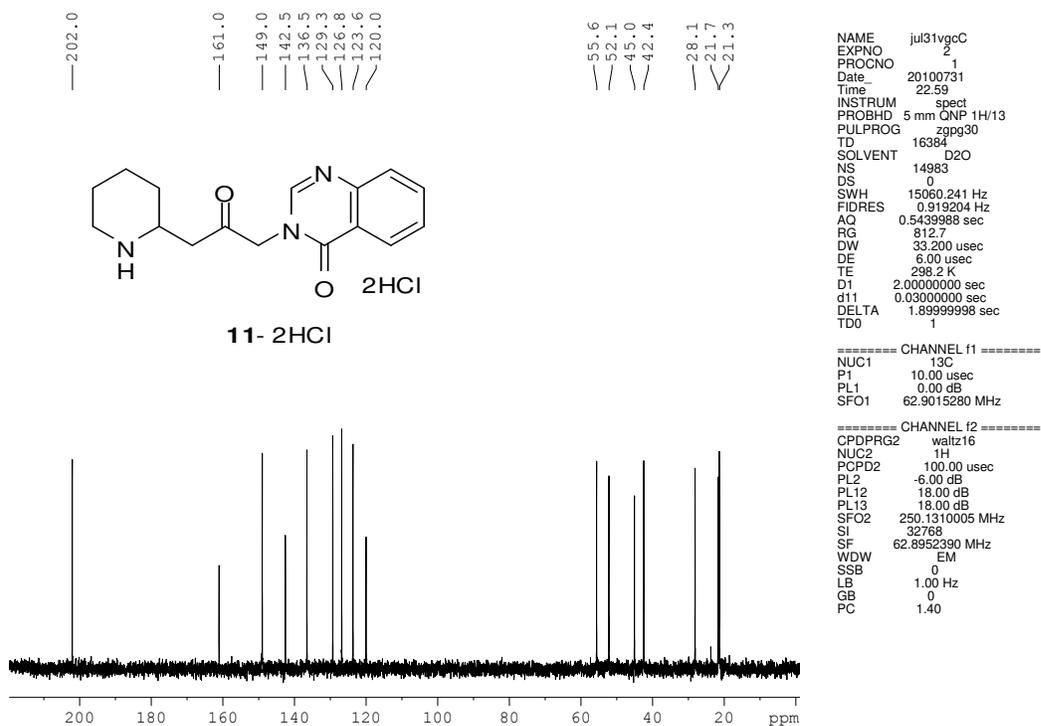


Figura 60. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **11-HCl**.

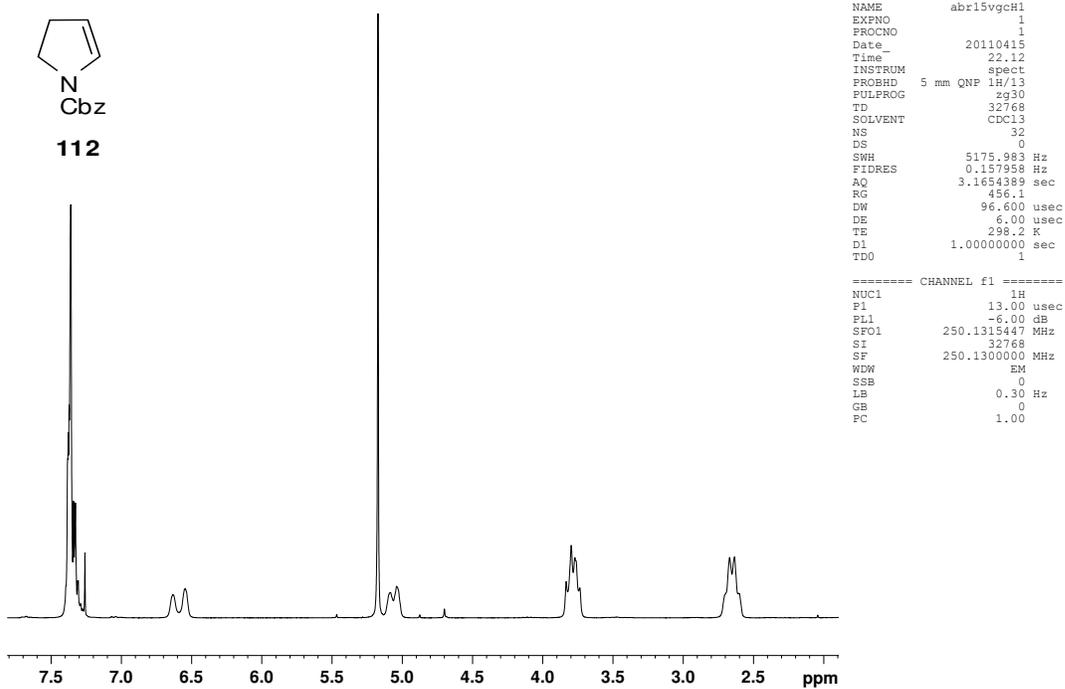


Figura 61. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **112**.

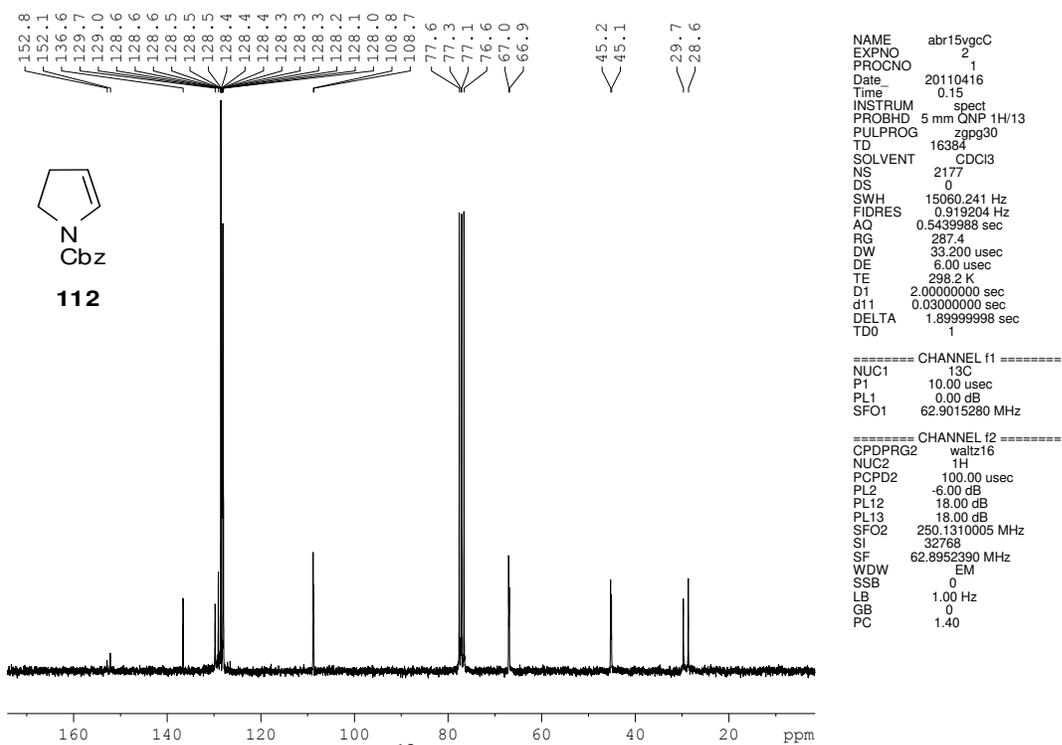


Figura 62. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **112**.

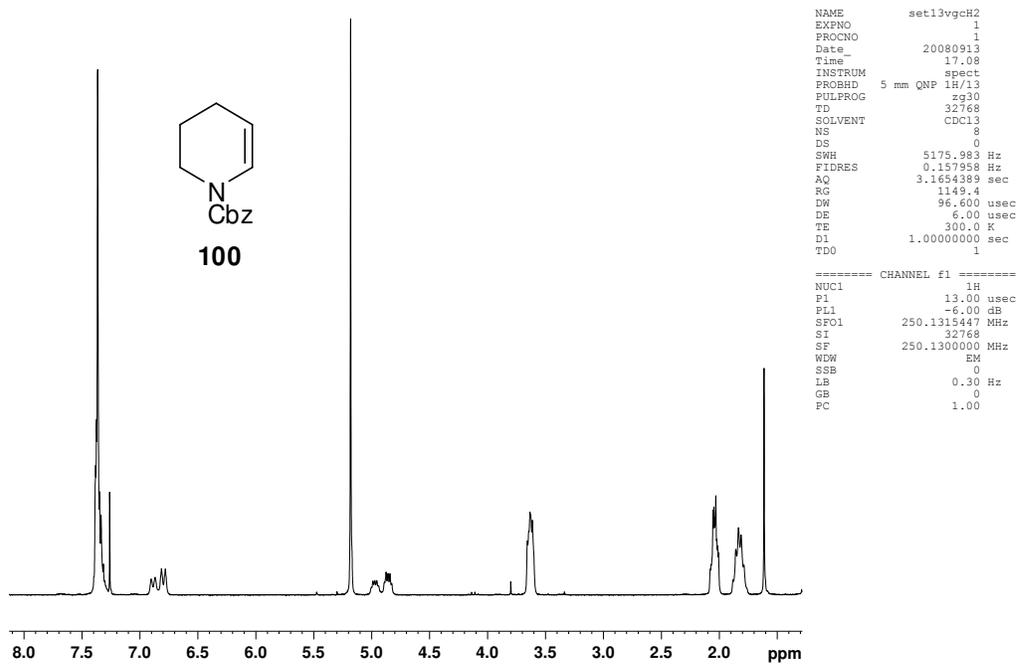


Figura 63. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **100**.

