



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

INSTITUTO DE QUÍMICA

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

**Síntese da 5-monobromocavernicolina e do
3-bromoverongiaquinol. Reações de Adição de Nucleófilos de
Carbono à Íons Oxônios Cíclicos em Sistema sem Solvente**

Dissertação de Mestrado

Autor: Luiz Antonio Fonseca de Godoy Jr.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli

30 de novembro de 2006

Campinas – SP – Brasil

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP

G548s

Godoy Junior, Luiz Antonio Fonseca de.

Síntese da 5-monobromocavernicolina e do 3-bromoverongiaquinol. Reações de adição de nucleófilos de carbono à íons oxônios cíclicos em sistemas sem solvente / Luiz Antonio Fonseca de Godoy Junior. -- Campinas, SP: [s.n], 2006.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Dissertação - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. 5-monobromocavernicolina. 2. Adição nucleofílica. 3. 3-bromoverongiaquinol. 4. Íon oxônio. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Synthesis of 5-monobromocavernicolin and 3-bromoverongiaquinol. Addition of carbon nucleophiles to cyclic oxonium ions under solvent-free conditions

Palavras-chaves em inglês: 5-monobromocavernicolin, Nucleophilic addition, 3-bromoverongiaquinol, Oxonium ion

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Ronaldo Aloise Pilli (orientador), Paulo Mitsuo Imamura (IQ-UNICAMP), Roberto Gomes de Souza Berlinck (IQSC-USP), Suplentes: Fernando Antônio Santos Coelho (IQ-UNICAMP), Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP), Suplente externo: Paulo César Muniz de Lacerda Miranda (UENF-RJ)

Data de defesa: 30/11/2006

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Ronaldo Aloise Pilli pela oportunidade de trabalho, pela confiança depositada em mim desde o início de minha iniciação científica, pela orientação e aprendizado ao longo destes anos e pela excelente convivência.

Aos profs. Fernando Coelho e Paulo Imamura pelas sugestões no exame de qualificação.

Ao prof. Fabio Gozzo pela assistência prestada.

Ao prof. João Ernesto de Carvalho (CPQBA) pelos testes biológicos.

Aos profs. Paulo Imamura, Roberto Berlinck e Carlos Roque pela presença e pelas correções de minha dissertação de mestrado.

A todos os funcionários do IQ pelos serviços prestados, em especial a Sônia, Soninha, Paula e Tiago do RMN, e ao Rinaldo e D. Gilda, os técnicos de nosso laboratório.

Ao Instituto de Química pelas excelentes condições de trabalho.

Ao CNPQ e a FAPESP pelo suporte financeiro dado ao laboratório e bolsa concedida (FAPESP). Ao FAEPEX pelo auxílio ponte concedido.

Aos amigos com quem convivi estes anos no laboratório: Leonardo Silva, Ivan, Ângelo, Ramon, Lápis, Giovanni, Mayra, Liliane, Betinho, Gustavo, Niltão, Leila, Andréa, César, Ingrid, Manoel, Roberta, Diogo, Elaine, Léo, Ilton, Cilene, Francisco, Alexandre e Vanessas.

Ao pessoal dos grupos dos profs. Fernando Coelho e Carlos Roque pela convivência no andar.

Ao pessoal da turma de graduação 00, em especial a Marcelo, Lucão, Alvino, Dedé, Salim e Jessé, amigos que fiz para toda vida.

Aos meus pais Luiz e Tereza e a minha irmã Adriana, por todo amor, carinho e apoio dispensados desde que eu vim para Campinas.

A Laura, minha namorada e companheira, que sempre me deu incentivo nos momentos em que eu achei que tudo fosse dar errado.

Curriculum Vitae

Luiz Antonio Fonseca de Godoy Junior

1. Formação Acadêmica

1.1. Mestrado em química (08/2004 a 11/2006)

Área de concentração: química orgânica.

Título da Dissertação de Mestrado: “Síntese da 5-monobromocavernicolina e do 3-bromoverongiaquinol. Reações de Adição de Nucleófilos de Carbono à Íons Oxônios Cíclicos em Sistema sem Solvente”.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

Agência financiadora: FAPESP.

Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

1.2. Bacharelado em Química e em Química Tecnológica (03/2000 a 07/2004).

Instituto de Química – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

2. Produção Científica

2.1. Iniciação Científica

Título: Reações de adição de nucleófilos à íons oxônios cíclicos em sistema micelar.

Período: setembro/2002 a dezembro/2003.

Instituição financiadora: FAPESP.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

Instituição: Universidade Estadual de Campinas.

Título: Síntese e caracterização de novos derivados ferrocenilquinolínicos de isatina.

Período: fevereiro/2002 a setembro/2002.

Orientadores: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli e Profa. Dra. Maria Ines D. Vargaz.

Instituição: Universidade Estadual de Campinas.

2.2. Publicação em Periódico Internacional

de Godoy, L. A. F.; Camilo, N. S.; Pilli, R. A. “Addition of Carbon Nucleophiles to Cyclic N-Acyliminium and Oxocarbenium Ions Under Solvent-free Conditions”, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7853.

2.3. Resumos em Congressos

“Estudos visando à síntese da 5-monobromocavernicolina. Síntese do 3-bromoverongiaquinol”. Luiz Antonio F. de Godoy Jr., Ronaldo A. Pilli. 29^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ. Águas de Lindóia - SP. Livro de Resumos (QO-028). 19 de maio a 22 de maio de 2006.

“Adição de nucleófilos a íons oxônios em sistema micelar SDS/H₂O”. Luiz Antonio F. de Godoy Jr., Ronaldo A. Pilli. 27^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química – SBQ/XXVI Congresso Latinoamericano de Química. Salvador – BA. Livro de Resumos (QO-037). 30 de maio a 2 de junho de 2004.

“Synthesis and characterization of new ferrocenylquinoline derivates from isatin”. José C. Torres, Luiz Antonio F. de Godoy Jr., Ronaldo A. Pilli, Maria D. Vargas, Flavio A. Violante, Simon J. Garden, Angelo C. Pinto. XI Brazilian Meeting On Inorganic Chemistry e Joint Brazilian/Italian Inorganic Chemistry Meeting. Ouro Preto – MG. Livro de Resumos (OC-006). 1 de setembro a 4 de setembro de 2002.

3. Atividades Didáticas

Fev/04 a Jul/04 Programa de Auxiliar Didático (PAD) – UNICAMP, disciplinas:
QG-100 – *Química* (Eng. Mecânica) – Carga horária: 4 horas/semana.
QG-102 – *Química Experimental I* (Eng. Civil) – Carga horária : 4 horas/semana.

4. Premiação Acadêmica

Prêmio Lavoisier de melhor aluno entre os formados do Instituto de Química - UNICAMP - em 21/08/2004 nas modalidades: Bacharelado em Química e Bacharelado em Química Tecnológica.

Resumo

A dissertação foi dividida em duas partes, a primeira trata da síntese de produtos naturais isolados de esponjas marinhas e a segunda parte trata de reações de adição de nucleófilos à íons oxônios cíclicos na ausência de solvente.

A 5-monobromocavernicolina, isolada pela primeira vez em 1984 da esponja marinha *Aplysina cavernicola* por Pietra e colaboradores, foi recentemente isolada por Berlinck e colaboradores a partir da esponja *Aplysina fulva*, este foi o primeiro composto em forma quase racêmica (6% ee) isolado de um organismo marinho. O composto 3-bromoverongiaquinol também foi isolado a partir da esponja marinha *Aplysina cavernicola*, estudos biológicos mostraram que ambos os compostos apresentam atividade bactericida. Na síntese da 5-monobromocavernicolina realizou-se a reação de adição do tipo 1,2 do enolato de lítio de BSA à 1,4-benzoquinona obtendo-se o produto em 56%. Em seguida, realizou-se uma reação de bromação na presença de bromo molecular, a purificação desta reação em coluna cromatográfica de sílica gel promoveu a eliminação de HBr fornecendo assim o produto 3-bromoverongiaquinol em 50% de rendimento global a partir da 1,4-benzoquinona, rendimento superior aos já relatados na literatura (2,5 e 6,3%). O bruto da reação de bromação foi ciclizado em meio básico resultando na 5-monobromocavernicolina.

Anéis tetraidropirânicos e tetraidrofurânicos com substituintes na posição 2 do anel estão presentes em muitos produtos naturais biologicamente ativos. Realizou-se as reações de adição de nucleófilos de carbono à íons oxônios cíclicos na presença de 20 mol% de tricloreto de índio em sistemas sem solvente, o que é ambientalmente favorável. Observou-se que quanto maior o valor de p_a do nucleófilo melhores são os rendimentos e mais rápidas são as reações.

Abstract

This dissertation is divided in two parts. The first part presents the synthesis of natural products isolated from marine sponges. The second part presents investigations on the addition of carbon nucleophiles to cyclic *N*-acyliminium and oxonium ions under solvent-free conditions.

The natural product 5-monobromocavernicolin was isolated for the first time from the marine sponge *Aplysina cavernicola* by Pietra and collaborators in 1984. The same compound was recently isolated by Berlinck and collaborators from the sponge *Aplysina fulva*. 5-monobromocavernicolin was the first compound isolated from a marine organism in a quasi-racemic form (6% *ee*). The compound 3-bromoverongiaquinol was also isolated from the marine sponge *Aplysina cavernicola* and biological studies showed that both compounds presents bactericidal activity. In the present investigation, the synthesis of 5-monobromocavernicolin was carried out by 1,2 addition of the BSA lithium enolate to 1,4-benzoquinone, to give the product in 56% yield. A bromation reaction was carried out with bromine and the purification of the corresponding product by silica gel column chromatography promoted elimination of HBr, providing 3-bromoverongiaquinol in 50% of global yield from 1,4-benzoquinone. It's worth to mention that this yield is superior compared to those already reported in the literature (2,5 e 6,3%). The crude product of the bromation reaction was then cyclized in alkaline medium resulting in the formation of 5-monobromocavernicolin.

The second part of this dissertation describes the preparation of tetrahydrofurans and tetrahydropyrans with substituents adjacent to the ring oxygen atom. Related compounds are frequently found in several biologically active natural products. The addition reaction of carbon nucleophiles to oxonium ions were investigated in the presence of InCl_3 (20 mol%) and under solvent free conditions, an environmentally friendly procedure. It was observed that nucleophiles with higher p_a values promote faster addition reaction in higher yields.

Abreviações e Símbolos

Boc: *tert*-butoxicarbonil

^tBuO⁻K⁺: *tert*-butóxido de potássio

n-BuLi: n-butil lítio

CCD: cromatografia em camada delgada

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno

DIBAL-H: hidreto de di-*i*-butilalumínio

DIPA: diisopropilamina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMPU: *N, N'*-dimetilpropilenourea

DMSO: dimetilsulfóxido

EMAR: espectrometria de massas de alta resolução

ee: excesso enantiomérico

eV: elétron-volt

HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia

IV: infravermelho

J: constante de acoplamento

HMPA: hexametilfosforamida

Hz: Hertz

LDA: diisopropilamideto de lítio

LUMO: orbital molecular desocupado de menor energia

m/z: relação massa por carga

NaHMDS - hexametildisililamideto de sódio

NBS: *N*-bromosuccinimida

NIS: *N*-iodosuccinimida

nOe: efeito nuclear de Overhouser

ppm: partes por milhão

r.d.: razão diastereoisomérica

r_f: índice de retenção

RMN: ressonância magnética nuclear

THF: tetraidrofurano

TMS: trimetilsilil

Ts: *p*-toluenosulfonil

δ : deslocamento químico

Índice

Capítulo 1

1. Introdução	1
1.1. Considerações Gerais	1
1.2. As Esponjas	3
1.3. A Química de Produtos Naturais Marinhos no Brasil	7
1.4. Síntese de Produtos Naturais Marinhos no Brasil	10
2. Objetivos	17
3. Resultados e Discussão	19
3.1. Primeira Proposta de Síntese	19
3.1.1. Reação de Adição do Enolato de Lítio de BSA (45) à 1,4-benzoquinona (44)	21
3.1.2. Tentativa de Adição de Michael Intramolecular	26
3.1.3. Tentativa de Reação de Halolactamização	26
3.1.4. Reação de Adição do Enolato de BSA (45) à 1,4-benzoquinona (44) Seguida de Ciclização <i>one pot</i>	28
3.1.5. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com Br ₂ /Et ₃ N em CH ₂ Cl ₂	31
3.1.6. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)- 58 com Br ₂ /Et ₃ N em CH ₂ Cl ₂	33
3.1.7. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com Br ₂ /Et ₃ N em CH ₃ CN	34
3.1.8. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)- 58 com Br ₂ /Et ₃ N em CH ₃ CN	35
3.1.9. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com NBS (56)	36
3.1.10. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)- 58 com NBS (56)/Amberlyst-15	37
3.1.11. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com Tribrometo de Piridínio (62)	40

3.1.12. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com NBS (56)/Br ₂	41
3.1.13. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)-58 com NBS (56)/Br ₂	43
3.1.14. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com oxone/HBr e Et ₃ N	43
3.1.15. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)-58 com oxone/HBr e Et ₃ N	45
3.1.16. Redução da Carbonila Cetônica de 58 com NaBH ₄ /CeCl ₃ .7H ₂ O	46
3.1.17. Tentativas de Bromação do Álcool 63	50
3.1.18. Tentativa de Epoxidação da Lactama 58	52
3.2. Segunda Proposta de Síntese	54
3.2.1. Preparação da 5,6-dibromo-2-cicloexene-1,4-dione (65)	54
3.2.2. Tentativa de Adição do Enolato de Lítio de BSA (45) ao Composto Dibromado 65 e Ciclização de Michael <i>one-pot</i>	57
3.2.3. Tentativa de Adição do Enolato de Lítio de BSA (45) ao Composto Dibromado 65	58
3.3. Terceira Proposta de Síntese	59
3.3.1. Síntese do (+/-)-3-bromoverongiaquinol (31)	60
3.3.2. Reação de Michael Intramolecular Sob o Composto Dibromado 68	63
3.3.2.1. Reação com ^t BuO ⁻ K ⁺	64
3.3.2.2. Reação com LDA	67
3.3.2.3. Reação com NaHMDS	72
3.3.2.4. Reação com DBU	73
3.3.2.5. Reação em Acetonitrila com Aquecimento	76
3.3.2.6. Reação com pTsOH.H ₂ O	76
3.3.2.7. Reação de Michael Intramolecular sob 31 na Presença de DBU	78

3.4. Comparação dos Valores de pK_a de $t\text{BuO}^-\text{K}^+$, LDA, NaHMDS e DBU	79
3.5. Síntese do 3,5-dibromoverongiaquinol (30)	80
3.6. Estudos de Atividade Antiproliferativa	82
4. Conclusões	89
Capítulo 2	
1. Introdução	91
1.1. Produtos Naturais	91
1.2. Substituição Nucleofílica na Posição Anomérica de Anéis Tetraidrofurânicos e Tetraidropirânicos	94
1.3. Estudos Sobre a Participação do Íon Oxônio no Mecanismo da Reação	99
1.4. Modelo de Aproximação de Nucleófilos ao Íon Oxônio de Cinco Membros	101
1.5. Modelo de Aproximação de Nucleófilos ao Íon Oxônio de Seis Membros	102
1.6. Química Verde	103
1.7. Reações de Adição de Nucleófilos a Íons <i>N</i> -acilimínios Realizadas na Ausência de Solvente	106
2. Objetivos	109
3. Resultados e Discussões	111
3.1. Preparação dos Precursores do Íon Oxônio	111
3.1.1. Preparação do 2-hidroxitetraidrofurano (125)	111
3.1.2. Preparação do 2-hidroxitetraidropirano (127)	113
3.1.3. Preparação do 2-tosil-tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (128)	114
3.2. Reações de Adição Nucleofílica de Compostos 1,3-dicarbonílicos ao Íon Oxônio de Seis Membros	115
3.3. Reação de Adição de Silil Enol Éteres ao Íon Oxônio de Seis Membros	120

3.4. Reação de Adição Nucleofílica ao Íon Oxônio de Cinco Membros	122
3.5. Estudos de Competição	125
3.5.1. Reação de Competição entre 2-hidroxitetraidrofurano (125) e 2-hidroxitetraidropirano (127)	125
3.5.2. Reação de Competição entre Íon Oxônio e Íon <i>N</i> -acilimínio	126
4. Conclusões	129
5. Parte Experimental	131
6. Espectros	165

Capítulo 1

1. Introdução

1.1. Considerações Gerais

A reconstrução dos danos causados pela Segunda Guerra Mundial estava praticamente terminada ao final dos anos 50 e início dos anos 60. A maioria dos países havia recuperado seu bem-estar social e com isso ficaram mais otimistas a cerca de seu futuro, embora existisse ainda um certo medo em relação às armas nucleares. A população mundial cresceu rapidamente e alguns problemas nas áreas de educação, emprego e saúde também cresceram. Com isso, novos desafios surgiram para a indústria farmacêutica, por exemplo como combater as novas linhagens de microrganismos resistentes e como fornecer novas drogas eficientes contras as novas doenças que surgiam¹.

Novas fontes de produtos naturais bioativos começaram a ser pesquisadas. Um campo que mostrou-se bastante promissor nesta busca foram os oceanos. Os trabalhos em que Bergmann relata o isolamento de esteróides² e nucleosídeos³ de esponjas no final da década de 40 e início da década de 50 são considerados o ponto de partida na química de produtos naturais marinhos, mas foi somente durante a década de 60 que a pesquisa sobre esse tema consolidou-se, principalmente devido aos avanços nas técnicas de isolamento, na instrumentação analítica e a disponibilidade de equipamentos de mergulho adequados para coleta dos organismos marinhos⁴.

A pesquisa química na área marinha no final da década de 60 foi conduzida ao acaso e como resultado poucas informações farmacológicas foram obtidas.

¹ Kelecom, A. *An. Acad. Bras. Cienc.* **1999**, *71*, 249.

² Bergmann, W. *J. Mar. Res.* **1949**, *8*, 137-141.

³ (a) Bergmann, W.; Burke, D.C. *J. Org. Chem.* **1955**, *20*, 1501-1507. (b) Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2809-2810. (c) Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981-987.

⁴ Berlinck, R. G. S. *et al.*, *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 510.

Nos anos 70 observou-se uma grande organização na pesquisa por novos compostos marinhos bioativos, o que permitiu uma extraordinária expansão desta área de pesquisa⁵.

O primeiro produto natural marinho a ser comercializado foi a púrpura tíria. Ele foi o primeiro metabólito marinho cuja estrutura (1) foi corretamente determinada e sua produção ilustra um dos usos mais antigos de reações fotoquímicas na fabricação de produtos químicos em larga escala⁶.

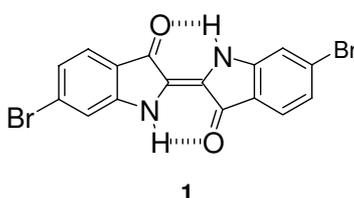


Figura 1: Estrutura da púrpura tíria (1)

Entre os anos de 1969 e 1999 aproximadamente 300 patentes de produtos naturais marinhos bioativos foram depositadas. Depois de um começo “pobre” o número de compostos naturais marinhos isolados cresceu exponencialmente e atualmente já superou a marca de 10.000, com centenas de compostos sendo descobertos todos os anos⁷. Através dos esforços combinados de químicos de produtos naturais marinhos e farmacologistas um grande número de compostos promissores têm sido identificados e alguns já encontram-se em estágios clínicos avançados⁸. A maioria apresentou alguma atividade farmacológica, principalmente, antibiótica, fungicida e antiviral. Nos últimos anos a pesquisa nesta área tem se direcionado para novos alvos, dentre os quais, AIDS, inflamação, mal de Alzheimer e algumas doenças tropicais⁵.

⁵ Kelecom, A. *An. Acad. Bras. Cienc.* **2002**, 74, 151.

⁶ Kelecom, A. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 101.

⁷ a) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 1. b) Faulkner, D. J.; Newman D. J.; Cragg, G. M. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 50.

⁸ Proksch, P.; Edrada, R. A., Ebel R. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, 59, 125.

1.2. As Esponjas

Os seres invertebrados constituem a principal fonte de produtos naturais bioativos provenientes dos oceanos. Nos últimos 20 anos, as esponjas foram o principal alvo da pesquisa de produtos naturais marinhos, devido ao grande número de metabólitos bioativos que são isolados do filo Porífera¹. As esponjas utilizam essa grande variedade de compostos principalmente para defesa contra predadores ou para competição territorial interespecies. Dentre os compostos isolados tem-se nucleosídeos não usuais, terpenos, esteróides, peptídeos cíclicos, alcalóides, ácidos graxos, peróxidos e derivados de aminoácidos (figura 2)^{9,10}.

⁹ Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. *Mar. Biotechnol.* **2005**, 7, 142.

¹⁰ Thoms, C.; Horn, M.; Wagner, M.; Hentschel, U.; Proksch, P. *Mar. Biol.* **2003**, 142, 685.

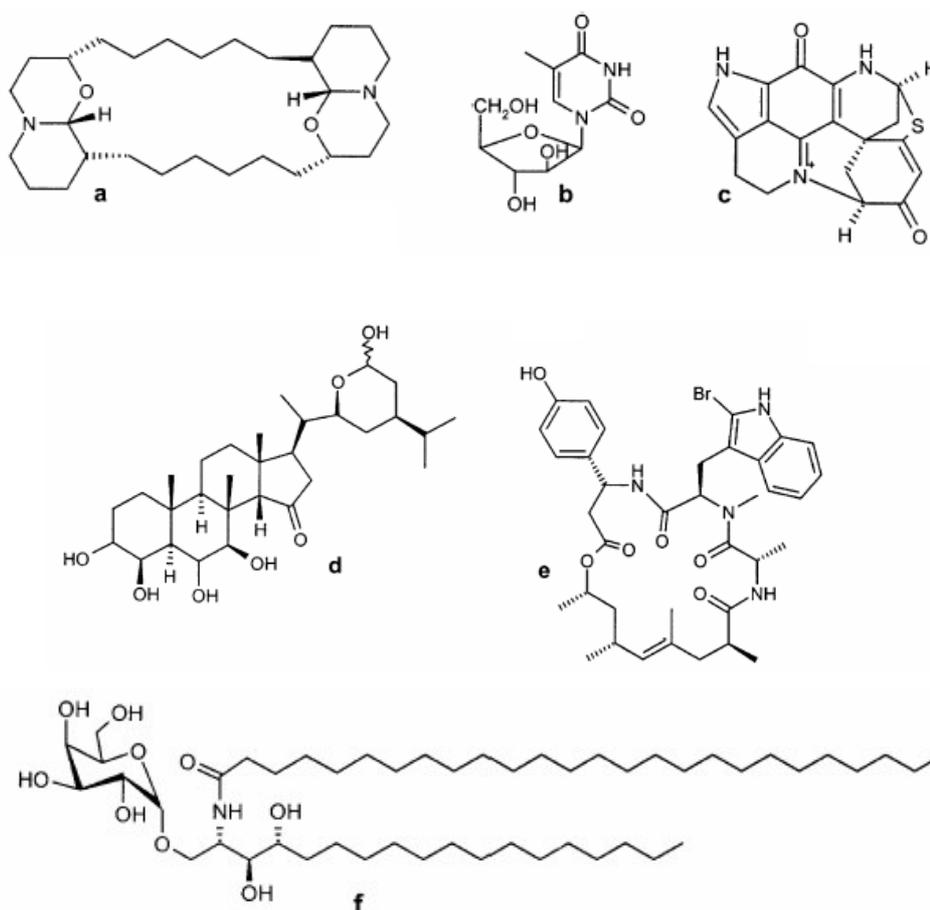


Figura 2: Exemplo da diversidade química de moléculas derivadas de esponjas. **a:** Xestospongina C (*Xestospongia sp.*/macrocíclico bis-oxaquinolizídínico). **b:** Espongotimidina (*Cryptotethia crypta*/nucleosídeo não usual). **c:** Discorhabdina D (*Latrunculia brevis*/alcalóide). **d:** Contignaterol (*Petrosia contignata*/esteróide oxigenado). **e:** Jaspamida (*Hemiastrella minor*/macrociclo lactama/lactona). **f:** agelasina (*Agelas mauritanus*/ -galactosylceramida).

As esponjas são organismos muito antigos, com origem há 700 – 800 milhões de anos. Suas características morfológicas, tais como a relativa simplicidade estrutural e o baixo grau de diferenciação dos tecidos, em conjunto com o registro fóssil, colocam-nas como os animais pluricelulares mais primitivos existentes. São animais facilmente encontrados em quase todos os ambientes aquáticos, desde rios até as fossas abissais, em regiões tropicais e polares. As mais de 15000 espécies descritas possuem uma extrema variedade de

dimensões, cores, formas e hábitos e sua construção aparentemente simples e primitiva não revela totalmente a imensa complexidade destes organismos¹¹.

Conhecidas e utilizadas desde a antiguidade pelos povos primitivos, as esponjas foram incluídas já no primeiro tratado sobre classificação de organismos, escrito em 350 a.C. na Grécia clássica por Aristóteles. Consideradas inicialmente como plantas, sua natureza animal só foi reconhecida no final do século XVIII, quando foram observadas as correntes de água no seu corpo. No entanto, os grandes naturalistas da época (Lamarck, Lineu, Cuvier) classificavam as esponjas como Zoophyta (animais-plantas) ou Pólipos (considerando-as como próximas dos cnidários). Foi o naturalista inglês R. E. Grant, um dos mentores de Charles Darwin, quem primeiro compreendeu a anatomia e fisiologia das esponjas e criou o nome Porífera. A elevação de Porífera ao nível de Filo, sugerida por Huxley em 1875 e por Sollas em 1884, só foi aceita no início do século XX. Ainda assim, os debates a respeito de sua posição em relação aos protozoários e metazoários permaneceram até recentemente¹².

O alimento das esponjas é representado por organismos microscópicos do zoo e do fitoplâncton, além de partículas orgânicas que se encontram na água. Os nutrientes que entram com a água são filtrados pelos colarinhos dos coanócitos e posteriormente digeridos nos vacúolos. Destas células, passam para os amebócitos, tendo sofrido ou não digestão, que os distribuirão para as outras células do animal. A inexistência de um sistema respiratório faz com que o oxigênio dissolvido na água seja aproveitado pelas células por um sistema de difusão através das membranas celulares. Os resíduos metabólicos e o gás carbônico são eliminados das células diretamente na cavidade central (átrio), chegando ao exterior pelo ósculo (figura 3)¹².

¹¹ a) Muller, W. E. G.; Brümmer, F.; Batel, R.; Müller, I. M.; Schröder, H. C. *Naturwissenschaften* **2003**, *90*, 103. b) Belarbi, E. H.; Gómez, A. C.; Chisti, Y.; Camacho, F. G.; Grima, E. M. *Biotechnol. Adv.* **2003**, *21*, 585.

¹² <http://www.biologianarede.bio.br/zoologia/porIferos.htm> acessado em 06/2006.

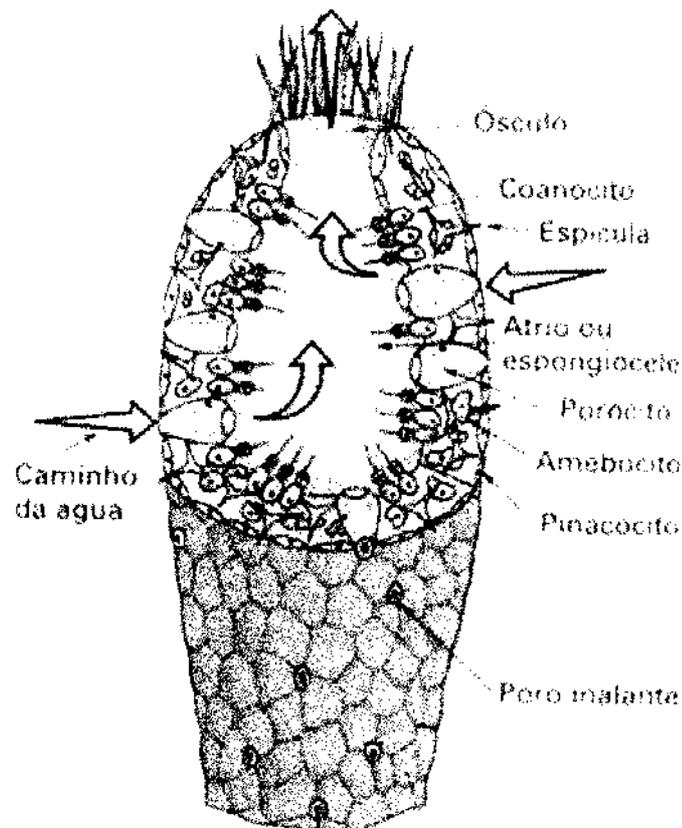


Figura 3: Esquema representativo de uma esponja.

A relação entre as esponjas e a medicina vem desde a época do império alexandrino. Os médicos alexandrinos utilizavam esponjas saturadas com iodo para estimular a coagulação sanguínea ou com extratos bioativos de plantas para anestésiar pacientes. Durante o século XVIII e parte do século XIX médicos russos, ucranianos e polacos utilizaram uma esponja de água doce que denominaram de Badiaga. O pó seco desta esponja era utilizado como analgésico. Em 1937, Oficjalski descobriu que a Badiaga não era uma esponja, sendo na realidade uma mistura de esponjas de água doce cuja composição dependia da região. Atualmente, um xarope composto pela esponja *Spongia officinallis* é

utilizado no mundo ocidental para o tratamento homeopático de tosse seca e tosse asmática¹³.

1.3. A Química de Produtos Naturais Marinhos no Brasil

Embora o Brasil possua a segunda maior extensão litorânea, o desenvolvimento da química de organismos marinhos foi, durante muitos anos, explorada de forma tímida, pois o foco principal dos químicos brasileiros de produtos naturais estava direcionado para plantas medicinais¹⁴. O primeiro trabalho na química de organismos marinhos da costa brasileira foi realizado em 1963 pelo professor Bernard Tursch que, trabalhando no Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPPN-UFRJ), isolou colesterol do ouriço do mar *Echinometra lucunter*¹⁵. Posteriormente, os estudos tiveram continuidade com o prof. Alphonse Kelecom, inicialmente na indústria farmacêutica SARSA, depois na Universidade Federal do Rio de Janeiro e finalmente na Universidade Federal Fluminense, onde estudou um grande número de invertebrados e algas marinhas e apoiou o surgimento dos dois principais grupos de pesquisas hoje em atividade na área de produtos naturais marinhos no Brasil (profa. Rosângela Epifânio, UFF, e prof. Roberto G. S. Berlinck, USP-S. Carlos)⁴.

O grupo de pesquisas da profa. Rosângela Epifânio iniciou suas atividades no início da década de 90 e seu principal foco de pesquisa é o estudo da ecologia química dos seres invertebrados marinhos. Em 1998, relatou o isolamento da punicina (**2**), um novo 17-hidroxiesteróide, isolado a partir do coral *Lophogorgia punicea*, cuja estrutura foi determinada por análise de dados espectroscópicos¹⁶.

¹³ Sipkema, D.; Franssen, M. C. R.; Osinga, R.; Tramper, J.; Wijffels, R. H. *Mar. Biotechnol.* **2005**, *7*, 142.

¹⁴ Pinto, A. C., Silva, D. H. S., Bolzani, V. S., Lopes, N. P., Epifanio, R. A., *Quim. Nova* **2002**, *25* (Supl. 1), 45.

¹⁵ Tursch, B.; Barreto, H.; Sharapin, N. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1963**, *72*, 807.

¹⁶ Epifanio, R. A.; Maia, L. F.; Pinto, A. C.; Fenical, W. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 187.

Em seguida, o mesmo grupo relatou o isolamento de dois sesquiterpenos **3** e **4** isolados a partir do coral *Heterogorgia uatumani*, ambos os compostos apresentam uma atividade de defesa contra peixes carnívoros¹⁷. Recentemente, relataram o isolamento a partir da esponja marinha *Plakortis angulospiculatus* dos policetídeos **5**, **6** e **7** que apresentaram atividade bactericida¹⁸.

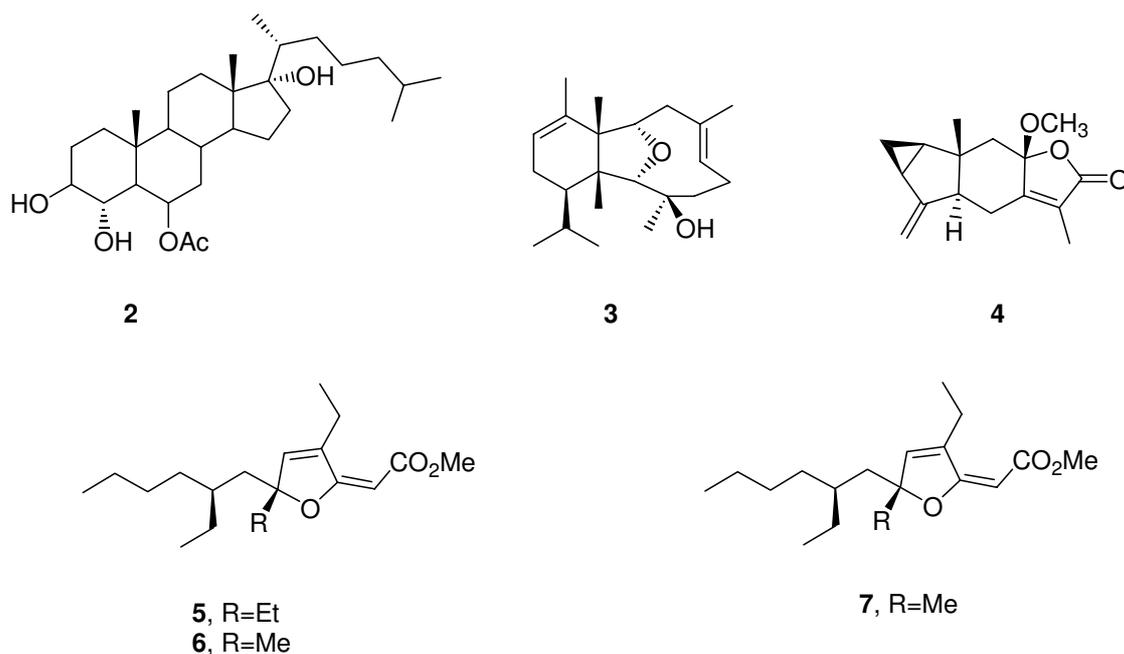


Figura 4: Compostos isolados pelo grupo da professora Rosângela Epifânio.

O grupo de pesquisa do professor Dr. Roberto Berlinck iniciou suas atividades em 1996 na USP – São Carlos, quando conduziu a investigação de extratos de esponjas marinhas através de vários bioensaios. O extrato solúvel em metanol da esponja marinha *Amphimedon viridis*, composto por uma mistura das halitoxinas **8**, **9**, **10** e **11** contaminadas com as anfítoxinas **12** e **13**, apresentou potente atividade citotóxica e hemolítica¹⁹. As halitoxinas foram isoladas pela

¹⁷ Epifanio, R. A.; Maia L. F.; Eve, T.; Fenical, W. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1322.

¹⁸ Epifanio, R. A.; Pinheiro, L. S.; Alves, N. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 1367.

¹⁹ Berlinck, R. G. S.; Ogawa, C. A.; Almeida, A. M. P.; Sanchez, M. A. A.; Malpezzi, E. L. A.; Costa, L. V.; Hajdu, E.; Freitas, J. C. *Comp. Biochem. Physiol.* **1996**, *115C*, 155.

primeira vez em 1969 da esponja marinha *Amphimedon compressa*²⁰. Recentemente, o grupo do professor Berlinck relatou o isolamento de tambjamina D (**14**) a partir do molusco *Tambja eliora*, este composto apresentou atividade citotóxica contra células tumorais humanas leucêmicas CEM (IC₅₀ 12,2 µg/mL) e HL60 (IC₅₀ 13,2 µg/mL), de mama MCF-7 (IC₅₀ 13,2 µg/mL), de cólon HCT-8 (IC₅₀ 10,1 µg/mL) e de melanoma murino B16 (IC₅₀ 6,7 µg/mL). No trabalho de isolamento original²¹ não foi observado esta atividade citotóxica, mas somente atividade antibacteriana contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio anguillarum* e antifúngica contra *Cândida albicans*. Estudos espectroscópicos mostraram que a tambjamina D não apresenta uma conformação preferencial em solução de DMSO-d₆ estando assim em equilíbrio entre as conformações **14a** e **14b**²².

²⁰ Baslow, M. H.; Turlapaty, P. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **1969**, *12*, 6.

²¹ Carté, B.; Faulkner, D. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2314.

²² Granato, A. C.; de Oliveira, J. H. H. L.; Selegim, M. H. R.; Berlinck, R. G. S.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; da Rocha, R. M.; Hadju, E.; Peixinho, S.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Cavalcanti, B. C. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 192.

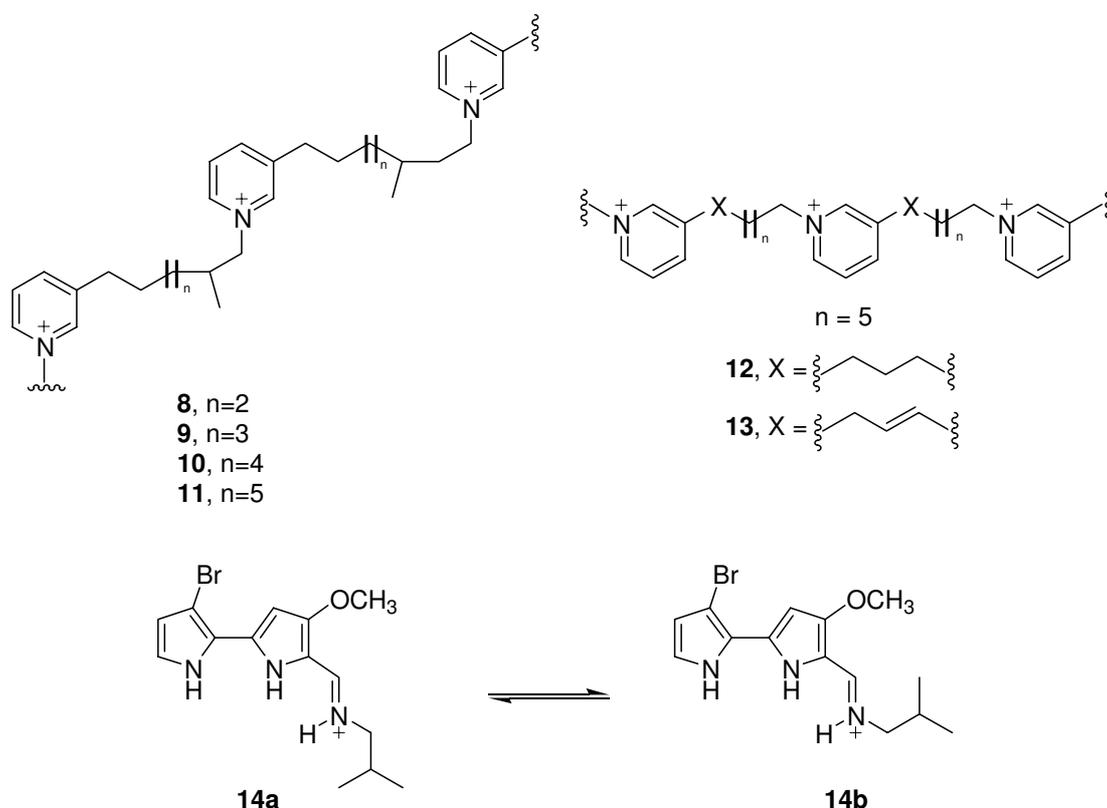


Figura 5: Compostos isolados pelo grupo do professor Roberto Berlinck.

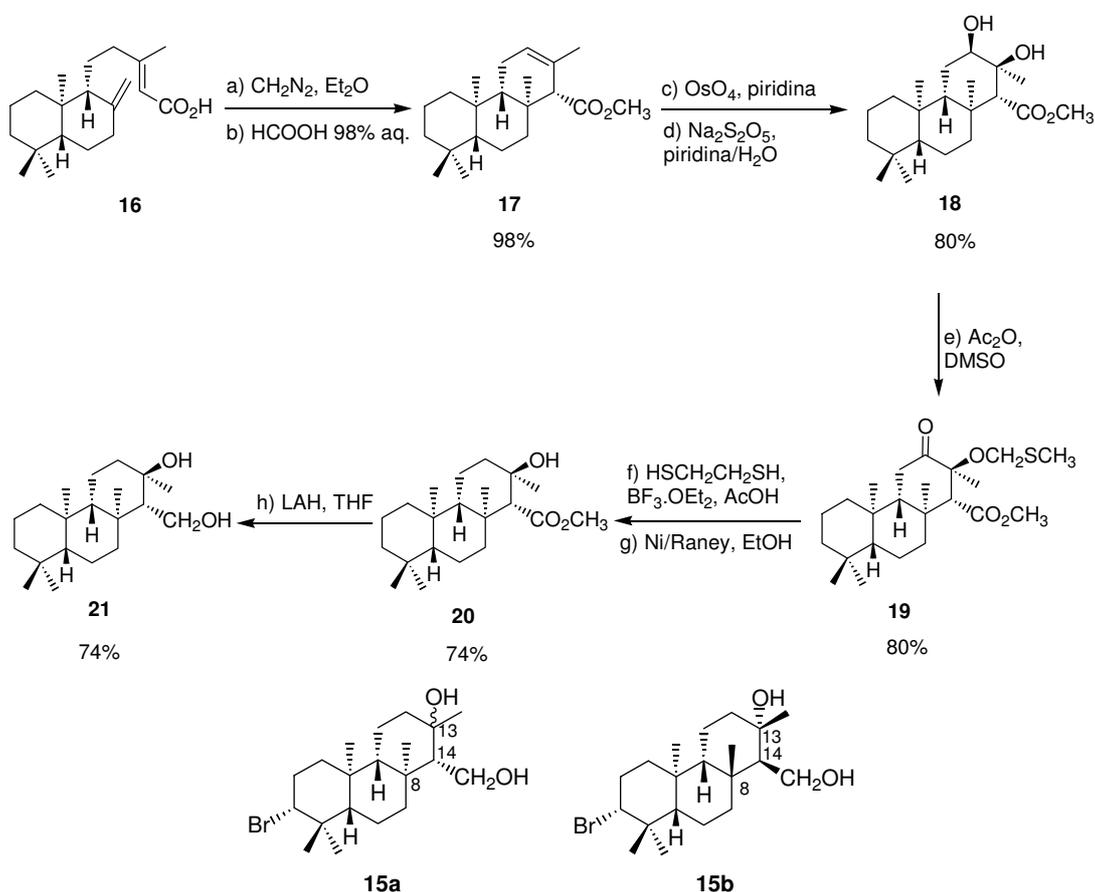
1.4. Síntese de Produtos Naturais Marinhos no Brasil

A primeira contribuição na área de síntese de produtos naturais marinhos no Brasil ocorreu somente no início da década de 80 quando os profs. Edmundo A. Rúveda e Paulo Imamura, trabalhando no Instituto de Química, Unicamp, sintetizaram diterpenos presentes em esponjas marinhas²³.

O primeiro alvo foi a isoaplisina-20 (**15a**), um diterpeno tricíclico isolado a partir do molusco *Aplysia kurodai*, coletado no Japão, que a partir dos dados espectrocópicos não foi possível determinar a configuração do carbono C-13. Para

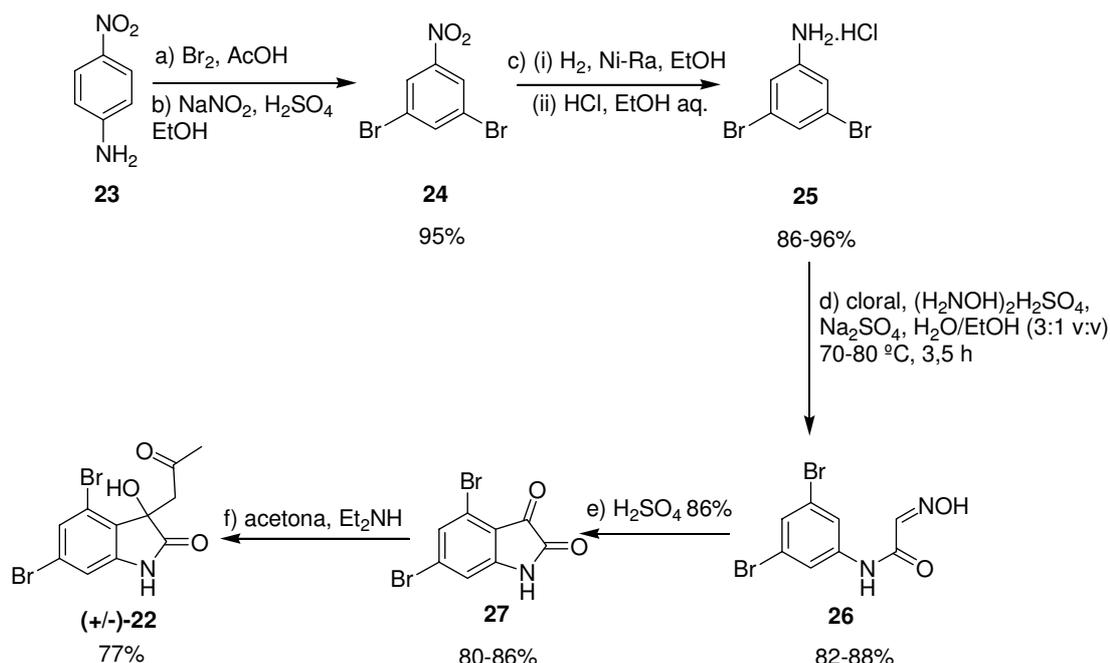
²³ a) Imamura, P. M., Rúveda, E. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 510; b) Imamura, P. M., Sierra, M. G., Rúveda, E. A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 734; c) Miranda, D. S. de, Brendolan, G., Imamura, P. M., Sierra, M. G., Marsaioli, A. J., Rúveda, E. A., *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4851.

esta síntese os autores partiram de ácido copálico (**16**), que foi esterificado e ciclizado na presença de catálise ácida formando o isocopolato metílico **17**. Oxidação da dupla ligação trissubstituída de **17** com OsO₄ forneceu o -glicol **18** em orientação . A hidroxila presente em C-12 foi eliminada através da oxidação de **18** para a cetona **19**, seguida da formação do tiocetal e hidrogenólise na presença de níquel de Raney obtendo-se **20**, que foi reduzido na presença de hidreto de lítio e alumínio fornecendo a debromoisoaplisina-20 (**21**) em 49 % de rendimento global. Este trabalho determinou a estereoquímica relativa entre C-8, C-13 e C-14. Entretanto, alguns anos depois a estrutura da isoaplisina-20 foi revisada mudando de **15a** para **15b**^{6,23}.



Esquema 1: Primeira síntese de um produto natural marinho realizada no Brasil.

Em 1997, Simon Garden e colaboradores relataram a síntese da convolutamida A (**22**), que representa o primeiro alcalóide dibromoidroxindólico isolado a partir do briozoário *Amathia convoluta*²⁴. A síntese partiu do reagente comercial *p*-nitroanilina (**23**), que foi submetido a reação de bromação seguida de desaminação redutiva fornecendo o 3,5-dibromonitrobenzeno (**24**), em seguida **24** foi hidrogenado na presença de níquel de Raney para 3,5-dibromoanilina (**25**). A etapa chave da síntese foi uma reação de Sandmeyer modificada que forneceu a isonitrosoacetanilida **26** em excelentes rendimentos. Ciclização catalisada por ácido de **26** para **27** e uma reação de adição aldólica de acetona resultou na obtenção de (±)-convolutamida A (**22**) em 52% de rendimento global²⁵. A (±)-convolutamida A (**22**) apresentou uma potente atividade contra células leucêmicas humanas HL-60 (12,5 – 25,0 µm/mL)²⁴.

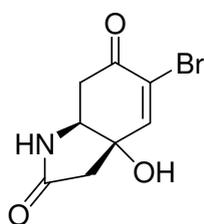


Esquema 2: Síntese racêmica da (±)-convolutamida A (**22**).

²⁴ a) Kamano, Y.; Zhang, H.; Ichiara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2783. b) Kamano, Y.; Zhang, H.; Ichiara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Itokawa, H.; Pettit, G. R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 5523.

²⁵ Garden, S. J.; Torres, J. C.; Ferreira, A. A.; Silva, R. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1501.

Recentemente, o grupo de pesquisa do professor Roberto G. S. Berlinck reinvestigou a composição química de esponjas marinhas da ordem Verongida, muito abundantes no litoral brasileiro e que são uma fonte muito rica de alcalóides bromados, derivados biogeneticamente da tirosina⁴. Embora o primeiro composto desta classe estrutural tenha sido isolado há mais de 40 anos²⁶, as esponjas Verongida continuam fornecendo novos alcalóides derivados de bromotirosina, que se constituem em marcadores quimiotaxonômicos valiosos, além de poderem apresentar potente atividade biológica. Um dos compostos isolado nesta reinvestigação foi a 5-monobromocavernicolina (**28**), isolada a partir da esponja *Aplysina fulva*²⁷.



(+/-)-**28**

Figura 6: Estrutura da (+/-)-5-monobromocavernicolina (**28**).

A 5-monobromocavernicolina (**28**) foi isolada pela primeira vez pelo grupo de pesquisa do prof. Pietra, na Itália, a partir da esponja marinha *Aplysina cavernicola* coletada em águas mediterrâneas e apresentou atividade antibacteriana inibindo o crescimento de *Sarcina lutea*, *Bacillus subtilis*, *Alcaligenes faecalis* e *Proteus vulgaris*²⁸. A esponja *Aplysina cavernicola* pertence à ordem de esponjas Verongida, que apresentam um grande interesse biológico e

²⁶ (a) Sharma, G. M.; Burkholder, P. R. *J. Antibiotics* **1967**, *20*, 200-203. (b) Sharma, G. M.; Burkholder, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4147-4150.

²⁷ Berlinck, R. G., comunicação pessoal.

²⁸ Guerriero, A.; D'Ambrosio, M.; Traldi, P.; Pietra, F. *Naturwissenschaften* **1984**, *71*, 425.

químico²⁹. Ácidos graxos não usuais³⁰, esteróides³¹, carotenóides³² e aminoácidos³³ já foram isolados de membros desta ordem. Na figura 7, tem-se alguns exemplos de metabólitos secundários que apresentam atividade bactericida isolados de *Aplysina cavernicola*, coletada em águas mediterrâneas³⁴.

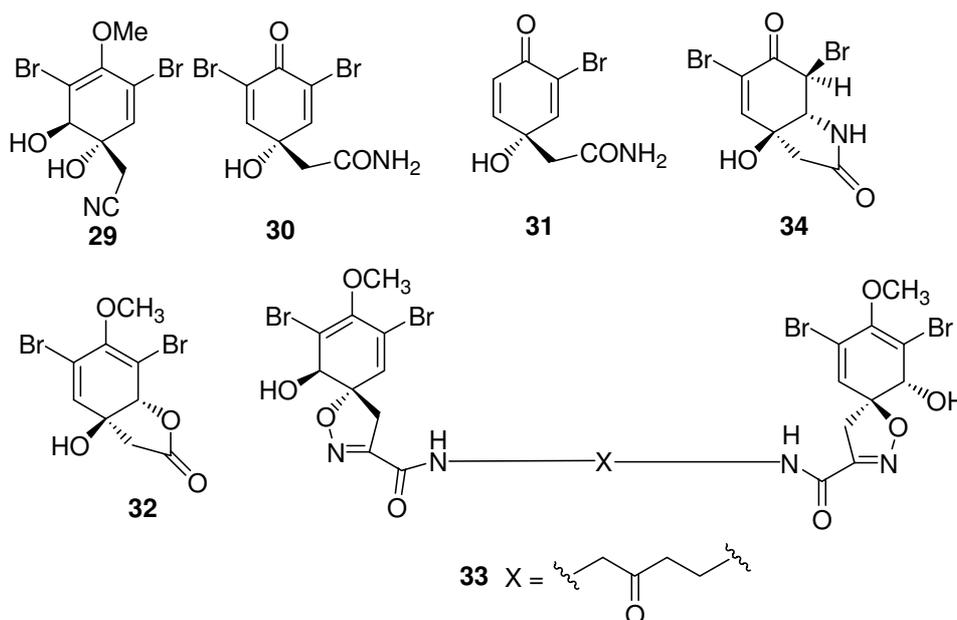


Figura 7: Metabólitos secundários isolados de *Aplysina carvenicola*.

A esponja *Aplysina fulva* também pertence à ordem de esponjas Verongida. Assim como a esponja *Aplysina cavernicola*, a esponja *Aplysina fulva* coletada nas ilhas Bahamas também apresentou metabólitos secundários bromados, com atividade antibacteriana³⁵ (figura 8).

²⁹ Guerriero, A.; D'Ambrosio, M.; Pietra, F. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1484.

³⁰ Walkup, R. D.; Jamieson, M. R.; Ratcliff, M. R.; Djerassi, C. *Lipids* **1981**, *16*, 631.

³¹ Ayanoglu, E.; Djerassi, C.; Erdman, T. R.; Scheuer, P. J. *Steroids* **1978**, *31*, 815.

³² Hertzberg, S.; Ramdahl, T.; Johansen, J. E.; Liaanen-Jensen, S. *Acta. Chem. Scand. Ser. B* **1983**, *37*, 267.

³³ Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 827.

³⁴ Ciminiello, P.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Magno, S.; Pansini, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6565.

³⁵ a) Ciminiello, P.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Pansini, M. *Biochem. Syst. Ecol.* **1996**, *24*, 105. b) Ciminiello, P.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Pansini, M. *Biochem. Syst. Ecol.* **1996**, *24*, 355.

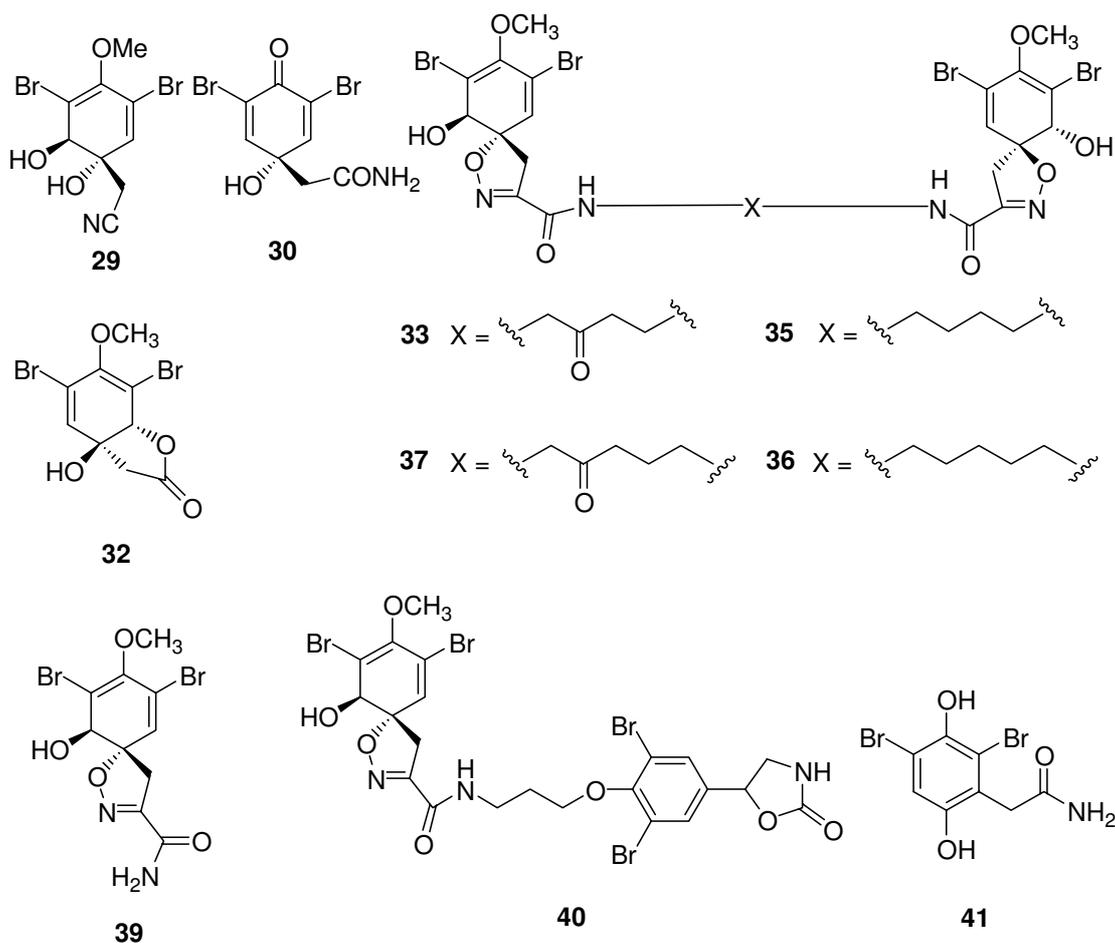


Figura 8: Metabólitos secundários isolados de *Aplysina fulva*.

Resultado de reações enzimáticas, os produtos naturais são, em geral, padrões de referência para uma alta pureza óptica. Os poucos casos de produtos naturais racêmicos e, particularmente, os raros casos de produtos naturais quase racêmicos são de especial interesse biológico³⁶.

Compostos em forma quase racêmica são raramente encontrados em produtos naturais terrestres, o exemplo clássico é o ácido úsnico isolado de líquen onde a estereoquímica é estabelecida em acoplamentos fenólicos oxidativos. A 5-monobromocavernicolina (**28**) representa o primeiro relato de um produto natural marinho isolado em uma forma quase racêmica (ee 6 %). Os acoplamentos

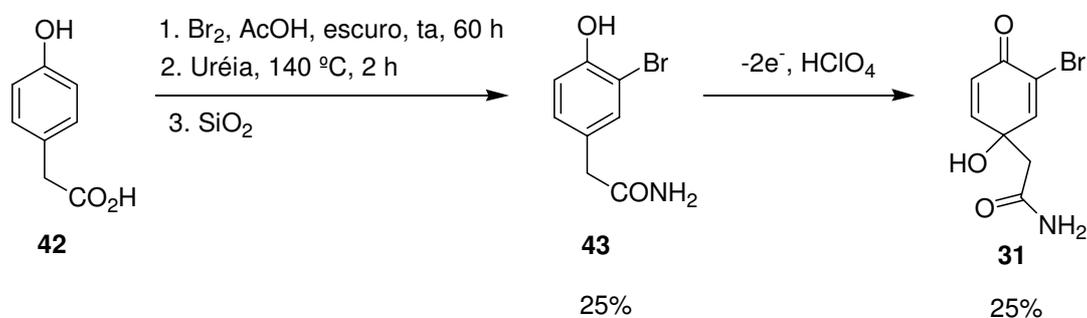
³⁶ Geissman, T. A.; Crout, D. H. G. *Organic Chemistry of Secondary Metabolism*, San Francisco, Freeman 1969, p.122, 383.

fenólicos oxidativos a partir de tirosina são também aceitos como rotas biogénicas para a formação de **28**. Outro mecanismo biogénico possível, mas mais complexo e menos provável, consiste no envolvimento de dois sistemas enzimáticos distintos, que produziriam (+)-**28** e (-)-**28** com velocidades de formação ligeiramente diferentes²⁸.

Até este momento, não há nenhuma síntese da 5-monobromocavernicolina (**28**) relatada na literatura e sua configuração relativa foi proposta com base em dados espectroscópicos e análise de espectrometria de massas.

O produto natural 3-bromoverongiaquinol (**31**), isolado em forma racêmica da esponja marinha *Aplysina cavernicola*, apresentou atividade bactericida inibindo o crescimento das bactérias gram-positivas *Streptococcus foecalis* e *Bacillus subtilis*²⁹.

Existem duas sínteses relatadas na literatura para o metabólito 3-bromoverongiaquinol (**31**) baseadas em métodos de oxidação anódica com rendimento total de 6,3³⁷ e 2,5%²⁹. As duas sínteses partem de **42** e realizam uma reação de bromação seguida da reação de oxidação anódica.



Esquema 3: Síntese racêmica do 3-bromoverongiaquinol (**31**).

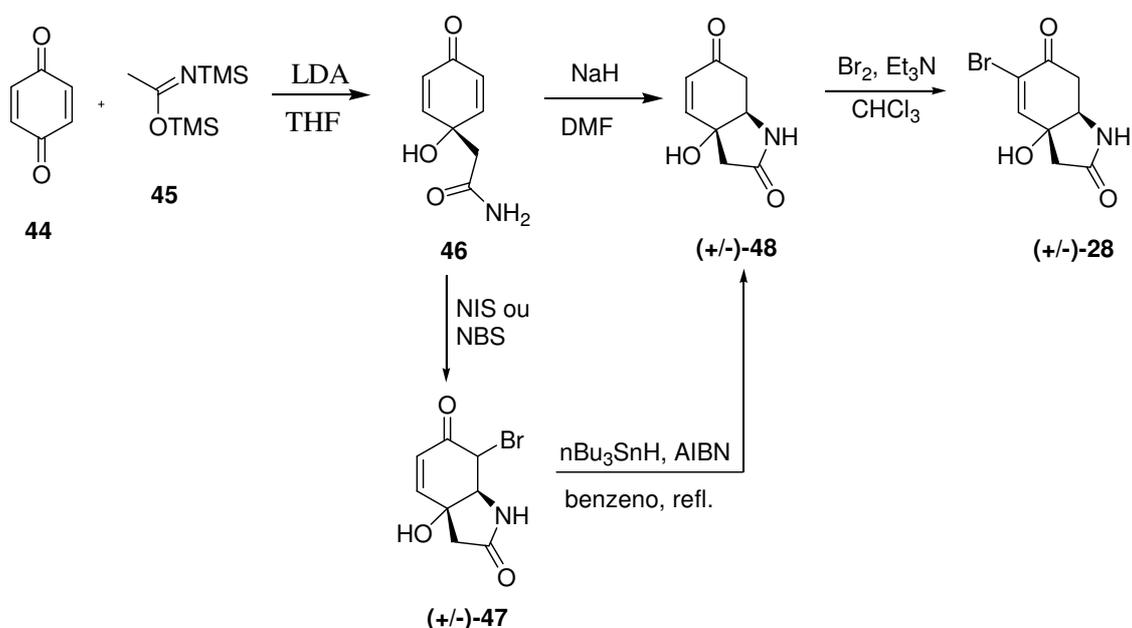
³⁷ Pietra, F.; Pergola, F.; Nucci, L.; Cavazza, M.; Bicchierini, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4039.

2. Objetivos

- Síntese racêmica e elucidação estrutural da 5-monobromocavernicolina (**28**).
- Síntese racêmica do 3-bromoverongiaquinol (**31**).
- Teste de atividade biológica dos intermediários obtidos.

3. Resultados e Discussão

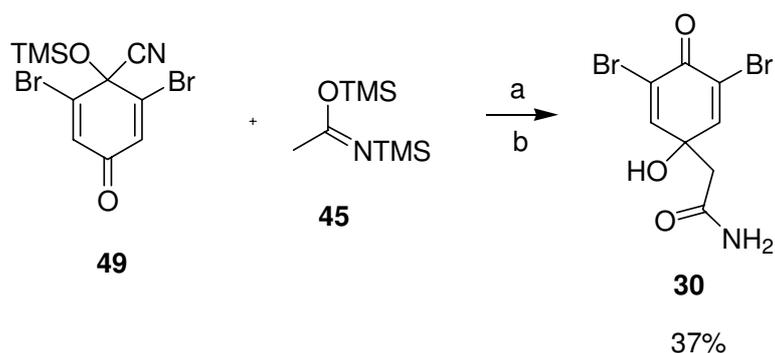
3.1. Primeira Proposta de Síntese



Esquema 4: Proposta de síntese racêmica para a 5-monobromocavernicolina (28).

A primeira etapa da primeira proposta de síntese racêmica da 5-monobromocavernicolina (28) (Esquema 4) consiste em uma reação de adição de um enolato de lítio de *N,O*-Bis(trimetilsilil)acetamida (45) a 1,4-benzoquinona (44). Esta proposta baseou-se em um trabalho do prof. Evans, no qual ele relata reação de adição de enolato da *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (45) à quinona monoprotetida 49³⁸.

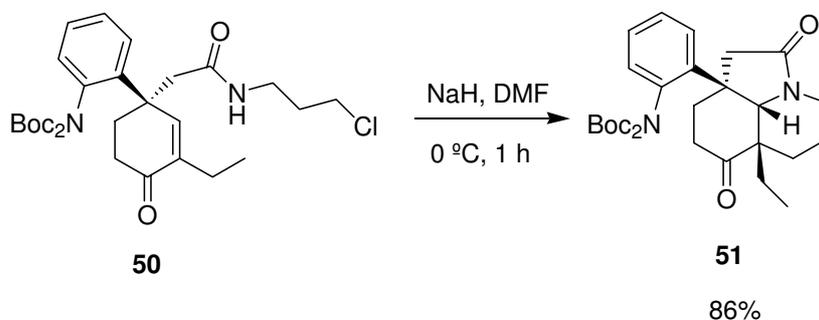
³⁸ Evans, D. A., Wong, R. Y. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 350.



a = LDA, THF, -100 °C a 0 °C, então NH₄Cl-H₂O
b = AgF, H₂O-THF

Esquema 5: Reação de adição do enolato de BSA (**45**) a quinona monoprottegida (**49**).

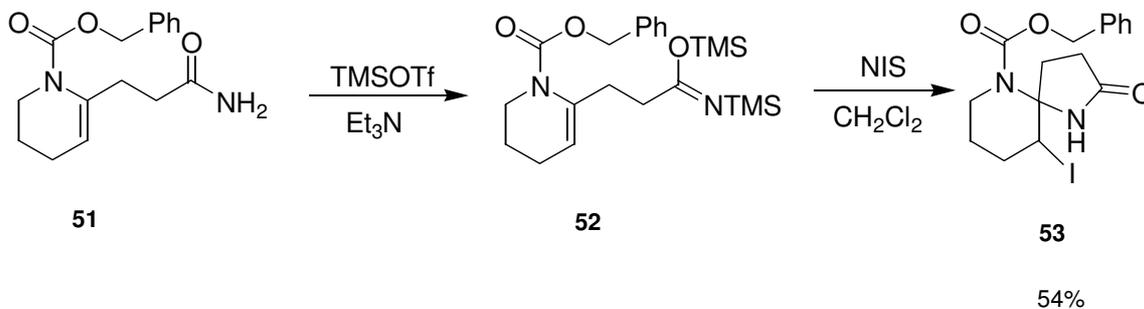
A segunda etapa da proposta de síntese é uma reação de Michael intramolecular a ser realizada na presença de hidreto de sódio. Recentemente, Marino e colaboradores relataram uma reação de Michael intramolecular, seguida da interceptação do enolato formado, em excelente rendimento na presença de hidreto de sódio³⁹.



Esquema 6: Reação de Michael intramolecular.

³⁹ Marino, J. P.; Rubio, M. B.; Cao, G.; Dios, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13398.

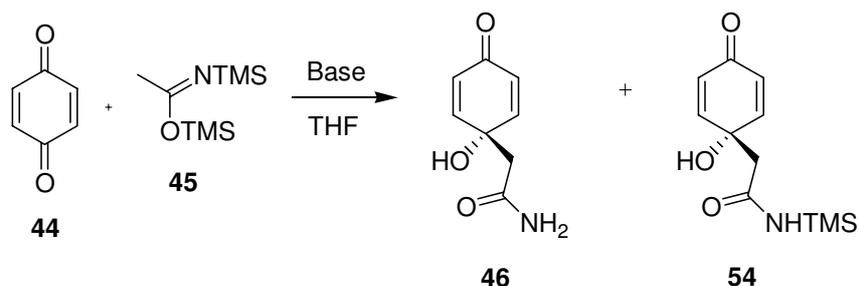
Como alternativa para a Reação de Michael intramolecular pode-se tentar uma reação de halolactamização sobre a forma diprotetida da amida **46**⁴⁰, seguida de uma etapa radicalar de retirada do halogênio⁴¹.



Esquema 7: Reação de halolactamização da amida diprotetida **52**.

A etapa final consiste em uma reação de bromação/desidrobromação de um sistema carbonílico , -insaturado⁴².

3.1.1. Reação de Adição do Enolato de Lítio de BSA (45) à 1,4-benzoquinona (44).



Esquema 8: Reação de adição de BSA (**45**) à 1,4-benzoquinona(**44**).

⁴⁰ a) Knapp, S.; Rodrigues, K. E.; Levorse, A. T.; Orna, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1803. b) Knapp, S.; Levorse, A. T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4006.

⁴¹ a) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675; b) Corey, E. J.; Schaaf, T. K.; Huber, W.; Koelliker, U.; Weinshenker, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 397.

⁴² a) Hong, S.; McIntosh, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 19; b) Smith III, A. B.; Branca, S. J.; Pilla, N. N.; Guaciaro, M. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1855.

Tabela 1: Condições testadas para a reação de adição do enolato de lítio de BSA (**45**) à 1,4-benzoquinona (**44**).

Entrada	Base	BSA (eq.)	Temperatura	Aditivo	Rendimento	
					46 (%)	54 (%)
1	LDA	1,0	-100 a 0 °C	-	5	28
2	LDA	1,0	-100 °C a ta	-	32	4
3	LDA	1,0	-100 °C a ta	DMPU	25	6
4	LDA	1,0	-100 °C a ta	HMPA	12	5
5	NaHMDS	1,0	-100 °C a ta	-	-	-
6	LDA	2,0	-100 °C a ta	-	38	18

A entrada 1 corresponde às condições utilizadas por Evans e colaboradores³⁸. Gerou-se o enolato de lítio de BSA (**45**) a -78 °C na presença de 1,0 equivalente de LDA, em seguida resfriou-se a -100 °C, adicionou-se a quinona **44** e aqueceu-se até 0 °C, após tratamento aquoso ácido e purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila) obteve-se o produto monoprotetido **54** em 28% e a amida **46** em 5% de rendimento. Para as próximas etapas da síntese tanto a amida monoprotetida **54** como a amida livre **46** podem ser utilizadas, deste modo considerando os dois produtos tem-se um rendimento de 33%, próximo ao relatado por Evans³⁸ (37%), mas como trata-se da primeira etapa da síntese resolveu-se investigar outras condições a fim de melhorar este rendimento.

