



Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica



Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos

***“A Reação de Baylis-Hillman em Síntese Orgânica:
Estudos visando o Aumento da Velocidade de Reação, à Síntese
de Heterociclos e a sua Aplicação na Preparação de Alcalóides”***

Demetrius Veronese

Orientador:

Prof. Dr Fernando Antonio Santos Coelho

- Campinas, Dezembro/2004 -

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

V599r Veronese, Demetrius.
A reação de *Baylis-Hillman* em síntese orgânica: estudos visando o aumento da velocidade de reação, à síntese de heterociclos e a sua aplicação na preparação de alcalóides / Demetrius Veronese. -- Campinas, SP: [s.n], 2004.

Orientador: Fernando Antonio Santos Coelho.

Tese – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. *Baylis-Hillman*. 2. Ultra-som. 3. Líquidos iônicos. 4. Isoquinolinonas. I. Coelho, Fernando Antonio Santos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Baylis-Hillman reaction in organic synthesis: studies towards enhanced reaction rate, heterocyclic synthesis and applications in alkaloids synthesis

Palavras-chaves em inglês: Baylis-Hillman, Ultrasound, Ionic liquids, Isoquinolinones

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Prof. Dr. Fernando Antonio Santos Coelho (orientador); Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos (NPPN-UFRJ); Prof. Dr. Sérgio Pinheiro (UFF); Profa. Dra. Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP); Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 15/12/2004

"O único lugar onde o **Sucesso**
vem antes do **Trabalho** é no dicionário"

(Carlito Maia)

"Espero que a gente possa viver
O bastante para eu poder retribuir
Um pouquinho de tudo aquilo
Que fizeram e fazem por mim."

Dedico esse trabalho especialmente
aos meus pais **Elio** e **Nice**
que são pessoas a quem sempre
vou procurar me espelhar.

"Independente de tudo aquilo o que
Conseguimos e onde vamos chegar,
É ter ao nosso lado pessoas
Que nos ame e que podemos amar."

À minha nova família Rosilene e Gabriella,
Pelo Amor, Paciência, Compreensão e Apoio.

Às minhas irmãs Églen e Alessandra,
Ao meu cunhado Milton e
Ao meu sobrinho Gustavo,
Que sempre torceram
Pelo meu sucesso.

Agradecimentos

- Ao Professor Fernando Coelho pela orientação e por ter me passado um pouco de sua experiência. Pela sua amizade, pelas injeções de ânimo e disposição de sempre poder ajudar.

- Ao meu sogro Dionízio e minha sogra Dirce por tudo que fizeram por mim durante esses anos do doutorado.

- A toda minha família de São Carlos e ao pessoal de Sumaré pelo apoio.

- A todo pessoal do laboratório: Ricardo *Aciole*, Elizandra *Souto* e Giovanni, Carlos Abella (pela colaboração nos cálculos e abstract), Gaspar, Giordano, Cristiano, Andrea *Beltrão*, Patrícia *Pillar*, Valéria *Monteiro*, Bruno *Quadros*, Gabriel, Geanne *DuBoc*, Marcelo, Bruno IC, Samanta e Alessandra pela amizade e convivência.

- Aos funcionários e técnicos do IQ: Rinaldo, Dona Gilda, as Sônias do RMN, ao Cidão e Zelinda do massas.

- Aos professores e a todo pessoal que de alguma maneira colaboraram para esse trabalho.

- À Vera Loca e à Maria Lúcia .

- Ao Milanta Plus[®], Pasa[®] e às Dipironas.

- Ao CNPq pelo apoio financeiro e a FAEPEX pelo auxílio-ponte.

“...Então novamente, beijos pra quem é de beijo e
abraços pra quem é de abraço.”

Curriculum Vitae

DEMETRIUS VERONESE

Rua Dom Barreto, 175

Bairro Centro – Sumaré /SP CEP: 13170-002

Tel.: (19) 3828 4883

e-mail : veronese@iqm.unicamp.br

Naturalidade: São Carlos -SP

FORMAÇÃO ACADÊMICA

12/2004 🖱️ Doutor em Química Orgânica-
Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP.

01/2000 🖱️ Mestre em Química Orgânica -
Universidade Federal de São Carlos- UFSCar.

01/1997 🖱️ Bacharel em Química -
Universidade Federal de São Carlos- UFSCar.

PUBLICAÇÕES EM REVISTAS INTERNACIONAIS

1. Coelho, F.; Veronese, D. Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C. "An Approach to Substituted Dihydroisoquinolin-1-(2H)-ones from Baylis-Hillman Adducts". *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 5731-5735.

2. Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. "Ultrasound in Baylis-Hillman Reactions with aliphatic and aromatic aldehydes: Scope e Limitations". *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437-7447.

PARTICIPAÇÕES EM CONGRESSOS

- 08/2003** 🖱️ Lopes, E. C. S.; Veronese, D.; Coelho, F. "Synthesis of Substituted Dihydroisoquinolin-1-(2*H*)-one: Studies towards the Total Synthesis of (+/-)-Plicamine from Baylis-Hillman Adduct".
10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis- BMOS. São Pedro, SP.
- 05/2003** 🖱️ Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Coelho, F. "Nova Abordagem na Síntese de Isoquinolinonas 3,4-substituídas a partir de Adutos de Baylis-Hillman."
26^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
Poços de Caldas- MG
- 05/1999** 🖱️ Veronese, D.; Yonashiro, M. "Citronelol: Funcionalização e Aplicação em Síntese de Análogo do Feromônio Sexual da *Aonidiella citrina*."
22^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
Poços de Caldas, MG.
- 05/1998** 🖱️ Gomes, R. F.; Veronese, D.; Yonashiro, M.; "Síntese do (S)-(-)- Acetato de 3-(2,6-Dimetil-1,5-Heptadieno): Epímero do feromônio sexual do *Pseudococcus comstocki*."
21^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.
Poços de Caldas, MG.
- 06/1995** 🖱️ Veronese, D.; Yonashiro, M. "α-Pineno: Preparação de 5-Isopropil-2-Metilfenol (Carvacrol)."
18^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Caxambu, MG.

PARTICIPAÇÃO EM PROGRAMAS ESPECIAIS

1994-1997 🖱 Programa Especial de Treinamento – PET/CAPES- UFSCar.

CURSOS DE APRIMORAMENTO

05/2000 🖱 "Leader Training - *World & Action* - Consultoria, Assessoria e Treinamento."
Bragança Paulista, SP.

01/2000 🖱 "Farmacologia."- UFSCar- São Carlos, SP.

04/1995 🖱 Curso de Atualização Científica: "Tópicos de Cromatografia."
UFSCar- São Carlos, SP.

04/1995 🖱 Curso de Atualização Científica: "Química Médica: Relação Estrutura-Atividade."- UFSCar- São Carlos, SP.

06/1994 🖱 "Noções Básicas em Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC)."
UFSCar- São Carlos, SP.

EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL

2000-2004 🖱 Laboratório de Síntese de Produtos Naturais e Fármacos- UNICAMP.
Síntese de Isoquinolinonas como potenciais agentes anti-inflamatórios.
Estudos visando a síntese do ácido 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-carboxílico e análogos como agentes inibidores de HIV-protease.
Utilização de Líquidos Iônicos e Ultra-som na Reação de Baylis-Hillman.

1997-1999 ➡ Laboratório de Síntese Orgânica e CLAE - UFSCar.

Desenvolvimento da funcionalização do citrionelol e síntese de intermediários orgânicos, visando a síntese do feromônio sexual da Cochonilha Amarela (praga de plantas cítricas e ornamentais).

1994-1997 ➡ Laboratório de Síntese de Produtos Naturais - UFSCar.

Desenvolvimento da síntese do Carvacrol (fungicida).

**“A Reação de Baylis-Hillman em Síntese Orgânica:
Estudos visando o Aumento da Velocidade de Reação, à Síntese de Heterociclos e
a sua Aplicação na preparação de Alcalóides .”**

Resumo

Nesse trabalho, foi realizado um estudo visando avaliar de maneira sistemática o efeito da utilização do ultra-som na reação de Baylis-Hillman.

As reações realizadas na presença de ultra-som foram comparadas com àquelas efetuadas sob agitação magnética. Vários aldeídos aromáticos, heteroaromáticos e alifáticos foram utilizados nesse estudo.

Avaliou-se também, a utilização em conjunto de ultra-som e do líquido iônico hexafluorofosfato de imidazólio ([bmim][PF₆]) em reações de Baylis-Hillman. O líquido iônico foi utilizado em quantidade catalítica e também como solvente da reação.

Afim de demonstrar a versatilidade dos adutos de Baylis-Hillman, alguns deles foram utilizados na síntese de isoquinolinonas 3,4-substituídas, que são compostos que apresentam atividades farmacológicas, podendo atuar como agentes anti-inflamatórios, anti-alérgicos, anti-depressivos, anestésicos etc.

Preparou-se um derivado isoquinolinônico acetilado que foi submetido a testes biológicos, visando avaliar uma possível atividade anti-inflamatória.

As isoquinolinonas preparadas, foram também utilizadas em um estudo visando a síntese do ácido 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic) e de intermediários para a preparação de alcalóides isolados de plantas da família *Amarylidaceae*.

O Tic é um aminoácido não-proteinogênico cíclico, de conformação rígida, derivado da fenilalanina. Esse ácido vem sendo bastante utilizado no desenho de substâncias biologicamente ativas, como substâncias inibidoras da HIV-protease.

Alguns alcalóides da família *Amarylidaceae* vêm sendo utilizados como agentes antitumorais.

**“Baylis-Hillman Reaction in Organic Synthesis:
Studies towards Enhanced Reaction Rate, Heterocyclic Synthesis and applications
in Alkaloids Synthesis.”**

Abstract

In this work, the behavior of several aliphatic, aromatic and heteroaromatic aldehydes in Baylis-Hillman reaction were evaluated using ultrasound, and compared towards the same reactions conditions but using magnetic stirring instead.

The use of ultrasound together with ionic liquid imidazolium hexafluorophosphate ([bmim][PF₆]) was also evaluated. Ionic liquid was used in catalytic amount as well as reaction solvent.

With the objective of demonstrating the versatility of Baylis-Hillman adducts, some of them were utilized in the synthesis of 3,4-substituted isoquinolinones which are compounds that are pharmacologically relevant and act as anti-inflammatory, anti-allergic, anti-depressive, analgesics, etc.

An acetylated isoquinolinonic derivative was synthesized and submitted to biological evaluation as a candidate to be an anti-inflammatory agent.

Broadening the scope of this synthetic methodology, the isoquinolinones synthesized were used in a study towards the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-3-carboxylic acid (Tic) and intermediaries for the preparation of alkaloids isolated from plants of the *Amaryllidaceae* family.

Tic is a conformationally restricted non-proteinogenic aminoacid derivated from phenylalanine. This acid is currently been used frequently in the design of biological active compounds like inhibitors of HIV-protease.

Some alkaloids of the *Amaryllidaceae* family are been used as antitumoral agents.

Sumário

Índice de Tabelas	xxv
Índice de Esquemas	xxvii
Índice de Figuras	xxix
Lista de Abreviaturas	xxxi

Capítulo 1- O Efeito do Ultra-som e Líquido Iônico na Velocidade das Reações

1.1. Introdução	3
1.1.1. Formação de ligação Carbono-Carbono	3
1.1.2. A Reação de Baylis-Hillman	3
1.1.2.1. Mecanismo da Reação de Baylis-Hillman	5
1.1.2.2. Reação de Baylis-Hillman à baixa temperatura	8
1.1.2.3. Uso de DBU	9
1.1.3. Uso de Ultra-som em Reações Orgânicas	11
1.1.3.1. Definição de Ultra-som	11
1.1.3.2. Breve Histórico do Ultra-som	12
1.1.3.3. Cavitação Acústica- A origem dos efeitos induzidos pelo Ultra-som em meio líquido	13
1.1.3.4. O “Hot-Spot” sonoquímico	15
1.1.3.5. Tipos de Sistemas de geração de Cavitação	16
1.1.3.5.1. Reações em fases líquidas homogêneas	16
1.1.3.5.2. Reações em fases heterogêneas sólido/líquido	18
1.1.3.5.3. Reações em fase heterogênea líquido/líquido	19
1.1.3.6. Geração de Ultra-som	21
1.1.3.7. Uso de Ultra-som na Reação de Baylis-Hillman	21
1.1.4. Os Líquidos Iônicos	22
1.1.4.1. Preparação de Líquidos Iônicos	24
1.1.4.2. Líquidos iônicos e a reação de Baylis-Hillman	26
1.2. Objetivos	30
1.3. Estratégia Sintética	31

1.3.1. Escolha do Catalisador	31
1.3.2. Proporção dos Reagentes	32
1.4. Resultados e Discussão	33
1.4.1. Uso de Ultra-som em reações de Baylis-Hillman	33
1.4.1.1. Reações com aldeídos aromáticos e alifáticos	33
1.4.1.2. Reações com aldeídos heteroaromáticos	36
1.4.1.3. Reações com outros derivados acrílicos	38
1.4.2. Avaliação da Associação Ultra-som e Líquido Iônico	40
1.4.2.1. Uso de Líquido iônico em quantidade catalítica	41
1.4.2.2. Uso de Líquido iônico como solvente	45
1.4.3. Alguns aspectos de RMN ^1H característicos dos adutos de Baylis-Hillman	47

Capítulo 2- Preparação de Isoquinolinonas 3,4-Substituídas a partir de Adutos de Baylis-Hillman

2.1. Introdução	53
2.1.1. Métodos de Preparação de Isoquinolinonas	55
2.1.1.1. Isoquinolinonas a partir da oxidação de isoquinolinas	55
2.1.1.2. Isoquinolinonas a partir da reação de anidrido homoftálico e iminas	56
2.1.1.3. Isoquinolinonas preparadas através da Reação de Heck	58
2.1.1.4. Isoquinolinonas via Rearranjo de Curtius	61
2.1.1.5. Preparação de Isoquinolinonas via reação de litiação lateral	63
2.2. Objetivos	67
2.3. Estratégias Sintéticas	68
2.3.1. Alternativa 1: Preparação de Isoquinolinonas 3,4-Substituídas via Reação de Bischler-Napieralski	68
2.3.1.1. Resultados e Discussão da Alternativa 1	70
2.3.2. Alternativa 2: Preparação de Isoquinolinonas 3,4-Substituídas via ciclização Intramolecular de Intermediário bromado	71

2.3.2.1. Resultados e Discussão da Alternativa 2	74
2.3.2.1.1. Reação de Hidroboração dos éteres de silício bis-álílicos. Estudo da Diastereosseletividade	82
2.3.2.1.2. Determinação da Estereoquímica Relativa dos Produtos da Hidroboração	85
2.3.2.1.2.1. Determinação da estereoquímica relativa através de RMN ^1H	86
2.3.2.1.2.2. Determinação da estereoquímica relativa através de experimentos de nOe	89
2.3.2.1.3. Racionalização da Diastereosseletividade	90
2.3.2.1.4. Outros estudos de diastereosseletividade na etapa da hidroboração	94
2.3.2.1.5. Rearranjo de Curtius e preparação do anel B heterocíclico	96
2.3.2.1.6. Tentativa de preparação de Isoquinolinona com substituinte <i>p</i> -Nitrobenzil	109
2.3.2.1.7. Preparação de Isoquinolinona para Testes Biológicos	112
2.3.2.1.7.1. Resultados dos testes anti-inflamatórios realizados	113

Capítulo 3- Estudos visando a preparação do Esqueleto Fenantridônico de Alcalóides de plantas da família *Amaryllidaceae* e do Ácido 1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic) e Análogo.