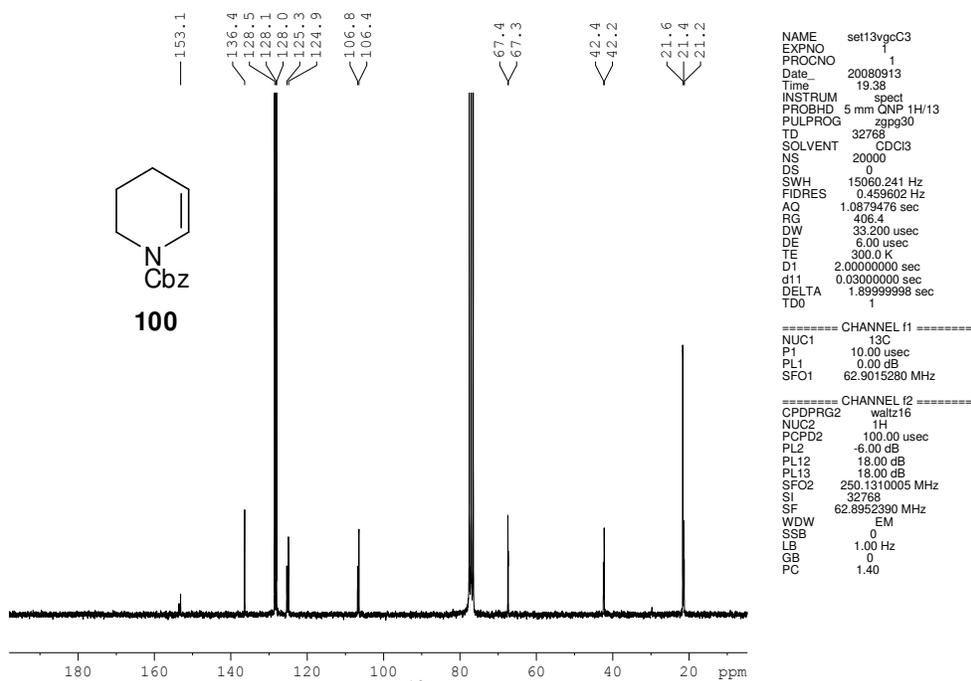


Figura 64. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **100**.

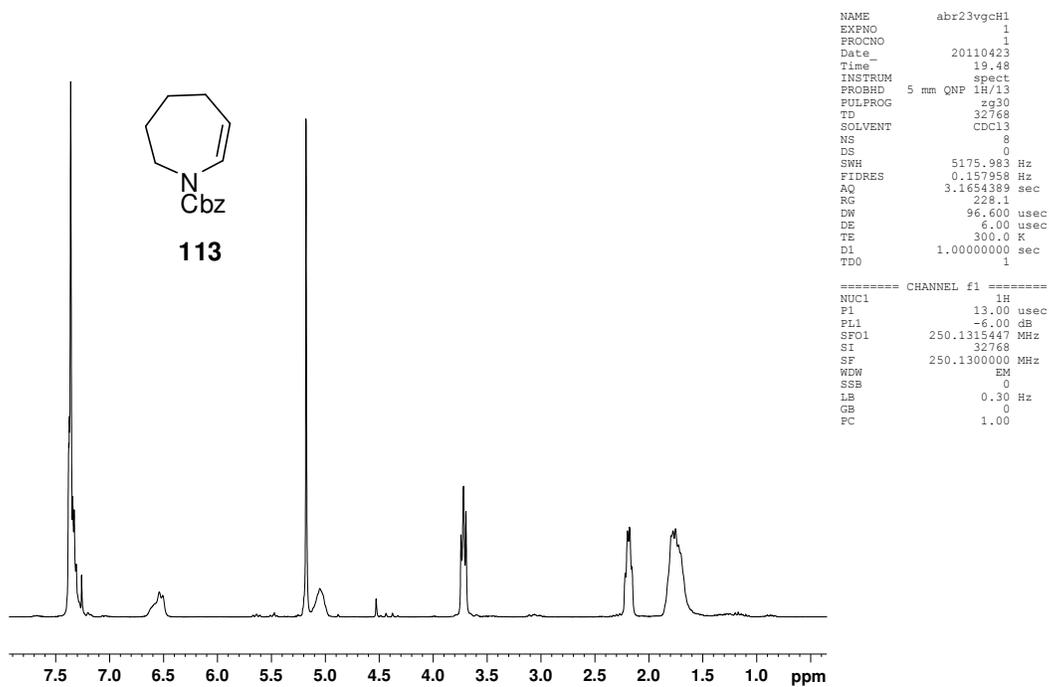


Figura 65. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de 113.

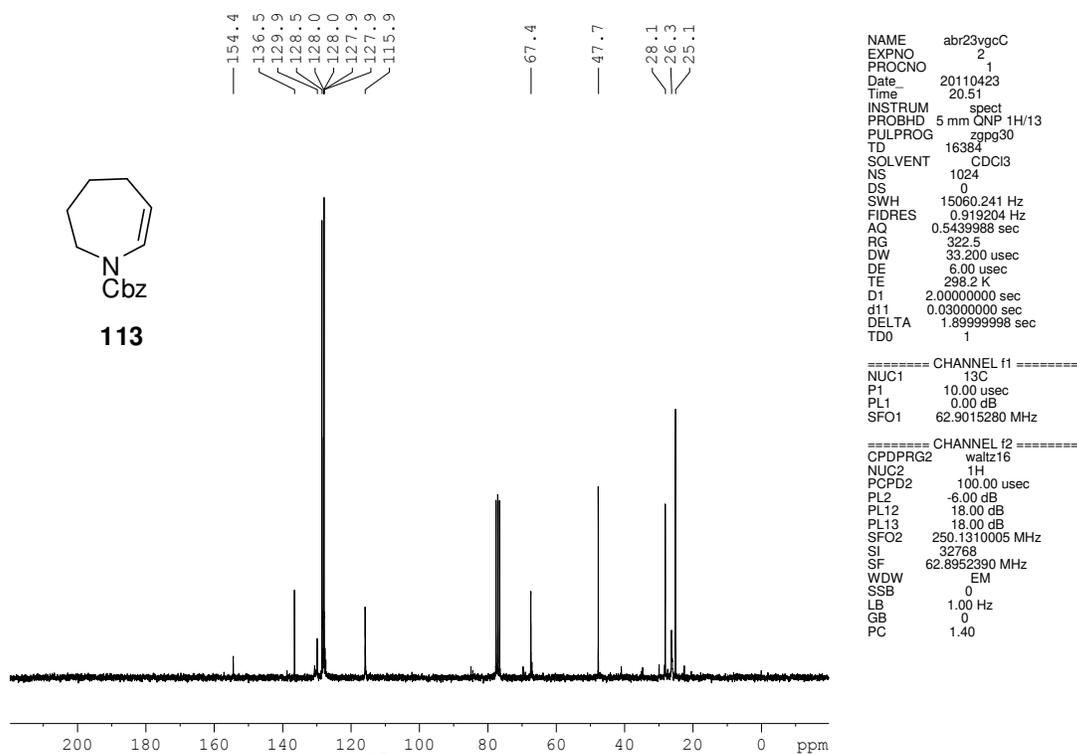


Figura 66. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de 113.

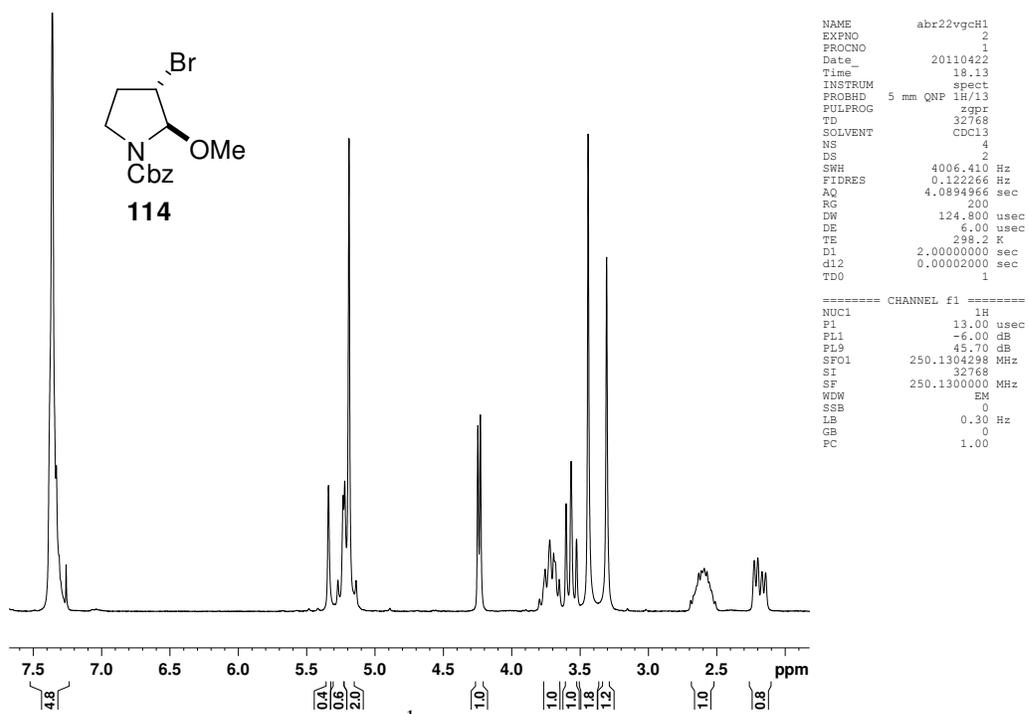


Figura 67. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **114**.