Na entrada 2 variou-se a temperatura, após a adição da 1,4-benzoquinona (**44**) ao frasco reacional contendo o enolato de lítio de BSA (**45**) a -100 °C, aqueceu-se a -78 °C por três horas e antes de realizar o tratamento aquoso ácido deixou-se o sistema reacional chegar à temperatura ambiente. Esta alteração na temperatura promoveu um aumento no rendimento da reação.

Nas entradas 3 e 4 utilizou-se a variação de temperatura da entrada 2 e adicionou-se um aditivo ao meio reacional, mas em ambos os casos observou-se uma queda no rendimento da reação.

Na entrada 5 alterou-se a base utilizada para a geração do enolato formado a partir de BSA (**45**). A base utilizada foi NaHMDS, mas não observou-se a formação do produto de adição recuperando ao final do processo a 1,4-benzoquinona (**44**).

A entrada 6 apresentou o melhor resultado. Nesta entrada utilizou-se o mesmo procedimento da entrada 2 com um excesso de BSA (**45**). O produto principal foi a amida livre **46** obtida em 38% e obteve-se também o produto monoprotetido **54** em 18%. Como tanto o composto **46** como **54** podem ser utilizados nas etapas seguintes da rota sintética, tem-se um rendimento total de 56%. Os dois produtos **46** e **54** foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, RMN-¹H, RMN-¹³C e análise de massas de alta resolução.

O espectro de infravermelho do produto **46** apresentou uma larga e intensa banda centrada em 3359 cm⁻¹ correspondente aos estiramentos OH e NH₂, em 1660 cm⁻¹ e 1622 cm⁻¹ observou-se duas bandas intensas correspondente à C=O de amida e também ao sistema carbonílico . -insaturado e em 1032 cm⁻¹ observou-se o estiramento da ligação C-O.

O espectro de RMN-¹H do produto **46** apresentou dois dubletos um em 7,04 ppm e outro em 6,10 ppm integrando para dois hidrogênios cada um correspondente aos quatro hidrogênios olefínicos da molécula, estes hidrogênios apareceram em pares dois a dois, pois a molécula apresenta plano de simetria. Em 2,61 ppm observou-se os dois hidrogênios do grupo CH₂ na forma de um singleto. Os dois hidrogênios do grupo NH₂ foram observados como dois singletos largos em 7,23 e 6,80 ppm, provavelmente estes hidrogênios apareceram em sinais diferentes devido à ligação de hidrogênio intramolecular que podem fazer com o oxigênio da hidroxila e o hidrogênio da hidroxila foi observado em 5,90 na forma de um singleto.

O espectro de RMN-¹³C do composto **46** apresentou os sinais duas carbonilas uma em 184,2 ppm e a outra em 172,1 ppm, os quatro carbonos sp² foram observados em dois sinais um em 150,4 ppm e o outro em 126,6 ppm,

devido à simetria da molécula. O carbono carbinólico foi observado em 67,3 ppm e o carbono sp^3 α à carbonila foi observado em 43,4 ppm.

Na análise de espectrometria de massa de alta resolução para o composto **46** obteve-se um valor de m/z 167,04752 para um valor calculado de m/z 167,05824 e fórmula molecular $C_8H_9NO_3$.

O espectro de infravermelho para o produto **54** apresentou uma banda larga e intensa centrada em 3359 cm^{-1} correspondente à estiramento OH e NH, em 1682 cm^{-1} observou-se uma banda intensa correspondente à C=O de amida e também ao sistema carbonílico α,β -insaturado, além de uma absorção em 845 cm^{-1} correspondente à ligação Si-CH₃.

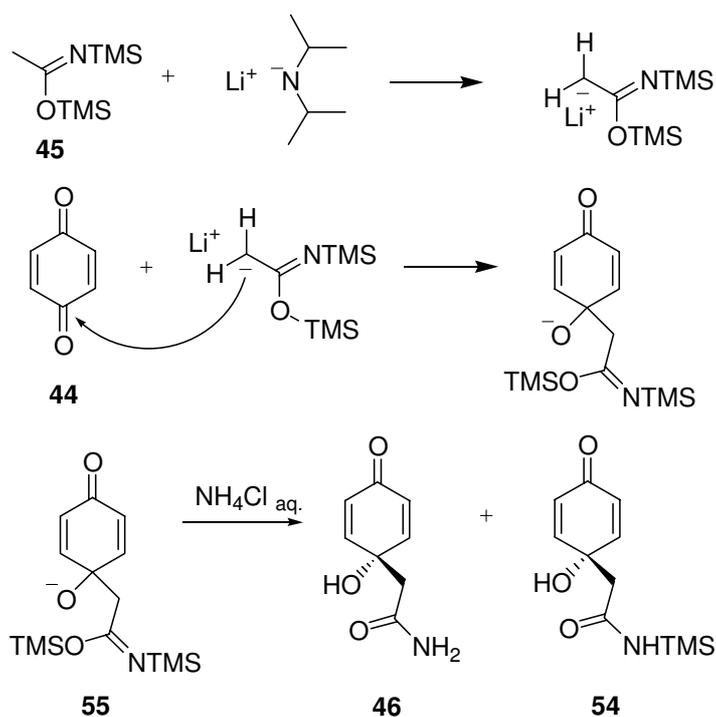
O espectro de RMN-¹H do produto **54** apresentou dois dubletos na região de prótons olefínicos: um em 7,19 ppm e outro em 6,16 ppm integrando para dois hidrogênios cada um. Os hidrogênios do grupo CH₂ apareceram como um singlete em 2,58 ppm integrando para dois hidrogênios. Em 0,13 ppm integrando para nove hidrogênios observou-se um singlete correspondente aos hidrogênios do grupo TMS. O hidrogênio do grupo NH foi observado como um singlete largo em 6,88 ppm e o hidrogênio da hidroxila foi observado em 6,40 na forma de um singlete largo.

O espectro de RMN-¹³C do produto **54** apresentou os sinais das duas carbonilas uma em 185,0 ppm e a outra em 170,0 ppm. Os quatro carbonos sp^2 foram observados como dois sinais (151,6 ppm e 127,7 ppm), pois a molécula é simétrica. Em 70,5 ppm observou-se sinal do carbono carbinólico, em 48,8 ppm observou-se o sinal do carbono sp^3 α à carbonila e em 1,5 ppm o sinal dos carbonos do grupo TMS.

Na análise de espectrometria de massas de alta resolução para o composto **54** obteve-se um valor de m/z 239,09777 para um valor calculado de m/z 239,09711.

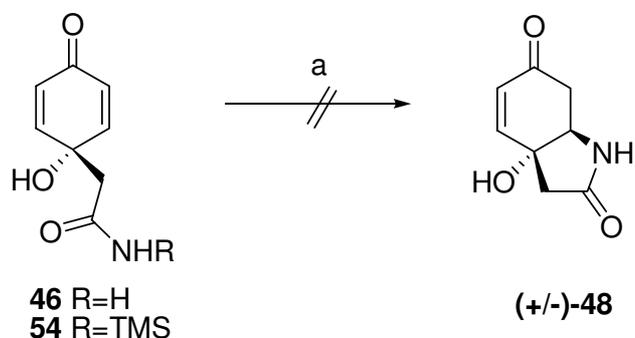
No mecanismo proposto para a formação das amidas **46** e **54** primeiramente tem-se a formação do enolato de lítio de BSA (**45**) na presença de um equivalente de LDA. Em seguida, tem-se a adição do tipo 1,2 do ânion de BSA

(**45**) à 1,4-benzoquinona (**44**). Na etapa de interrupção da reação (tratamento com solução aquosa de cloreto de amônio) ocorre a desproteção parcial da amida secundária bis-sililada **55**, obtendo o composto monoprotetido **54** e a amida livre **54**.



Esquema 9: Mecanismo da obtenção de **46** e **54**.

3.1.2. Tentativa de Adição de Michael Intramolecular



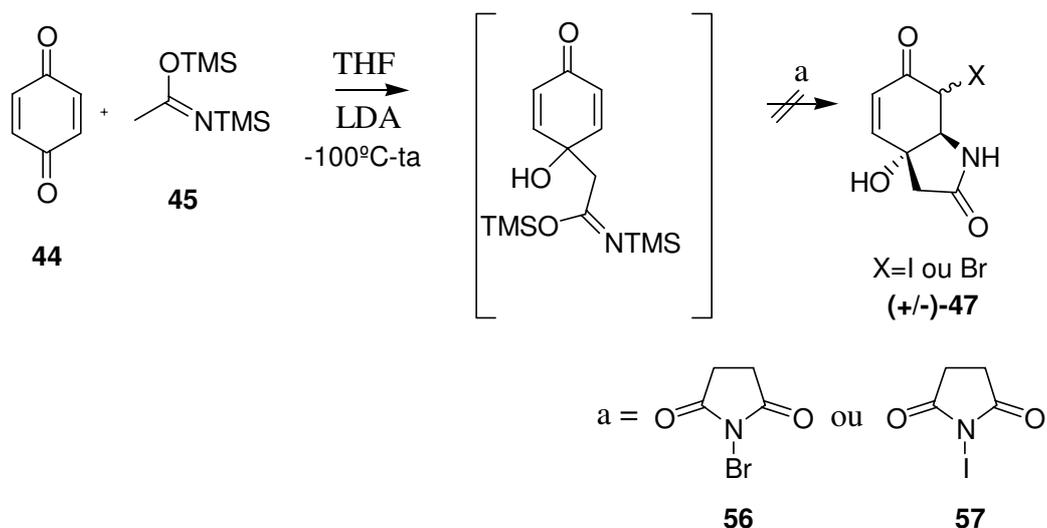
a = NaH (1,0 ou 2,0 eq.), DMF, 0, -23, -50 °C

Esquema 10: Tentativas de obter a lactama bicíclica **48**.

Baseando-se no precedente descrito na literatura³⁹ tentou-se realizar a reação de Michael intramolecular tanto para a amida livre **46** como para a amida monoprotetida **54** na presença de hidreto de sódio, mas após alguns ensaios onde variou-se a temperatura e a quantidade de equivalentes de hidreto de sódio, não observou-se a formação do produto desejado **(+/-)-48** e nem recuperou-se o material de partida.

3.1.3. Tentativa de Reação de Halolactamização

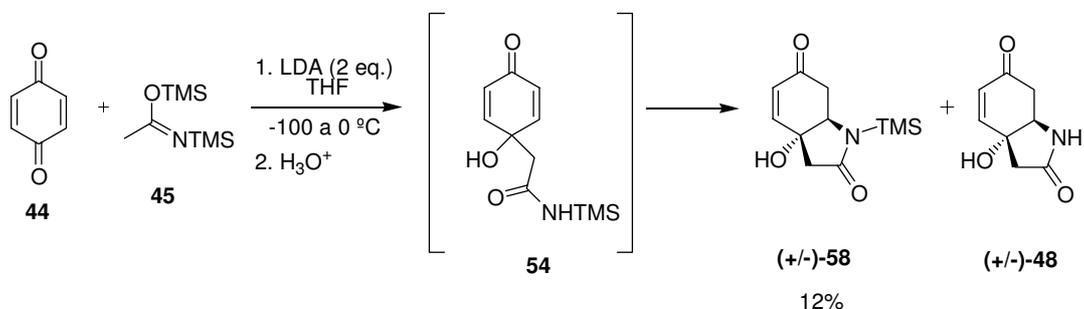
Relatos na literatura mostram que em reações de halolactamização com amidas primárias a ciclização através do átomo de oxigênio é favorecida, levando a formação de halolactonas⁴⁰. Para a obtenção de halolactamas é necessário conversão da amida primária na *N,O*-bistrimetilsililamida correspondente para que ocorra o fechamento do anel através do nitrogênio



Esquema 11: Tentativa de obter a halolactama **47**.

Em razão dessa informação da literatura, tentou-se realizar a reação de adição nucleofílica do ânion de BSA (**45**) à 1,4-benzoquinona (**44**) seguida da reação de halolactamização em um mesmo frasco reacional. Experimentalmente, realizou-se a adição do enolato de lítio de BSA (**45**) à 1,4-benzoquinona (**44**), de forma análoga a descrita anteriormente. Após o consumo da quinona **44** adicionou-se *N*-bromosuccinimida (**56**) ou *N*-iodosuccinimida (**57**). No entanto, mesmo após três dias de reação em ambos os casos observou-se apenas a presença de **46** e **54** no meio reacional.

3.1.4. Reação de Adição do Enolato de BSA (45) à 1,4-benzoquinona (44) seguida de Ciclização *one pot*:



Esquema 12: Reação para obtenção da lactama bicíclica (+/-)-**58**.

Tentou-se realizar a reação de Michael intramolecular *one-pot* com a reação de adição do enolato de lítio de BSA (**45**) à 1,4-benzoquinona (**44**), para isso empregou-se 2,0 equivalentes de LDA ao frasco reacional. Após o tratamento aquoso, as análises por CCD do bruto reacional mostraram a presença de várias manchas. Algumas variações de temperatura foram feitas a fim de diminuir o número de produtos formados, mas em todos os casos a análise por CCD continuou apresentando vários produtos.

Após purificação em coluna cromatográfica obteve-se o composto (+/-)-**58** em apenas 12% de rendimento, ainda apresentando o átomo de nitrogênio protegido com TMS, observou-se a presença de traços da lactama bicíclica desprotegida **48**.

No espectro de infravermelho de (+/-)-**58** observou-se uma larga e intensa banda em 3321 cm⁻¹ referente à estiramento de OH; em 1687 cm⁻¹ uma intensa banda correspondente ao estiramento de C=O de amida e ao sistema carbonílico, -insaturado e em 845 cm⁻¹ a ligação Si-CH₃.

O espectro de RMN-¹H de (+/-)-**58** apresentou um duplo dubleto em 6,85 ppm integrando para um hidrogênio (H^a), este duplo dubleto indica uma fusão de anel do tipo *cis*, pois mostrou um acoplamento do tipo *W* entre H^a e H^b (figuras 9 e 10) ($J_{H^a-H^c} = 10,3$ Hz, $J_{H^a-H^b} = 1,5$ Hz). O outro hidrogênio olefínico (H^c)

apareceu como um dubleto em 5,99 ppm integrando para um hidrogênio. O hidrogênio H^b apareceu na forma de um tripleto largo em 4,11 ppm. Os hidrogênios do grupo CH_2 à carbonila α,β -insaturada apareceram em 2,82 e 2,55 ppm integrando para um hidrogênio cada sinal na forma de duplo dubleto, pois são diasterotópicos, ou seja, acoplam entre si e também com H^b , enquanto os hidrogênios do outro grupo CH_2 apareceram em 2,66 e 2,58 ppm na forma de dubleto devido ao acoplamento entre si, pois também são diasterotópicos. Em 0,20 ppm integrando para nove hidrogênios observou-se um singlete correspondente aos nove hidrogênios do grupo TMS. O hidrogênio da hidroxila foi observado em 7,05 na forma de um singlete largo.

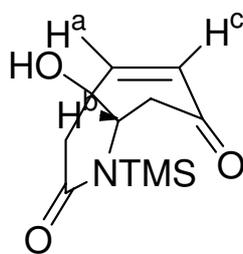


Figura 9: Acoplamento do tipo W entre H^a e H^b .

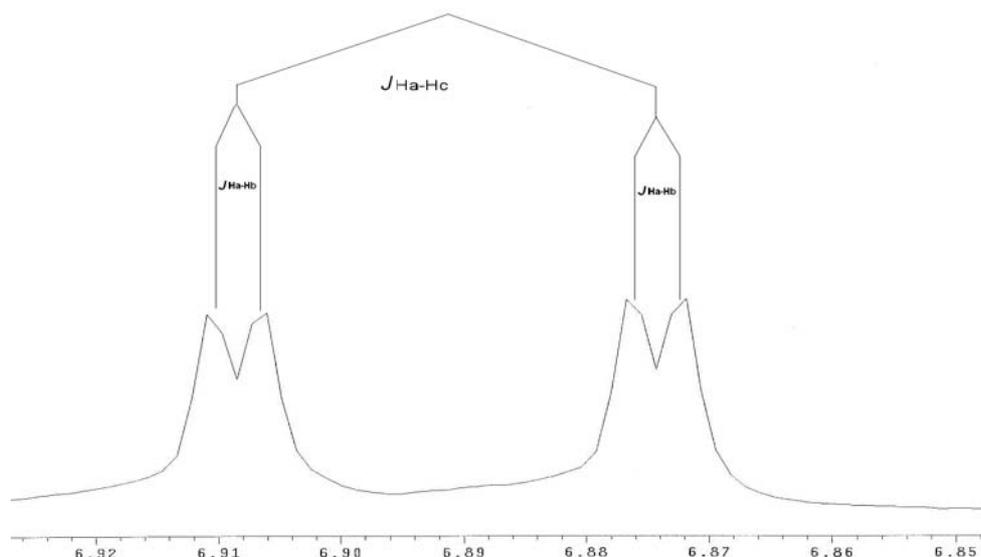


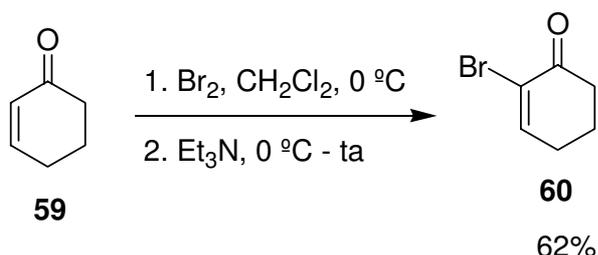
Figura 10: Expansão do espectro de RMN-¹H para o sinal de H^a do composto **58**.

No espectro de RMN-¹³C do composto (+/-)-**58** observou-se os sinais das duas carbonilas em 194,8 ppm e 171,8 ppm. Os dois carbonos sp² foram observados um em 147,5 ppm e o outro em 128,0 ppm. Em 74,4 ppm apareceu o sinal do carbono carbinólico e em 59,7 ppm observou-se o carbono ligado ao nitrogênio. Os carbonos à carbonila foram observados um em 45,1 ppm e o outro em 39,2 ppm. Em 1,3 ppm observou-se os sinais dos carbonos do TMS.

Em análise de espectrometria de massa de alta resolução para o composto **58** obteve-se m/z 239,07999 (calculado m/z 239,09777).

3.1.5. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com $\text{Br}_2/\text{Et}_3\text{N}$ em CH_2Cl_2

Antes de realizar a reação de bromação/desidrobromação sobre a lactama bicíclica **58**, escolheu-se a cicloex-2-en-1-ona (**59**) para um estudo modelo para esta reação.



Esquema 13: Reação de bromação/desidrobromação da cicloexenona (**59**).

A reação foi realizada adicionando-se lentamente uma solução 0,10 M de Br_2 em CHCl_3 à uma solução da cicloex-2-en-1-ona (**59**) em CH_2Cl_2 à $0\text{ }^\circ\text{C}$, terminada a adição da solução de Br_2 a reação permaneceu agitando por 30 minutos à $0\text{ }^\circ\text{C}$. Em seguida, adicionou-se lentamente 1,5 equivalente de Et_3N , sendo então o sistema reacional aquecido até temperatura ambiente. Após 1 hora e 30 minutos a temperatura ambiente a reação foi interrompida através da adição de uma solução saturada de tiosulfato de sódio.

Após purificação em coluna cromatográfica obteve-se a 2-bromocicloexenona (**60**) em 62% de rendimento. O rendimento obtido foi de acordo com os rendimentos relatados na literatura para esta reação que variam entre 60 e 75%⁴³.

O produto **60** teve sua estrutura confirmada por espectroscopia de RMN- ^1H , RMN- ^{13}C e por comparação de seu ponto de fusão com a literatura.

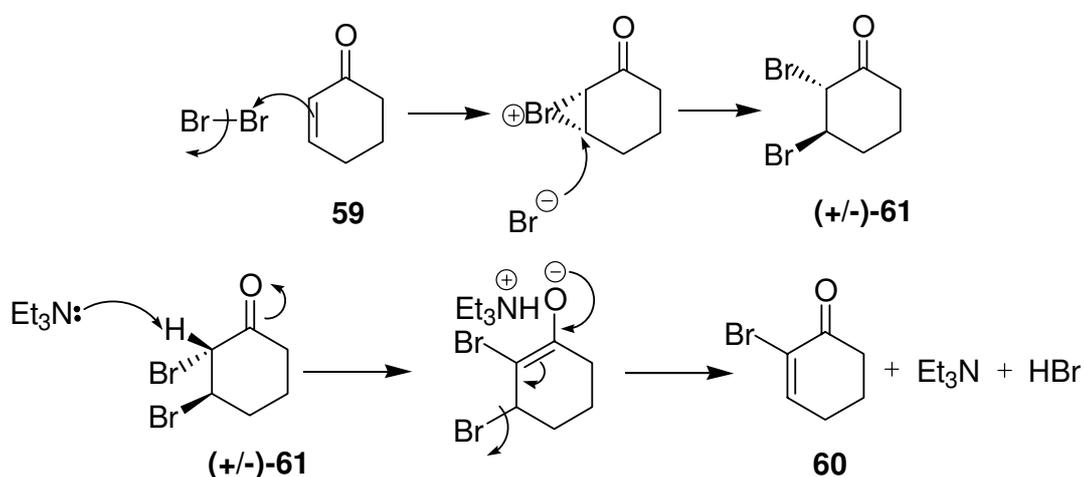
⁴³ Kowalski, C. J.; Weber, A. E.; Fields, K. W. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5088.

O espectro de RMN-¹H indicou a formação de **60**, em 7,43 ppm observou-se a presença de um tripleto integrando para um hidrogênio correspondente ao único hidrogênio olefínico. Em 2,64 ppm observou-se um tripleto integrando para dois hidrogênios correspondente ao grupo CH₂ à carbonila. Um quarteto em 2,46 ppm integrando para dois hidrogênios corresponde ao grupo CH₂ ao sistema olefínico, e um quinteto em 2,08 ppm integrando para dois hidrogênios corresponde ao outro grupo CH₂ presente em **60**.

No espectro de RMN-¹³C observou-se em 191,2 ppm o carbono da carbonila, em 151,1 e 123,9 ppm os dois carbonos sp² e em 38,3, 28,3 e 22,7 ppm os três carbonos sp³ do composto **60**.

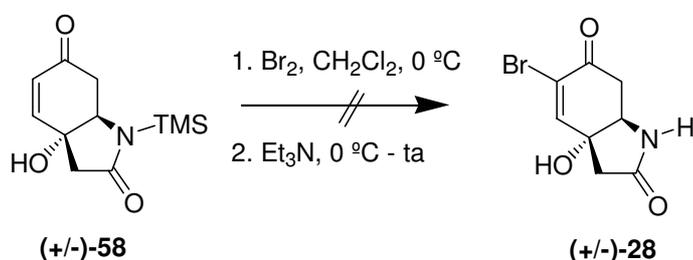
O ponto de fusão determinado para o produto **60** foi de 75-76 °C concordante com o ponto de fusão descrito na literatura⁴³ (75-76 °C).

No mecanismo proposto, primeiramente ocorre a bromação da dupla ligação, formando o composto dibromado **61**. Em seguida, com a adição da base ocorre a eliminação de HBr.



Esquema 14: Mecanismo da reação de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (**59**).

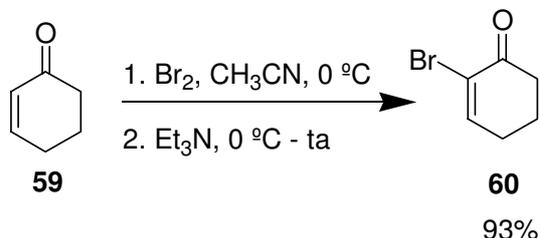
3.1.6. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)-58 com Br₂/Et₃N em CH₂Cl₂



Esquema 15: Tentativa de bromação/desidrobromação da lactama bicíclica (+/-)-58.

Realizou-se a reação de bromação/desidrobromação para a lactama bicíclica (+/-)-58. Sob banho de gelo, adicionou-se gota a gota uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃ ao frasco reacional contendo a lactama 58 e o solvente. Não observou-se a total solubilização de 58 em CH₂Cl₂, deixou-se agitando a 0 °C por 2 horas. Então adicionou-se 1,5 equivalente de Et₃N a 0 °C, aqueceu-se até temperatura ambiente e deixou-se agitando por 2 horas. Após tratamento aquoso da reação com solução saturada de tiosulfato de sódio e purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila), não observou-se a formação do produto bromado, obtendo-se apenas a lactama bicíclica desprotegida 48.

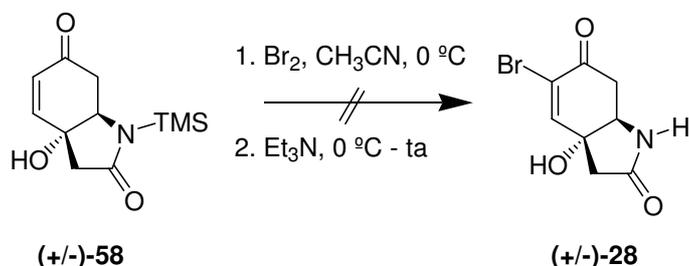
3.1.7. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com $\text{Br}_2/\text{Et}_3\text{N}$ em CH_3CN



Esquema 16: Reação de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (**59**) com $\text{Br}_2/\text{Et}_3\text{N}$ em CH_3CN .

Como encontrou-se problemas de solubilidade da lactama (+/-)-**58** em solventes clorados, realizou-se outra reação teste desta vez utilizando-se como solvente acetonitrila. Para este teste dissolveu-se **59** em acetonitrila e adicionou-se 1,0 equivalente de uma solução 0,10 M de Br_2 em CHCl_3 gota a gota sob banho de gelo, observando-se a descoloração do Br_2 . Após 30 minutos agitando a $0\text{ }^\circ\text{C}$, adicionou-se lentamente 1,5 equivalente de Et_3N e retirou-se o banho de gelo, deixando o sistema reacional a temperatura ambiente por 1 hora e 30 minutos. Após tratamento aquoso com solução saturada de tiosulfato de sódio e purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 10%), o produto bromado **60** foi obtido com 93% de rendimento.

3.1.8. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)-58 com Br₂/Et₃N em CH₃CN



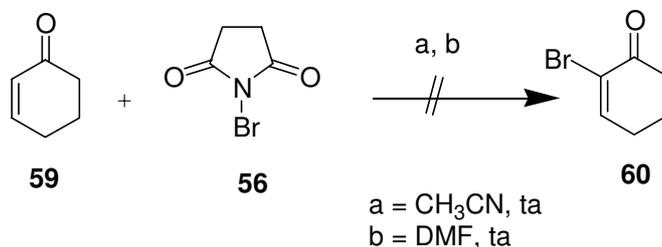
Esquema 17: Tentativa de bromação/desidrobromação da lactama bicíclica (+/-)-58 com Br₂/Et₃N.

Tentou-se a reação de bromação/desidrobromação da lactama (+/-)-58 seguindo o mesmo procedimento da reação teste realizada em CH₃CN. Durante a adição da solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃ não observou-se descoloramento. Após a adição completa de Br₂, continuou-se agitando a 0 °C por duas horas. Ainda sob banho de gelo, adicionou-se lentamente a Et₃N, aqueceu-se até temperatura ambiente e deixou-se agitando por duas horas. Após tratamento aquoso com solução saturada de Na₂S₂O₃ e purificação em coluna cromatográfica obteve-se novamente o composto 48.

Como a lactama (+/-)-58 apresentou uma alta solubilidade em acetonitrila, concluiu-se que o problema não consistia somente na solubilidade de 58 em solventes clorados.

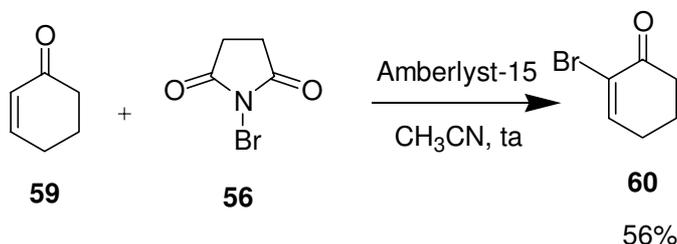
Devido à falta de sucesso nas reações com bromo molecular, resolveu-se tentar reações radiculares para a bromação/desidrobromação da lactama bicíclica (+/-)-58.

3.1.9. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com NBS (56)



Esquema 18: Reação teste de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (59) com NBS (56).

Os primeiros testes de reação radicalar de bromação/desidrobromação foram realizados na presença de *N*-bromosuccinimida (56)⁴⁴ em CH₃CN ou DMF em temperatura ambiente, mas em nenhum dos dois casos a cicloex-2-en-1-ona (59) foi consumida, mesmo após 5 dias.



Esquema 19: Reação teste de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (59) com NBS (56)/Amberlyst-15.

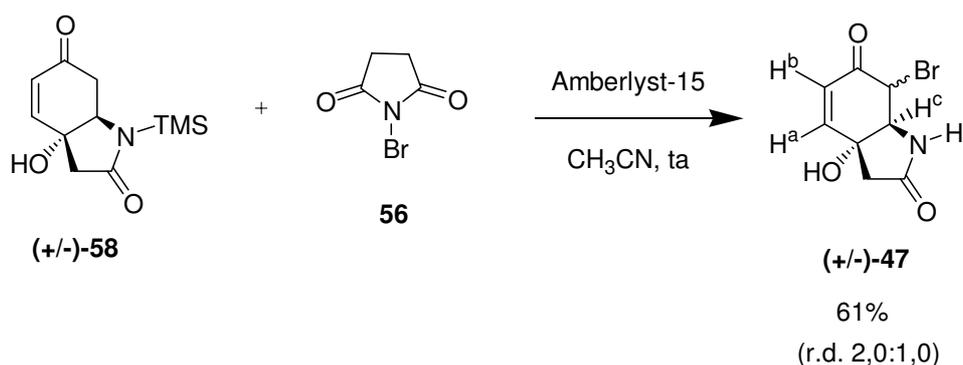
A adição de uma resina ácida ao meio reacional permitiu a formação do produto bromado **60** em 56% de rendimento⁴⁵. A presença da resina ácida se mostrou necessária, pois nos testes sem a mesma não foi observado o consumo da cicloex-2-en-1-ona (59).

⁴⁴ a) Foote, K. M.; Hayes, C. J.; John, M. P.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *22*, 3917; b) Alagille, D.; Baldwin, R. M.; Tamagnan, G. D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6179.

⁴⁵ Meshram, H. M.; Reddy, P. N.; Sadashiv, K.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 623.

No artigo em que baseou-se para fazer esta reação é relatado a bromação de carbonos com hibridização sp^3 -carbonílico⁴⁵, por isso era esperado obter um produto bromado no carbono sp^3 -carbonílico e não o composto bromado **60**. O objetivo desta reação era apenas testar a qualidade do NBS (**56**) utilizado nas tentativas de bromação realizadas sem sucesso. Este resultado abre perspectivas para o desenvolvimento de uma nova metodologia para bromação do carbono sp^2 -carbonílico de sistemas carbonílicos , -insaturados.

3.1.10. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)-**58** com NBS (**56**)/Amberlyst-15



Esquema 20: Reação entre a lactama (+/-)-**58** e NBS (**56**) na presença de Amberlyst-15.

Tentou-se a reação de bromação/desidrobromação na lactama **58** após a obtenção do produto bromado **60** na reação teste de cicloex-2-en-1-ona (**59**) na presença de NBS (**56**) e resina ácida.

Dissolveu-se a lactama bicíclica (+/-)-**58** em CH_3CN , adicionou-se 1,0 equivalente de NBS (**56**) e a resina ácida (Amberlyst-15). Após 12 horas de reação observou-se através de CCD (eluente acetato de etila) o consumo da lactama **58** e a formação de um único produto, então realizou-se tratamento aquoso com

solução saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ e purificou-se através de coluna cromatográfica (eluente acetato de etila).

As análises dos dados espectroscópicos mostraram que não houve a formação da 5-monobromocavernicolina (**28**). A bromação ocorreu no carbono sp^3 α à carbonila cetônica obtendo o composto **47** em uma mistura de dois diastereoisômeros em uma razão determinada por RMN- ^1H de 2,0:1,0 com 61% de rendimento. Não foi possível através de técnicas cromatográficas separar os dois diastereoisômeros.

No espectro de infravermelho de **47** observou-se uma larga e intensa banda centrada em 3269 cm^{-1} referente a estiramento das ligações O-H e N-H, em 2979 e 2925 cm^{-1} observou-se estiramentos de ligações C-H de carbonos sp^3 . Uma intensa absorção em 1685 cm^{-1} corresponde à estiramento da ligação C=O, o estiramento da ligação simples C-O foi observado em 1097 cm^{-1} .

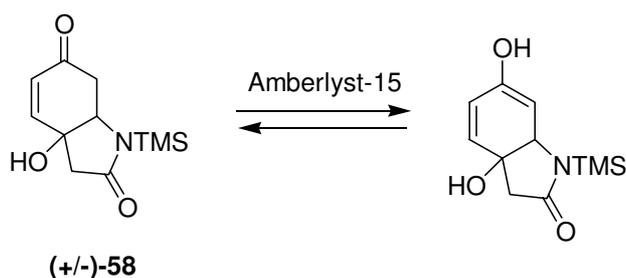
O espectro de RMN- ^1H para o diastereoisômero majoritário de **47** apresentou um singlete largo em 7,71 ppm correspondente ao hidrogênio da hidroxila, um dubleto em 7,01 ppm correspondente a H^a e H^b foi observado como um dubleto em 6,16 ppm. O hidrogênio do grupo amino foi observado como um singlete largo em 5,33 ppm. Observou-se o hidrogênio presente no carbono ligado ao bromo como um dubleto em 5,08 ppm, em 4,16 na forma de um duplo dubleto foi observado H^c e os hidrogênios α -carbonílicos foram observado na forma de dois dubletos em 2,87 e 2,47 ppm.

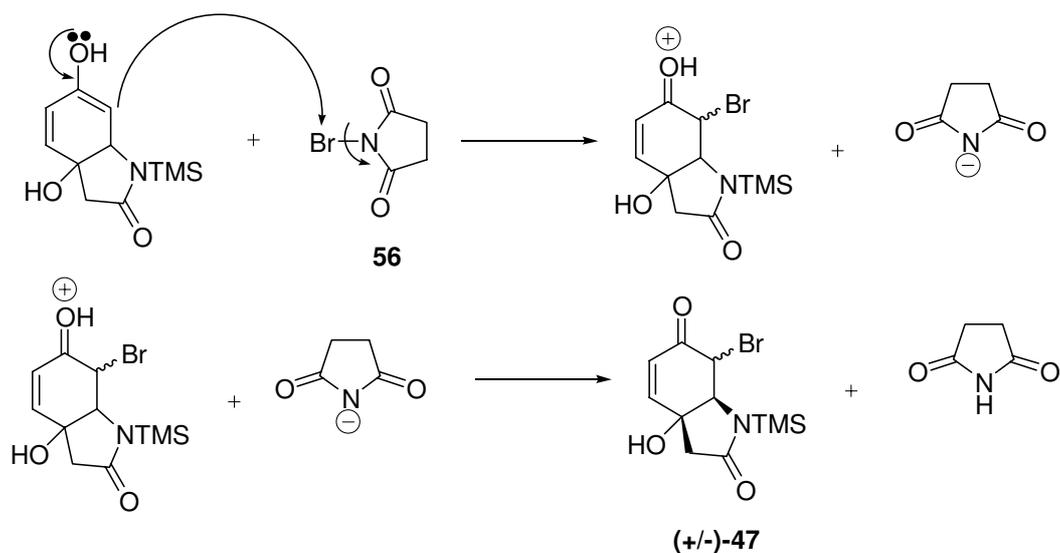
O espectro de RMN- ^1H para o diastereoisômero minoritário de **47** apresentou o hidrogênio da hidroxila como um singlete largo em 7,23 ppm, H^a foi observado na forma de um dubleto em 6,88 ppm e H^b em 6,11 ppm como um dubleto. O hidrogênio do grupo amino foi observado como um singlete largo em 5,42 ppm, o hidrogênio presente no carbono ligado ao bromo foi observado na forma de um dubleto em 5,12 ppm. Em 4,42 ppm na forma de um dubleto largo observou-se H^c , os hidrogênios α -carbonílicos foram observados como dois dubletos um em 2,70 ppm e o outro em 2,61 ppm integrando para um hidrogênio cada dubleto.

O espectro de RMN-¹³C do diastereoisômero majoritário de **47** apresentou o sinal da carbonila cetônica em 189,5 ppm, o sinal da carbonila da lactama foi observado em 173,8 ppm. O sinal do carbono sp² ligado ao H^a apareceu em 149,7 e o sinal referente ao carbono sp² ligado ao H^b foi observado em 125,8 ppm. Em 75,0 ppm observou-se o único carbono quaternário do composto **47**, o carbono ligado ao bromo foi observado em 69,6 ppm, o sinal do carbono sp³ ligado ao nitrogênio foi observado em 58,5 ppm e o sinal do carbono α-carbonila da lactama foi observado em 43,5 ppm.

O espectro de RMN-¹³C do diastereoisômero minoritário de **47** apresentou o sinal referente à carbonila cetônica em 190,0 ppm, o sinal da carbonila da lactama foi observado em 173,5 ppm. O sinal do carbono sp² ligado ao H^a apareceu em 148,7 ppm e o sinal correspondente ao carbono sp² ligado ao H^b foi observado em 125,7 ppm. Em 73,5 ppm observou-se o único carbono quaternário do composto **14**, o sinal do carbono ligado ao bromo foi observado em 65,2 ppm, o sinal do carbono sp³ ligado ao nitrogênio foi observado em 54,3 ppm e o sinal do carbono α-carbonila da lactama foi observado em 45,4 ppm.

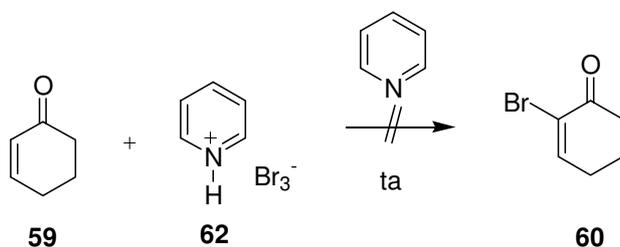
No mecanismo proposto a resina ácida Amberlyst-15 atua facilitando a formação do enol a partir de **58**, que através de um ataque nucleofílico ao NBS (**56**) fornece o produto bromado **47**.





Esquema 21: Mecanismo proposto para a reação entre a lactama **58** e NBS (**56**) na presença de Amberlyst-15.

3.1.11. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com Tribrometo de Piridínio (**62**)



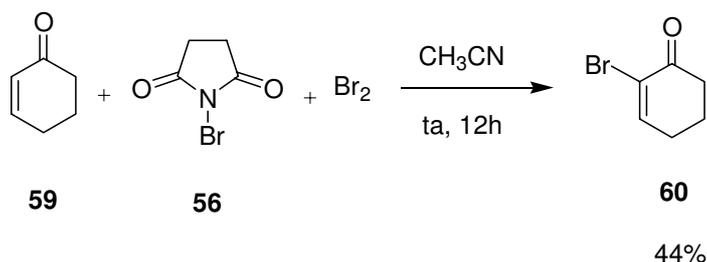
Esquema 22: Reação teste de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (**59**) com tribrometo de piridínio (**62**).

Tentou-se a reação da cicloex-2-en-1-ona (**59**) com tribrometo de piridina (**62**), para isso em um sistema anidro dissolveu-se a cicloex-2-en-1-ona (**59**) em piridina seca e adicionou-se 5,0 equivalentes de tribrometo de piridínio (**15**) seguindo procedimento descrito na literatura⁴⁶. Deixou-se a reação a temperatura

⁴⁶ Mohr, P. J.; Halcomb, R. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2413.

ambiente por 24 horas, mas através de CCD (eluente acetato de etila/hexano 10%) e CG não observou-se a formação do produto bromado desejado **60**.

3.1.12. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com NBS (**56**)/Br₂



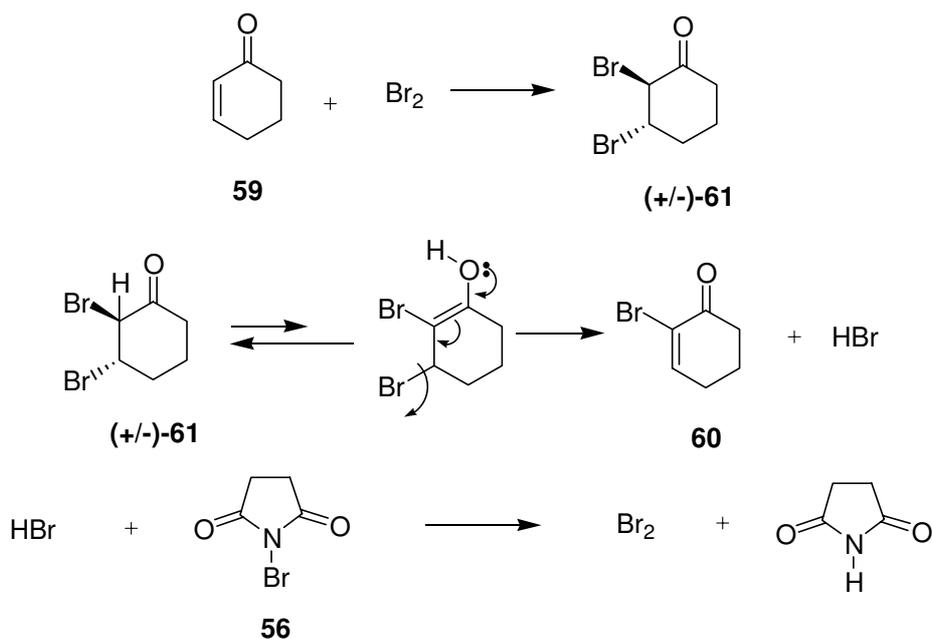
Esquema 23: Reação teste de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (**59**) com NBS (**56**)/Br₂.

Seguindo procedimento descrito na literatura⁴⁷, dissolveu-se a cicloex-2-en-1-ona (**59**) em acetonitrila e adicionou-se NBS (**56**) até saturar a solução. Em seguida, gota a gota adicionou-se 0,6 equivalentes de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. A reação permaneceu por 48 horas a temperatura ambiente, análise através de cromatografia em camada delgada (eluente acetato de etila/hexano 10%) e cromatografia gasosa permitiram observar a formação do produto **60**. Após tratamento aquoso com solução saturada de tiosulfato de sódio e purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 10%) obteve-se **60** em 44% de rendimento.

Embora os autores do trabalho⁴⁷ tenham sugerido um mecanismo, em que inicialmente tem-se a formação de um complexo entre NBS (**56**) e Br₂ e que este complexo coordena-se ao sistema da ligação C=C, foi proposto um mecanismo no qual inicialmente tem-se a bromação da cicloex-2-en-1-ona (**59**) resultando no

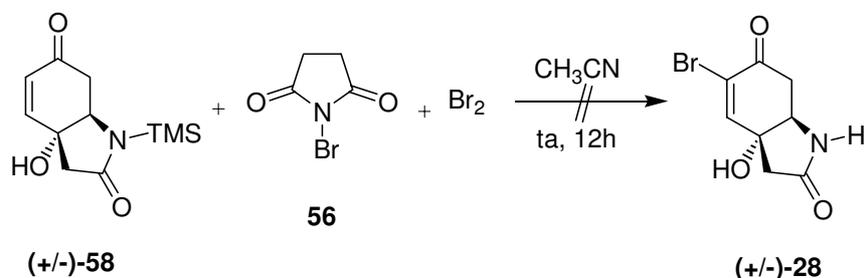
⁴⁷ Heasley, V. L. *et al J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2199.

composto dibromado **61**. Este composto dibromado **61** elimina HBr. O HBr formado reage com o NBS (**56**) presente em excesso, com isso favorece a eliminação de HBr do composto dibromado e tem-se como produto desta reação Br_2 , por esta razão não é necessário adicionar 1,0 equivalente de Br_2 ao meio reacional.



Esquema 24: Mecanismo proposto para a reação de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (**59**) com NBS (**56**)/ Br_2 .

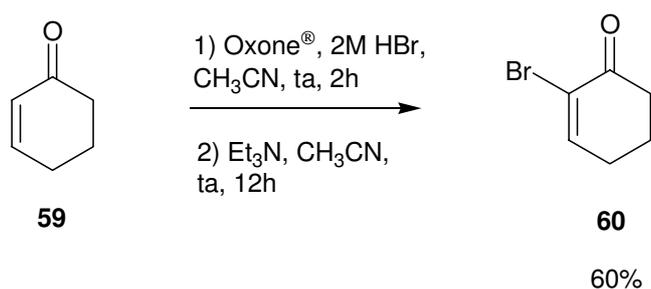
3.1.13. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)-58 com NBS (56)/Br₂



Esquema 25: Tentativa de bromação/desidrobromação da lactama bicíclica (+/-)-58 com NBS (56)/Br₂.

Apesar do rendimento obtido na reação teste não ter sido bom, tentou-se seguindo o mesmo procedimento a bromação/desidrobromação da lactama 58, mas não obteve-se o produto bromado desejado.

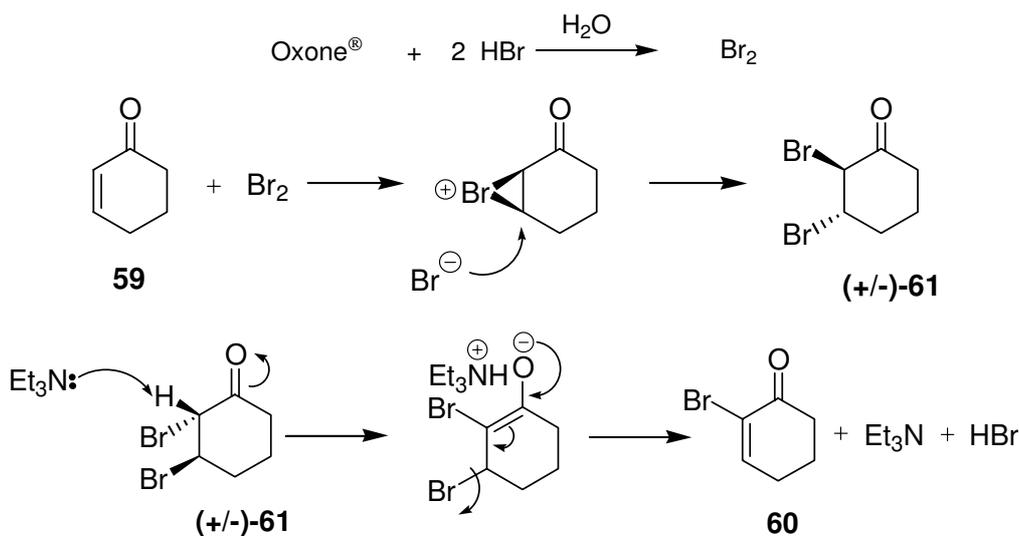
3.1.14. Reação Teste de Bromação/desidrobromação com oxone[®]/HBr e Et₃N



Esquema 26: Reação teste de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (59) com oxone/HBr e Et₃N.

Realizou-se a reação de bromação/desidrobromação com oxone[®], solução 2,0 M de HBr e Et₃N seguindo procedimento relatado por Kim e colaborador⁴⁸. Dissolveu-se a cicloex-2-en-1-ona (**59**) em acetonitrila, adicionou-se 1,2 equivalente de oxone e 2,2 equivalentes de uma solução aquosa 2,0 M de HBr, deixou-se reagindo a temperatura ambiente por 2 horas, então adicionou-se 3,0 equivalentes de Et₃N e ficou reagindo por 12 horas. Após tratamento aquoso e purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 10%) obteve-se o produto bromado **60** em 60% de rendimento.

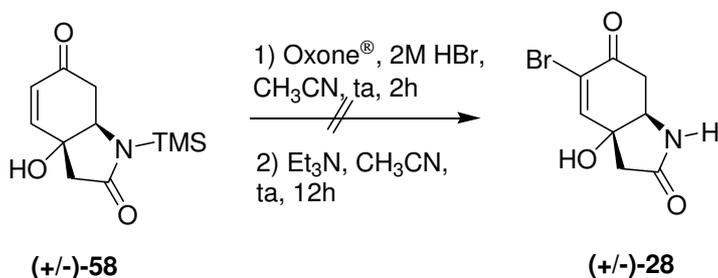
No mecanismo da reação inicialmente o oxone reage com o HBr aquoso fornecendo Br₂, que reage com a dupla ligação fornecendo o composto dibromado, que após adição da base elimina HBr fornecendo o produto monobromado **60**.



Esquema 27: Mecanismo da reação de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (**59**) com oxone/HBr e Et₃N.

⁴⁸ Kim, K. M.; Park, I. H. *Synthesis* **2004**, 16, 2641.

3.1.15. Tentativa de Bromação/desidrobromação da Lactama Bicíclica (+/-)-58 com oxone[®]/HBr e Et₃N

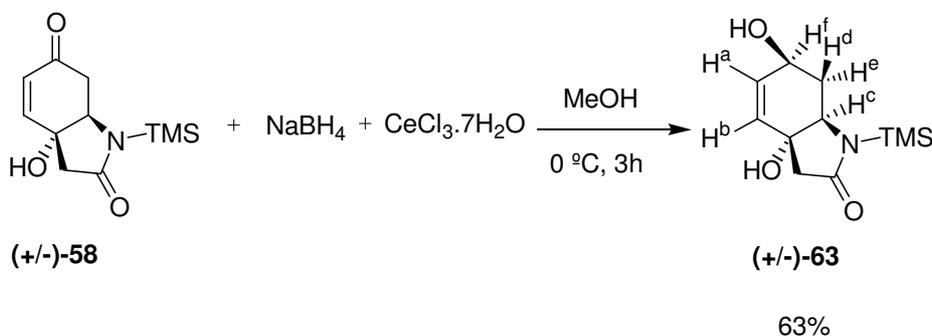


Esquema 28: Tentativa de bromação/desidrobromação da lactama bicíclica (+/-)-58 com oxone/HBr e Et₃N.

Seguindo o mesmo procedimento da reação teste de bromação/desidrobromação da cicloex-2-en-1-ona (**59**) com oxone[®], HBr e Et₃N, tentou-se a obtenção da (+/-)-5 monobromocavernicolina (**28**), mas ao final do processo obteve-se somente (+/-)-48.

Devido à falta de sucesso nas tentativas de bromação/desidrobromação da lactama bicíclica (+/-)-58 resolveu-se reduzir a carbolina da enona para assim aumentar a densidade eletrônica na dupla ligação e facilitar a sua bromação.

3.1.16. Redução da Carbonila Cetônica de 58 com NaBH₄/CeCl₃.7H₂O



Esquema 29: Reação de redução da carbonila cetônica da lactama **6** com NaBH₄/CeCl₃.7H₂O.

Realizou-se a redução da carbonila cetônica seguindo procedimento descrito na literatura⁴⁹. Dissolveu-se a lactama **58** em MeOH e resfriou-se a 0 °C. Adicionou-se 1,1 equivalente de CeCl₃.7H₂O e 4,4 equivalentes de NaBH₄. Após 3 horas a 0 °C, análises de cromatografia em camada delgada (eluente acetato de etila) e cromatografia gasosa mostraram o consumo do material de partida **58**. Então realizou-se o tratamento da reação com solução saturada de NaCl e purificou-se através de coluna cromatográfica (eluente acetato de etila).

O álcool **63** foi obtido com 63% de rendimento na forma de um único diastereoisômero.

No espectro de infravermelho do composto **63** observou-se uma banda intensa e larga em 3325 cm⁻¹ correspondente ao estiramento da ligação O-H, em 3032 cm⁻¹ observou-se uma absorção correspondente a estiramento C-H de carbono sp², os estiramentos C-H de carbonos sp³ foram observados em 2954 e 2897 cm⁻¹. O estiramento da ligação C=O da carbonila apareceu como uma

⁴⁹ a) Zoretic, P. A.; Chambers, R. J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2981. b) Komiya, S.; Tsutsumi, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3423. c) Luche, J. -L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5848. d) Luche, J. -L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226.

intensa banda em 1684 cm^{-1} . Em 1252 cm^{-1} observou-se o estiramento da ligação C-N e na faixa de $1100\text{-}1000\text{ cm}^{-1}$ observou-se estiramentos da ligação C-O.

O espectro de RMN- ^1H para o álcool **63** apresentou H^a na forma de um dubleto em 5,90 ppm e H^b na forma de um duplo dubleto em 5,83 ppm, este duplo dubleto é devido ao acoplamento entre $\text{H}^b\text{-H}^a$ e ao acoplamento do tipo W entre $\text{H}^b\text{-H}^c$ (figura 11), este acoplamento também foi observado no espectro de RMN- ^1H da lactama bicíclica **58**. Em 4,33 ppm um multiplete integrando para um hidrogênio corresponde ao hidrogênio presente no carbono carbinólico (H^f), em 3,71 ppm um duplo dubleto integrando para um hidrogênio corresponde ao hidrogênio H^c . Os hidrogênios α -carbonílicos apareceram como dois dubletos em 2,61 e 2,41 ppm, H^e foi observado como um multiplete integrando para um hidrogênio em 2,33 ppm e H^d foi observado como um duplo tripleto integrando para um hidrogênio em 1,49 ppm. Os hidrogênios do grupo TMS apareceram em 0,17 ppm com um singlete integrando para nove hidrogênios.

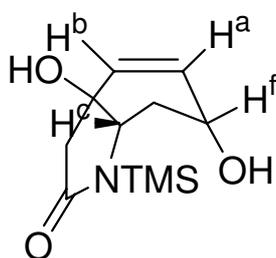


Figura 11: Acoplamento do tipo W entre $\text{H}^b\text{-H}^c$.

No espectro de diferença de nOe do álcool **63** irradiou-se em H^f e observou-se um incremento de 2,56% em H^c confirmando assim a relação *cis* entre H^f e H^c , observou-se incremento também em H^e de 2,57%, em H^d de 1,15%, nos hidrogênios do TMS de 1,21% e nos hidrogênios sp^2 (H^a e H^b) de 2,56%. Quando irradiou-se H^c observou-se um incremento de 1,91% em H^f confirmando assim a relação *cis* entre H^c e H^f , observou-se também incremento em H^e de 2,45 %, em H^d de 1,11 %, nos hidrogênios do TMS de 1,25% e nos hidrogênios sp^2 (H^a e H^b) de 0,91%.

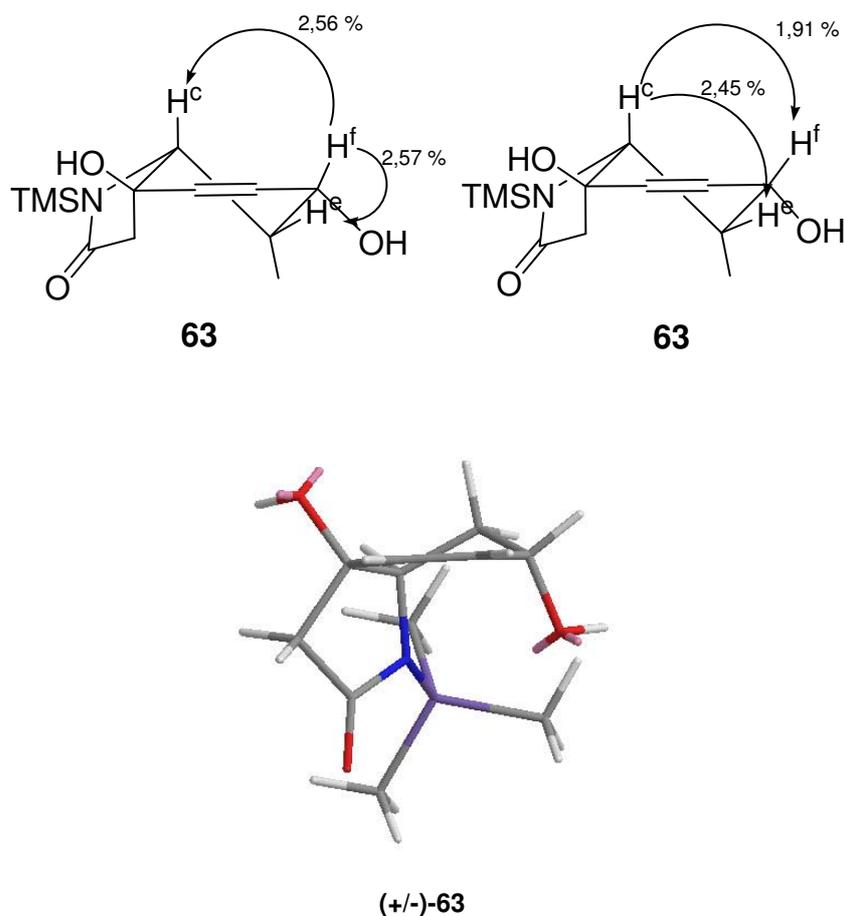


Figura 12: Incrementos observados no espectro de diferença de nOe para o álcool **(+/-)-63** e estrutura 3D do mesmo.

No espectro de RMN-¹³C do álcool **63** observou-se a carbonila em 177,5 ppm, os dois carbonos sp² foram observados em 134,9 e 130,7 ppm, o carbono quaternário apareceu em 78,0 ppm, em 65,6 e em 62,3 ppm observou-se os dois grupos CH ligados a heteroátomos, o carbono ao carbono secundário carbinólico foi observado em 46,6 ppm, em 40,5 ppm observou-se o carbono -carbonila e em 2,1 ppm foram observados os carbonos do TMS.

Em espectrometria de massas de alta resolução obteve-se para o íon molecular protonado de **63** m/z 242,1268 para um valor calculado m/z 242,1212.

A diastereosseletividade pode ser explicada através do impedimento estéreo provocado pelo grupo TMS e pela fusão do anel lactâmico do tipo *cis* a

uma das faces da carbonila cetônica, dirigindo assim a entrada do hidreto pela outra face.

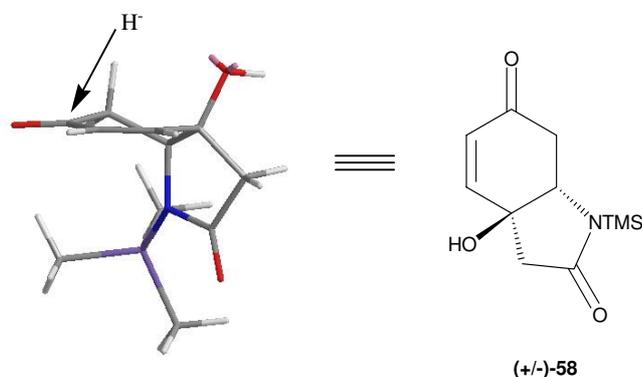
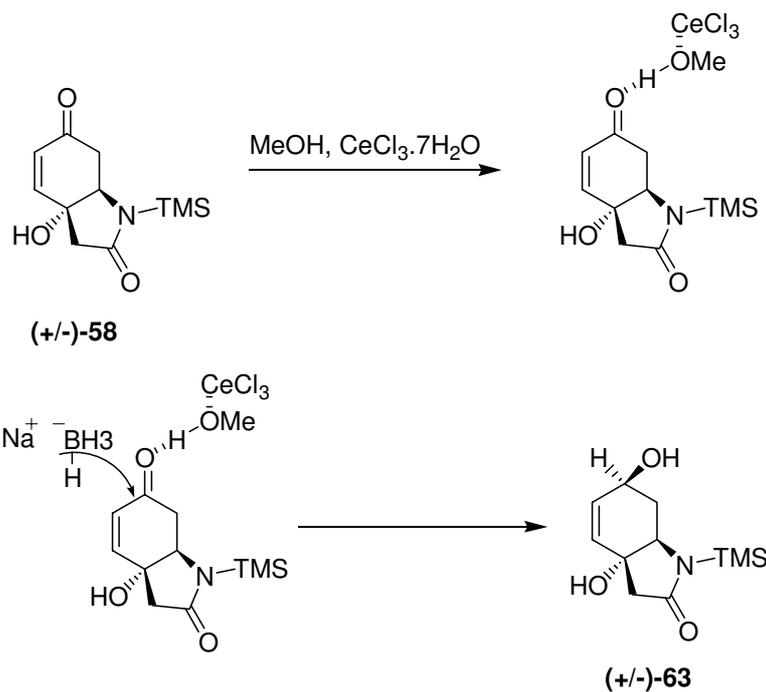


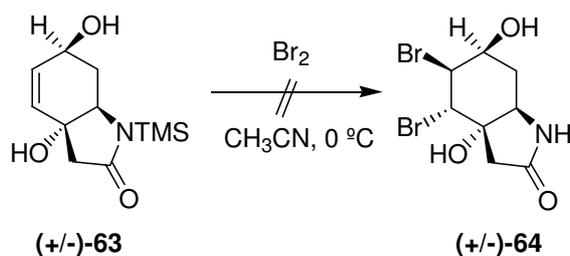
Figura 13: Diastereosseletividade observada na redução de **58**.

O mecanismo da reação de redução de enonas com $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$ ainda não está totalmente esclarecido, mas o mais provável segundo Komyia e Luche⁴⁹ consiste em uma complexação do cloreto de cério com o metanol, que por sua vez coordena-se à carbonila a ser reduzida. Esta coordenação aumenta o caráter eletrofílico da carbonila facilitando assim a entrada do hidreto, e também torna a reação seletiva não permitindo a redução da dupla ligação conjugada à carbonila.



Esquema 30: Mecanismo da reação de redução da carbonila cetônica de **58** com $\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$.

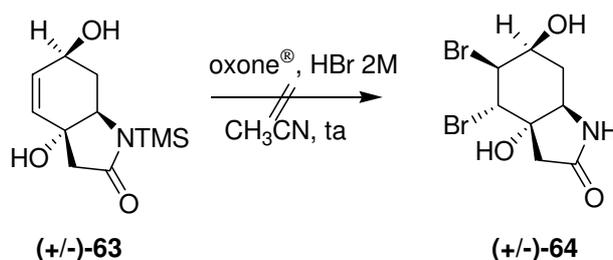
3.1.17. Tentativas de Bromação do Álcool **63**



Esquema 31: Tentativa de bromação do álcool **63** na presença de bromo molecular.

Dissolveu-se o álcool **63** em acetonitrila e resfriou-se a 0°C . Em seguida, adicionou-se lentamente 1,0 equivalente de uma solução 0,10 M de Br_2 em CHCl_3 . Após 1 hora a 0°C observou-se apenas a desproteção do grupo TMS

provavelmente devido a presença de traços ácidos existente na solução de bromo. Aqueceu-se a temperatura ambiente por três horas, mas não conseguiu-se obter o produto bromado **64**, recuperando ao final da reação somente o álcool de partida sem o grupo de proteção TMS.



Esquema 32: Tentativa de bromação do álcool **63** na presença de oxone/HBr.

Em outra tentativa de bromação do álcool **63** testou-se uma segunda metodologia na presença de oxone[®]/HBr, para isso dissolveu-se o álcool **63** em acetonitrila e adicionou-se 1,2 equivalente de oxone e 2,2 equivalentes de uma solução aquosa 2,0 M de HBr. Após duas horas observou-se o consumo de **63**, mas não observou-se a formação do produto bromado **64**.

Estas tentativas de bromação do álcool **63** realizadas sem sucesso mostraram que o problema da reação não era eletrônico como suspeitou-se após as tentativas de bromação/desidrobromoção da lactama bicíclica **58**, mas provavelmente estérico. A presença de uma fusão de anel *cis* tanto em **58** como em **63** estaria impedindo a aproximação do íon brometo, ou seja, o íon bromônio pode até ter sido formado pela face contrária ao anel lactâmico, mas o íon brometo não conseguiu se aproximar para abri-lo e assim resultar no produto bromado. Pode-se observar também uma alta repulsão eletrônica entre a carbonila e o anel lactâmico em um susposto íon bromônio formado a partir de **58** e entre a hidroxila e o anel lactâmico em um susposto íon bromônio formado a partir de **63**, representou-se a lactama bicíclica **58** e o álcool **63** sem o grupo de proteção, pois foi observado que a presença de traços ácido existente no bromo retiram o TMS.

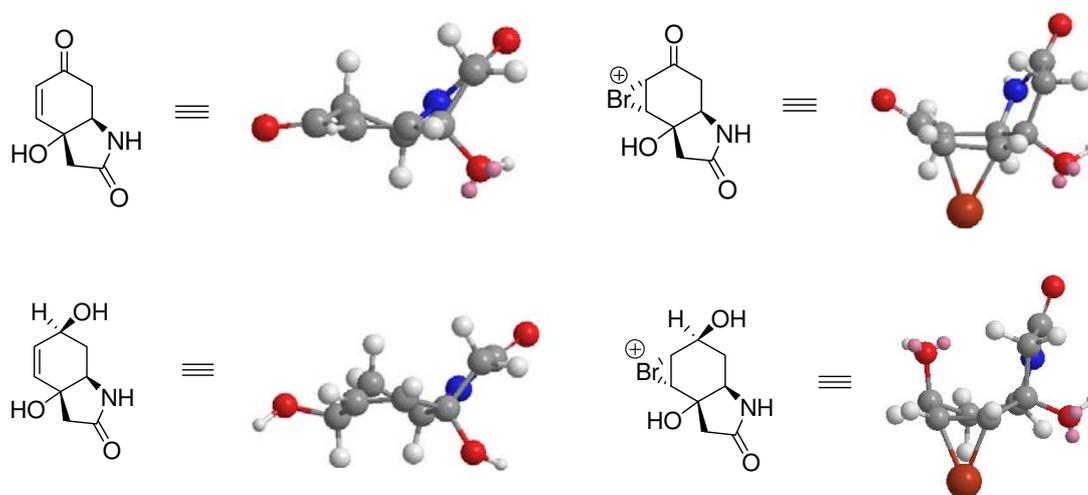
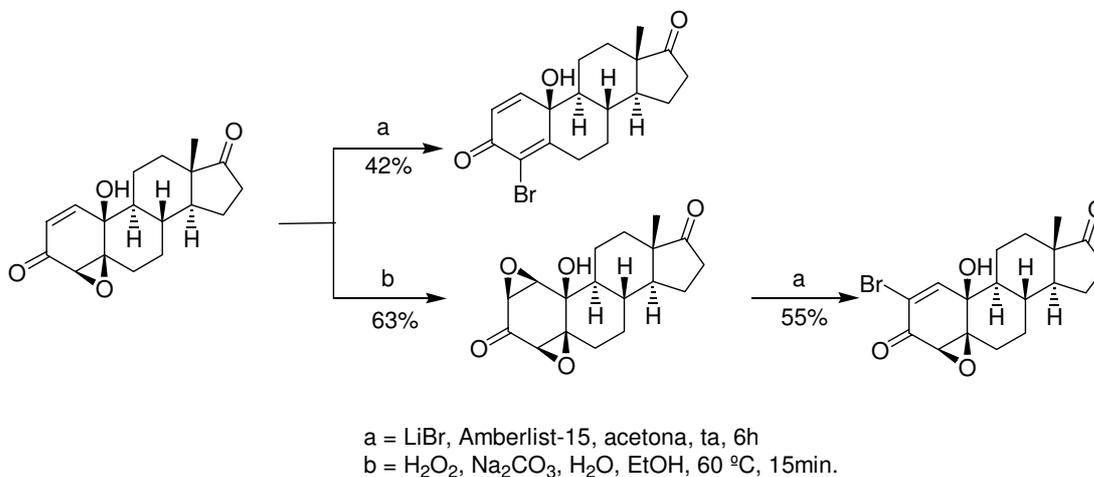


Figura 14: Análise das tentativas de bromação de 58 e de 63.

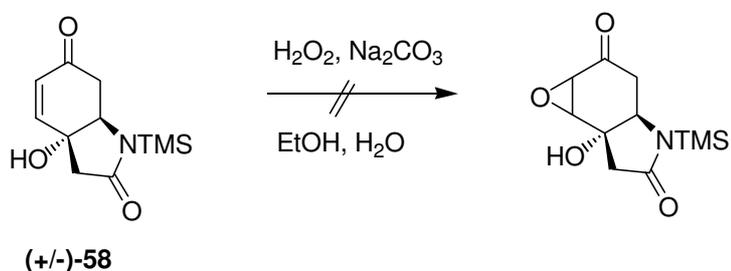
3.1.18. Tentativa de Epoxidação da Lactama 58



Esquema 33: Exemplo na literatura para epoxidação de uma dupla ligação conjugada.

Solaja e colaboradores realizaram uma reação de epoxidação de uma dupla ligação carbono-carbono presente em um sistema carbonílico, -insaturado,

seguida de abertura do epóxido na presença de Amberlist-15 e brometo de lítio obtendo um composto bromado α -carbonila⁵⁰.



Esquema 34: tentativa de epoxidação da lactama bicíclica **58**.

Seguindo o procedimento descrito na literatura tentou-se realizar a epoxidação da lactama bicíclica na presença de peróxido de hidrogênio e carbonato de sódio, mas após a elaboração da reação observou-se uma baixa recuperação de massa (10%). Espectro de RMN-¹H do bruto da reação não mostrou a formação do epóxido a partir de **58**.

Em razão dos insucessos nas tentativas de bromação/desidrobromação da lactama bicíclica **58** e do álcool **63** e também devido ao insucesso na tentativa de epoxidação de **58** resolveu-se alterar a proposta sintética para a obtenção da (+/-)-5-monobromocavernicolina (**28**).