3.1. Introdução	117
3.1.1. Alcalóides <i>Amaryllidaceae</i>	117
3.1.2. O Ácido 1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic)	119
3.2. Objetivos	124
3.3. Estudos visando a preparação do esqueleto fenantridônico	125
3.3.1. Estratégia Sintética	125
3.3.2. Resultados e Discussão- Preparação do Esqueleto Fenantridônico	128
3.3.2.1. Tentativas de preparação do composto carbonilado 151	128
3.4. Estudos visando a preparação do Tic	132
3.4.1. Estratégia Sintética	132
3.4.2. Resultados e Discussão- Preparação do Tic	133

Capítulo 4- Conclusões e Perspectivas

4. Conclusões e Perspectivas	141
------------------------------	-----

Capítulo 5- Parte Experimental

5. Parte Experimental	145
5.1. Considerações Gerais	145
5.2. Índice de Compostos Sintetizados	146
5.3. Procedimento Experimental	154

Anexo

- Trabalhos Publicados	357
------------------------	-----

Índice de Tabelas

TABELA 1. Reação de Baylis-Hillman à baixa temperatura	8
TABELA 2. Comparação de vários catalisadores na reação de Baylis-Hillman	10
TABELA 3. Comparação entre aquecimento e ultra-som na velocidade da reação	22
TABELA 4. Pontos de Fusão de sais imidazólicos	25
TABELA 5. Comparação do uso de líquidos iônicos	27
TABELA 6. Uso de líquidos iônicos em quantidade catalítica	27
TABELA 7. Comparação entre os líquidos iônicos	29
TABELA 8. Comparação do uso de DABCO e tri- <i>n</i> -butilfosfina (<i>n</i> -Bu ₃ P)	32
TABELA 9. Comparação de reações de Baylis-Hillman com ultra-som e agitação magnética	34
TABELA 10. Uso de ultra-som com aldeídos heteroaromáticos	37
TABELA 11. Uso de ultra-som em reações de aldeídos com acrilonitrila e metilvinilcetona	39
TABELA 12. Uso de ultra-som e ultra-som com líquido iônico	41
TABELA 13. Comparação do uso de agitação magnética/líquido iônico com ultra-som/líquido iônico	44
TABELA 14. Comparação do uso de ultra-som e agitação magnética usando líquido iônico como solvente	45
TABELA 15. Otimizações na reação de Baylis-Hillman para o aduto 17	75
TABELA 16. Produtos sililados obtidos e seus respectivos rendimentos	79
TABELA 17. Produtos obtidos na hidroboração e seus respectivos rendimentos	83
TABELA 18. Diastereosseletividade obtida na hidroboração com 9-BBN	83
TABELA 19. Aldeídos e ácidos obtidos e seus respectivos rendimentos	97
TABELA 20. Rendimentos obtidos na preparação das isoquinolinonas	104
TABELA 21. Dados espectrais das isoquinolinonas 123 e 124	106
TABELA 22. Tentativas de hidrogenólise da isoquinolinona 121	135
TABELA 23. Tentativas de hidrogenação da isoquinolinona 165	137

Índice de Equemas

ESQUEMA 1. A Reação de Baylis-Hillman	4
ESQUEMA 2. Mecanismo da reação de Baylis-Hillman	6
ESQUEMA 3. Etapa determinante da velocidade na reação de Baylis-Hillman	7
ESQUEMA 4. Intermediários “zwitteriônicos” a e b	9
ESQUEMA 5. Uso de ultra-som na reação de Ullmann	19
ESQUEMA 6. Hidrólise de ésteres benzoatos	20
ESQUEMA 7. Preparação de líquidos iônicos	26
ESQUEMA 8. Formação do sub-produto 12 com o uso de líquido iônico	28
ESQUEMA 9. Formação do sub-produto da reação de Baylis-Hillman	36
ESQUEMA 10. Formação do éter 32a	43
ESQUEMA 11. Preparação de isoquinolinonas a partir de isoquinolinas	55
ESQUEMA 12. Mecanismo proposto para a oxidação	56
ESQUEMA 13. Isoquinolinonas a partir do anidrido homoftálico	57
ESQUEMA 14. Mecanismo de formação de isoquinolinona a partir do anidrido homoftálico	58
ESQUEMA 15. Preparação de isoquinolinonas via reações de Heck	59
ESQUEMA 16. Preparação do composto 49	59
ESQUEMA 17. Mecanismo proposto para formação de 51-anti	60
ESQUEMA 18. Isoquinolinonas a partir do rearranjo de Curtius	62
ESQUEMA 19. Preparação de ácidos cinâmicos	62
ESQUEMA 20. Preparação de isoquinolinonas a partir de <i>N</i> -óxidos	63
ESQUEMA 21. Isoquinolinonas a partir de reação de litiação lateral	64
ESQUEMA 22. Ciclização mediada por (-)-esparteína	65
ESQUEMA 23. Retrossíntese para a preparação da isoquinolinona 124	68
ESQUEMA 24. Síntese da (+)-Pancratistatina via reação de Bischler-Napieralski	69
ESQUEMA 25. Formação da oxazolidinona 78	70
ESQUEMA 26. Formação de intermediário isoquinolínico aromatizado	71
ESQUEMA 27. Síntese da (+)-Pancratistatina a partir de intermediário bromado	72
ESQUEMA 28. Retrossíntese alternativa para preparação da isoquinolinona 124	73
ESQUEMA 29. Formação de regioisômeros na reação de Bischler-Napieralski	74
ESQUEMA 30. Preparação do 6-bromopiperonal	75
ESQUEMA 31. Produtos obtidos na reação de Baylis-Hillman com 6-bromopiperonal	78
ESQUEMA 32. Preparação dos éteres sililados	79
ESQUEMA 33. Hidrogenação de adutos de Baylis-Hillman	81
ESQUEMA 34. Reação de hidroboração com 9-BBN	82
ESQUEMA 35. Preparação dos acetais 105a e 105b	85

ESQUEMA 36. Relação entre os acetais e os correspondentes álcoois alifáticos	90
ESQUEMA 37. Modelo de estado de transição que leva à formação do diastereoisômero <i>anti</i> minoritário	91
ESQUEMA 38. Modelo de estado de transição que leva à formação do diastereoisômero <i>syn</i> majoritário	93
ESQUEMA 39. Preparação do acetal 107	94
ESQUEMA 40. Preparação dos ácidos 112 a 115	97
ESQUEMA 41. Mecanismo de oxidação com TPAP/NMO	98
ESQUEMA 42. Formação do acil nitreno	100
ESQUEMA 43. Formação do ácido hidroxâmico	101
ESQUEMA 44. O rearranjo de Curtius	101
ESQUEMA 45. Rearranjo de Curtius com DPPA	102
ESQUEMA 46. Formação da carbamoil azida	102
ESQUEMA 47. Preparação das isoquinolinonas 123 e 124	103
ESQUEMA 48. Preparação de isoquinolinona <i>p</i> -nitro substituída	109
ESQUEMA 49. Tentativa de preparação do aldeído bromado 129	110
ESQUEMA 50. Possível caminho para formação do aldeído 130	111
ESQUEMA 51. Utilização de derivado clorado	111
ESQUEMA 52. Ciclização intramolecular utilizando derivado clorado	112
ESQUEMA 53. Preparação da isoquinolinona acetilada	112
ESQUEMA 54. Preparação do Tic através da reação de Pictet-Spengler	123
ESQUEMA 55. Formação do esqueleto fenantridônico	125
ESQUEMA 56. Sequência para a preparação do esqueleto fenantridônico	126
ESQUEMA 57. Ciclização através da reação de Wittig dupla	127
ESQUEMA 58. Preparação de análogo da Licoricidina	127
ESQUEMA 59. Preparação de composto dicarbonilado usando IBX	129
ESQUEMA 60. Equilíbrio dos possíveis produtos formados na oxidação com IBX	131
ESQUEMA 61. Estratégia para a preparação do Tic	132
ESQUEMA 62. Tentativa de redução da isoquinolinona 121	133
ESQUEMA 63. Redução de isoquinolinona com BH ₃ :THF	134
ESQUEMA 64. Tentativa de redução da isoquinolinona 121 com BH ₃ :THF	134
ESQUEMA 65. Preparação da isoquinolinona 165	136

Índice de Figuras

FIGURA 1. Aminas utilizadas na reação de Baylis-Hillman	5
FIGURA 2. Estabilização do enolato por ressonância no DBU	10
FIGURA 3. Variações de frequências do som	11
FIGURA 4. Fenômeno da cavitação transiente	14
FIGURA 5. Representação esquemática de uma bolha num sistema homogêneo	17
FIGURA 6. Colapso da bolha próxima à superfície sólida	18
FIGURA 7. Efeitos da cavitação em um sistema heterogêneo líquido/líquido	20
FIGURA 8. Estrutura do “red oil”	23
FIGURA 9. Cátions mais utilizados em líquidos iônicos	25
FIGURA 10. Estrutura de um líquido iônico	26
FIGURA 11. Estrutura do líquido iônico modificado	29
FIGURA 12. Gráfico da concentração de DABCO versus Rendimento de alguns aldeídos	33
FIGURA 13. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do possível dímero do aduto 32	42
FIGURA 14. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do aduto 16	48
FIGURA 15. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do aduto 22	49
FIGURA 16. Estrutura básica de uma isoquinolinona	53
FIGURA 17. Isoquinolinonas inibidoras da PARP-1	54
FIGURA 18. Exemplo de uma indenoisoquinolina	54
FIGURA 19. Modelos de estados de transição propostos	66
FIGURA 20. Espectro de RMN ^1H (300 MHz), em CDCl_3 , do sub-produto 87	76
FIGURA 21. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz), em CDCl_3 , do sub-produto 87	77
FIGURA 22. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz em CDCl_3 do composto 95	80
FIGURA 23. Estruturas das boranas utilizadas	82
FIGURA 24. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 , do bruto de reação de hidroboração do composto 102	84
FIGURA 25. Valores de constantes de acoplamento para o cicloexano	87
FIGURA 26. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do acetal majoritário	87
FIGURA 27. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do acetal minoritário	88
FIGURA 28. Experimentos de nOe	89
FIGURA 29. Modelo de estado de transição proposto para hidroboração	91
FIGURA 30. Interações primária e secundária na hidroboração	92
FIGURA 31. Estrutura tridimensional mais estável do composto 99	93
FIGURA 32. Conformação tridimensional de menor energia do acetal 107	95
FIGURA 33. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) da isoquinolinona 124	107
FIGURA 34. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) da isoquinolinona 124	108

FIGURA 35. Estrutura da licorina	117
FIGURA 36. Alcalóides <i>Amaryllidaceae</i> com atividade antitumoral	118
FIGURA 37. Estruturas de aminoácidos análogos	119
FIGURA 38. Definição dos ângulos diedros ϕ , ψ , ω , χ de um peptídeo	121
FIGURA 39. Possível inibidor da HIV-protease	122
FIGURA 40. Aminoácidos de conformação rígida	123
FIGURA 41. Estrutura do IBX	129
FIGURA 42. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em acetona- d_6 , do produto da reação com IBX	130
FIGURA 43 a 181. Espectros dos compostos sintetizados (ver índice dos compostos sintetizados)	146

Lista de Abreviaturas

Ac	acetil
AcOH	ácido acético
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
bmim	<i>n</i> -butilmetilimidazólio
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonil
CG	cromatografia gasosa
CSA	ácido canforsulfônico
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DIBAL-H	hidreto de diisobutilalumínio
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMP	2,2-dimetoxipropano
DPPA	fosforoazidato de difenila
IBX	ácido <i>orto</i> -iodoxibenzóico
IV	infravermelho
LDA	diisopropilamido de lítio
<i>m</i>-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NMO	<i>N</i> -óxido de 4-metilmorfolina
nOe	efeito nuclear Overhauser
PDC	dicromato de piridínio
Piv	pivaloil
PMB	<i>para</i> -metoxibenzil
<i>p</i>-TsOH	ácido <i>para</i> -toluenossulfônico
SNC	sistema nervoso central
TBAF	fluoreto de tetra- <i>n</i> -butilamônio
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
Tf	trifilil (trifluorometanossulfonil)
Tic	ácido 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-carboxílico
TIPS	triisopropilsilil
TLC	cromatografia em camada delgada
TMS	trimetilsilil
TPAB	brometo de tetrapropilamônio
TPAP	perrutenato de tetrapropilamônio
Ts	tosil (<i>para</i> -toluenometanossulfonato)

- Capítulo 1-

Efeito do Ultra-som e Líquido iônico na Velocidade das Reações

A REAÇÃO DE BAYLIS-HILLMAN EM SÍNTESE ORGÂNICA

Capítulo 1- Efeito do Ultra-som e Líquido Iônico na Velocidade das Reações

1.1. Introdução

1.1.1. Formação de ligação Carbono-Carbono

As reações que levam a formação de uma ligação C-C estão dentre as reações mais importantes em química orgânica. Dentre elas, podemos destacar as condensações aldólicas, as reações de cicloadição, as reações catalisadas por metais de transição e as reações com organometálicos.¹ O desenvolvimento de métodos eficientes e seletivos para a construção de ligações C-C continua sendo um desafio para os químicos orgânicos sintéticos.

Dentro desse contexto, a reação de Baylis-Hillman vem sendo tratada como uma reação emergente e atraente para a formação de uma nova ligação C-C.

1.1.2. A Reação de Baylis-Hillman

A reação de Baylis-Hillman pode ser geralmente definida como a reação entre um eletrófilo (I), normalmente aldeído ou cetona, e um alceno ativado (II) como nucleófilo. Esses nucleófilos normalmente são derivados acrílicos com grupos substituintes retiradores de elétrons, como CO₂R, CN, COR, SO₂Ph, CHO.

Esse tipo de reação foi realizada pela primeira vez em 1968 por Morita e colaboradores,² na qual, fosfinas terciárias foram utilizadas como catalisadores.

Em 1972, Baylis e Hillman,³ realizaram essa mesma reação, agora sob catálise de aminas terciárias cíclicas. As aminas têm a vantagem de serem menos tóxicas, além da maior facilidade de remoção quando comparadas às fosfinas.

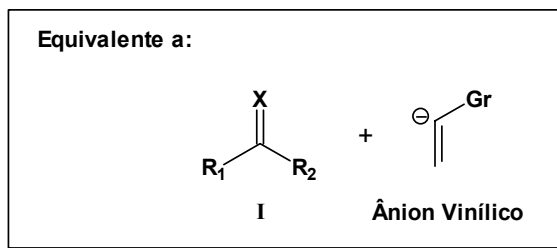
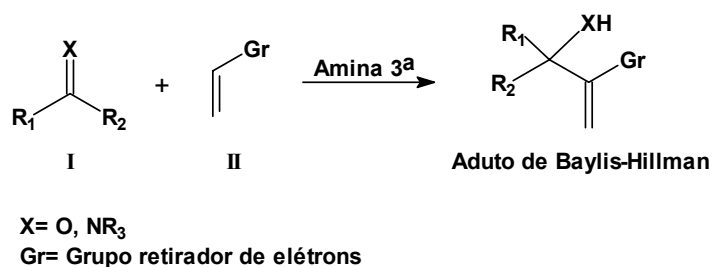
¹ Para saber mais sobre métodos para a construção de ligação carbono-carbono e reações relacionadas ver:

(a) Trost, B. M.; Flemming, I. *COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*; Pergamon Press, **1991**, Vol. 1 a Vol. 5. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066. (c) Frühauf, H. -W. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 523-596.

² Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41*, 2815.

Embora atualmente essa reação seja conhecida simplesmente como reação de Baylis-Hillman, no início, e até hoje por alguns autores, ela é tratada como a reação de Morita-Baylis-Hillman.⁴

A reação de Baylis-Hillman leva à formação de uma nova ligação C-C entre a posição α do alceno ativado com o carbono sp^2 deficiente de elétrons do composto carbonílico, permitindo, dessa forma, a obtenção de moléculas polifuncionalizadas, com elevado potencial sintético.⁵ Quimicamente, ela equivale à adição de um ânion vinílico sobre uma carbonila ou imina. (ESQUEMA 1)



ESQUEMA 1. A Reação de Baylis-Hillman.

Além do potencial sintético, a reação de Baylis-Hillman é um processo de elevada economia de átomos, pois todos os átomos de carbono presentes no alceno ativado e no eletrófilo são incorporados na estrutura do produto final. Caso ocorra conversão total do reagente limitante, ela se torna uma reação sem resíduos, podendo assim ser

³ Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. German Patent 2155113, 1972; *Chem Abstr.* **1972**, 77, 34174q.

⁴ Du, Y. S.; Han, X. L.; Lu, X. Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4967-4971.

⁵ (a) Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6901-6908.

(b) Masunare, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2127-2136. (c) Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3049-3052.

considerada como uma transformação característica da química sustentada ou limpa (“green chemistry”).⁶

Nas últimas décadas, a reação de Baylis-Hillman⁷ vem se expandindo consideravelmente em relação aos seus 3 reagentes essenciais. Embora Baylis e Hillman tenham utilizado originalmente DABCO, outras aminas⁸ como quinuclidina, 3-hidroxiquinuclidina (3-HQD), 3-quinuclidona, indolizina, hexametilenotetramina (HMTA),⁹ 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) têm sido utilizadas como catalisadores dessa reação.

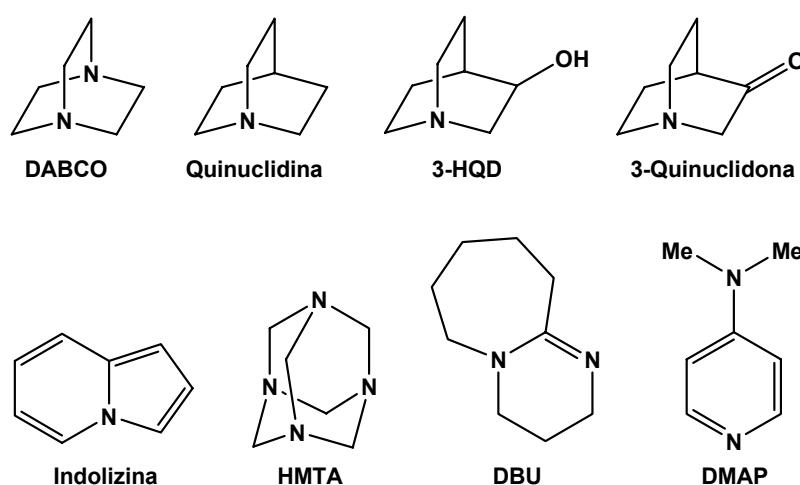


FIGURA 1. Aminas utilizadas na reação de Baylis-Hillman.