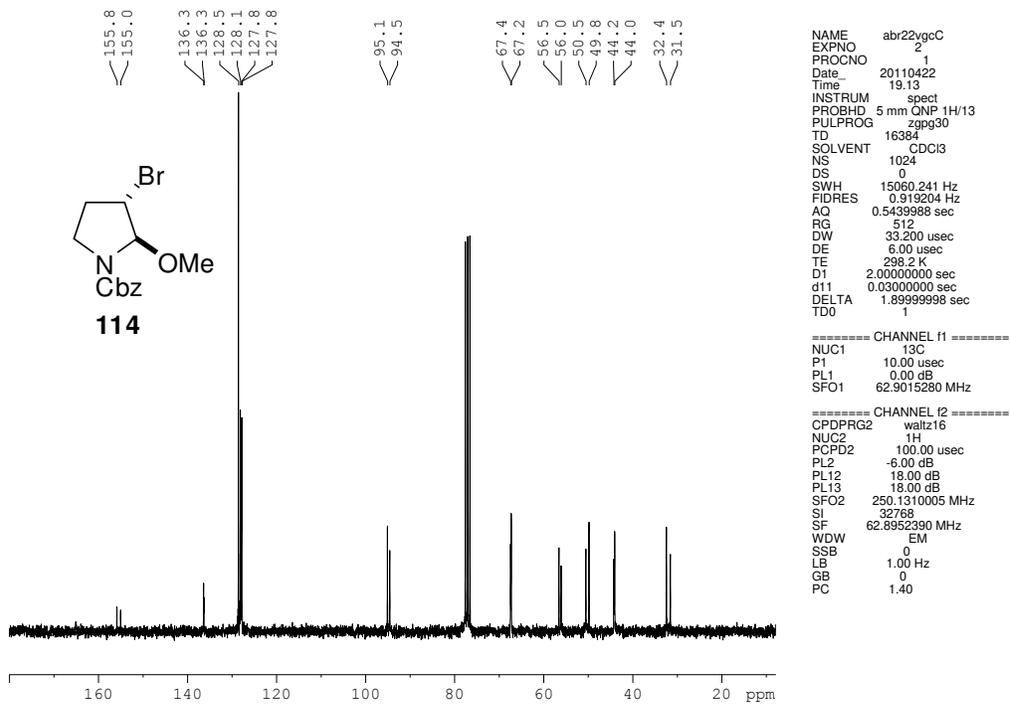


Figura 68. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **114**.

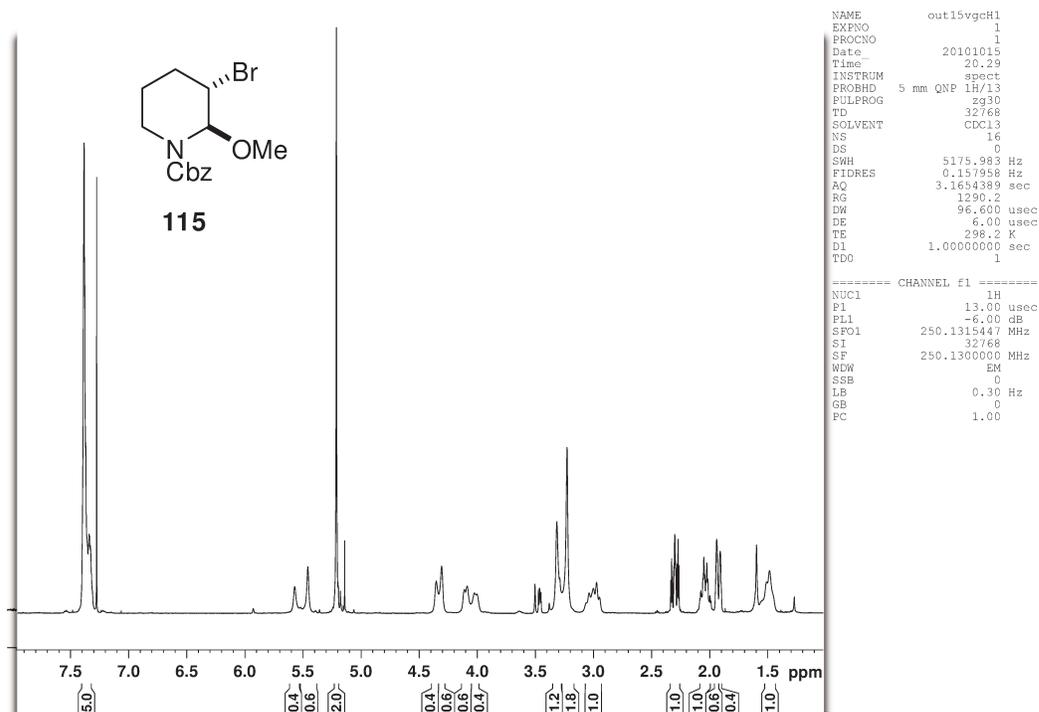


Figura 69. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **115**.

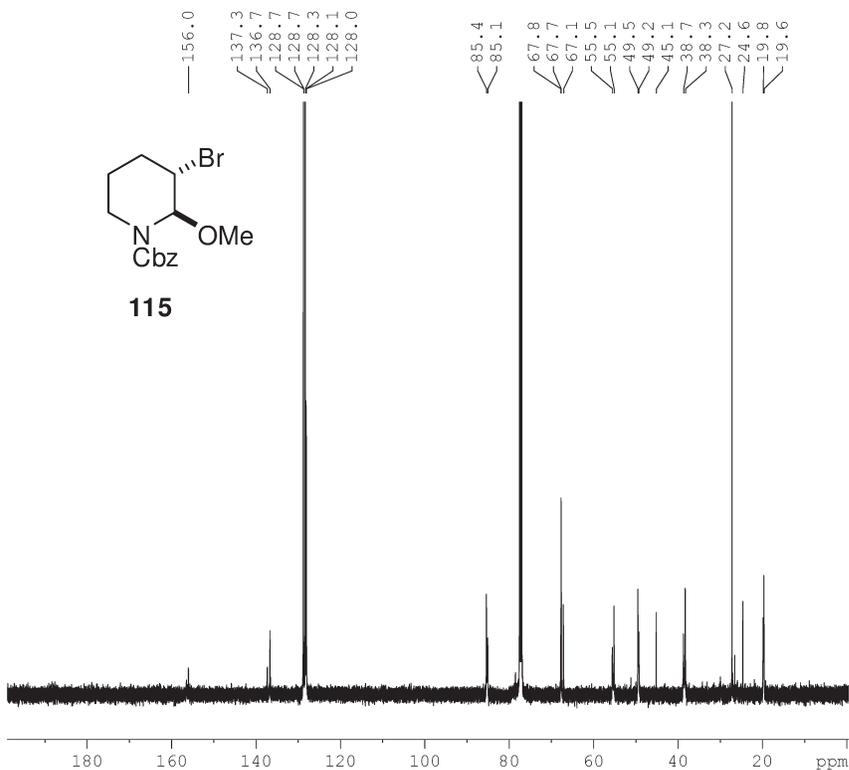


Figura 70. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **115**.

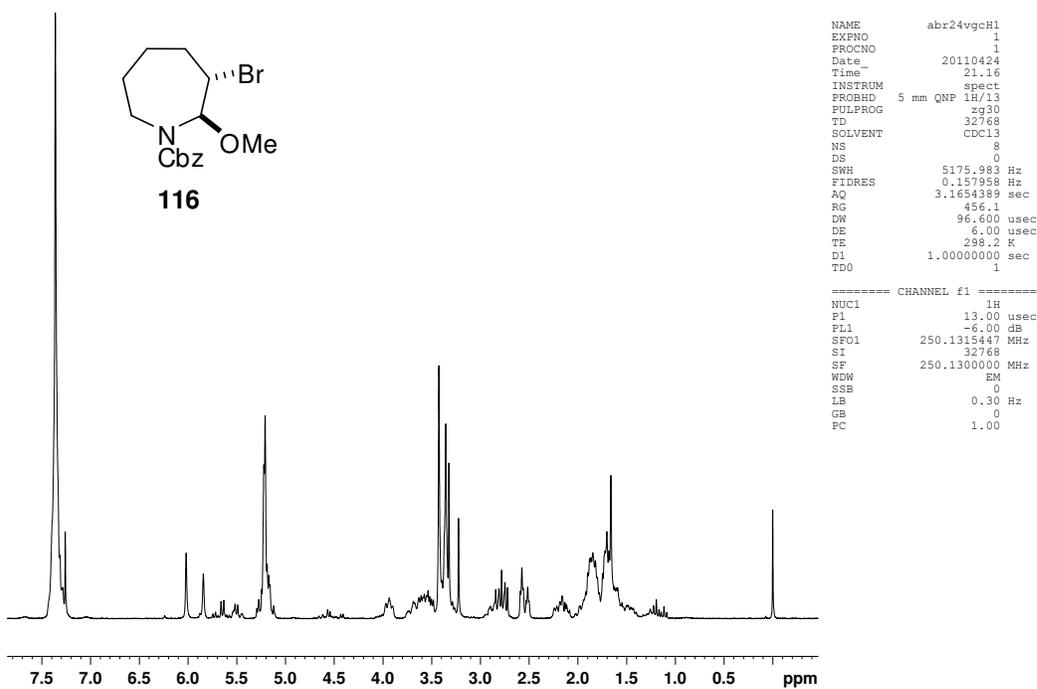


Figura 71. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **116**.