⁵⁰ Milic, D. R.; Kop, T.; Juranic, Z.; Gasic, M. J.; Solaja, B. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2197.

3.2. Segunda Proposta de Síntese

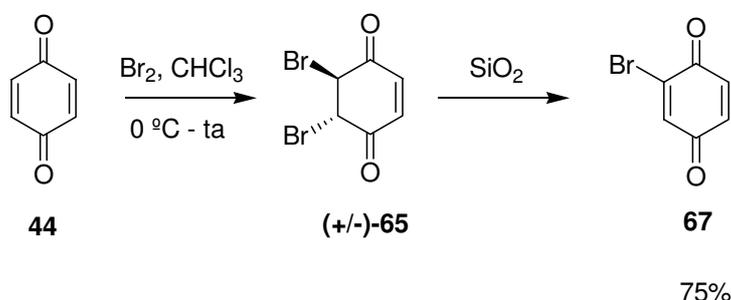


Esquema 35: Segunda proposta para a síntese da 5-monobromocavernicolina (**28**).

Uma nova proposta foi feita com a finalidade de sintetizar a 5-monobromocavernicolina (**28**). A etapa de bromação, que foi a etapa problemática da primeira proposta, foi antecipada para antes da formação da lactama bicíclica.

Na segunda proposta sintética será realizado uma reação de bromação sobre a 1,4-benzoquinona (**44**) para obtenção do composto dibromado **65**, no qual tentará realizar uma reação de adição do tipo 1,2 do enolato de lítio de BSA (**45**) seguida de uma reação de Michael intramolecular *one-pot*. Por último, através da eliminação de HBr em meio básico e desproteção do grupo TMS tentará obter-se a 5-monobromocavernicolina (**28**).

3.2.1. Preparação da 5,6-dibromo-2-cicloexene-1,4-dione (**65**)



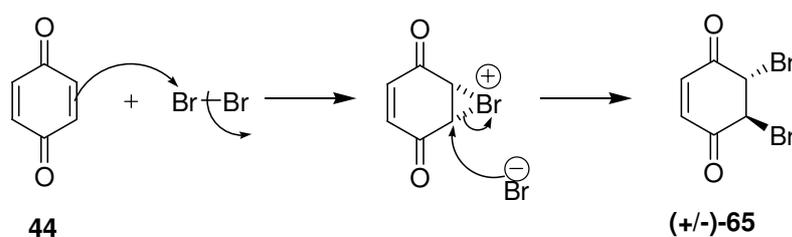
Esquema 36: Reação de bromação da 1,4-benzoquinona (**44**).

Em um balão reacional a 1,4-benzoquinona (**44**) foi dissolvida em CHCl_3 . Em seguida, adicionou-se lentamente 1,0 equivalente de uma solução 0,10 M de Br_2 em CHCl_3 a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Após deixou-se o sistema reacional agitando a temperatura ambiente por 30 min. Não foi realizado nenhum tratamento aquoso, a reação foi concentrada sob vácuo e purificada em coluna cromatográfica de sílica gel, os sítios ácidos da sílica favoreceram a formação do enolato a partir do composto dibromado **65**, que ao regenerar a carbonila promoveu a eliminação de HBr formando assim o composto monobromado **67** em 75% de rendimento (esquema 37), que foi caracterizado por $\text{RMN-}^1\text{H}$, $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ e ponto de fusão.

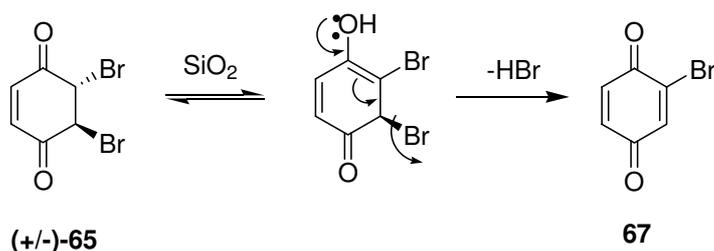
O espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ para o composto **67** apresentou um dubleto em 7,31 ppm, outro em 6,97 ppm e um duplo dubleto foi observado em 6,83 ppm, todos os sinais integrando para um hidrogênio cada sinal, caracterizando assim todos os hidrogênios do composto monobromado **67**.

No espectro de $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ de **67** observou-se as duas carbonilas em 184,3 e em 179,0 ppm. Os quatro carbonos sp^2 foram observados em 138,0, 137,4, 136,5 e 135,7 ppm.

O ponto de fusão encontrado foi de $57\text{-}58\text{ }^\circ\text{C}$ concordante com o descrito na literatura ($57\text{ }^\circ\text{C}$)⁵¹.

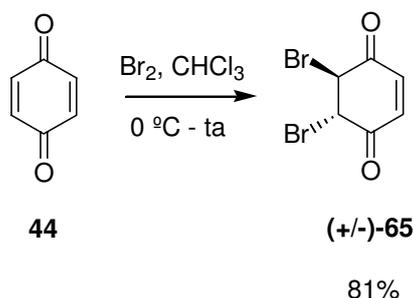


⁵¹ Nallaiah, C, *et al*, *Tetrahedron* **1986**, 42, 4083.



Esquema 37: Mecanismo da reação de monobromação da 1,4-benzoquinona (**44**).

Realizou-se novamente a reação de bromação da 1,4-benzoquinona (**44**) na presença de bromo molecular em CHCl_3 , mas desta vez não purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel. Analisou-se o bruto reacional por espectroscopia de RMN- ^1H e de RMN- ^{13}C e observou-se a formação do produto dibromado **65** em 81% de rendimento bruto.



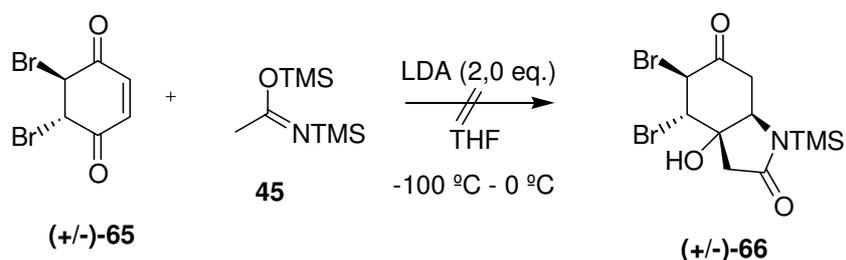
Esquema 38: Obtenção da 5,6-dibromo-2-cicloexene-1,4-dione (**65**).

No espectro de RMN- ^1H do composto dibromado **65** observou-se dois singletos um em 6,72 ppm correspondente aos dois hidrogênios presentes em carbonos sp^2 , e o outro em 4,80 ppm correspondente aos outros dois hidrogênios do composto.

No espectro de RMN- ^{13}C do composto **65** foi observado um sinal em 187,0 ppm correspondente às duas carbonilas, os dois carbonos sp^2 foram observados em 136,4 e 136,3 ppm. Os dois carbonos que apresentam um bromo como substituinte foram observados como um único sinal em 45,0 ppm.

O ponto de fusão encontrado (85 – 86 °C) foi concordante com o descrito na literatura (85 – 86 °C)⁵².

3.2.2. Tentativa de Adição do Enolato de Lítio de BSA (45) ao Composto Dibromado 65 e Ciclização de Michael *one-pot*.

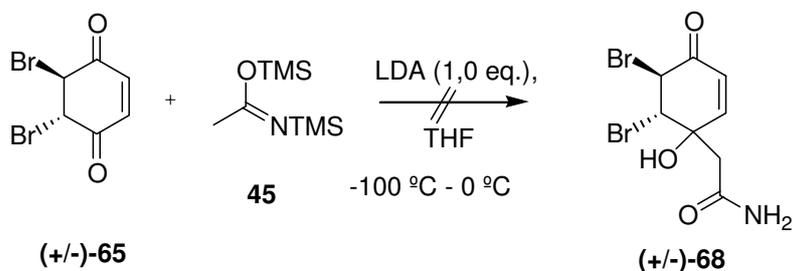


Esquema 39: Tentativa de adição do enolato de lítio de BSA (45) ao composto dibromado 65, seguida de Reação de Michael *one-pot*.

Tentou-se a reação de adição do enolato de lítio de BSA (45) ao composto dibromado 65 seguido de reação de Michael intramolecular *one-pot*, seguindo o procedimento utilizado para a preparação da lactama 58. Ao final da reação observou-se apenas a presença do composto monobromado 67.

⁵² Guo, Z.-X.; Haines, A. H.; Pyke, S. M.; Pyke, S. G.; Taylor, R. J. K. *Carbohydr. Res.* **1994**, 264, 147.

3.2.3. Tentativa de Adição do Enolato de Lítio de BSA (45) ao Composto Dibromado 65.

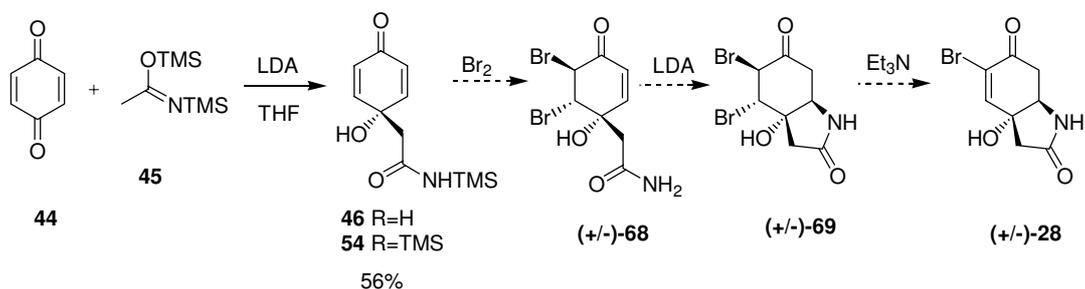


Esquema 40: Tentativa de adição do enolato de lítio de BSA (45) ao composto dibromado 65.

Tentou-se realizar a adição do enolato de lítio de BSA (45) formado na presença de 1,0 equivalente de LDA ao composto dibromado 65, mas ao final da reação, observou-se apenas a presença do composto monobromado 67. Provavelmente, o volume dos átomos de bromo presentes no composto dibromado 65 causou um grande impedimento estérico que impediu a aproximação do enolato de lítio de BSA (45).

Como não conseguiu-se prosseguir com a segunda proposta sintética para a síntese da 5-monobromocavernicolina (28), uma terceira abordagem foi proposta.

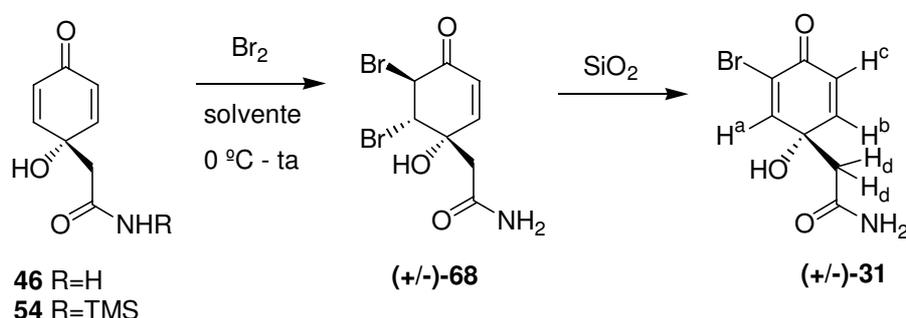
3.3. Terceira Proposta de Síntese



Esquema 41: Terceira proposta para a síntese da 5-monobromocavernicolina (**28**).

A primeira etapa da terceira proposta é a reação já estudada de adição do enolato de lítio de BSA (**45**) gerado na presença de 1,0 equivalente de LDA à 1,4-benzoquinona (**44**). Em seguida, uma reação de bromação será realizada utilizando-se tanto a amida **46** como a amida monoprottegida **54** para a obtenção do composto dibromado **68**, que em meio básico poderá ser ciclizado para a formação do sistema lactâmico bicíclico. A última etapa consiste na eliminação de HBr do composto **69**.

3.3.1. Síntese do (+/-)-3-bromoverongiaquinol (31)



Esquema 42: Obtenção do produto natural (+/-)-3-bromoverongiaquinol (31).

Tabela 2: Variações na reação de obtenção do 3-bromoverongiaquinol (31).

Entrada	R	Solvente	Rendimento (%)
1	H	CHCl ₃	67
2	TMS	CHCl ₃	67
3	H	CH ₃ CN	89
4	TMS	CH ₃ CN	89

A reação de bromação foi realizada visando obter o composto dibromado **68** para prosseguir com a terceira proposta de síntese da 5-monobromocavernicolina (**28**), mas como observado na reação de bromação da 1,4-benzoquinona (**44**) a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel, devido aos sítios ácidos da sílica, favoreceu a formação do enol **70** a partir do composto dibromado **68** que ao regenerar a carbonila promoveu a eliminação de HBr fornecendo o produto natural marinho 3-bromoverongiaquinol (**31**) (esquema 43).

A amida de partida **46** ou **54** foi dissolvida no solvente utilizado e resfriado a 0 °C, então uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃ foi adicionada lentamente. O sistema reacional foi aquecido até temperatura ambiente por 30 min., o solvente foi evaporado sob vácuo e o bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila).

Nas entradas 1 e 2 utilizou-se como solvente CHCl_3 , em ambos os casos não observou-se uma solubilidade total do material de partida **46** e **54**, respectivamente, por isso utilizou-se nas entradas 3 e 4 um solvente mais polar (CH_3CN) o que possibilitou a completa dissolução do material de partida, observando assim uma significativa melhora no rendimento da reação.

O produto natural (+/-)-3-bromoverongiaquinol (**31**) foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN- ^1H , RMN- ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução, que foram condizentes com os dados relatados na literatura²⁹.

O espectro de infravermelho do composto **31** apresentou uma banda intensa e larga centrada em 3348 cm^{-1} correspondente aos estiramentos das ligações O-H e N-H, em 1668 cm^{-1} observou-se uma banda intensa correspondente ao estiramento das carbonilas. Deformação do grupo CH_2 foi observado em 1406 cm^{-1} e em 1030 cm^{-1} observou-se os estiramentos das ligações C-O e C-N.

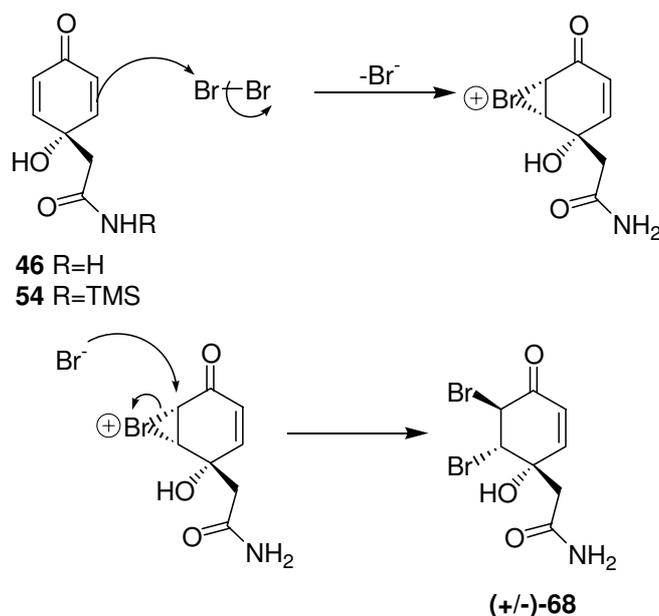
No espectro de RMN- ^1H do produto natural **31** observou-se um dubleto em 7,52 ppm integrando para um hidrogênio correspondente a H^a , este dubleto é resultado do acoplamento $\text{H}^a\text{-H}^b$, o hidrogênio H^b foi observado em 7,08 ppm na forma de um duplo dubleto. Um dubleto foi observado em 6,21 ppm integrando para um hidrogênio correspondente a H^c , os dois hidrogênios do grupo NH_2 foram observados na forma de dois singletos largos, integrando para um hidrogênio cada um, em 7,16 e 6,66 ppm. O hidrogênio da hidroxila apareceu na forma de um singlete em 5,92 ppm. Os dois hidrogênios H^d foram observados em 2,67 ppm na forma de um dubleto, este dubleto é devido a esses hidrogênios estarem em posição a um centro estereogênico.

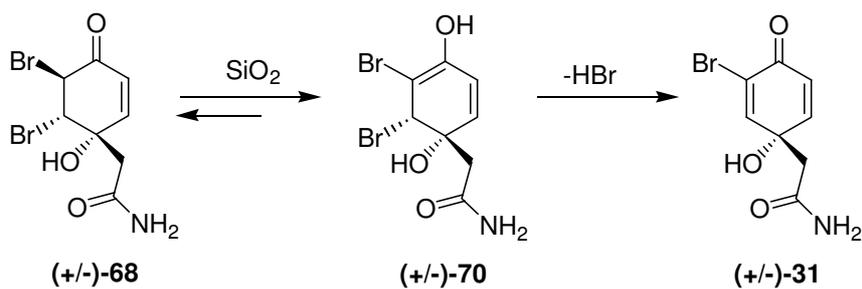
Tabela 3: Comparação entre os dados de RMN-¹H do 3-bromoverongiaquinol (**31**) sintetizado e do produto natural **31**.

¹ H	Produto Natural ²⁹ (ppm), J (Hz)	Produto Sintetizado (ppm), J (Hz)
H ^a	7,52 (d), 2,8 (H ^b)	7,52 (d), 2,6 (H ^b)
H ^b	7,08 (dd), 10,0 (H ^c), 2,8 (H ^a)	7,08 (dd), 10,1 (H ^c), 2,6 (H ^a)
H ^c	6,21 (d), 10,0 (H ^b)	6,21 (d), 10,1 (H ^b)
H ^d	2,68 (s)	2,67 (d), 1,1 (H ^d)

O espectro de RMN-¹³C do composto **31** apresentou os sinais das duas carbonilas em 178,1 e 172,1 ppm, os sinais referentes aos quatro carbonos sp² foram observados em 151,9, 151,8, 125,8 e 123,5 ppm, o sinal do carbono quaternário apareceu em 71,0 ppm e o CH₂ ao grupo amido foi observado em 43,9 ppm.

Em análise de espectrometria de massa de alta resolução para o composto **31** obteve-se *m/z* 244,96901 (calculado *m/z* 244,96876) para uma fórmula molecular C₈H₈BrNO₃.





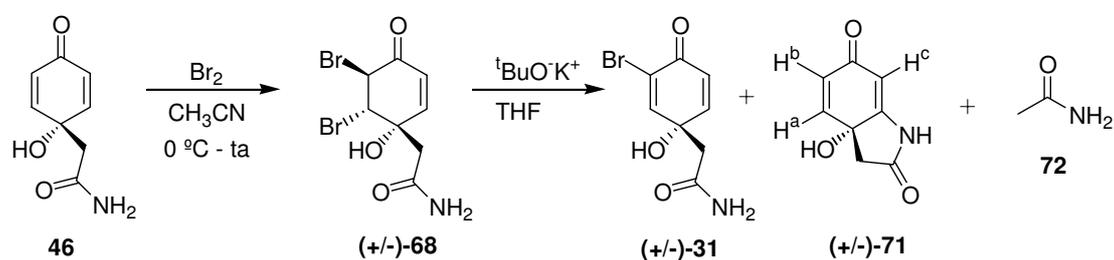
Esquema 43: Mecanismo da reação de síntese do 3-bromoverongiaquinol (**31**).

Ao considerar que as duas amidas **46** e **54** fornecem o produto natural 3-bromoverongiaquinol (**31**), pode-se calcular um rendimento global de 50% para a obtenção do produto natural marinho 3-bromoverongiaquinol (**31**) a partir da 1,4-benzoquinona (**44**), rendimento este superior aos relatados na literatura (6,3³⁷ e 2,5%²⁹).

Para o prosseguimento da síntese da 5-monobromocavernicolina (**28**) a etapa de ciclização de Michael intramolecular em meio básico deve ser realizada sobre o composto dibromado **68**, pois assim espera-se que não ocorra problema na regioquímica da reação, o que certamente ocorreria se colocasse o composto **31** na presença de uma base. Por isso repetiu-se a reação de bromação para a amida **46**, análise de RMN-¹H do bruto da reação mostrou a presença do composto dibromado **68**. Então para o término da síntese de **28**, deve-se realizar a reação de bromação tanto da amida **46** como da amida **54** e utilizar o bruto desta reação para a reação de Michael intramolecular em meio básico, deve-se também utilizar bases volumosas para evitar uma eliminação de HBr antes da formação do aduto de Michael, o que levaria ao problema da regioquímica.

3.3.2. Reação de Michael Intramolecular Sob o Composto Dibromado 68

3.3.2.1. Reação com $t\text{BuO}^-\text{K}^+$



Esquema 44: Reação de Michael intramolecular na presença de $t\text{BuO}^-\text{K}^+$.

A reação foi realizada utilizando-se o bruto da reação de bromação da amida **46**, que foi dissolvido em THF anidro calculando-se uma concentração de 0,01 M a partir do número de moles inicial de **46** e, em seguida, adicionou-se a base. Após 12 horas, a reação foi interrompida com solução aquosa saturada de NH_4Cl , o bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%).

Tabela 4: Condições testadas para a reação de Michael intramolecular na presença de $t\text{BuO}^-\text{K}^+$.

Entrada	$t\text{BuO}^-\text{K}^+$ (eq.)	31 (%)	71 (%)	72 (%)
1	1,0	74	-	-
2	3,0	-	38	-
3	5,0	-	-	45

Na entrada 1 tentou-se realizar a reação de Michael intramolecular na presença de 1,0 equivalente de $t\text{BuO}^-\text{K}^+$, após a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel obteve-se o produto 3-bromoverongiaquinol (**31**) em 74% de rendimento a partir de **46**, neste experimento ficou a dúvida se foi a base que eliminou HBr e formou **31** ou se a adição de 1,0 equivalente foi pouco para realizar a reação de Michael intramolecular e a eliminação de HBr ocorreu durante

a purificação como observado anteriormente, por isso realizou outros testes com excesso de ${}^t\text{BuO}^-\text{K}^+$.

Na entrada 2 utilizou-se 3,0 equivalentes da base, mas após a purificação da reação observou-se a presença de um composto que não possui nenhum átomo de bromo, isso pode ser resultado de uma dupla eliminação de HBr (esquema 45). Este teste indicou que ${}^t\text{BuO}^-\text{K}^+$ não é uma base volumosa o suficiente para evitar a eliminação de HBr antes da lactamização.

O produto **71** foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN- ${}^1\text{H}$, RMN- ${}^{13}\text{C}$ e espectrometria de massas de alta resolução.

No espectro de infravermelho de **71** observou-se uma banda larga e intensa centrada em 3282 cm^{-1} correspondente aos estiramentos das ligações O-H e N-H, em 1662 cm^{-1} foi observado o estiramento da carbonila lactâmica, enquanto o estiramento da carbonila quinônica foi observado em 1597 cm^{-1} .

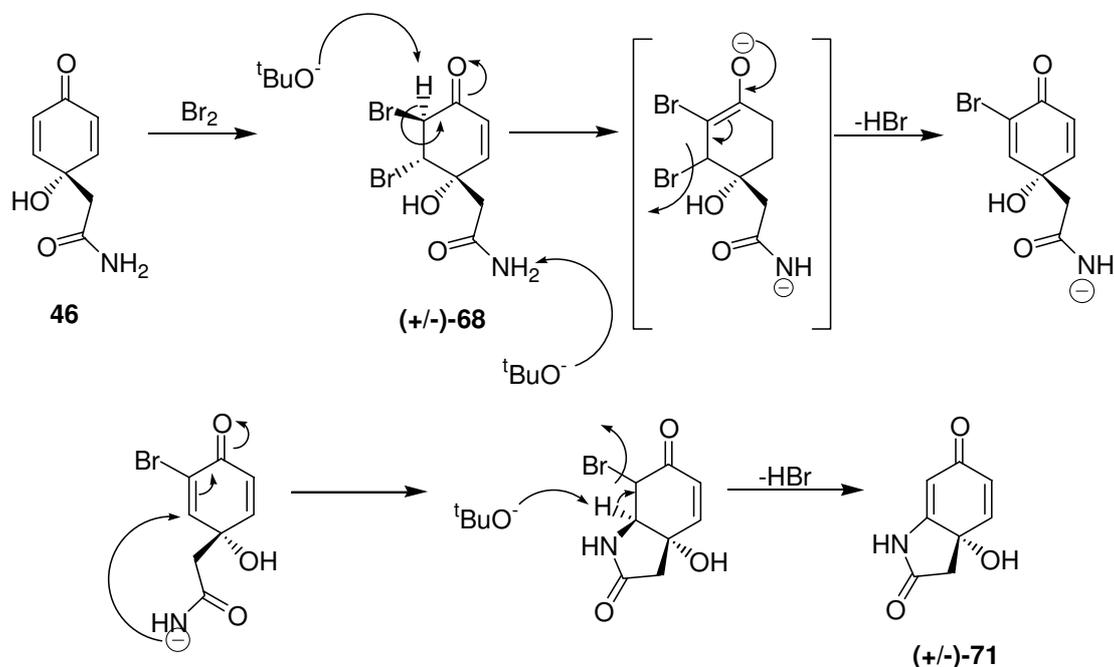
O espectro de RMN- ${}^1\text{H}$ para o composto **71** apresentou um dubleto em 7,02 ppm correspondente ao hidrogênio H^a , o hidrogênio H^b foi observado em 6,15 ppm na forma de um duplo dubleto resultante do acoplamento entre $\text{H}^b\text{-H}^a$ e $\text{H}^b\text{-H}^c$. Foi observado um dubleto em 5,63 ppm correspondente ao hidrogênio H^c e os hidrogênios do grupo CH_2 foram observados na forma de dois dubletos em 2,77 e 2,57 ppm, estes hidrogênios apareceram na forma de dois dubletos por serem diastereotópicos.

O espectro de RMN- ${}^{13}\text{C}$ do produto **71** apresentou os sinais das duas carbonilas em 188,3 e 177,7 ppm, os quatro carbonos sp^2 foram observados em 165,9, 144,0, 130,6 e 102,7 ppm, o sinal referente ao carbono quaternário foi observado em 70,3 ppm e o sinal do grupo CH_2 apareceu em 43,5 ppm.

Em análise de espectrometria de massa de alta resolução para o composto **71** obteve-se para o íon molecular protonado m/z 166,0430 (calculado m/z 166,0504).

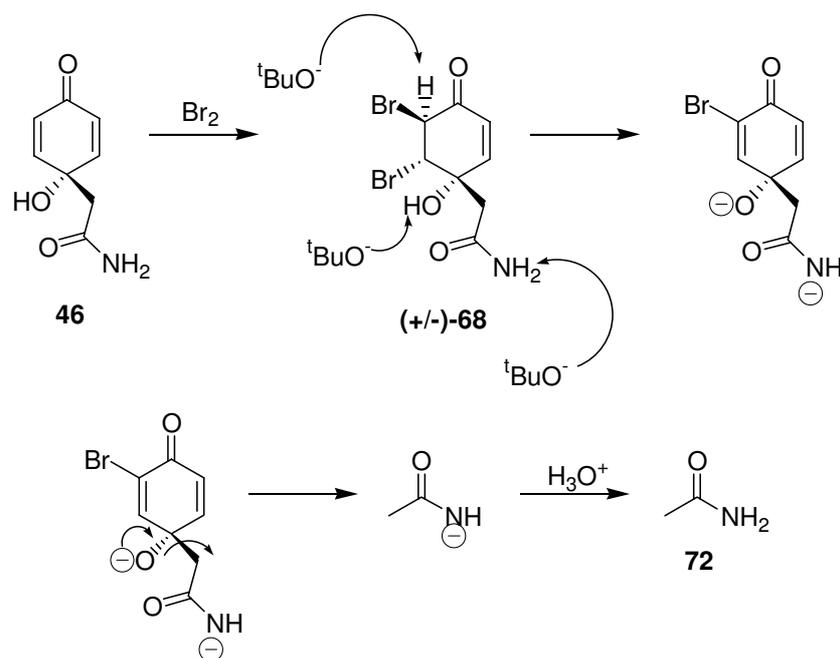
No mecanismo de formação de **71** inicialmente ocorre a bromação de **46**, em seguida na presença da base ocorre a enolização de **68**, que ao regenerar a carbonila elimina brometo e também a formação do ânion na amida e a reação de

ciclização intramolecular, por último uma nova eliminação de brometo resulta em **71**.



Esquema 45: Mecanismo de formação do produto **71**.

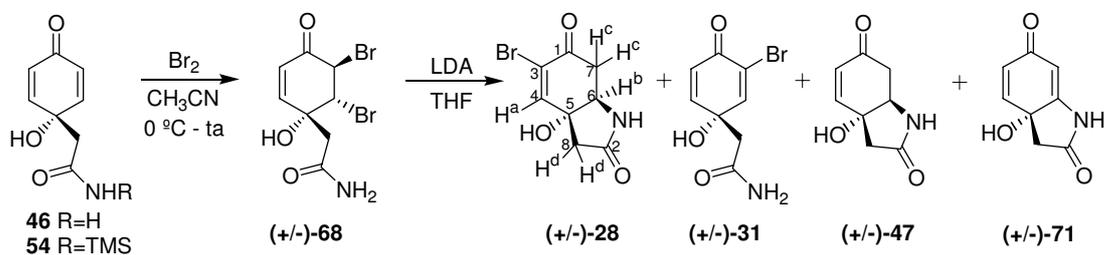
Na entrada 3 utilizou-se um grande excesso da base (5,0 equivalentes), ao final da reação após purificação em coluna cromatográfica observou-se apenas a presença de acetamida (**72**) e não observou-se nenhum produto contendo como estrutura básica um anel derivado de quinona. A acetamida (**72**) provavelmente foi formada pela geração do alcóxido terciário em algum momento da reação antes de ser formado o aduto de Michael intramolecular, este alcóxido regenerou a carbonila eliminando a acetamida (**72**).



Esquema 46: Mecanismo proposto para a formação de acetamida (72).

Como a base $t\text{BuO}^-\text{K}^+$ não apresentou um volume suficiente para impedir a eliminação de HBr antes da formação do aduto de Michael **28**, tentou-se utilizar outras bases fortes e volumosas (LDA e NaHMDS) com o intuito de tentar evitar a eliminação de HBr antes da lactamização.

3.3.2.2. Reação com LDA



Esquema 47: Reação de Michael intramolecular na presença de LDA.

A reação foi realizada preparando-se LDA em THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, em seguida adicionou-se o bruto da reação de bromação da amida **46** ou da amida **54** dissolvido em THF, calculando-se uma concentração de 0,01 M a partir do número de moles inicial de **46** ou **54**. Após 12 horas, a reação foi interrompida com solução aquosa saturada de NH_4Cl , o bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila hexano 90%).

Tabela 5: Condições testadas para a reação de Michael intramolecular na presença de LDA.

Entrada	R	LDA (eq.)	28 (%)	31 (%)	47 (%)	71 (%)
1	H	1,0	4	45	22	-
2	TMS	3,0	5	23	12	11

A primeira tentativa utilizando-se LDA foi realizada na presença de 1,0 equivalente da base. Fez-se uma análise do bruto reacional onde foi possível observar a presença de **31** e **47** como produtos principais, mas também observou-se uma pequena quantidade do produto desejado **28**. Após purificação em coluna cromatográfica, o produto natural 3-bromoverongiaquinol (**31**) foi obtido em 45% de rendimento, obteve-se também o composto bromado **47** em 22% de rendimento e razão diastereoisomérica determinada por $\text{RMN-}^1\text{H}$ de 1,9:1,0 e o produto natural desejado **28** em apenas 4% de rendimento. Este primeiro teste mostrou que LDA também não é suficientemente volumosa para evitar a eliminação de HBr antes da formação do produto resultante da reação de Michael intramolecular, mas diferentemente do experimento com 1,0 equivalente de $^t\text{BuO}^- \text{K}^+$ (entrada 1 tabela 4), foi possível obter o produto natural desejado **28** em rendimento muito baixo.

Um segundo teste foi realizado na presença de 3,0 equivalentes de LDA, mas não observou-se uma melhora significativa no rendimento do produto natural desejado **28**, o produto **71** resultante da eliminação de HBr , reação de Michael intramolecular seguida de nova eliminação de HBr foi obtido em 11% de

rendimento. Este experimento comprovou que LDA não é uma base suficientemente volumosa, visto que obteve-se a 5-monobromocavernicolina (**28**) em rendimento muito baixo, ou seja, a eliminação de HBr ocorreu preferencialmente em relação à ciclização de Michael intramolecular.

A 5-monobromocavernicolina (**28**) foi caracterizada por espectroscopia no infravermelho, RMN-¹H, RMN-¹³C, espectrometria de massas de alta resolução, ponto de fusão e comparação de seus dados com os relatados na literatura²⁸.

No espectro de infravermelho de **28** observou-se uma banda larga e intensa em 3438 cm⁻¹ correspondente aos estiramentos das ligações O-H e N-H, as carbonilas foram observadas em 1689 cm⁻¹ e entre 1100 e 1000 cm⁻¹ observou-se os estiramentos das ligações C-O e N-H.

Primeiramente, realizou-se a análise de RMN-¹H em acetona deuterada para comparar com os dados relatados por Pietra e colaboradores²⁸. No espectro observou-se um singleto largo em 7,29 ppm correspondente ao hidrogênio H^a, o hidrogênio do grupo NH apareceu em 7,09 ppm na forma de um singleto largo, o hidrogênio da hidroxila foi observado como um singleto largo em 5,38 ppm. O hidrogênio H^b foi observado em 4,14 ppm na forma de um tripleto largo, um dos hidrogênios H^c apareceu como um duplo dubleto em 3,04 ppm, este duplo dubleto é resultante do acoplamento entre H^c-H^b e H^c-H^c, o outro H^c não foi possível analisar porque ficou encoberto pelo sinal de água existente na acetona deuterada. Os hidrogênios H^d foram observados na forma de dois dubletos, pois são diastereotópicos, em 2,68 e 2,58 ppm.

Tabela 6: Comparação entre os dados de RMN-¹H da 5-monobromocavernicolina (**28**) sintetizada e do produto natural **28**.

¹ H	Produto Natural ²⁸ (ppm), J (Hz)	Produto Sintetizado (ppm), J (Hz)
H ^a	7,28 (sl)	7,29 (sl)
NH	7,10 (sl)	7,09 (sl)
OH	5,40 (sl)	5,38 (sl)
H ^b	4,14 (tl)	4,14 (tl)
H ^c	3,06 (dd), 16,4 (H ^c), 4,9 (H ^b) 2,82 (dd), 16,4 (H ^c), 6,2 (H ^b)	3,04 (dd), 16,4 (H ^c), 4,8 (H ^b) Encoberto pela H ₂ O
H ^d	2,69 (d), 16,8 (H ^d); 2,60 (d), 16,8 (H ^d)	2,68 (d), 16,7 (H ^d); 2,58 (d), 16,7 (H ^d)

Como o espectro de RMN-¹H de **28** obtido em acetona deuterada teve um duplo dubleto encoberto pelo sinal da água, realizou-se o espectro em metanol deuterado para poder observar este duplo dubleto. Neste espectro observou-se um singleto largo em 7,27 ppm correspondente ao hidrogênio H^a, um tripleto largo em 4,08 ppm correspondente ao hidrogênio H^b. O duplo dubleto correspondente a um dos hidrogênios H^c foi observado em 3,05 ppm ($J = 16,5$ e $4,7$ Hz) e o duplo dubleto correspondente ao outro hidrogênio H^c, que foi encoberto pelo sinal de água no espectro realizado em acetona deuterada, foi observado em 2,82 ppm ($J = 16,5$ e $6,4$ Hz). Os hidrogênios H^d apareceram como dois dubletos em 2,75 e 2,68 ppm ($J = 17,0$ Hz).

No espectro de RMN-¹³C realizado em metanol deuterado observou-se os sinais das duas carbonilas em 190,7 e 177,1 ppm e os sinais dos dois carbonos sp² em 150,7 e 125,5 ppm. O sinal referente ao carbono quaternário apareceu em 76,4 ppm, o sinal correspondente ao carbono ligado ao nitrogênio apareceu em 61,9 ppm e os dois grupos CH₂ foram observados em 45,6 e 41,6 ppm.

Os dados de RMN-¹H fornecido por Berlinck foram obtidos em DMSO-d₆, por isso realizou-se outro RMN-¹H para **28**, mas desta vez em DMSO-d₆. Em 7,95

ppm observou-se um singlete largo referente ao hidrogênio N-H, o hidrogênio H^a apareceu como um singlete largo em 7,28 e em 6,28 ppm observou-se o singlete referente à hidroxila. O hidrogênio H^b foi observado em 3,88 ppm, os hidrogênios H^c foram observados como um duplo dubleto em 2,92 e 2,70 ppm e os hidrogênios H^d apareceram como dois dubletos em 2,61 e 2,47 ppm.

Tabela 7: Comparação entre os dados de RMN-¹H da 5-monobromocavernicolina (**28**) sintetizada e do produto natural **28**.

¹ H	Produto Natural ²⁷	Produto Sintetizado
	(ppm), J (Hz)	(ppm), J (Hz)
NH	7,95 (sl)	7,95 (sl)
H ^a	7,06 (sl)	7,28 (sl)
OH	6,20 (sl)	6,28 (sl)
H ^b	3,88 (tl)	3,88 (tl)
H ^c	2,92 (dd), 16,4 (H ^c), 4,8 (H ^b) 2,70 (dd), 16,5 (H ^c), 6,1 (H ^b)	2,92 (dd), 16,2 (H ^c), 4,3 (H ^b) 2,71 (dd), 16,8 (H ^c), 6,1 (H ^b)
H ^d	2,61 (d), 16,5 (H ^d); 2,47 (d), 16,5 (H ^d)	2,60 (d), 16,5 (H ^d); 2,45 (d), 16,5 (H ^d)

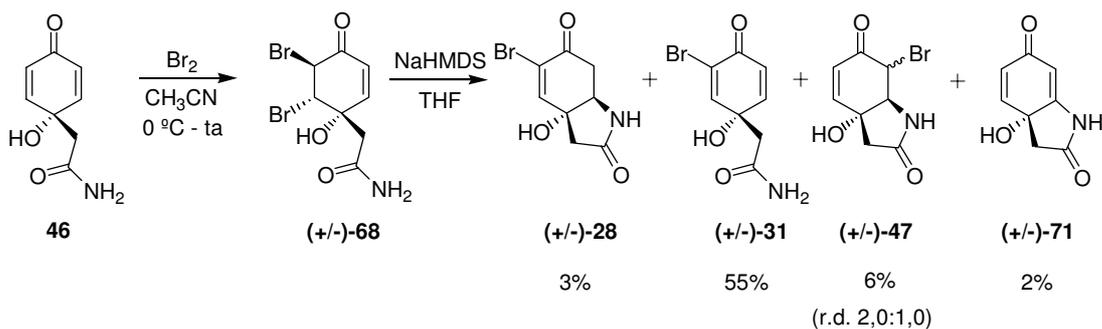
No espectro de RMN-¹³C observou-se os sinais da carbonila cetônica e da carbonila da lactama em 189,0 e 172,8 ppm, respectivamente, os dois carbonos sp² foram observados em 150,1 e 122,5 ppm. Em 74,2 ppm apareceu o sinal correspondente ao carbono quaternário, em 58,7 ppm observou-se o carbono ligado ao nitrogênio e os dois grupos CH₂ -carbonílicos foram observados em 43,7 e 39,8 ppm. Os deslocamentos de RMN-¹³C observados para o produto sintetizado foram concordantes com os deslocamentos relatados por Pietra e colaboradores²⁸, mas apresentaram uma diferença de 7,7 ppm e 4,3 ppm nos carbonos sp² no espectro fornecido pelo grupo de pesquisas do prof. Berlinck²⁷.

Tabela 8: Comparação entre os dados de RMN-¹³C da 5-monobromocavernicolina (**28**) sintetizada e do produto natural **28**.

¹³ C	Produto Natural Pietra e col. ²⁸ (ppm)	Produto Sintetizado (ppm)	Produto Natural Berlinck e col. ²⁷ (ppm)
C ¹	188,6	189,0	188,9
C ²	172,4	172,8	172,7
C ³	149,7	150,1	145,8
C ⁴	122,2	122,5	130,2
C ⁵	73,9	74,2	73,4
C ⁶	58,4	58,7	58,6
C ⁷	43,4	43,7	43,8
C ⁸	39,5	39,8	40,1

O ponto de fusão obtido para **28** (184-185 °C) foi concordante com o valor descrito na literatura²⁸ (183-185 °C).

3.3.2.3. Reação com NaHMDS



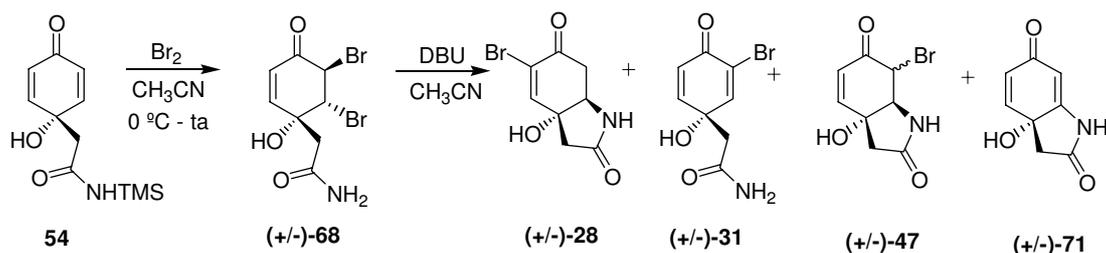
Esquema 48: Reação de Michael intramolecular na presença de NaHMDS.

Tentou-se realizar a reação de Michael intramolecular na presença de NaHMDS, para isso realizou-se a reação de bromação da amida **46** em CH₃CN,

concentrou-se a mistura reacional sob vácuo e dissolveu-a em THF anidro, em seguida adicionou-se 1,0 equivalente da base e deixou-se a reação por 12 horas a temperatura ambiente. Após tratamento aquoso ácido e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%) obteve-se uma mistura de produtos, na qual o produto desejado **28** foi obtido em apenas 3% de rendimento.

A reação realizada na presença de NaHMDS apresentou resultado semelhante ao obtido na reação na presença de um equivalente de LDA, por isso resolveu-se tentar outras alternativas.

3.3.2.4. Reação com DBU



Esquema 49: Reação de Michael intramolecular na presença de DBU.

DBU é uma base mais fraca que as três utilizadas anteriormente ($^t\text{BuO}^-\text{K}^+$, LDA e NaHMDS). Talvez o problema da eliminação de HBr ocorrer antes da lactamização esteja ligado à força da base utilizada, pois as bases testadas anteriormente são muito volumosas e não resolveram este problema. Por esta razão, resolveu-se tentar a reação de Michael intramolecular sobre o composto dibromado **68** na presença de DBU. A reação foi realizada a partir da amida **54** que foi bromada na presença de bromo molecular em acetonitrila, o bruto da bromação foi dissolvido em acetonitrila para uma concentração de 0,01 M a partir do número de moles de **54** e a base foi adicionada, após 12 horas interrompeu-se

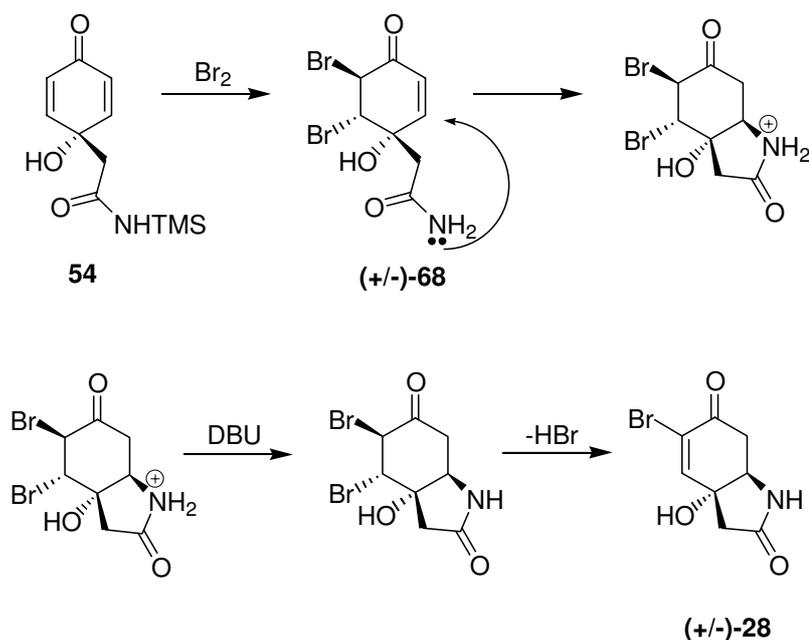
a reação com solução aquosa ácida e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%).

Tabela 9: Condições testadas para a reação de Michael intramolecular na presença de DBU.

Entrada	DBU (eq.)	28 (%)	31 (%)	47 (%)	71 (%)
1	1,0	20	47	10	-
2	2,0	Traços	-	4	36

Na primeira tentativa de ciclização com DBU utilizou-se 1,0 equivalente da base, após a purificação obteve-se o produto natural desejado **28** em 20% de rendimento, enquanto que o produto cíclico **47** foi obtido em 10% de rendimento e razão diastereoisomérica determinada por RMN-¹H de 2,0:1,0 e o produto acíclico **31** foi obtido em 47% de rendimento. Este resultado mostrou que na presença de DBU a ciclização ocorreu preferencialmente em relação à eliminação de HBr antes da formação do aduto de Michael, quando este se formou, visto que a proporção entre os produtos **28** e **47** foi de 2:1, isto se deve provavelmente ao fato de DBU ser a base testada mais fraca.

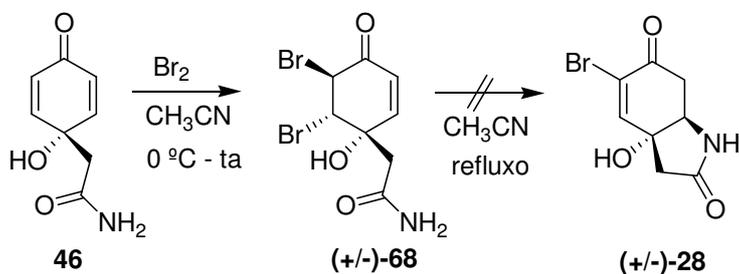
O mecanismo da reação de obtenção da 5-monobromocavernicolina (**28**) utilizando-se como base DBU consiste inicialmente na bromação de **54**, seguida da reação de Michael intramolecular e eliminação de HBr. Esta eliminação pode ter ocorrido através de DBU ou durante a purificação em coluna cromatográfica de sílica gel.



Esquema 50: Mecanismo de formação da 5-monobromocavernicolina (**28**).

Na entrada 2 utilizou-se 2,0 equivalentes da base, pois na primeira tentativa o composto acíclico **31** foi o produto principal. Após a purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 90%) observou-se apenas a presença de traços da 5-monobromocavernicolina (**28**), o composto bromado **47** foi obtido em 4% de rendimento e o produto cíclico **71** foi obtido em 36% de rendimento. Este experimento mostrou não ser possível utilizar mais que 1,0 equivalente de DBU para a reação. Provavelmente, devido aos produtos obtidos, o primeiro equivalente de DBU preferencialmente atacou o hidrogênio do grupo NH_2 da amida, em seguida, a base colocada em excesso começou a promover a eliminação de HBr antes da reação de Michael intramolecular acontecer e, após a formação do aduto de Michael **47**, o excesso da base promoveu a segunda eliminação de HBr, formando assim o produto **71**.

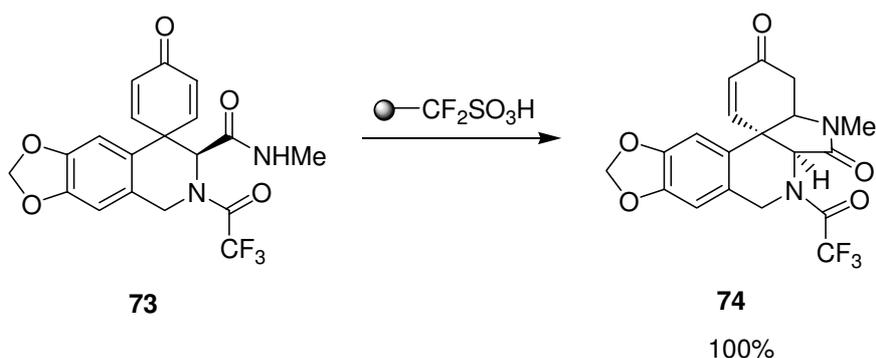
3.3.2.5. Reação em Acetonitrila com Aquecimento



Esquema 51: Tentativa de reação de Michael intramolecular em refluxo.

Tentou-se realizar a ciclização de Michael intramolecular somente com aquecimento. Para isso, dissolveu-se o bruto da reação de bromação em acetonitrila e colocou-se o sistema em refluxo, mas após cinco dias em refluxo não observou-se a formação do produto cíclico desejado **28**.

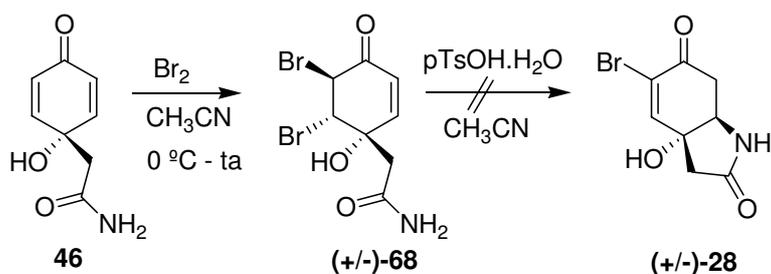
3.3.2.6. Reação com pTsOH.H₂O



Esquema 52: Exemplo de reação de Michael intramolecular sob catálise ácida.

Baseando-se em precedente descrito na literatura por Steven Ley e colaboradores, no qual foi realizada uma reação de Michael intramolecular em

rendimento quantitativo entre um grupo amido e um sistema quinoníco na presença de um reagente suportado que apresenta um sítio de ácido sulfônico⁵³, resolveu-se testar a reação de Michael intramolecular na presença de catálise ácida de ácido *para*-toluenosulfônico.



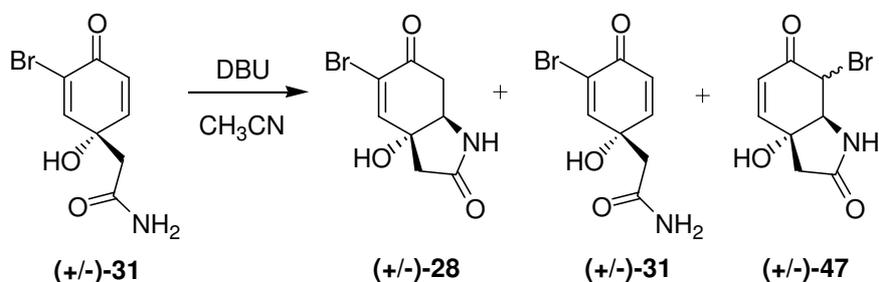
Esquema 53: Tentativa de reação de Michael sob catálise ácida.

Realizou-se a reação de bromação da amida **46** de maneira análoga à descrita anteriormente. O bruto da reação de bromação foi dissolvido em acetonitrila para uma concentração de 0,01 M a partir do número de moles de **46**, em seguida adicionou-se 0,5 equivalente de pTsOH.H₂O. Após três dias de reação não observou-se a formação de nenhum produto cíclico, então adicionou-se mais 1,0 equivalente do ácido, mas mesmo assim não observou-se a formação de nenhum aduto de Michael.

Após as tentativas de obtenção do produto natural **28** em meio básico, sob catálise ácida ou sob refluxo, observou-se que o procedimento que apresentou o melhor resultado foi quando a reação foi realizada na presença de 1,0 equivalente de DBU (entrada 1 tabela 9), no qual a 5-monobromocavernicolina (**28**) foi obtida em 20% de rendimento. O principal produto desta reação foi o 3-bromoverongiaquinol (**31**) obtido em 47% de rendimento, por isso resolveu-se tentar a reação de Michael intramolecular em **31** na presença de 1,0 equivalente de DBU mesmo sabendo que provavelmente seja obtido o composto **46** preferencialmente em relação a 5-monobromocavernicolina (**28**).

⁵³ Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Nessi, M.; Piutti, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6285.

3.3.2.7. Reação de Michael Intramolecular sob **31** na Presença de DBU



Esquema 54: Reação de Michael intramolecular do composto **31**.

A reação foi realizada dissolvendo-se o material de partida **31** em acetonitrila para uma concentração 0,01 M, em seguida adicionou-se 1,0 equivalente de DBU e a reação permaneceu por 12 horas a temperatura ambiente. Após tratamento aquoso ácido e purificação em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%) obteve-se a 5-monobromocavernicolina (**28**) em 13% de rendimento, obteve-se também a lactama bicíclica **47** em 23% de rendimento e razão diastereoisomérica de 1,9:1,0 e recuperou-se 47% do material de partida. Em seguida, o material de partida **31** recuperado foi novamente colocado para reagir com DBU nas mesmas condições e, após a purificação, obteve-se **28** em 15% de rendimento, **47** em 25% de rendimento (r.d. 1,9:1,0) e recuperou-se 44% do material de partida.

Somando os dois ciclos obteve-se a 5-monobromocavernicolina (**28**) em 20% de rendimento a partir do número de moles de **31** adicionado no primeiro ciclo, não realizou-se um terceiro ciclo pois não apresentaria uma melhora representativa no rendimento total da reação.

3.4. Comparação dos Valores de pK_a de $t\text{BuO}^-K^+$, LDA, NaHMDS e DBU

Analisando os resultados obtidos nas tentativas de reação de Michael intramolecular em meio básico, pode-se concluir que os volumes das bases $t\text{BuO}^-K^+$, LDA e NaHMDS não são suficientes para favorecer a formação da 5-monobromocavernicolina (**28**), pois tanto $t\text{BuO}^-K^+$ como LDA são bases extremamente volumosas e nestas condições quando obteve-se **28** foi em rendimento muito baixo. Como o volume das bases não explica os resultados obtidos, um fator que pode ser considerado para explicar estes resultados é força das bases testadas.

Comparando-se os valores de pK_a das bases pode-se determinar qual é a base mais forte, pois quanto maior o valor de pK_a menos ácido é o composto, conseqüentemente, pela teoria do par conjugado, mais básico. Observando-se a tabela 10 o pK_a de LDA em THF é 35,7⁵⁴ o que mostra ser uma base extremamente forte neste solvente, nas reações de Michael intramolecular do composto **68** realizadas na presença de NaHMDS e $t\text{BuO}^-K^+$ o solvente utilizado foi THF, mas na literatura encontrou-se o valor de pK_a destas bases somente em DMSO⁵⁵. O valor medido do pK_a é menor em DMSO que em THF, pois DMSO é um solvente muito mais polar. O valor encontrado na literatura⁵⁶ para o pK_a de DBU em acetonitrila foi 24,3, o que mostra ser DBU uma base mais fraca em relação às demais, talvez por isso nestas condições a lactamização intramolecular do composto dibromado **68** tenha sido favorecida em relação a eliminação de HBr.

⁵⁴ Fraser, R. R.; Mansour, T. S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3442.

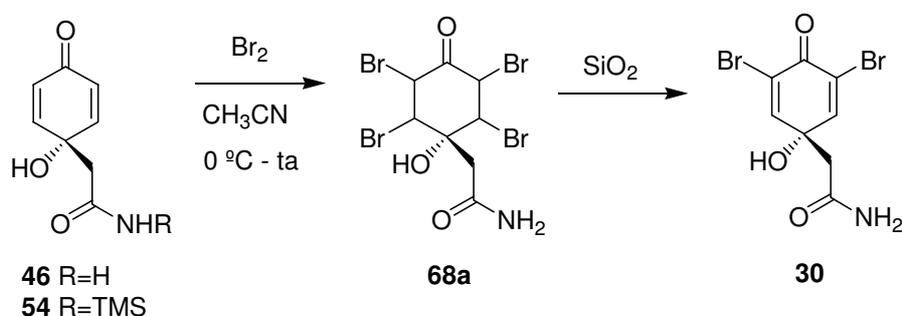
⁵⁵ a) Barletta, G.; Chung, A. C.; Rios, C. B.; Jordan, F.; Schlegel, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8144. b) Pearson, D. E.; Buehler, C. A. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 45.

⁵⁶ Soovali, L.; Kaljurand, I.; Kütt, A.; Leito, I. *Anal. Chim. Acta* **2006**, *566*, 290.

Tabela 10: Comparação dos valores de pK_a .

Base	Solvente	pK_a
LDA	THF	35,7
NaHMDS	DMSO	26,0
$t\text{BuO}^-K^+$	DMSO	23,0
DBU	CH_3CN	24,3

3.5. Síntese do 3,5-dibromoverongiaquinol (30)



Esquema 55: Síntese do 3,5-dibromoverongiaquinol (30).

Realizou-se a síntese do produto natural 3,5-dibromoverongiaquinol (30) para testar a atividade antiproliferativa deste composto. A síntese foi realizada de maneira semelhante à preparação do produto natural 3-bromoverongiaquinol (31), ou seja, a amida de partida 46 ou 54 foi dissolvida em acetonitrila e dois equivalentes de uma solução 0,10 M de Br_2 em CHCl_3 foi adicionado lentamente. A purificação do bruto reacional em coluna cromatográfica de sílica gel promoveu uma dupla eliminação de HBr fornecendo assim o produto natural 30.

O 3,5-dibromoverongiaquinol (30) foi isolado pela primeira vez por Sharma e colaboradores a partir diferentes espécies de esponjas marinha da família *Aplysinidae*⁵⁷. Este composto apresentou atividade bactericida inibindo o

⁵⁷ Sharma, G. M.; Burkholder, P. R. *J. Antibiot.* (Tokyo), Ser. A., **1967**, 20, 200.

crescimento de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli*, o produto natural marinho **30** também apresentou atividade anticâncer inibindo o crescimento de células cervicais tumorais humana⁵⁸.

Existem na literatura duas abordagens sintéticas diferentes para a preparação do produto natural **30**. Na primeira o material de partida é o ácido *p*-hidroxifenilacético, que após reação de bromação, seguida de amidação e posterior oxidação fornece o produto **30**⁵⁹. A segunda abordagem consiste na adição do enolato de lítio de BSA (**45**) à 2,6-dibromobenzoquinona^{38,60}.

Tabela 11: Reação de dibromação das amidas **46** e **54**.

Entrada	R	Rendimento (%)
1	H	87
2	TMS	85

O produto 3,5-dibromoverongiaquinol (**30**) foi obtido em 87% de rendimento a partir da amida **46** e em 85% de rendimento a partir da amida monoprotetida **54**, este foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN-¹H, RMN-¹³C, ponto de fusão e comparação com os dados descritos na literatura^{38,61}.

No espectro de infravermelho de **30** observou-se duas bandas intensas em 3413 e 3145 cm⁻¹ correspondente aos estiramentos das ligações N-H e O-H, em 1674 cm⁻¹ e em 1662 cm⁻¹ observou-se duas bandas intensas correspondente aos estiramentos da carbonila cetônica e da carbonila do grupo amido.

O espectro de RMN-¹H do produto **30** apresentou um singleto em 7,59 ppm integrando para dois hidrogênios correspondentes aos hidrogênios ligados a carbono sp², os hidrogênios do grupo CH₂ foram observados na forma de um singleto em 2,77 ppm. Os hidrogênios do grupo NH₂ e o hidrogênio da hidroxila

⁵⁸ Koulman, A.; Proksch, P.; Ebel, R.; Beekman, A. C.; Uden, W.; Konings, A. W. T.; Pedersen, J. A.; Pras, N.; Woerdenbag, H. J. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 591.

⁵⁹ a) Sharma, G. M.; Burkholder, P. R. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 4147. b) Shestak, O. P.; Novikov, V. L.; Ivanova, E. P.; Gorshkova, N. M. *Pharm. Chem. J.* **2001**, *35*, 366.

⁶⁰ Fisher, A.; Henderson, G. N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 131.

⁶¹ Tymiak, A. A.; Rinehart Jr.; K. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6763.

apareceram na forma de três singletos largos integrando para um hidrogênio cada sinal em 7,20, 6,67 ppm e 5,98 ppm, respectivamente.

No espectro de RMN-¹³C do composto **30** os sinais das duas carbonilas foram observadas em 171,6 e 170,5 ppm, os dois carbonos sp² ligados ao bromo foram observados na forma de um único sinal, devido ao plano de simetria existente no composto, em 151,6 ppm, os outros dois carbonos sp² foram observados também como um único sinal em 120,0 ppm. Em 72,0 ppm observou-se o sinal correspondente ao carbono quaternário e em 43,0 ppm observou-se o sinal do carbono α ao grupo amido.

O ponto de fusão encontrado para **30** foi de 192 – 193 °C condizente com o valor descrito na literatura (194 – 195 °C)³⁸.

3.6. Estudos de Atividade Antiproliferativa

O câncer é o fenômeno de crescimento desordenado de células que invadem os tecidos e os órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas)⁶².

Atualmente, o câncer é a terceira maior causa de morte no Brasil e estima-se que na metade do século XVI já seja a principal causa de morte. O avanço da ciência e da tecnologia possibilitou a melhoria dos meios de diagnósticos e de tratamento. Sua utilização, aliada ao desenvolvimento sócio-econômico, contribuiu em várias regiões do mundo para um declínio das taxas de mortalidade por enfermidades controláveis como a tuberculose e o diabetes mellitus. O principal motivo que tem levado a este aumento na incidência do câncer é o aumento da

⁶² <http://www.inca.gov.br> acessado em 09/2006.

expectativa de vida da população, em geral, associada a maior exposição a fatores de risco⁶³.

As estatísticas evidenciaram a importância da pesquisa de produtos naturais e mostraram que 48% dos medicamentos mais vendidos na década de 90 e 61% das drogas anticâncer aprovadas na mesma época são originadas de produtos naturais⁶³.

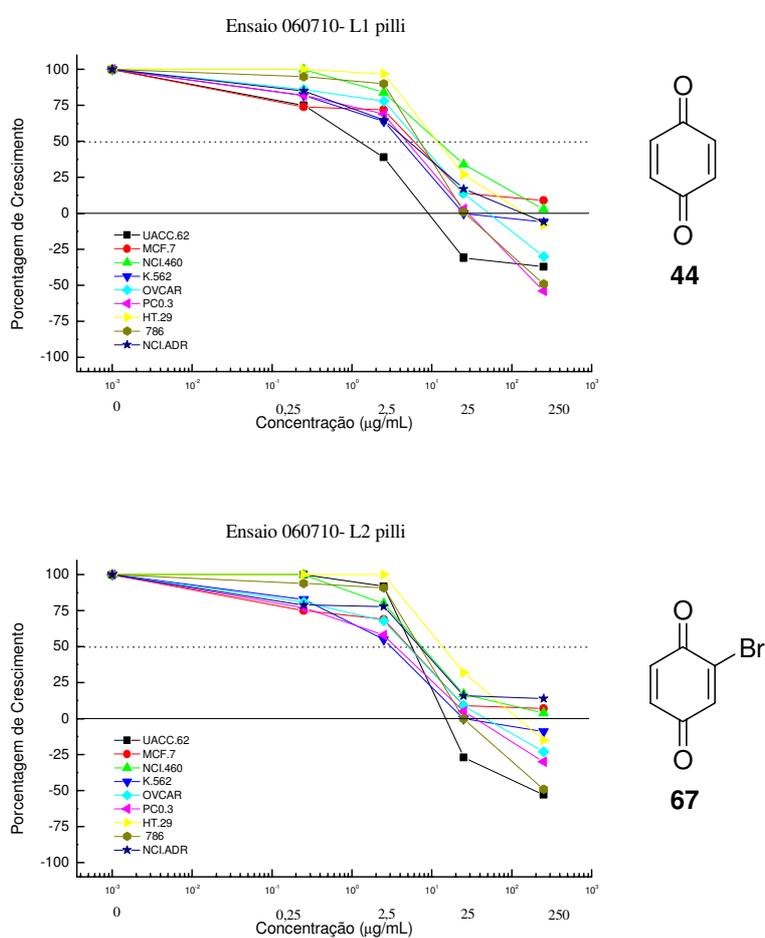
A importância dos produtos naturais na busca de novos medicamentos, frente às estatísticas apresentadas, que dizem respeito ao crescimento do número de casos de pessoas portadoras de câncer, vem justificar o atual interesse de cientistas na avaliação da citotoxicidade de compostos de origem natural e de derivados, que venham a ter um grande desempenho na inibição do crescimento de células tumorais humanas.

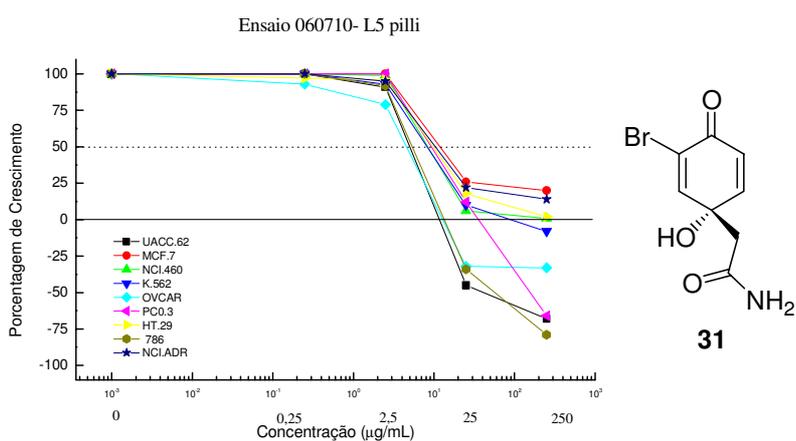
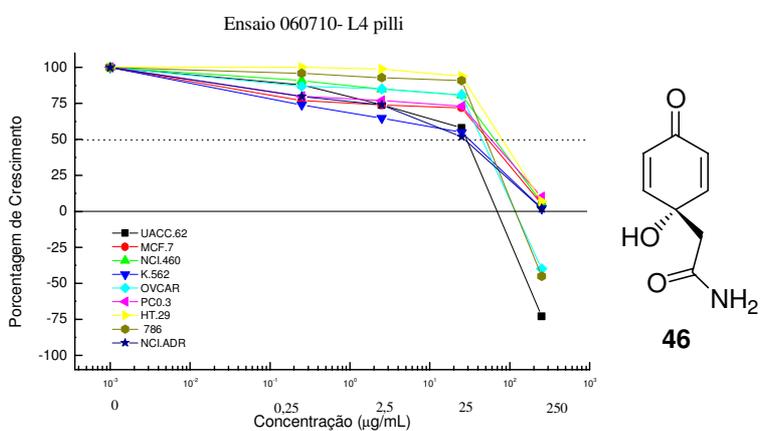
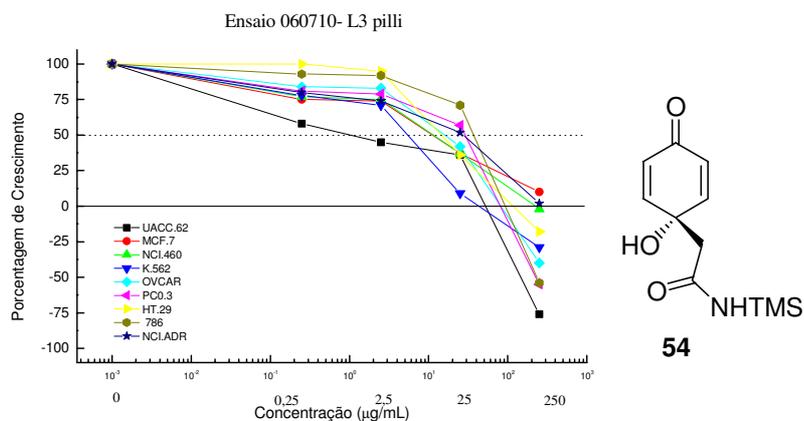
Para as atividades antiproliferativas foram adotados os seguintes códigos: L1 benzoquinona (**44**), L2 2-bromobenzoquinona (**67**), L3 para a amida monoprotetida **54**, L4 para a amida livre **46**, L5 para o 3-bromoverongiaquinol (**31**), L6 para o 3,5-dibromoverongiaquinol (**30**), L7 para a lactama monoprotetida **58** e L8 para a lactama livre **48**. A atividade antiproliferativa destes compostos foi avaliada para as seguintes linhagens de células tumorais: melanoma (UACC.62), mama (MCF-7), rim (786-0), mama resistente (NCI.ADR), pulmão (NCI.460), próstata (PC0.3), ovário (OVCAR03), leucemia linfóide (K.562) e cólon (HT-29). A proliferação celular foi determinada usando o ensaio colorimétrico com sulforodamina B. Doxorubicina (DOX) foi utilizada como um controle positivo. Todos os compostos avaliados foram empregados em concentrações que variaram entre 0,25 – 250 µg/mL.