1.1.2.1. Mecanismo da Reação de Baylis-Hillman

O mecanismo¹⁰ geralmente aceito para a reação de Baylis-Hillman envolve um ciclo catalítico em que, numa primeira etapa, ocorre uma adição nucleofílica tipo Michael da amina terciária (R_3N) sobre alceno ativado, produzindo um enolato “zwitteriônico” **A**.

⁶ Basavaiah, D.; Backthadoss, M.; Reddy, G. J. *Synthesis* **2001**, 6, 919-923.

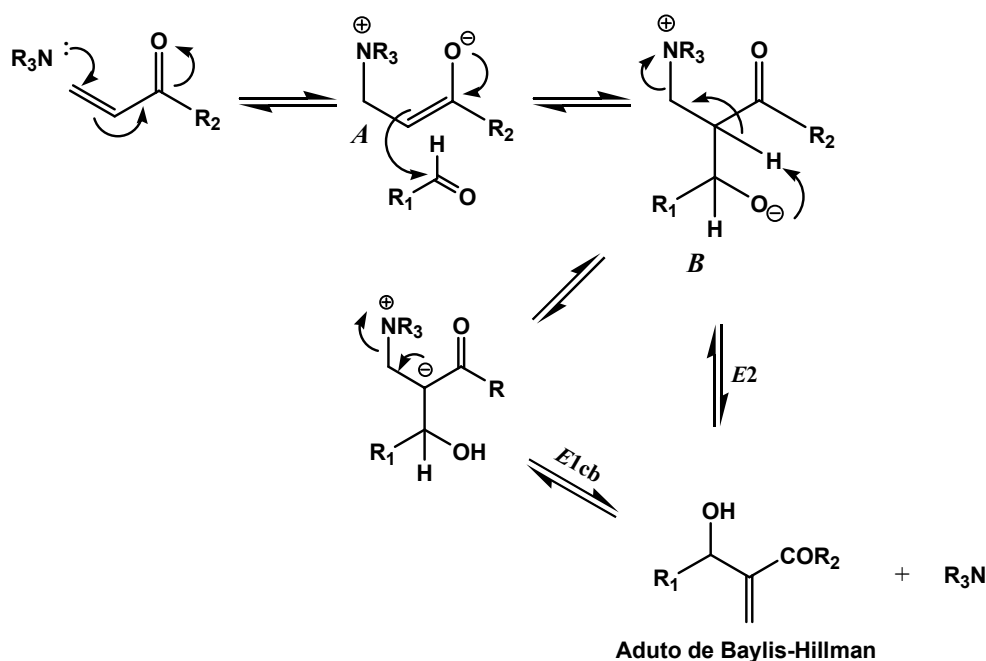
⁷ Para revisões da reação de Baylis-Hillman ver: (a) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-891. (b) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quim. Nova* **2001**, 23, 98-101. (c) Ciganek, E. *Org. React.* **1997**, 51, 201-350 e referências citadas. (d) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001-8062.

⁸ Para uma revisão sobre uso de aminas terciárias como catalisadores de reações de sistemas vinílicos e aldeídos ver: Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4653-4670.

⁹ de Souza, R. O. M. A.; Meireles, B. A.; Aguiar, L. C. S.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Synthesis* **2004**, 1595-1600.

¹⁰ (a) Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, W. P.; Coelho, F.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4330-4333. (b) Referência 7c.

Esse faz um ataque nucleofílico sobre o eletrófilo (normalmente um aldeído) gerando um novo “zwitterion” **B**. Subsequente migração do próton e liberação da amina terciária através de dois mecanismos possíveis, tipo *E2* ou *E1cb*, leva à formação de uma molécula polifuncionalizada. (ESQUEMA 2)



ESQUEMA 2. Mecanismo da reação de Baylis-Hillman.

Scheeren e colaboradores mostraram, em estudos de efeitos de solvente e pressão na reação de Baylis-Hillman entre benzaldeído e crotononitrila, evidências de que tanto o mecanismo *E2* quanto *E1cb* podem estar atuando.¹¹

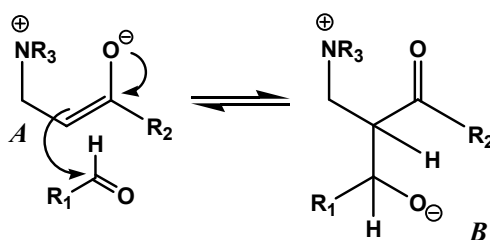
Reações de eliminação induzida por bases serão mais frequentemente realizadas pelo mecanismo *E1cb* ao invés do mecanismo *E2* quando, - o intermediário carbânion é razoavelmente estável em relação aos produtos e reagentes; - o produto insaturado formado em *E2* é comparavelmente instável em relação aos reagentes; - o grupo abandonador não é perdido facilmente com seus elétrons ligantes.

¹¹ van Rozendaal, E. L. M.; Voss, B. M. W.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6931-6936.

No caso das reações de Baylis-Hillman, a carga negativa gerada no mecanismo *E1cb* pode ser estabilizada pela conjugação com a carbonila adjacente.

Normalmente a reação de Baylis-Hillman é uma reação lenta, podendo variar de alguns dias a algumas semanas para se completar. Essa velocidade está em dependência direta com a reatividade do alceno ativado e do eletrófilo.

Estudos cinéticos de mecanismo de reação¹² mostraram que a etapa determinante da velocidade na reação de Baylis-Hillman corresponde ao ataque nucleofílico do enolato **A** ao composto carbonílico (no caso, um aldeído). (ESQUEMA 3)



ESQUEMA 3. Etapa determinante da velocidade na reação de Baylis-Hillman.

Aldeídos são os eletrófilos mais utilizados na reação de Baylis-Hillman. Contudo, aldeídos aromáticos, principalmente aqueles com substituintes doadores de elétrons, são ainda mais resistentes a sofrerem a reação sob condições padrão: reação sob agitação magnética à temperatura ambiente ou refluxo, levando a reações extremamente lentas (1-4 semanas ou até mais) e a rendimentos muito baixos (5-10%).

Para contornar esse problema, várias modificações experimentais têm sido propostas. Dentre elas, podemos destacar a utilização de microondas,¹³ sais e metais,¹⁴ meios aquosos¹⁵ e alta pressão.¹⁶ Outros casos, mais específicos, utilizaram baixas temperaturas.¹⁷

¹² (a) Fort, Y.; Berthe, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, *42*, 6371-6384. (b) Bode, M. L.; Kaye, P. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5611-5614. (c) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, 285-288.

¹³ Basavaiah, D.; Sreenivasulu, B.; Reddy, R. M.; Muthukumar, K. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2987-2995 e referências citadas.

¹⁴ (a) Shi, M.; Jiang, J. K.; Cui, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7343-7347.

¹⁵ (a) Yu, C. Z.; Liu, B.; Hu, L. Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413-5418. (b) Augé, J.; Lubin, N.; Lubineau, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7947-7948.

Alguns desses métodos buscam estabilizar o enolato **A**, aumentando com isso a velocidade da reação.

1.1.2.2. Reação de Baylis-Hillman à baixa temperatura

Um exemplo interessante desses métodos, que aceleram a reação de Baylis-Hillman por estabilizar o enolato “zwitteriônico”, pode ser visto em um trabalho realizado por Leahy e Rafel.¹⁸ Nesse caso, ocorre um aumento da velocidade da reação quando essa é realizada à baixa temperatura (0 °C).

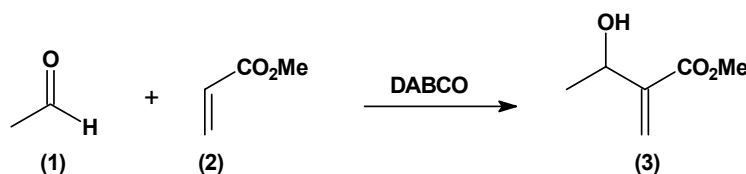


TABELA 1. Reação de Baylis-Hillman à baixa temperatura.

Condição	tempo	Rendimento/%
t.a.	7 dias	88
0°C	8 h	74

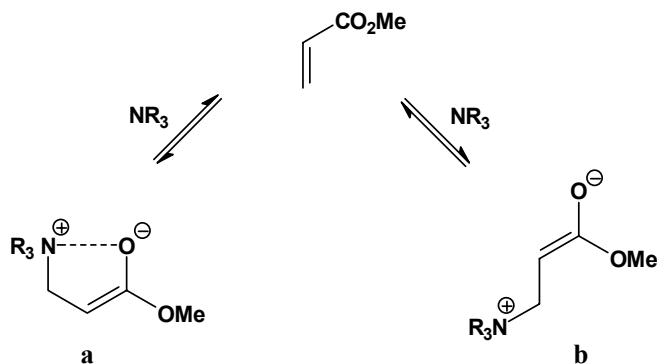
A reação de Baylis-Hillman entre o acetaldeído (**1**) e o acrilato de metila (**2**) levou uma semana para se completar, à temperatura ambiente. Entretanto, a 0 °C, apesar de uma diminuição no rendimento, levou apenas 8 horas.

Os autores racionalizaram esses resultados considerando a formação de dois intermediários “zwitteriônicos” **a** e **b**, como mostrado no esquema 4.

¹⁶ Schuurman, R. J. W.; Linden, A.; Grimbergen, R. P. F.; Nolte, R. J. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8307-8314.

¹⁷ Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1539-1542.

¹⁸ Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1521-1522.



ESQUEMA 4. Intermediários “zwitteriônicos” **a** e **b**.

Esses intermediários estariam em equilíbrio com o material de partida, sendo que as concentrações de **a** e **b** seriam diferentes a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e à temperaturas mais elevadas. Essas diferenças se refletem nas mudanças observadas na velocidade da reação de Baylis-Hillman, onde a $0\text{ }^\circ\text{C}$ o equilíbrio estaria deslocado para a formação do intermediário **a**, no qual as cargas formadas poderiam ser melhor estabilizadas.¹⁹ Os autores sustentam essa proposta na observação de que, na reação de Baylis-Hillman entre a acrilonitrila e o benzaldeído, realizada a $0\text{ }^\circ\text{C}$, nenhum aumento na velocidade de reação foi observado, pois segundo eles, a acrilonitrila não é capaz de formar um enolato semelhante ao intermediário **a**.

1.1.2.3. Uso de DBU

O uso de bases diferentes de DABCO também causam alterações significativas na velocidade da reação.

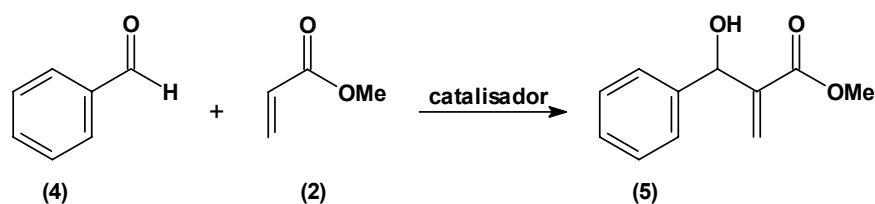
Aggarwal e Mereu²⁰ obtiveram melhores resultados quando da utilização de DBU como catalisador da reação de Baylis-Hillman.

A reação entre benzaldeído e acrilato de metila, ocorre mais rapidamente com DBU do que quando catalisada por DABCO, DMAP, 3-HQD e outros.

A tabela 2 resume alguns resultados obtidos por esses autores.

¹⁹ de Souza, R. O. M.A.; Vasconcellos, M. L. A. A. *Catal. Commun.* **2004**, 5, 21-24.

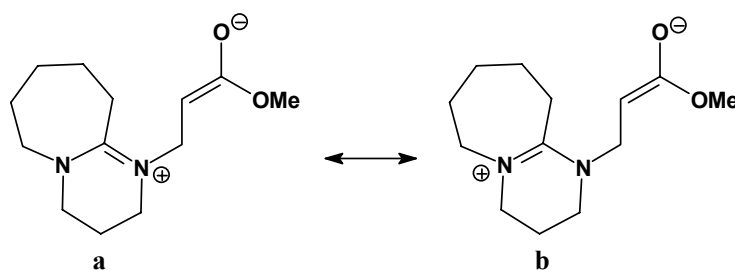
²⁰ Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312.

**TABELA 2.** Comparação de vários catalisadores na reação de Baylis-Hillman.

Catalisador	tempo/h	Rendimento/%
1. DABCO	120	91
2. 4-Dimetilaminopiridina	96	87
3. 1-Metilimidazol	120	0
4. 2-Metil-2-oxazolina	120	0
5. N-Metil-4,5-diidroimidazol	1	10
6. DBU	6	89
7. Guanidina derivada	48	30

Esse fato é de certo modo surpreendente, pois DBU e outras aminas utilizadas podem ser consideradas como bases impedidas e não-nucleofílica, características que são contrárias àquelas normalmente requeridas por uma amina usada como catalisador na reação de Baylis-Hillman.

Em contraste, com DBU, o enolato “zwitteriônico” intermediário é estabilizado através de ressonância (FIGURA 2), que aumenta sua concentração no equilíbrio, resultando em um aumento da velocidade de reação.

**FIGURA 2.** Estabilização do enolato por ressonância no DBU.

1.1.3. Uso de Ultra-som em Reações Orgânicas

1.1.3.1. Definição de Ultra-som

Ultra-som é definido como sendo ondas sonoras de frequência além do alcance da audição humana. O alcance normal do ouvido humano está entre 16-18 kHz e o ultra-som é geralmente considerado como ondas sonoras com frequências que podem variar de 20 KHz a 100 MHz.

A sonoquímica, reações químicas realizadas na presença de ultra-som, geralmente utiliza frequências entre 20 e 40 KHz, porque essa é a variação empregada em equipamentos comuns de laboratórios. Contudo, desde que o fenômeno de cavitação acústica (que será explicado mais adiante) pode ser gerado acima dessas frequências, pesquisas mais recentes dentro da sonoquímica têm utilizado uma variação muito mais ampla (FIGURA 3). As frequências de ultra-som mais elevadas, próximas a 5 MHz e acima dela, não produzem cavitação e são usadas em imagens médicas.

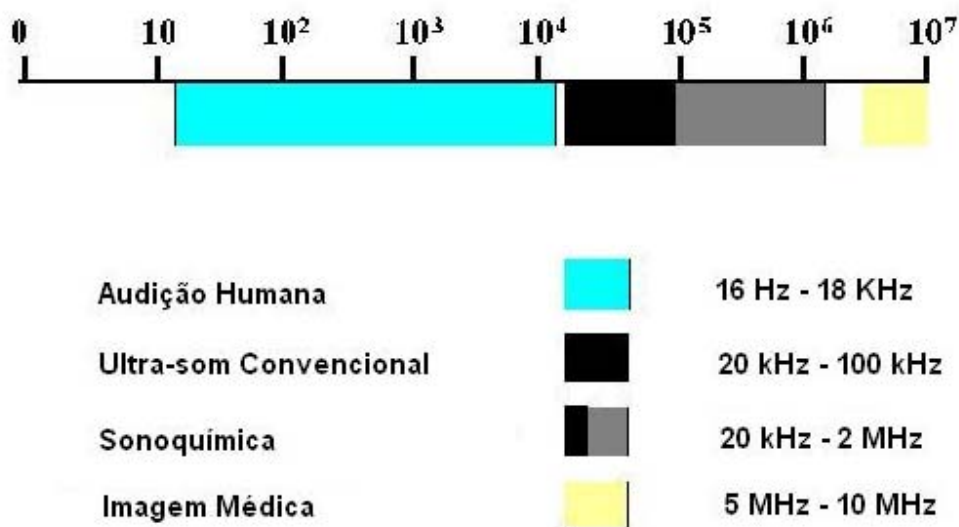


FIGURA 3. Variações de frequências do som. (Figura adaptada de Mason, T. J.)

1.1.3.2. Breve Histórico do Ultra-som

A base para a geração de ultra-som, nos dias de hoje, foi estabelecida em 1880, com a descoberta do efeito piezoelétrico pelo casal Curie.²¹ Muitos aparelhos de ultra-som modernos contam com transmissores (conversores de energia) que são compostos por materiais piezoelétricos.

A forma primitiva de transmissão de ultra-som foi um apito desenvolvido por Francis Galton em 1883 para investigar o limite da audição humana.²² Seu apito foi parte de um estudo de percepção sensorial, nesse caso, para determinar os limites da audição humana em termos da frequência sonora em humanos e animais.

A primeira aplicação comercial do ultra-som surgiu por volta de 1917 e foi o primeiro “echo-sounder” inventado e desenvolvido por Paul Langévin, que foi contemporâneo de Marie Curie, Albert Einstein e Hendrick Lorentz.

O Original “echo-sounder” tornou-se ASDIC (Allied Submarine Detection Investigation Committee) para a detecção submarina durante a 2ª Guerra Mundial. Desenvolvimentos posteriores levaram a uma mudança do sistema ASDIC para SONAR (SOund Navigation And Ranging), que permitiu que os ambientes submarinos fossem examinados com maior exatidão.

O fenômeno de cavitação acústica foi identificado e descrito pela primeira vez por Sir John Thornycroft e Sidney Barnady²³ em 1895. Essa descoberta foi resultado de uma investigação para o fraco desempenho do HMS Daring, um navio de guerra da marinha norte-americana. Eles produziram um trabalho no campo da cavitação que confirmou que o baixo desempenho foi devido aos efeitos de turbulência, aquecimento e pressão produzidos pelas bolhas na superfície próxima as hélices do navio.