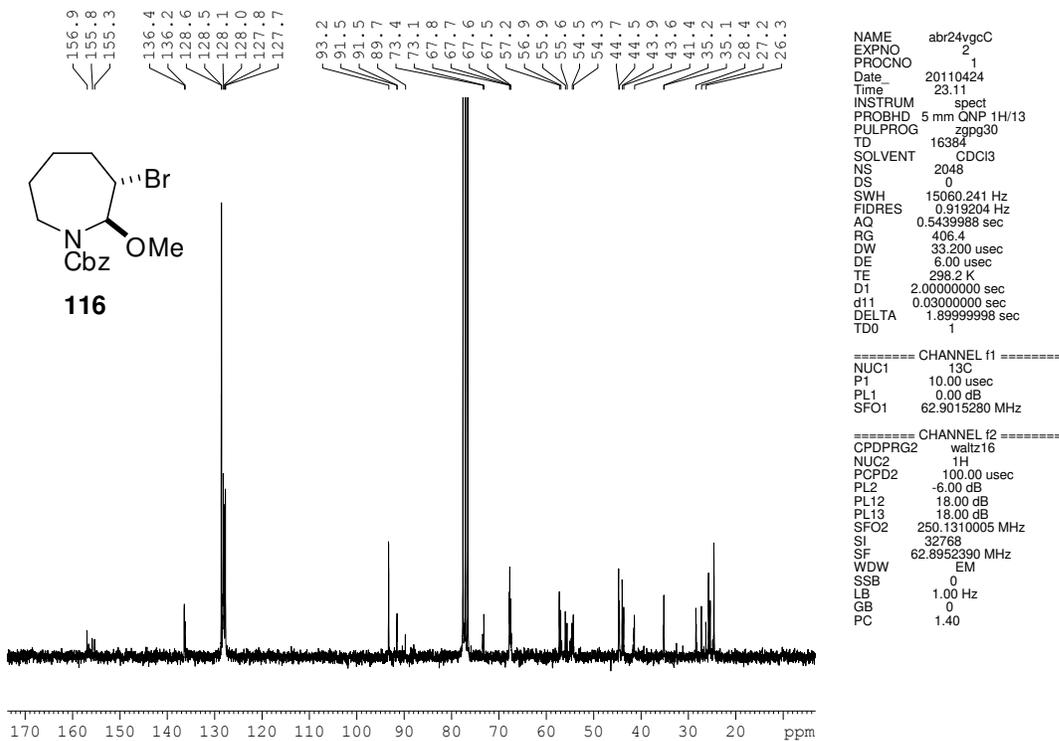


Figura 72. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **116**.

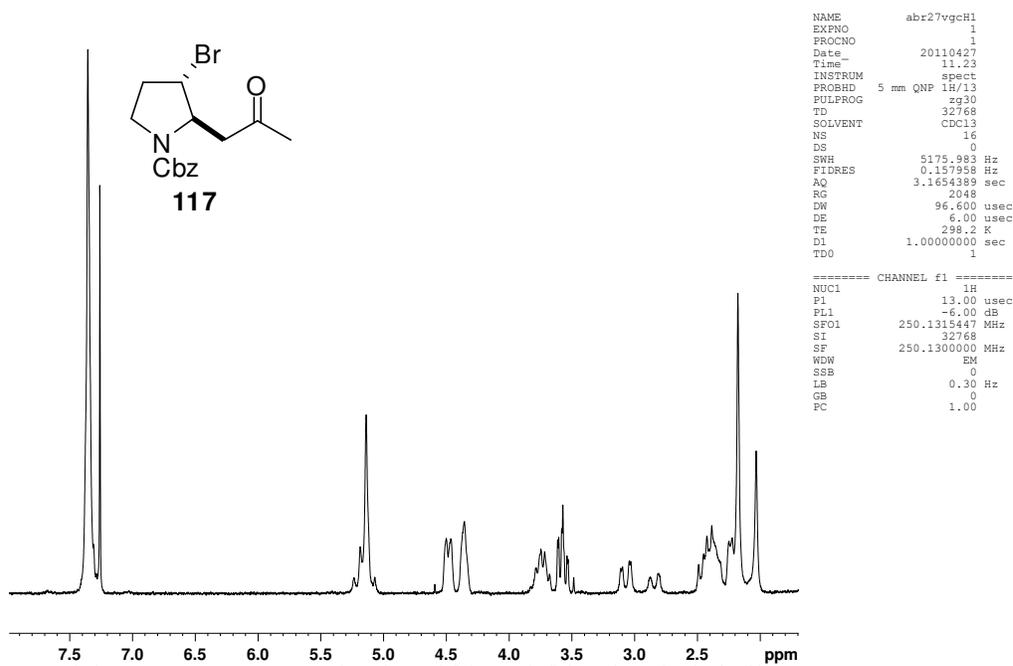


Figura 73. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **117**.

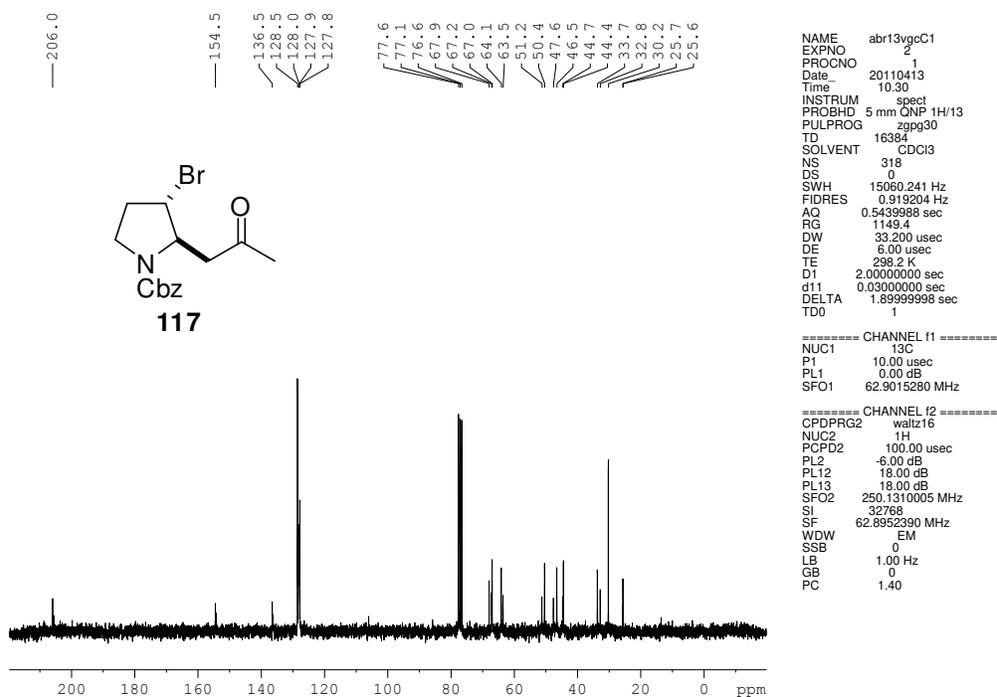


Figura 74. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **117**.

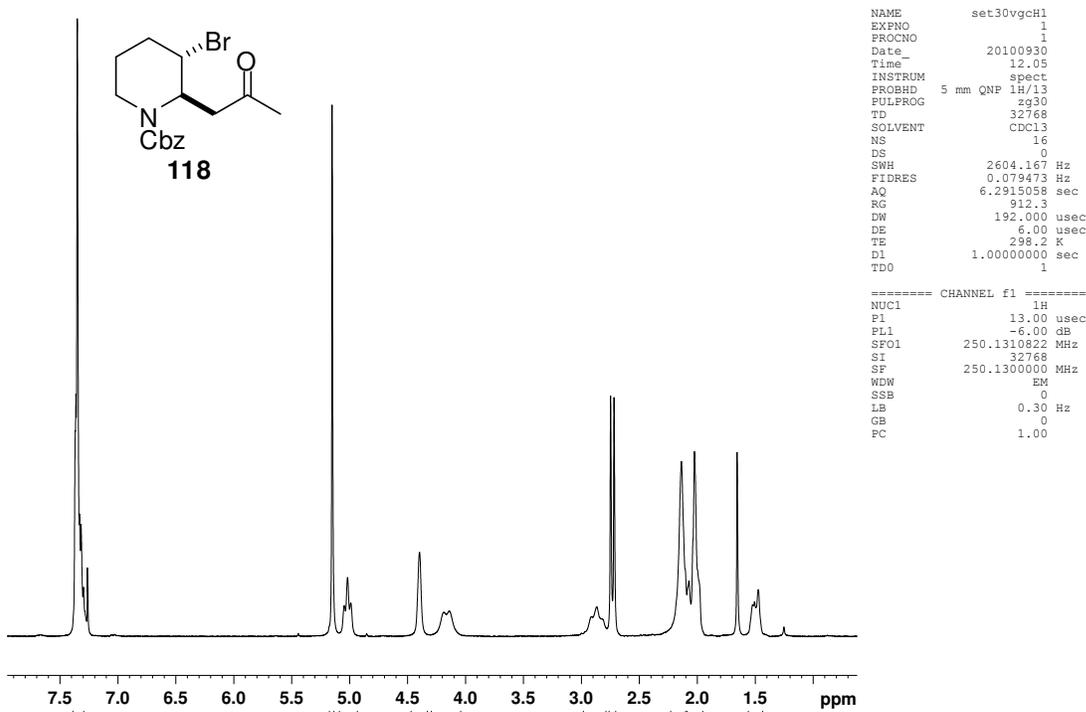


Figura 75. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) de **118**.