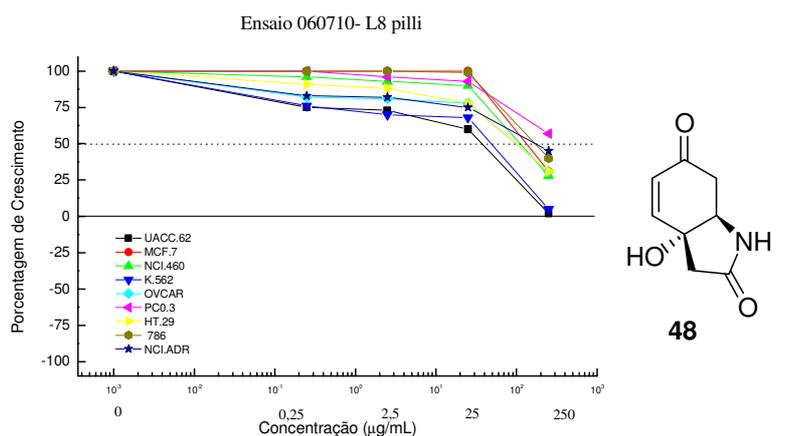
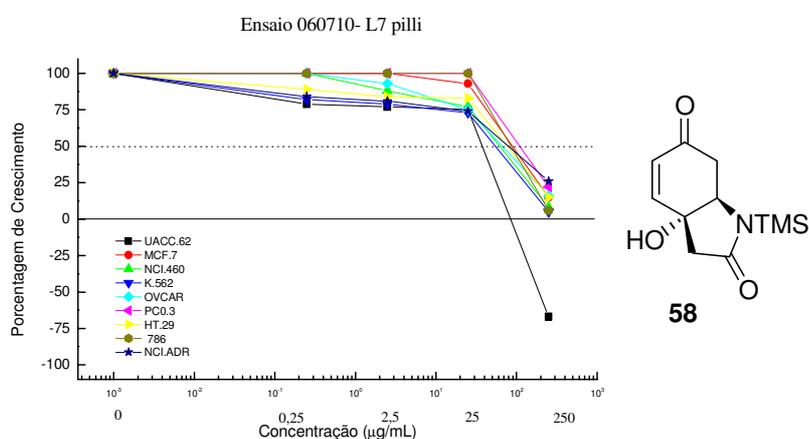
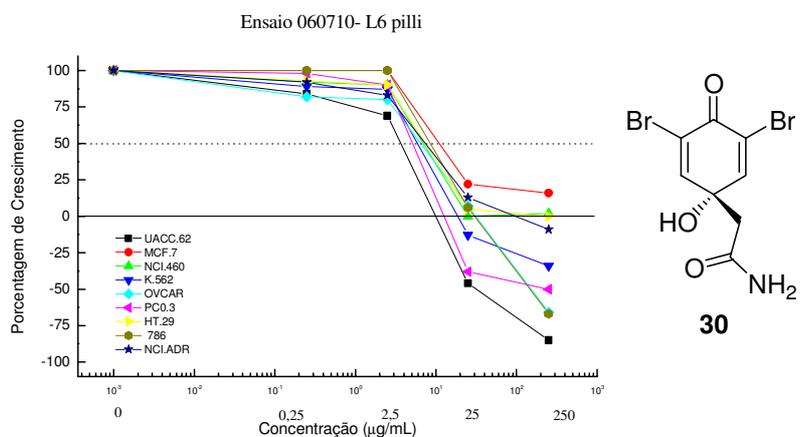
Na figura 15 são apresentadas as porcentagens de crescimento celular *versus* concentração para cada um dos compostos testados. Observando estas curvas, a diminuição dos valores positivos observados no eixo y corresponde a uma diminuição do número de células, isto quer dizer que houve uma diminuição

⁶³ a) http://www.hcanc.org.br/acta/2000/acta2k_2.html acessado em 09/2006; b) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1216.

do crescimento celular, significando que o composto cuja atividade está sendo testada apresentou uma atividade citostática. Já a queda observada para os valores negativos observados no eixo y corresponde a uma inibição citotóxica, isto quer dizer que além de ter havido uma diminuição do crescimento celular foi observada a morte das células, é por este motivo que o valor encontrado é negativo, ou seja, há um menor número de células contabilizando desde o início do experimento.







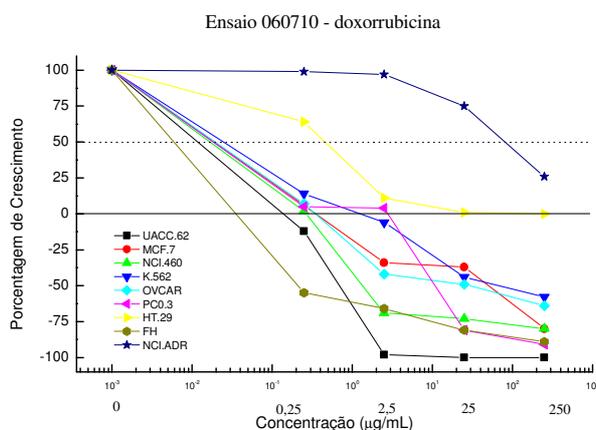


Figura 15: resultados dos testes biológicos.

Motivados pelo relato na literatura que mostra a atividade antitumoral para o composto 3,5-dibromoverongiaquinol (**30**) contra células cervicais tumorais humanas, resolveu-se estudar a atividade anticâncer dos intermediários obtidos durante a execução do projeto que apresentassem um sistema acceptor de Michael, pois os autores propuseram que a atividade está relacionada com a capacidade de **30** ser um acceptor de Michael, que ligar-se-ia a grupos tióis de enzimas chaves nas células⁵⁸.

Analisando a figura 15 observa-se que a 1,4-benzoquinona (**44**) apresentou uma atividade citotóxica contra as células tumorais humanas e que a presença do bromo no composto **67** melhora um pouco a atividade em relação a **44**, pois aumenta ligeiramente a capacidade do composto ser um acceptor de Michael. Ambos os compostos **44** e **67** apresentaram na concentração de 25 g/mL uma atividade citotóxica seletiva para câncer de pele.

Os compostos **46** e **54** apresentaram uma atividade citotóxica somente em concentração muito alta (250 g/mL), provavelmente os substituintes na posição 4 do anel quinônico diminuem a capacidade destes compostos serem receptores de Michael devido a um impedimento estérico.

O produto natural 3-bromoverongiaquinol (**31**) mostrou atividade citotóxica na concentração de 25 g/mL contra as linhagens de células tumorais de pele,

ovário e rim. O produto natural 3,5-dibromoverongiaquinol (**30**) mostrou atividade citotóxica também na concentração de 25 μ g/mL contra as linhagens de células tumorais de pele, próstata e leucemia linfóide. Os dois compostos bromados **30** e **31** mostraram que a presença do bromo no carbono α -carbonílico aumenta o caráter eletrofílico destes compostos, apresentando assim uma atividade citotóxica superior ao composto não bromado **46**.

Os compostos bicíclicos **48** e **58** praticamente não apresentaram atividade citotóxica, pois a presença do biciclo dificulta muito para estes compostos serem aceptores de Michael devido ao impedimento estéreo.

4. Conclusões

- Realizou-se a preparação da lactama bicíclica **58** em uma etapa partindo-se da 1,4-benzoquinona (**44**) com 12% de rendimento. Várias tentativas de bromação/desidrobromação de **58** foram realizadas, mas em nenhuma obteve-se sucesso, possivelmente devido ao impedimento estérico provocado pela fusão de anel *cis*.
- A lactama bicíclica **58** foi reduzida na presença de NaBH₄/CeCl₃.7H₂O em metanol resultando no álcool **63** como um único diastereoisômero. Realizou-se algumas tentativas de bromação de **63**, mas novamente não obteve-se nenhum produto bromado, o que foi de acordo com a hipótese que o problema da bromação não era o fato da dupla ligação carbono-carbono a ser bromada na lactama **58** ser pobre em elétrons, e sim, o impedimento estérico provocado pela fusão de anéis *cis*.
- A terceira proposta de síntese da 5-monobromocavernicolina (**28**) permitiu a síntese do produto natural 3-bromoverongiaquinol (**31**) em rendimento total (50%) superior aos relatados na literatura (2,5 e 6,3%).
- Realizou-se a primeira síntese total racêmica da 5-monobromocavernicolina (**28**) e através da comparação dos dados espectroscópicos do produto sintetizado com o produto natural confirmou-se a estrutura relativa de **28**.
- Testou-se a atividade antiproliferativa para os intermediários que apresentassem um sistema carbonílico , -insaturado. Observou-se que quanto maior o caráter eletrofílico do sistema de Michael maior a atividade apresentada. Os produtos naturais **30** e **31**, apesar de apresentarem uma atividade inferior em relação a droga de controle Doxorubicina, podem servir como protótipos para o desenho de novas drogas anticâncer

1. Introdução

1.1. Produtos Naturais

Anéis tetraidrofurânicos e tetraidropirânicos são unidades básica de vários produtos naturais biologicamente ativos importantes como antibióticos poliéteres⁶⁴ e acetogeninas⁶⁵.

Um exemplo interessante de antibiótico poliéter é a nonactina (**73**), que tem atraído a atenção dos químicos orgânicos sintéticos desde a sua caracterização em 1955⁶⁶. Isolada de uma linhagem de *Streptomyces*, é um antibiótico classificado como ionofórico devido a sua habilidade de se ligar a cátions de metais alcalinos, particularmente ao potássio. É um composto *meso*, constituído de duas subunidades de (+)-ácido nonático e (-)-ácido nonático⁶⁷. O antibiótico X-14547A (**74**) é um exemplo de antibiótico ionofórico com unidade de anel tetraidropirânico em sua estrutura, este antibiótico foi isolado em 1978 a partir de *Streptomyces antibioticus* e apresenta atividade antitumoral⁶⁸. Outro exemplo de antibiótico poliéter ionofórico é o lasalocídeo A (**75**), isolado em 1951 a partir de *Streptomyces lasaliensis*, que apresenta em sua estrutura um anel tetraidropirânico e um anel tetraidrofurânico⁶⁹. O antibiótico showdomicina (**76**) foi isolado de *Streptomyces showdoensis*⁷⁰ e apresentou atividade bactericida e contra células tumorais em ratos⁷¹.

⁶⁴ Boivin, T. L. B. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3309.

⁶⁵ Hoppe, R.; Scharf, H.-D. *Synthesis* **1995**, 1447.

⁶⁶ Corbaz, R.; Ettlinger, L.; Gaumann, E.; Keller-Schierlein, W.; Kradolfer, F.; Neipp, L.; Prelog, V.; Zahner, H. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 1445.

⁶⁷ Prestegard, J. H.; Chan, S. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 4440.

⁶⁸ a) Westley, J. W.; Evans Jr., R. H.; Liu, C.-H.; Hermann, T.; Blount, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 6784. b) Roush, W. R.; Peseckis, S. M.; Walts, A. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3429.

⁶⁹ Berger, J.; Rachlin, A. I.; Scott, W. E.; Sternback, L. H.; Goldberg, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2933.

⁷⁰ Nishimura, H.; Mayama, M.; Komatsu, Y.; Kato, H.; Shimaoka, N.; Tanaka, Y. *J. Antibiot., Ser. A* **1964**, *17*, 148.

⁷¹ Barret, A. G. M.; Broughton, H. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 495.

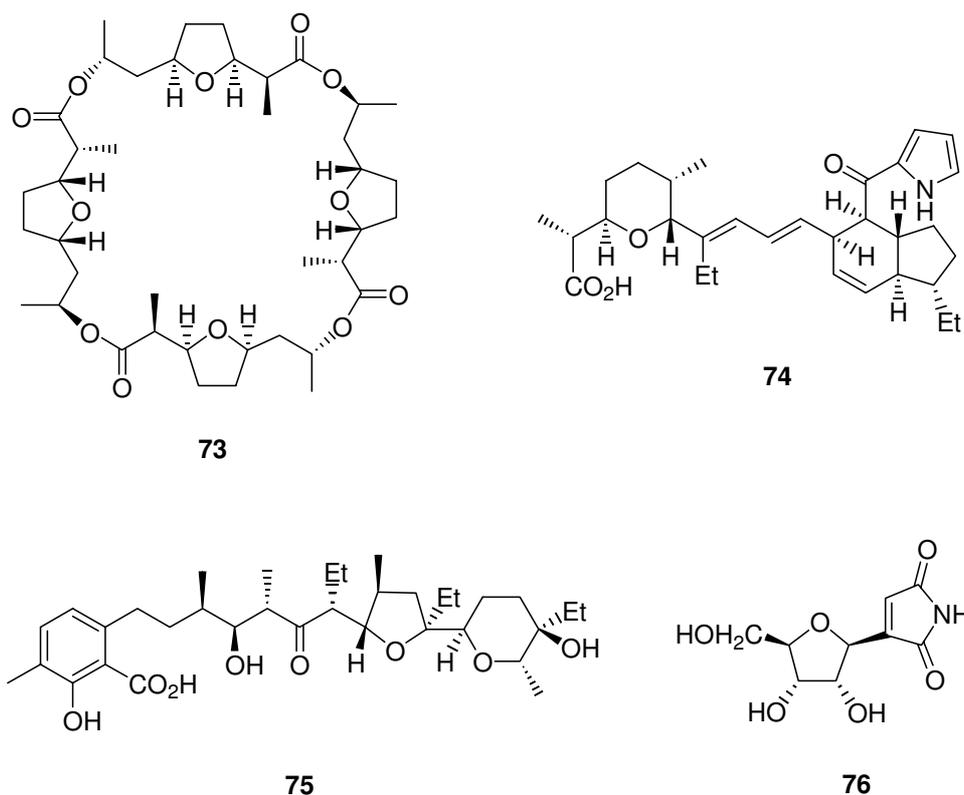


Figura 16: exemplos de antibióticos poliéteres.

As acetogeninas são uma classe de policetídeos bioativos isolados da família de plantas tropicais *Annonaceae*. Mais de 230 diferentes acetogeninas foram isoladas de 26 plantas de *Annonaceae*, apresentando atividade citotóxica, antitumoral, antimalarial, imunossupressiva e pesticida. Estes compostos têm em comum vários aspectos estruturais, como entre uma e três unidades de anéis tetraidrofurânicos, 35 ou 37 carbonos na cadeia alquílica e uma γ -lactona terminal. Devido às propriedades farmacológicas descritas, as acetogeninas têm atraído à atenção de muitos químicos orgânicos e numerosas estratégias elegantes e eficientes têm sido relatadas⁷². Dentre os exemplos de acetogeninas têm-se asimicina (**77**) isolada de *Asimina triloba*⁷³, itrabina (**78**) e jeteína (**79**) isoladas de

⁷² a) Marshall, J. A.; Jiang, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 971; b) Kuriyama, W.; Ishigami, K.; Kitahara, T. *Heterocycles* **1999**, *50*, 981; c) Marshall, J. A.; Jiang, H. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1123; d) Hu, T.-S.; Wu, Y.-L.; Wu, Y. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 887; e) Emde, U.; Koert, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1889; f) Hoppen, S.; Baurle, S.; Koert, U. *Chem. -Eur. J.* **2000**, *6*, 2382; g) Dixon, D. J.; Ley, S. V.; Reynolds, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3622; h) Crimmins, M. T.; She, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12790.

⁷³ Rupprecht, J. K.; Chang, C.-J.; Cassady, M. J.; McLaughlin, J. L. *Heterocycles* **1986**, *24*, 1197.

*Annona cherimolia*⁷⁴, bulatacina (**80**) e bulatacinona (**81**) isoladas de *Annona bullata*⁷⁵ e uvaracina (**82**) isolada de *Uvaria accuminata*⁷⁶.

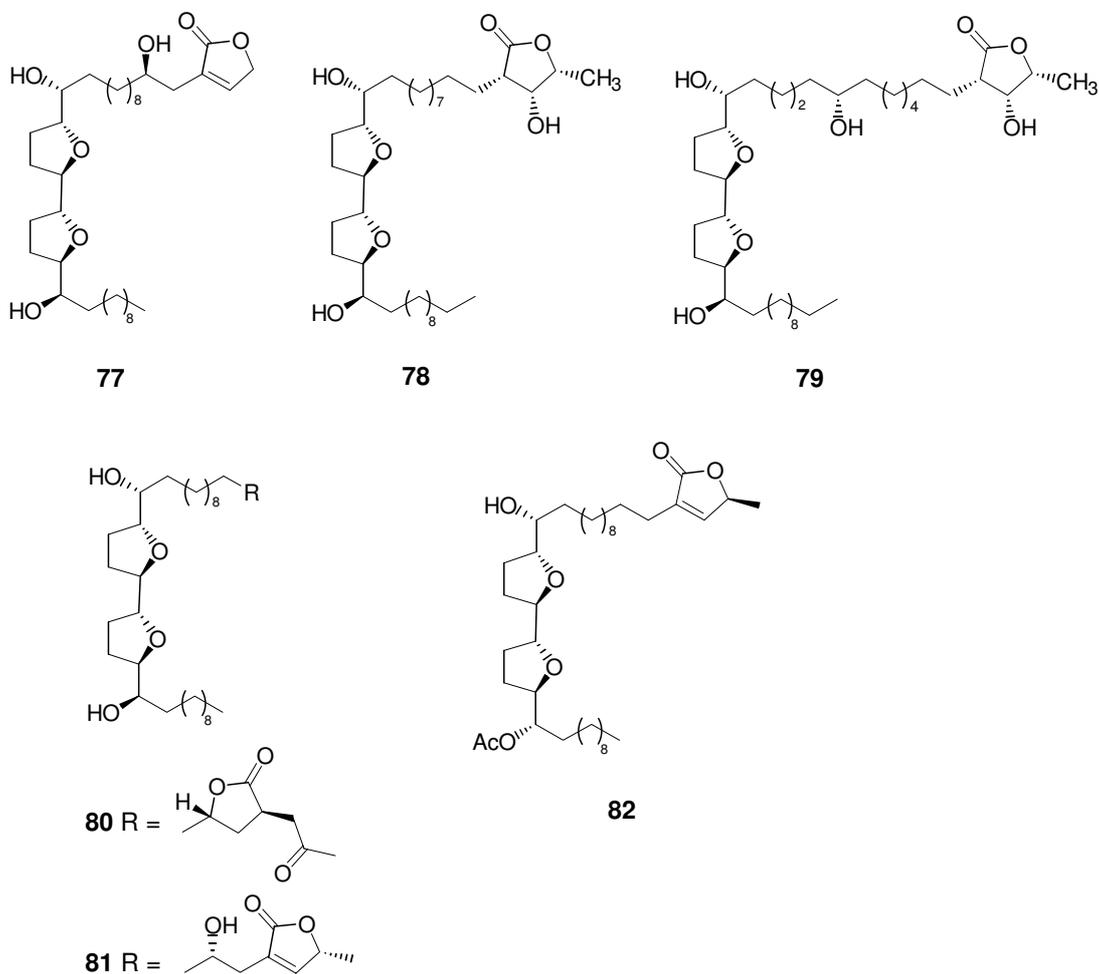


Figura 17: exemplos de acetogeninas.

⁷⁴ Cortes, D.; Myint, S. H.; Leboeuf, M.; Cavé, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6133.

⁷⁵ Hui, Y.-H.; Rupprecht, J. K.; Liu, Y. M.; Andreson, J. E.; Smith, D. L.; Chang, C.-J.; McLaughlin, J. L. *J. Nat. Prod.* **1989**, 52, 463.

⁷⁶ Jolad, S. D.; Hoffmann, J. J.; Schram, K. H.; Cole, J. R. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3151.

1.2. Substituição Nucleofílica na Posição Anomérica de Anéis Tetraidrofurânicos e Tetraidropirânicos

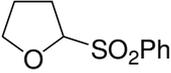
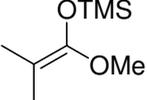
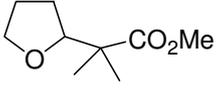
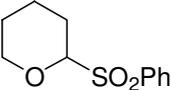
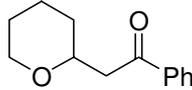
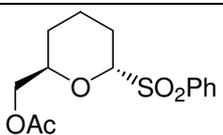
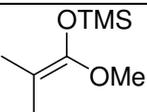
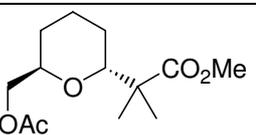
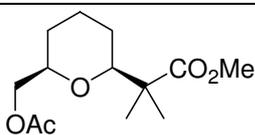
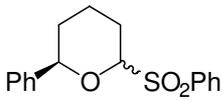
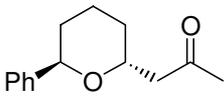
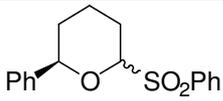
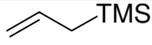
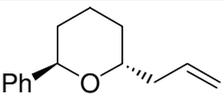
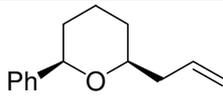
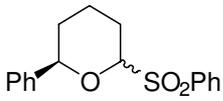
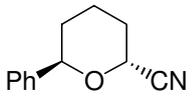
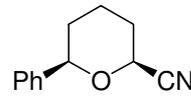
Anéis tetraidrofurânicos e tetraidropirânicos com substituintes adjacentes ao átomo de oxigênio, além de serem encontrados em vários produtos naturais biologicamente ativos, são importantes intermediários sintéticos, por isso existe um grande número de trabalhos sobre a substituição de grupos na posição anomérica de éteres cíclicos por nucleófilos de carbono⁷⁷.

Steven Ley e colaboradores relataram no final da década de 80 o estudo de reações de adição de éteres enólicos de silício a íons oxônios cíclicos de 5 e 6 membros formados a partir do éter cíclico com um grupo benzenosulfonila na posição anomérica na presença de dois equivalentes de ácido de Lewis (AlCl_3) (tabela 12). Nos exemplos em que a sulfona de partida apresentava um substituinte com estereoquímica definida na posição 6 do anel tetraidropirânico, os autores observaram que os produtos apresentaram preferencialmente uma orientação *2,6-trans* (entradas 3-6 tabela 12). A orientação do grupo benzenosulfonila no material de partida não mostrou efeito algum na estereoquímica do produto obtido (entrada 3 tabela 12), indicando assim um possível mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ para estas reações, através da formação de um íon oxônio a partir da sulfona de partida⁷⁸.

⁷⁷ a) Bihovsky, R.; Sclick, C.; Giusti, I. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4026. b) Posner, G. H.; Haines, S. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1823. c) Zhai, D.; Zhai, W.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2501. d) Cupps, T. L.; Wise, D. S.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5115.

⁷⁸ Brown, D. S.; Ley, S. V.; Bruno, M. *Heterocycles* **1989**, *28*, 773.

Tabela 12: Reações de adição de éteres enólicos de silício à íons oxônios cíclicos.

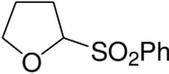
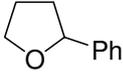
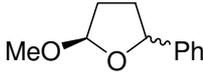
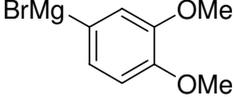
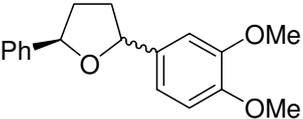
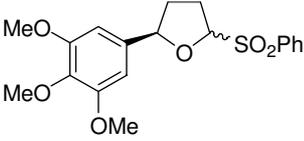
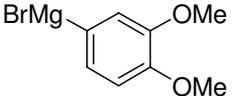
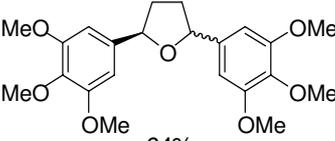
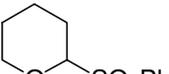
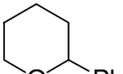
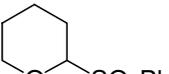
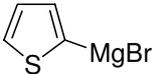
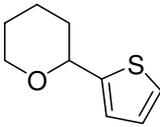
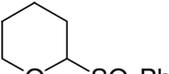
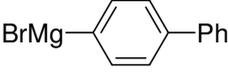
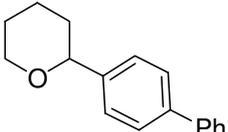
Entrada	Sulfona	Nucleófilo (2,0 eq.)	Produtos	
1				87 %
2				90 %
3				64 %
				33 %
4				84 %
5				80 %
				11 %
6		TMSCN		60 %
				36 %

Em outro trabalho de Steven Ley e colaboradores, foram relatadas reações de adição de reagentes de Grignard à éteres tetrahydrofuranos e tetrahydropiranos 2-benzenosulfonila na presença de brometo de zinco como ácido de Lewis em condições anidras (tabela 13). Assim como observado nas reações de adição de éteres enólicos de silício à íons oxônios cíclicos, a estereoquímica do grupo

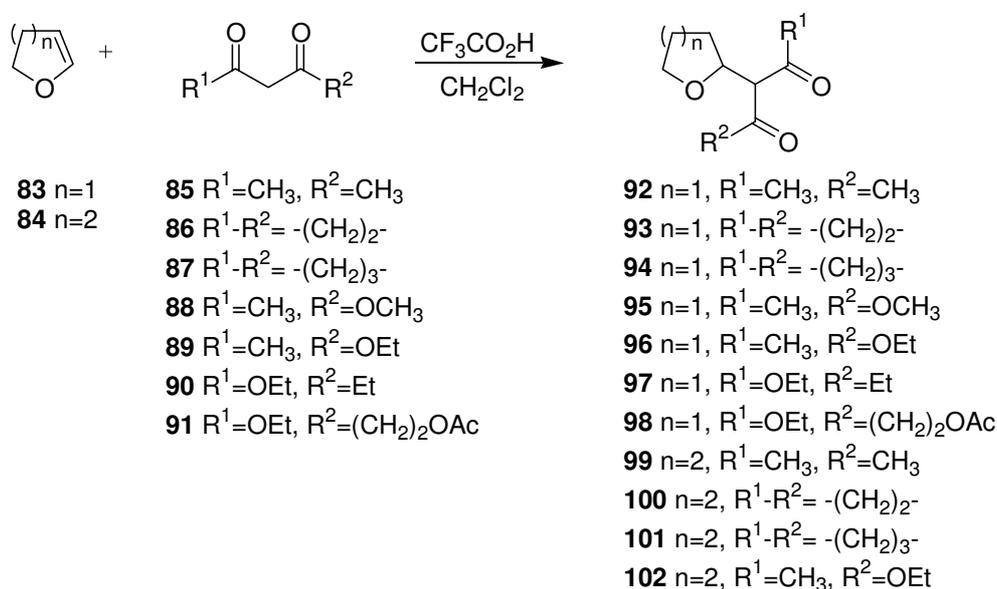
sulfona no material de partida não mostrou influência alguma no produto (entrada 2 tabela 13). Quando utilizou-se as benzenosulfonas com substituinte na posição 5 do anel tetraidrofurânico uma baixa estereosseletividade foi observada no produto formado (entradas 2 e 3 tabela 13), mas o aumento no volume do substituinte mostrou um aumento na estereosseletividade em favor do produto *trans* (entrada 4 tabela 13)⁷⁹.

⁷⁹ Brown, D. S.; Bruno, M.; Davenport, R. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4293.

Tabela 13: Reações de adição de reagentes de Grignard à íons oxônios cíclicos.

Ent.	Sulfona	Nucleófilo (2,0 eq.)	Produtos
1		PhMgBr	 78%
2		PhMgBr	 91% (cis:trans 50:50)
3			 91% (cis:trans 50:50)
4			 64% (cis:trans 15:85)
5		PhMgBr	 90%
6			 95%
7			 81%

Ron Bihovsky e colaboradores relataram a adição de 1,0 equivalente de compostos 1,3-dicarbonílicos à íons oxônios cíclicos de 5 e 6 membros formados a partir de 2,3-diidrofurano (**83**) e 3,4-diidro-2*H*-pirano (**84**), respectivamente, na presença de ácido trifluoroacético (tabela 14). Os produtos resultantes da adição de compostos 1,3-dicarbonílicos cíclicos ao íon oxônio apresentaram-se predominantemente em sua forma enólica em CDCl₃ (entradas 2-3 e 9-10 tabela 14). As reações com 2,3-diidrofurano (**83**) foram mais rápidas e com maiores rendimentos que as reações com 3,4-diidro-2*H*-pirano (**84**), devido à formação do íon oxônio cíclico de cinco membros ocorrer mais facilmente que a formação do íon de seis membros. Surpreendentemente, Ron Bihovsky e colaboradores observaram a necessidade de utilizar pelo menos 100 mol% de ácido trifluoroacético para obter os melhores rendimentos, pois quando utilizou-se 50 mol% para a adição de acetoacetato de metila (**88**) ao 2,3-diidrofurano (**83**) o rendimento foi de 35% e quando 10 mol% do ácido foi utilizado não observou-se a formação de produto, provavelmente devido à reação lateral que pode ocorrer entre o ânion do ácido trifluoroacético e o íon oxônio⁸⁰.



Esquema 56: Reações de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a **83** e **84**.

⁸⁰ Bihovsky, R.; Kumar, M. U.; Ding, S.; Goyal, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4291.

Tabela 14: Reações de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a íons oxônio de cinco e seis membros.

Entrada	n (mol%)	CF ₃ CO ₂ H (mol%)	Nu	t (h)	Produto	R (%)
1	1 (200)	100	85	24	92	72
2	1 (115)	200	86	3	93	60
3	1 (115)	150	87	1	94	64
4	1 (115)	200	88	24	95	70
5	1 (115)	200	89	12	96	71
6	1 (200)	30 ^a	90	1	97	53
7	1 (115)	200	91	72	98	60
8	2 (115)	200	85	48	99	22
9	2 (115)	200	86	17	100	51
10	2 (115)	200	87	7	101	56
11	2 (115)	200	89	24	102	29

^a BF₃.OEt₂ utilizado como ácido de Lewis.

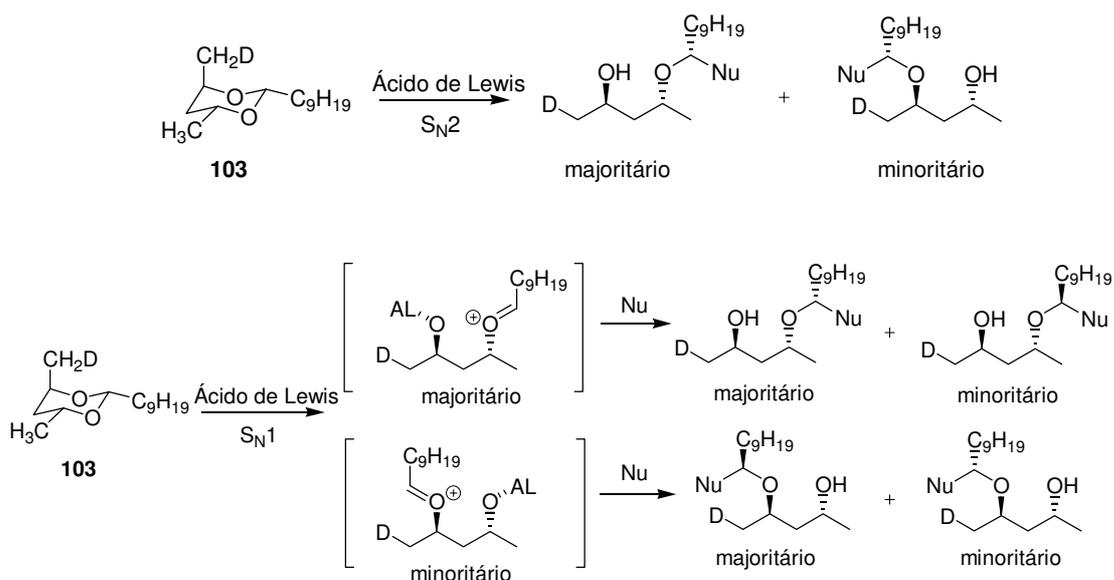
1.3. Estudos Sobre a Participação do Íon Oxônio no Mecanismo da Reação

Sammakia e Smith realizaram um estudo mecanístico, no qual evidenciaram a participação de um intermediário oxônio nas reações de adição de nucleófilos a lactóis⁸¹. Dois mecanismos podem ser propostos para esta reação: um mecanismo do tipo S_N2, em que ocorre a substituição nucleofílica do complexo ácido de Lewis-éter ou um mecanismo do tipo S_N1, em que ocorre a formação do íon oxônio seguida de ataque do nucleófilo.

Para distinguir entre estes dois mecanismos os autores realizaram reações de substituição nucleofílica sobre o acetal deuterado **103**. Se a reação se

⁸¹ Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10998.

processasse através do mecanismo S_N2 , somente dois diastereoisômeros deveriam ser obtidos, o produto majoritário seria derivado da complexação do ácido de Lewis ao oxigênio vizinho ao grupo metila em axial (minimizando interações estéricas com a metila em equatorial), seguida de aproximação do nucleófilo e quebra da ligação C-O vizinha à metila deuterada. Neste caso, o produto minoritário seria derivado da complexação do ácido de Lewis ao oxigênio vizinho a metila em equatorial, seguida de aproximação do nucleófilo e quebra da ligação C-O vizinha à metila não deuterada. Se a reação ocorresse por um mecanismo S_N1 , ou seja, através da formação do íon oxônio, a complexação e a quebra da ligação C-O vizinha à metila deuterada também deveria ser majoritária, porém, devido a livre rotação da ligação C-O⁺, o nucleófilo poderia se aproximar por ambas as faces do íon oxônio, resultando assim em quatro diastereoisômeros.



Esquema 57: Estudos de adição de nucleófilos ao acetal **103**.

A formação do íon oxônio foi evidenciada após tratamento de **103** com aliltrimetilsilano, na presença de TiCl₄, TiCl₃(OⁱPr) e TiCl₂(OⁱPr)₂, em todos os casos foi observado a formação dos quatro distereoisômeros, confirmando assim o mecanismo S_N1 para a reação. Posteriormente, Sammakia e Smith realizaram

um estudo análogo para verificar a adição de nucleófilos a acetais acíclicos na presença de TiCl_4 e TMSOTf e também observaram a formação do íon oxônio⁸².

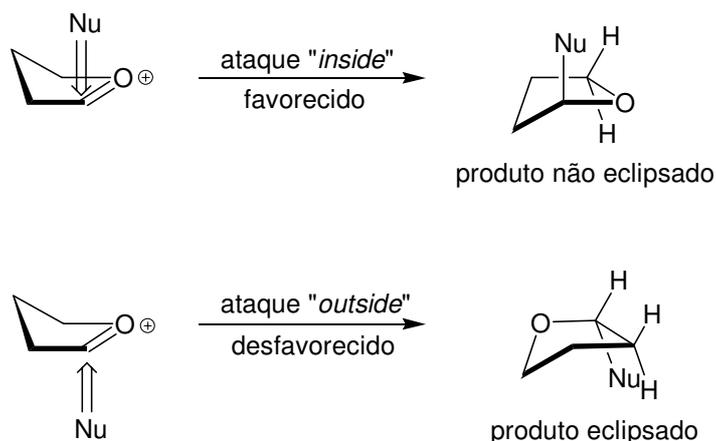
Outra evidência do mecanismo $\text{S}_{\text{N}}1$ para as reações de adição nucleofílica a lactóis, foram os resultados obtidos por Ley e colaboradores, que ao utilizarem um lactol de partida com estereoquímica definida tanto do grupo de saída como do substituinte presente no anel observaram a formação de dois diastereoisômeros (entrada 3 tabela 12 e entrada 2 tabela 13), se a reação ocorresse por um mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ somente um diastereoisômero seria obtido .

1.4. Modelo de Aproximação de Nucleófilos ao Íon Oxônio de Cinco Membros

Estudos relatados na literatura determinaram o modo de aproximação de nucleófilos ao íon oxônio de cinco membros sem substituintes no anel. Através de um modelo estereoeletrônico, Woerpel concluiu que a adição de nucleófilos ao íon oxônio de cinco membros pode ser racionalizada em função das conformações preferidas do íon oxônio e dos produtos formados. A conformação preferida do íon oxônio de cinco membros é parecida com a do anel ciclopenteno, a conformação mais estável é do tipo envelope, onde a ligação $\text{C}=\text{O}^+$ fica localizada na parte plana. A aproximação do nucleófilo sobre o cátion pode ocorrer pelo mesmo lado do envelope (“*inside*”) ou pelo lado oposto (“*outside*”). O ataque nucleofílico leva ao produto tetraidrofurano em duas diferentes conformações. O ataque pelo mesmo lado do envelope leva ao produto com uma conformação onde os substituintes dos carbonos C-2 e C-3 não estão eclipsados, enquanto que o ataque pelo lado oposto do envelope resulta em um confôrmero desfavorecido por interações entre os substituintes eclipsados dos carbonos C-2 e C-3. Portanto, o confôrmero não eclipsado possui menor energia do que o eclipsado e o ataque pelo mesmo lado do envelope é favorecido⁸³.

⁸² Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7915.

⁸³ Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208.

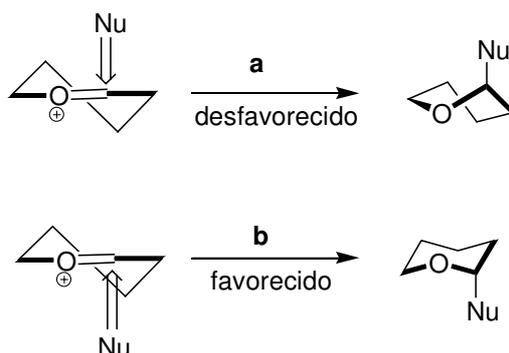


Esquema 58: modelo de aproximação de nucleófilos ao íon oxônio de cinco membros.

1.5. Modelo de Aproximação de Nucleófilos ao Íon Oxônio de Seis Membros

As reações de íons oxônios de seis membros com nucleófilos pode ser entendida considerando o estado de transição do cátion e a conformação do produto, a conformação preferida pelo íon oxônio é do tipo meia-cadeira. O ataque do nucleófilo ocorre através de uma trajetória pseudoaxial para maximizar o overlap do orbital HOMO do nucleófilo com o LUMO do íon oxônio. Existem dois caminhos possíveis para o ataque do nucleófilo, que pode ser pela face superior (trajetória **a**) ou pela face inferior (trajetória **b**). O ataque pela trajetória **a** é desfavorecido, pois leva a um produto de alta energia de conformação barco torcido, já o ataque pela trajetória **b** leva a um produto de menor energia de conformação cadeira⁸⁴.

⁸⁴ Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8747.



Esquema 59: modelo de aproximação de nucleófilos ao íon oxônio de seis membros.

Apesar de existir um grande número de trabalhos relatando reações de substituição na posição anomérica de anéis tetraidrofurânicos e tetraidropirânicos e também vários estudos para a diastereosseletividade destas reações⁸⁵, não há na literatura estudos deste tipo de reação realizada segundo alguns dos princípios da química verde, como por exemplo, na ausência de solvente orgânico.

1.6. Química Verde

A química verde é a utilização de um conjunto de princípios que reduzem ou eliminam o uso ou geração de substâncias tóxicas no desenho e manufatura de produtos químicos⁸⁶.

Os químicos sempre buscam uma metodologia sintética que seja eficiente para conduzir uma transformação ou construir uma rota sintética para algum composto. Até alguns anos atrás a elegância de uma metodologia sintética era determinada, principalmente, pela economia de átomos, mas recentemente tem sido substituída por novos conceitos, entre eles, a especificidade estereoquímica.

⁸⁵ a) Ayala, L.; Lucero, C. G.; Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15521; b) Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168; c) Chamberland, S.; Ziller, J. W.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5322; d) Shenoy, S. R.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1157; e) Schmitt, A.; Reissig, H. -U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1169.

⁸⁶ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press Inc., Nova Iorque, 2000, p. 11-12 e 29-56.

A química verde reconhece os conceitos de elegância nas metodologias sintéticas, mas afirma que para uma metodologia sintética ser verdadeiramente elegante ela deve primeiro não ser perigosa, o que significa dizer que os químicos sintéticos no desenvolvimento de qualquer nova metodologia devem, primeiramente, tentar prever os efeitos de sua metodologia na vida humana ou no meio ambiente⁸⁶.

Existe dentro da química verde uma lista com doze princípios básicos⁸⁶:

1. É melhor tentar prevenir a formação de resíduos do que tratá-los após serem formados.
2. Os métodos sintéticos devem ser projetados para que todos os materiais utilizados no processo sejam incorporados ao produto final, evitando assim que se obtenha mais resíduos que o produto desejado.
3. Quando possível, nas metodologias sintéticas deve-se utilizar e gerar substâncias que possuam pouca ou nenhuma toxicidade para a vida humana ou para o meio ambiente.
4. Os produtos químicos devem ser desenhados para preservar a sua função e reduzir sua toxicidade.
5. O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, etc.) não deve ser feito sem necessidade.
6. Os métodos sintéticos devem ser conduzidos a temperatura e pressão ambiente, sempre que possível, para diminuir o impacto ambiental e econômico do consumo de energia.
7. Os materiais de partida provenientes de fontes renováveis devem ser preferidos em relação aos materiais de fontes não renováveis, sempre que tecnicamente e economicamente viável.
8. Derivatizações (auxiliares quirais, grupos de proteção, etc.) desnecessárias devem ser evitadas.
9. Reagentes catalíticos são melhores que os reagentes estequiométricos.
10. Os produtos químicos devem ser projetados de maneira que após sua utilização, ele não persista no meio ambiente por muito tempo e se degrade em moléculas menores inofensivas.

11. As metodologias analíticas devem ser desenvolvidas de maneira que realizem uma análise em tempo real do processo e deste modo se tenha o controle total sobre as substâncias tóxicas que estão sendo produzidas.

12. As substâncias utilizadas nos processos químicos devem ser escolhidas de maneira a evitar acidentes, incluindo incêndios e explosões.

Devido à razões históricas a grande maioria das reações utilizadas em síntese orgânica foram e ainda são realizadas na presença de algum solvente orgânico, mesmo quando não existe uma razão especial para isso. Aristóteles, um dos mais famosos filósofos gregos, através da observação de alguns fenômenos, entre eles, que a carne ao ser seca pode ser estocada por um longo período, enquanto a carne não seca rapidamente entra em estado de putrefação, propôs: “No Coopora nisi Fluida”, que significa: “Nenhuma reação ocorre na ausência de solvente”⁸⁷.

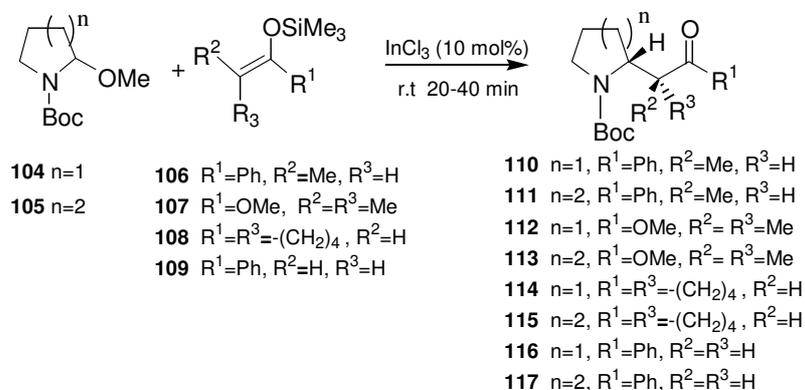
Existem muitas vantagens quando realiza-se reações na ausência de solvente, entre elas, redução da poluição, redução de custos e simplicidade nos procedimentos e no manuseio. Estas vantagens são de grande importância para a indústria e estão dentro dos princípios da química verde⁸⁷.

Nos últimos anos muitos químicos orgânicos estão voltando sua atenção para a área ambiental e, com isso, muitas reações anteriormente realizadas em soluções estão sendo testadas na ausência de solventes orgânicos. Na literatura existe uma grande variedade de reações realizadas sem solvente, como por exemplo, reações de adição, eliminação, oxidação, redução, substituição, polimerização, aminólise, transesterificação, hidrólise, acoplamento carbono-carbono e fotoquímica⁸⁷.

⁸⁷ Tanaka, K; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025.

1.7. Reações de Adição de Nucleófilos a Íons *N*-acilimínios Realizadas na Ausência de Solvente

Recentemente, o nosso grupo de pesquisas resolveu estudar reações de adição de nucleófilos de carbonos a íons *N*-acilimínios cíclicos realizadas sob catálise ácida na ausência de solvente. As reações foram realizadas a temperatura ambiente na presença de 10 mol% de InCl_3 e dois equivalentes do nucleófilo. Os correspondentes produtos de adição foram obtidos em rendimentos que variam de moderados a excelentes (tabelas 15 e 16)⁸⁸.

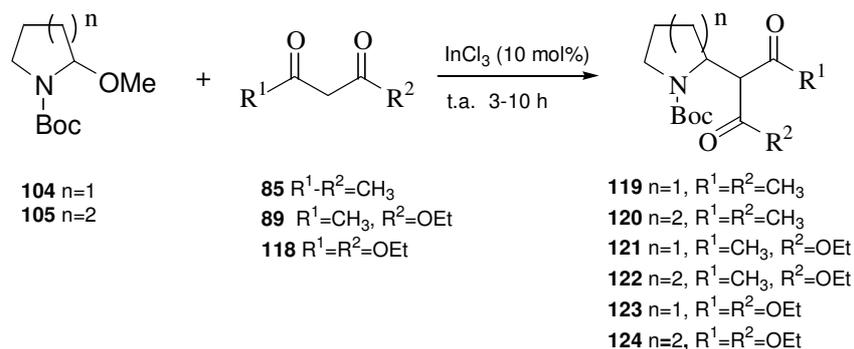


Esquema 60: reações de adição de éteres enólicos de silício a íons *N*-acilimínios.

Tabela 15: resultados das reações de adição de éteres enólicos de silício a íons *N*-acilimínios.

Entrada	n	Nucleófilo	T (min.)	Produto	Rendimento (%)
1	1	106	20	110	97
2	2	106	30	111	92
3	1	107	30	112	100
4	2	107	30	113	87
5	1	108	30	114	93
6	2	108	40	115	84
7	1	109	20	116	92
8	2	109	30	117	79

⁸⁸ de Godoy, L. A. F.; Camilo, N. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7853.



Esquema 61: reações de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a íons *N*-acilimínios.

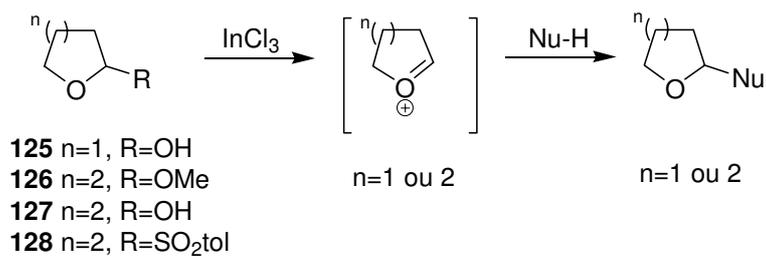
Tabela 16: resultados das reações de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos a íons *N*-acilimínios.

Entrada	n	Nucleófilo	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
1	1	85	3	119	94
2	2	85	7	120	38
3	1	89	5	121	92
4	2	89	7	122	53
5	1	118	7	123	83
6	2	118	10	124	53

Inspirado pelos bons resultados observados nas reações dos precursores de íons *N*-acilimínios **104** e **105** com éteres enólicos de silício e compostos 1,3-dicarbonílicos sob catálise de InCl₃, decidiu-se investigar a adição destes nucleófilos a íons oxônios cíclicos, pois os respectivos produtos de adição são importantes intermediários sintéticos, estão presentes em muitos compostos biologicamente ativos e esta metodologia está de acordo com alguns dos princípios da química verde.

2. Objetivos

Realizar reações de adição de nucleófilos de carbono à íons oxônios cíclicos na ausência de solvente e sob catálise ácida de InCl_3 .



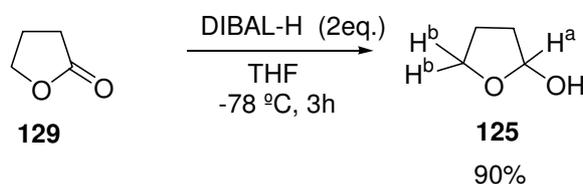
Esquema 62: objetivos do projeto.

3. Resultados e Discussões

3.1. Preparação dos Precursores do Íon Oxônio

3.1.1. Preparação do 2-hidroxitetraidrofurano (**125**)

Para as reações de adição de nucleófilos de carbono ao íon oxônio de cinco membros será utilizado o lactol **125**. A partir da redução da γ -butirolactona (**129**) na presença de dois equivalentes de Dibal-H obteve-se, após tratamento aquoso com solução saturada de tartarato de sódio e potássio, em grau de pureza adequado para sua utilização na próxima etapa sem necessidade de purificação cromatográfica, o 2-hidroxitetraidrofurano (**125**) em 90% de rendimento.



Esquema 63: obtenção do 2-hidroxitetraidrofurano (**125**).

A obtenção do lactol **125** foi confirmada por espectroscopia no infravermelho, RMN- ^1H e RMN- ^{13}C .

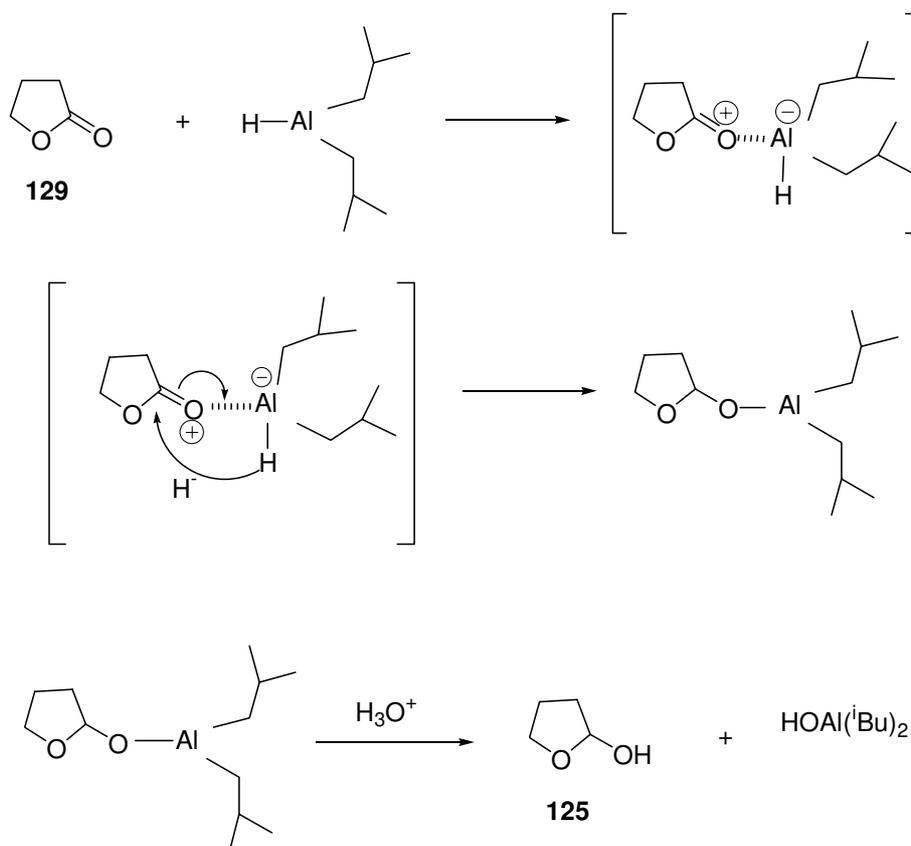
No espectro de infravermelho de **125** observou-se uma banda larga e intensa centrada em 3384 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O-H e não observou-se nenhuma banda resultante de estiramento de carbonila.

No espectro de RMN- ^1H de **125** observou-se um singlete largo em 5,52 ppm correspondente ao hidrogênio H^a , em 4,02 e 3,85 ppm observou-se dois multipletos integrando para dois e um hidrogênios correspondente aos hidrogênios H^b e à hidroxila, respectivamente, e um multiplete entre 1,82 e 2,09 ppm

integrando para quatro hidrogênios correspondente aos outros dois grupos CH_2 presentes em **125**.

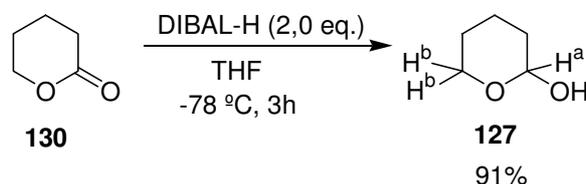
O espectro de RMN- ^{13}C confirmou a formação do lactol **125**, pois mostrou o carbono anomérico 98,2 ppm, o carbono carbinólico em 67,2 ppm e os outros dois carbonos foram observados em 33,1 e 23,4 ppm.

No mecanismo de redução da lactona **129**, primeiramente o DIBAL-H coordena-se ao oxigênio da carbonila, através do átomo de alumínio, em seguida, ocorre a transferência do hidreto e após o tratamento aquoso é obtido o lactol **125**.



Esquema 64: redução da γ -butirolactona (**129**) na presença de DIBAL-H.

3.1.2. Preparação do 2-hidroxitetraidropirano (127)



Esquema 65: obtenção do 2-hidroxitetraidropirano (127).

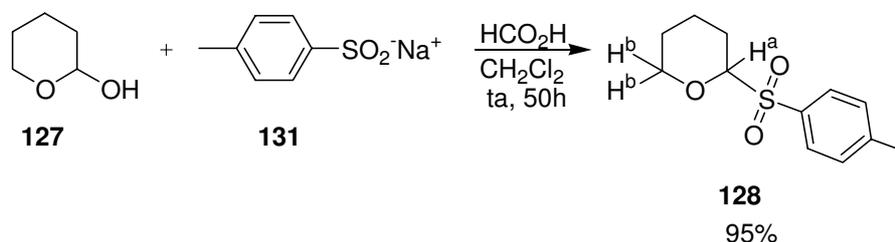
Realizou-se a redução da γ -valerolactona (130) seguindo o mesmo procedimento realizado na preparação do lactol 125. A lactona 130 foi dissolvida em THF, o sistema reacional foi resfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e, em seguida, adicionou-se dois equivalentes de DIBAL-H, após três horas adicionou-se solução saturada de tartarato de sódio e potásio e deixou-se o sistema agitando por uma hora a temperatura ambiente, então realizou-se separação das fases orgânica e aquosa, extraiu-se a fase aquosa com acetato de etila e secou-se a fase orgânica com MgSO_4 . Concentrou-se sob vácuo e não foi necessária a purificação do produto 127 que foi obtido em 91% de rendimento.

No espectro de infravermelho de 127 observou-se uma banda larga e intensa centrada em 3373 cm^{-1} correspondente ao estiramento da ligação O-H e não observou-se nenhuma banda resultante de estiramento de carbonila, indicando assim o consumo da lactona 130 e a formação do lactol 127.

O espectro de RMN- ^1H do composto 127 apresentou o hidrogênio H^a na forma de um multiplete em 4,94 ppm, os hidrogênios H^b foram observados como dois multipletos em 3,90 e 3,54, os seis hidrogênios restantes apareceram como um multiplete variando entre 1,89 – 1,56 ppm.

O espectro de RMN- ^{13}C confirmou a formação do produto 127, o carbono ligado à hidroxila foi observado em 94,6 ppm, o outro carbono carbinólico apareceu em 62,9 ppm e em 30,7, 25,4 e 19,7 ppm observou-se os outros três carbonos do lactol 127.

3.1.3. Preparação do 2-tosil-tetraidro-2H-pirano (**128**)



Esquema 66: obtenção do 2-tosil-tetraidro-2H-pirano (**128**).

Outro precursor de íon oxônio preparado para ser testado nas reações de adição nucleofílica foi o 2-tosil-tetraidro-2H-pirano (**128**)⁸⁹. Para isso, dissolveu-se o lactol **127** em diclorometano e adicionou-se o 4-metilbenzeno sulfinato de sódio (**131**) e o ácido fórmico. Após 50 horas, neutralizou-se o meio reacional com solução saturada de NaHCO_3 e, após purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 35%), obteve-se o produto **128** em 95% de rendimento.

No espectro de infravermelho de **128** observou-se o desaparecimento da banda característica de OH presente no lactol **127** e o aparecimento de duas bandas intensas correspondente aos estiramentos simétrico e assimétrico do grupo SO_2 em 1315 e 1144 cm^{-1} , respectivamente.

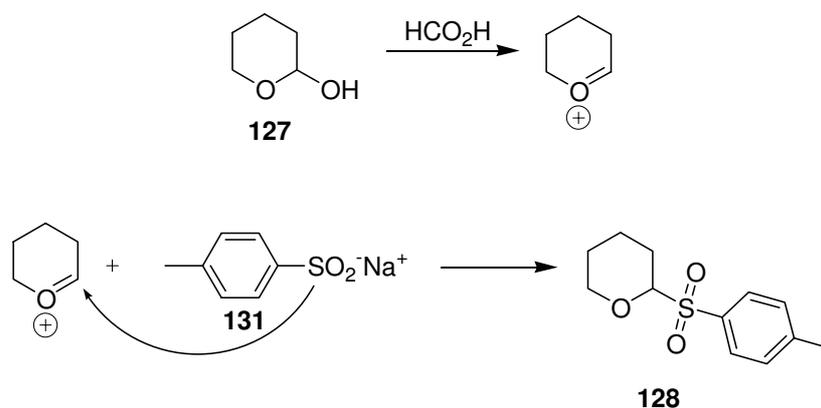
No espectro de RMN- ^1H do produto **128** os quatro hidrogênios aromáticos foram observados na forma de dois dubletos em 7,99 e 7,54 ppm, em 4,80 ppm observou-se um duplo dubleto correspondente ao hidrogênio H^a , os hidrogênios H^b foram observados na forma de dois multipletos em 4,32 e 3,66 ppm. Os três hidrogênios da metila foram observados na forma de um singlete em 2,65 ppm e observou-se um multipleto correspondente aos hidrogênios dos três grupos CH_2 do anel tetraidropirânico entre 2,10 e 1,60 ppm.

O espectro de RMN- ^{13}C confirmou a formação de **128**. Os carbonos aromáticos foram observados na forma de quatro sinais em 144,6, 129,6, 129,4 e 129,3 ppm, em 91,3 ppm observou-se o carbono do anel tetraidropirânico ligado

⁸⁹ Crich, D.; Ritchie, T. J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2319.

ao grupo sulfonila, o carbono ligado aos hidrogênios H^b foram observados em 68,6 ppm e os outros quatro carbonos do composto **128** apareceram em 24,9, 23,9, 21,8 e 21,6 ppm.

No mecanismo da reação o ácido fórmico promove a formação do íon oxônio, em seguida, o ânion do grupo tosila faz um ataque nucleofílico na posição anomérica formando assim o composto **128**.

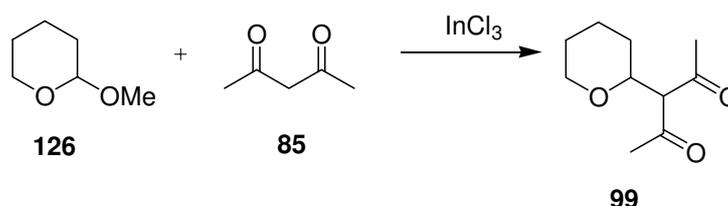


Esquema 67: mecanismo da formação de **128**.

3.2. Reações de Adição Nucleofílica de Compostos 1,3-dicarbonílicos ao Íon Oxônio de Seis Membros

Inicialmente testou-se a reação de adição de 2,4-pentanodiona (**85**) ao precursor de íon oxônio 2-metoxitetraidropirano (**126**) adquirido comercialmente, seguindo o mesmo procedimento das reações de adição de nucleófilos de carbono à íons *N*-acilimínios em sistemas sem solventes, ou seja, utilizou-se dois equivalentes da 2,4-pentanodiona (**85**) e 10 mol% de InCl_3 ⁸⁸. Após 160 horas de reação observou-se a conversão de apenas 50% do material de partida **126**. Tempo adicional de reação não levou a uma melhora no valor de conversão, sendo o produto de adição **99** obtido em apenas 40% de rendimento. Um segundo teste da reação de adição de 2,4-pentanodiona (**85**) ao 2-metoxitetraidropirano (**126**) foi realizado utilizando-se 20 mol% de InCl_3 . Nestas condições observou-se

o consumo total do material de partida em 60 horas e, após purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 20%), o produto **99** foi obtido em 90% de rendimento e foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN-¹H e RMN-¹³C.



Esquema 68: reação de adição de 2,4-pentanodiona (**85**) ao 2-metoxitetraidropirano (**126**).

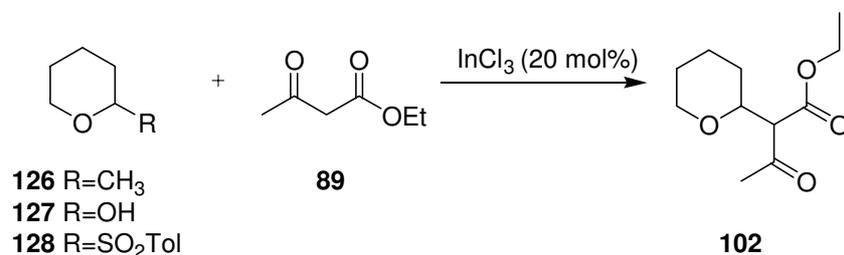
Tabela 17: variação nas condições de formação de **99**.

Entrada	InCl ₃ (mol%)	Conversão ^a (%)	Rendimento (%)
1	10	50	40
2	20	100	90

^a Conversão determinada por cromatografia gasosa.

O segundo nucleófilo a ser testado foi o acetoacetato de etila (**89**). Realizou-se a reação de adição do acetoacetato de etila (**89**) ao 2-metoxitetraidropirano (**126**) na presença de 20 mol% de InCl₃. Neste caso, obteve-se após purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 20%) o produto de adição **102** em 64% de rendimento após 172 horas de reação. Nesta reação testou-se a variação do grupo de saída para observar se este apresentaria algum efeito no andamento da reação. Para isso, utilizou-se como precursores de íon oxônio o 2-hidroxitetraidropirano (**127**) e o 2-tosil-tetraidro-2H-pirano (**128**), mas não observou-se uma variação significativa no tempo ou no rendimento da reação. Na tentativa de melhorar o rendimento e diminuir o tempo reacional, a reação foi realizada sob ultrassom e, nesta condição, obteve-se o produto **102** em 93% de rendimento após 35 horas de reação. O produto de adição **102** foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho, RMN-¹H e

RMN-¹³C, em todas as reações observou-se uma razão diastereoisomérica determinada por RMN-¹H de 1,7:1,0.



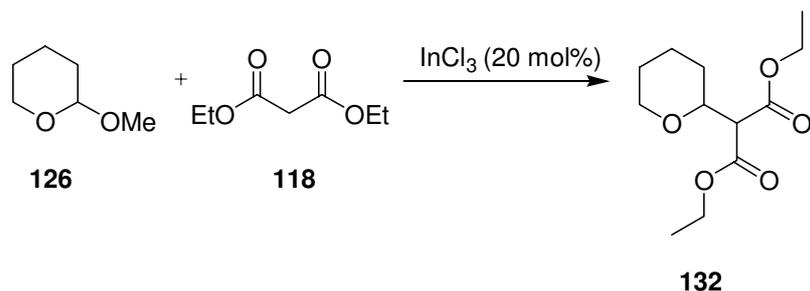
Esquema 69: reação de adição de acetoacetato de etila (**89**) ao íon oxônio cíclico de seis membros.

Tabela 18: variação nas condições de obtenção de **102**.

Entrada	R	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	OMe	172	64
2	OH	172	64
3	SO ₂ Tol.	170	62
4	OMe	35	93 ^a

^a Reação realizada sob ultrassom.

Outro nucleófilo 1,3-dicarbonílico testado foi o malonato de etila (**118**). A reação foi realizada adicionando-se dois equivalentes do nucleófilo **118** ao 2-metoxitetraidropirano (**126**) na presença de 20 mol% de InCl₃, após purificação em coluna cromatográfica, o produto de adição **132** foi obtido em 25% de rendimento depois de 280 horas de reação. Em seguida, realizou-se a reação sob ultrassom e, como observado na reação de adição de acetoacetato de etila (**89**) ao 2-metoxitetraidropirano (**126**) (entrada 4 tabela 18), o uso de ultrassom diminuiu o tempo da reação de 280 para 57 horas e aumentou o rendimento do produto **132** de 25% para 63%.



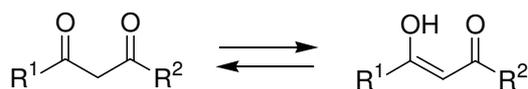
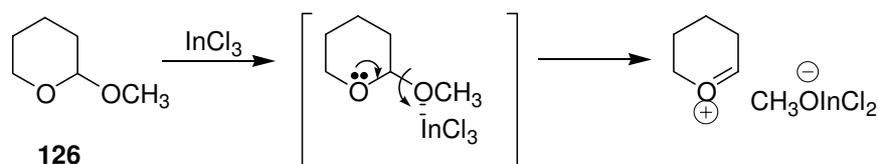
Esquema 70: reação de adição de malonato de etila (**118**) ao 2-metoxitetraidropirano (**126**).

Tabela 19: variação nas condições de obtenção de **132**.

Entrada	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	280	25
2	57	63 ^a

^a Reação realizada sob ultrassom.

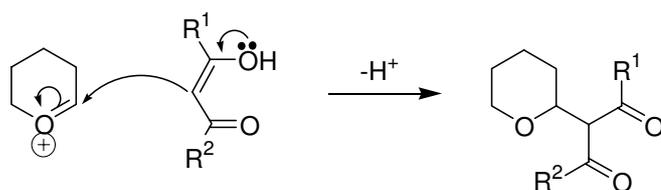
O mecanismo das reações de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos ao 2-metoxitetraidropirano (**126**), consiste inicialmente na formação do íon oxônio a partir de **126** na presença de InCl_3 , em seguida a forma enólica do composto 1,3-dicarbonílico reage com o íon oxônio formando assim o produto de adição.



85 $\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{CH}_3$

89 $\text{R}^1=\text{CH}_3, \text{R}^2=\text{OEt}$

118 $\text{R}^1=\text{OEt}, \text{R}^2=\text{OEt}$



99 R¹=CH₃, R²=CH₃

102 R¹=CH₃, R²=OEt

132 R¹=OEt, R²=OEt

Esquema 71: mecanismo de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos ao 2-metoxitetraidopirano (**126**).

A variação observada no tempo e no rendimento das reações para os três nucleófilos é resultado da variação no valor de pK_a entre estes nucleófilos. A 2,4-pentanediona (**85**) possui o menor valor de pK_a , por isso apresenta o melhor rendimento e menor tempo reacional. O valor de pK_a mostra indiretamente o caráter enólico de cada nucleófilo, pois quanto menor o valor de pK_a mais ácido é o composto e com isso mais facilmente sua forma enólica é formada. Sabendo que é a forma enólica do nucleófilo que reage com o íon oxônio, quanto mais fácil sua formação mais favorável a reação.

Tabela 20: valores de pK_a dos nucleófilos **85**, **89** e **118**.

Nu	pK_a^a
85	13,3
89	14,2
118	16,4

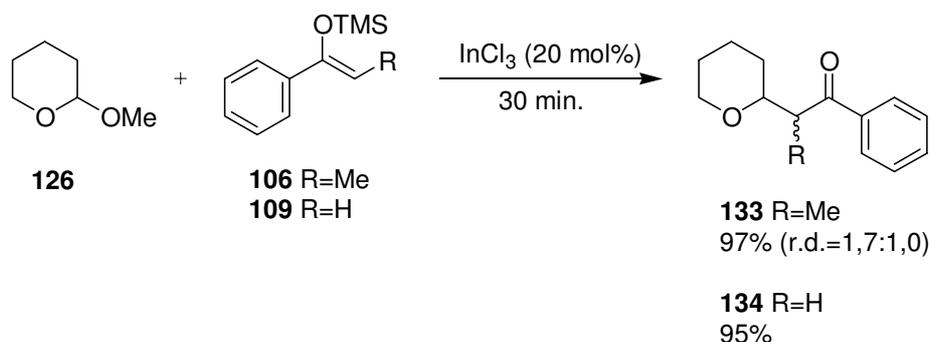
^a Valores de pK_a em DMSO.

3.3. Reação de Adição de Éteres Enólicos de Silício ao Íon Oxônio de Seis Membros

Nas reações de adição nucleofílica ao 2-metoxitetraidropirano (**126**) foram utilizados os éteres enólicos de silício preparados a partir de acetofenona e propiofenona.

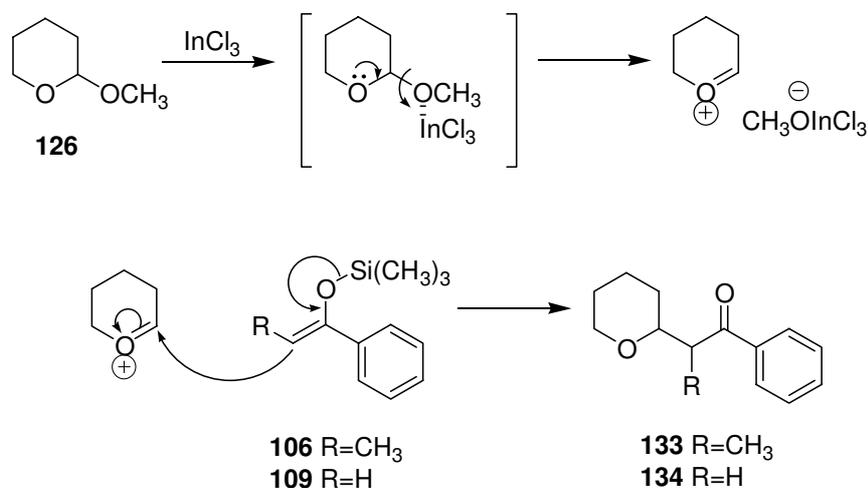
Os éteres enólicos de silício **106** e **109** são muito mais nucleofílicos que os compostos 1,3-dicarbonílicos, por isso as reações apresentaram excelentes rendimentos (97% para **133** e 95% para **134**) em um tempo reacional muito menor (30 min.). Os dois produtos de adição **133** e **134** foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho, RMN-¹H e RMN-¹³C. O produto **133** apresentou uma razão diastereoisomérica determinada por RMN-¹H de 1,7:1,0.

Realizou-se uma reação em CH₂Cl₂ entre o precursor de íon oxônio **126** e o silil enol éter **106** na presença de InCl₃ (20 mol%), após 3 horas de reação o produto de adição **133** foi isolado em 77% de rendimento. Este experimento é uma indicativa de que as reações de adição nucleofílica a íons oxônios cíclicos realizadas na ausência de solvente, além de enquadrar-se em alguns dos princípios da química verde, são mais rápidas e apresentam rendimentos maiores.



Esquema 72: reação de adição dos éteres enólicos de silício **106** e **109** ao 2-metoxitetraidropirano (**126**).