Desde 1945, um crescente entendimento do fenômeno de cavitação acústica tem sido desenvolvido juntamente com o desenvolvimento de transmissores, isto é, aparelhos capazes de converter energia elétrica em energia mecânica. A partir de então, o ultra-som começou a ser utilizado em processos químicos (sonoquímica) e biológicos. Entretanto, sua utilização como ferramenta sintética nos leva apenas a década de 80, devido a maior acessibilidade de geradores de ultra-som (banhos) nos laboratórios.

²¹ (a) Cracknell, A. P. *Ultrasonics*, Wykenham Publishers, 1980; Chapter 6. pp 92-105. (b) Curie, J.; Curie, P. *Compt. Rend.* **1880**, 91, 294. (c) Curie, J.; Curie, P. *Compt. Rend.* **1881**, 93, 1137.

²² (a) Galton, F. *Inquiries into human faculty e development*, MacMillan: London, **1883**.

Apesar de todo desenvolvimento na área química, o ultra-som tornou-se mais conhecido pelo seu uso em imagens médicas, medidas de profundidade em oceanos e imagens sonares. Além disso, pode ser utilizado na localização de depósitos de óleos ou minerais, no tratamento odontológico para clareamento e perfuração de dentes, na dispersão de pigmentos e sólidos na manufatura de tintas e gêneros alimentícios em escala industrial.

Atualmente o ultra-som²⁴ tem contribuído para aumentar a velocidade de muitas reações orgânicas importantes, tais como reações de oxidação,²⁵ reações de Diels-Alder,²⁶ reações de Grignard,²⁷ dentre outras.

1.1.3.3. Cavitação Acústica- A origem dos efeitos induzidos pelo Ultra-som em meio líquido

O ultra-som tem comprimentos de onda medindo aproximadamente de 10^{-3} a 10 cm. Essa medida não é comparável as dimensões moleculares. Por causa dessa desigualdade, os efeitos químicos não podem resultar de uma interação direta do ultra-som com as espécies moleculares.

O processo pelo qual as reações químicas ocorrem, pelo uso de ultra-som, é causado por outros fenômenos físicos que criam condições necessárias para se conduzir reações químicas. O mais importante deles é a “cavitação transiente”: formação, crescimento e colapso das bolhas.²⁸

O Ultra-som aumenta as mudanças físicas e químicas no meio líquido através da geração e subsequente destruição das cavidades das bolhas.

Como qualquer onda sonora, o ultra-som é propagado via uma série de ondas de compressão e rarefação induzido nas moléculas do meio através do qual as ondas

²³ Thornycroft, J.; Barnady, S. W. *Proc. Inst. Civil. Eng.* **1895**, 122, 51.

²⁴ Para saber mais sobre ultra-som e sua aplicação em síntese orgânica ver: (a) Cains, P. W.; Martin, P. D.; Price, C. J. *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, 2, 34-48. (b) Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 443-451.

²⁵ Menciarova, M.; Toma, S.; Heribanova, A. *Tetrahedron* **2000**, 43, 8561-8566.

²⁶ Avalos, M.; Babiano, R.; Cabello, N.; Cintas, P.; Hursthouse, M. B.; Jimenez, J. L.; Light, M. E.; Palacios, J. C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7193-7203.

²⁷ Lu, T. J.; Chemg, S. M.; Sheu, L. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2738-2731.

²⁸ (a) Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis*, Springer-Verlag: New York, 1989; Vol. 27. p 2. (b) Suslick, K. S. *Handbook of Heterogeneous Catalysis*; Ertl, G., Knozinger, H., Witkamp, J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1997; Vol. 3, pp 1350-1357.

atravessam. À potências suficientemente elevadas, o ciclo de rarefação pode exceder às forças atrativas das moléculas do líquido e bolhas serão formadas. Tais bolhas crescem através de um processo conhecido como difusão retificada, isto é, pequenas quantidades de vapor ou gás do meio entram na bolha durante sua fase de expansão, e não são totalmente expelido durante a compressão. As bolhas crescem durante um período de poucos ciclos até um tamanho de equilíbrio para uma frequência particular aplicada. O campo acústico experimentado por uma bolha não é estável, por causa da interferência de outras bolhas que estão sendo formadas ao redor dela. Como resultado, algumas bolhas atingem um tamanho instável e colapsam violentamente. É a implosão violenta dessas bolhas que gera energia para os efeitos químicos e mecânicos. (FIGURA 4)

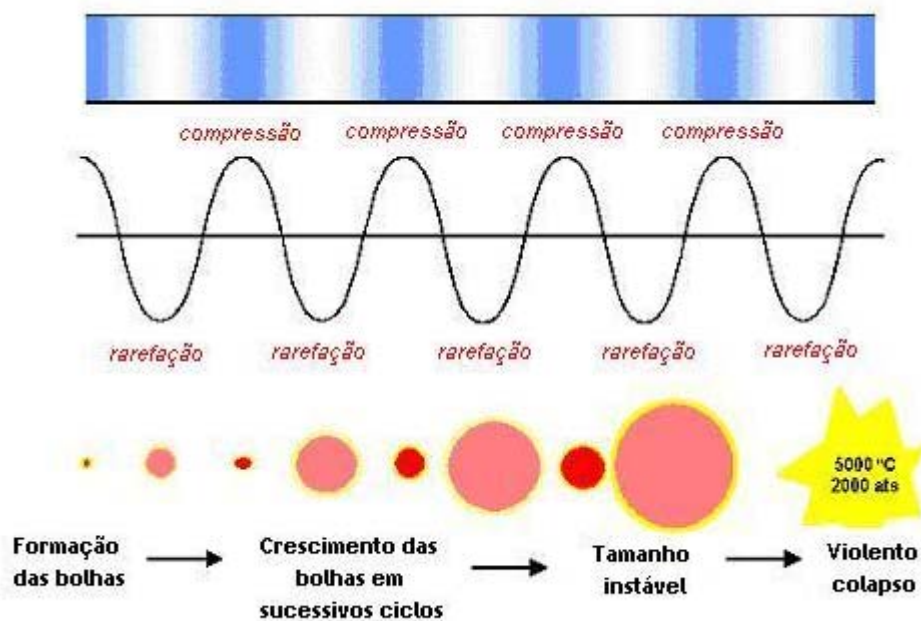


FIGURA 4. Fenômeno da cavitação transiente. (Figura adaptada de Suslick, K. S.)

O colapso da cavitação das bolhas é um fenômeno remarcável induzido em toda parte do líquido pela potência do ultra-som.

Em sistemas aquosos a uma frequência de 20 KHz, cada colapso de cavitação das bolhas age como um microrreator localizado, chamado de “hot-spot”, podendo gerar temperaturas e pressões muito elevadas.

1.1.3.4. O “Hot-Spot” sonoquímico

Há várias teorias que têm sido propostas para explicar a liberação de energia envolvida durante a cavitação, sendo que a mais fácil de ser entendida, do ponto de vista qualitativo, é o método “hot-spot”.

A compressão de um gás gera aquecimento. Em uma escala macroscópica, isso pode ser sentido no bombeamento de um pneu de uma bicicleta. A energia mecânica do bombeamento é convertida em aquecimento a medida que o pneu é pressurizado. A compressão das bolhas quando elas implodem em líquidos irradiados é tão rápida, que pequena quantidade de aquecimento pode escapar durante os colapsos. O líquido circundante, contudo, permanece ainda frio e extinguindo esse aquecimento.

O “hot-spot” gerado é localizado e de vida-curta, em um líquido, que de outra forma, não é aquecido. Tal “hot-spot” é a fonte da sonoquímica. Ele tem uma temperatura aproximada de 5000 °C e uma pressão em torno de 1000 atm; um tempo de vida consideravelmente menor do que um microsegundo e uma velocidade de aquecimento/resfriamento de 10^9 °C por segundo. Para uma comparação aproximada, essa é, respectivamente, a temperatura da superfície do sol, a pressão do fundo do oceano, o tempo de vida de um relâmpago e uma velocidade de resfriamento um milhão de vezes mais rápida do que uma barra de ferro incandescente mergulhada dentro d'água.

Apesar de atingir temperaturas e pressões localizadas altíssimas, a variação da temperatura durante o curso da reação é de 10 a 15 °C.

Assim, a cavitação serve como um meio de concentrar a energia difusa do som em uma forma quimicamente útil.

Mecanismos alternativos como microdescarga elétrica tem sido proposto, mas eles não parecem ser completamente consistentes com os dados observados.

A determinação das temperaturas alcançadas durante o fenômeno de cavitação permanece sendo uma dificuldade experimental. A natureza transiente desse fenômeno impede uma medida direta.

Para essa finalidade, técnicas comparativas como a termometria química de velocidade comparativa e sonoluminescência têm sido utilizadas para determinar a temperatura efetiva alcançada durante o colapso.

1.1.3.5. Tipos de Sistemas de geração de Cavitação

A cavitação tem uma variedade de efeitos dentro dos meios líquidos, dependendo do sistema em que esse fenômeno é gerado. Esses sistemas são geralmente divididos em sistemas líquidos homogêneos, heterogêneos sólido/líquido e heterogêneos líquido/líquido.

Dentro dos sistemas químicos, esses 3 grupos podem representar muitas situações importantes.

1.1.3.5.1. Reações em fases líquidas homogêneas

As reações químicas submetidas a essas condições podem sentir o efeito do fenômeno da cavitação de duas formas:

- a. No líquido, imediatamente ao redor da bolha. O colapso da bolha gera forças desprendidas que podem produzir efeitos mecânicos e
- b. Na própria bolha, onde qualquer espécie introduzida durante sua formação estará sujeita à extremas condições de temperatura e pressão no colapso, levando a efeitos químicos. (FIGURA 5)



FIGURA 5. Representação esquemática de uma bolha num sistema homogêneo.

(Figura adaptada de Suslick, K. S.)

Estudos realizados, sugerem que a reação química ocorre principalmente em duas regiões distintas da bolha, na fase vapor e na interface vapor/líquido.

No centro termolítico, tomando um meio aquoso como exemplo, as temperaturas podem atingir a 3600 K e as pressões próximas a 2000 atm. Essa região favorece a reação de compostos voláteis e reações radicalares, como a termólise da água.

Já na interface líquido/vapor, as temperaturas podem atingir a 1900 K no colapso. Essa região favorece as reações de oxidação, termólise de substâncias não-voláteis e compostos iônicos.

Na região do líquido próximo da bolha podem ocorrer também reações devido às intensas forças mecânicas decorrentes do colapso.

1.1.3.5.2. Reações em fases heterogêneas sólido/líquido

Diferente do colapso da bolha em meio líquido homogêneo, o colapso de uma bolha próximo a uma superfície não é simétrico, porque a superfície oferece resistência para a vazão do líquido. O resultado, é um lançamento para dentro do líquido predominantemente do lado da bolha oposto à superfície. Isso resulta num poderoso jato líquido que é formado apontando diretamente para a superfície.

Esse efeito é equivalente a um jato de alta pressão e é a razão pela qual o ultra-som é usado para limpeza. Esse mesmo efeito pode também ativar catalisadores sólidos, erosão de partículas sólidas e transferir calor para a superfície, pela destruição das camadas interfaciais da fronteira entre o líquido e a superfície sólida. (FIGURA 6)

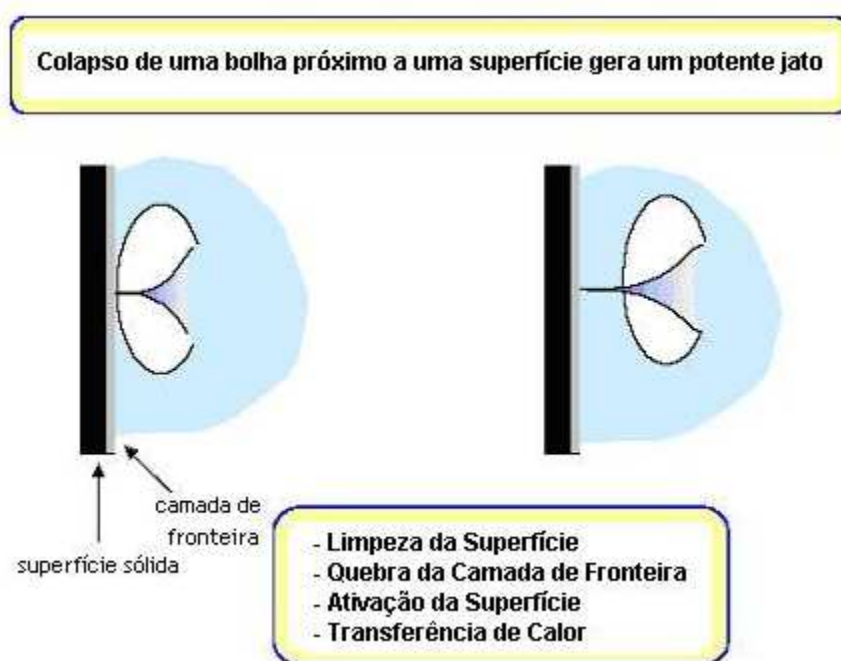
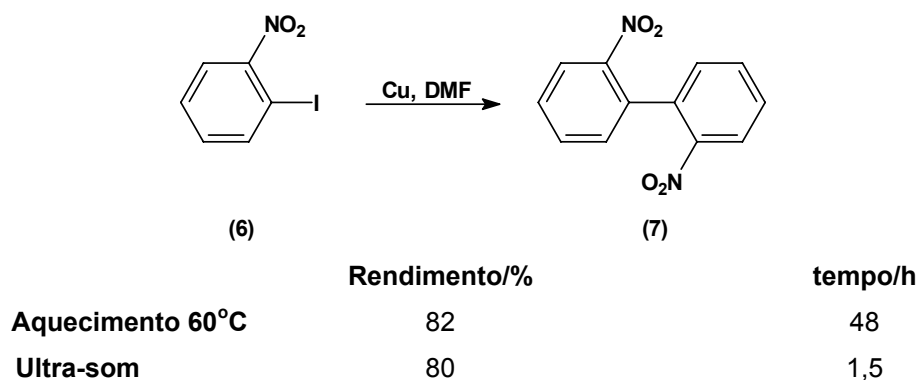


FIGURA 6. Colapso da bolha próxima à superfície sólida. (Figura adaptada de Mason, T. J.)

Um exemplo desse efeito, é visto na reação de Ullmann de 2-iodonitrobenzeno para dar um dinitrobifenil. Usando metodologia convencional requer aquecimento de 48 horas e o uso de um grande excesso de cobre pulverizado (10 vezes). O uso de ultra-

som deu um rendimento similar (80%) em um tempo muito menor (1,5 horas), usando um excesso bem menor de cobre (4 vezes). (ESQUEMA 5)



ESQUEMA 5. Uso de ultra-som na reação de Ullmann.

Durante esses estudos, foi observado que em média o tamanho da partícula de cobre diminuiu de 87 para 25 μm . Contudo, esse aumento na área superficial do cobre não foi suficiente para explicar o grande aumento na reatividade produzido pelo ultra-som. Os estudos sugerem que o ultra-som pode auxiliar na quebra dos intermediários e também na desabsorção dos produtos da superfície do cobre.

Uma vantagem adicional, foi que o ultra-som preveniu o acúmulo de cobre nas paredes do frasco reacional, um problema comum quando a metodologia convencional é usada.

1.1.3.5.3. Reações em fase heterogênea líquido/líquido

Nas reações heterogêneas líquido/líquido, o colapso cavitacional na interface ou próxima dela causará desrupção e mistura dos líquidos, levando a formação de emulsões muito finas. (FIGURA 7)

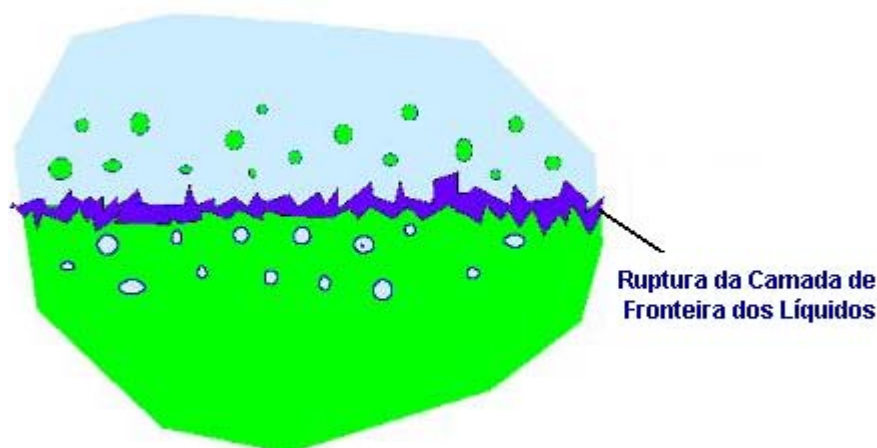
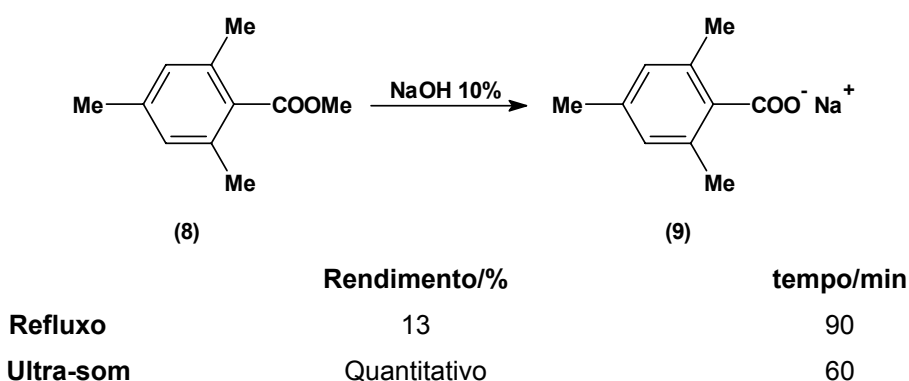


FIGURA 7. Efeitos da cavitação em um sistema heterogêneo líquido/líquido.