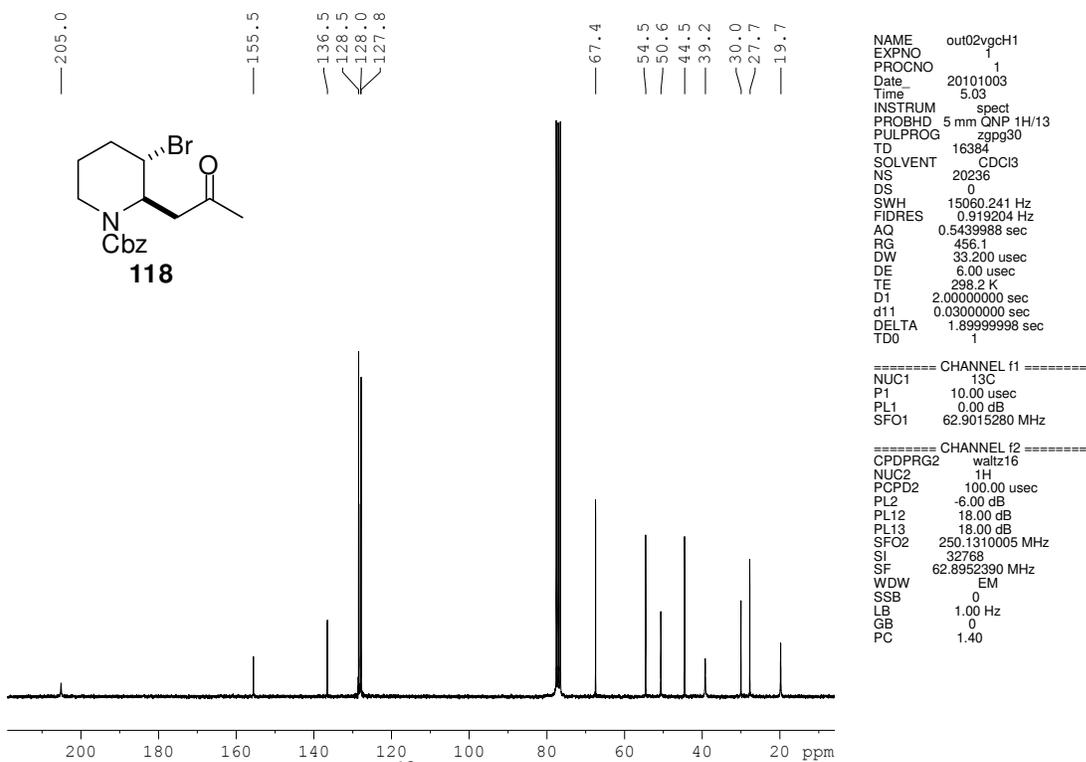


Figura 76. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 62,5 MHz) de **118**.

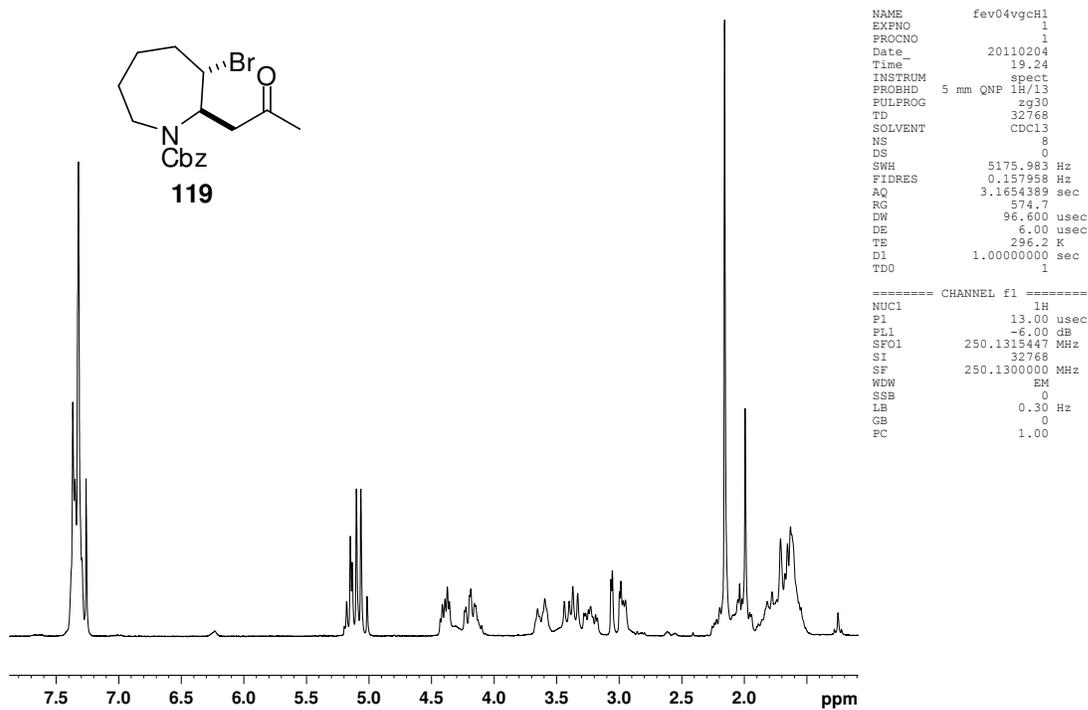


Figura 77. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de **119**.

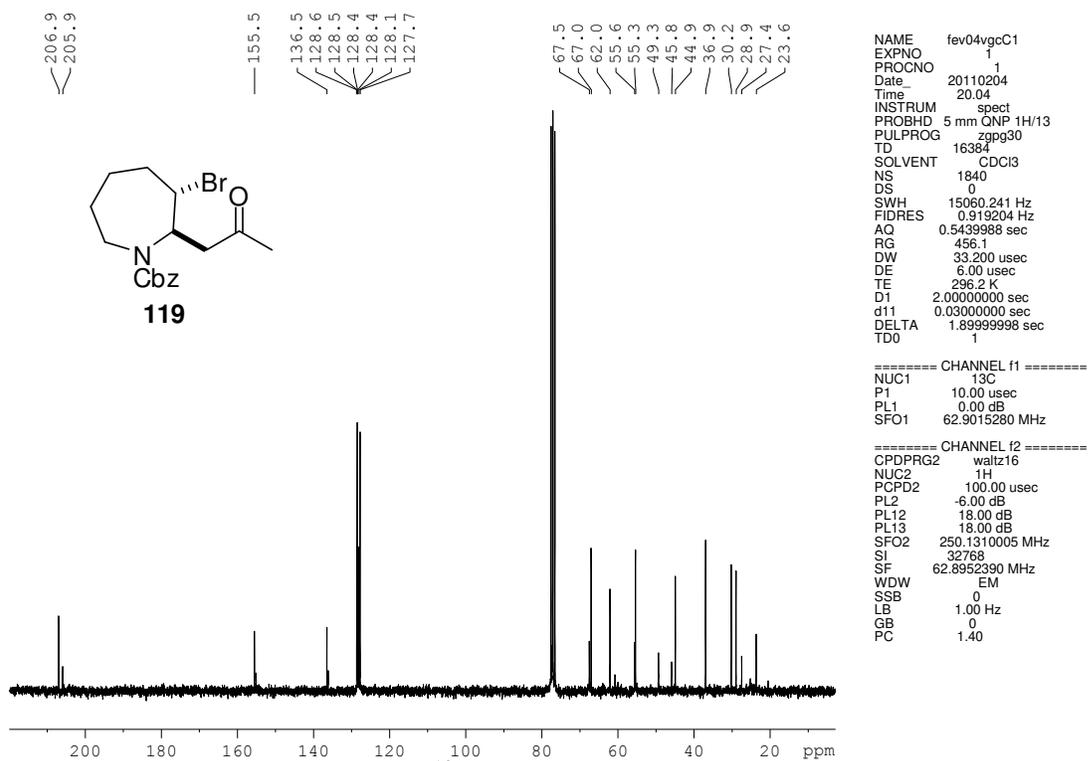


Figura 78. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de **119**.