No mecanismo destas reações inicialmente tem-se a formação do íon oxônio a partir de **126** na presença de InCl₃, em seguida o silil enol éter reage com o íon oxônio resultando nos produtos de adição **133** e **134**.

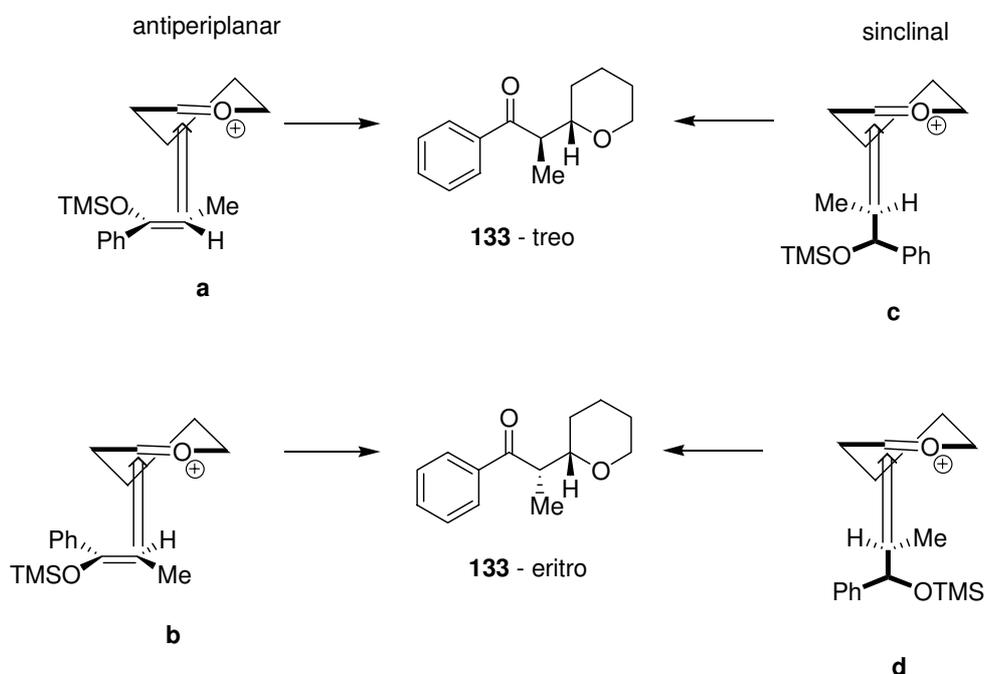


Esquema 73: mecanismo da reação de adição de siliil enol éter ao 2-metoxitetraidropirano (**126**).

A formação de mistura diastereoisomérica de **133** pode ser interpretada através dos estados de transição que justificam os produtos formados. O ataque do nucleófilo ao íon oxônio ocorre em uma trajetória pseudoaxial como proposto por Woerpel (esquema 59). A aproximação do nucleófilo pode ocorrer de forma antiperiplanar como demonstrado em **a** e **b** ou de forma *sinclinal* como demonstrado em **c** e **d**. Quando a aproximação é pelo estado de transição **a**, a metila fica direcionada para dentro do anel tetraidropirânico, já em uma aproximação pelo estado de transição **b**, o hidrogênio fica direcionado para dentro do anel tetraidropirânico, representando assim, uma situação de menor energia. Quando o ataque do nucleófilo ocorre de maneira *sinclinal* há uma preferência pelo estado de transição **d**, pois apresenta uma menor interação estérica entre os grupos dos substituintes do nucleófilo e o grupo CH₂ vizinho ao carbono anomérico.

Os estados de transição **b** e **d** resultam no produto de configuração relativa *eritro*, por isso devido a estes estados de transição apresentarem menor energia, o produto *eritro* formou-se preferencialmente. Determinou-se qual era o produto

treo e o *eritro* através da comparação do espectro de RMN-¹H do produto obtido com os dados relatados na literatura⁹⁰.



Esquema 74: estados de transição para a reação entre o silil enol éter **106** e o 2-metoxitetraidropirano (**126**).

3.4. Reação de Adição Nucleofílica ao Íon Oxônio de Cinco Membros

Utilizou-se como precursor do íon oxônio cíclico de cinco membros o 2-hidroxitetraidrofurano (**125**). As reações foram realizadas utilizando-se as mesmas condições das reações com o íon oxônio de seis membros, ou seja, 20 mol% de InCl₃ e dois equivalentes do nucleófilo.

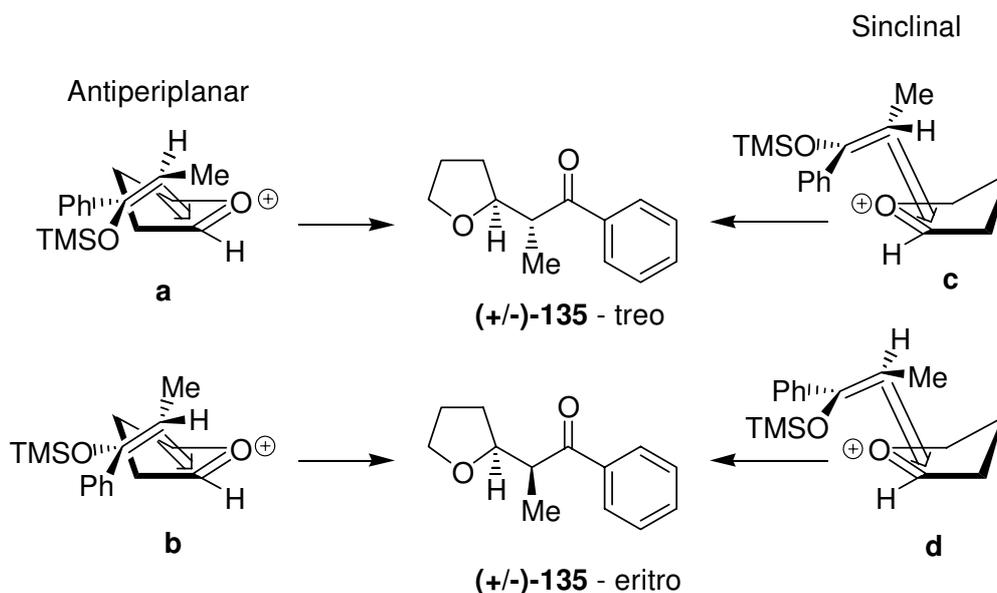
Como observado anteriormente as reações dos éteres enólicos de silício **106** e **109** apresentaram excelentes rendimentos (98% e 94%, respectivamente) em apenas 30 minutos de reação (entradas 4 e 5 tabela 21), o mecanismo destas reações é semelhante ao mecanismo da reação de adição de silil enol éter ao 2-

⁹⁰ Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4259.

metoxitetraidropirano (**126**) (esquema 74). O produto de adição **135** apresentou uma razão diastereoisomérica determinada por RMN-¹H de 2,9:1,0.

A estereosseletividade observada pode ser explicada analisando a conformação do íon oxônio e o modo de aproximação do nucleófilo **106**. Como discutido anteriormente, a conformação preferida para o íon oxônio de cinco membros é do tipo envelope e a aproximação do nucleófilo ocorre pelo mesmo lado do envelope (“*inside*”) (esquema 58). Quando a aproximação do nucleófilo ocorrer antiperiplanar ao íon oxônio, existem dois estados de transição possíveis, no estado de transição **a** o grupo menos volumoso (hidrogênio) fica direcionado para dentro do anel tetraidrofurânico, representando assim um estado de menor energia que o estado de transição **b**, mas em ambos existe uma repulsão entre o grupo CH₂ vizinho ao carbono anomérico do anel e os substituintes fenila ou OTMS do nucleófilo, o que não ocorre na aproximação *sinclinal* do nucleófilo. Para a aproximação *sinclinal* tem-se dois estados de transição possíveis, no estado de transição **c** a metila fica muito próxima ao par de elétrons não ligantes do oxigênio representando assim uma situação de maior energia que em **d**. Portanto, o estado de transição **d** representa a situação mais favorável energeticamente e este leva ao produto de configuração relativa *eritro*.

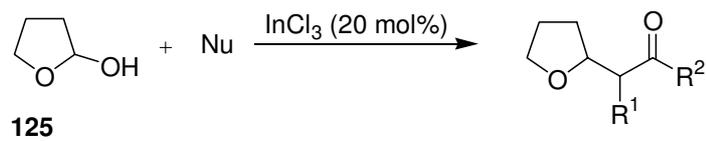
Até o momento, o produto **135** representa um composto inédito na literatura, ou seja, não existem dados espectroscópicos que confirmem a configuração *eritro*, mas existem evidências que indicam que esta é a configuração do produto majoritário. Para o produto **133** foi relatado no espectro de RMN-¹H que o dubleto correspondente à metila do produto *eritro* aparece mais desprotegida que a metila do produto *treo* e no espectro de RMN-¹H de **135** a metila mais desprotegida apresenta a maior integração. Outra evidência é o estado de aproximação **d** ser o mais favorável.



Esquema 75: modos de aproximação do nucleófilo **106** ao íon oxônio de cinco membros.

As reações de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos ao 2-hidroxitetraidrofurano (**125**) apresentaram resultados semelhantes aos obtidos anteriormente, ou seja, o aumento no valor de pK_a do nucleófilo representou uma diminuição no rendimento da reação e um aumento no tempo.

Quando utilizou-se 2,4-pentanodiona (**85**) como nucleófilo o produto de adição **92** foi obtido em 93% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 20%). Na reação de adição de acetoacetato de etila (**89**) ao 2-hidroxitetraidrofurano (**125**) o produto de adição **96** foi isolado em 77% de rendimento e razão diastereoisomérica determinada por RMN- 1H de 1,3:1,0. Realizou-se também a adição de malonato de etila (**118**) ao 2-hidroxitetraidrofurano (**125**) e o produto foi isolado em 43% após 110 horas. O mecanismo destas reações é semelhante ao mecanismo da reação de adição de compostos 1,3-dicarbonílicos ao 2-metoxitetraidropirano (**126**) (esquema 71).



125

92 R¹=COCH₃, R²=CH₃

96 R¹=COCH₃, R²=OEt (r.d.=1,3:1,0)

135 R¹=CH₃, R²=Ph (r.d.=2,9:1,0)

136 R¹=H, R²=Ph

137 R¹=CO₂Et, R²=OEt

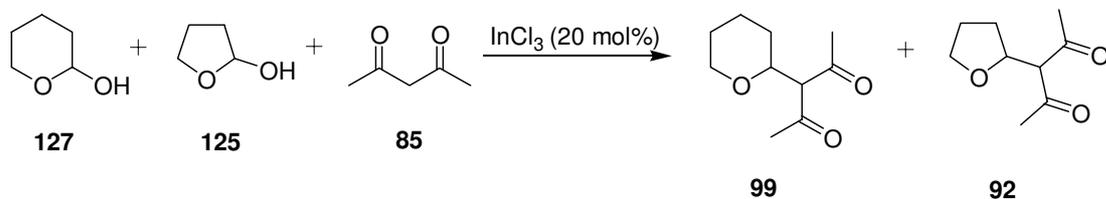
Esquema 76: reações de adição nucleofílica ao 2-hidroxitetraidrofurano (125).

Tabela 21: resultados das reações de adição nucleofílica ao 2-hidroxitetraidrofurano (125).

Entrada	Nucleófilo	Tempo (h)	Produto	Rendimento (%)
1	85	40	92	93
2	89	85	96	77
3	118	110	137	43
4	106	0,5	135	98
5	109	0,5	136	94

3.5. Estudos de Competição

3.5.1. Reação de Competição entre 2-hidroxitetraidrofurano (125) e 2-hidroxitetraidropirano (127)



127

125

85

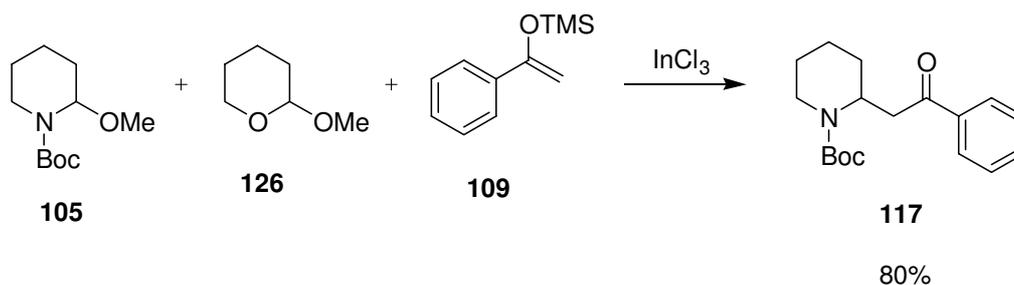
99

92

Esquema 77: estudo de competição entre íon oxônio de cinco e seis membros.

Um estudo de competição na reação de adição nucleofílica foi realizada entre os precursores de íon oxônio de cinco e seis membros. A reação foi realizada na presença de 1,0 equivalente do lactol **127**, 1,0 equivalente do lactol **125**, 1,0 equivalente de 2,4-pentanodiona (**85**) e 20 mol% de InCl_3 . A reação foi monitorada por cromatografia gasosa e cromatografia em camada delgada. Após 5 horas de reação observou-se a presença do nucleófilo **85** e a formação dos produtos **92:99** na proporção 2,3:1,0, após 15 horas ainda observou-se a presença da 2,4-pentanodiona (**85**) e a proporção dos produtos **92:99** passou para 2,0:1,0. Com 38 horas de reação observou-se o consumo do nucleófilo **85** e a reação foi finalizada, os produtos de adição apresentaram valores de R_f praticamente iguais, por isso não foram separados. Realizou-se uma purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 20%) e a fração contendo os dois produtos **92** e **99** foi analisada em cromatografia gasosa, a proporção dos produtos **92:99** obtida foi de 1,7:1,0.

3.5.2. Reação de Competição entre Íon Oxônio e Íon *N*-acilimínio



Esquema 78: estudo de competição entre íon *N*-acilimínio e íon oxônio.

Realizou-se um estudo de competição na reação de adição do siliol enol éter **109** aos precursores de íon *N*-acilimínio e de íon oxônio, a reação foi realizada utilizando-se 1,0 equivalente do *N*-Boc-2-metoxipiperidina (**105**), 1,0 equivalente de 2-metoxitetrahidropirano (**126**), 1,0 equivalente do nucleófilo **109** e 20 mol% de

InCl_3 . Após vinte minutos de reação, através de cromatografia gasosa, observou-se o consumo total do nucleófilo **109** e a formação do produto de adição **117**, enquanto o 2-metoxitetraidropirano (**126**) permaneceu intacto. Este experimento mostrou como a formação de íon imínio ocorre mais facilmente que formação de íon oxônio, justificando assim o fato de as reações envolvendo íon oxônio serem muito mais lentas.

4. Conclusões

- Realizou-se as reações de adição de nucleófilos de carbono à íons oxônios cíclicos na ausência de solvente, seguindo assim alguns dos princípios da química verde. Os respectivos produtos de adição foram obtidos em rendimentos entre moderados e excelentes e são de grande interesse sintético, pois os anéis tetraidrofurânico e tetraidropirânico com substituintes na posição anomérica são unidades básicas de muitos produtos naturais biologicamente ativos.
- Uma reação entre o 2-metoxitetraidropirano (**126**) e o silil enol éter **106** realizada em CH₂Cl₂ indica que as reações de adição nucleofílica a íons oxônios feitas na ausência de solvente são mais rápidas e apresentam melhores rendimentos.
- As reações em que utilizou-se algum silil enol éter como nucleófilo apresentaram excelentes rendimentos em um pequeno tempo reacional, já quando utilizou-se compostos 1,3-dicarbonílicos como nucleófilo observou-se um grande aumento no tempo da reação e uma diminuição no rendimento com o aumento no valor de pK_a do nucleófilo. As reações mais lentas e em menores rendimentos, quando realizadas sob radiação de ultrassom, apresentaram um aumento significativo no rendimento em um menor tempo reacional.
- Nas reações de adição nucleofílica ao íon oxônio de seis membros observou-se um aumento no tempo reacional e uma diminuição no rendimento em relação às reações de adição ao íon oxônio de cinco membros, provavelmente devido à formação do íon oxônio de cinco membros ser mais favorável que a formação do íon oxônio de seis membros, fato observado no estudo de competição entre íon oxônio de cinco e seis membros (esquema 79).
- Um estudo de competição entre íon oxônio e íon *N*-acilimínio mostrou que o íon *N*-acilimínio forma-se muito mais rapidamente que

o íon oxônio (esquema 80), justificando assim os tempos das reações envolvendo íons oxônios serem muito maiores.

5. Parte Experimental

5.1. Considerações Gerais

Nas reações sensíveis à umidade, o sistema reacional foi previamente flambado e colocado sob atmosfera de argônio. Reagentes e solventes envolvidos nestas reações foram previamente tratados.

A solução de nBuLi em hexano foi titulada utilizando-se isopropanol e THF secos.

O tetraidrofurano (THF) foi inicialmente destilado sob hidreto de cálcio e redistilado sob sódio/benzofenona imediatamente antes do uso. A diisopropilamina (DIPA) foi refluxada e destilada sob hidreto de cálcio. O isopropanol utilizado na titulação de n-BuLi foi refluxado e destilado sob hidreto de cálcio. O BSA (**45**) foi destilado antes de ser utilizado (71 - 73 °C, 35 mmHg).

O ultrassom utilizado era da marca Thornton, modelo C/T, tipo T-14 e potência de 65 W.

Os pontos de fusão foram realizados em aparelho Electrothermal 9100.

5.2. Métodos Cromatográficos

A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada empregando-se placas de sílica gel Macherey-Nagel. As placas foram reveladas sob ultravioleta ou com permanganato de potássio.

As análises por cromatografia gasosa foram realizadas em aparelho HP 5890A, utilizando-se coluna HP-5, nitrogênio como gás de arraste e detector de ionização de chama.

A cromatografia de adsorção em coluna foi realizada utilizando-se sílica gel flash Acros Organics 0,035 – 0,070 mm.

5.3. Métodos Espectroscópicos

Os espectros de RMN-¹H e RMN-¹³C foram adquiridos em aparelho Varian Gemini operando a 300 MHz para ¹H e a 75 MHz para ¹³C ou em aparelho Inova operando a 500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo padrão interno tetrametilsilano (TMS), acetona deuterada, metanol deuterado ou DMSO-d₆, a multiplicidade: s, singleto; sl, singleto largo; d, dubleto; dd, duplo dubleto, dl, dubleto largo; t, tripleto; dt, duplo tripleto, tl, tripleto largo, q, quarteto, dq, duplo quarteto, quint. quinteto e m, multipletto; e a constante de acoplamento (J) foi expressa em Hz. Nos espectros realizados em acetona deuterada observou-se um singleto largo entre 2,9 e 3,0 ppm correspondente à presença de H₂O e em DMSO-d₆ o sinal de água foi observado em 3,5 – 3,3 ppm. Os espectros foram calibrados seguindo dados relatados na literatura⁹¹.

Os espectros de infravermelho dos compostos na forma de óleo foram obtidos em aparelho Nicolet Impact 410, com as freqüências de absorção expressas em cm⁻¹. Os espectros de IV dos compostos sólidos foram realizados em aparelho Thermo Nicolet IR-200.

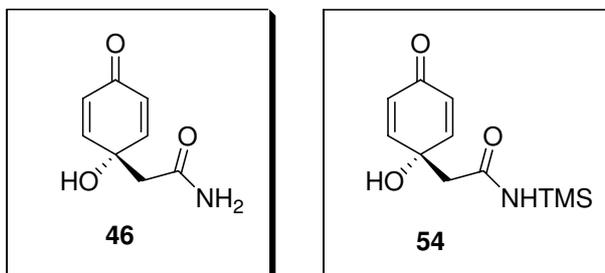
As análises de espectrometria de massas de alta resolução foram realizadas em espectrofotômetro de massas modelo VG Autospec, empregando a técnica de impacto eletrônico com 70eV de voltagem de ionização.

5.4. Compostos

5.4.1. Capítulo 1

⁹¹ Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

2-(1-hidroxi-4-oxo-2,5-cicloexadienil)-acetamida (46)
2-(1-hidroxi-4-oxo-2,5-cicloexadienil)-*N*-trimetilsilil-acetamida (54)



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ adicionou-se 0,20 mL (1,41 mmol) de diisopropilaminina (DIPA) seca e 12,00 mL de THF seco. Então, adicionou-se 0,60 mL (1,41 mmol) de uma solução 2,35 M de nBuLi em hexano. Deixou-se agitando por 5 minutos e então adicionou-se 0,70 mL (2,82 mmol) de BSA (**45**), deixou-se agitando por 30 minutos. Resfriou-se o sistema à $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ (éter etílico + CO_2) e adicionou-se 152 mg (1,41 mmol) da 1,4-benzoquinona (**44**) dissolvida em 5,00 mL de THF seco. O sistema reacional foi novamente colocado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por três horas, em seguida aqueceu-se até a temperatura ambiente por 20 min. e adicionou-se 75 mg (1,41 mmol) de NH_4Cl dissolvido em mínimo volume de água. Secou-se com MgSO_4 . Filtrou-se sob celite e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se em coluna cromatográfica flash (eluente acetato de etila), obtendo-se 62 mg de **54** (0,26 mmol – 18% de rendimento) na forma de um sólido branco e 91 mg de **46** (0,54 mmol – 38% de rendimento) também na forma de um sólido branco.

Caracterização de **46**:

IV (puro, cm^{-1}) = 3359, 2929, 1660, 1622, 1402 e 1032.

RMN- ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), (**ppm**), **J(Hz)** = 7,23 (1H, sl), 7,04 (2H, d, *J* 10,3), 6,80 (1H, sl), 6,10 (1H, d, 10,3), 5,90 (1H, s) e 2,61 (2H, s).

RMN-¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm) = 184,2, 172,1, 150,4, 126,6, 67,3 e 43,4.

EMAR (70 eV): *m/z* M⁺, Calculado = 167,05824, Obtido = 167,04752.

Ponto de fusão = 114 – 115 °C.

Caracterização de **54**:

IV (puro, cm⁻¹) = 3359, 2952, 1682, 1404, 1072 e 845.

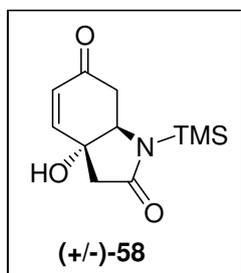
RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm), *J*(Hz) = 7,19 (2H, d, *J* 10,3), 6,88 (1H, sl), 6,40 (1H, sl), 6,16 (2H, d, *J* 10,3), 2,58 (2H, s) e 0,13 (9H, s).

RMN-¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm) = 185,0, 170,0, 151,6, 127,7, 70,5, 48,8 e 1,5.

Ponto de fusão = 101 – 103 °C.

EMAR (70 eV): *m/z* M⁺, Calculado = 239,09777, Obtido = 239,09711.

(+/-)-3a-hidroxi-1-trimetilsilil-2,3,3a,6,7,7a-hexaidro-1-*H*-2,6-indolediona (58)



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 0,40 mL (2,82 mmol) de diisopropilaminina (DIPA) seca e 17,00 mL de THF seco. Resfriou-se o sistema à -78 °C e adicionou-se 1,20 mL (2,82 mmol) de uma solução 2,35 M de nBuLi em hexano. Deixou-se agitando por 5 minutos e então adicionou-se 0,35 mL (1,41 mmol) de BSA (**45**), deixou-se agitando por 30 minutos. Resfriou-se o sistema à -100 °C (éter etílico + CO₂) e adicionou-se 152 mg (1,41 mmol) da 1,4-benzoquinona (**44**) dissolvida em

5,00 mL de THF seco. Aqueceu-se o sistema reacional a 0 °C e deixou-se agitando por cinco horas. Então adicionou-se 150 mg (2,82 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água e aqueceu-se a temperatura ambiente. Secou-se com MgSO₄. Filtrou-se sob celite e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. Purificou-se em coluna cromatográfica flash (eluente acetato de etila), obtendo-se (+/-)-**58** (39 mg) na forma de um óleo amarelo muito viscoso em 12% de rendimento.

IV (puro, cm⁻¹) = 3321, 2956, 1687, 1254, 1109 e 845.

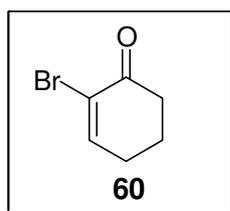
RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm), J(Hz) = 7,05 (1H, sl), 6,85 (2H, dd, *J* 10,3 e 1,5), 5,99 (2H, d, *J* 10,3), 4,11 (3H, tl), 2,82 (1H, dd, *J* 16,7 e 4,4), 2,66 (1H, d, *J* 16,5), 2,58 (1H, d, *J* 16,5), 2,55 (1H, dd, *J* 16,7 e 4,4) e 0,20 (9H, s).

RMN-¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm) = 194,8, 171,8, 147,5, 128,0, 74,4, 59,7, 45,1, 39,2 e 1,3.

Ponto de Fusão = 82 – 83 °C.

EMAR (70 eV): *m/z* M⁺, Calculado 239,09777, Obtido 239,07999.

2-Bromocicloex-2-en-1-ona (**60**)



Método A (Br₂/Et₃N em CH₂Cl₂): Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 50 mg (0,52 mmol) de cicloex-2-en-1-ona (**59**) e 1,0 mL de CH₂Cl₂. Resfriou-se o sistema a 0 °C. Adicionou-se gota a gota 5,20 mL (0,52 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃ e, após 30 minutos, adicionou-se 0,11 mL (0,78 mmol) de Et₃N. Aqueceu-se a temperatura ambiente e deixou-se agitando por 1 hora e 30 min. Em seguida, adicionou-se 10,00 mL de

CH₂Cl₂ e lavou-se com 10,00 mL de solução aquosa de Na₂S₂O₃ 10 %. Secou-se com MgSO₄ e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 10%) obtendo-se 56 mg (0,32 mmol) de **60** como um sólido branco, em 62% de rendimento.

Método B (Br₂/Et₃N em CH₃CN): Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética adicionou-se 50 mg (0,52 mmol) de cicloex-2-en-1-ona (**59**) e 1,0 mL de CH₃CN. Resfriou-se o sistema a 0 °C. Adicionou-se gota a gota 5,20 mL (0,52 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Então, adicionou-se 0,11 mL (0,78 mmol) de Et₃N. Aqueceu a temperatura ambiente e deixou-se agitando por 1 hora e 30 min. Em seguida, adicionou-se 10,00 mL de CH₂Cl₂ e lavou-se com 10,00 mL de solução aquosa de Na₂S₂O₃ 10%. Secou-se com MgSO₄ e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica (acetato de etila/hexano 10%) obtendo-se 85 mg (0,49 mmol) de **60** como um sólido branco, em 93% de rendimento.

Método C (NBS/Amberlyst-15): Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética dissolveu-se 50 mg (0,52 mmol) de cicloex-2-en-1-ona (**59**) em 5,0 mL de acetato de etila. Em seguida adicionou-se 97 mg (0,55 mmol) de NBS (**56**) e 375 mg de Amberlyst-15. Deixou-se reagindo a temperatura ambiente por 12 horas, após filtrou-se o Amberlyst-15 e lavou-se com 3 x 5,0 mL de acetato de etila. Secou-se sob sulfato de magnésio e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificação em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 10%) forneceu 50 mg (0,29 mmol) do produto bromado **60** na forma de um sólido branco em 56% de rendimento.

Método D (NBS/Br₂): A um balão reacional provido com agitação magnética adicionou-se 50 mg (0,52 mmol) de cicloex-2-en-1-ona (**59**) e 1,0 mL de acetonitrila. Então, adicionou-se NBS (**56**) até saturar a solução. Em seguida, adicionou-se lentamente 3,10 mL (0,31 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Deixou-se reagindo a temperatura ambiente por 48 horas, em seguida

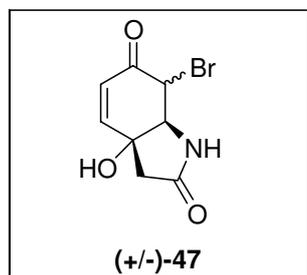
dissolveu-se a mistura reacional em 5,0 mL de acetato de etila e lavou-se com uma solução de tiosulfato de sódio 10%. Secou-se sob MgSO_4 e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 10%) e obteve-se 40 mg (0,23 mmol) do produto **60** em 44% de rendimento como um sólido branco.

Método E (oxone/HBr): A um balão de fundo redondo adicionou-se 50 mg (0,52 mmol) de cicloex-2-en-1-ona (**59**), 381 mg (0,62 mmol) de oxone e 5,0 mL de acetonitrila. Gota a gota adicionou-se 0,57 mL (1,14 mmol) uma solução aquosa de HBr 2M. A reação permaneceu agitando a temperatura ambiente por 2 horas. Em seguida, lentamente adicionou-se 218 μL (1,56 mmol) de trietilamina e deixou-se reagindo por 12 horas. Adicionou-se 10,0 mL de H_2O , separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com 3 x 12,0 mL de acetato de etila. Secou-se com MgSO_4 concentrou-se sob vácuo e purificou-se em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila/hexano 10%). Obteve-se 54 mg do produto **60** como um sólido branco em 60% de rendimento.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 7,43 (1H, t, J 4,4), 2,64 (2H, t, J 6,8), 2,46 (2H, q, J 5,4), 2,08 (2H, quint., J 5,9).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm) = 191,2, 151,1, 123,9, 38,3, 28,3, 22,7.

Ponto de fusão = 75 – 76 $^\circ\text{C}$.

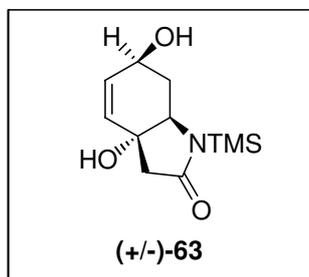
7-Bromo-3a-hidroxi-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-2,6-indoledione (47)

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 65 mg (0,27 mmol) da lactama **58** em 3,0 mL de acetato de etila, em seguida adicionou-se 50 mg (0,28 mmol) de NBS (**56**) e 375 mg de Amberlyst-15. Após 12 horas de reação a temperatura ambiente, filtrou-se a mistura reacional e lavou-se o Amberlyst-15 filtrado com 3 x 5,0 mL de acetato de etila. Secou-se com sulfato de sódio e concentrou-se sob pressão reduzida. Purificou-se em coluna cromatográfica (eluente acetato de etila) obtendo-se 41 mg (0,17 mmol) da mistura de diastereoisômeros na forma de um óleo amarelado em 61% de rendimento (r. d.: 2,00:1,00).

IV (filme, cm^{-1}) = 3269, 2979, 2925, 1685, 1396, 1244, 1097 e 1049.

RMN- ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), (ppm), $J(\text{Hz})$ = [7,71 (sl) e 7,23 (sl) 1H], 7,01 (d, J 10,3) e 6,88 (d, J 10,3) 1H], [6,16 (d, J 10,3) e 6,11 (d, J 10,3) 1H], [5,42 (sl) e 5,33 (sl) 1H], [5,12 (d, J 4,0) e 5,08 (d, J 9,9) 1H], [4,42 (dl, J 4,0) e 4,16 (dd, J 10,1, 1,5) 1H], [2,87 (d, J 16,8) e 2,70 (d, J 16,8) 1H] e [2,61 (d, J 16,8) e 2,47 (d, J 16,8) 1H].

RMN- ^{13}C (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), (ppm) = 190,0, 189,5, 173,8, 173,5, 149,7, 148,7, 125,8, 125,7, 75,0, 73,5, 69,6, 65,2, 58,5, 54,3, 45,4 e 43,5.

3a,6-dihidroxi-1-trimetilsilil-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-2-indolona (63)

Em um balão de fundo redondo dissolveu-se 65 mg (0,27 mmol) da lactama **6** em 4,0 mL de MeOH. Refriou-se a 0 °C e adicionou-se 108 mg (0,29 mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Adicionou-se 45 mg (1,19 mmol) de NaBH_4 em pequenas porções. Deixou-se reagindo a 0 °C por 3 horas, em seguida adicionou-se 7,0 mL de solução saturada de NaCl, separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com 3 x 12,0 mL de acetato de etila. Secou-se sob Na_2SO_4 e concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica (eluente metanol/acetato de etila 1%). Obteve-se o álcool **47** como um sólido branco em 63% de rendimento.

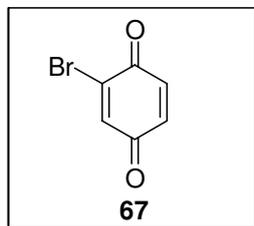
IV (puro, cm^{-1}) = 3325, 3032, 2954, 2897, 1684, 1252, 1065 e 843.

RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD), (ppm), **J(Hz)** = 5,90 (2H, d, J 10,3), 5,83 (2H, dd, J 10,3 e 1,8), 4,33 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J 12,1 e 4,8), 2,61 (1H, d, J 17,2), 2,41 (1H, d, J 17,2), 2,33 (1H, m), 1,49 (1H, dt, J 12,1 e 10,3) e 0,17 (9H, s).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CD_3OD), (ppm) = 177,53, 134,91, 130,71, 77,99, 65,63, 62,32, 46,56, 40,45 e 2,10.

EMAR (70 eV): m/z MH^+ , Calculado = 242,1212, Obtido = 242,1268.

Ponto de fusão = 94 – 95°C.

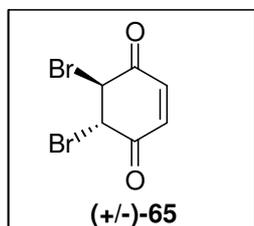
2-bromobenzo-1,4-quinona (67)

Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética dissolveu-se 100 mg (0,93 mmol) da 1,4-benzoquinona (**44**) em 3,00 mL de CHCl_3 . Resfriou-se o sistema a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se lentamente 9,30 mL de uma solução 0,10 M de Br_2 em CHCl_3 , em seguida aqueceu o sistema reacional até temperatura ambiente por 30 min., o solvente foi evaporado sob vácuo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 20%). Obteve-se 130 mg do produto **67** na forma de um sólido amarelo em 75% de rendimento.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm), $J(\text{Hz}) = 7,31$ (1H, d, J 2,2), 6,97 (1H, d, J 9,9), 6,83 (1H, dd, J 9,9 e 2,2).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm) = 184,3, 179,0, 138,0, 137,4, 136,5, 135,7.

Ponto de fusão = $57 - 58\text{ }^\circ\text{C}$.

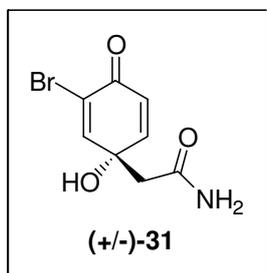
5,6-dibromo-2-cicloexene-1,4-dione (65)

Em um balão reacional provido de agitação magnética dissolveu-se 150 mg (1,39 mmol) da 1,4-benzoquinona (**44**) em 3,50 mL de CHCl_3 . Resfriou-se o sistema a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-se lentamente 13,90 mL de uma solução 0,10 M de Br_2 em CHCl_3 , em seguida aqueceu o sistema reacional até temperatura ambiente por 30 min.. Lavou-se a mistura reacional com 8,00 mL de água, secou-se sob MgSO_4 e o solvente foi evaporado sob vácuo, obtendo-se 299 mg (1,12 mmol) do produto dibromado **65** na forma de um sólido verde escuro em 81% de rendimento bruto.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm) = 6,82 (2H, s), 4,80 (2H, s).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm) = 187,0, 136,4, 136,3, 45,0.

Ponto de fusão = 85 – 86 $^\circ\text{C}$.

3-bromoverongiaquinol (31)

Método A: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 22 mg (0,09 mmol) da amida monoprotetida **54** e 0,80 mL de CHCl_3 . Resfriou-se a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e adicionou-

se lentamente 0,90 mL (0,09 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila) e obteve-se 15 mg (0,06 mmol) de **31** na forma de um óleo viscoso amarelo em 67% de rendimento.

Método B: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 15 mg (0,09 mmol) da amida **46** e 0,80 mL de CHCl₃. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 0,90 mL (0,09 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila) e obteve-se 15 mg (0,06 mmol) de **31** na forma de um óleo amarelo em 67% de rendimento.

Método C: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 22 mg (0,09 mmol) da amida monoprotetida **54** e 0,80 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 0,90 mL (0,09 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila) e obteve-se 19 mg (0,08 mmol) de **31** na forma de um óleo amarelo em 89% de rendimento.

Método D: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 15 mg (0,09 mmol) da amida **46** e 0,80 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 0,90 mL (0,09 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila) e obteve-se 20 mg (0,08 mmol) de **31** na forma de um óleo amarelo em 89% de rendimento.

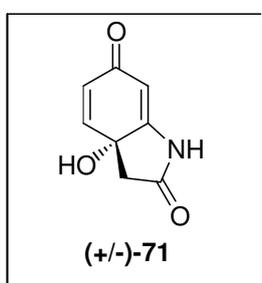
IV (filme, cm⁻¹) = 3348, 1668, 1406, 1030, 964, 827.

RMN-¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm), J(Hz) = 7,56 (1H, d, J 2,6), 7,20 (1H, sl), 7,12 (1H, dd, J 10,1 e 2,7), 6,70 (1H, sl), 6,25 (1H, d, J 10,1), 5,96 (1H, s), 2,71 (2H, d, J 1,1).

RMN-¹³C (125 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm) = 178,1, 172,1, 151,9, 151,8, 125,8, 123,5, 71,0, 43,9.

EMAR (70 eV): m/z M⁺, Calculado = 244,96876, Obtido = 244,96901.

3a-hidroxi-3,3a-diidro-1H-indole-2,6-diona (71)



Método A: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 20 mg (0,12 mmol) da amida **46** e 1,00 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 1,20 mL (0,12 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo obtendo-se um sólido marrom, que foi dissolvido em THF seco sob atmosfera de argônio, em seguida adicionou-se 41 mg (0,36 mmol) de ^tBuO⁻K⁺. Após 12 horas a temperatura ambiente a reação foi interrompida pela adição de 19 mg (0,36 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água. Secou-se sob MgSO₄ e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%). Obteve-se 7,6 mg (0,046 mmol) do produto **71** na forma de um sólido incolor em 38% de rendimento.

Método B: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 21 mg (0,09 mmol) da amida monoprotetida **54** e 1,00 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 0,90 mL (0,09 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em

CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo. Em outro balão reacional provido com agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 40 L (0,27 mmol) de diisopropilamina seca e 10,00 mL de THF anidro, resfriou-se a -78 °C e adicionou-se 115 L (0,27 mmol) de uma solução 2,35 M de nBuLi em hexano. Em seguida, adicionou-se o bruto da reação de bromação dissolvido em THF, aqueceu-se até temperatura ambiente por 12 horas. Então, adicionou-se ao sistema reacional 14 mg (0,27 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água. Secou-se sob sulfato de magnésio e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%) e obteve-se 1,6 mg ($9,7 \times 10^{-3}$ mmol) de **71** na forma de um sólido incolor em 11% de rendimento. Obteve-se também 5,2 mg (0,021 mmol) de **31** em 23% de rendimento, 2,8 mg (0,011 mmol) de **47** em 12% de rendimento e 1,2 mg ($4,9 \times 10^{-3}$ mmol) de **28** em 5% de rendimento.

Método C: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 70 mg (0,29 mmol) da amida monoprotetida **54** e 1,00 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 2,90 mL (0,29 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo obtendo-se um sólido marrom, que foi dissolvido em 29,00 mL de THF seco em um sistema anidro. Em seguida, adicionou-se 53 mg (0,29 mmol) de NaHMDS. Após 12 horas adicionou-se 16 mg (0,29 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água, secou-se sob MgSO₄ e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%). Obteve-se 1,0 mg ($6,1 \times 10^{-3}$ mmol) do composto **71** em 2% de rendimento na forma de um sólido incolor, obteve-se também 40 mg (0,16 mmol) de **31** em 55% de rendimento, 2 mg ($8,1 \times 10^{-3}$ mmol) de **28** em 3% de rendimento e 4 mg (0,016 mmol) de **47** em 6% de rendimento.

Método D: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 12 mg (0,05 mmol) da amida monoprotetida **54** e 0,80 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 0,50 mL (0,05 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em

CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo obtendo-se um sólido marrom, que foi dissolvido em 5,00 mL de CH₃CN, então adicionou-se 15 L (0,10 mmol) de DBU. Após 12 horas adicionou-se 5 mg (0,10 mmol) NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água, secou-se sob MgSO₄ e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%). Obteve-se 3,0 mg (0,018 mmol) do composto **71** em 36% de rendimento na forma de um sólido incolor, obteve-se também 0,5 mg (2,0×10⁻³ mmol) de **47** em 4% de rendimento.

IV (puro, cm⁻¹) = 3282, 2925, 2854, 1662, 1597, 1194, 1119 e 1072.

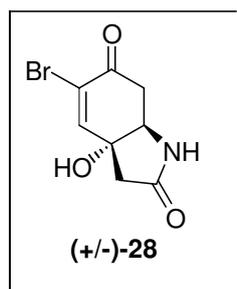
RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD), (ppm), J(Hz) = 7,02 (1H, d, *J* 9,9), 6,15 (1H, dd, *J* 9,9 e 1,8), 5,63 (1H, d, *J* 1,8), 2,77 (1H, d, *J* 16,5) e 2,57 (1H, d, *J* 16,5).

RMN-¹³C (75 MHz, CD₃OD), (ppm) = 188,3, 177,7, 165,9, 144,0, 130,6, 102,7, 70,3 e 43,5.

Ponto de fusão = 183 – 185 °C.

EMAR (70 eV): *m/z* MH⁺, Calculado = 166,0504, Obtido = 166,0430.

(+/-)-5-monobromocavernicolina (**28**)



Método A: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 19 mg (0,11 mmol) da amida **46** e 1,00 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 1,10 mL (0,11 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob

vácuo. Em outro balão reacional provido com agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 15 L (0,11 mmol) de diisopropilamina seca e 10,00 mL de THF anidro, resfriou-se a -78 °C e adicionou-se 47 L (0,27 mmol) de uma solução 2,35 M de nBuLi em hexano. Em seguida, adicionou-se o bruto da reação de bromação dissolvido em THF, aqueceu-se até temperatura ambiente por 12 horas. Então, adicionou-se ao sistema reacional 6 mg (0,11 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água. Secou-se sob sulfato de magnésio e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%) e obteve-se 1,0 mg ($4,1 \times 10^{-3}$ mmol) da 5-monobromocavernicolina (**28**) em 4% de rendimento como um sólido incolor, obteve-se também 12 mg (0,049 mmol) de **31** em 45% de rendimento e 6,0 mg (0,024 mmol) de **47** em 22% de rendimento.

Método B: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 21 mg (0,09 mmol) da amida monoprotetida **54** e 1,00 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 0,90 mL (0,09 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo. Em outro balão reacional provido com agitação magnética e sob atmosfera de argônio adicionou-se 40 L (0,27 mmol) de diisopropilamina seca e 10,00 mL de THF anidro, resfriou-se a -78 °C e adicionou-se 115 L (0,27 mmol) de uma solução 2,35 M de nBuLi em hexano. Em seguida, adicionou-se o bruto da reação de bromação dissolvido em THF, aqueceu-se até temperatura ambiente por 12 horas. Então, adicionou-se ao sistema reacional 14 mg (0,27 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água. Secou-se sob sulfato de magnésio e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%) e obteve-se 1,2 mg ($4,9 \times 10^{-3}$ mmol) da 5-monobromocavernicolina (**28**) em 5% de rendimento como um sólido incolor, obteve-se também 5,2 mg (0,021 mmol) de **31** em 23% de rendimento, 2,8 mg (0,011 mmol) de **47** em 12% de rendimento e 1,6 mg ($9,7 \times 10^{-3}$ mmol) de **71** em 11% de rendimento.

Método C: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 70 mg (0,29 mmol) da amida monoprotetida **54** e 1,00 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 2,90 mL (0,29 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo obtendo-se um sólido marrom, que foi dissolvido em 29,00 mL de THF seco em um sistema anidro. Em seguida, adicionou-se 53 mg (0,29 mmol) de NaHMDS. Após 12 horas adicionou-se 16 mg (0,29 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água, secou-se sob MgSO₄ e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%). Obteve-se 2,0 mg ($6,1 \times 10^{-3}$ mmol) do produto natural **28** em 3% de rendimento na forma de um sólido incolor, obteve-se também 40 mg (0,16 mmol) de **31** em 55% de rendimento, 4 mg (0,016 mmol) de **47** em 6% de rendimento e 1,0 mg de **71** em 2% de rendimento.

Método D: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 15 mg (0,06 mmol) da amida monoprotetida **54** e 0,80 mL de acetonitrila. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 0,60 mL (0,06 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo obtendo-se um sólido marrom, que foi dissolvido em 6,00 mL de CH₃CN, então adicionou-se 9,0 mL (0,06 mmol) de DBU. Após 12 horas adicionou-se 3 mg (0,06 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água, secou-se sob MgSO₄ e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%). Obteve-se 2,9 mg (0,012 mmol) da 5-monobromocavernicolina (**28**) em 20% de rendimento na forma de um sólido incolor. Obteve-se também 6,8 mg (0,028 mmol) de **31** em 47% de rendimento e 1,4 mg ($5,7 \times 10^{-3}$ mmol) de **47** em 10% de rendimento.

Método E: Dissolveu-se 6,8 mg (0,028 mmol) do 3-bromoverongiaquinol (**31**) resultante no método D em 3,00 mL de acetonitrila e adicionou-se 4,2 mL (0,028 mmol) de DBU. Após 12 horas adicionou-se 1,5 mg (0,028 mmol) de NH₄Cl dissolvido em mínimo volume de água, secou-se sob MgSO₄ e purificou-se em

coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%). Obteve-se 0,9 mg ($3,7 \times 10^{-3}$ mmol) da 5-monobromocavernicolina (**28**) em 13% de rendimento na forma de um sólido incolor e 1,6 mg ($6,5 \times 10^{-3}$ mmol) de **47** em 23% de rendimento. Recuperou-se 3,1 mg (0,013 mmol) do material de partida **31**, que foi dissolvido em 1,50 mL de CH_3CN e adicionou-se 2,0 mL (0,013 mmol) de DBU. Após 12 horas adicionou-se 0,7 mg (0,013 mmol) de NH_4Cl dissolvido em mínimo volume de água, secou-se sob MgSO_4 e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 90%). Obteve-se 0,5 mg ($2,0 \times 10^{-3}$ mmol) da 5-monobromocavernicolina (**28**) em 15% de rendimento neste segundo ciclo, obteve-se também 0,8 mg ($3,3 \times 10^{-3}$ mmol) de **47** em 25% de rendimento e recuperou-se 1,4 mg ($5,7 \times 10^{-3}$ mmol) do material de partida **31**. Somando os dois ciclos obteve-se 1,4 mg ($5,7 \times 10^{-3}$ mmol) da 5-monobromocavernicolina (**28**) em 20% de rendimento.

IV (puro, cm^{-1}) = 3438, 2922, 2852, 1689, 1410, 1331, 1051, 1026, 1001, 825 e 764.

RMN- ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 7,29 (1H, sl), 7,09 (1H, sl), 5,38 (1H, sl), 4,14 (1H, tl), 3,04 (1H, dd, J 16,4 e 4,8), 2,68 (1H, d, J 16,7) e 2,58 (1H, d, J 16,7).

RMN- ^1H (500 MHz, CD_3OD), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 7,27 (1H, sl), 4,08 (1H, tl), 3,05 (1H, dd, J 16,5 e 4,7), 2,82 (1H, dd, J 16,5 e 6,4), 2,75 (1H, d, J 17,0) e 2,68 (1H, d, J 17,0).

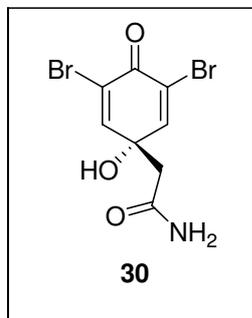
RMN- ^{13}C (125 MHz, CD_3OD), (ppm) = 190,7, 177,1, 150,7, 125,5, 76,4, 61,9, 45,6 e 41,6.

RMN- ^1H (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 7,95 (1H, sl), 7,28 (1H, sl), 6,28 (1H, sl), 3,88 (1H, tl), 2,92 (1H, dd, J 16,2 e 4,3), 2,71 (1H, dd, J 16,8 e 6,1), 2,60 (1H, d, J 16,5) e 2,45 (1H, d, J 16,5).

RMN- ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$), (ppm) = 189,0, 172,8, 150,1, 122,5, 74,2, 58,7, 43,7 e 39,8.

EMAR (70 eV): m/z MH^+ , Calculado = 245,9766, Obtido = 245,9742.

Ponto de Fusão = 184 – 185 °C.

3,5-dibromoverongiaquinol (30)

Método A: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 25 mg (0,15 mmol) da amida **46** e 1,50 mL de CH₃CN. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 1,50 mL (0,15 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila) e obteve-se 42 mg (0,13 mmol) de **31** na forma de um sólido branco em 87% de rendimento.

Método B: Em um balão de fundo redondo adicionou-se 31 mg (0,13 mmol) da amida monoprotetida **54** e 1,50 mL de CH₃CN. Resfriou-se a 0 °C e adicionou-se lentamente 1,30 mL (0,13 mmol) de uma solução 0,10 M de Br₂ em CHCl₃. Aqueceu-se a reação até temperatura ambiente por 30 min., concentrou-se sob vácuo. Purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila) e obteve-se 35 mg (0,11 mmol) de **31** na forma de um sólido branco em 85% de rendimento.

IV (puro, cm⁻¹) = 3413, 3145, 1674, 1662, 1591, 1406, 1373, e 1036.

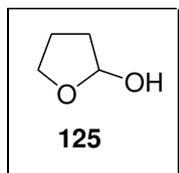
RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm), J(Hz) = 7,59 (1H, s), 7,20 (1H, sl), 6,67 (1H, sl), 5,98 (1H, sl) e 2,77 (1H, s).

RMN-¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO), (ppm) = 171,6, 170,5, 151,6, 120,0, 72,0 e 43,0.

Ponto de Fusão = 192 – 193 °C.

5.4.2. Capítulo 2

2-hidroxitetraidrofurano (125)



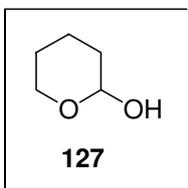
Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio dissolveu-se 500 mg (5,81 mmol) de γ -butirolactona (**129**) em 8,00 mL de THF seco. Resfriou-se a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se lentamente 11,62 mL (11,62 mmol) de uma solução 1,0 M de DIBAL-H em hexano. Após 3 horas adicionou-se 5,00 mL de acetato de etila e 10,0 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio aqueceu-se até temperatura ambiente e deixou-se agitando por 1 hora, em seguida, separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com 3 x 10,0 mL de acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e concentrou-se sob vácuo. Obteve-se 461 mg (5,23 mmol) do lactol **125** na forma de um óleo incolor.

IV (filme, cm^{-1}) = 3384, 2954, 2931, 2875, 1462, 1119, 1034, 989 e 920.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm) = 5,52 (1H, sl), 4,02 (2H, m), 3,85 (1H, m) e 2,09 – 1,82 (4H, m).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm) = 98,2, 67,2, 33,1 e 23,4.

2-hidroxitetraidropirano (127)



Em um balão de fundo redondo provido de agitação magnética e sob atmosfera de argônio dissolveu-se 500 mg (4,90 mmol) de γ -valerolactona (**130**)

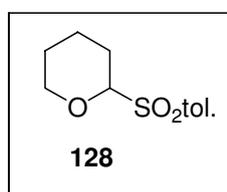
em 8,00 mL de THF seco. Resfriou-se a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e adicionou-se lentamente 9,80 mL (9,80 mmol) de uma solução 1,0 M de DIBAL-H em hexano. Após 3 horas adicionou-se 5,00 mL de acetato de etila e 10,0 mL de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio aqueceu-se até temperatura ambiente e deixou-se agitando por 1 hora, em seguida, separou-se as fases e extraiu-se a fase aquosa com 3 x 10,0 mL de acetato de etila. Secou-se a fase orgânica com sulfato de magnésio e concentrou-se sob vácuo. Obteve-se 455 mg (4,46 mmol) do lactol **127** na forma de um óleo incolor.

IV (filme, cm^{-1}) = 3373, 2939, 2850, 1442, 1354, 1074, 1014, 976 e 901.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm) = 4,94 (1H, m), 3,90 (1H, m), 3,54 (1H, m) e 1,89-1,56 (6H, m).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm) = 94,6, 62,9, 30,7, 25,4 e 19,7.

2-tosil-tetraidro-2H-pirano (**128**)



Em um balão reacional dissolveu-se 200 mg (1,96 mmol) de 2-hidroxitetrahidropirano (**127**) em 2,00 mL de diclorometano, em seguida, adicionou-se 698 mg (3,92 mmol) de *p*-toluenosulfonato de sódio e 1,6 mL de ácido fórmico. Após 50 horas neutralizou-se o meio reacional com solução aquosa saturada de NaHCO_3 e separou-se as fases. Extraiu-se a fase aquosa com 3 x 5,00 mL de CH_2Cl_2 e secou-se a fase orgânica com MgSO_4 . Concentrou-se sob vácuo e purificou-se em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 35%). Obteve-se 450 mg (1,87 mmol) do produto **128** na forma de um sólido branco.

IV (puro, cm^{-1}) = 2943, 1315, 1144, 1080, 1038 e 816.

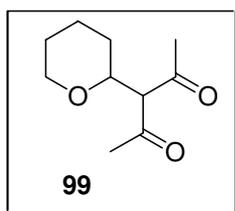
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 7,99 (2H, d, J 8,1), 7,54 (2H, d, J 8,1), 4,80 (1H, dd, J 9,9 e 2,9), 4,32 (1H, m), 3,66 (1H, m), 2,65 (3H, s) e 2,10 - 1,60 (6H, m).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm) = 144,6, 129,6, 129,4, 129,3, 91,3, 68,6, 24,9, 23,9, 21,8 e 21,6.

Procedimento Geral para as Reações de Adição Nucleofílica ao 2-metoxitetraidropirano (**126**)

Em um frasco reacional adicionou-se 0,40 mmol do precursor do íon oxônio **126**, 0,80 mmol do nucleófilo e 0,08 mmol de InCl_3 , após ser observado o consumo de **126** por CCD e por CG, a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 20%).

3-(tetraidro-2H-piran-2-il)pentano-2,4-diona (**99**)



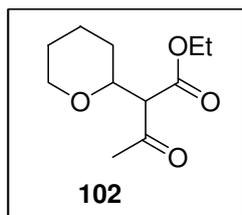
Após 60 horas de reação o produto **99** foi obtido em 90% de rendimento na forma de um óleo incolor.

IV (filme, cm^{-1}) = 2937, 2858, 1701, 1358, 1088 e 1049.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) (ppm), $J(\text{Hz})$ = 4,00 (2H, m), 3,77 (1H, d, J 9,5), 3,42 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,20 (3H, s) e 1,64 – 1,43 (m, 6H).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) (ppm) = 202,8, 201,9, 77,6, 75,2, 68,9, 31,0, 30,2, 29,5, 26,0 e 23,3.

3-oxo-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)butanoato de etila (102)



Método A: O produto **102** foi obtido na forma de um sólido branco em 67% de rendimento após 172 horas de reação (razão diastereoisomérica 1,7:1,0).

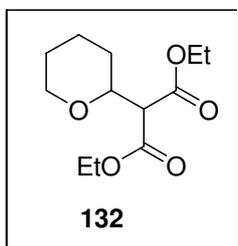
Método B: A reação foi realizada sob ultrassom e, nestas condições, obteve-se o produto **102** em 93% de rendimento depois de 35 horas de reação (razão diastereoisomérica 1,7:1,0).

IV (puro, cm⁻¹) = 2939, 2848, 1741, 1716, 1356, 1088 e 1030.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), (ppm) = 4,20 (2H, m), 3,94 (1H, m), 3,53 (3H, m), [2,28 (s) e 2,25 (s) 3H diastereoisômeros], 1,63 (6H, m) e 1,28 (3H, m).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), (ppm) = 202,4, 201,2, 167,8, 167,3, 76,1, 68,8, 68,7, 66,0, 65,6, 61,4, 61,3, 30,2, 29,8, 29,5, 25,7, 25,6, 23,0 e 14,0.

2-(tetraidro-2H-piran-2-il)malonato de dietila (132)



Método A: O produto **132** foi obtido em 25% de rendimento na forma de um óleo incolor após 280 horas de reação.

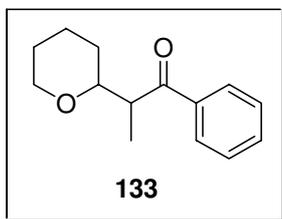
Método B: A reação foi realizada sob ultrassom e após 57 horas o produto **132** foi obtido em 63% de rendimento na forma de um óleo incolor.

IV (filme, cm^{-1}) = 2935, 2858, 1732, 1464, 1454, 1298 e 1030.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 4,21 (4H, m), 3,93 (2H, m), 3,42 (2H, m), 1,87 – 1,41 (6H, m) e 1,26 (6H, 2xt, J 7,0).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), (ppm) = 167,6, 166,9, 76,1, 68,8, 61,4, 58,2, 29,4, 25,6, 23,0 e 14,0.

1-fenil-2-(tetraidropiran-2H-piran-2-il)propan-1-ona (133)



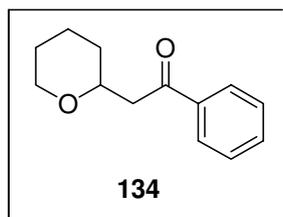
O produto de adição **133** foi isolado na forma de um óleo incolor em 97% de rendimento em 30 minutos de reação e com uma razão diastereoisomérica de 1,7:1,0.

IV (filme, cm^{-1}) = 2933, 2844, 1682, 1448, 1211, 1090, 970 e 710.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 7,96 (2H, m), 7,59 – 7,43 (3H, m), [4,01 (m) e 3,85 (m) 1H diastereoisômeros], 3,71 – 3,50 (2H, m), 3,47 – 3,38 (1H, m), 1,93 – 1,63 (6H, m) e [1,30 (d, J 6,2) e 1,10 (d, J 7,0) 3H diastereoisômeros].

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), (ppm) = 203,9, 203,2, 137,4, 137,1, 133,0, 132,7, 128,6, 128,4 (2x), 128,3, 79,8, 79,4, 68,8, 68,6, 46,3, 46,1, 30,0, 28,6, 26,0 (2x), 23,4, 23,3, 14,5 e 13,3.

1-fenil-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)etanona (134)



Obteve-se o produto **134** em 95% de rendimento na forma de um óleo incolor, após 30 minutos de reação.

IV (filme, cm^{-1}) = 2925, 2848, 1689, 1448, 1084, 1045, 750 e 700.

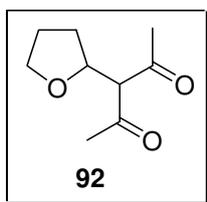
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm) = 7,96 (2H, m), 7,59 – 7,44 (3H, m), 3,96 (2H, m), 3,53 – 3,26 (3H, m), 2,93 (1H, dd, J 16,1 e 5,9), 1,87 – 1,61 (2H, m) e 1,59 – 1,44 (4H, m).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm) = 198,1, 137,2, 132,9, 128,4, 128,1, 74,3, 68,6, 45,5, 32,1, 26,0 e 23,5.

Procedimento Geral para as Reações de Adição Nucleofílica ao 2-hidroxitetraidrofurano (**125**)

Em um frasco reacional adicionou-se 0,57 mmol do lactol **125**, 1,14 mmol do nucleófilo e 0,11 mmol de InCl_3 , após ser observado o consumo de **125** por CCD, a mistura reacional foi purificada em coluna cromatográfica de sílica gel (eluente acetato de etila/hexano 20%).

3-(tetraidrofuran-2-il)pentano-2,4-diona (**92**)



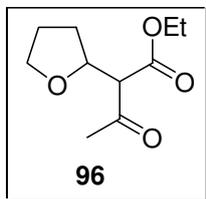
Obeve-se o produto **92** na forma de um óleo incolor em 93% de rendimento depois de 40 horas de reação.

IV (filme, cm^{-1}) = 2974, 2875, 1703, 1356 e 1068.

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 4,46 (1H, dt, J 9,5 e 7,0), 3,83 (1H, m), 3,72 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,13 (1H, m), 1,89 (2H, quint., J 7,0) e 1,42 (1H, dq, J 12,5 e 7,9).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), (ppm) = 202,8, 202,2, 76,7, 67,9, 30,4, 30,2, 29,5 e 25,3.

3-oxo-2-(tetraidrofurano-2-il)butanoato de etila (96)



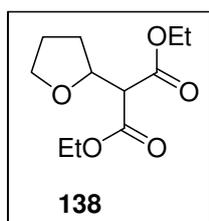
O produto **96** foi obtido na forma de um sólido branco em 77% de rendimento após 85 horas de reação.

IV (puro, cm^{-1}) = 2981, 2875, 1738, 1716, 1358, 1300, 1068 e 1039.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 4,42 (1H, m), 4,20 (2H, m), 3,78 (2H, m), 3,56 (1H, d, J 8,8), 3,50 (1H, d, J 9,5), [2,30 (s) e 2,24 (s) 3H diastereoisômeros], 2,14 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,53 (1H, m) e 1,25 (3H, m).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3), (ppm) = 202,0, 201,4, 167,9, 167,5, 76,9, 76,7, 68,1, 68,0, 65,3, 64,9, 61,5, 61,3, 30,3, 29,8, 29,7, 25,4, 25,2 e 14,0.

2-(tetraidrofurano-2-il)-malonato de dietila (138)



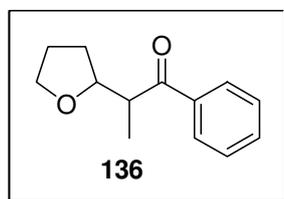
Após 110 horas de reação o produto **138** foi obtido como um óleo incolor em 43% de rendimento.

IV (filme, cm^{-1}) = 2981, 2875, 1732, 1464, 1369, 1302, 1070 e 1034.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), (ppm), J(Hz) = 4,41 (1H, m), 4,21 (4H, m), 3,82 (2H, m), 3,44 (2H, d, *J* 8,8), 2,17 (1H, m), 1,89 (2H, quint., *J* 7,0), 1,72 (1H, m), 1,28 (3H, t, *J* 7,0) e 1,27 (3H, t, *J* 7,0).

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), (ppm) = 167,4 167,1, 76,6, 68,3, 61,5, 61,4, 57,6, 30,0, 25,6 e 14,2.

1-fenil-2-(tetraidrofuran-2-il)propan-1-ona (136)



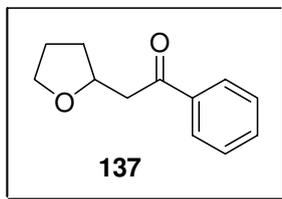
O produto **136** foi obtido em 98% de rendimento na forma de um óleo incolor, após 30 minutos de reação (razão diastereosimétrica 2,9:1,0).

IV (filme, cm⁻¹) = 2970, 2933, 2873, 1678, 1448, 1217, 1068, 976 e 708.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃), (ppm), J(Hz) = 7,98 (2H, m), 7,51 (3H, m), 4,13 (1H, m), 3,78 (2H, m), 3,60 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,53 (1H, dq, *J* 12,1 e 8,1) e [1,33 (d, *J* 7,0) e 1,17 (d, *J* 7,0) 3H].

RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃), (ppm) = 202,9, 136,8, 132,9, 132,8, 128,5, 128,4 (2x), 128,3, 81,1, 80,9, 68,1, 67,9, 46,0, 45,9, 29,8, 29,2, 25,8, 25,7, 15,6 e 13,9.

EMAR (70 eV): *m/z* MH⁺, Calculado = 205,1229, Obtido = 205,1265.

1-fenil-2-(tetraidrofurano-2-il)etanona (137)

O produto **137** foi obtido como um óleo incolor em 94% de rendimento após 30 minutos de reação.

IV (filme, cm^{-1}) = 2970, 2870, 1684, 1448, 1209, 1066, 754 e 690.

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3), (ppm), $J(\text{Hz})$ = 7,98 (2H, d, J 7,0), 7,57 – 7,45 (3H, m), 4,42 (1H, quint., J 6,9), 3,92 – 3,75 (2H, m), 3,41 (1H, dd, J 16,1 e 6,2), 3,07 (1H, dd, J 16,1 e 6,6), 2,21 (1H, m) e 1,94 (3H, m).

RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), (ppm) = 198,2, 137,0, 133,0, 128,5, 128,1, 75,4, 67,9, 44,7, 31,7 e 25,7.

5.5. Ensaio farmacológicos

5.5.1. Células

As linhagens celulares cedidas pelo National Cancer Institute (NCI) dos EUA, e utilizadas na triagem da atividade antiproliferativa estão relacionadas na tabela 22. Estas foram cultivadas em meio de cultura [RPMI-1640 suplementado com 5% de soro fetal bovino inativado (SFB)]. Todos os procedimentos descritos abaixo, foram realizados sob condições estéreis.

5.5.2. Descongelamento celular

Como todas as linhagens celulares foram enviadas congeladas para o laboratório, o primeiro passo foi o descongelamento das células e a propagação das mesmas. Estas células foram fotografadas para uma avaliação geral de sua morfologia.

O criotubo que contém as células foi mantido à temperatura ambiente para descongelamento sendo seu conteúdo transferido para um tubo de centrifuga de 15 mL. O volume foi completado para 10 mL com RPMI/SFB. O tubo foi centrifugado a 2000 rpm e 4 °C por 4 minutos. O sobrenadante foi aspirado e o “pellet celular” foi ressuscitado cuidadosamente para evitar a formação de grumos com 5 mL de RPMI/SFB. A solução celular foi transferida para frascos de 25cm² (T25) com 5 mL de RPMI-1640 /SFB e incubada a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂ e 100 % de umidade.

5.5.3. Congelamento celular

As células da suspensão congelada foram contadas e transferidas para um tubo de centrífuga de 50 mL. O tubo foi centrifugado a 4 °C e 2000 rpm por 4 minutos, o sobrenadante foi aspirado e o “pellet celular” foi ressuscitado em RPMI/SFB acrescidos de 10% de glicerol a 4°C, resultando numa suspensão de concentração final equivalente a 1×10^6 cel/mL. O frasco foi mantido a 4 °C e 1 mL da suspensão celular foi transferida para criotubos rotulados que foram armazenados na fase gasosa do nitrogênio líquido por 24 horas. Após este período, os criotubos foram submersos no nitrogênio líquido.

5.5.4. Repiques Celulares

5.5.4.1. Células em Suspensão

Um volume previamente determinado foi retirado do frasco de manutenção e transferido para outro frasco, sendo completado o volume para 5 mL no caso de frascos de culturas de 25 cm² (T25) e 10 ml para os frascos de 75 cm² (T75). A

diluição utilizada foi dependente das características de cada linhagem celular ou ainda dos objetivos dos experimentos realizados. Estes frascos foram incubados a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂ e 100% de umidade.

5.5.4.2. Células aderidas

Quando a monocamada celular atingiu cerca de 80% de confluência, estas foram repicadas, sendo mantidos sempre dois frascos de cada linhagem celular. Para estas células cujo crescimento ocorre em monocamada, foi necessário a tripsinização, ou seja, o desprendimento das mesmas do frasco através de ação enzimática.

Após a aspiração do meio de cultura, foi adicionado 0,5 mL de tampão de Hank's banhando toda a monocamada celular por 10 vezes consecutivas. Este líquido foi aspirado e então adicionou-se 0,5 mL de tripsina a 37 °C. O frasco foi incubado por 25 a 30 segundos. Quando as células se desprenderam da parede do frasco de cultura, este foi banhado com RPMI/SFB. A partir deste ponto, quando as células se apresentaram em suspensão, foi utilizado o mesmo procedimento do item 5.5.4.1.

Tabela 22: Linhagens celulares utilizadas nos ensaios antiproliferativo.

<i>Tipo celular</i>	<i>Designação</i>	<i>Tipo de cultura</i>
Ovário	OVCAR03	Aderida
Renal	786-0	Aderida
Próstata	PCO.3	Aderida
Cólon	HT-29	Aderida
Pulmão	NCI 460	Aderida
Mama	MCF-7	Aderida
Mama Resistente	NCI.ADR	Aderida
Melanoma	UACC.62	Aderida

5.5. Contagem celular

Com as células em suspensão, os frascos foram agitados delicadamente e uma alíquota foi retirada e colocada na Câmara de Newbauer para contagem. Os quatro quadrantes externos foram contados e determinados a média aritmética. Este valor foi multiplicado pelo fator de correção da câmara, equivalente a 104, estipulando assim o quanto de células e meio de cultura foi inoculado nas placas de 96 compartimentos para a avaliação da atividade antiproliferativa.

5.6. Ensaio para a determinação da atividade antiproliferativa dos compostos

Foram plaqueados 100 µL de células, em meio RPMI/SFB/gentamicina, nas suas respectivas densidades de inoculação em placas de 96 compartimentos. Estas foram incubadas por 24 horas a 37 °C em atmosfera de 5% de CO₂ e 100% de umidade. Para cada linhagem foi utilizado um número estipulado de placas, além da placa T0 (Placa Controle), dependendo da quantidade de células obtidas na contagem.

5.6.1. Diluição das amostras

As amostras foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração de 1g/mL resultando em soluções estoques. Estas soluções foram diluídas 400 vezes em RPMI/SFB/gentamicina. Foi adicionado 100µL do extrato a ser testado nas placas de 96 compartimentos, exceto na T0, nas doses de 0,25; 2,5; 25; 250 µg/ml, sendo realizada no mesmo momento, a fixação e posterior leitura da placa T0, determinando assim a quantidade de células presentes no momento em que os extratos foram colocados. As demais placas foram incubadas por 48 horas. Após este período, realizou-se as leituras pelo ensaio do SRB.