(Figura adaptada de Mason, T. J.)

Os efeitos de cavitação foram mostrados em um sistema heterogêneo líquido/líquido em um trabalho realizado Moon e colaboradores.²⁹ Eles realizaram uma série de reações de saponificação de vários ésteres de arila. Usando uma solução aquosa de NaOH 10%, numa hidrólise convencional sob refluxo, levou a um rendimento de somente 13% após 90 minutos. Contudo, com ultra-som à temperatura ambiente forneceu uma hidrólise quase completa em 1 hora. Dessa forma, 10 minutos de ultra-som produziram rendimentos equivalentes à 90 minutos de refluxo. (ESQUEMA 6)



ESQUEMA 6. Hidrólise de ésteres benzoatos.

²⁹ Moon, S.; Duchin, L.; Cooney, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 19, 3917-3920.

Isso tem implicações claras para reações envolvendo reagentes e produtos sensíveis ao aquecimento. Assim, o ultra-som pode ser extremamente útil nos casos onde a decomposição térmica reduz o rendimento da reação.

1.1.3.6. Geração de Ultra-som

Som de alta intensidade ou ultra-som é produzido geralmente de maneira similar: a energia elétrica é usada para causar movimento de uma superfície sólida, tal como uma bobina ou uma cerâmica piezoelétrica. Os materiais piezoelétricos expandem e contraem quando um campo elétrico é aplicado.

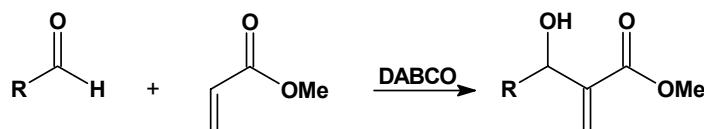
Para a alta frequência de ultra-som, corrente elétrica é aplicada em um piezoelétrico ligado à parede de um recipiente metálico, como é o caso do ultra-som de banho, que é o tipo mais comum usado nos laboratórios.

Normalmente os materiais piezoelétricos são compostos de liga de zirconatos e titanatos.

1.1.3.7. Uso de Ultra-som na Reação de Baylis-Hillman

Roos e Rampersadh³⁰ descreveram pela primeira vez o uso de ultra-som na reação de Baylis-Hillman. Contudo, o enfoque desses autores foi concentrado na comparação entre o efeito da temperatura e o efeito do ultra-som, sendo que pouca atenção foi dada ao tipo de substratos utilizados. Os resultados desse trabalho são resumidos na tabela 3.

³⁰ Roos, G. H. P.; Rampersadh, P. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 1261-1266.

**TABELA 3.** Comparação entre aquecimento e ultra-som na velocidade da reação.

R	t (22 °C)/min	t (43 °C)/min	t (U-S)/min
Me	3000	88	50
Et	2760	2600	1900
ⁱ Pr	-	6850	5800
Ph	3100	1900	1300
C ₆ H ₁₁	14600	9900	9500

Pelos resultados mostrados na tabela 3, está claro que, embora as reações no ultra-som mostraram aumentos de pequenos a moderados na velocidade de reação sobre aquelas controladas termostaticamente (43 °C), um aumento mais marcante na velocidade de reação é obtido pelo aquecimento brando da reação a 43 °C quando comparado com aqueles realizados a temperatura ambiente.

As reações realizadas sob condições de refluxo levaram à formação de subprodutos e materiais poliméricos. Nesse estudo, por causa da natureza branda do aquecimento, nenhuma decomposição relativa à reação realizada a temperatura ambiente foi observada.

1.1.4. Os Líquidos Iônicos

Os líquidos iônicos³¹ podem ser definidos como sendo sais orgânicos cujo ponto de fusão está abaixo do ponto de ebulição da água, 100 °C.

A origem e desenvolvimento dos atuais líquidos iônicos se deve em grande parte ao desenvolvimento dos chamados sais fundidos - “*molten salts*” - que eram utilizados como eletrólitos em super baterias pela força aérea norte-americana. Dentre esses sais

³¹ Para saber mais sobre líquidos iônicos e aplicações em síntese orgânica ver: (a) Wilkes, J. S. *Green Chem.* **2002**, *4*, 73-80. (b) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667-3692. (c) Wasserschied, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3772-3789. (d) Dupont, J. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 825-831. (e) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071-2083.

fundidos, podemos destacar: os nitratos de alquilamônio, os cloroaluminatos e os derivados piridônicos.

A primeira observação documentada de líquido iônico, por químicos, foi então chamada de “red oil”. Esse sistema, formado através de uma reação de Friedel-Crafts do benzeno com cloreto de metila, catalisada por AlCl_3 , foi utilizado na preparação do tolueno, na metade do século XIX. A estrutura proposta para o “red oil” é apresentada na figura 8.

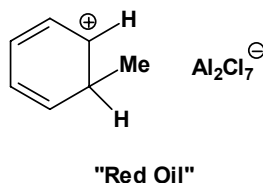


FIGURA 8. Estrutura do “red oil”.

Inicialmente utilizados em processos físico-químicos, os líquidos iônicos são atualmente uma alternativa interessante para vários tipos de reações orgânicas.

São excelentes solventes para uma variedade de substâncias orgânicas, como compostos carbonílicos, haletos de alquila, álcoois, aminas e substâncias inorgânicas, sendo utilizados em várias reações orgânicas importantes, como reações de Friedel-Crafts,³² reações de Heck,³³ reações de Wittig,³⁴ reações de Diels-Alder,³⁵ reações de oxidação,³⁶ dentre outras.

Utilizados como solventes, podem ser considerados como meios ecologicamente corretos (química limpa) quando comparados aos solventes orgânicos convencionais. Esses líquidos possuem algumas propriedades relevantes, tais como:

³² Song, C. E.; Shim, W. H.; Roh, E. J.; Choi, J. H. *Chem. Commun.* **2000**, 1695-1696.

³³ Hermann, W. A.; Böhn, V. P. W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 572, 141-145.

³⁴ Le Boulair, V.; Grée, R. *Chem. Commun.* **2000**, 2195-2196.

³⁵ Ludley, P.; Karodia, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2011-2014.

³⁶ Song, C. E.; Roh, E. J. *Chem. Commun.* **2000**, 837-838.

- São solventes não-voláteis, pois possuem baixa pressão de vapor;
- São recicláveis em muitos casos;
- Não inflamáveis e
- Termicamente resistentes, podendo ser utilizados numa ampla faixa de temperatura, sendo líquidos numa faixa de 300 °C, em alguns casos até 400 °C.

Em muitos casos, os líquidos iônicos têm trazido efeitos positivos na velocidade e/ou na seletividade das reações, podendo promover reações que são difíceis de ocorrer em solventes orgânicos clássicos³⁷. Esses efeitos podem ser atribuídos à inerente natureza iônica desses sais que podem proporcionar a formação e/ou estabilização de intermediários iônicos através de diferentes tipos de pares iônicos.

Normalmente, os líquidos iônicos são formados por íons de fraca coordenação, sendo assim, eles têm potencial para serem solventes altamente polares não-coordenantes. Alguns líquidos iônicos são hidrofóbicos e podem ser usados como fases polares imissíveis em água.

Os líquidos iônicos normalmente utilizados nas reações orgânicas são aqueles derivados do cátion 1-*n*-alquil-3-metilimidazólio.

1.1.4.1. Preparação de Líquidos Iônicos

Devido à facilidade de preparação e a possibilidade de modular as propriedades físicas e químicas dos líquidos iônicos, pela seleção de cátions e ânions adequados, torna-se possível otimizar o meio reacional para uma aplicação específica. Em virtude disso, eles são referidos por muitos autores como “solventes desenhados”.

A primeira etapa na síntese de líquidos iônicos é a quaternização de uma amina ou uma fosfina, levando à formação de um cátion. Os cátions mais utilizados são apresentados na figura 9.

³⁷ (a) Dubreuil, J. F.; Bazureau, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7351-7351. (b) Dullius, J. E. L.; Suarez, P. A. Z.; Einloft, S.; de Souza, R. F.; Dupont, J. *Organometallics* **1998**, *17*, 815-819.

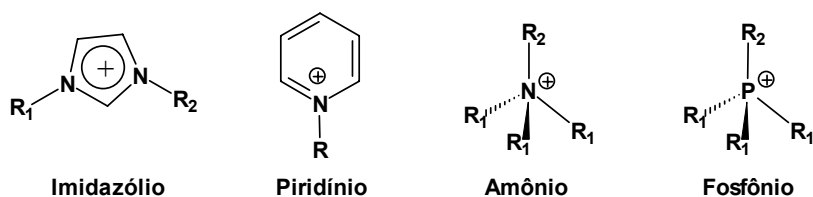
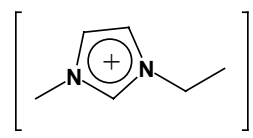


FIGURA 9. Cátions mais utilizados em líquidos iônicos.

Sais de diferentes ânions podem ser obtidos por quaternização dependendo do reagente alquilante. Esse processo permite obter sais de pontos de fusão abaixo de 100 °C para uma série de combinações de cátions e íons.

A tabela 4 mostra alguns exemplos de pontos de fusão de vários sais imidazólicos.

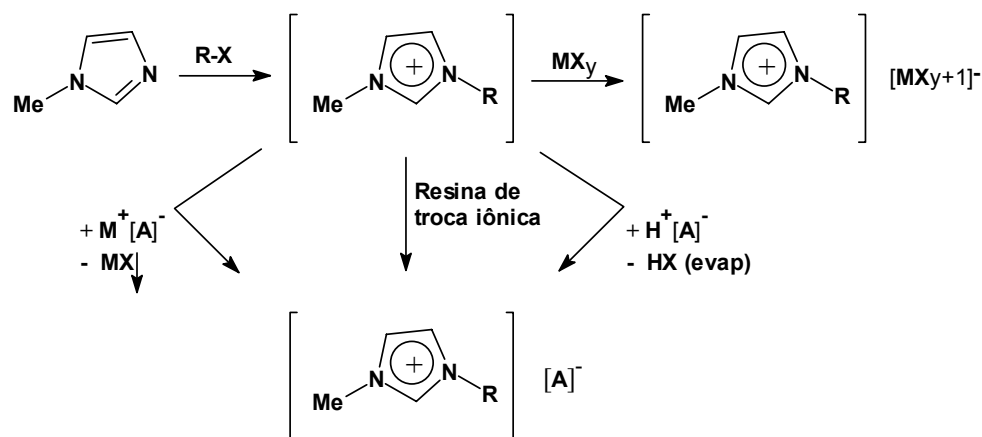
TABELA 4. Pontos de fusão de sais imidazólicos.

	Sal de Imidazol	PF/°C
 [emim]	[emim]Cl	87
	[emim]NO ₂	55
	[emim]NO ₃	38
	[emim]BF ₄	6
	[emim]OTf	-9
	[emim]TFA	-14

[emim]- etilmetilimidazólio

Nos caso onde não é possível formar o ânion desejado por reação de quaternização, outras etapas são necessárias. Por exemplo, partindo-se de um haleto de 1-metil-3-alkylimidazólio ([mRim]X), há duas possibilidades. Em uma delas, [mRim]X pode ser tratado com um ácido de Lewis MX_y formando o líquido iônico do tipo [mRim][MX_{y+1}].

Outra possibilidade é a troca do haleto por outro ânion desejado. Isso pode ser feito pela adição de um sal metálico [M][A] que leva a precipitação de MX, ou por meio de uma resina de troca iônica ou pelo deslocamento do íon haleto com ácido forte [H][A] (deslocamento de HX). (ESQUEMA 7)

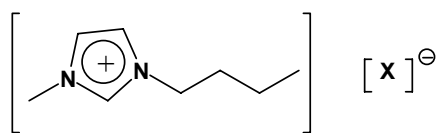


ESQUEMA 7. Preparação de líquidos iônicos.

1.1.4.2. Líquidos iônicos e a reação de Baylis-Hillman

Com relação à reação de Baylis-Hillman, estudos cinéticos têm mostrado que a etapa determinante da velocidade na reação de Baylis-Hillman corresponde à reação entre o aldeído e o enolato **A**. Devido a formação de intermediários ionicamente carregados, solventes polares tais como metanol, acetonitrila ou THF favorecem a reação.³⁸

Dentro desse raciocínio, líquidos iônicos são capazes de estabilizar os intermediários “zwitteriônicos” formados durante o desenvolvimento da reação de Baylis-Hillman, tendo uma influência favorável no aumento da velocidade da reação. Vários líquidos iônicos derivados do cátion 1-metil-3-butilimidazólio ([bmim]) vêm sendo utilizados com sucesso como aditivo nessa reação. (FIGURA 10)



X = OAc; OTf; N(Tf)₂; BF₄; SbF₆; PF₆

FIGURA 10. Estrutura de um líquido iônico.

³⁸ Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7183-7189.

Afonso e colaboradores,³⁹ mostraram um aumento na velocidade das reações de Baylis-Hillman, quando líquidos iônicos foram usados como solventes da reação. Na tabela 5 resumimos os resultados obtidos por esses autores.

TABELA 5. Comparação do uso de líquidos iônicos.

Solvente	Temperatura/°C	Aditivo	Velocidade relativa
1. Acetonitrila	t.a.	-	1,0
2. [bmim][BF ₄]	t.a.	-	14,1
3. [bmim][PF ₆]	t.a.	-	33,6
4. [bmim][PF ₆]	50	-	21,0
5. [bmim][PF ₆]	-50	-	1,8
6. [bmim][PF ₆]	t.a.	LiClO ₄	52,8

Reação entre benzaldeído, acrilato de metila e DABCO. (1:1,1:1)

Kim e colaboradores⁴⁰ observaram também um aumento na velocidade da reação de Baylis-Hillman, usando quantidades catalíticas de vários líquidos iônicos. (TABELA 6)

TABELA 6. Uso de líquidos iônicos em quantidade catalítica.

Solvente/LI	Temperatura/°C	Quantidade de LI	Velocidade relativa
1. CH ₃ CN	t.a.	-	1,0
2. [bmim][BF ₄]	t.a.	50 µL	6,4
3. [bmim][SbF ₆]	t.a.	50 µL	6,4
4. [bmim][OAc]	t.a.	50 µL	6,9
5. [bmim][PF ₆]	t.a.	50 µL	8,6
6. [bmim][OTf]	t.a.	50 µL	10,1

Reação entre benzaldeído, acrilato de metila e DABCO em acetonitrila.

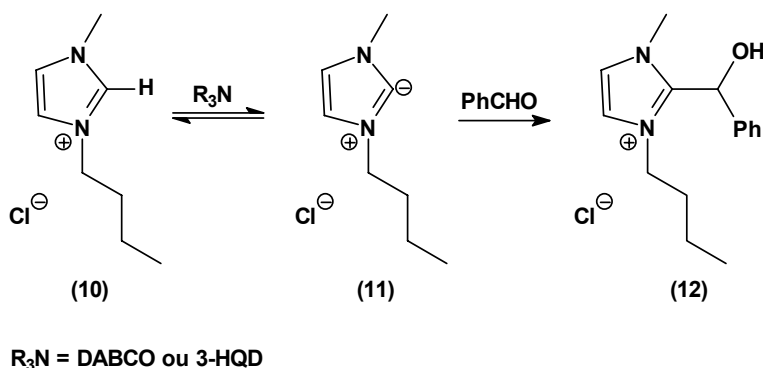
Aggarwal e colaboradores⁴¹ mostraram que o uso de líquidos iônicos como solvente da reação de Baylis-Hillman podem levar à formação de um sub-produto oriundo da reação do aldeído com os líquidos iônicos derivados do cátion 1-metil-3-imidazólio. Isso mostrou, que esses tipos de líquidos iônicos não são completamente

³⁹ Rosa, J. N.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 4189-4193.

⁴⁰ Kim, E. J.; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta* **2003**, 86, 894-899.

⁴¹ Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1612-1613.

inertes frente à reação de Baylis-Hillman. O consumo do aldeído pelo líquido iônico levou à diminuição do rendimento na formação do aduto de Baylis-Hillman derivado da reação do benzaldeído com acrilato de metila, catalisada por DABCO ou 3-hidroxiquinuclidina. (ESQUEMA 8)



ESQUEMA 8. Formação do sub-produto **12** com o uso de líquido iônico.