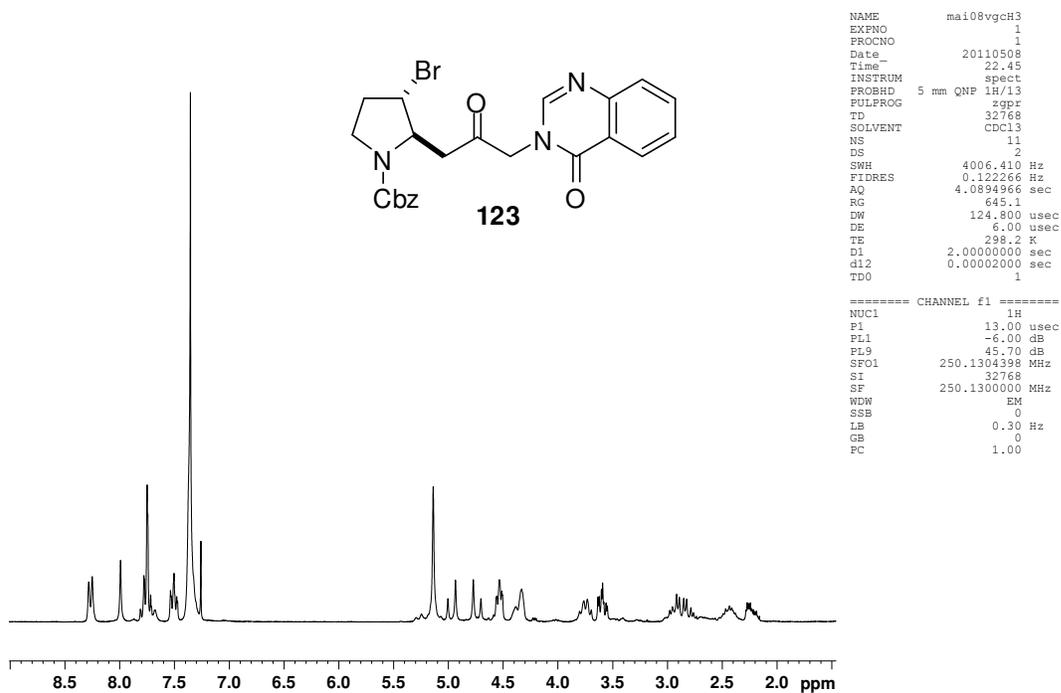


Figura 79. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de **123**.

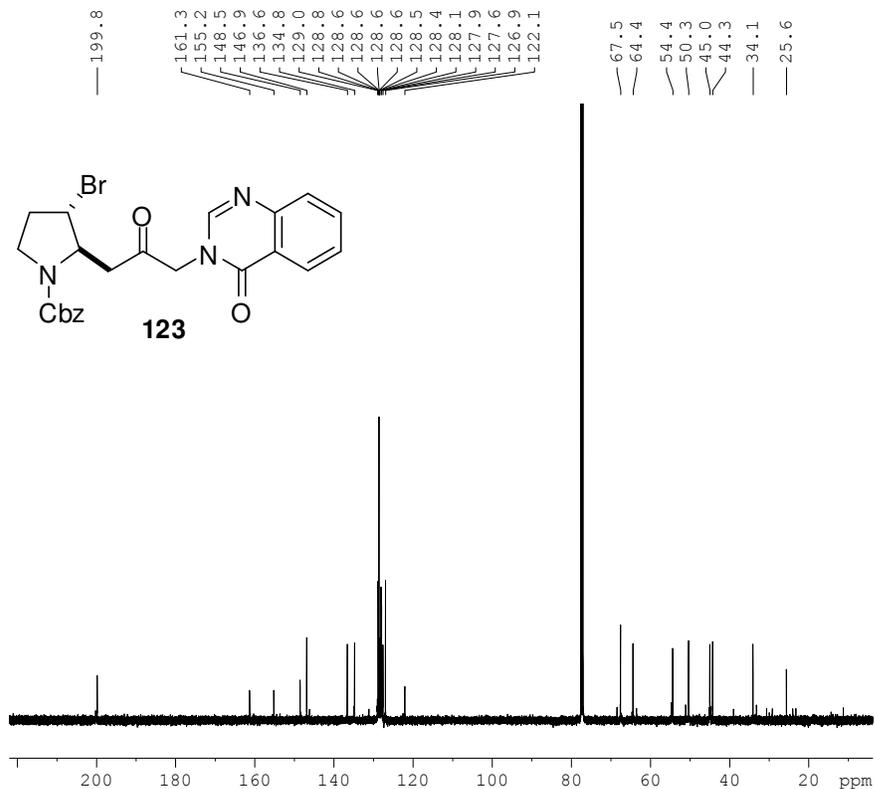


Figura 80. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de **123**.

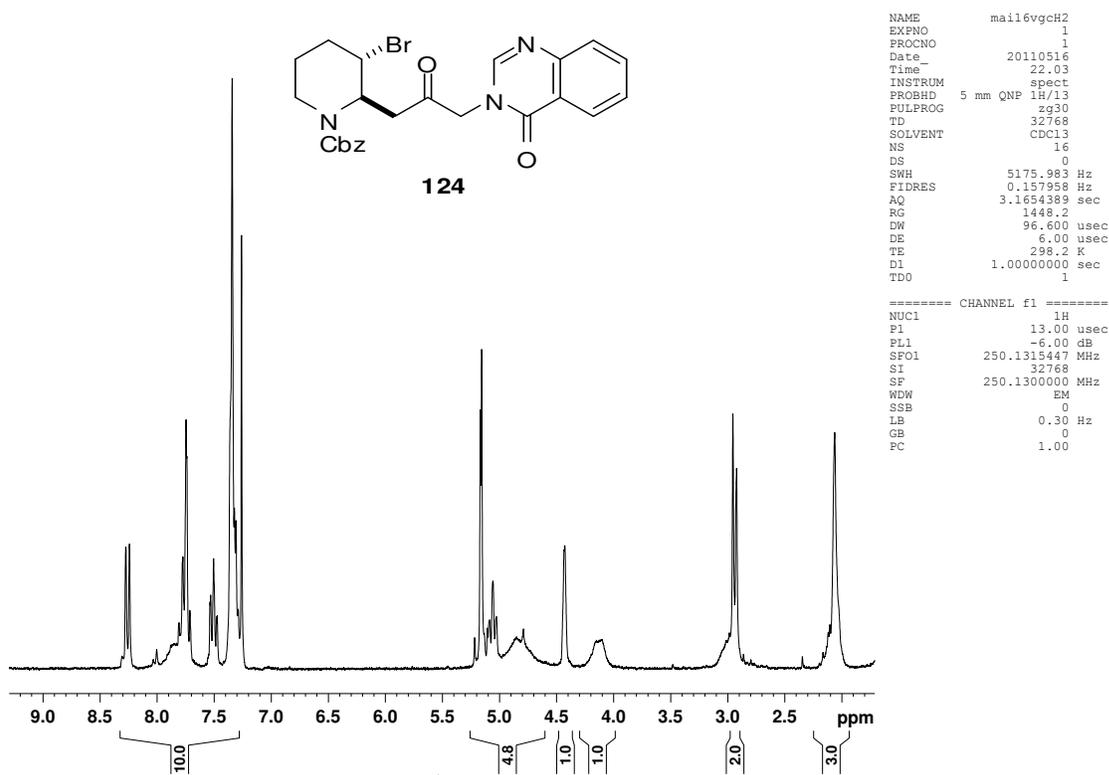


Figura 81. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de **124**.

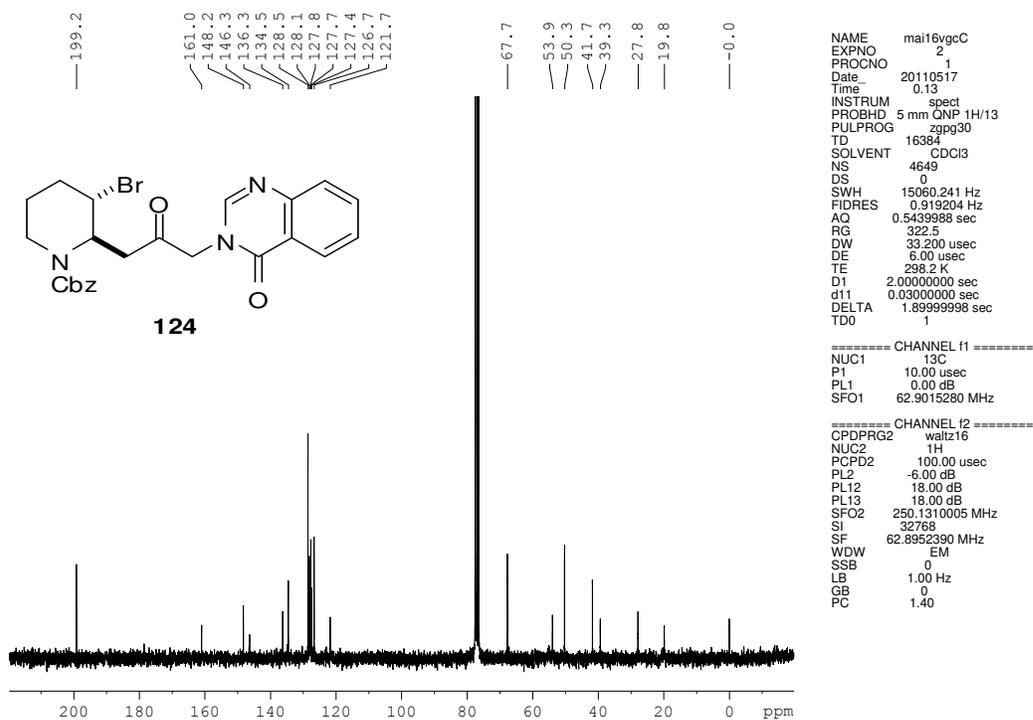


Figura 82. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de **124**.