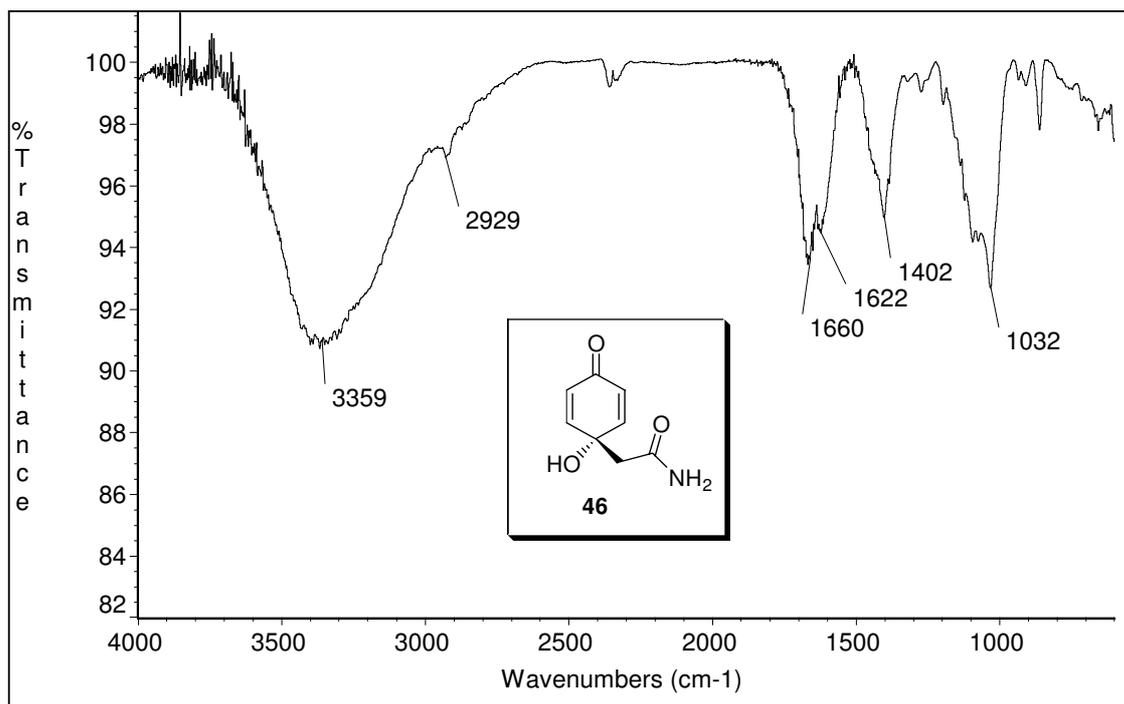
5.6.2. Ensaio de SRB

As placas de 96 compartimentos foram centrifugadas por 3 minutos a 2000 rpm, e foram fixadas com 50 µL de ácido tricloroacético a 50% (TCA) para as

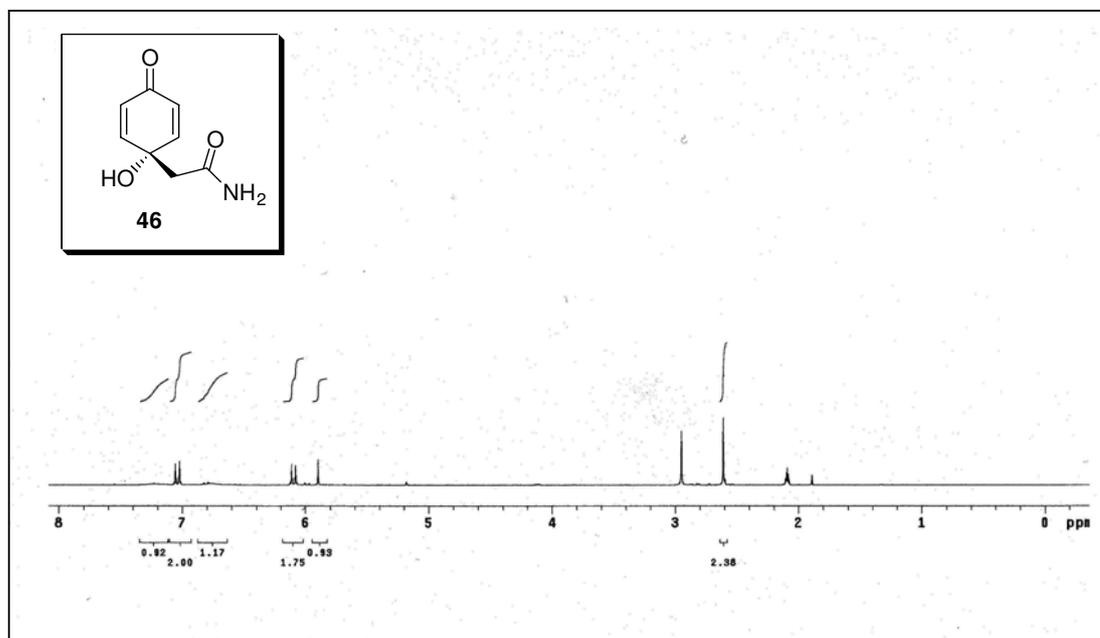
células aderidas e 80% para as células em suspensão. Para completar a fixação celular, as placas foram incubadas por 1 hora a 4 °C. Após esse tempo, submeteu-se a quatro lavagens consecutivas com água destilada para a remoção dos resíduos de TCA, meio, SFB e metabólitos secundários. Estas placas foram mantidas à temperatura ambiente até a secagem completa.

Em seguida, as placas foram coradas pela adição de 50µL de SRB a 0,4% (peso/volume) dissolvido em ácido acético a 1%. Estas foram incubadas a 4 °C, durante 30 minutos. Após esse período, lavou-se as placas por 4 vezes consecutivas com uma solução de ácido acético 1%. O resíduo da solução de lavagem foi removido e as placas foram novamente secas à temperatura ambiente.

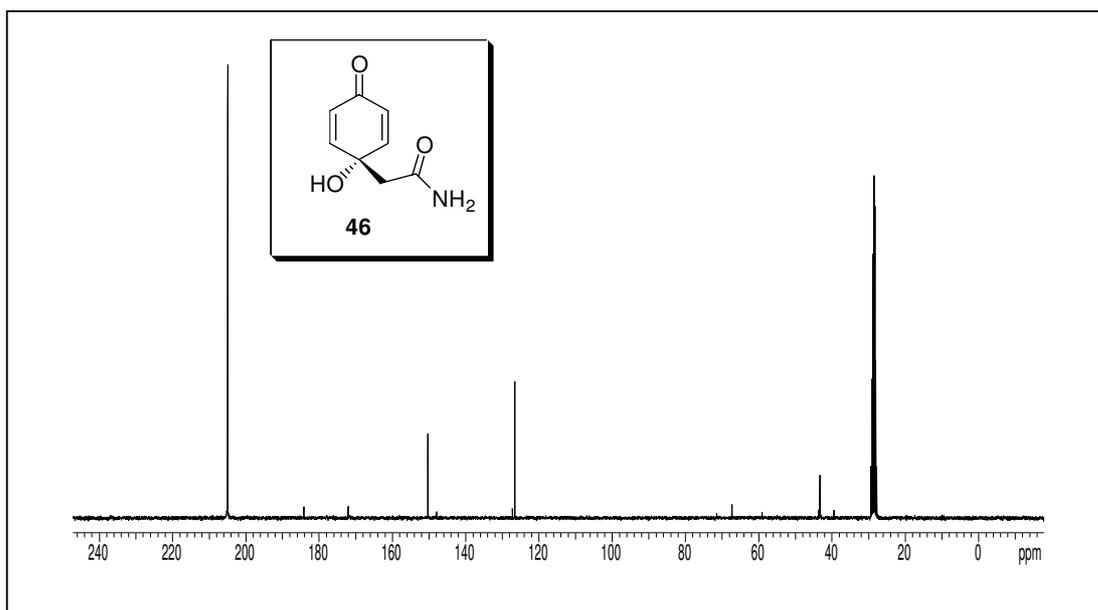
O corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado com uma solução de Trizma Base na concentração de 10µM e pH 10,5 por 5 minutos em ultra-som. A leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada em 560 nm em um leitor de microplacas.



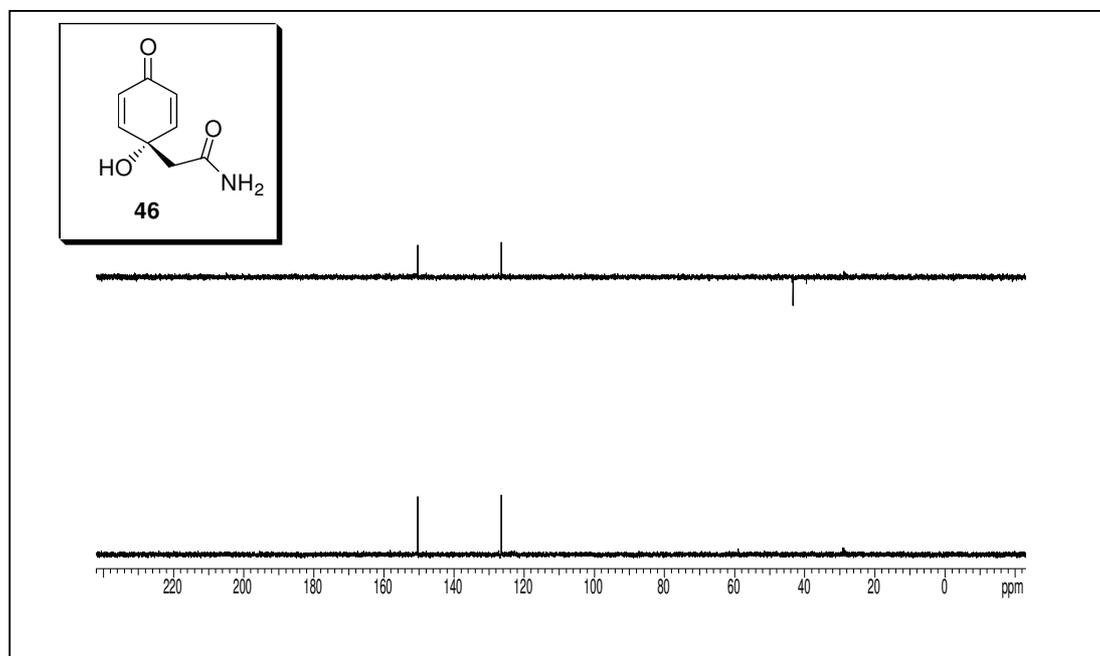
Espectro 1: IV da amida **46**.



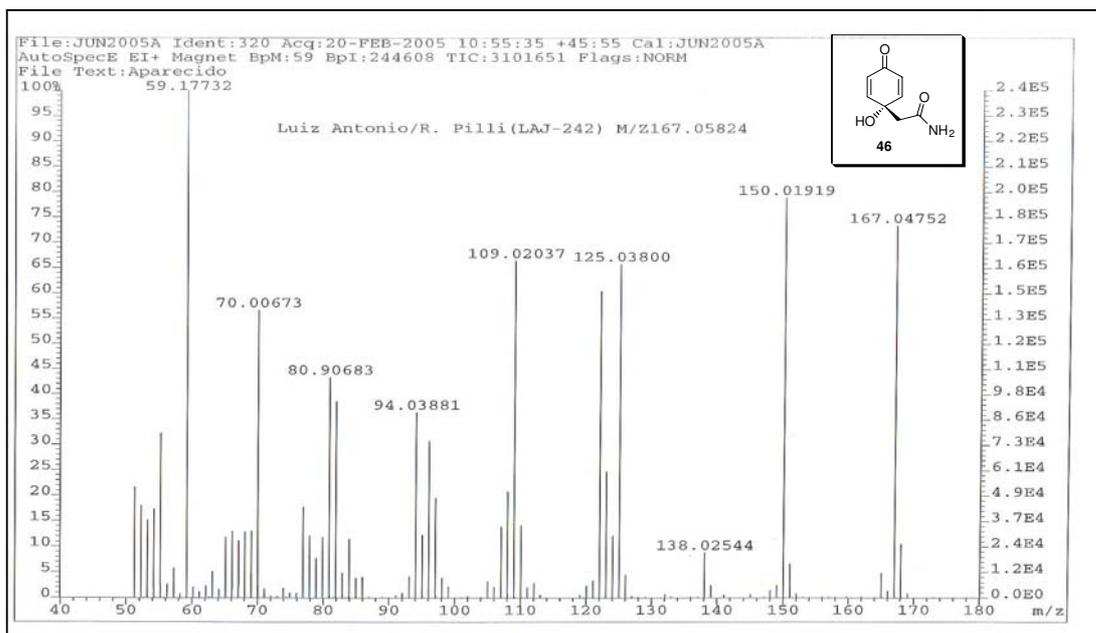
Espectro 2: RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) da amida **46**.



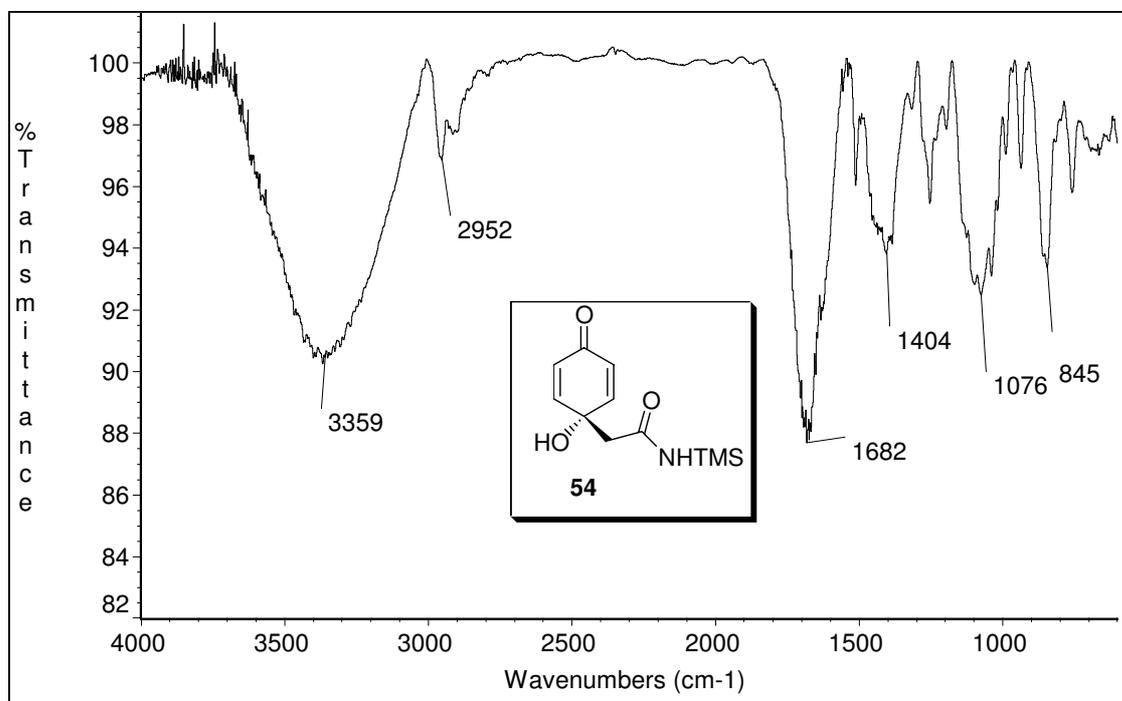
Espectro 3: RMN-¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO) da amida **46**.



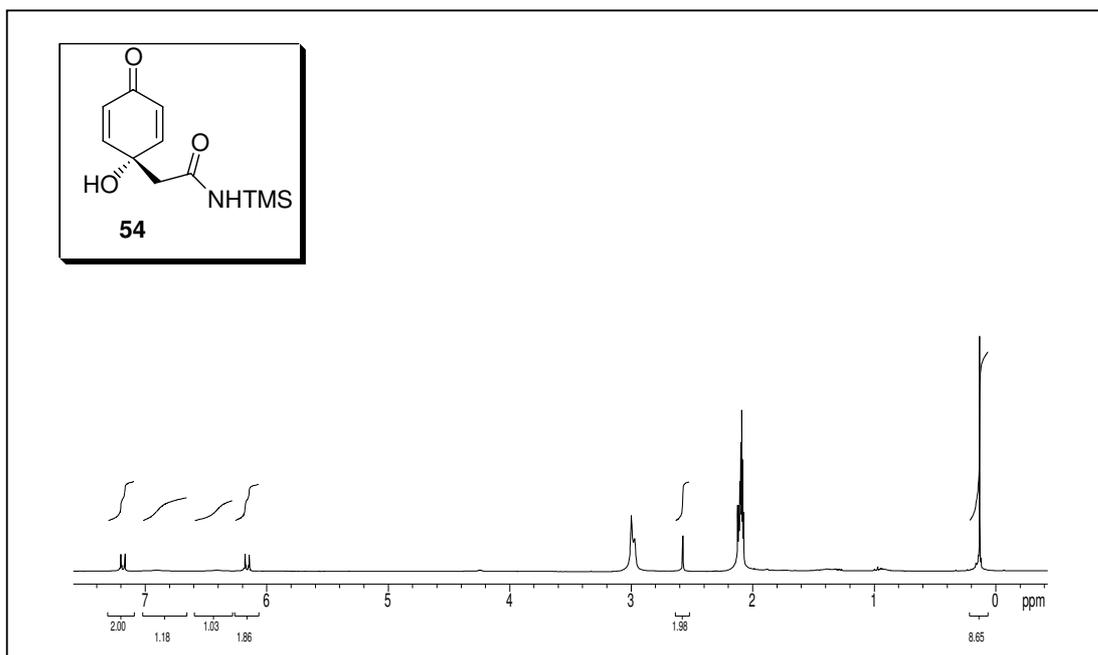
Espectro 4: Dept da amida **46**.



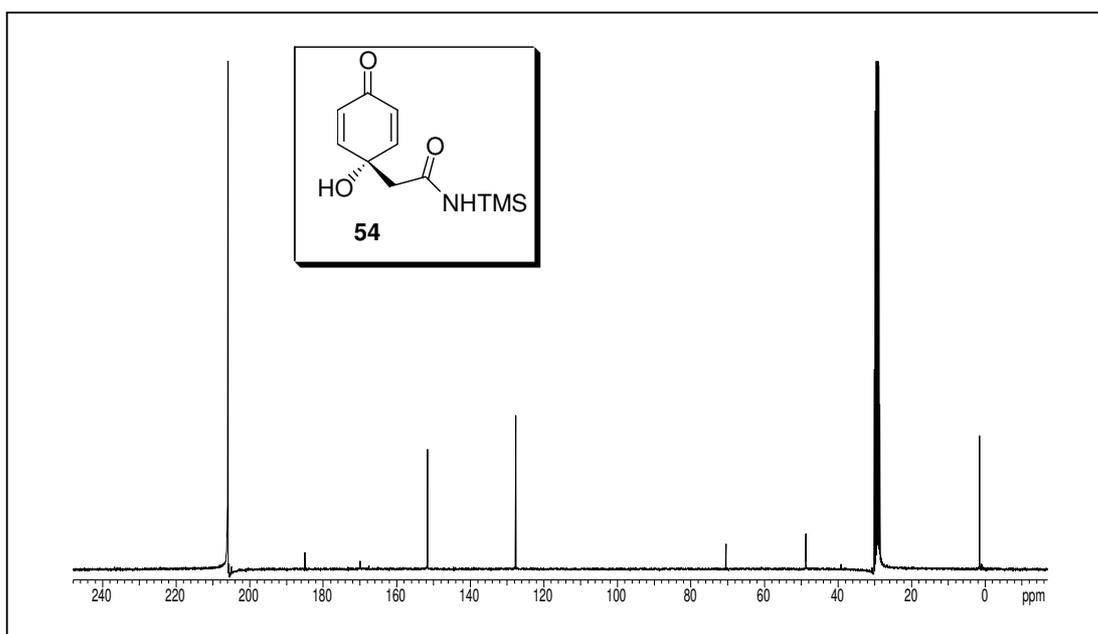
Espectro 5: EMAR da amida 46.



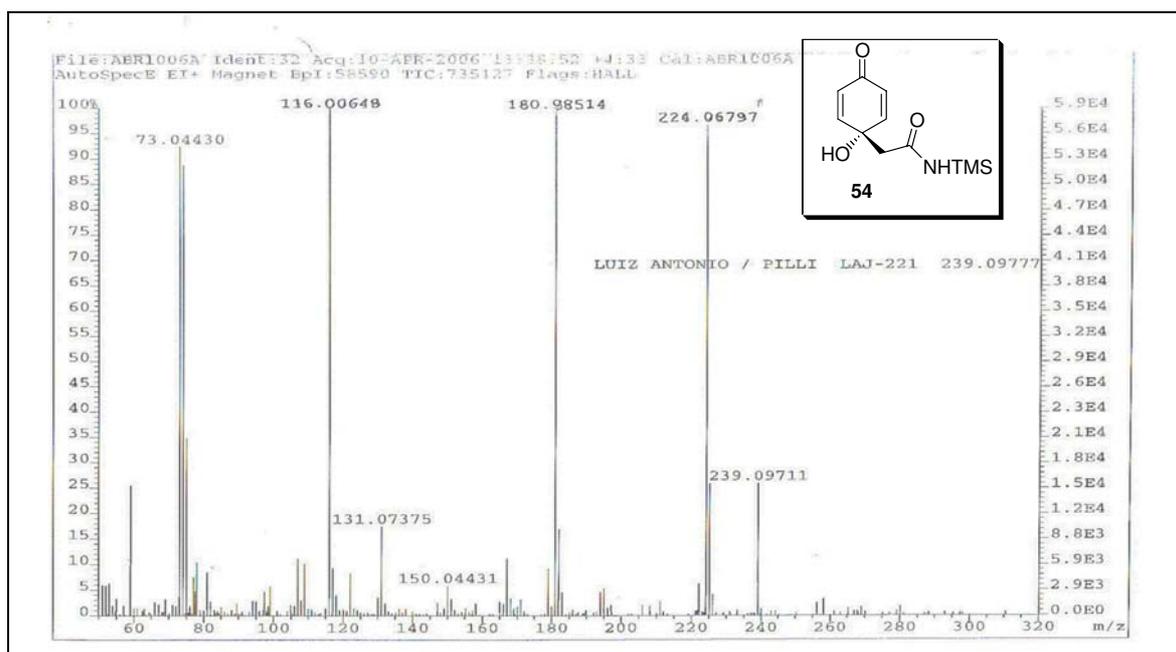
Espectro 6: IV da amida monoprotégida 54.



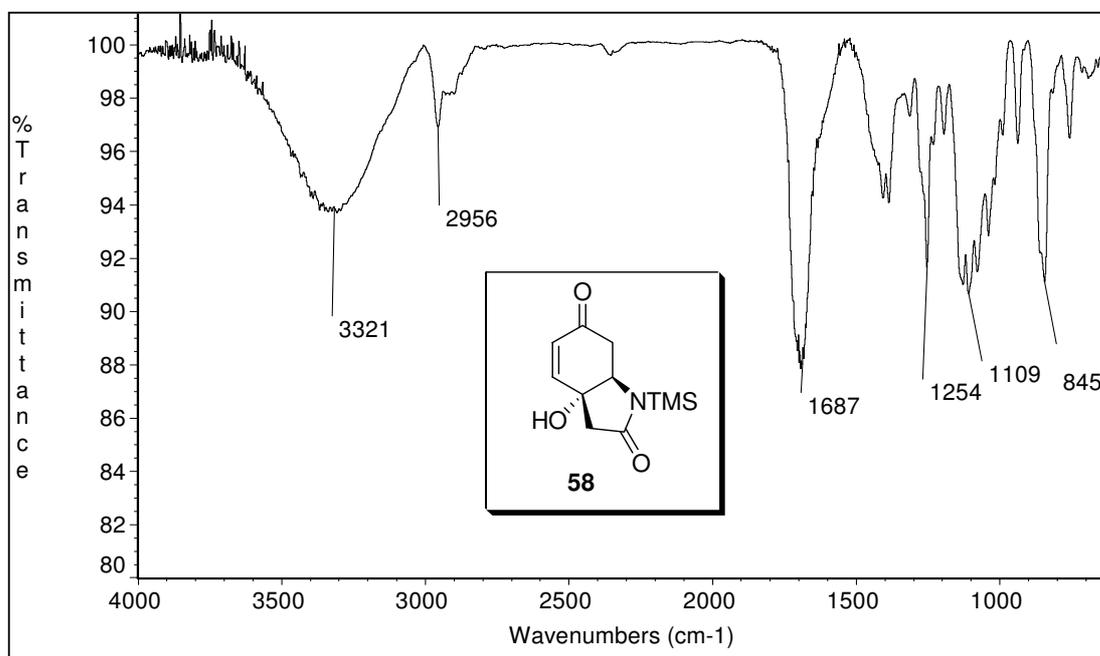
Espectro 7: RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) da amida monoprotegida **54**.



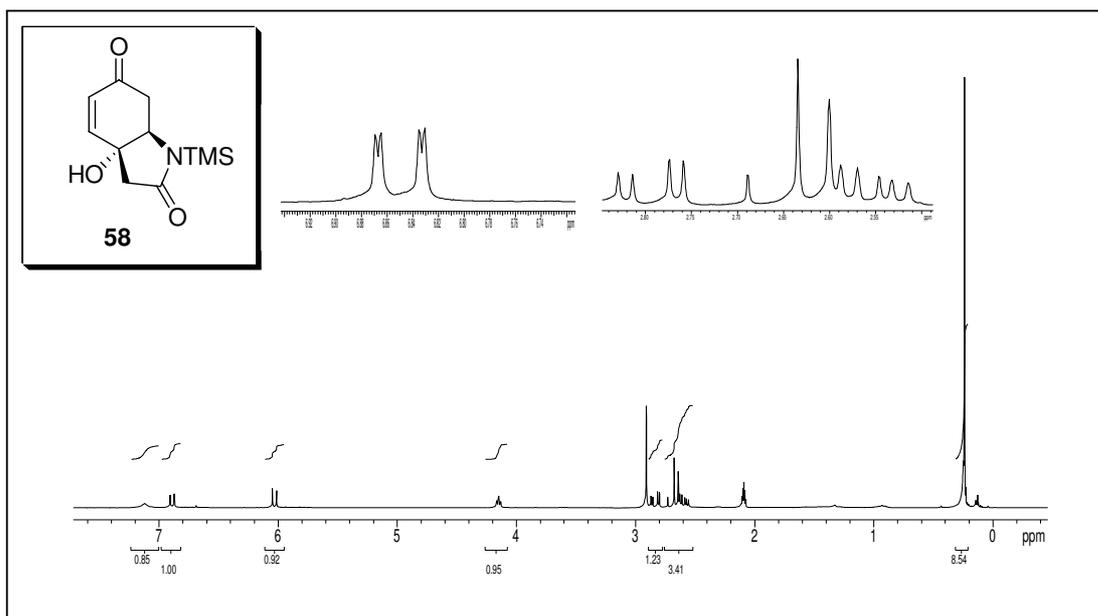
Espectro 8: RMN-¹³C (75 MHz, (CD₃)₂CO) da amida monoprotegida **54**.



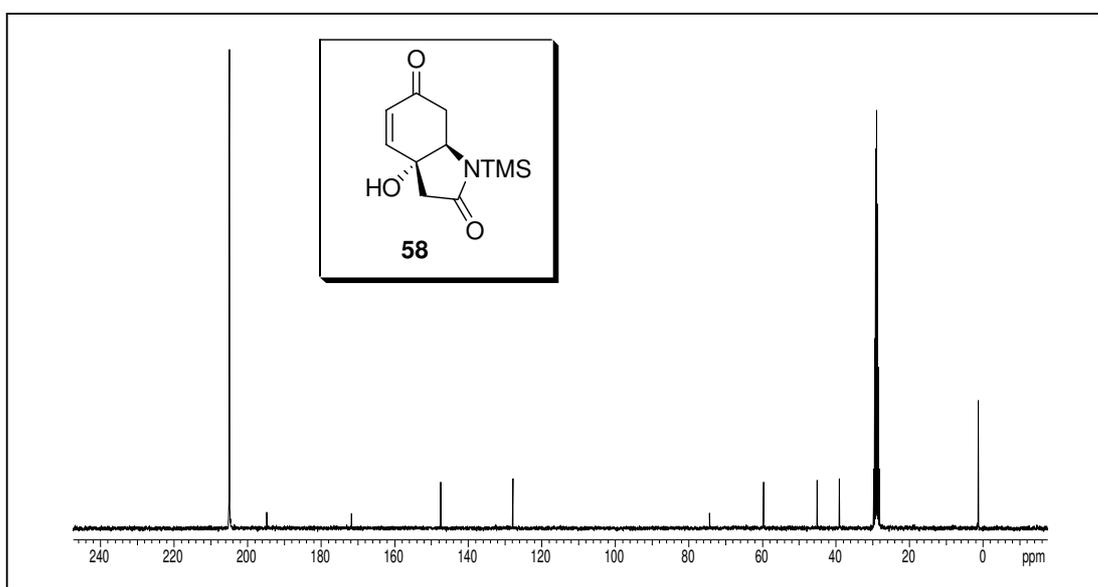
Espectro 9: EMAR da amida monoprottegida 54.



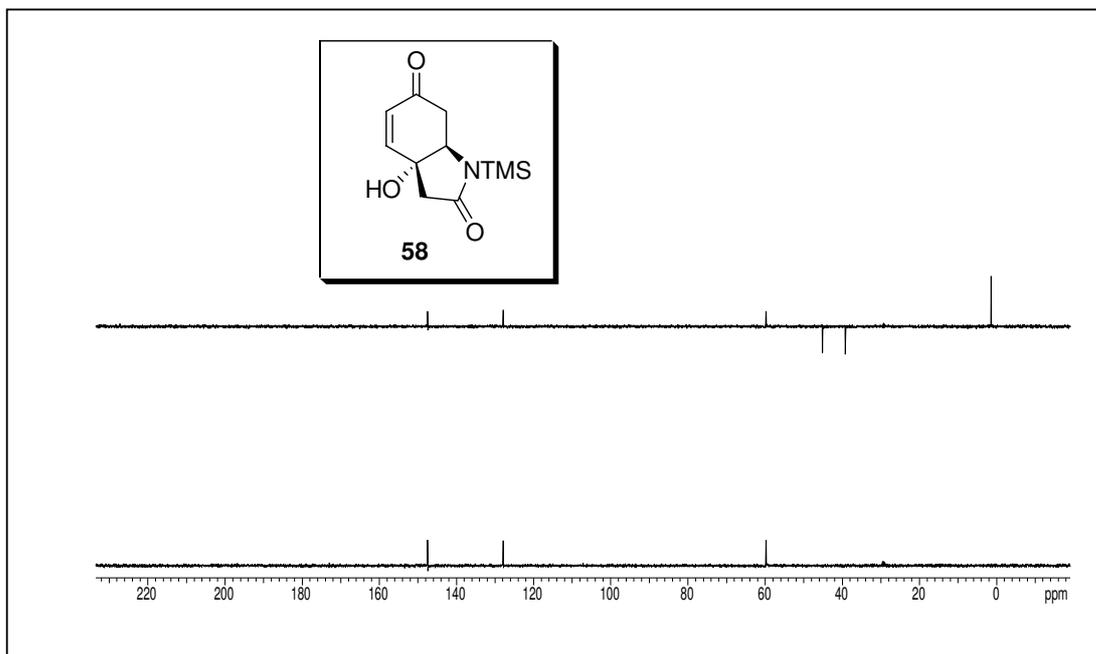
Espectro 10: IV da lactama 58.



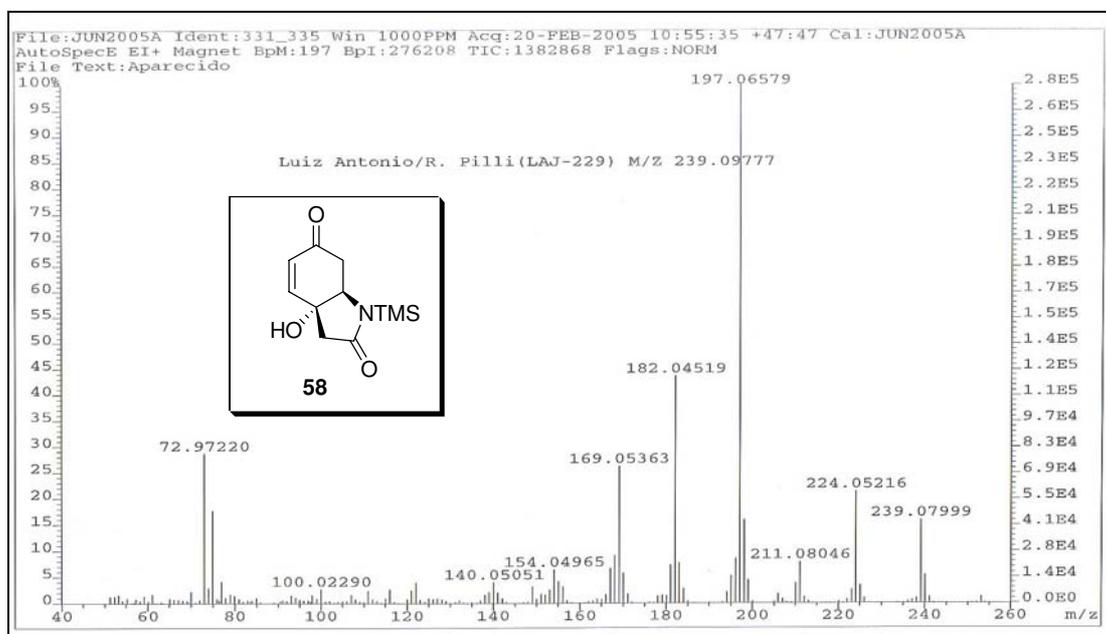
Espectro 11: RMN- ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da lactama **58**.



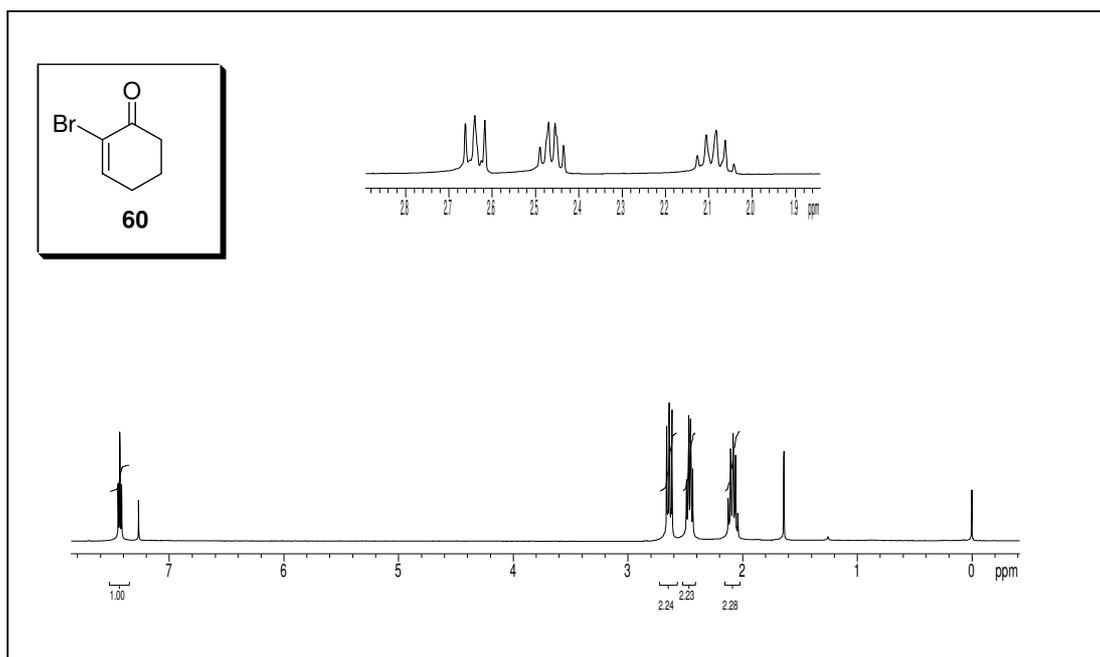
Espectro 12: RMN- ^{13}C (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da lactama **58**.



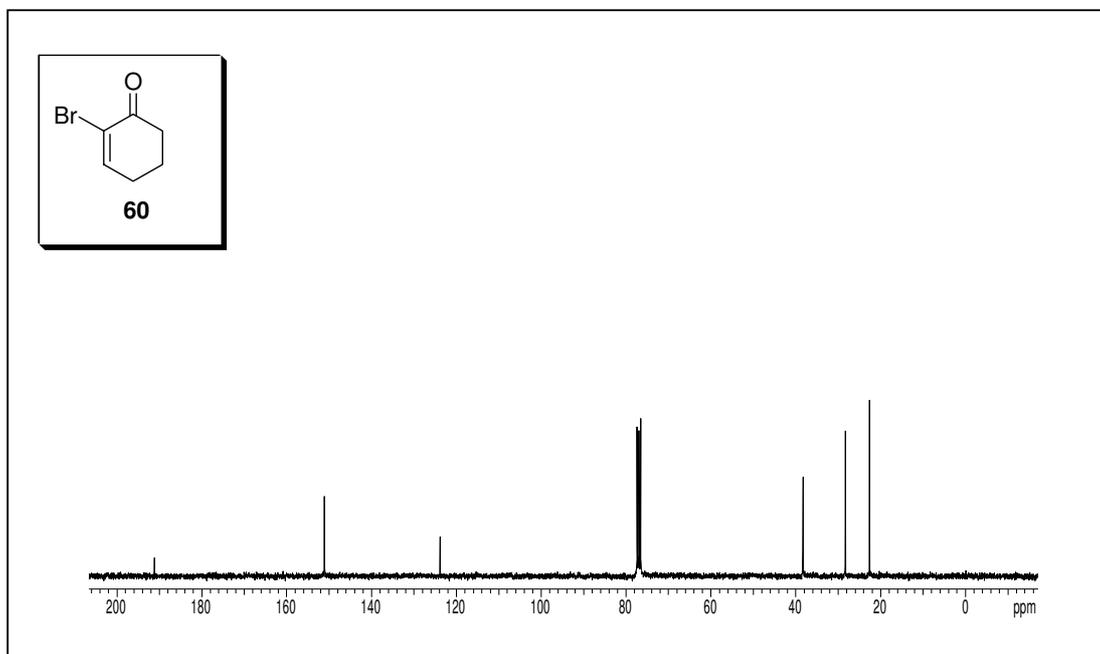
Espectro 13: Dept da lactama **58**.



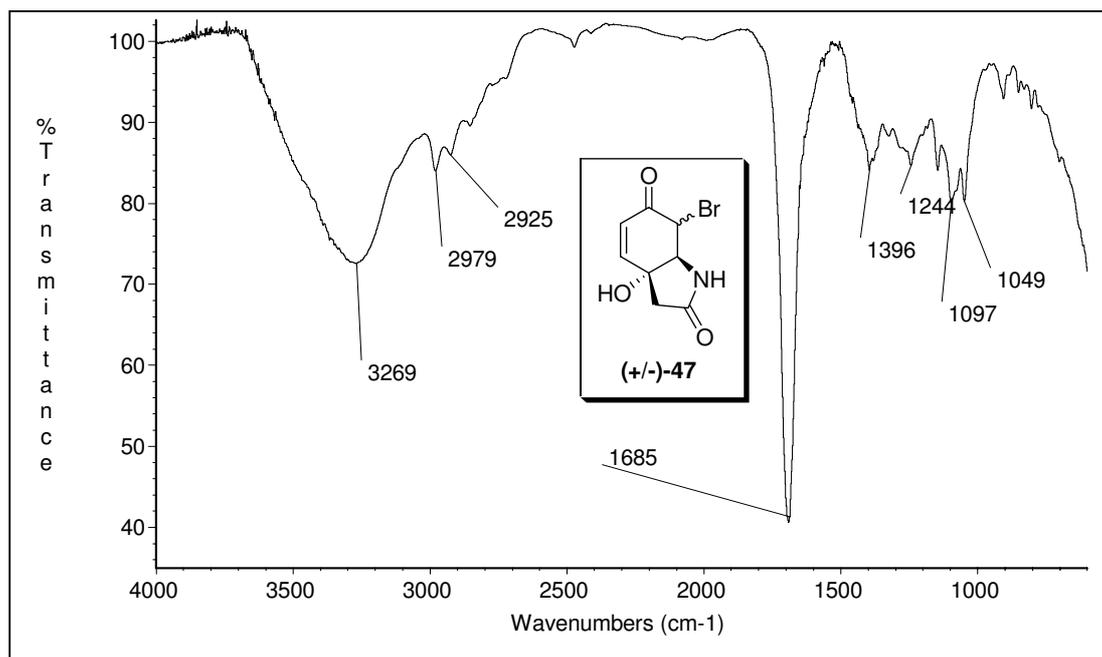
Espectro 14: EMAR da lactama **58** (calc. 239,09777; obtido 239,07999).



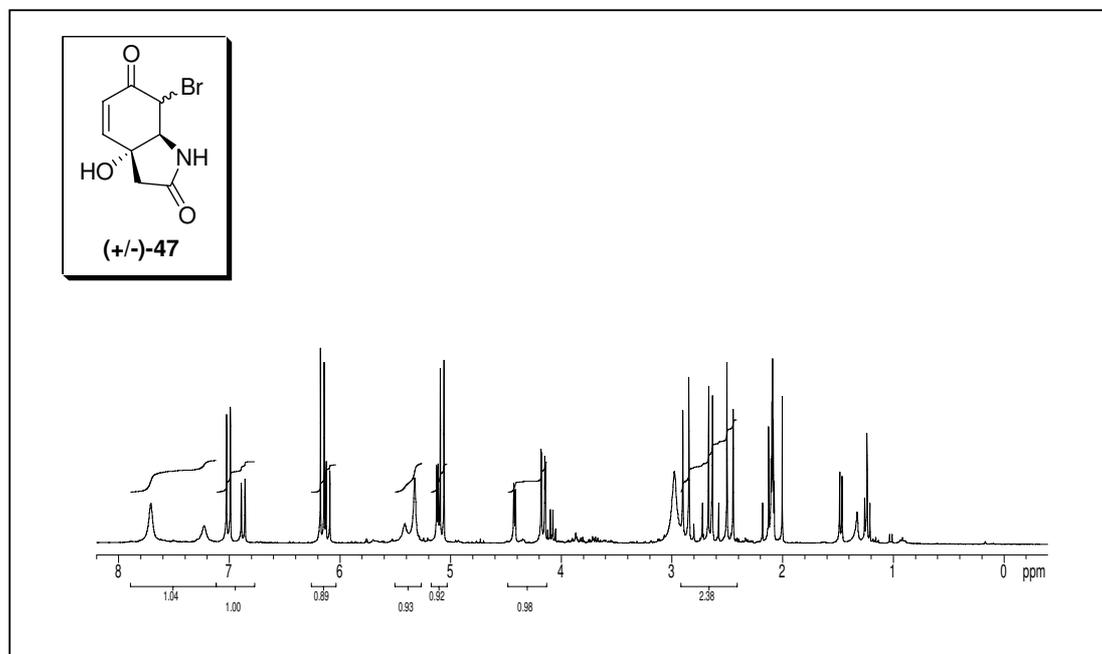
Espectro 15: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) da 2-bromocicloexenona (60).



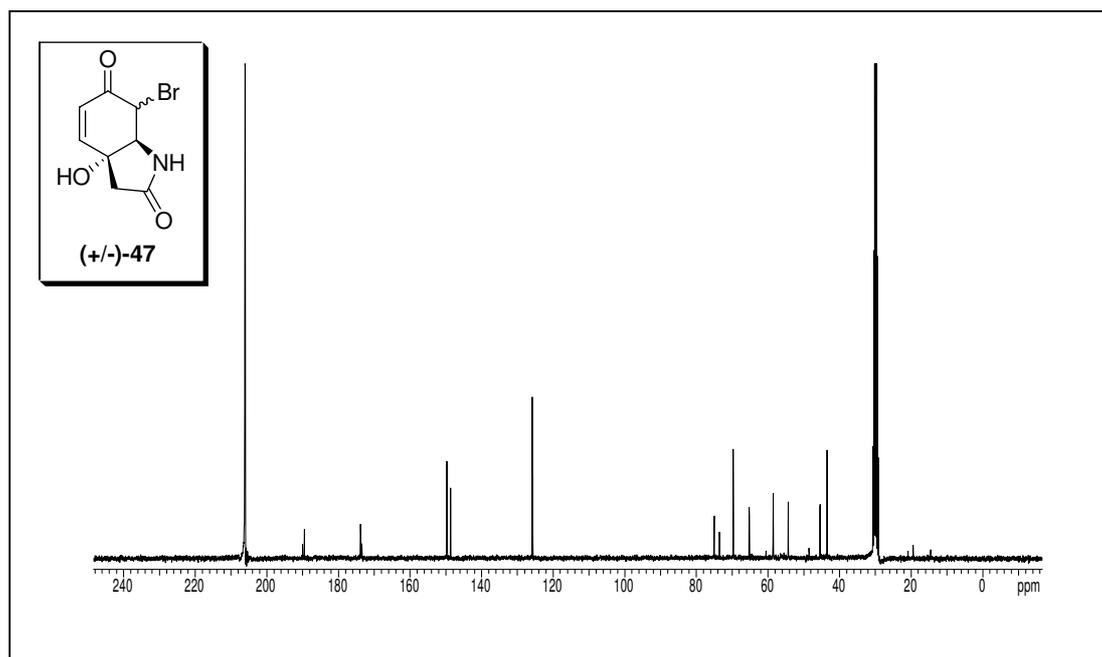
Espectro 16: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 2-bromocicloexenona (60).



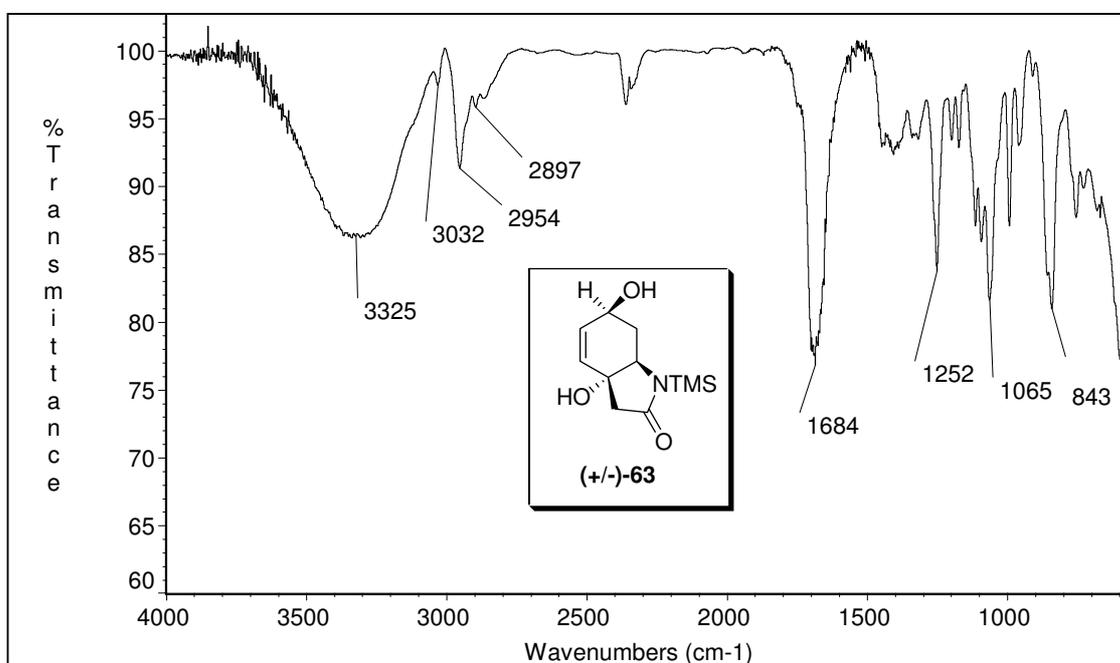
Espectro 17: IV da mistura diastereoisomérica de **47**.



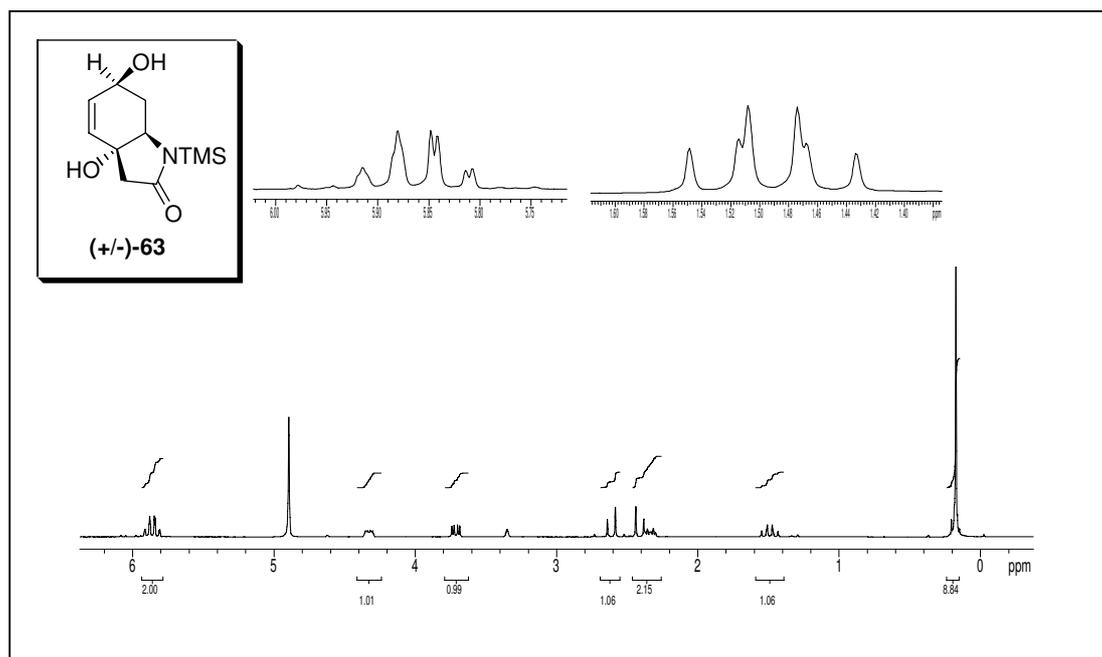
Espectro 18: RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) da mistura diastereoisomérica de **47**.



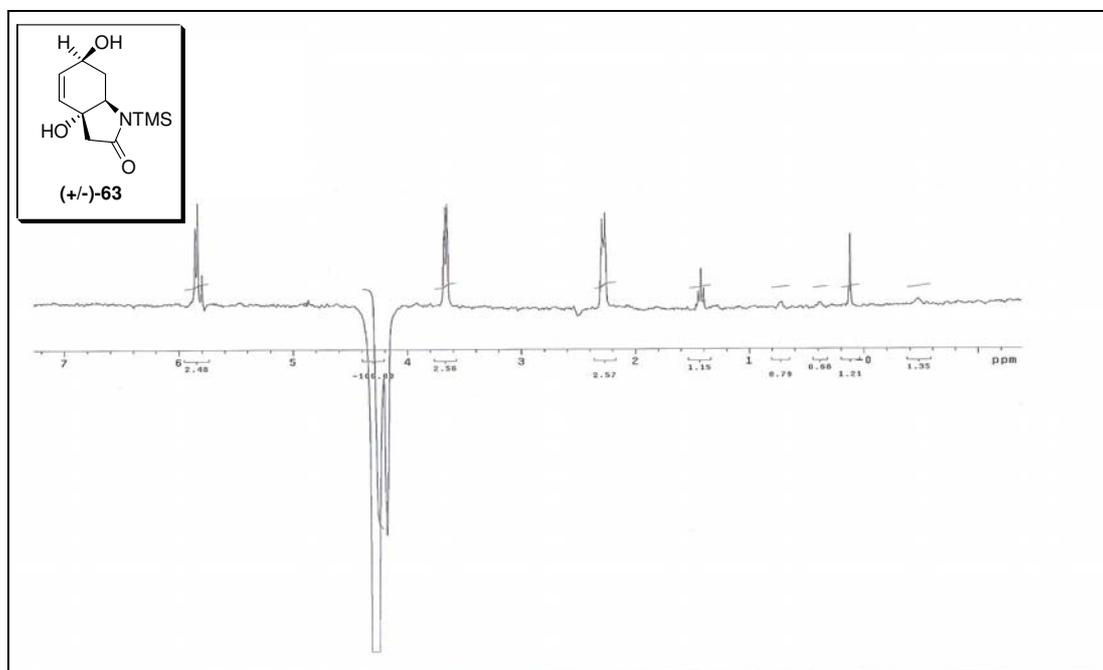
Espectro 19: RMN- ^{13}C (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) da mistura diastereoisomérica de 47.



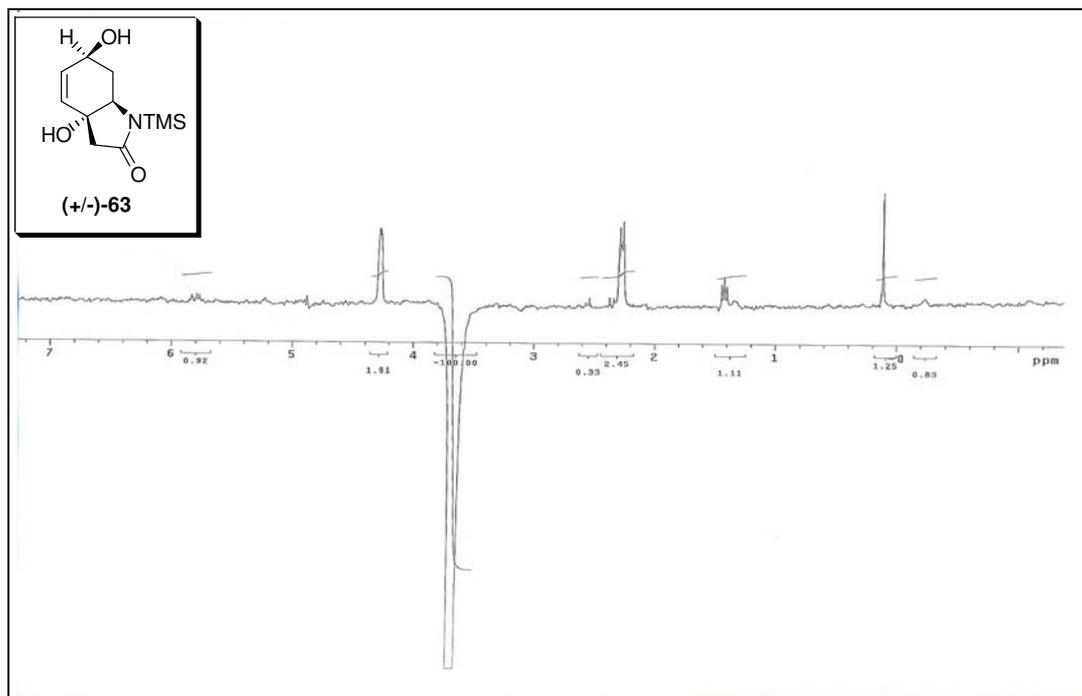
Espectro 20: IV do álcool 63.



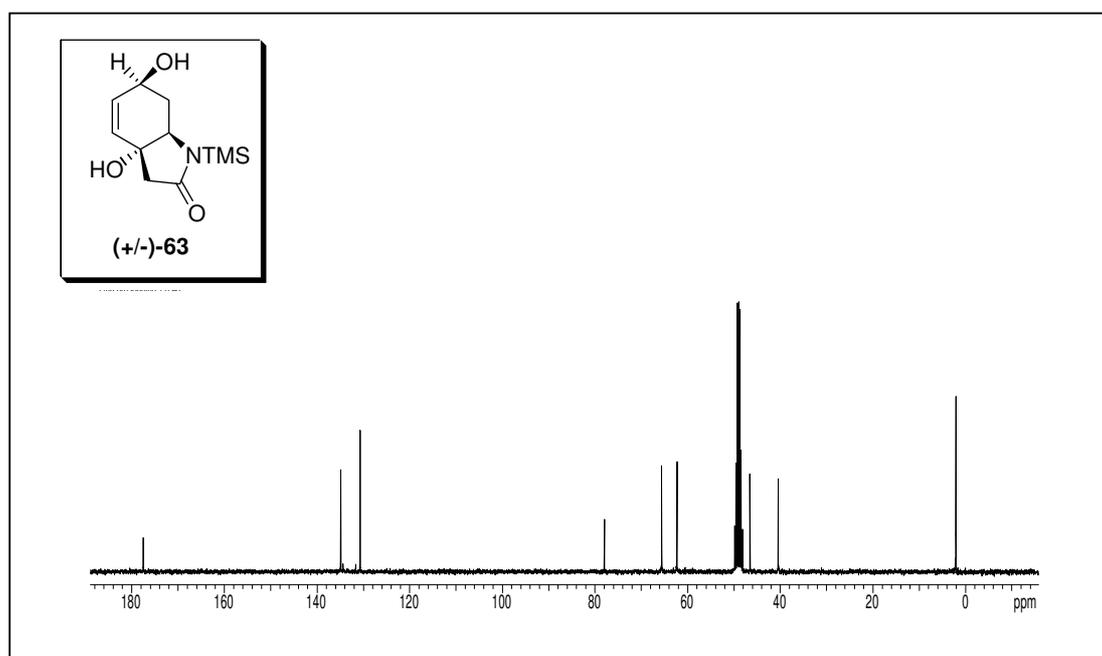
Espectro 21: RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD) do álcool **63**.



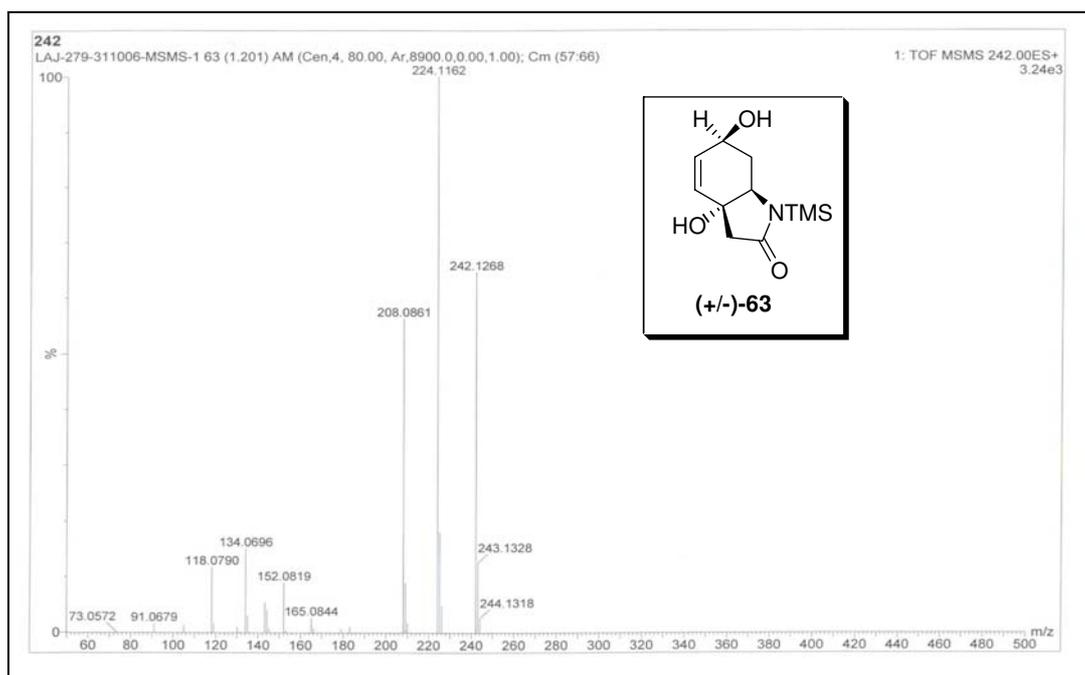
Espectro 22: experimento de nOe do álcool **63**.



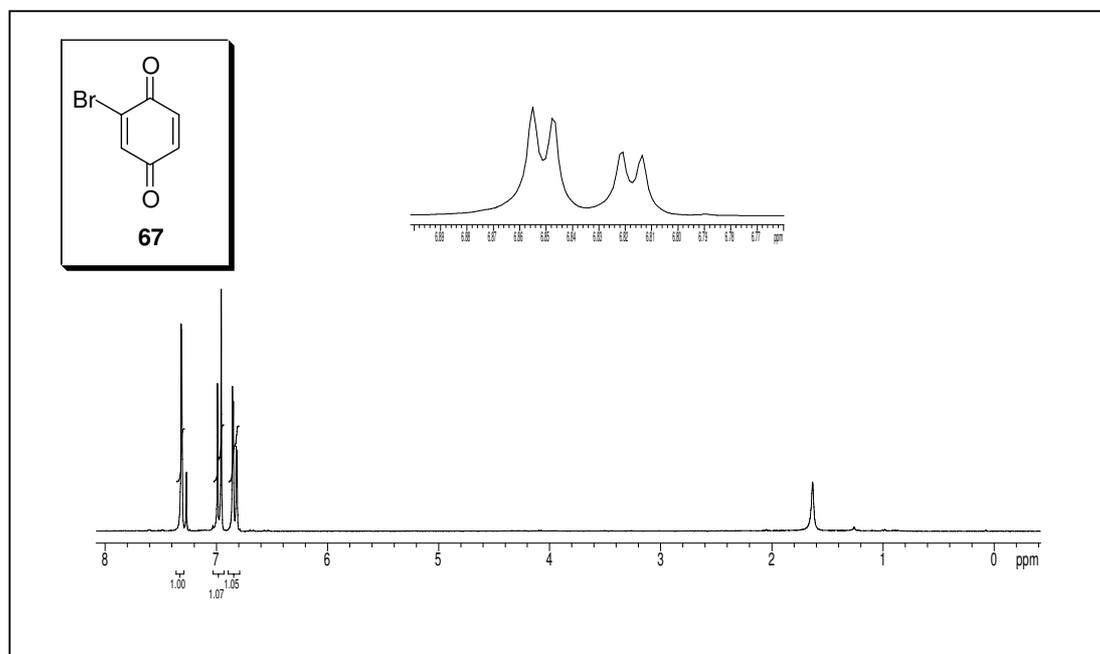
Espectro 23: experimento de nOe do álcool **63**.



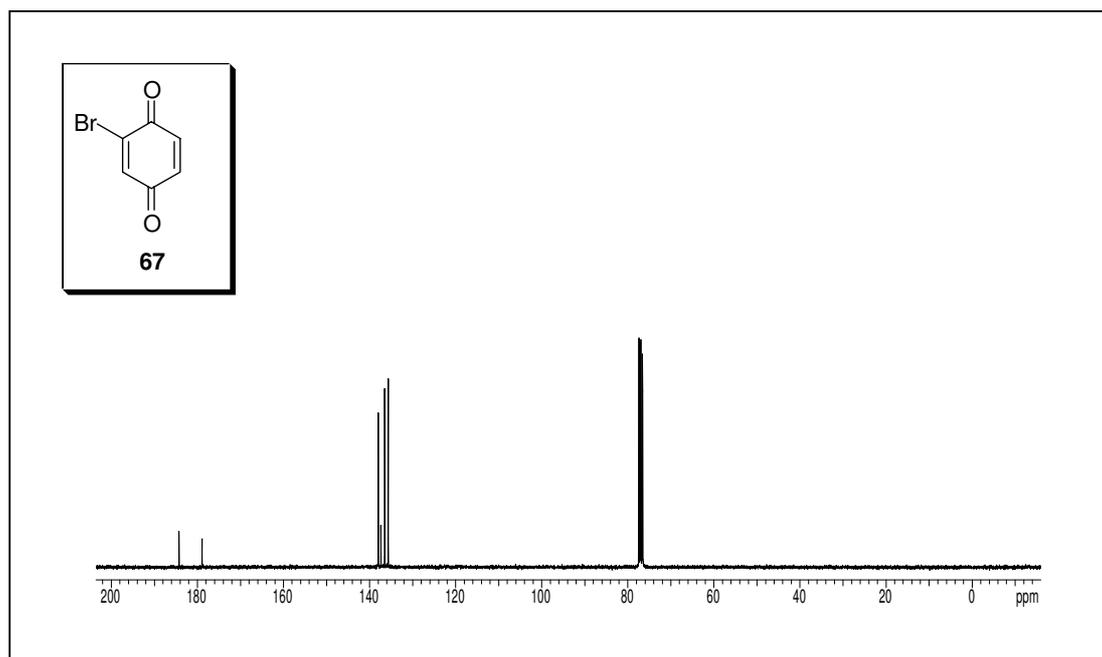
Espectro 24: RMN-¹³C do álcool **63**.



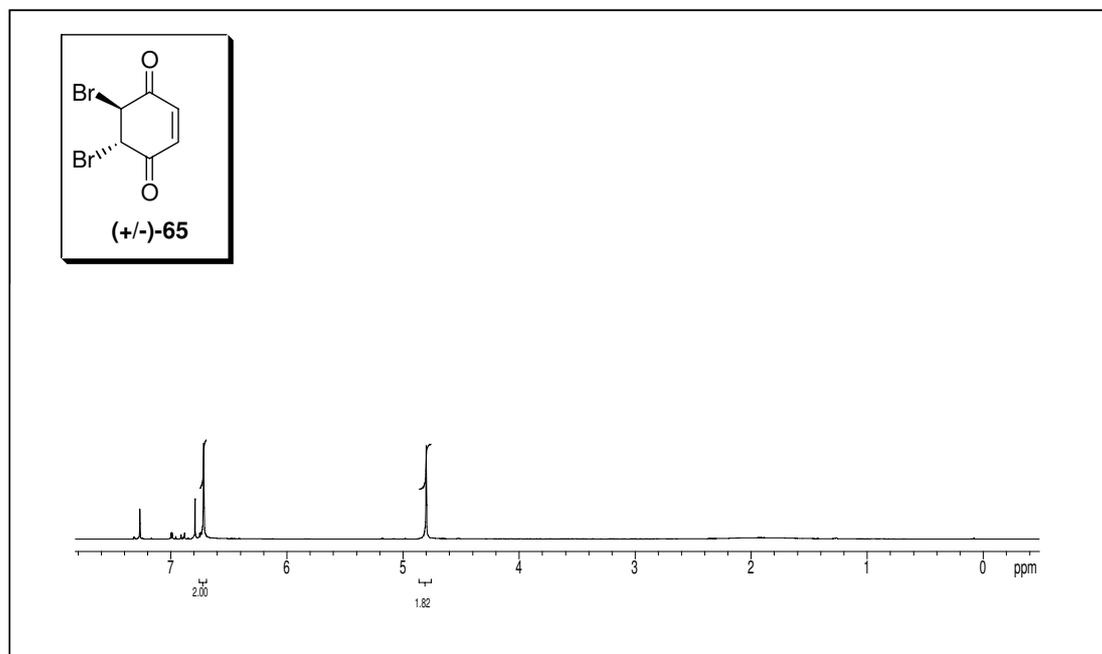
Espectro 25: EMAR do álcool **63** (calc. (MH⁺) 242,1212, obtido 242,1268).



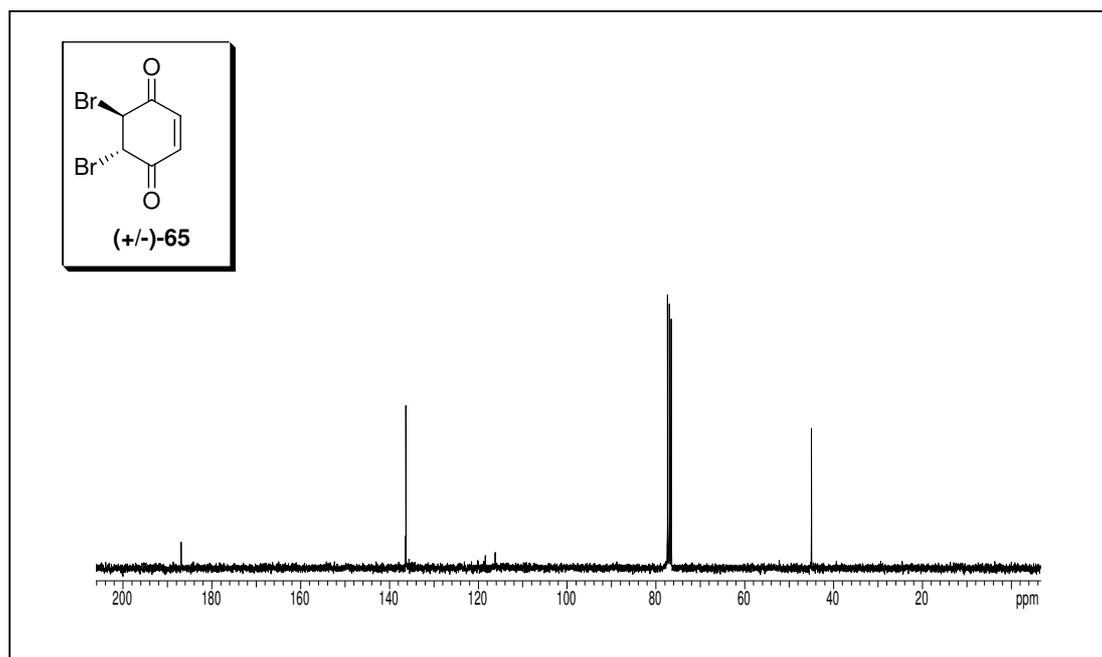
Espectro 26: RMN-¹H (300 MHz, (CDCl₃)) da 2-bromocicloexa-2,5-dieno-1,4-diona (**67**).