Pelo esquema 8, nota-se que a amina terciária pode atuar como uma base, levando à desprotonação do cátion imidazólio. Condensação desse intermediário com benzaldeído levou à formação do sub-produto (**12**).

A formação desse sub-produto poderia induzir uma conclusão precipitada sobre o real aumento na velocidade relativa da reação, medida através de CG, já que essa medida só leva em consideração o consumo do aldeído e o aparecimento do aduto de Baylis-Hillman (técnica usada por Afonso e colaboradores). Como parte do aldeído é consumido pelo líquido iônico, essa medida cromatográfica não retrata fielmente a conversão da reação no aduto e por conseguinte a sua velocidade relativa.

Para contornar o problema dessa reação paralela, Chu e colaboradores⁴² apresentaram uma modificação no líquido iônico 1-metil-3-butilimidazólio. Eles fizeram a metilação da posição C-2, levando à formação do hexafluorofosfato de 1,2-dimetil-3-butilimidazólio [bdmim][PF₆] (**13**). (FIGURA 11)

⁴² Hsu, J. -C.; Yen, Y. -H.; Chu, Y. -H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4673-4676.

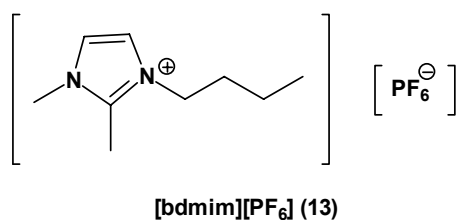


FIGURA 11. Estrutura do líquido iônico modificado.

Esse líquido iônico mostrou-se inerte e as reações de Baylis-Hillman tiveram um aumento considerável em seus rendimentos quando comparados ao líquido iônico [bmim][PF₆]. Alguns exemplos são mostrados na tabela 7.

TABELA 7. Comparação entre os líquidos iônicos.^a

Aldeído	[bmim][PF ₆]/ %	[bdmim][PF ₆]/ %
1. Butiraldeído	44	58
2. Propionaldeído	29	59
3. Benzaldeído	63	79
4. 4-Clorobenzaldeído	66	99
5. 2-Furfuraldeído	38	73
6. <i>trans</i> -Cinamaldeído	23	57

^aReações realizadas à t.a. em 24 horas; Acrilato de metila:aldeído:DABCO (2,0 mmol:1,0 mmol:2,0 mmol) em 100 µL de líquido iônico.

1.2. Objetivos

A elevada versatilidade dos adutos de Baylis-Hillman como potenciais substratos para a síntese orgânica tem impulsionado muitos trabalhos com essa reação. Devido ao elevado tempo de conversão, associado aos baixos rendimentos obtidos, essa reação tem recebido atenção especial em todos os aspectos que possibilitem realizá-la de forma mais rápida e com bons rendimentos.

Esse trabalho, teve como um dos seus objetivos, estudar o escopo da reação de Baylis-Hillman para vários aldeídos (alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos) utilizando, inicialmente, ultra-som como técnica. Num segundo momento, avaliar a combinação ultra-som e líquido iônico, visando avaliar eventuais interações de sinergismo.

1.3. Estratégia Sintética

Afim de avaliar o comportamento das reações de Baylis-Hillman conduzidas em ultra-som, fizemos inicialmente, reações comparativas utilizando ultra-som e agitação magnética à temperatura.

Posteriormente, para avaliar a existência de sinergismo entre ultra-som e líquido iônico, fizemos reações comparativas em ultra-som e agitação magnética, utilizando o líquido iônico, hexafluorofosfato de butilmetilimidazólio [bmim][PF₆] em quantidade catalítica e como solvente das reações.

1.3.1. Escolha do Catalisador

Reações de Baylis-Hillman podem também ser catalisadas por fosfinas, como trifenilfosfina e tricicloexilfosfina.⁴³

Trabalhos anteriores em nosso grupo de pesquisa mostraram em todos os casos onde tri-*n*-butilfosfina foi utilizada como catalisador, a formação dos adutos em rendimentos muito baixos. Por outro lado, uma grande quantidade de produtos de degradação foi observada. O meio reacional tornava-se imediatamente escuro (preto) quando a fosfina era adicionada à mistura de aldeído e acrilato de metila.

Afim de contornar esse problema, mudanças experimentais foram realizadas, como reações a 0 °C e inversão na sequência de adição dos reagentes. Mesmo com essas modificações, em todos os casos, os resultados não foram bons.

A tendência de fosfinas, especialmente tri-*n*-butilfosfina, em catalisar a dimerização de derivados acrílicos já foi descrita.⁴⁴ Essa tendência pode provavelmente explicar os resultados obtidos.

A utilização de DABCO como catalisador da reação teve melhores resultados, que são apresentados na tabela 8.

⁴³ (a) Lu, X. Y.; Zhang, C. M.; Xu, Z. R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535-544 e referências citadas.

⁴⁴ Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3091-3094.

**TABELA 8.** Comparação do uso de DABCO e tri-*n*-butilfosfina (*n*-Bu₃P).

Aldeído	Catalisador	Tempo/ h	Rendimento/ %
1. Benzaldeído	<i>n</i> -Bu ₃ P	96	< 30 ^a
	DABCO	96	74
2. Anisaldeído	<i>n</i> -Bu ₃ P	96	32 ^a
	DABCO	96	90 ^b
3. Piperonal	<i>n</i> -Bu ₃ P	504	-
	DABCO	96	73 ^b
4. 4-clorobenzaldeído	<i>n</i> -Bu ₃ P	96	22 ^a
	DABCO	48	87

^a Determinado por CG; ^b Rendimento considerando o aldeído recuperado.

Os resultados da tabela 8 mostram claramente que, quando DABCO foi usado, associado ao ultra-som, um aumento considerável na velocidade e nos rendimentos das reações foram observados, ao contrário da tri-*n*-butilfosfina e ultra-som, onde os rendimentos foram muito baixos como dito anteriormente.

Por esse motivo, decidimos utilizar DABCO (1,4-diazobicyclo-[2.2.2]-octano) como catalisador em nossas reações de Baylis-Hillman.

1.3.2. Proporção dos Reagentes

A quantidade de DABCO com relação à quantidade de aldeído, também foi determinada em nosso grupo de pesquisa, chegando à proporção (em mol/eq.) de 0,65:1,3 (DABCO:acrilato). Concentrações de DABCO e acrilato acima desses valores não representaram modificações relevantes com relação ao rendimento da reação (exceto para o caso do anisaldeído, onde a melhor concentração de DABCO foi próxima a 0,90 mol/eq.), como é mostrado através do gráfico da figura 12.

Afim de comparar os resultados, todas as reações foram conduzidas sob as mesmas condições experimentais e interrompidas num mesmo tempo de 96 horas, exceto com o 4-nitrobenzaldeído, onde a reação se completou em 16 horas.

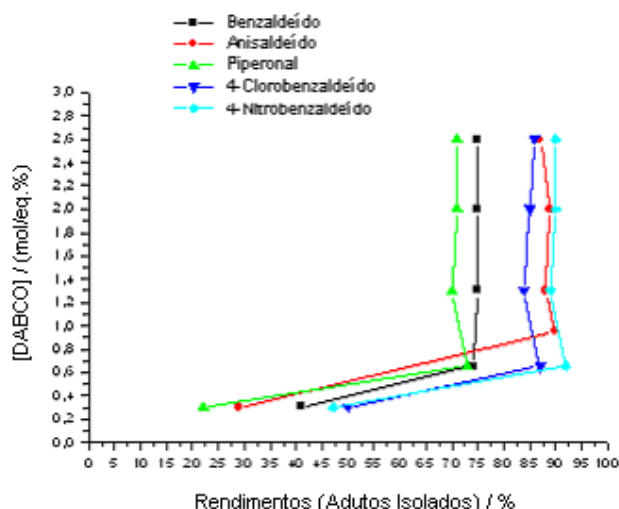


FIGURA 12. Gráfico da concentração de DABCO *versus* Rendimento.

A proporção (mol/eq.) de aldeído, acrilato de metila e DABCO utilizadas nas reações de Baylis-Hillman foi de 1,0:1,3:0,65, respectivamente.

1.4. Resultados e Discussão

1.4.1. Uso de Ultra-som em reações de Baylis-Hillman

Tendo esclarecido os propósitos dessa primeira parte do trabalho, partimos para avaliar, inicialmente, a influência da irradiação de ultra-som nas reações, ou seja, se a transferência física de energia através das elevadas variações de temperatura e pressão proporcionadas pelo ultra-som poderiam de alguma maneira contribuir para o aumento da velocidade da reação de uma variedade de aldeídos, onde foi dada maior atenção a alguns aldeídos aromáticos com grupos substituintes doadores de elétrons, no qual sabemos, ser mais difíceis de sofrerem a reação de Baylis-Hillman.

1.4.1.1. Reações com aldeídos aromáticos e alifáticos

Conhecendo as condições otimizadas para a reação de Baylis-Hillman em ultra-som, passamos a estudar inicialmente o comportamento de alguns aldeídos alifáticos e aromáticos frente a utilização de ultra-som.

Os resultados obtidos são apresentados na tabela 9.

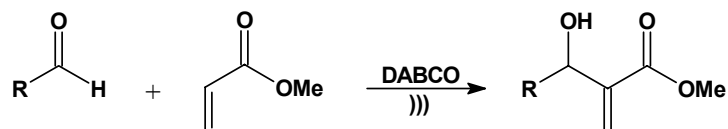


Tabela 9. Comparação de reações de Baylis-Hillman com ultra-som e agitação magnética.

R	Agitação Magnética		Ultra-som		Solvente	Aduto
	t/h	Rendimento/%	t/h	Rendimento/%		
1.	72	45	16	88	CH ₂ Cl ₂	(14)
2.	196	15	72	79	MeOH	(15)
3.	102	12	26	34 (79) ^b	MeOH	(16)
4.	480	0	32	32 (75) ^b	MeOH	(17)
5.	480	12	96	54	MeOH	(18)
6.	144 ^a	83 ^a	33	80	CH ₃ CN	(19)
7.	118	64	60	62	CH ₃ CN	(20)

^a Dados retirados de trabalhos da literatura.^{7c} ^b Rendimento considerando o aldeído recuperado.

Em todos os casos as reações foram conduzidas sem o uso de aquecimento externo, sendo que a temperatura do banho de ultra-som variou de 25-40 °C em média.

As reações realizadas sem ultra-som foram conduzidas sob agitação magnética e à temperatura ambiente.

De um modo geral, houve uma melhora significativa tanto nos rendimentos quanto nos tempos reacionais quando da utilização de ultra-som.

Conforme resultados mostrados na tabela 9, podemos notar que, quando usamos um aldeído aromático com substituinte retirador de elétrons, (entrada 1) houve uma melhora significativa tanto no tempo (4,5 vezes mais rápida) quanto no rendimento da reação (duas vezes maior). Nesse caso, a reação foi conduzida em diclorometano.

Mesmo no caso em que grupos doadores foram utilizados, observamos um aumento na velocidade de reação. Na entrada 2, a reação com *p*-tolualdeído foi 2,5 vezes mais rápida na presença de ultra-som, sendo que o rendimento da reação foi 5 vezes maior.

Melhora significativa tanto na velocidade de reação quanto no seu rendimento também foi observada na entrada 5, com o 4-hidroxibenzaldeído, um outro aldeído aromático com substituinte doador de elétrons. Particularmente, esse exemplo merece um comentário adicional. Em condições normais, a reação conduziu ao aduto com um rendimento máximo de 12%.

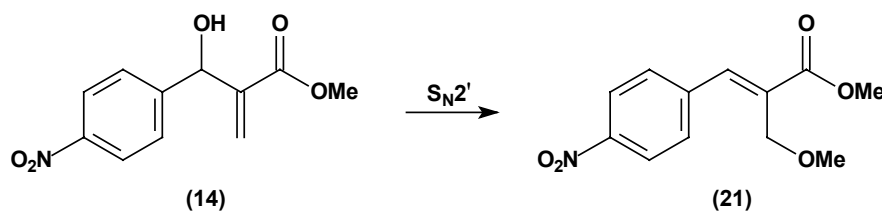
Na entrada 4, o aduto derivado do 6-bromopiperonal pôde ser preparado somente com o uso do ultra-som, com rendimento de 23%, passando para 75% considerando o aldeído de partida recuperado.

Aldeídos alifáticos tiveram uma substancial diminuição no tempo da reação, como visto nas entradas 6 e 7, sendo que os rendimentos foram praticamente os mesmos quando comparados com aqueles obtidos sob agitação magnética.

O solvente mais utilizado e que levou a melhores resultados nessas reações foi o metanol, exceto na entrada 1, onde diclorometano foi utilizado e nas entradas 6 e 7, onde utilizamos acetonitrila.

No caso do 4-nitrobenzaldeído, o uso de metanol como solvente levou à formação de um sub-produto (~ 30%), decorrente da adição de metanol à ligação dupla do aduto de Baylis-Hillman formado, através de um mecanismo tipo S_N2', como apresentado no

esquema 9. Em decorrência disso, o metanol foi substituído por diclorometano ou acetonitrila.

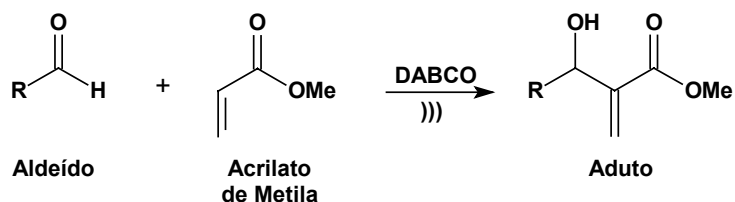


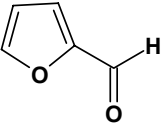
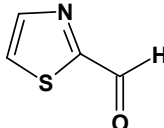
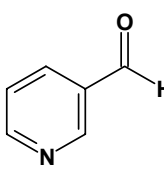
ESQUEMA 9. Formação do sub-produto da reação de Baylis-Hillman.

Apesar da formação desse produto de adição à ligação dupla, no caso do 4-nitrobenzaldeído, metanol pareceu ser o melhor solvente para as entradas 2, 3, 4 e 5.

1.4.1.2. Reações com aldeídos heteroaromáticos

Para avaliar a generalidade dessa metodologia, decidimos testar outras reações de Baylis-Hillman, agora utilizando aldeídos heteroaromáticos e acrilato de metila, catalisada por DABCO. Os resultados obtidos nessas reações estão resumidos na tabela 10.

**TABELA 10.** Uso de ultra-som com aldeídos heteroaromáticos.^a

Aldeído	Agitação Magnética		Ultra-som		Aduto
	t/h	Rendimento/%	t/h	Rendimento/%	
1. 	24 ^b	76	6	80	(22)
2. 	1	86	0,25	92	(23)
3. 	4 ^b	82	2	97	(24)

^a Reações realizadas sem solvente. ^b Dados retirados da literatura.⁴⁵

Quando as reações para esses aldeídos foram realizadas, utilizando como solvente metanol ou diclorometano, na presença de ultra-som, não observamos nenhuma diminuição significativa no tempo nem tão pouco um aumento nos rendimentos das reações. Assim decidimos remover os solventes dessas reações e realizá-las em condições já descritas na literatura, para fins de comparação.

A reação de Baylis-Hillman para aldeídos heteroaromáticos parece ocorrer melhor em soluções mais concentradas.

⁴⁵ (a) Foucaud, A.; El Guemmout, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403-408. (b) Hoffman, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1983**, 22, 795-796.

A reação em ultra-som sem solvente, já havia sido testada para aldeídos não-heterocíclicos, contudo, nenhuma melhora expressiva nos parâmetros de reação, tempo/rendimento havia sido observado.

Comportamento diferente ocorreu com os aldeídos heterocíclicos testados. Para esses aldeídos pudemos observar tanto um aumento nos rendimentos quanto uma diminuição significativa nos tempos de reação em todos os casos analisados, quando da utilização de ultra-som. Nas entradas 1 e 2, com 2-furanocarboxaldeído e 2-tiazolcarboxaldeído respectivamente, as reações realizadas em ultra-som chegaram a ser 4 vezes mais rápidas do que aquelas realizadas com agitação magnética. Por exemplo, no caso do 2-tiazolcarboxaldeído a reação completou-se em apenas 15 minutos.

Experimentalmente essa reação apresentou uma particularidade. Ela pode ser acompanhada visualmente. A mistura reacional inicialmente de cor verde muda para caramelo, indicando o final da reação.