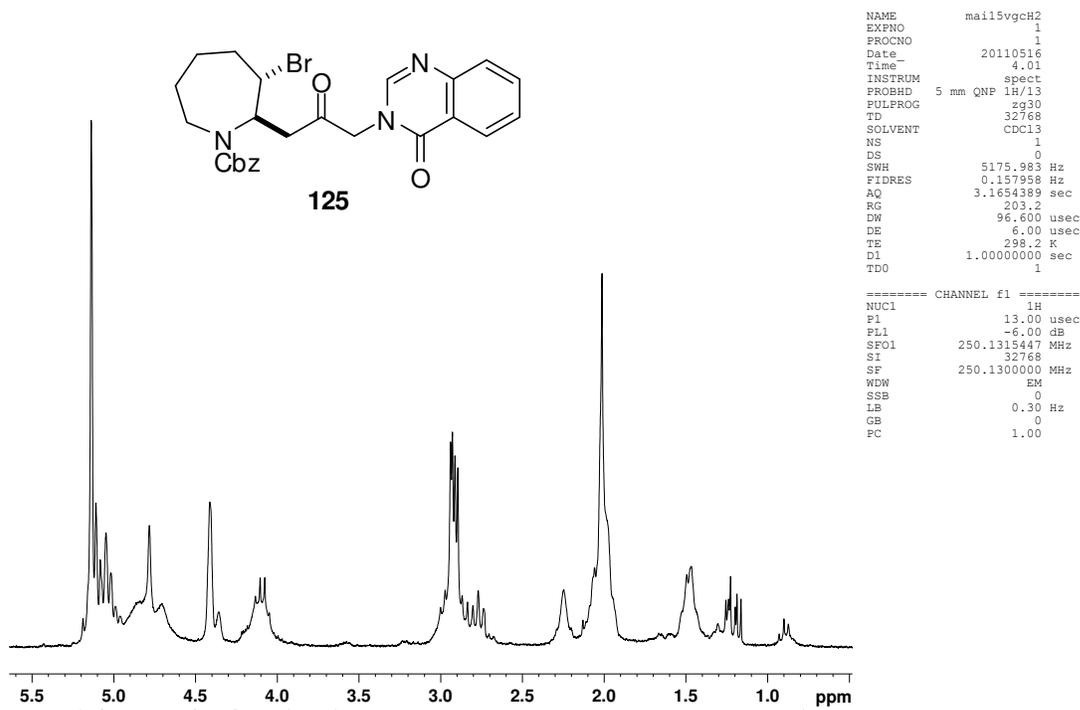


Figura 83. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) de **125**.

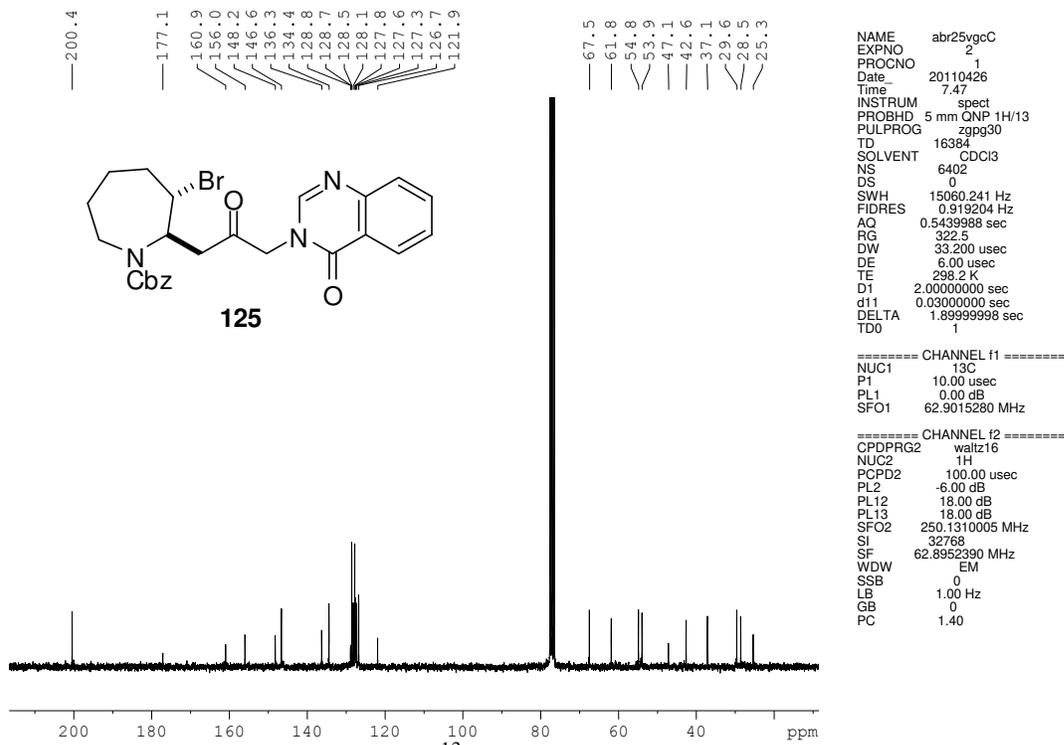


Figura 84. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,5 MHz) de **125**.

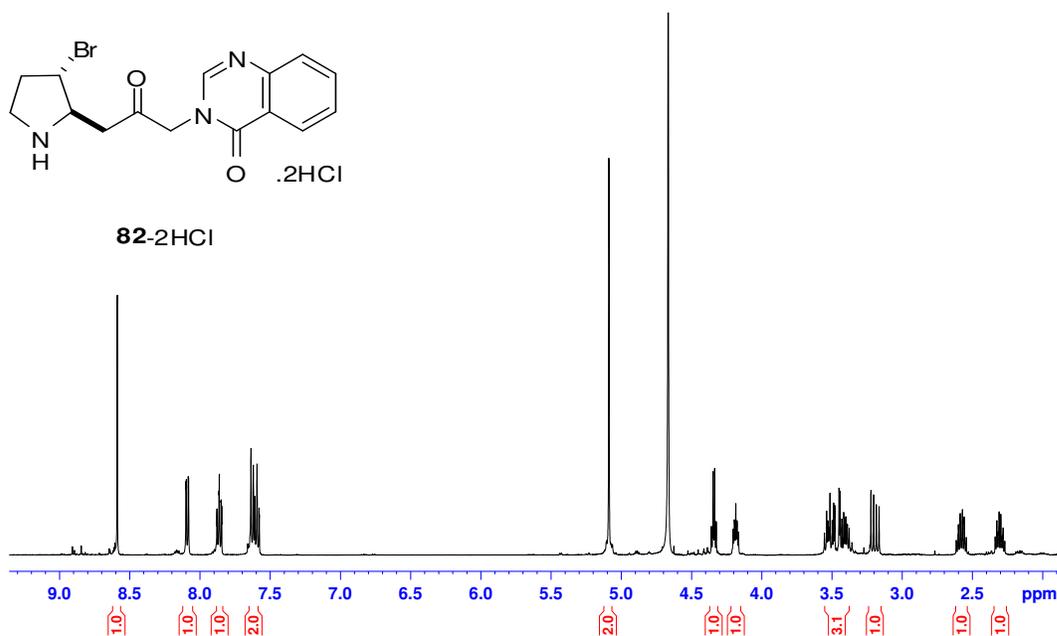


Figura 85. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) de **82-HCl**.

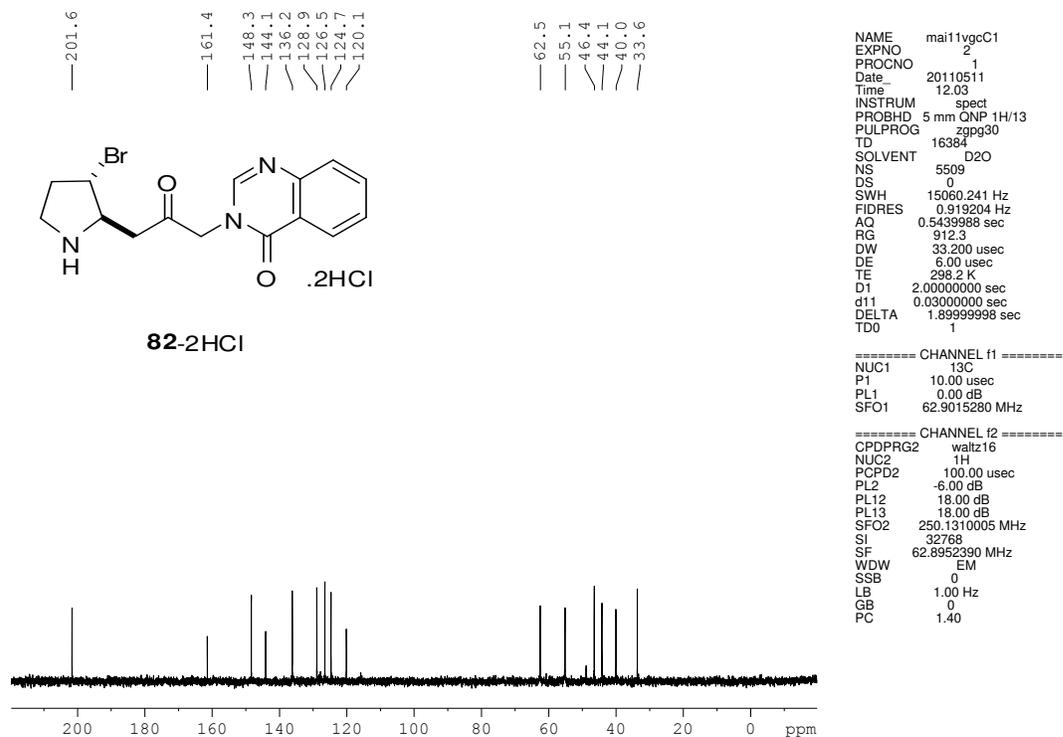


Figura 86. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 62,5 MHz) de **82-HCl**.