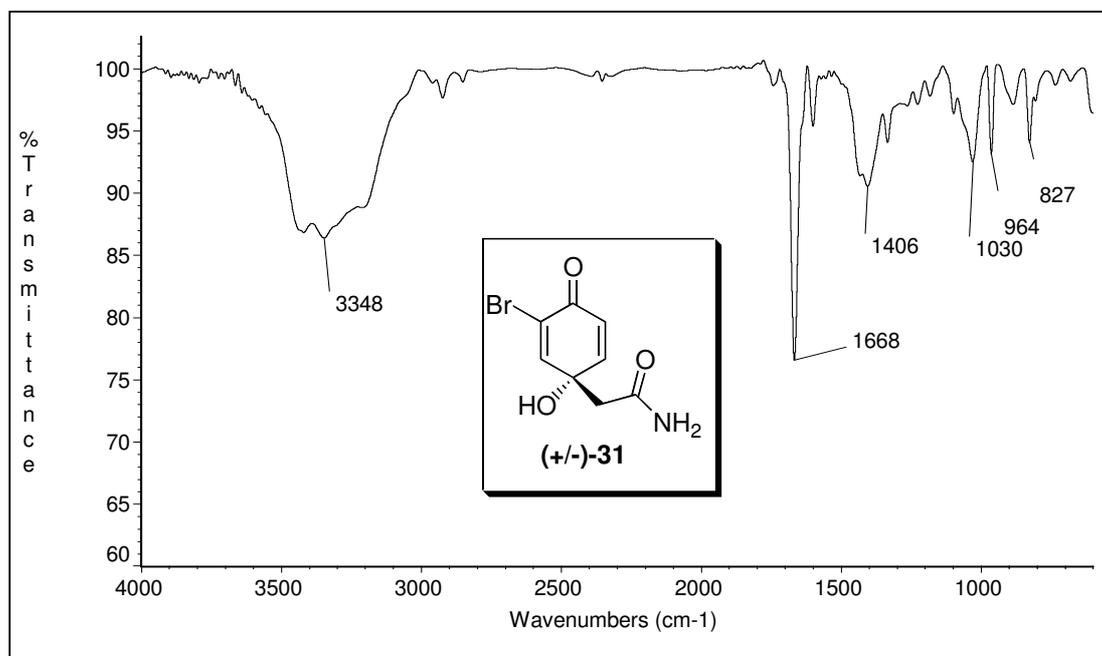
Espectro 27: RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) da 2-bromocicloexa-2,5-dieno-1,4-diona (67).



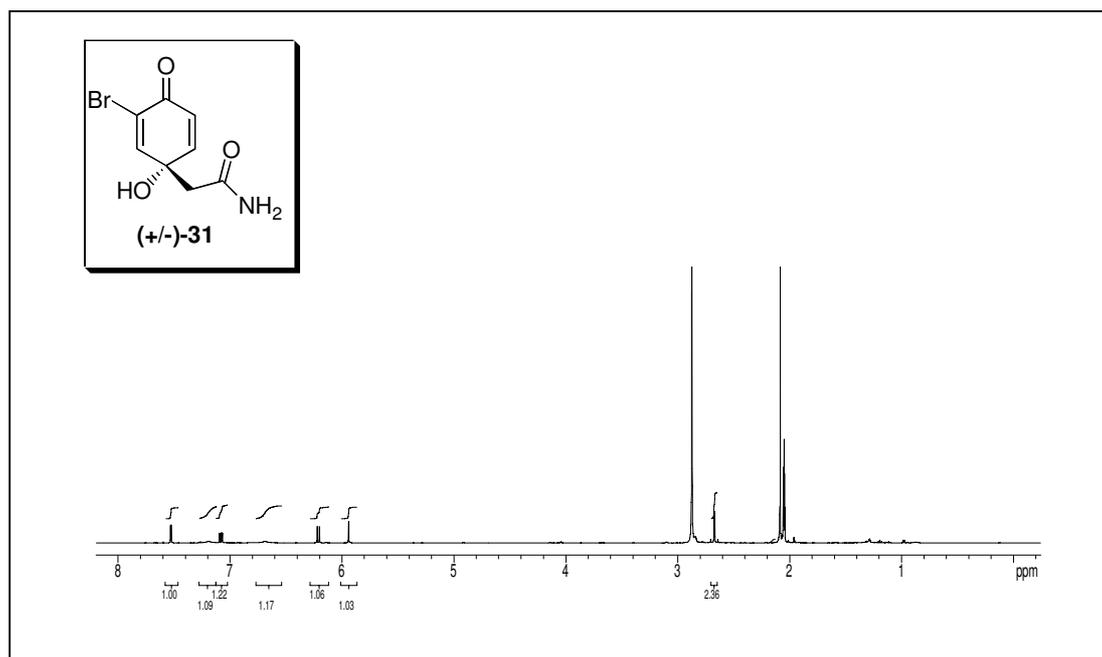
Espectro 28: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) da 5,6-dibromocicloex-2-ene-1,4-diona (65).



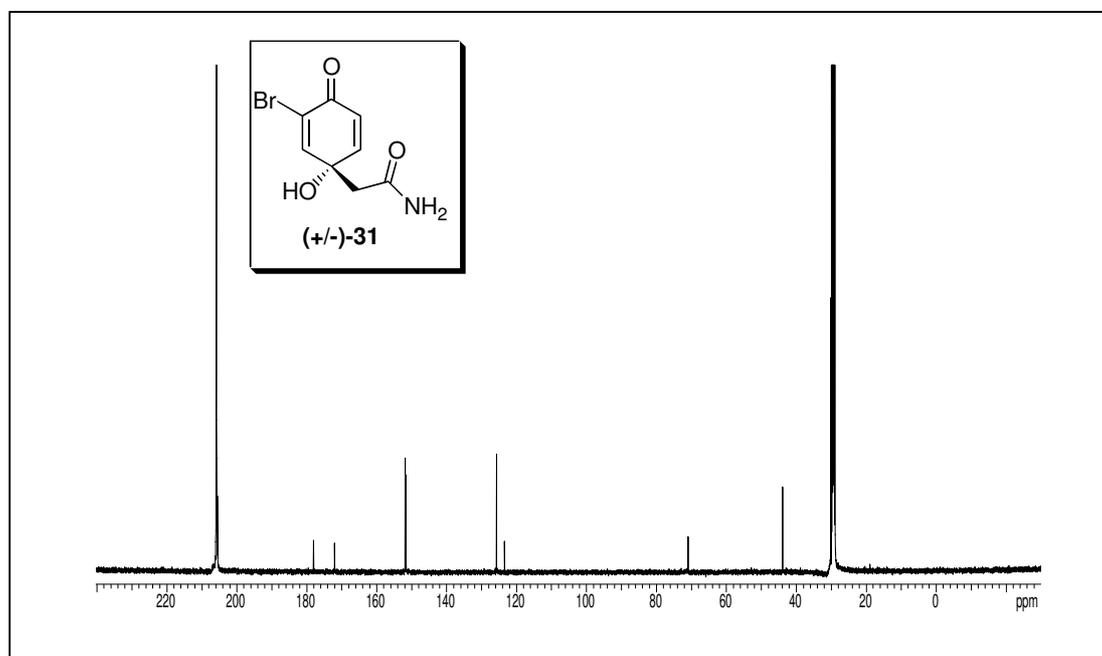
Espectro 29: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 5,6-dibromocicloex-2-ene-1,4-diona (**65**).



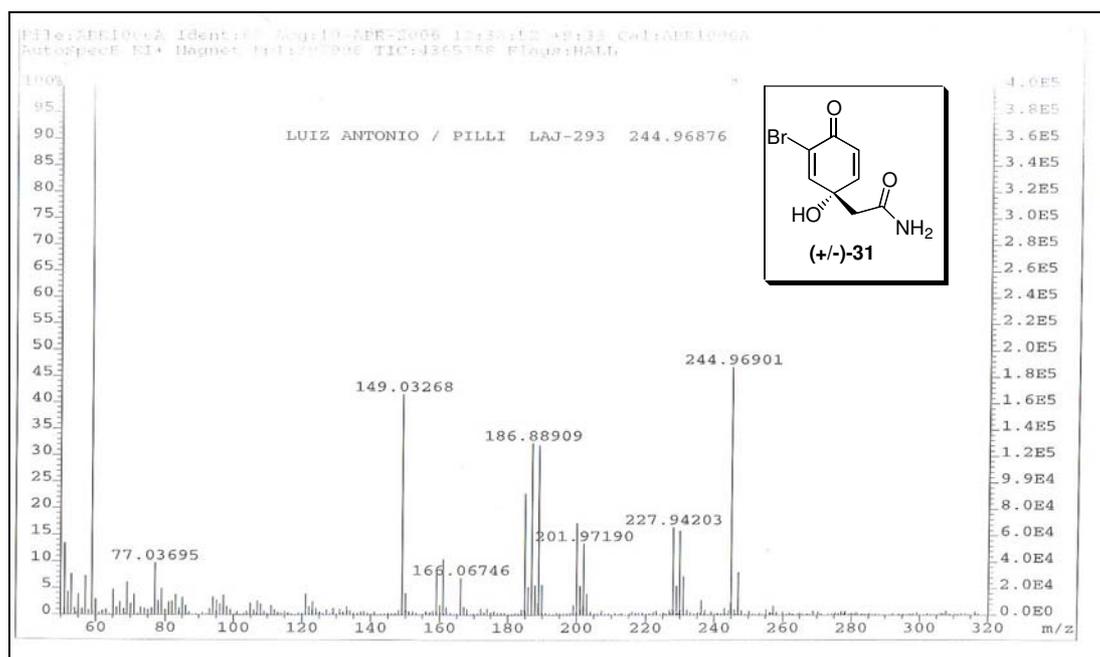
Espectro 30: IV do 3-bromoverongiaquinol (**31**).



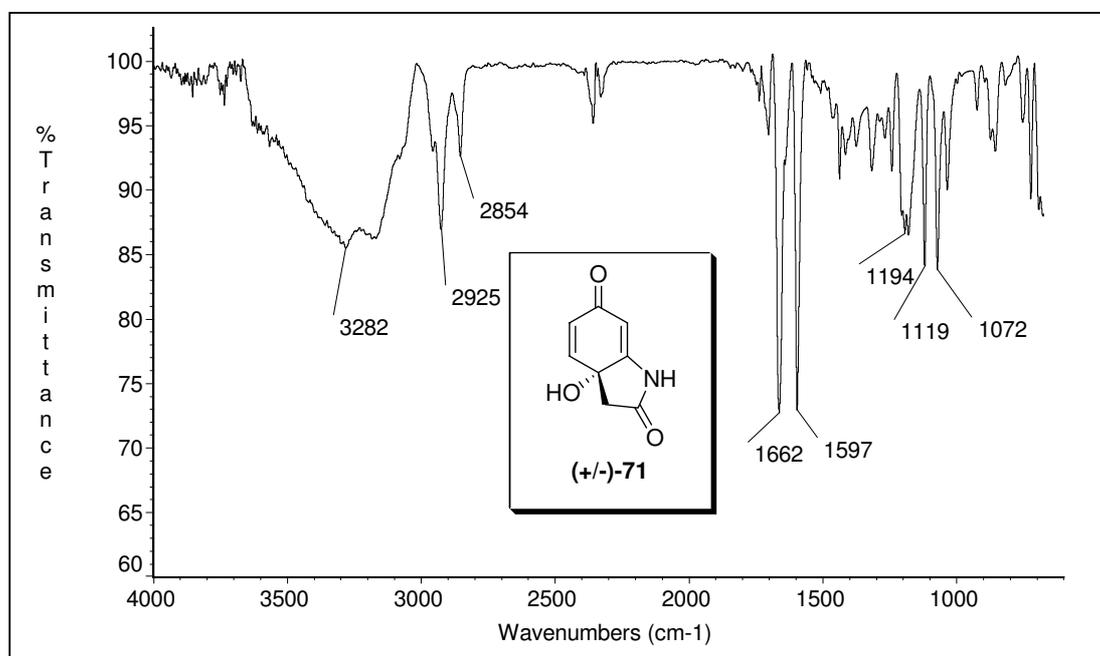
Espectro 31: RMN-¹H (500 MHz, (CD₃)₂CO) do 3-bromoverongiaquinoxal (31).



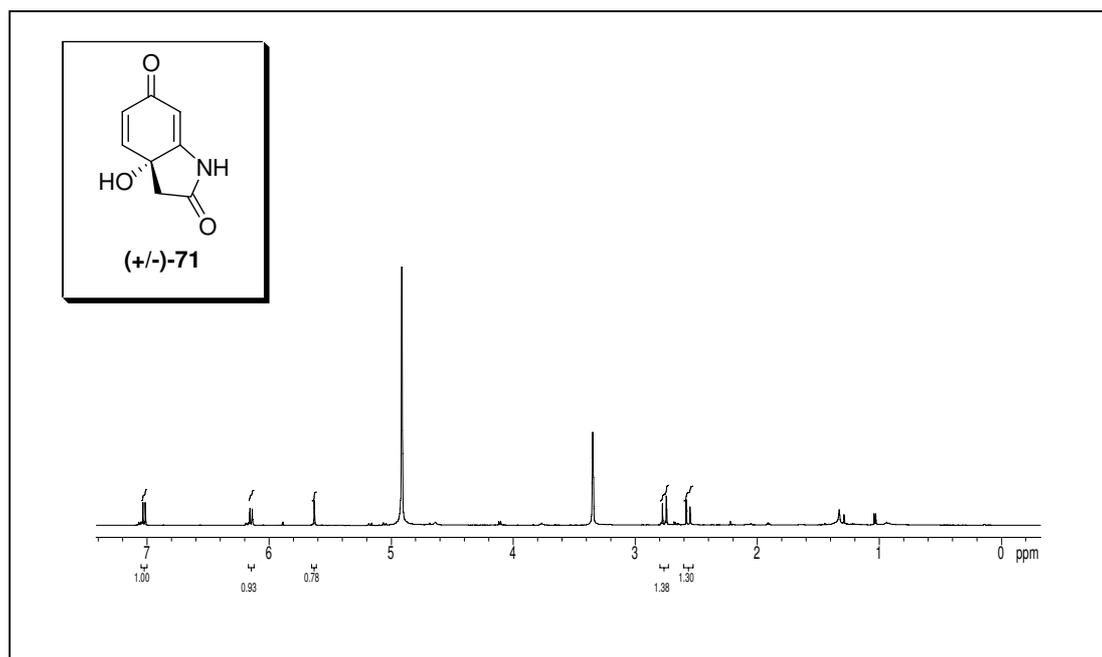
Espectro 32: RMN-¹³C (125 MHz, (CD₃)₂CO) do 3-bromoverongiaquinoxal (31).



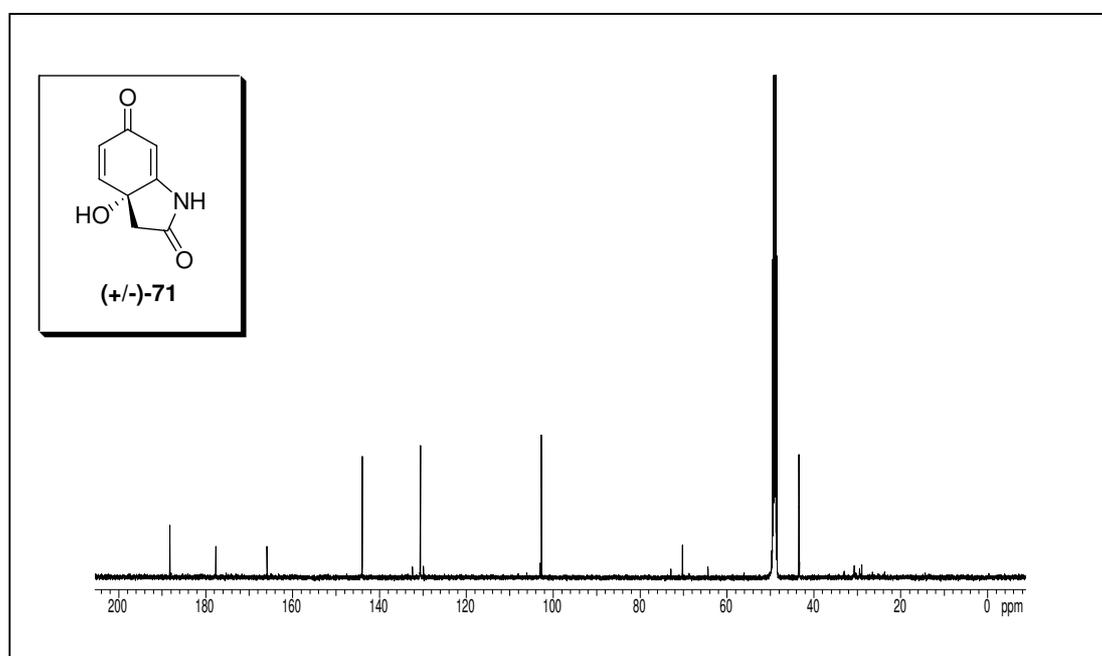
Espectro 33: EMAR do 3-bromoverongiaquinol (**31**) (calc. 244,96876; obtido 244,96901).



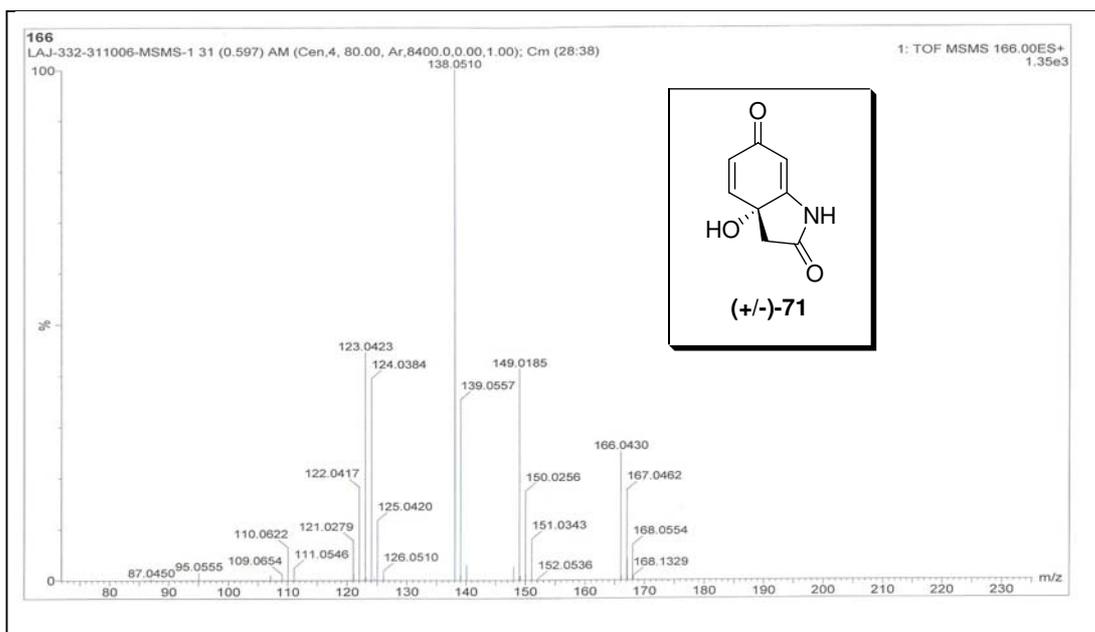
Espectro 34: IV do composto **71**.



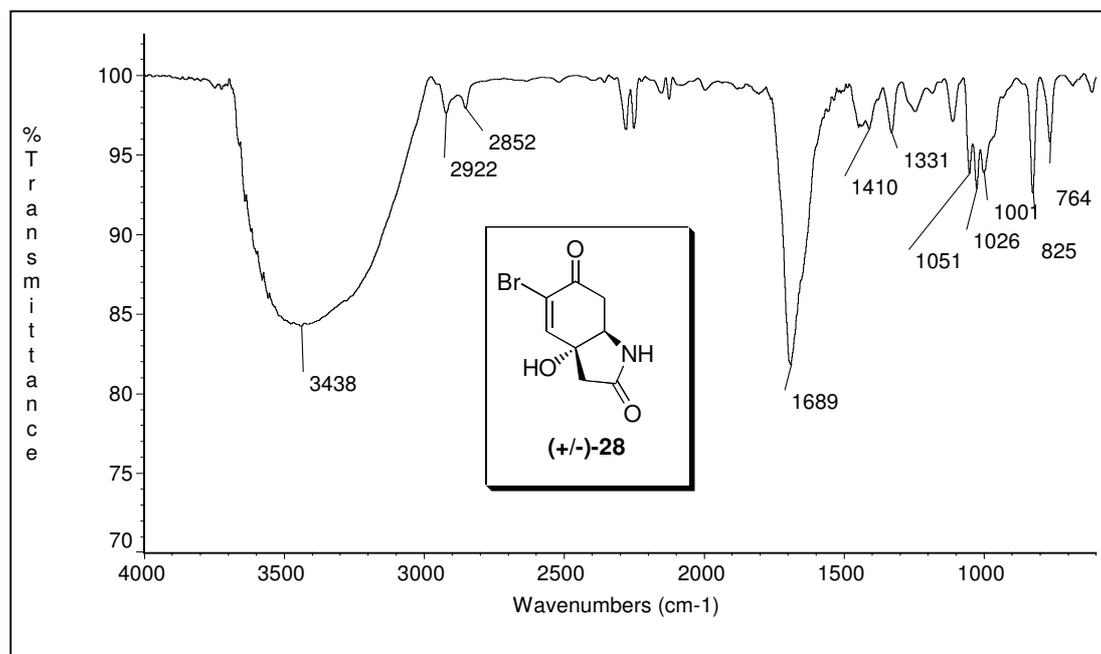
Espectro 35: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) do composto **71**.



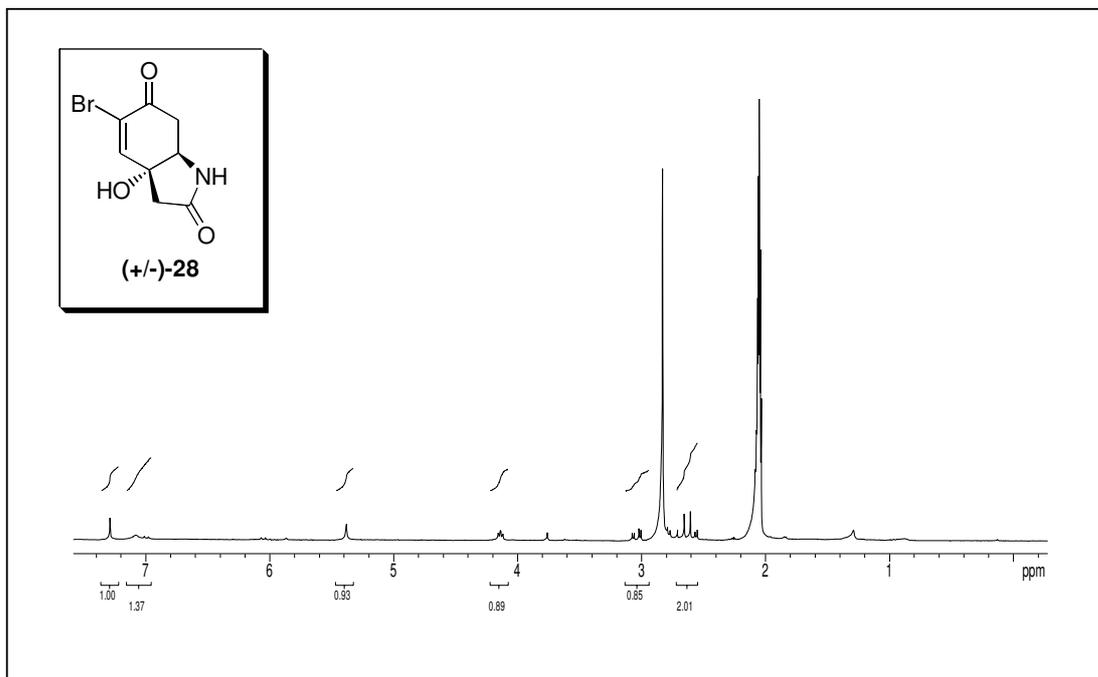
Espectro 36: RMN-¹³C do composto **71**.



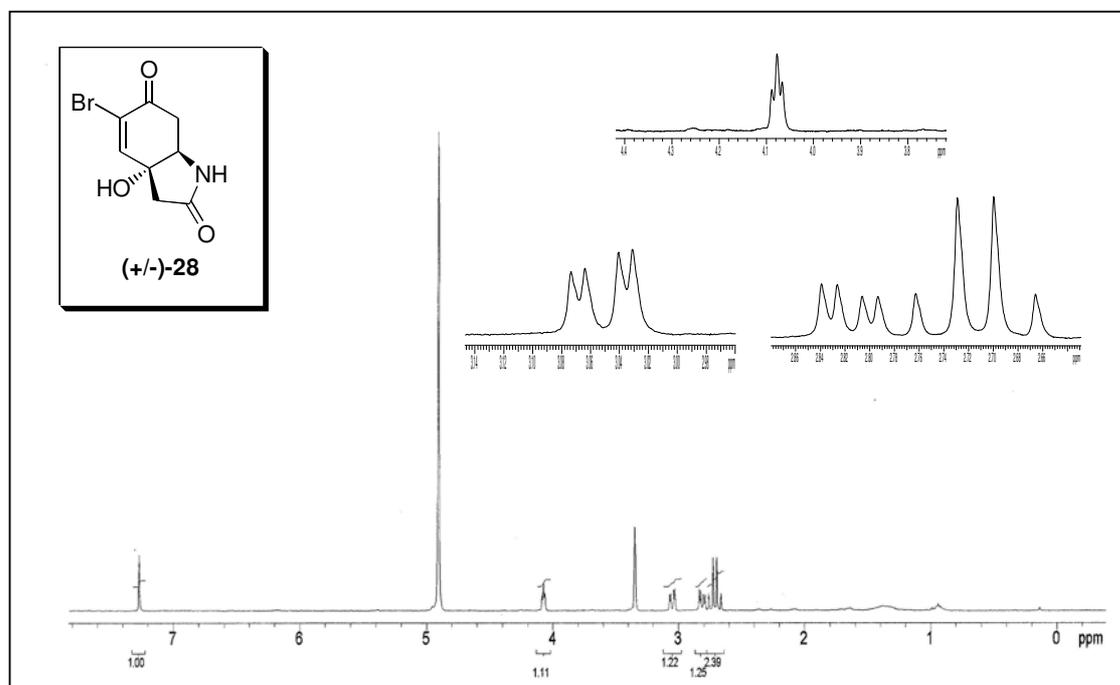
Espectro 37: EMAR do composto **71** (calc. (MH^+) 166,0504; obtido 166,0430).



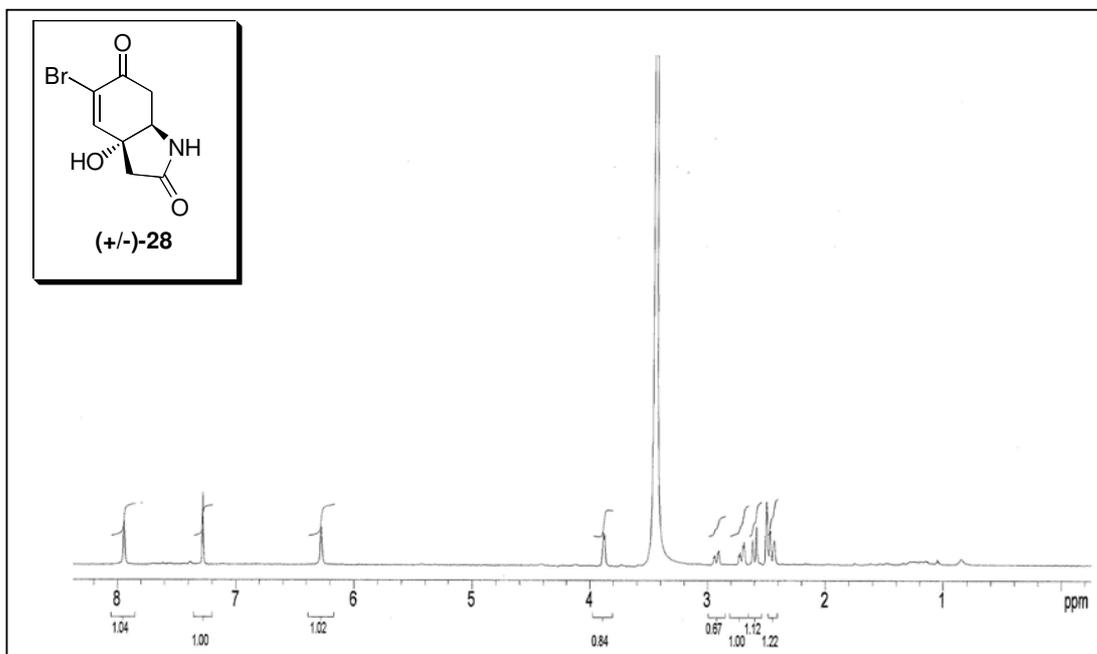
Espectro 38: IV da 5-monobromocavernicolina (**28**).



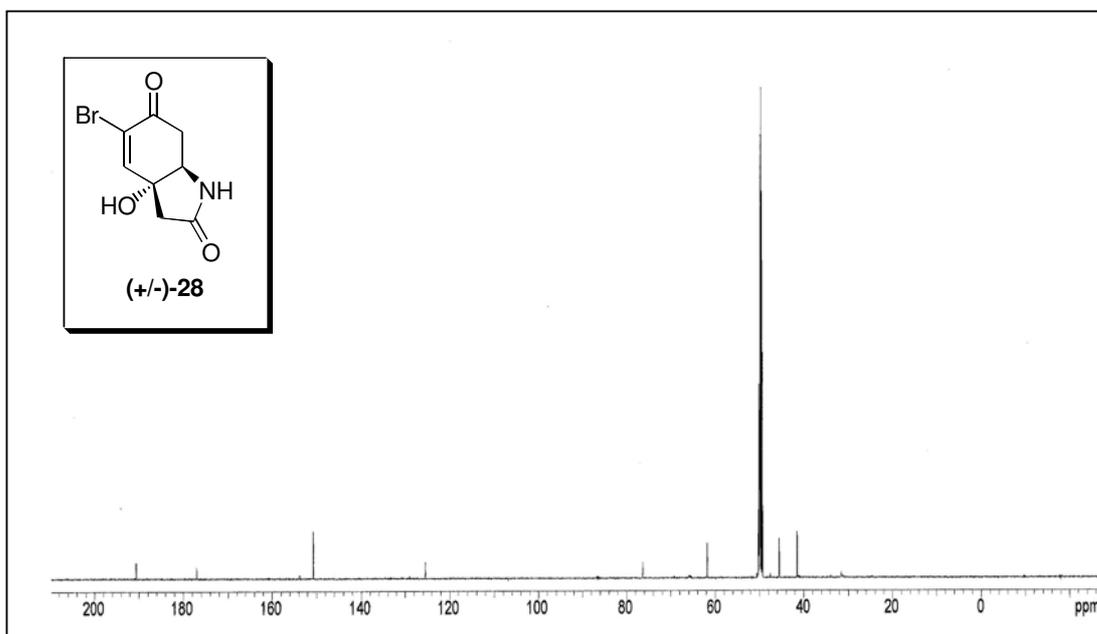
Espectro 39: RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) da 5-monobromocavernicolina (**28**).



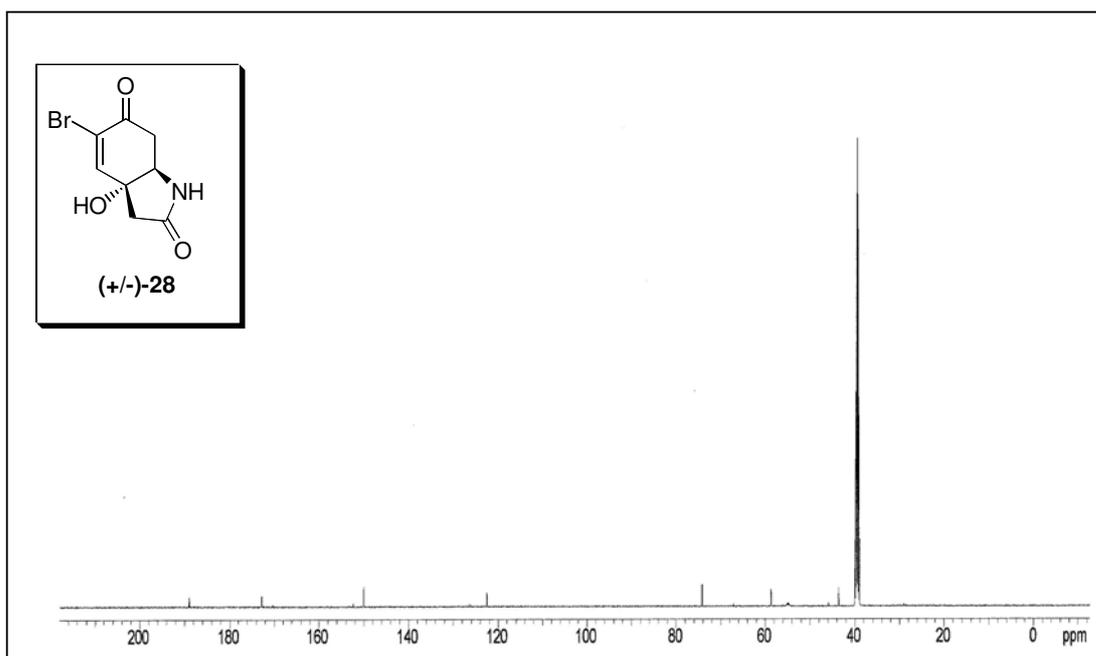
Espectro 40: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) da 5-monobromocavernicolina (**28**).



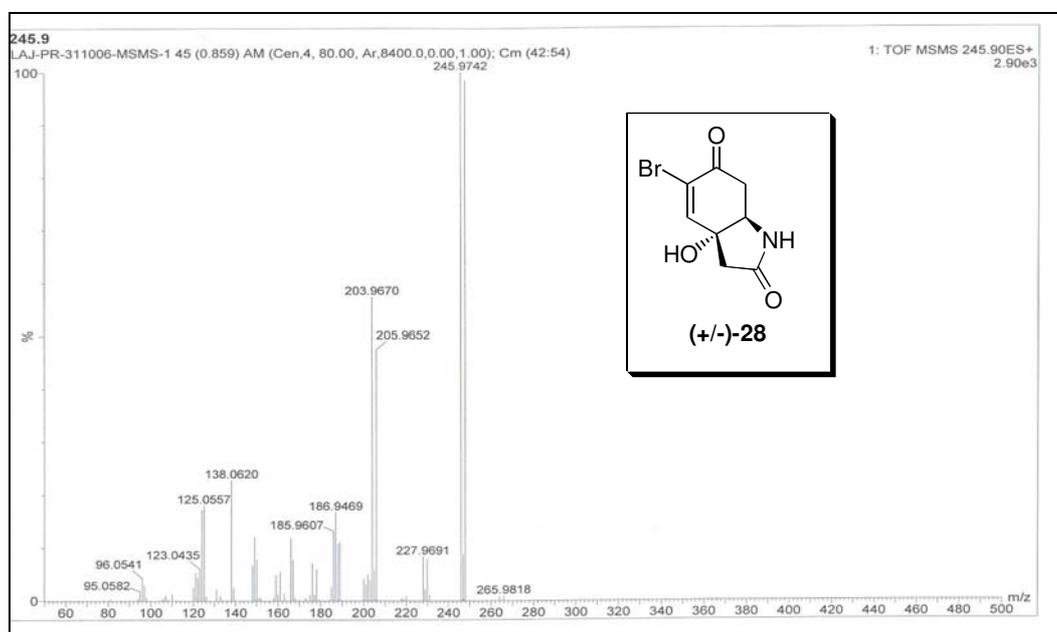
Espectro 41: RMN-¹H (500 MHz, (CD₃)₂SO) da 5-monobromocavernicolina (**28**).



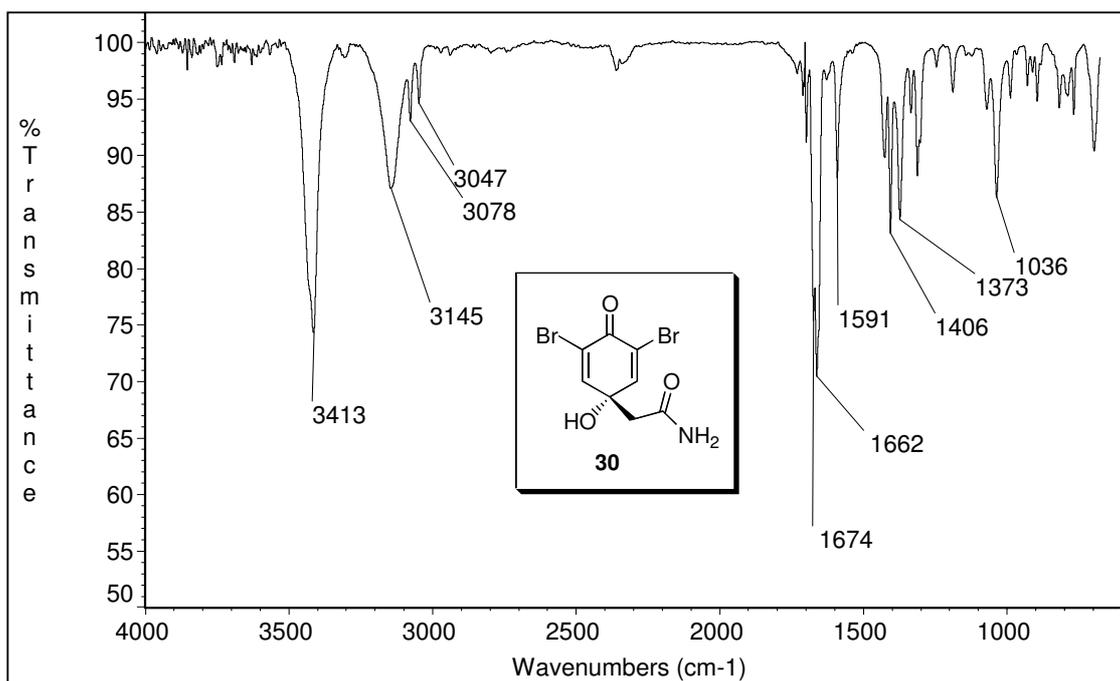
Espectro 42: RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD) da 5-monobromocavernicolina (**28**).



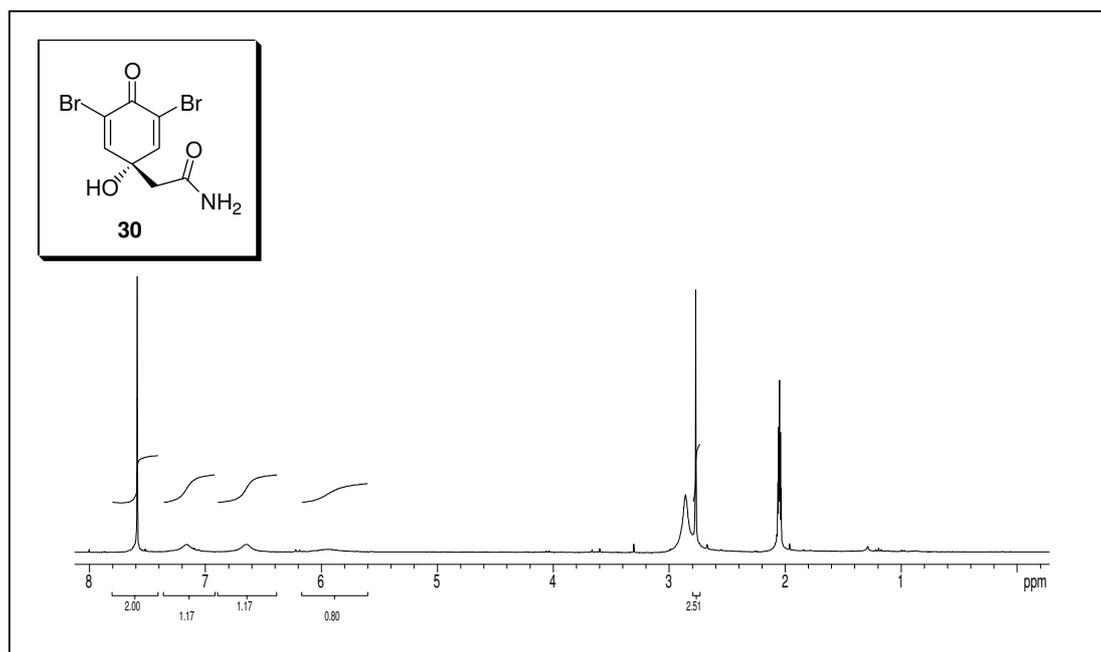
Espectro 43: RMN- ^{13}C (125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) da 5-monobromocavernicolina (**28**).



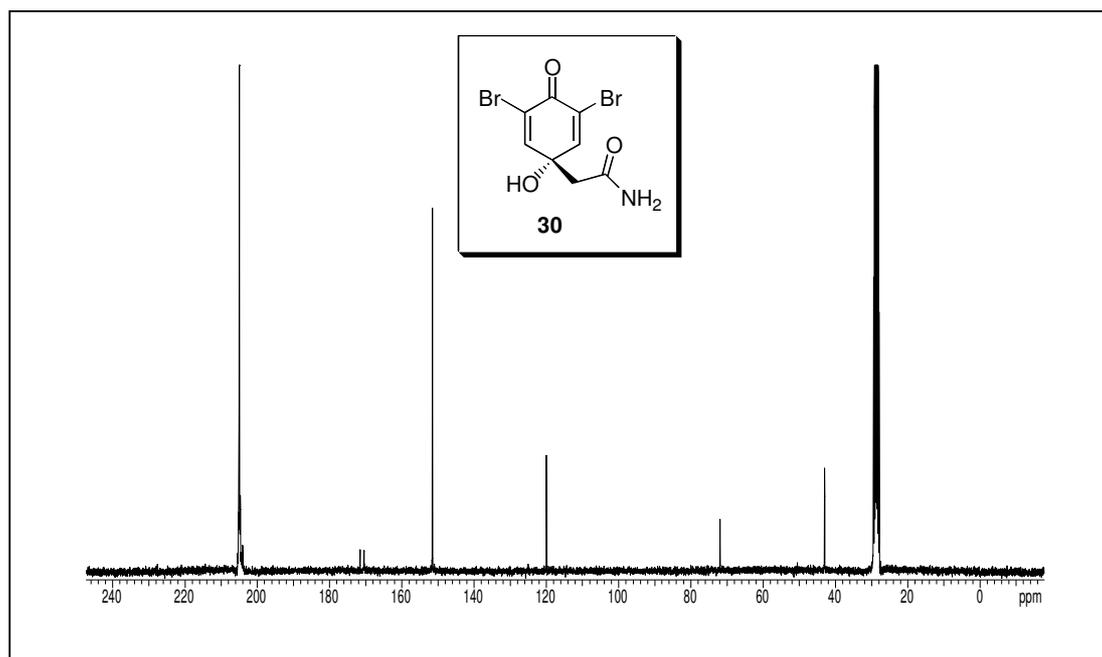
Espectro 44: EMAR da 5-monobromocavernicolina (**28**) (calc. (MH^+) 245,9766, obtido 245,9742).



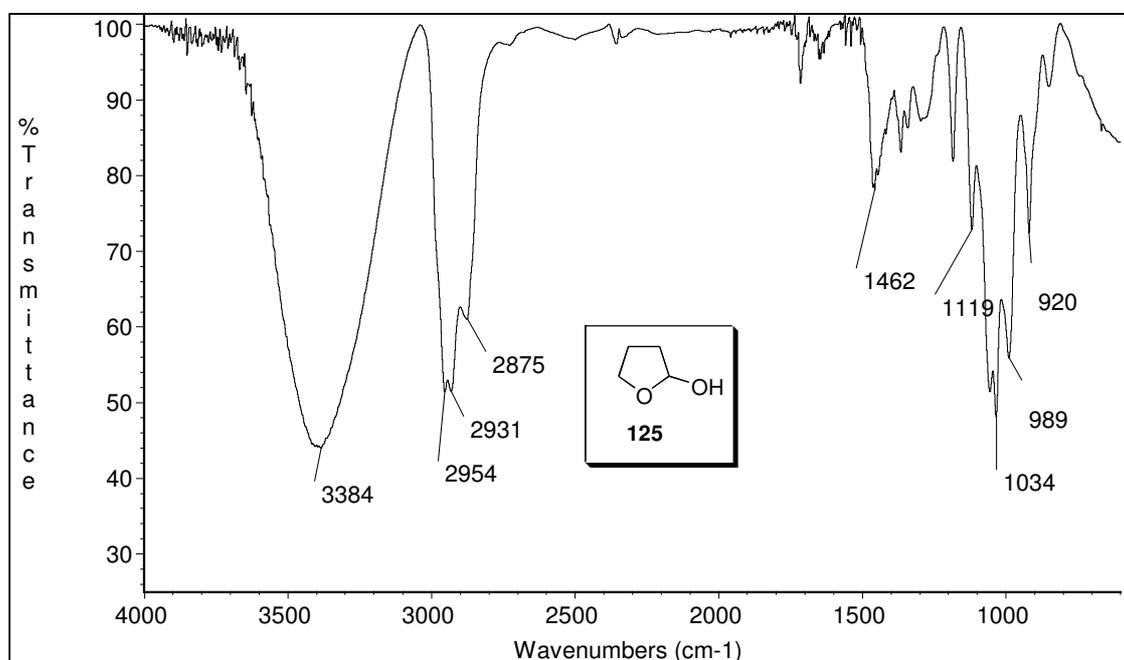
Espectro 45: IV do 3,5-dibromoverongiaquinol (**30**).



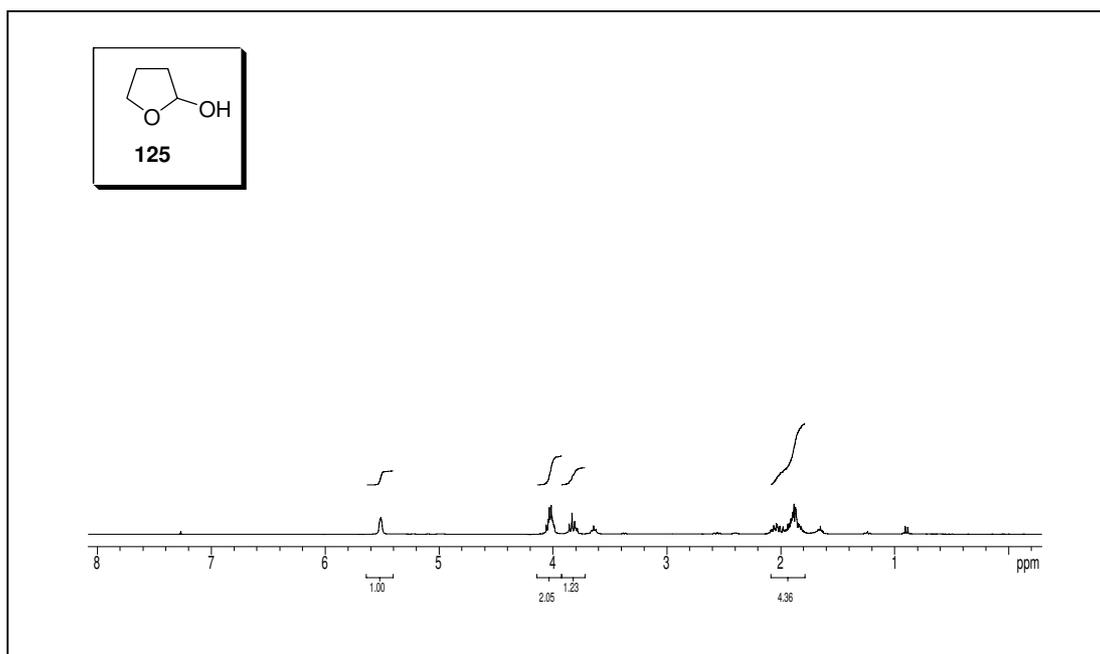
Espectro 46: RMN-¹H (300 MHz, (CD₃)₂CO) do 3,5-dibromoverongiaquinol (**30**).



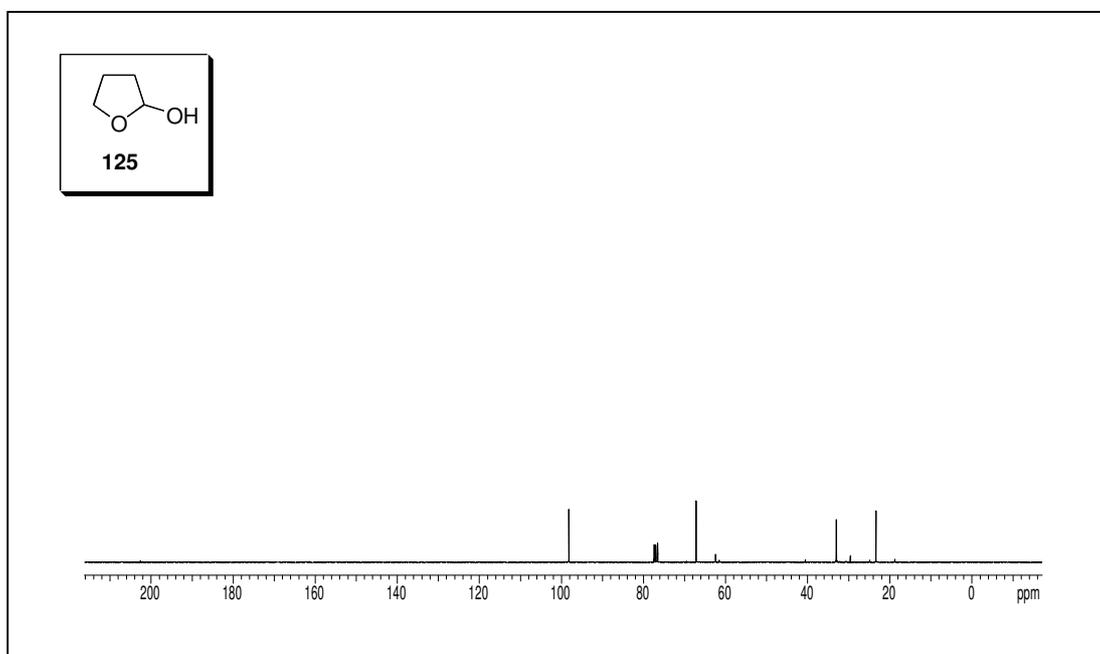
Espectro 47: RMN- ^{13}C (75 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) do 3,5-dibromoverongiaquinol (**30**).



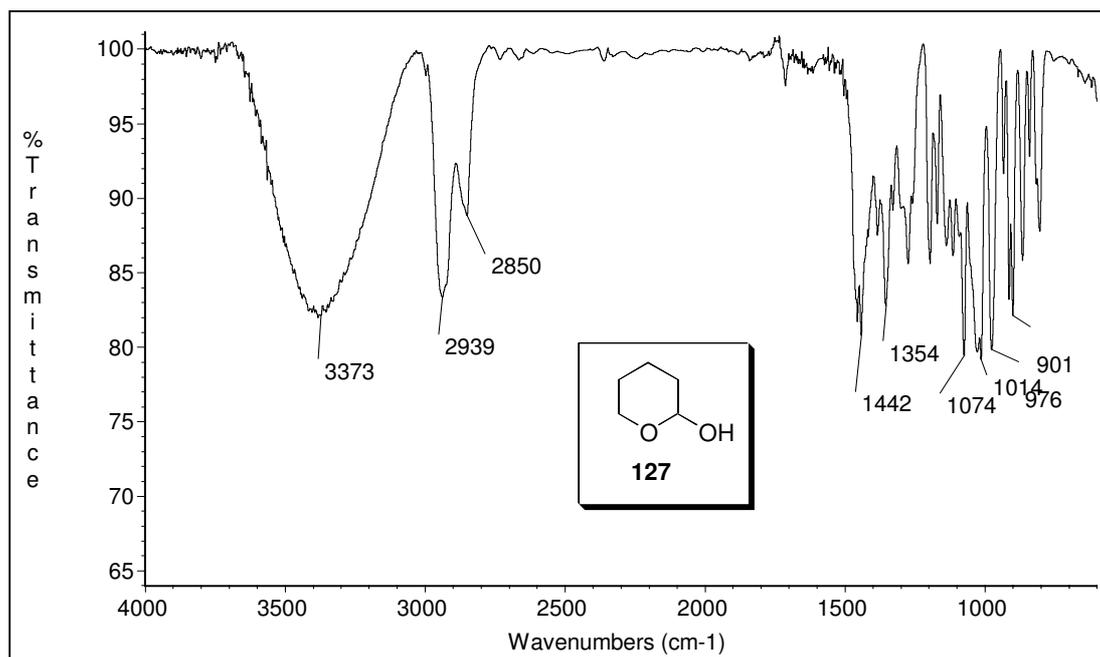
Espectro 48: IV do 2-hidroxitetraidrofurano (**125**).



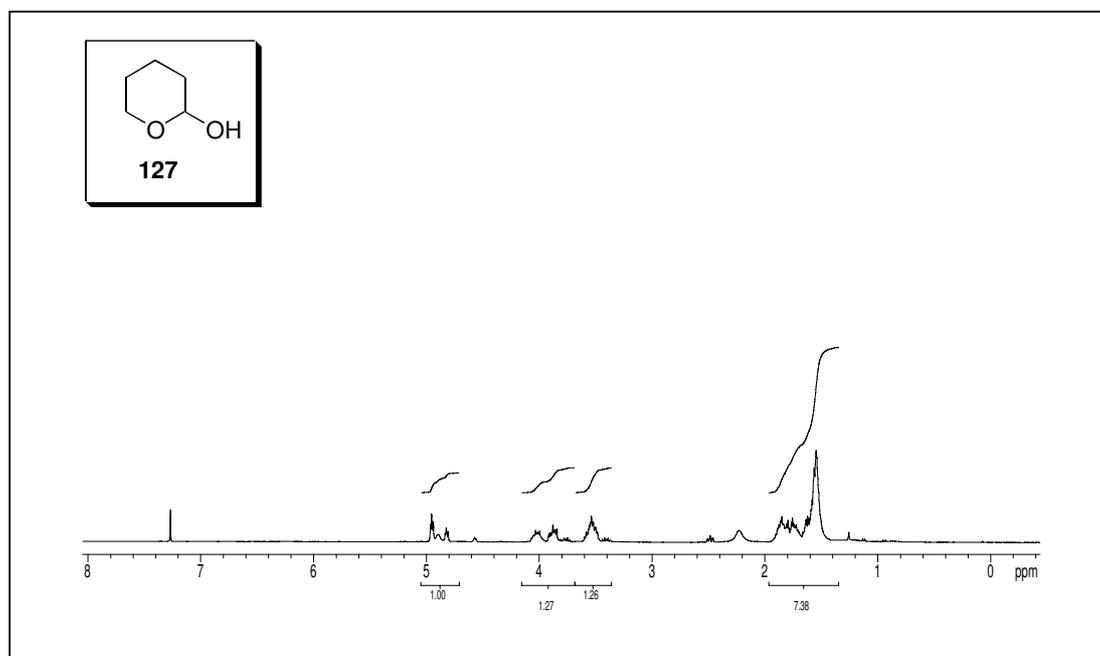
Espectro 49: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-hidroxitetraidrofurano (**125**).



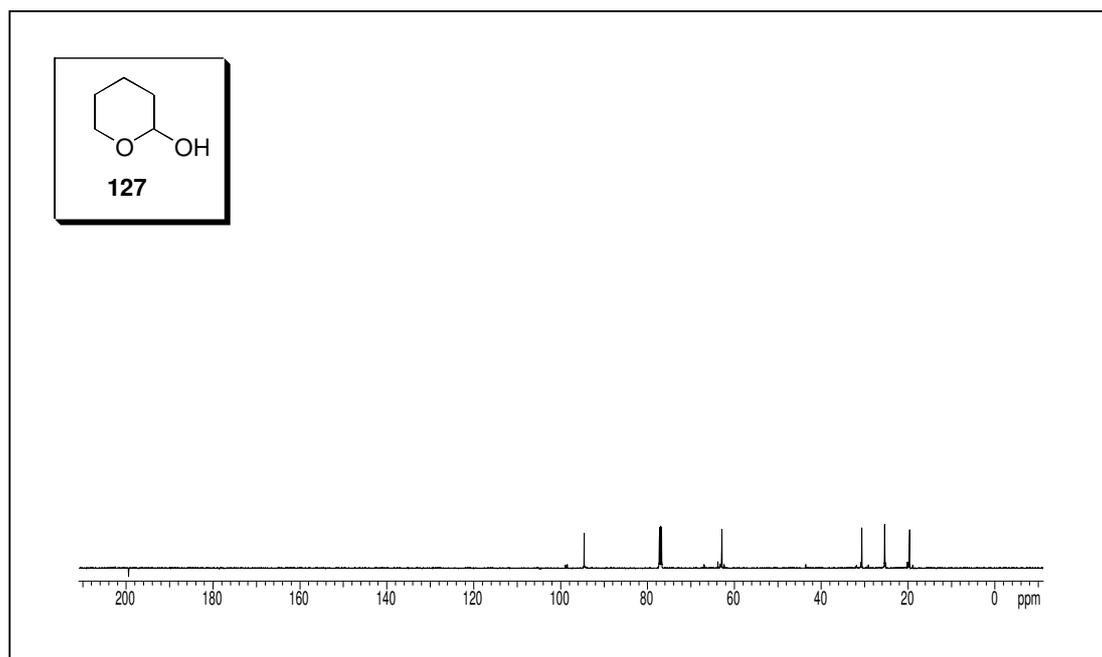
Espectro 50: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-hidroxitetraidrofurano (**125**).



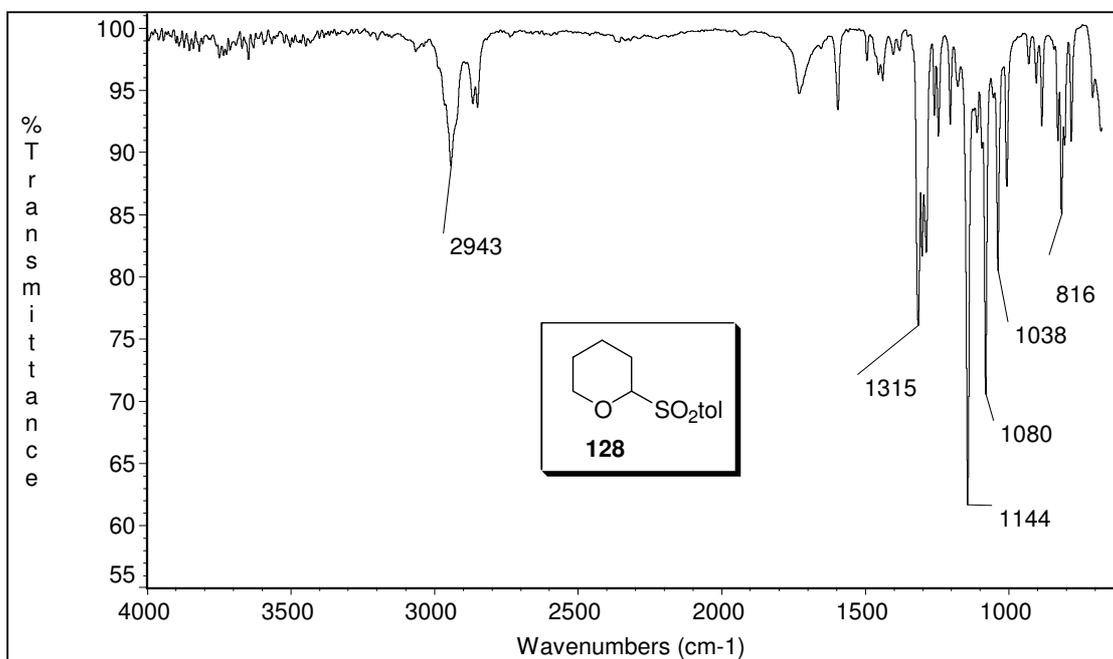
Espectro 51: IV do 2-hidroxitetraidropirano (**127**).



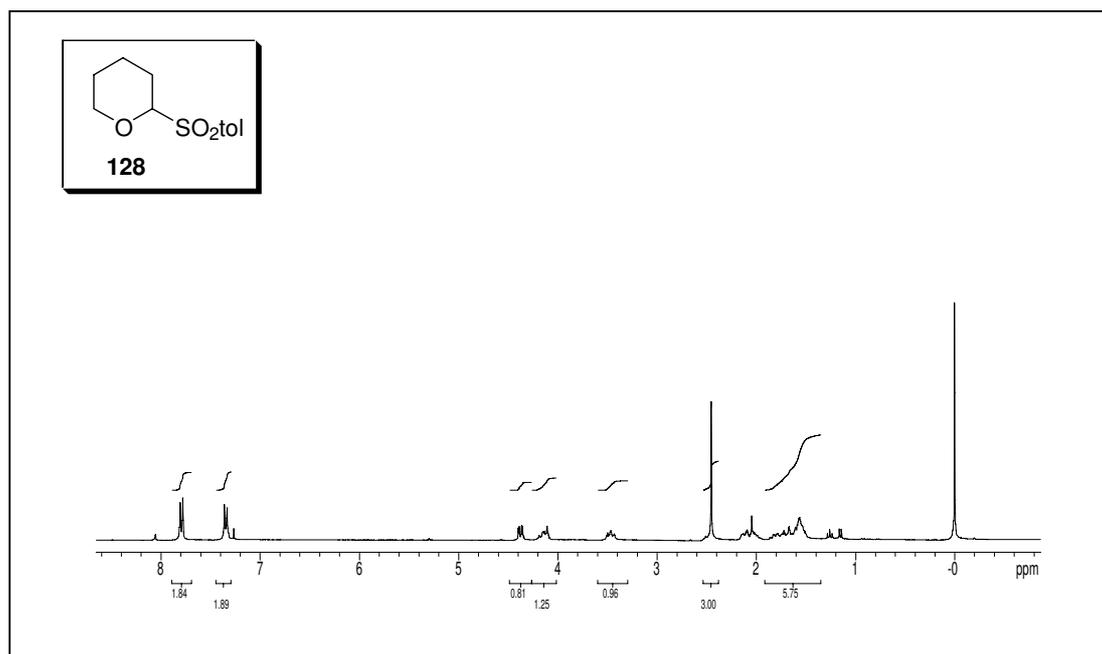
Espectro 52: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do 2-hidroxitetraidropirano (**127**).



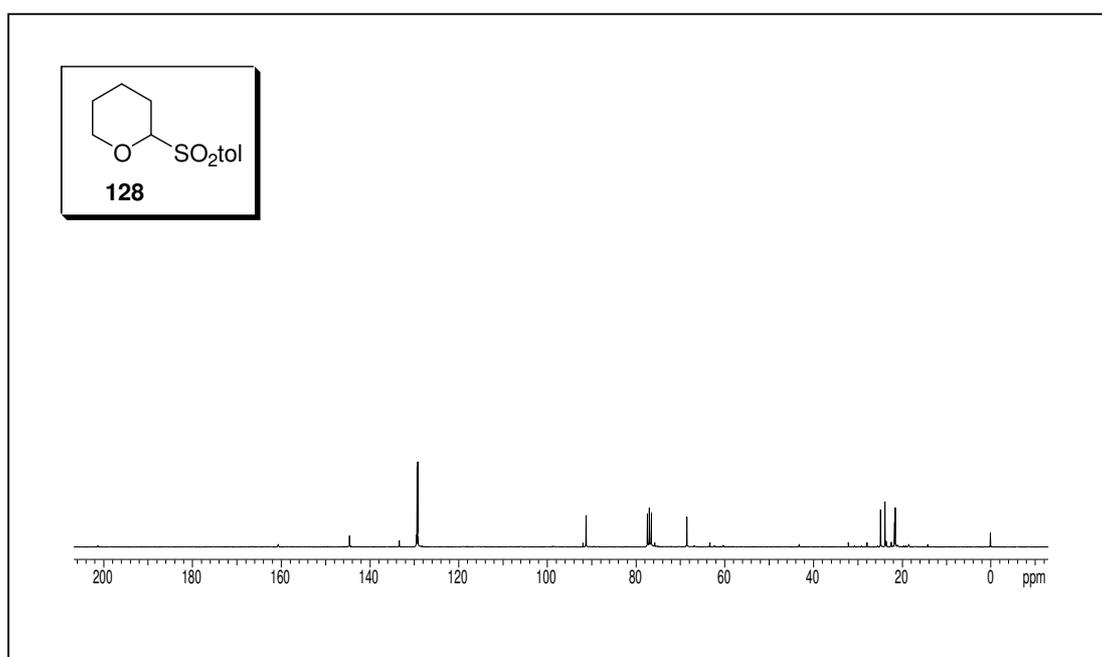
Espectro 53: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-hidroxitetraidropirano (**127**).



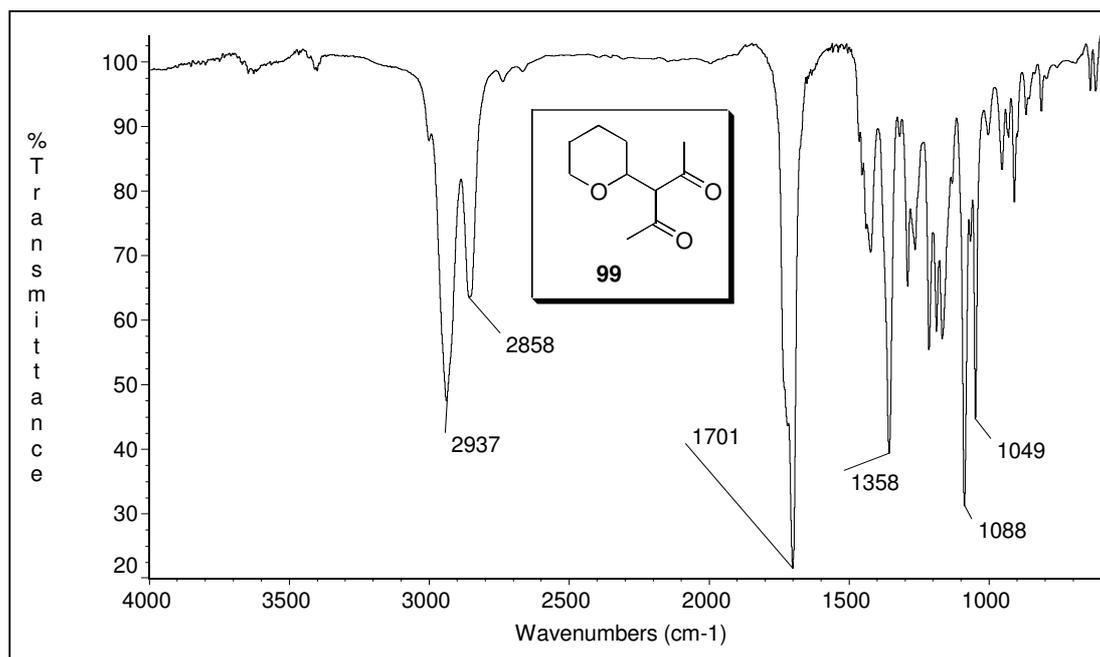
Espectro 54: IV do 2-tosil-tetraidro-2H-pirano (**128**).



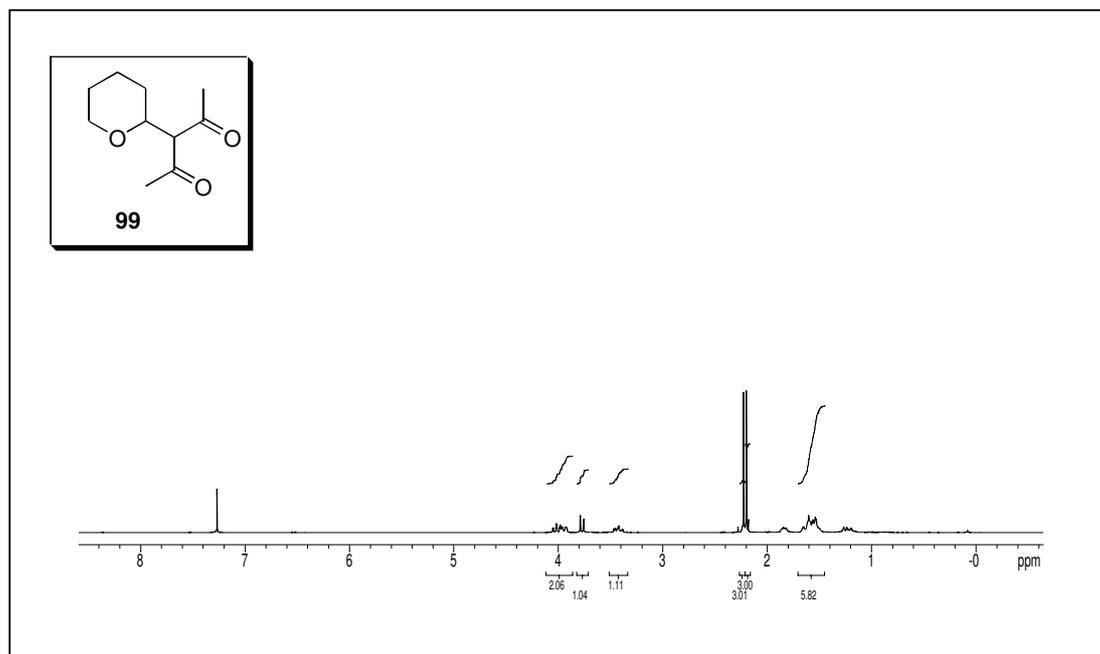
Espectro 55: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do 2-tosil-tetraidro-2H-pirano (**128**).