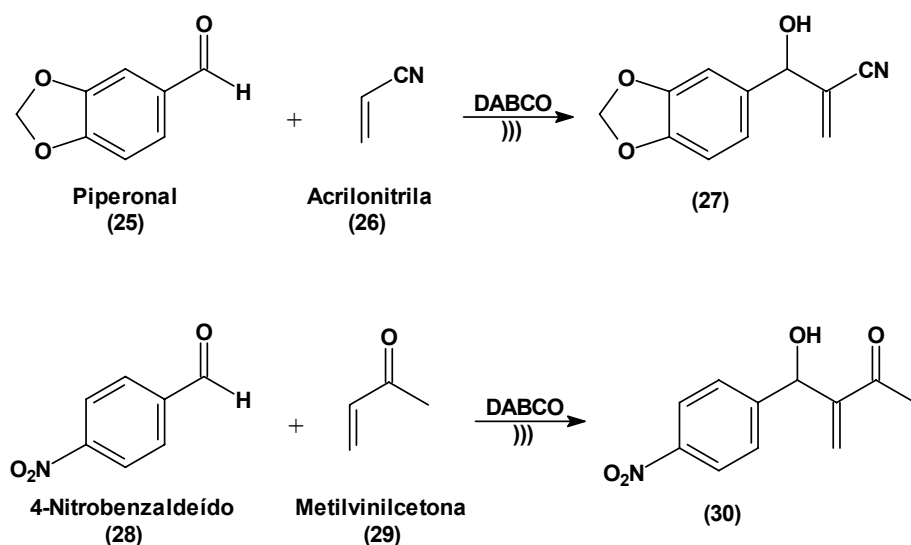
Na entrada 3, com 3-piridinacarboxaldeído, a reação em ultra-som foi duas vezes mais rápida, sendo que houve também uma melhora significativa no rendimento da reação.

1.4.1.3. Reações com outros derivados acrílicos

Outros tipos de alkenos ativados, diferentes do acrilato de metila, também foram testados, afim de demonstrar que a utilização de ultra-som é compatível com diferentes situações.

Utilizamos dois reagentes, comumente usados na reação de Baylis-Hillman. Escolhemos a acrilonitrila e a metilvinilcetona, dois compostos que fornecem adutos interessantes do ponto de vista sintético. Esses reagentes requerem normalmente condições especiais de reação, pois são propensos à polimerização.

Dois casos foram estudados e os resultados são apresentados na tabela 11.

**Tabela 11.** Uso de ultra-som em reações de aldeídos com acrilonitrila e metilvinilcetona.

Aldeídos/composto α,β -insaturado	Agitação Magnética		Ultra-som		Aduto
	t/h	Rendimento/%	t/h	Rendimento/%	
1. Piperonal/acrilonitrila	48 ^a	95 ^a	15	78	(27)
2. 4-Nitrobenzaldeído/metilvinilcetona	50	54	24	73	(30)

^a Dados retirados de trabalhos da literatura.⁴⁶

Pela tabela 11, na reação entre o piperonal e acrilonitrila, observamos uma diminuição significativa no tempo da reação. Contudo, houve também uma diminuição no rendimento da reação. Nessa reação foi observado a formação de vários outros produtos (não identificados), que acabaram afetando o rendimento da reação. Assim como no caso dos aldeídos heterocíclicos, essa reação foi realizada sem o uso de solvente.

A reação entre o 4-nitrobenzaldeído e metilvinilcetona, realizada em ultra-som, foi duas vezes mais rápida do que aquela realizada sob agitação magnética. Observamos também que houve uma melhora de aproximadamente 20% no rendimento da reação. Nesse caso utilizamos diclorometano como solvente.

⁴⁶ Becker, A. French Demande FR 2602507, 1988; *Chem. Abstr.* **1988**, 110, 75549j; US Patent 4789743, 1988.

Esses resultados demonstraram a grande influência da radiação ultra-som nas reações de Baylis-Hillman com vários aldeídos aromáticos substituídos, aldeídos alifáticos e aldeídos heteroaromáticos.⁴⁷

Para muitos casos testados, os rendimentos variaram de moderados a bastante bons e houve um considerável aumento na velocidade das reações.

Sem a utilização de ultra-som, como observado, muitas dessas reações de Baylis-Hillman tiveram rendimentos muito baixos ou necessitaram de um longo tempo de reação.

Nós também pudemos através desse trabalho demonstrar que o ultra-som pode ser compatível com outros compostos α,β -insaturados normalmente utilizados em reações de Baylis-Hillman, como acrilonitrila e metilvinilcetona.

Assim, o ultra-som demonstrou ser uma boa alternativa para a realização de uma reação de Baylis-Hillman.

1.4.2. Avaliação da Associação Ultra-som e Líquido Iônico

Conforme demonstrado anteriormente, a utilização de ultra-som levou a aumentos significativos tanto na velocidade da reação quanto nos rendimentos obtidos. Para todos os casos onde aldeídos aromáticos (com grupos substituintes retiradores ou doadores de elétrons) foram utilizados, os resultados obtidos foram significativamente melhores.

Demonstrando a potencialidade do ultra-som e sabendo que o uso de líquidos iônicos, aceleram as reações de Baylis-Hillman por estabilizar os intermediários com cargas que são formados durante a reação, nossa intenção nesse momento foi a de tentar associar esses dois métodos, afim de se obter resultados ainda mais expressivos, principalmente com relação a diminuição do tempo de reação. Na verdade, gostaríamos de observar se haveria um sinergismo entre ultra-som e líquido iônico.

Dando continuidade aos nossos objetivos, nesse sub-item discutiremos os resultados obtidos com a associação de ultra-som e líquido iônico.

⁴⁷ Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Mateus, C. R.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C.; Silveira, G. P. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, 58, 7437-7447.

1.4.2.1. Uso de líquido iônico em quantidade catalítica

Inicialmente fizemos uma avaliação da associação ultra-som com líquido iônico, sendo esse último utilizado em quantidade catalítica. Essa quantidade foi de 7% mol/eq. em relação a quantidade do aldeído utilizado.

Para os nossos casos estudados, foi utilizado como líquido iônico o hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio - [bmim][PF₆], pela sua acessibilidade e pelo fato desse líquido iônico ter apresentado bons resultados em vários outros trabalhos descritos na literatura. Os resultados dos nossos estudos são todos apresentados na tabela 12.

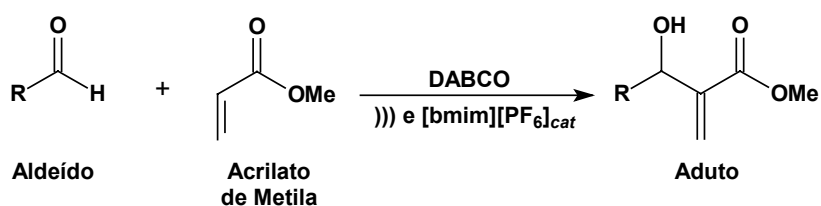


TABELA 12. Uso de ultra-som e ultra-som com líquido iônico.^a

Aldeídos	Ultra-som		Ultra-som + líquido iônico		Solvente	Aduto
	t/h	Rendimento/%	t/h	Rendimento/%		
1. Heptanal	32	80	27	78	CH ₃ CN	(19)
2. Cicloexanocarboxaldeído	60	62	52	57	^b	(20)
3. 2-Piridinacarboxaldeído	4	98	3,5	70	^b	(31)
4. 3-Piridinacarboxaldeído	2	97	1	91	^b	(24)
5. 2-Tiofenocarboxaldeído	8	100	5	62	^b	(32)
6. 4-Nitrobenzaldeído	4	71	3	72	CH ₃ CN	(14)
7. 6-Bromopiperonal	96	46	96	76	^c	(17)
8. 2-Bromobenzaldeído	26	37 (73) ^d	21	85	MeOH	(16)

^a Para todos os casos foi usado a seguinte proporção de reagentes em mol/eq.: 1,0:1,3:0,65:0,07 de aldeído, acrilato de metila, DABCO e líquido iônico respectivamente. ^b Reação realizada sem solvente. ^c Uso de excesso de acrilato de metila com pequena quantidade de metanol. ^d Rendimento considerando aldeído recuperado.

Analisando os resultados da tabela 12, podemos ver que para os aldeídos alifáticos não houve uma melhora significativa nos tempos de reação, como esperávamos, sendo que os rendimentos das reações foram praticamente os mesmos dos obtidos sem líquidos iônicos.

Nos casos de aldeídos heteroaromáticos (entradas 3, 4 e 5) houve uma melhora significativa nos tempos de reação, contudo os rendimentos tiveram uma queda substancial, principalmente nas entradas 3 e 5. Na entrada 5, foi isolado um outro produto. As análises de RMN ^1H (FIGURA 13) e RMN ^{13}C evidenciaram a possível formação de um dímero do aduto, em 10% de rendimento, resultado da adição 1,4 da hidroxila de um aduto sobre a porção acrílica de outro aduto. A formação desse dímero acabou afetando, no final, o rendimento para a formação do aduto **32**.

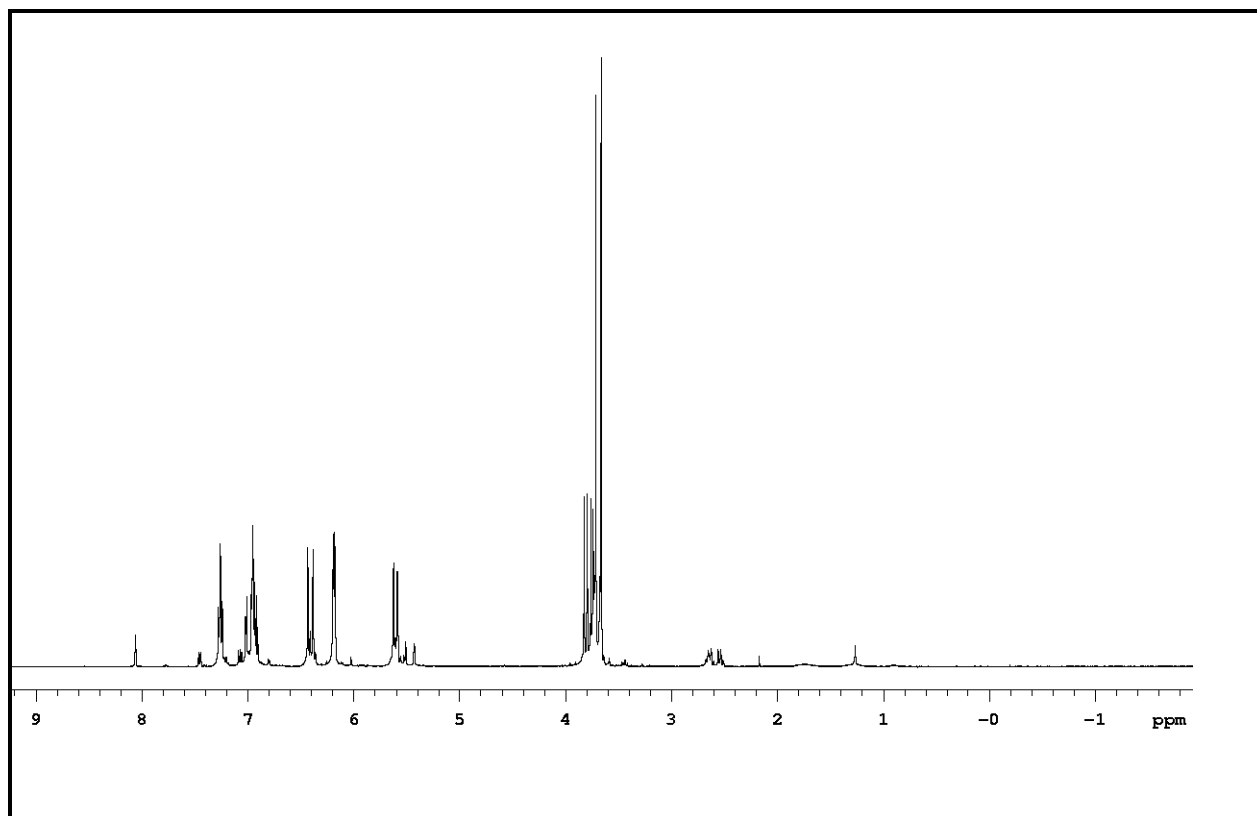
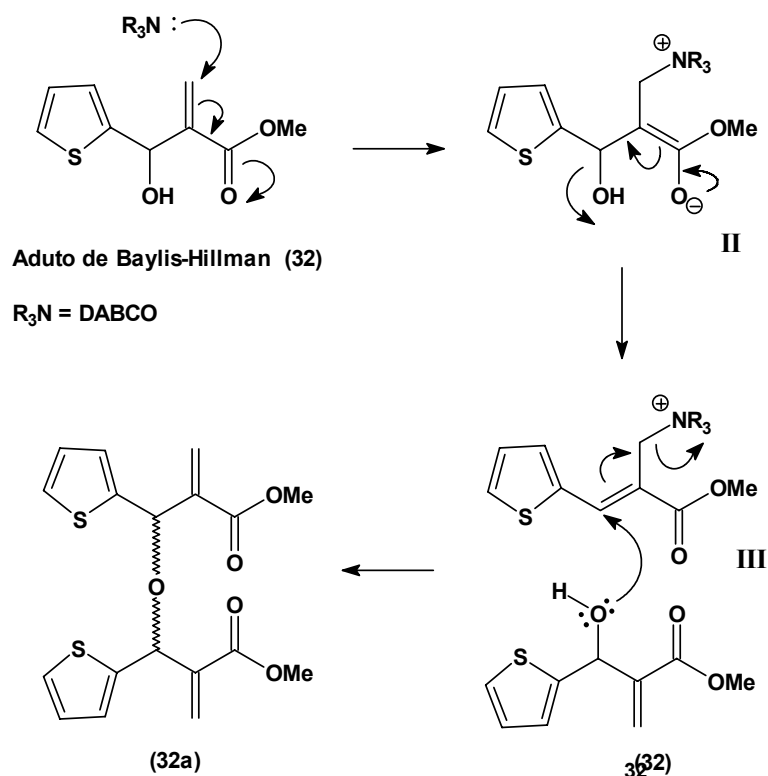


FIGURA 13. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do possível dímero do aduto **32**.

Batra e colaboradores⁴⁸ propuseram a formação de um éter a partir do aduto de Baylis-Hillman formado, como mostrado no esquema 10, a seguir. Isso poderia explicar a formação do possível dímero do qual obtivemos.



ESQUEMA 10. Formação do éter **32a**.

A formação do éter **32a** pode ser explicada através de um mecanismo S_N2' via o intermediário **III**. O intermediário **III** pode agir como um aceptor de Michael enquanto o grupo hidroxila do aduto de Baylis-Hillman **32** age como um nucleófilo para formar o éter.

Para os experimentos com aldeídos aromáticos (entradas 6, 7 e 8), pudemos notar que para o caso de substituinte retirador de elétrons ($-\text{NO}_2$), a utilização do líquido iônico não foi muito relevante com relação aos tempos de reação e nem quanto aos rendimentos.

Já no caso de substituintes doadores de elétrons (-metilenodioxi), entrada 7, observamos uma melhora significativa no rendimento da reação quando do uso de líquido iônico, assim como no tempo da reação que foi razoavelmente inferior.

Na entrada 8, com o 2-bromobenzaldeído, houve uma melhora no tempo da reação, bem como um aumento significativo no rendimento, considerando que o tempo da mesma reação, somente com o uso exclusivo de ultra-som, foi calculado considerando o aldeído de partida recuperado.

Para verificar a influência conjunta do ultra-som e líquido iônico, fizemos alguns experimentos comparativos sob agitação magnética com mesmas quantidades de reagentes. Os resultados obtidos estão resumidos na tabela 13.

TABELA 13. Comparação do uso de agitação magnética e líquido iônico com ultra-som e líquido iônico.^a

Aldeídos	Agitação Mag. + líquido iônico		Ultra-som + líquido iônico		Aduto
	t/h	Rendimento/%	t/h	Rendimento/%	
1. Heptanal ^b	32	74	27	78	(19)
2. Cicloexanal ^c	60	58	52	57	(20)
3. 4-Nitrobenzaldeído ^b	2	67	3	72	(14)
4. 2-Piridinacarboxaldeído ^c	-	-	3,5	70	(31)

^a Para todos os casos foi usado a seguinte proporção de reagentes em mol/eq.: 1,0:1,3:0,65:0,07 de aldeído, acrilato de metila, DABCO e líquido iônico.^b Foi utilizado acetonitrila como solvente. ^c Reação realizada sem solvente.

A tabela 13 mostra os resultados comparativos entre o uso de líquido iônico, em quantidade catalítica, sob agitação magnética e ultra-som. Notamos que não houve uma melhora significativa nos tempos de reação, quando da utilização de ultra-som, sendo que no caso do 4-nitrobenzaldeído (entrada 3) a reação sob agitação magnética se processou mais rápida do que com o uso de ultra-som.

Em todos os casos estudados, rendimentos similares foram observados com a utilização das duas técnicas.

⁴⁸ Patra, A.; Roy, A. K.; Joshi, B. S.; Roy, R.; Batra, S.; Bhaduri, A. P. *Tetrahedron* **2003**, 59, 663-670.

1.4.2.2. Uso de líquido iônico como solvente

Afim de confirmar os resultados obtidos com o uso de líquido iônico em quantidades catalíticas, decidimos utilizá-los agora como solvente de algumas reações de Baylis-Hillman, para verificar o comportamento das reações sob essas novas condições. Os resultados são apresentados na tabela 14.