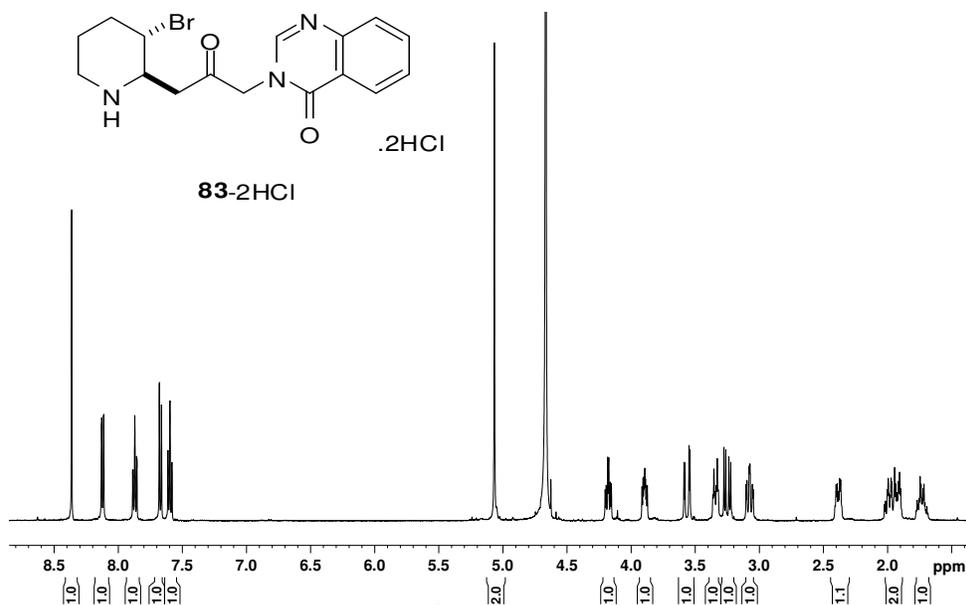


Figura 87. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) de **83-HCl**

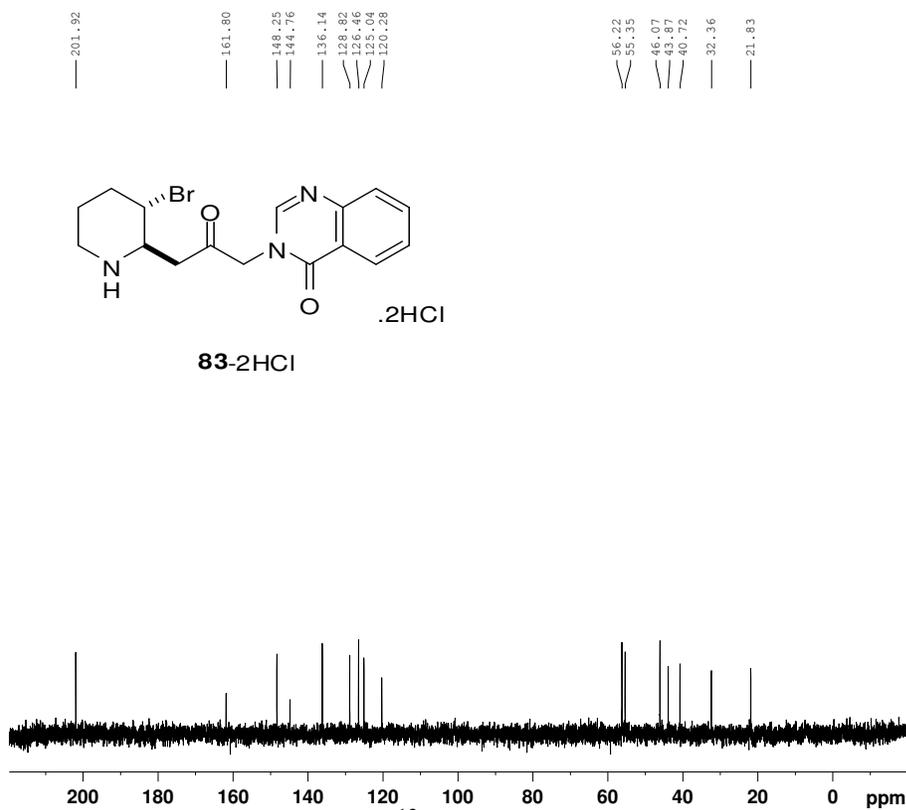
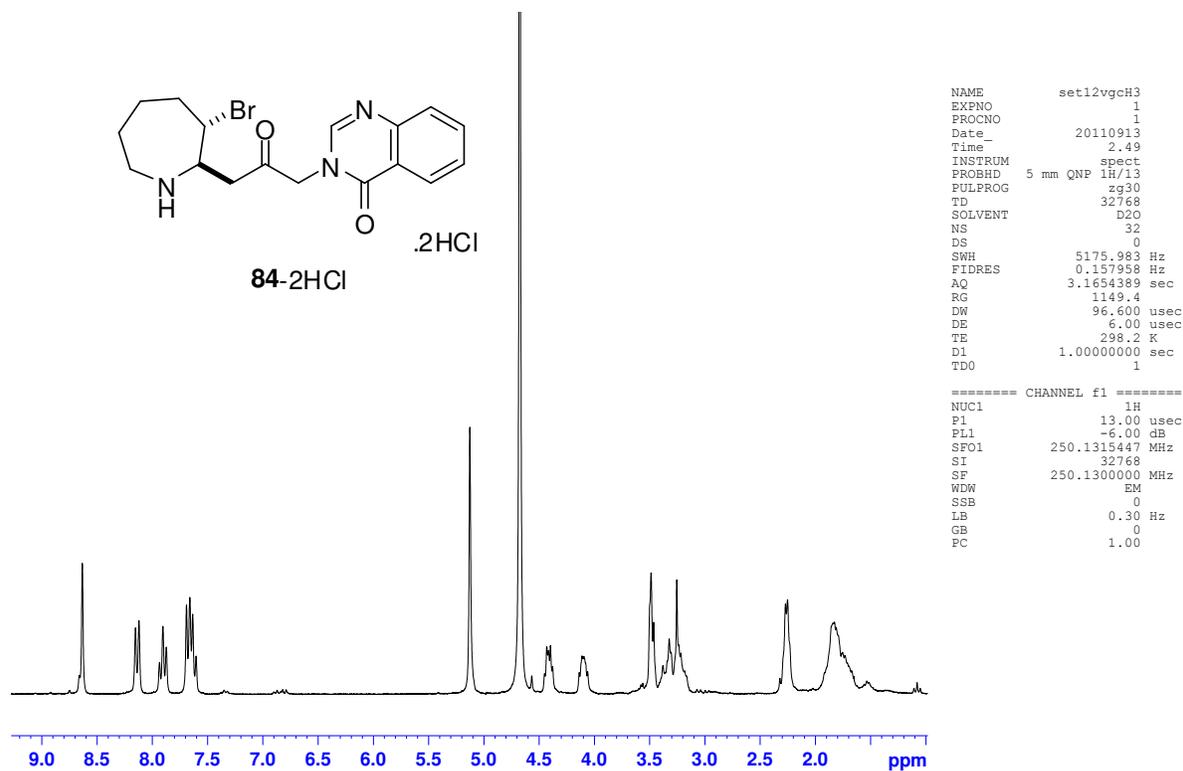
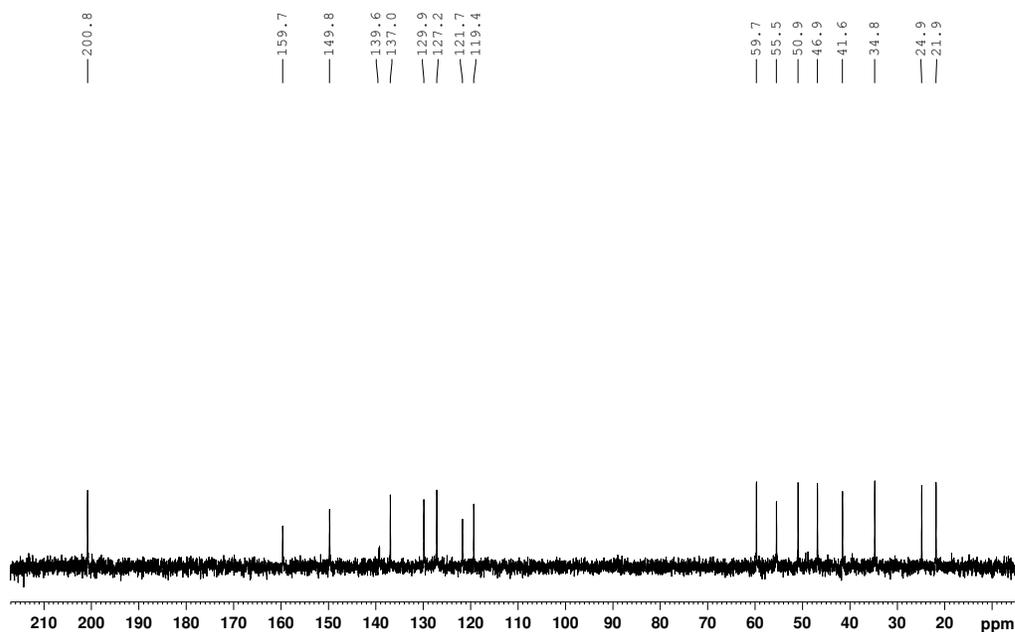


Figura 88. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) de **83-HCl**



**Figura 89.** Espectro de RMN  $^{-1}\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 250 MHz) de **84-HCl**.



**Figura 90.** Espectro de RMN  $^{-13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 62,5 MHz) de **84-HCl**.