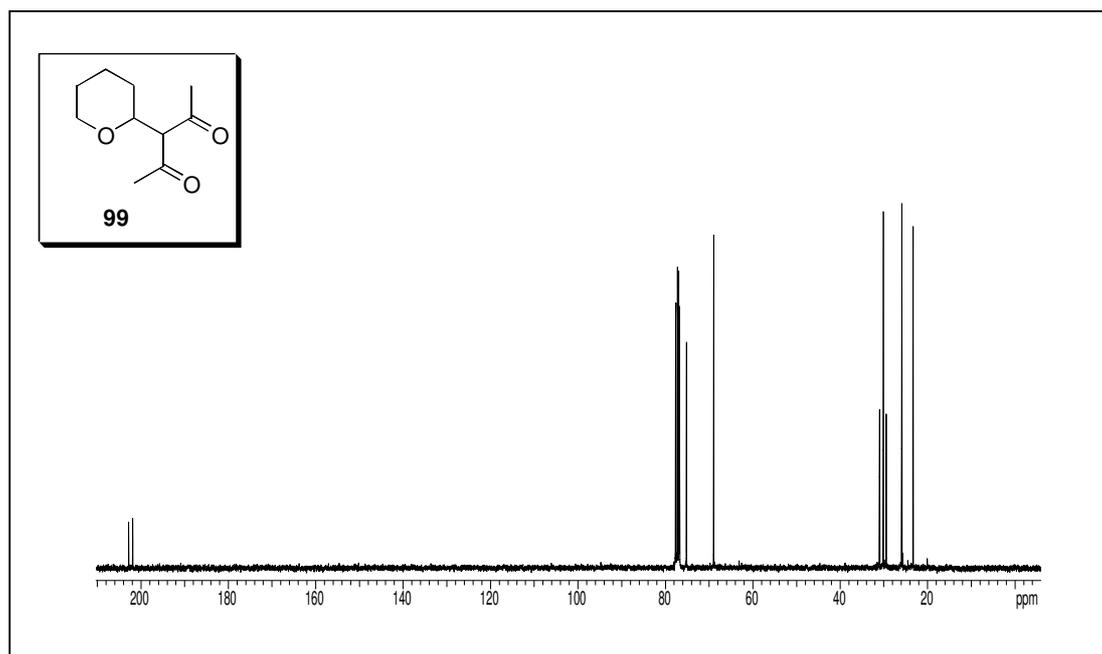
Espectro 56: RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) do 2-tosil-tetraidro-2H-pirano (**128**).



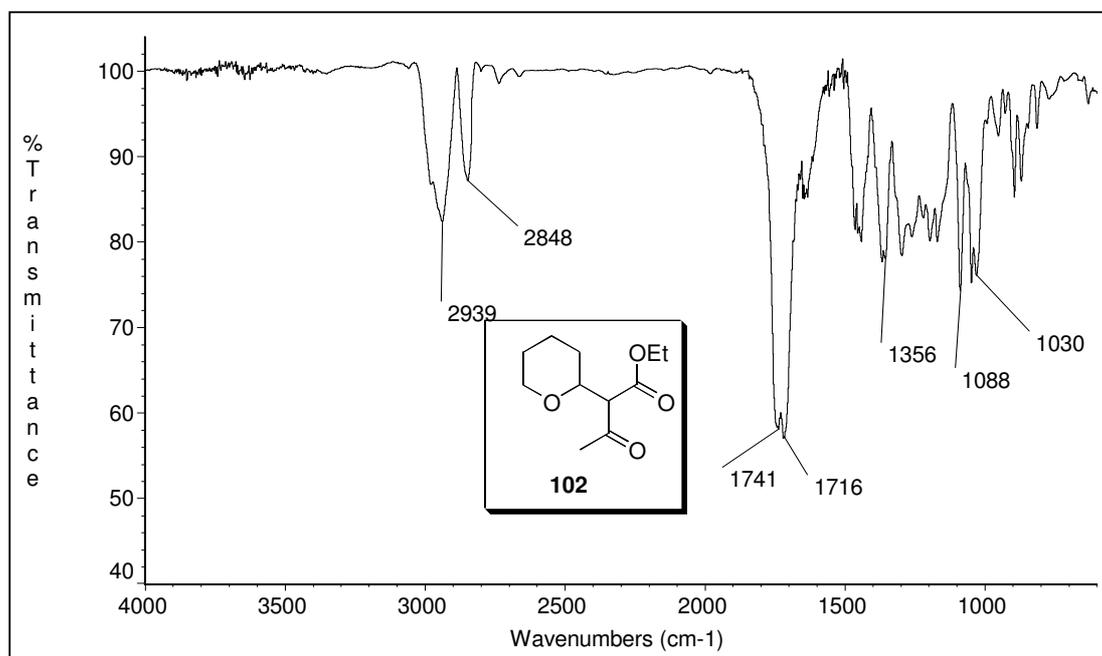
Espectro 57: IV da 3-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)-2,4-diona (**99**).



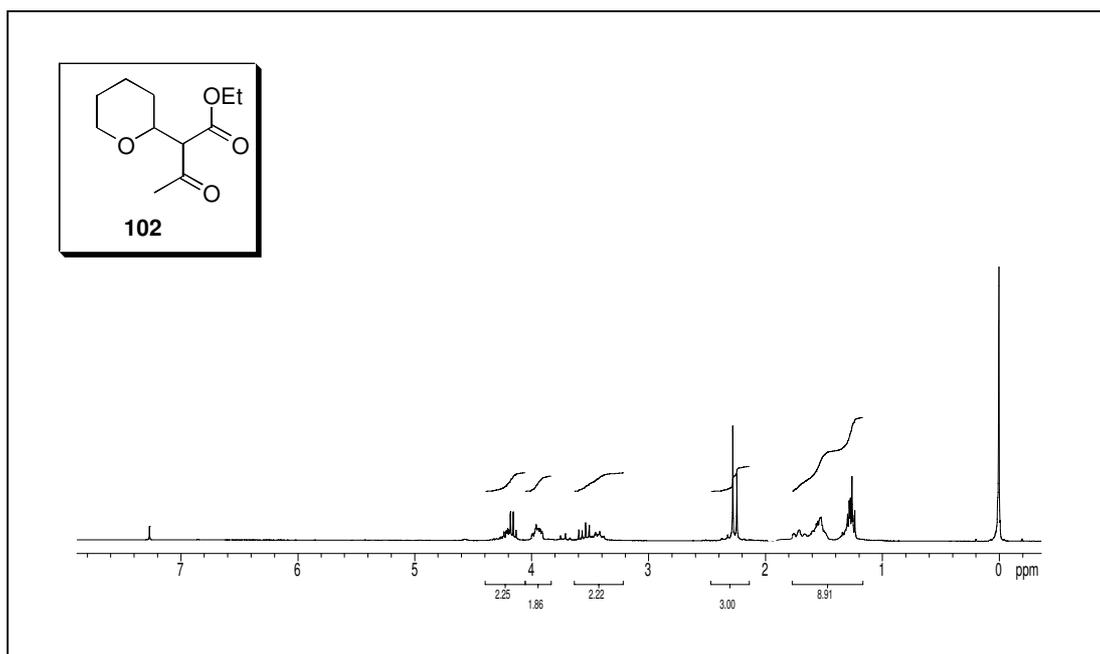
Espectro 58: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) da 3-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)-2,4-diona (**99**).



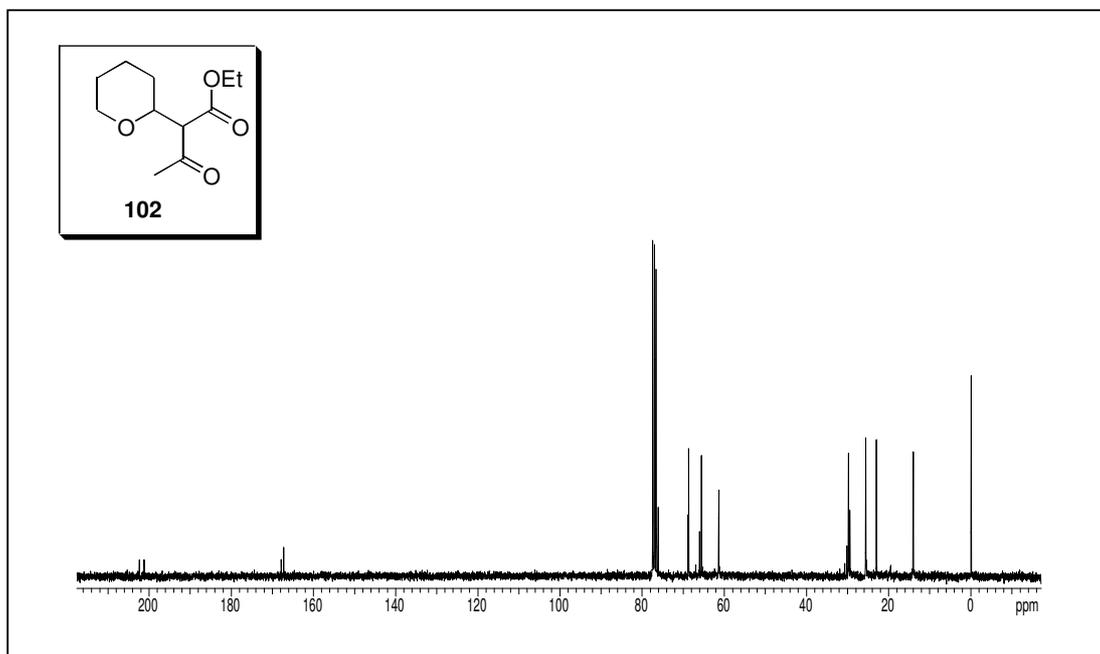
Espectro 59: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 3-(tetraidro-2H-piran-2-il)-2,4-diona (**99**).



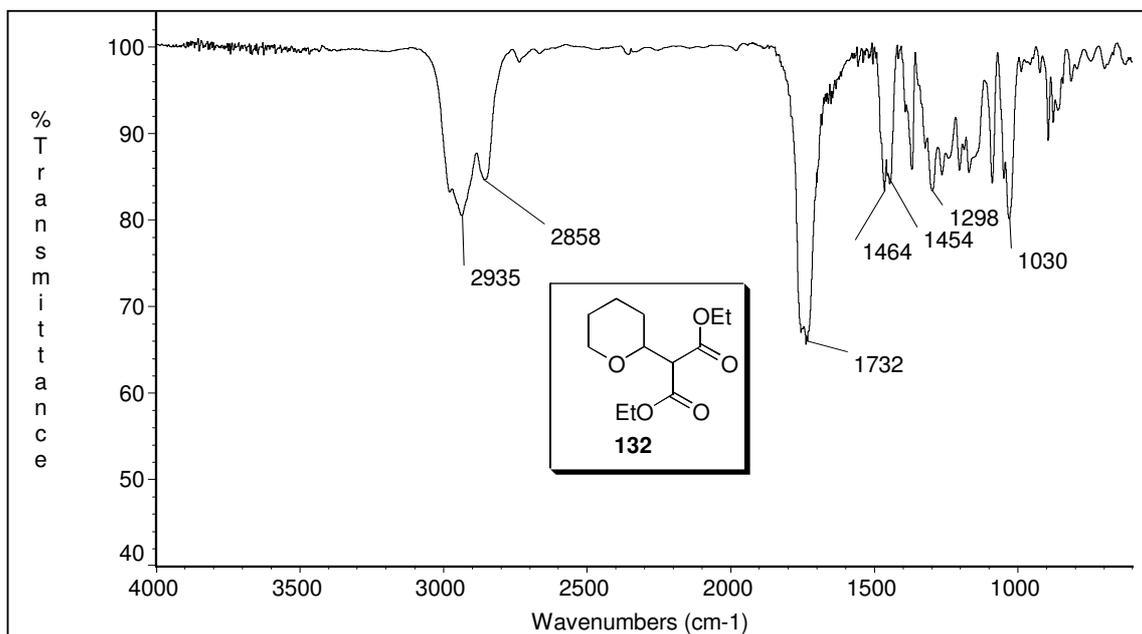
Espectro 60: IV do 3-oxo-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)-butanoato de etila (**102**).



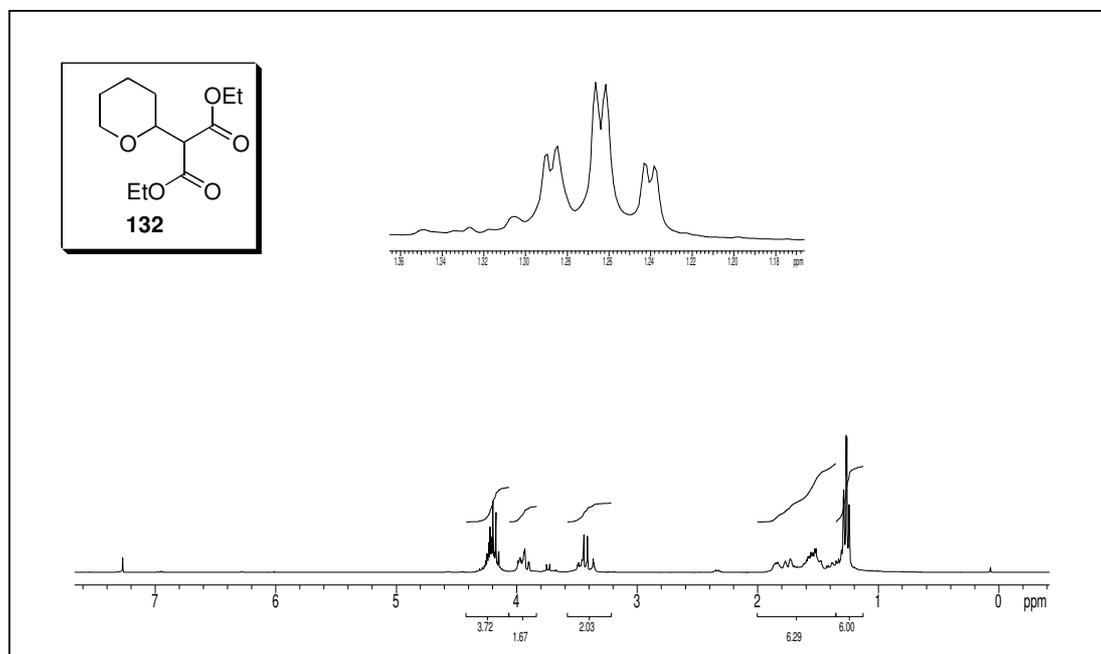
Espectro 61: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 3-oxo-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)-butanoato de etila (**102**).



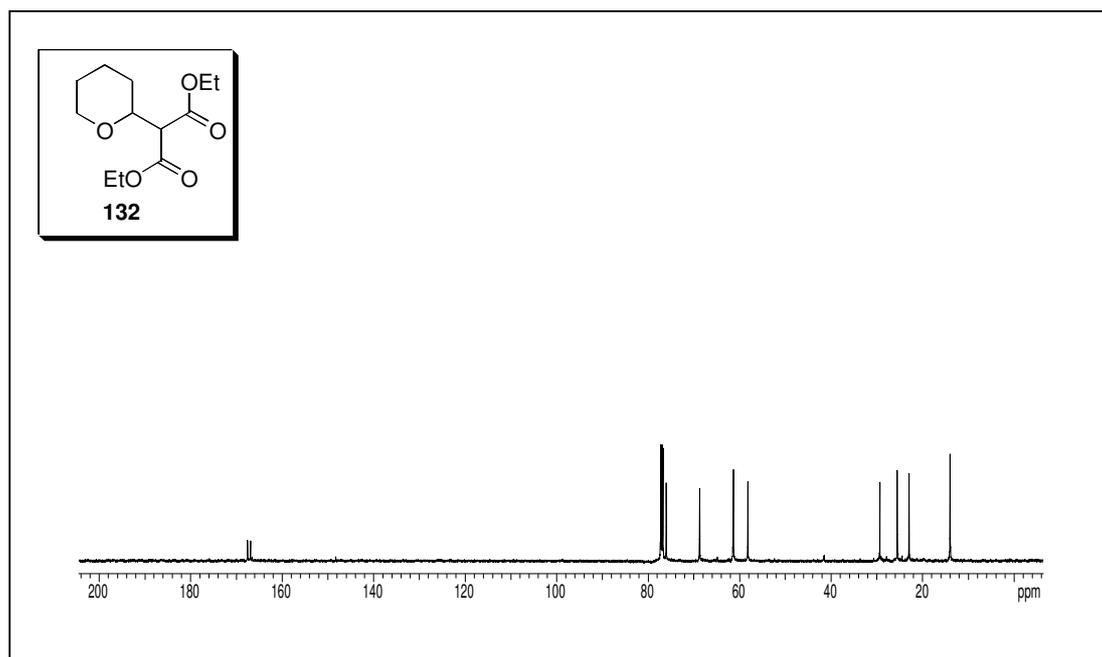
Espectro 62: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 3-oxo-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)-butanoato de etila (**102**).



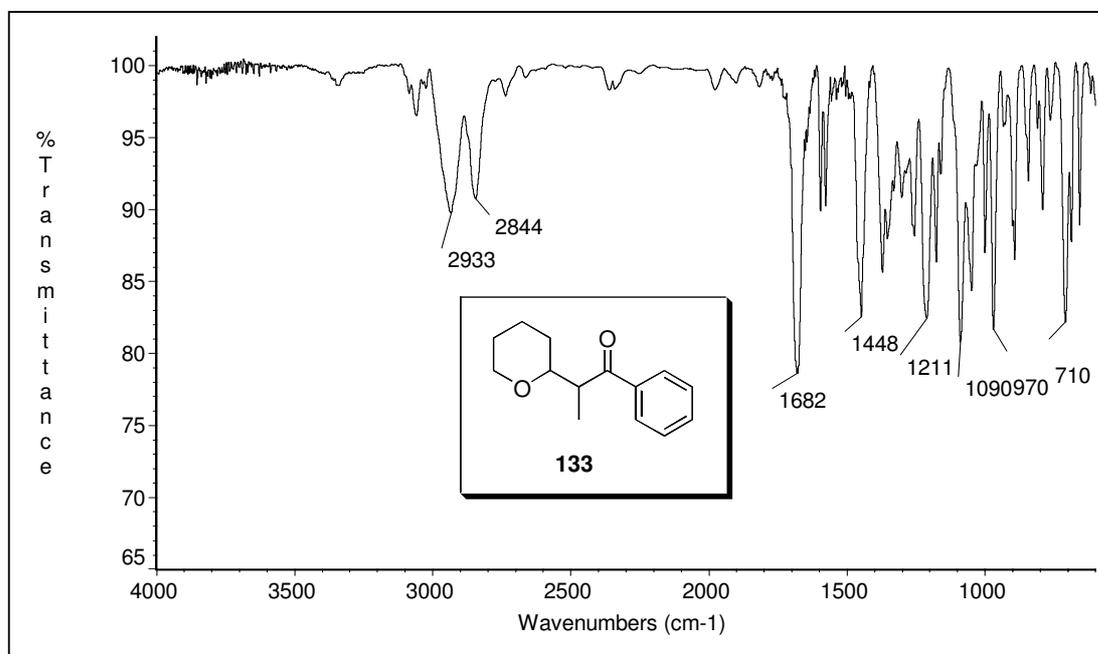
Espectro 63: IV do 2-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)malonato de dietila (**132**).



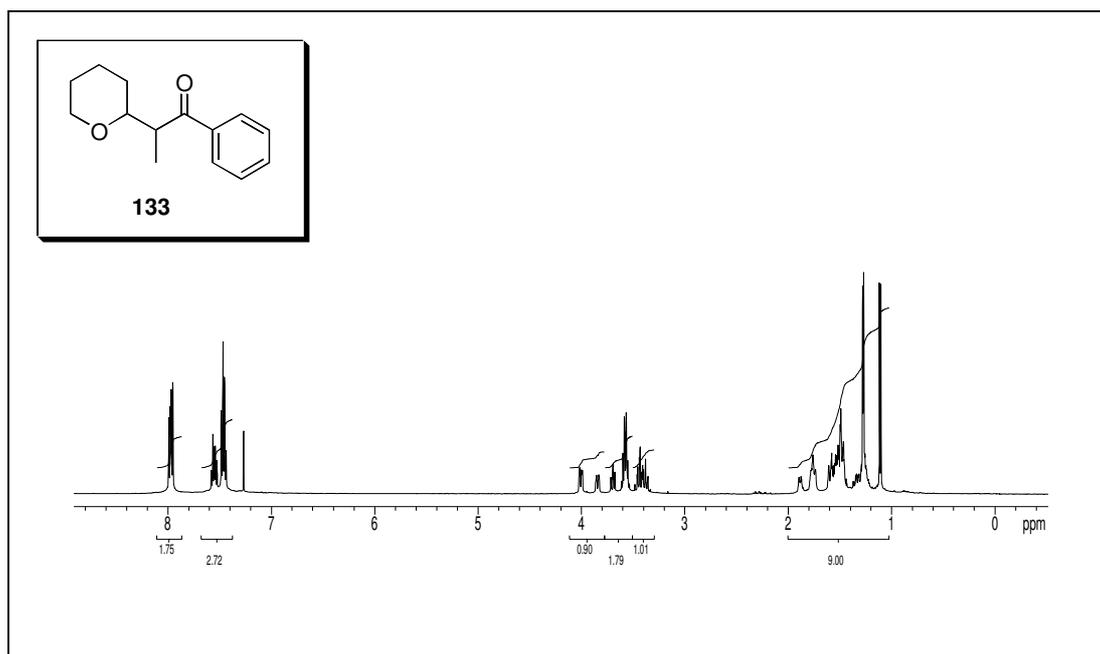
Espectro 64: RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) do 2-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)malonato de dietila (**132**).



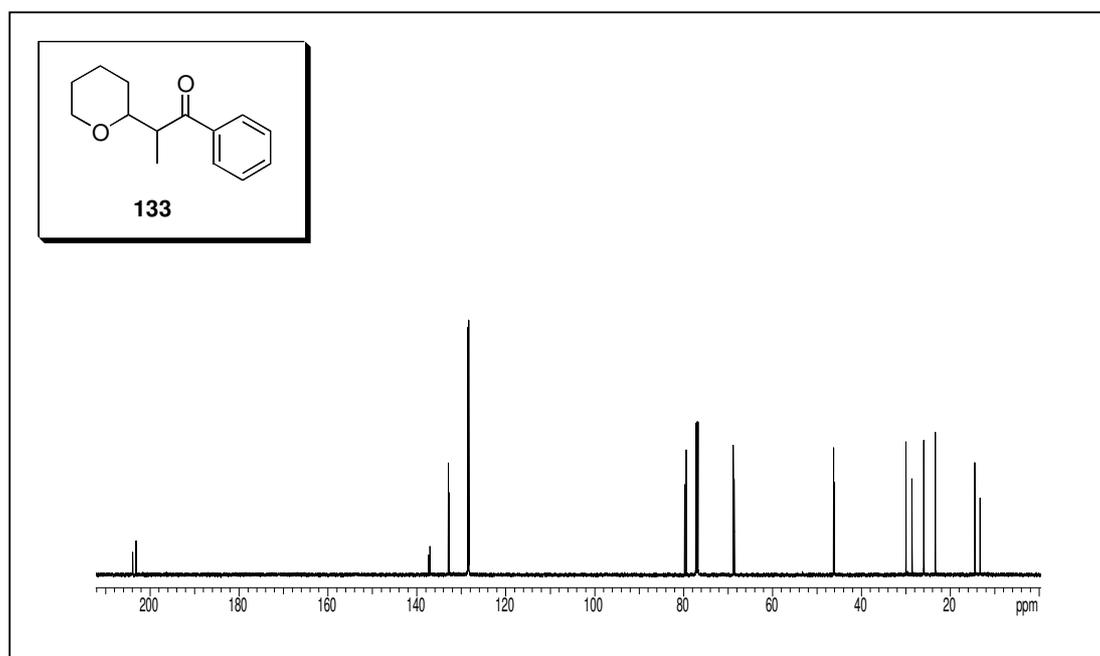
Espectro 65: RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) do 2-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)malonato de dietila (**132**).



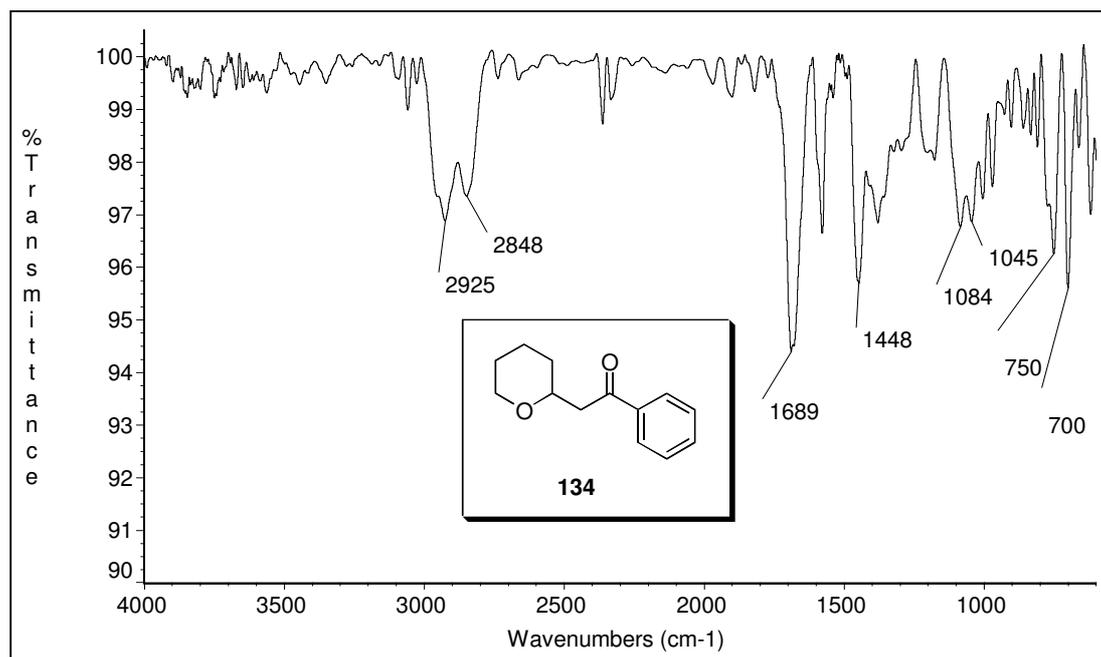
Espectro 66: IV da 1-fenil-2-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)propan-1-ona (**133**).



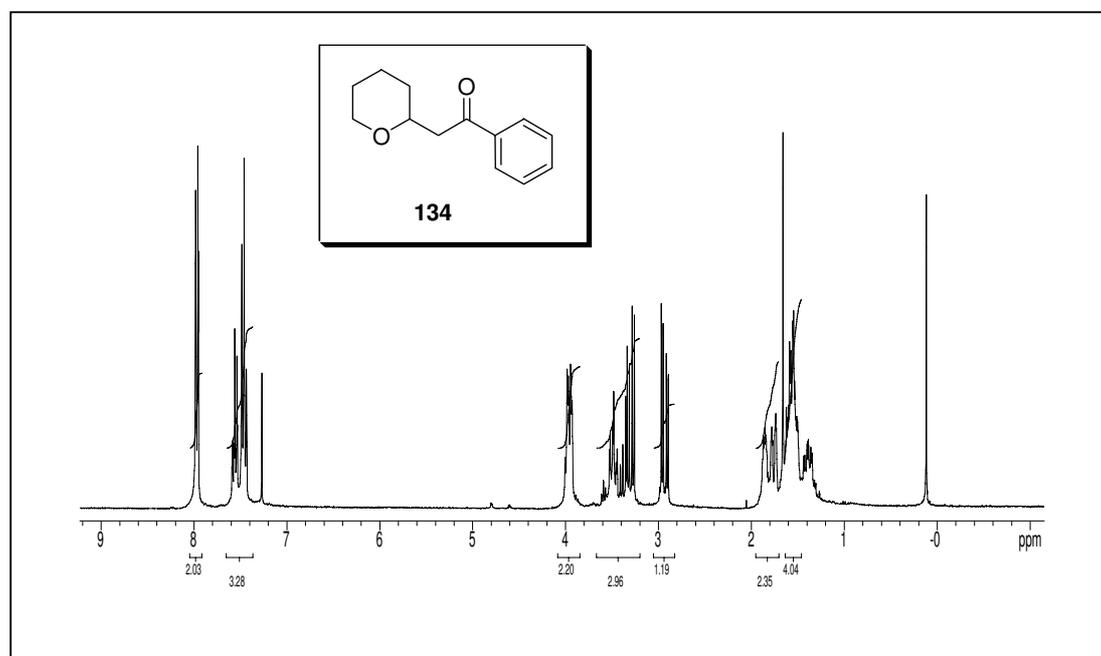
Espectro 67: RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) da 1-fenil-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)propan-1-ona (**133**).



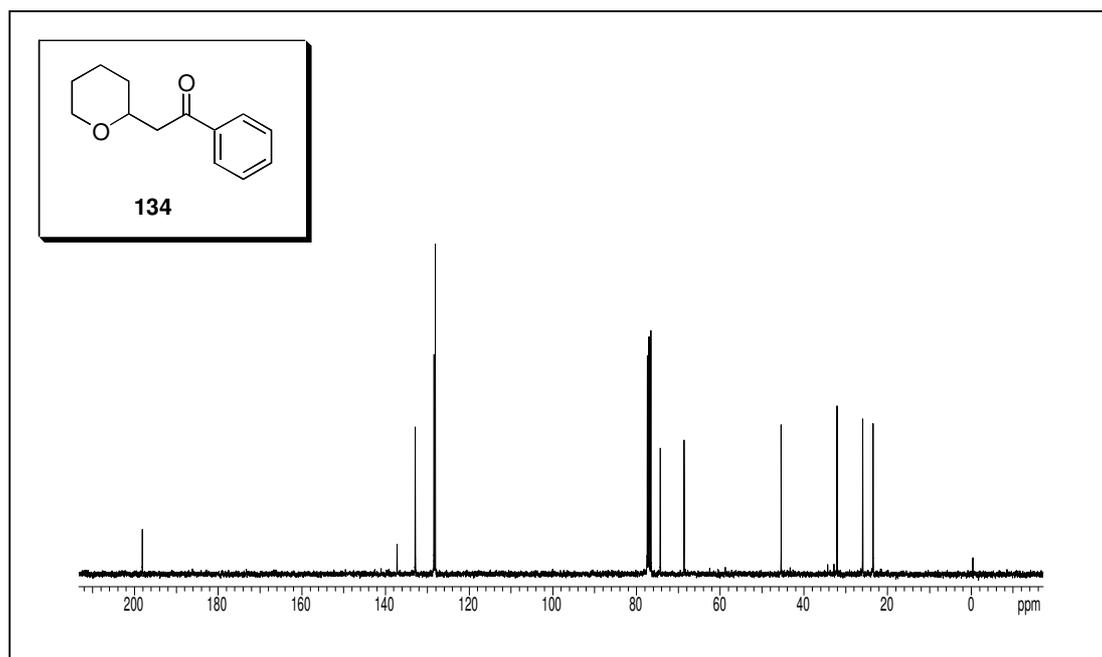
Espectro 68: RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) da 1-fenil-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)propan-1-ona (**133**).



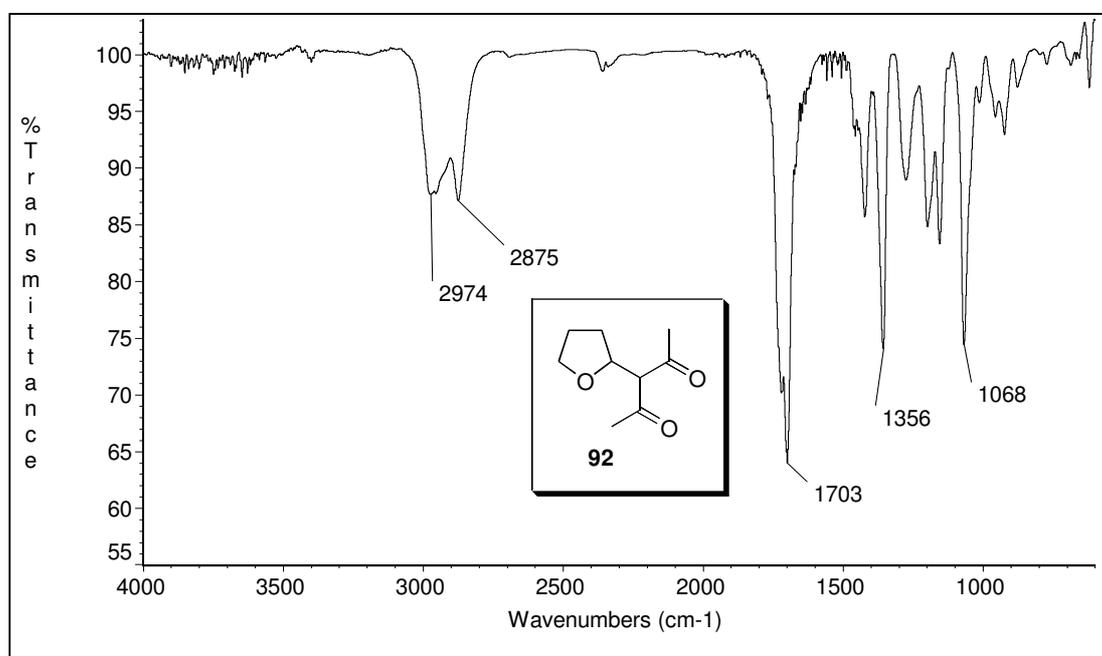
Espectro 69: IV da 1-fenil-2-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)etanona (**134**).



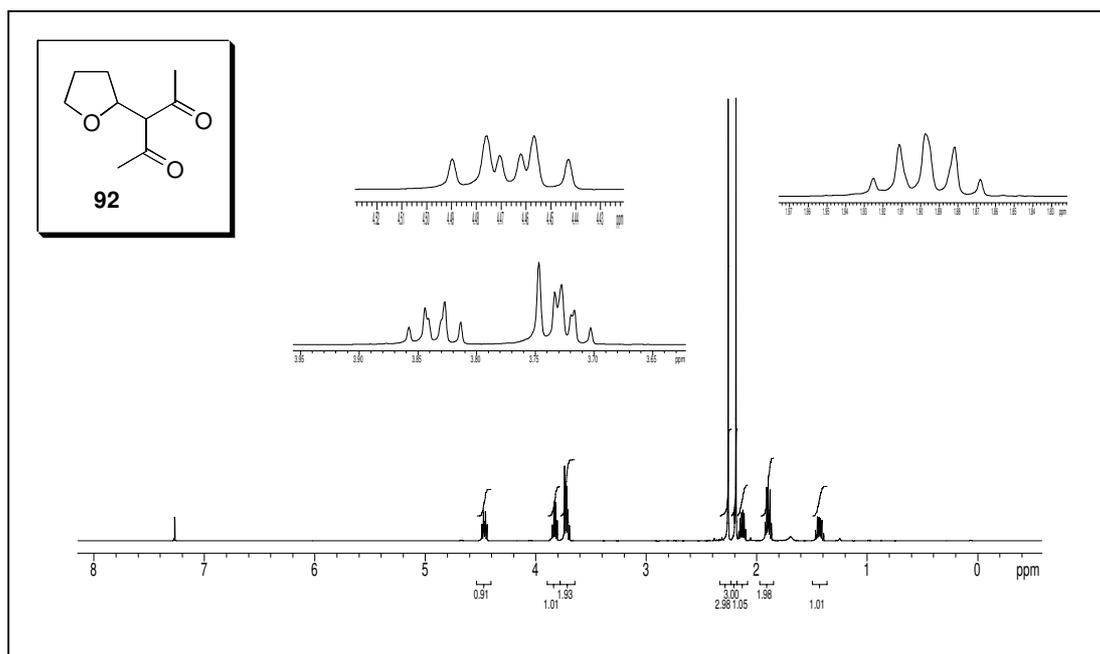
Espectro 70: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) da 1-fenil-2-(tetraidro-2*H*-piran-2-il)etanona (**134**).



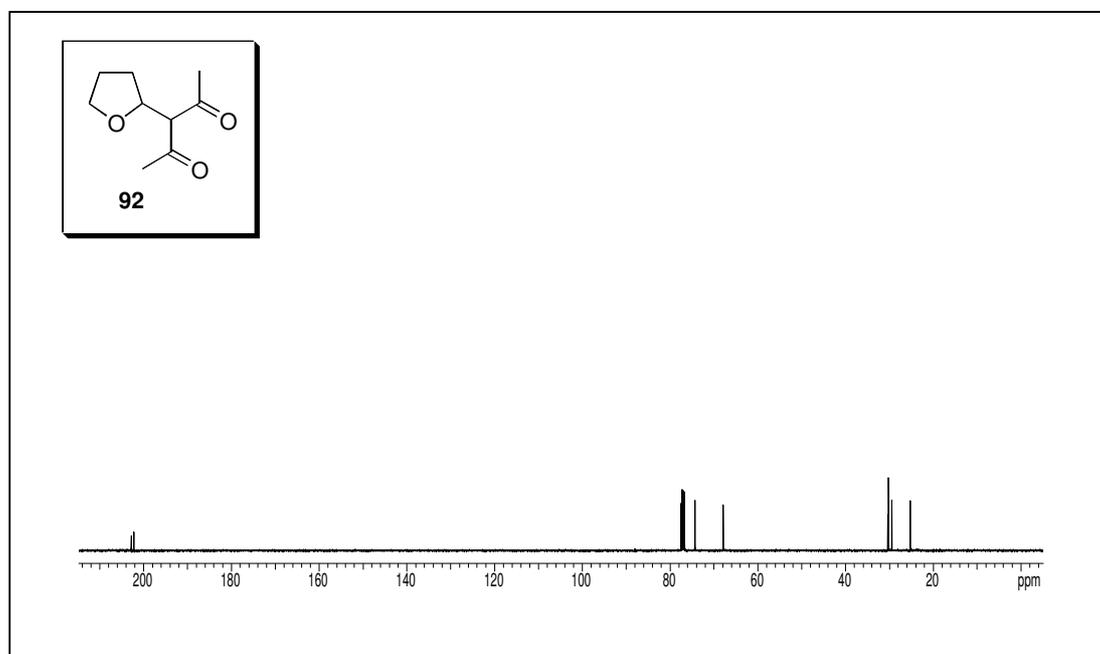
Espectro 71: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) da 1-fenil-2-(tetraidro-2H-piran-2-il)etanona (**134**).



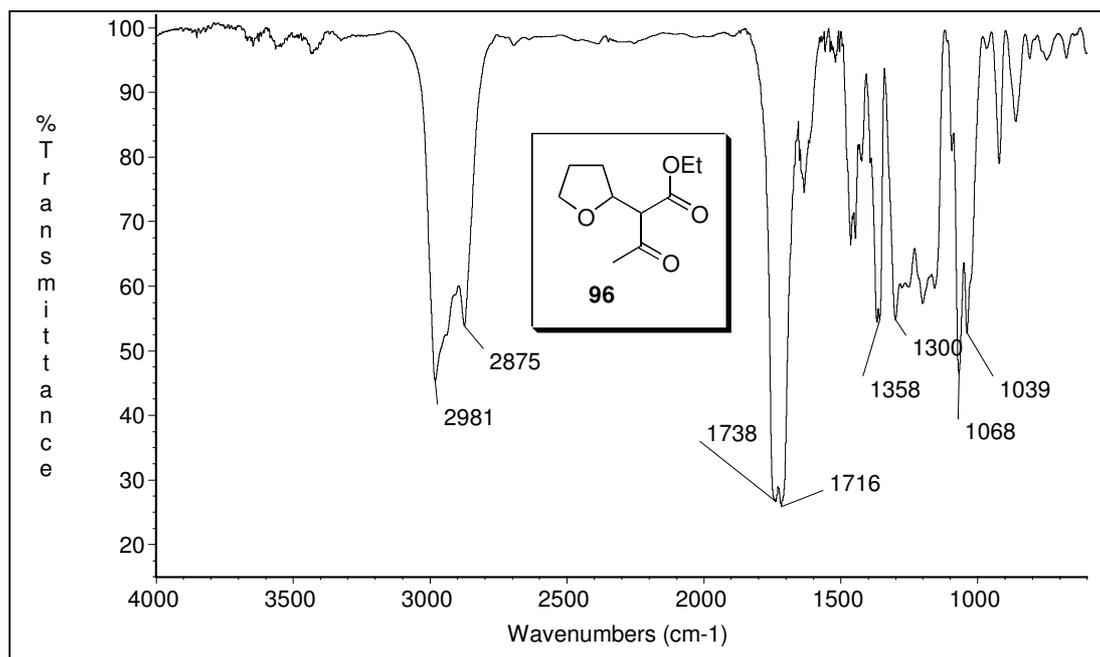
Espectro 73: IV da 3-(tetraidrofuran-2-il)pentano-2,4-diona (**92**).



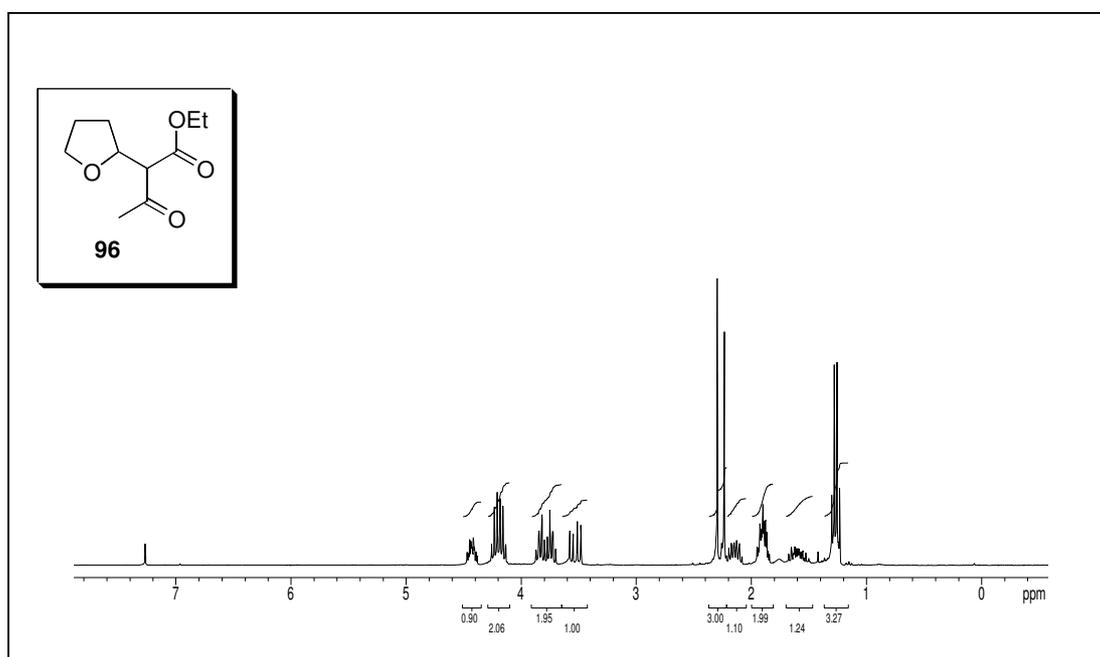
Espectro 74: RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) da 3-(tetrahydrofuran-2-il)pentano-2,4-diona (**92**).



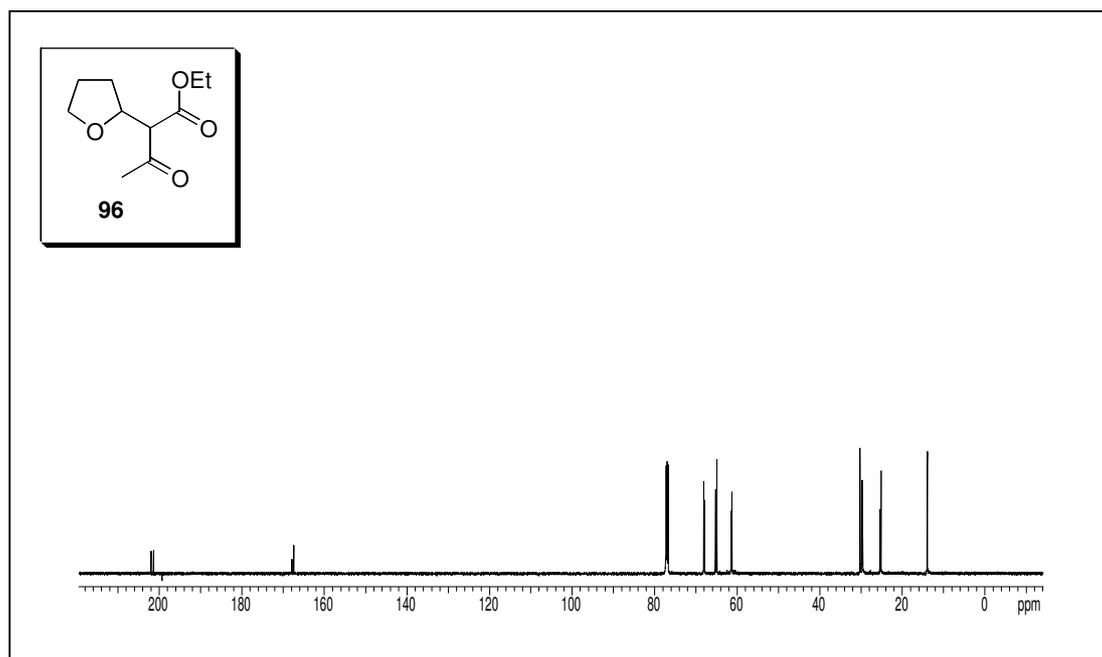
Espectro 75: RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) da 3-(tetrahydrofuran-2-il)pentano-2,4-diona (**92**).



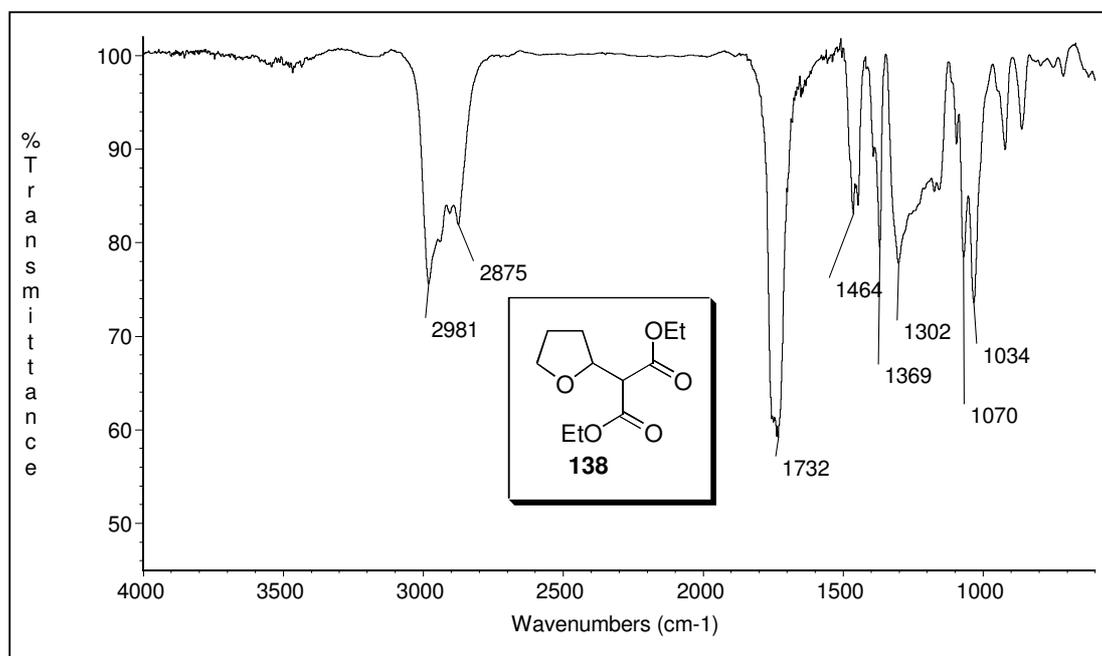
Espectro 76: IV do 3-oxo-2-(tetraidrofuran-2-il)butanoato de etila (**96**).



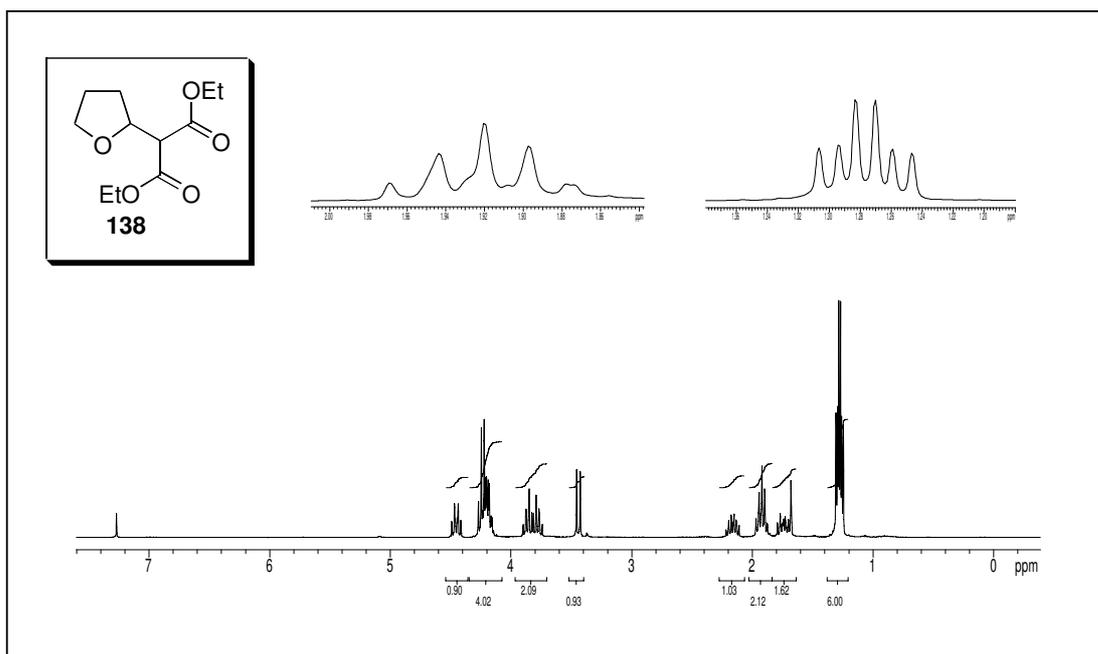
Espectro 77: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) do 3-oxo-2-(tetraidrofuran-2-il)butanoato de etila (**96**).



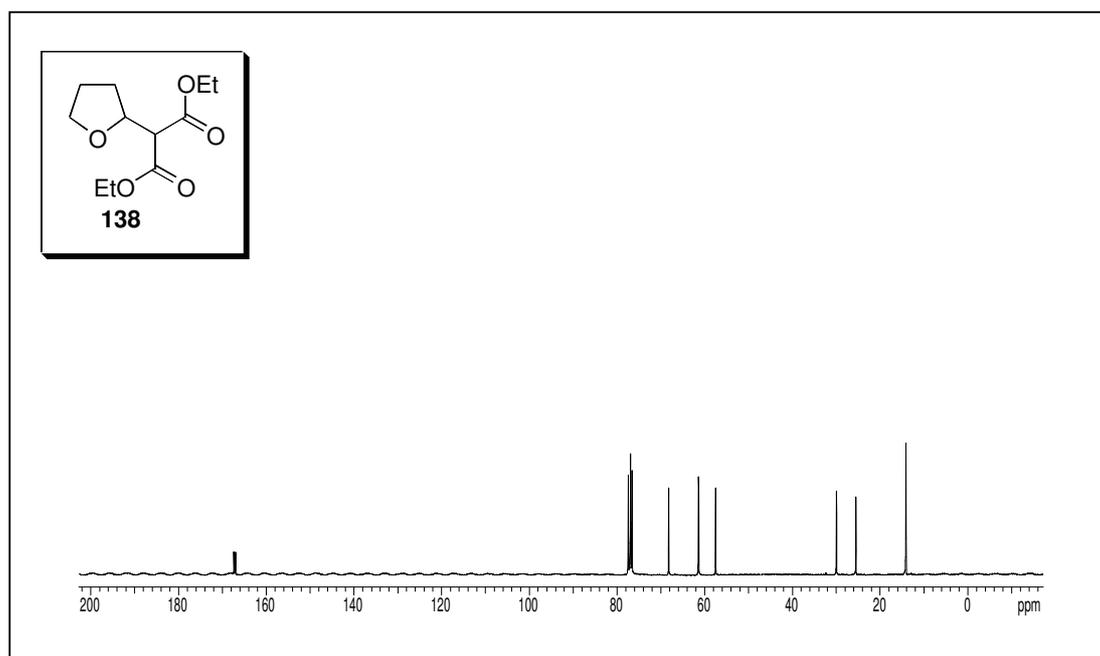
Espectro 78: RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) do 3-oxo-2-(tetrahydrofuran-2-il)butanoato de etila (**96**).



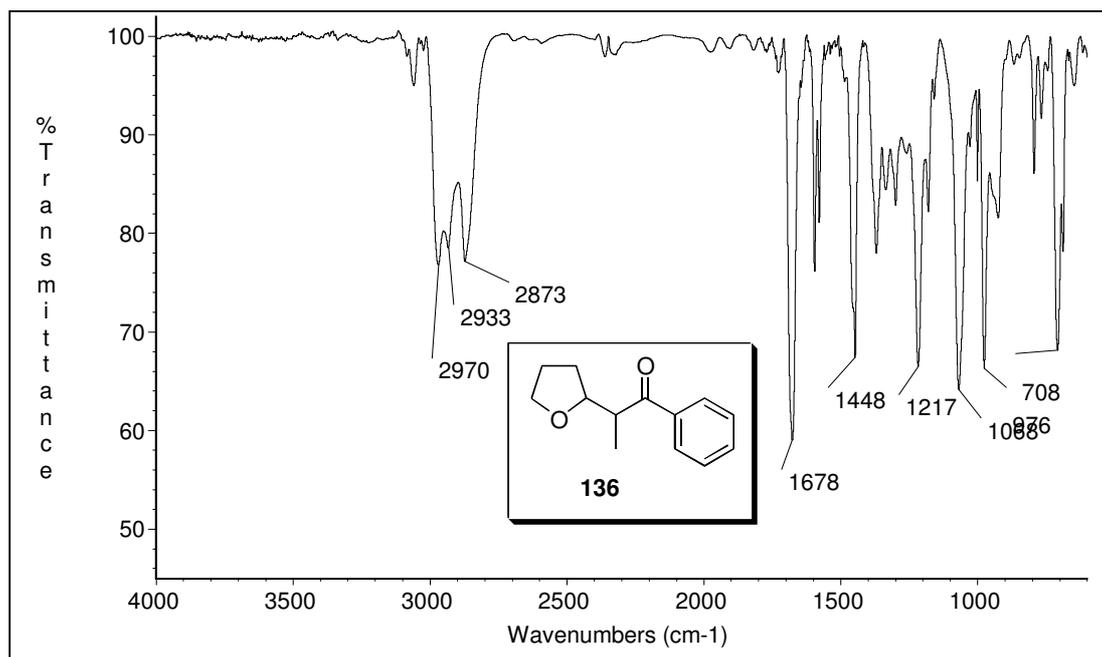
Espectro 79: IV do 2-(tetrahydrofuran-2-il)malonato de dietila (**138**).



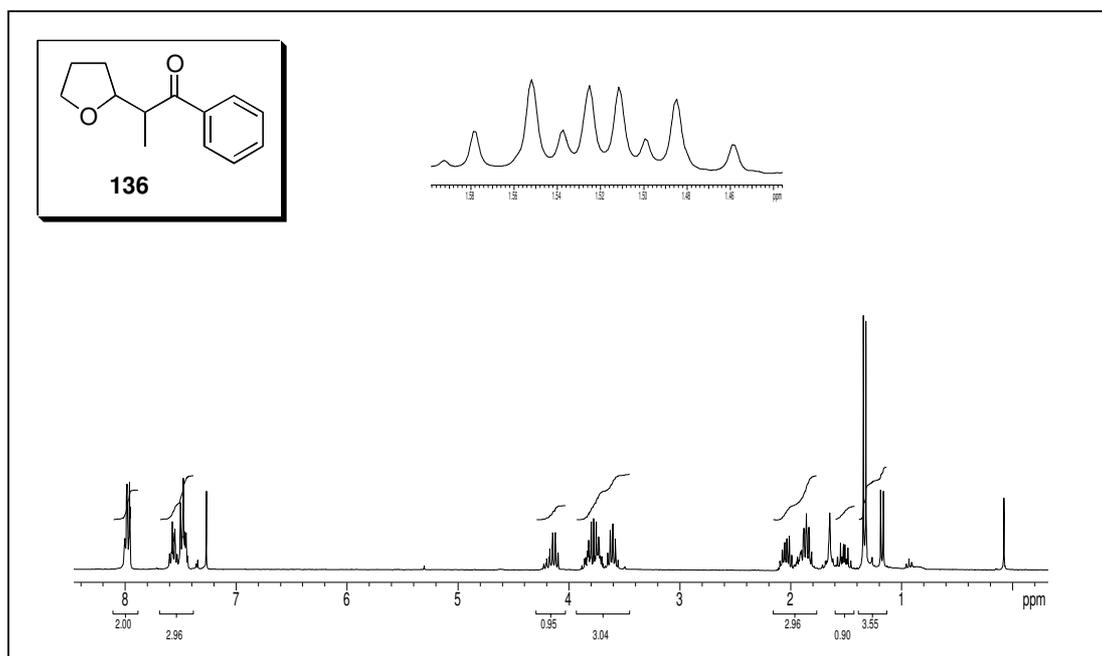
Espectro 80: RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) do 2-(tetraidrofuran-2-il)malonato de dietila (**138**).



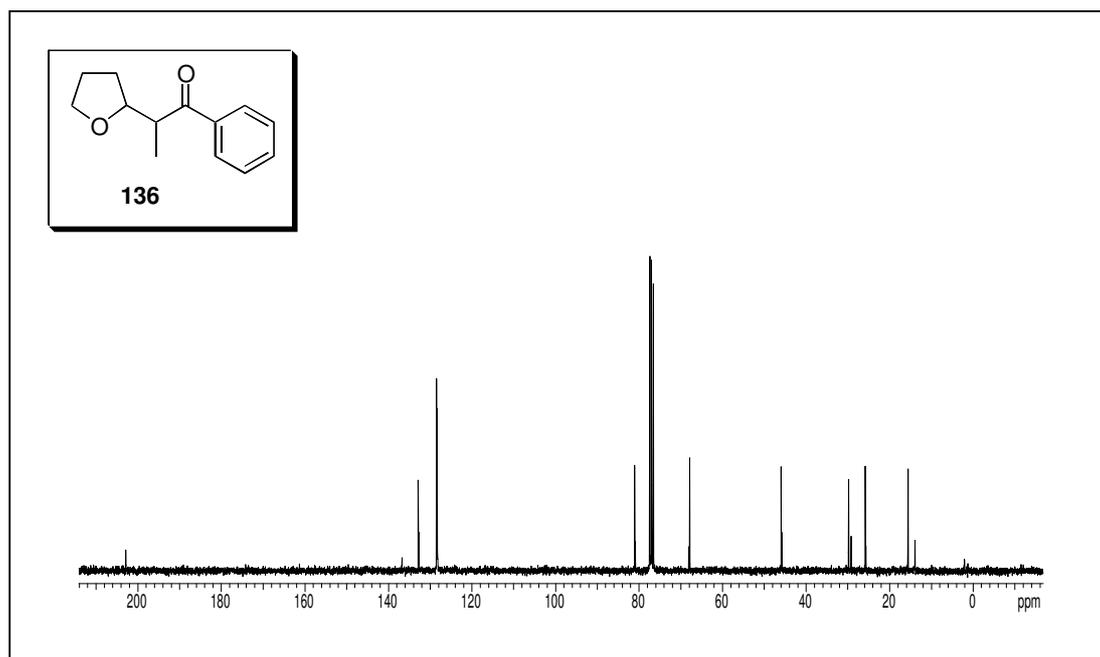
Espectro 81: RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do 2-(tetraidrofuran-2-il)malonato de dietila (**138**).



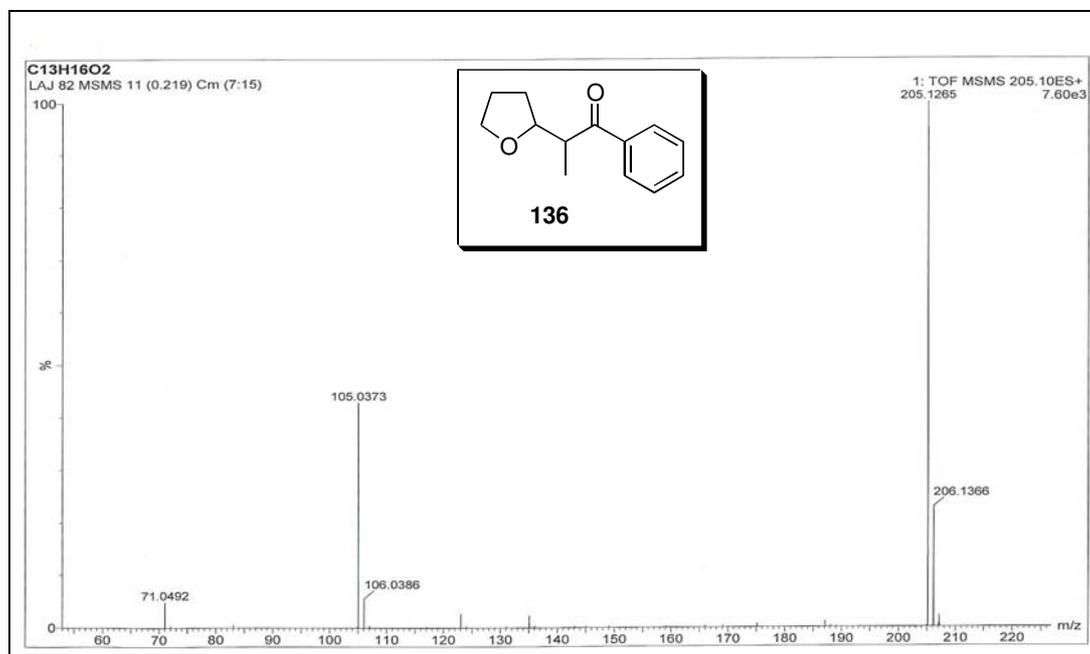
Espectro 82: IV da 1-fenil-2-(tetraidrofurano-2-il)propan-1-ona (**136**).



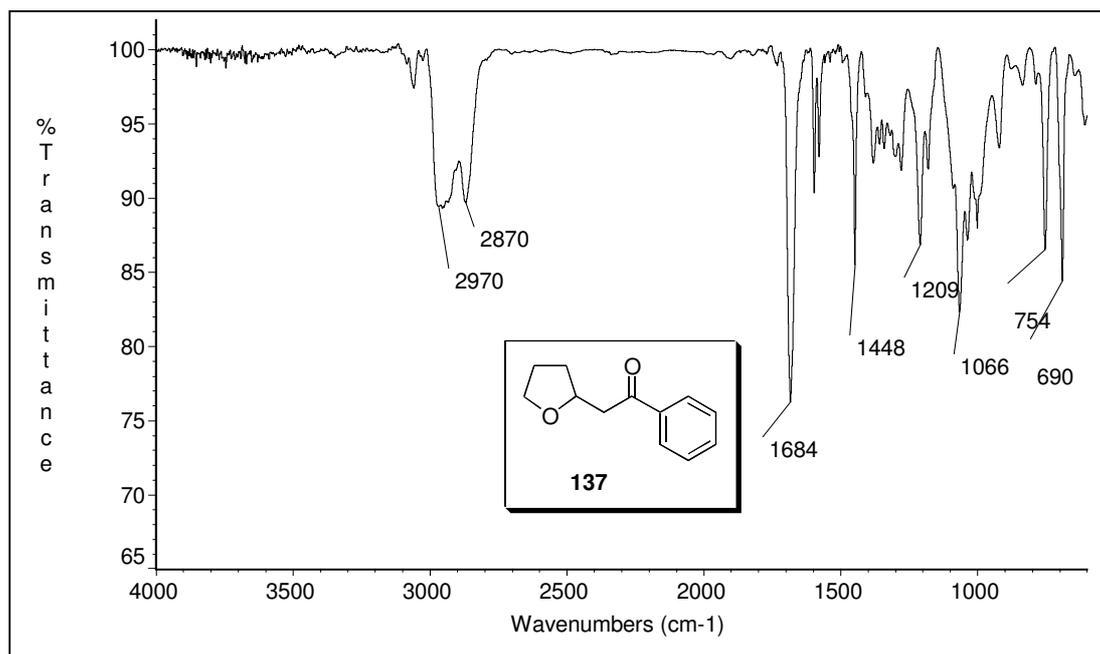
Espectro 83: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) da 1-fenil-2-(tetraidrofurano-2-il)propan-1-ona (**136**).



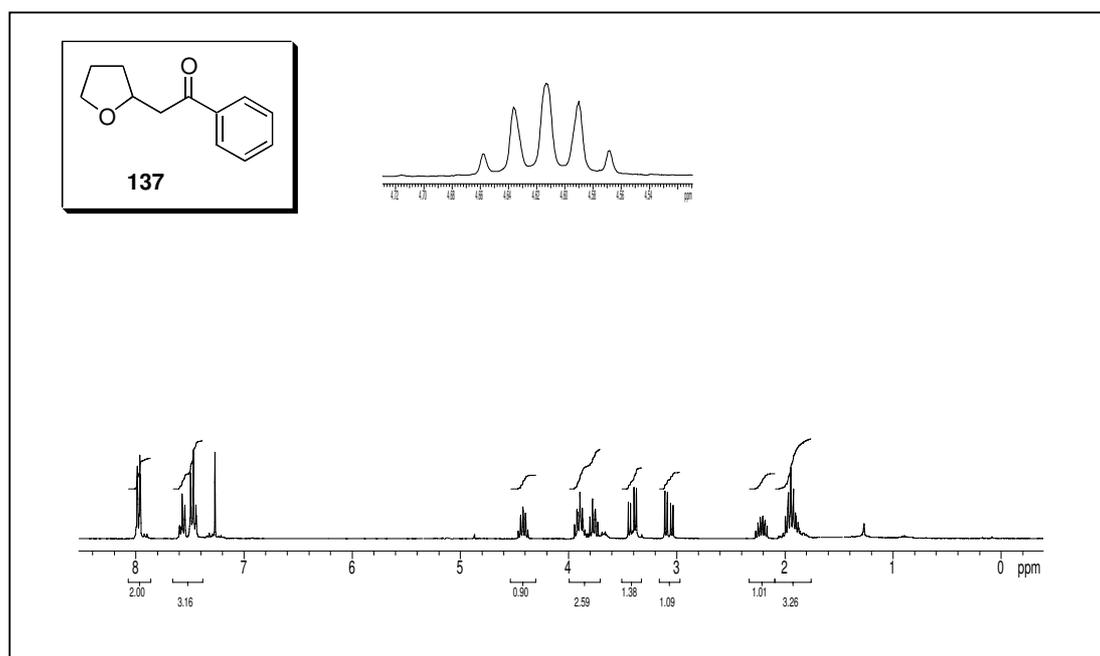
Espectro 84: RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) da 1-fenil-2-(tetraidrofurano-2-il)propan-1-ona (**136**).



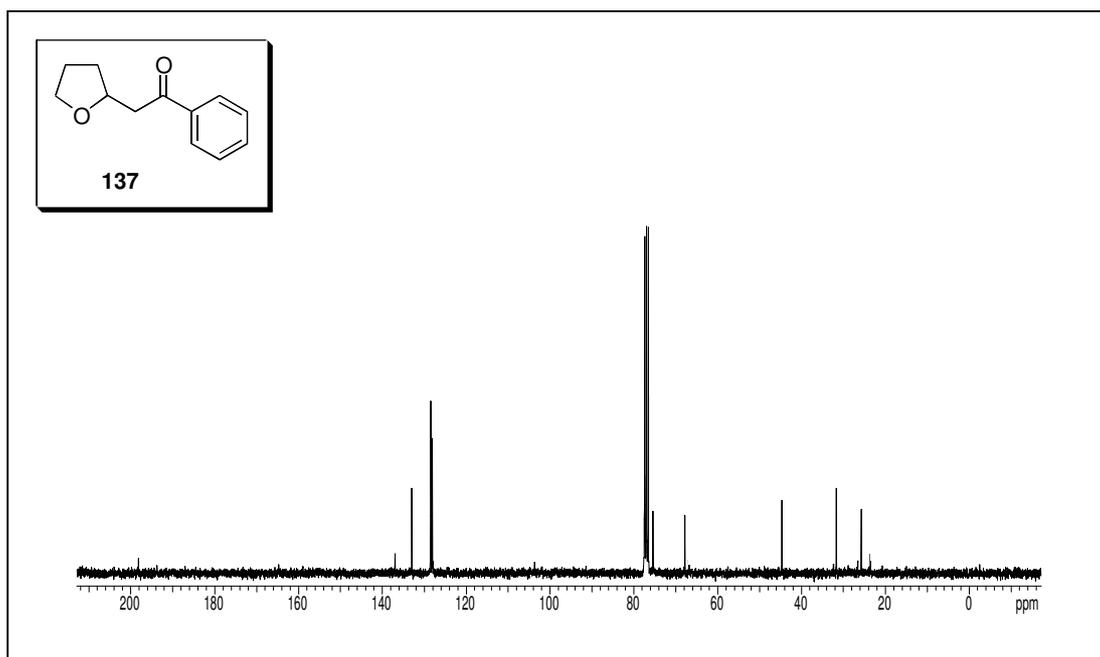
Espectro 85: EMAR da 1-fenil-2-(tetraidrofurano-2-il)propan-1-ona (**136**) (calc. (MH⁺) 205,1229; obtido 205,1265).



Espectro 86: IV da 1-fenil-2-(tetraidrofuran-2-il)etanona (**137**).



Espectro 87: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) da 1-fenil-2-(tetraidrofuran-2-il)etanona (**137**).



Espectro 88: RMN- ^{13}C da 1-fenil-2-(tetraidrofurano-2-il)etanona (**137**).