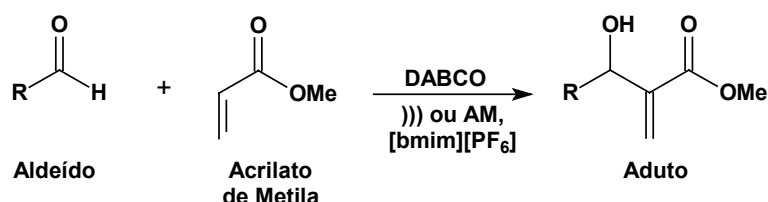


TABELA 14. Comparação do uso de ultra-som e agitação magnética usando líquido iônico.^a

Aldeídos	US + LI		AM + LI		US + LI _{cat}		Aduto
	t/h	R/%	t/h	R/%	t/h	R/%	
1. Heptanal	32	n.d. ^b	-	-	27	78	(19)
2. 4-Nitrobenzaldeído	1/4	81	1/4	60	3	72	(14)
3. 4-Metilbenzaldeído	79	50 (88) ^c	79	54 (95) ^c	72 ^e	37 (79) ^{c,e}	(15)
4. 2-Piridinacarboxaldeído	1/3	94	1/3	97	3,5	70	(31)
5. 2-Bromobenzaldeído	7	75	n.d. ^d	n.d. ^d	21	85	(16)

^a Foi utilizado [bmim][PF₆] como solvente de todas as reações. ^b Formação de micelas e recuperação do aldeído de partida. ^c Rendimento considerando o aldeído de partida recuperado. ^d Mistura reacional incompatível com agitação magnética (alta viscosidade). ^e Reação conduzida somente em ultra-som sem líquido iônico.

US- Ultra-som; LI- Líquido Iônico como solvente; AM- Agitação Magnética; LI_{cat}- Líquido Iônico em quantidade catalítica.

Como observado na tabela 14, o uso de líquido iônico como solvente da reação causou uma diminuição bastante considerável nos tempos de reação quando comparados com o uso exclusivo de ultra-som e também com o uso de líquido iônico catalítico e ultra-som. No caso do 4-Nitrobenzaldeído, a reação se completou em apenas 15 minutos enquanto com o uso de ultra-som e líquido iônico em quantidade catalítica, esse tempo foi de 3 horas. Comparando esse mesmo resultado, com o uso de líquido

iônico em agitação magnética, podemos notar que não houve melhora no tempo de reação, embora o rendimento tenha sido maior.

Mesmo caso aconteceu com o 2-piridinacarboxaldeído, onde a reação se completou em apenas 20 minutos, comparado às 3 horas e meia quando da utilização líquido iônico em quantidade catalítica e ultra-som. Praticamente os mesmos resultados, tanto no tempo de reação quanto nos rendimentos foram obtidos usando líquido iônico como solvente sob agitação magnética.

A utilização de [bmim][PF₆] mostrou ser incompatível como solvente para o caso do aldeído alifático heptanal. Nesse caso pareceu-nos ser um problema de solubilidade desse aldeído no líquido iônico utilizado, onde observamos a formação de micelas. Mesmo sob essas condições não observamos a formação do aduto após 32 horas de reação no ultra-som, sendo o aldeído praticamente todo recuperado.

Testamos também o comportamento do 4-metilbenzalaldeído (*p*-tolualdeído, entrada 3), um aldeído com grupo substituinte doador de elétrons e bastante resistente a sofrer a reação de Baylis-Hillman. A utilização do líquido iônico como solvente levou a uma melhora no rendimento da reação quando comparado ao uso exclusivo do ultra-som (88% e 73%), sendo que nos dois casos a reação não foi completa e os rendimentos foram baseados na recuperação do aldeído.

Na entrada 5, a reação do 2-bromobenzaldeído foi realizada apenas no ultra-som, pois com esse aldeído ocorreu a formação de uma mistura altamente viscosa, impedindo a sua realização sob agitação magnética. Com a utilização de líquido iônico como solvente a reação foi 3 vezes mais rápida quando comparada com o uso de líquido iônico em quantidade catalítica, ambas realizadas em ultra-som.

Nas reações onde foi utilizado líquido iônico como solvente, os produtos foram extraídos do meio reacional com éter etílico, que é um solvente imiscível com o [bmim][PF₆]. Esse líquido iônico foi reutilizado para várias reações de Baylis-Hillman.

É importante salientar, que os rendimentos utilizando líquidos iônicos como solvente podem ser considerados bons, exceto na entrada 2, onde o rendimento para a formação do aduto **14**, sob agitação magnética foi de apenas 60%, onde essa diminuição no rendimento pode ter sido em função do consumo do aldeído pelo líquido iônico, como mencionado anteriormente (p. 27 e 28). Contudo, isso é apenas uma suposição, já que não analisamos o líquido iônico recuperado de onde poderia estar esse produto iônico.

Nos outros casos, onde os rendimentos foram bons, esse produto, se formado, acabou não comprometendo o rendimento final da reação.

Por esses resultados podemos observar que o uso de líquido iônico como solvente nas reações de Baylis-Hillman, utilizando ultra-som, nos levou a uma diminuição bastante significativa nos tempos de reação, sendo que, em alguns casos houve uma melhora também nos rendimentos quando comparados com o uso exclusivo do ultra-som e líquido iônico em quantidade catalítica.

Contudo, parece não haver um sinergismo entre o ultra-som e o líquido iônico, pois nos casos mostrados nas tabelas 13 e 14, resultados bastante próximos foram obtidos quando as mesmas reações foram realizadas sob agitação magnética.

Isso nos leva a acreditar que o efeito somatório esperado da ação conjunta do ultra-som e líquido iônico, de modo a aumentar ainda mais as velocidades das reações de Baylis-Hillman, não esteja acontecendo.

1.4.3. Alguns aspectos de RMN ^1H característicos dos adutos de Baylis-Hillman

Os espectros de RMN ^1H dos adutos de Baylis-Hillman derivados das reações dos aldeídos com acrilato de metila apresentam basicamente o mesmo padrão, com raras alterações principalmente nas constantes de acoplamento dos hidrogênios da ligação dupla.

Para um caso geral, tomaremos como exemplo o aduto **16**. (FIGURA 14)

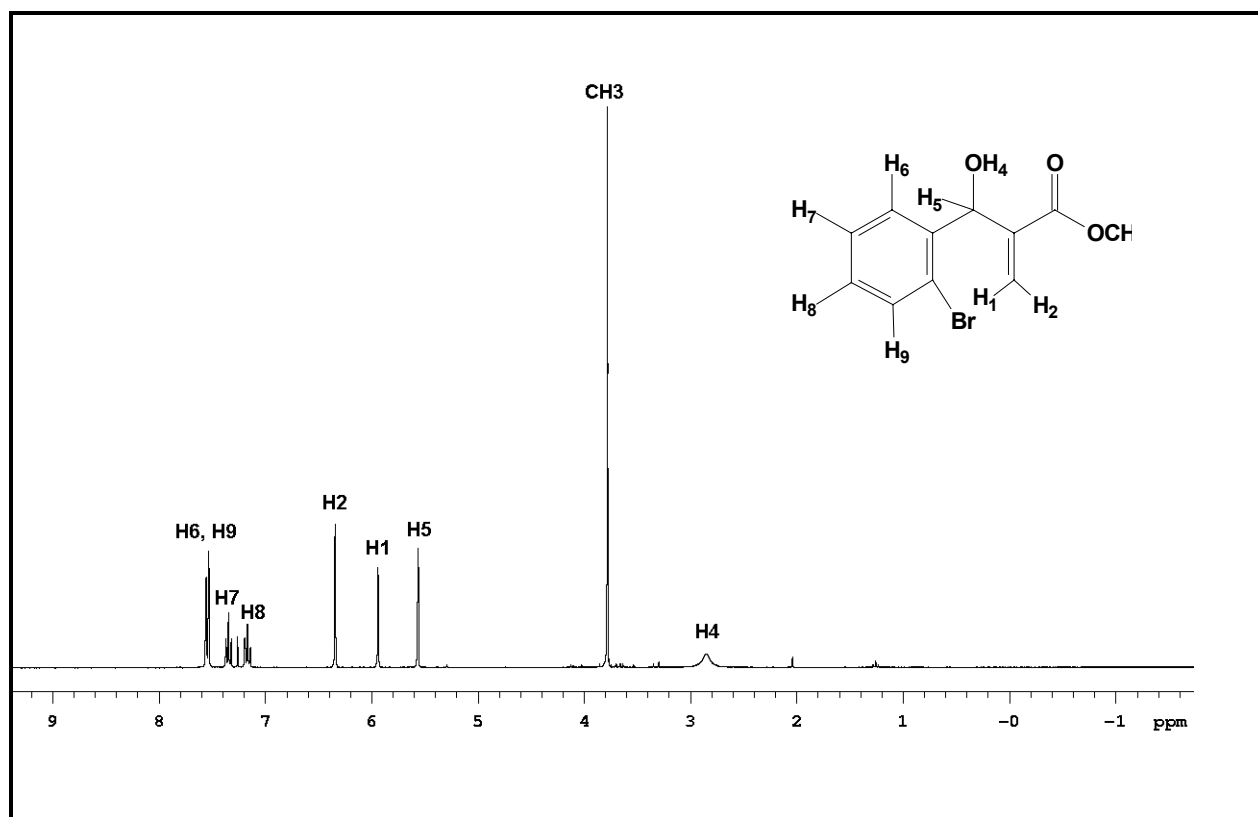


FIGURA 14. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do aduto **16**.

Uma característica importante, presente em todos os adutos, são os deslocamentos químicos dos hidrogênios vinílicos H_1 e H_2 . Dados tabelados e comparados com a literatura,⁴⁹ indicam que o hidrogênio *cis* à função éster (H_2) possui um deslocamento químico maior do que o hidrogênio *trans* H_1 . Os sinais desses hidrogênios aparecem como um simples singlete, parecendo não existir um acoplamento entre eles. Normalmente a constante de acoplamento de hidrogênios geminais de ligação dupla pode chegar a 3 Hz.

O sinal do hidrogênio benzílico (H_5) aparece também como um singlete, não existindo nesse e na maioria dos casos para os adutos de Baylis-Hillman, um acoplamento com os hidrogênios da ligação dupla.

⁴⁹ Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 5ª edição, Guanabara-Koogan, **1991**.

Apesar dessa quase padronização apresentada pelos adutos, principalmente com relação aos sinais singletos dos hidrogênios vinílicos, em alguns adutos, esses sinais aparecem largos, aparentando sinais de tripletos. Um exemplo disso aconteceu com o aduto **22**, aduto derivado do 2-furancarboxaldeído, como pode ser visto no espectro de RMN ^1H apresentado na figura 15.

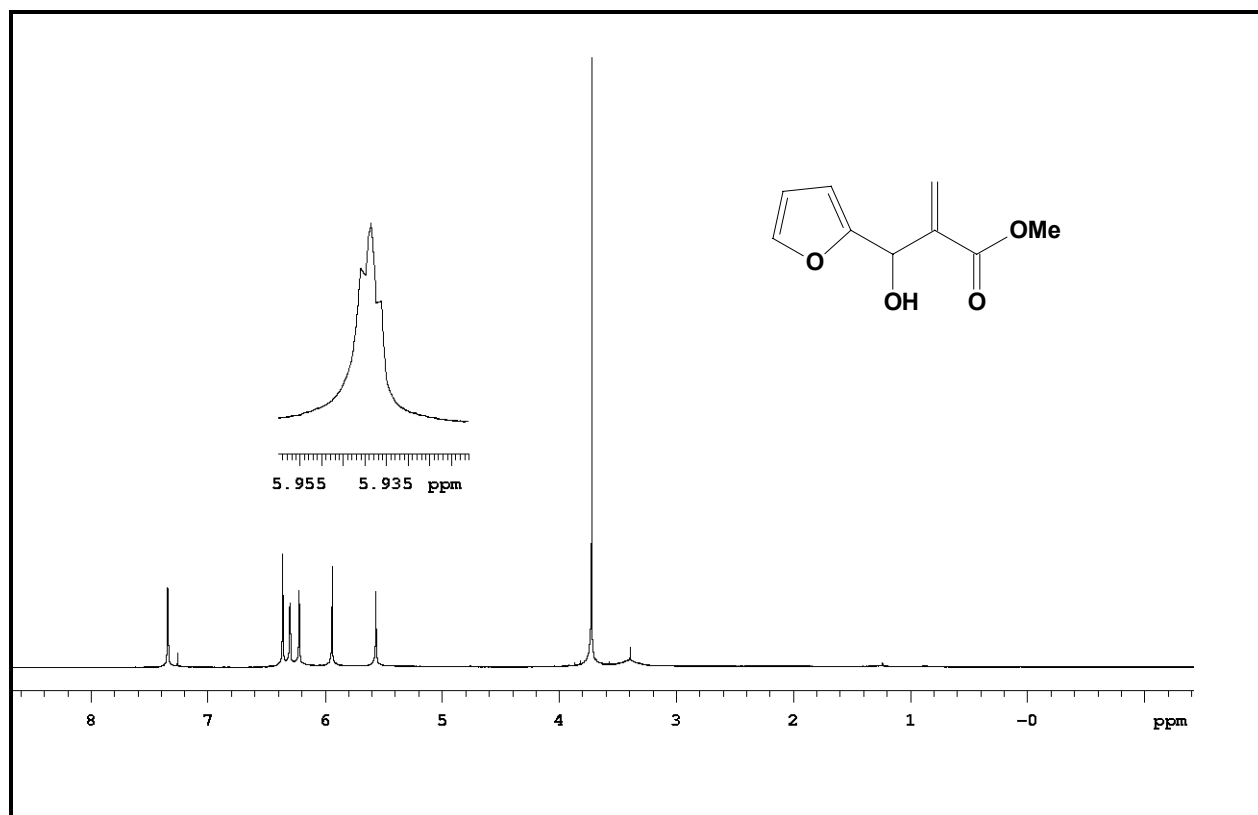


FIGURA 15. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 do aduto **22**.

A expansão da área mostra o tripleto em 5,93 δ com $J \sim 1$ Hz, referente ao sinal do hidrogênio vinílico H_{trans} . Nesse caso, podemos observar o acoplamento entre os hidrogênios da ligação dupla com o hidrogênio carbinólico. Normalmente esses sinais podem aparecer como um duplo-dublete, mas como as constantes de acoplamento entre esses hidrogênios são muito próximas e pequenas, deve ter ocorrido uma sobreposição dos sinais, aparecendo conseqüentemente como tripletos. Já para o hidrogênio carbinólico, o sinal apareceu como um singlete.

- Capítulo 2 -

**Preparação de Isoquinolinonas 3,4-Substituídas
a partir de Adutos de Baylis-Hillman**

Capítulo 2- Preparação de Isoquinolinonas 3,4-Substituídas a partir de Adutos de Baylis-Hillman

2.1. Introdução

As isoquinolinonas são importantes substâncias do ponto de vista sintético e biológico. Essa estrutura está incorporada em vários alcalóides e em compostos farmacologicamente importantes.⁵⁰ A estrutura básica de uma 1-isoquinolinona é mostrada na figura 16.

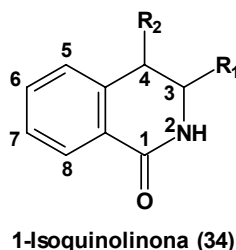


FIGURA 16. Estrutura básica de uma isoquinolinona.

Como dito anteriormente, muitos compostos dessa classe são biologicamente ativos, exibindo diversas atividades como anti-alérgicas,⁵¹ anti-depressivas SNC,⁵² anti-inflamatórias, bactericidas, fungicidas, além de compostos que podem atuar em doenças cardiovasculares⁵³ e como agentes no tratamento da úlcera gástrica.⁵⁴

⁵⁰ (a) Hoshiro, O. *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; AC Press: San Diego, 1998; Vol. 51, pp. 323-424. (b) Ito, N. Japan Patent 25971, **1968**; *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 57685b. (c) Muller, G. French Patent, M. 5415, **1967**; *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 91735y.

⁵¹ Buckle, D. R., *Ger. Offen*, 2, 448, 387 (Cl-CO7D, A61k) Appl April (1975) Brit. Appl. 47, 485/73; *Chem. Abstr.* **1975**, 83, 79080w.

⁵² Shionogi & Co Ltd, *Japan* **1965**, 23, 182, Appl. March 19, **1963**; *Chem. Abstr.* **1966**, 64, 3503.

⁵³ (a) Ukita, T.; Nakamura, Y.; Kubo, A.; Yamamoto, Y.; Yasunori, M.; Kunio, S.; Higashijima, T.; Kotera, J.; Fujishige, K.; Takagi, M.; Kikkawa, K.; Omori, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2341-2345. (b) Ukita, T.; Nakamura, Y.; Kubo, A.; Yamamoto, Y.; Yasunori, M.; Kunio, S.; Higashijima, T.; Kotera, J.; Takagi, M.; Kikkawa, K.; Omori, K. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2204-2218. (c) Daemmgen, J. W.; Gross, G. J. *Chem. Abstr.* **1986**, 104, 61772r.

⁵⁴ Senda, Shigeo, *Japan Kokai Tokyo Koho*, JP60, 25, 787 (Cl-CO7D401/04) 17 Dec 1985, Appl. 84/110, 961, 01 June 1984; *Chem. Abstr.* **1986**, 105, 42668r.

Na figura 17 apresentamos alguns exemplos de isoquinolinonas que atuam como inibidoras da Poli(ADP-ribose)polimerase 1 (PARP-1) e que podem auxiliar no tratamento da esquia cerebral.⁵⁵

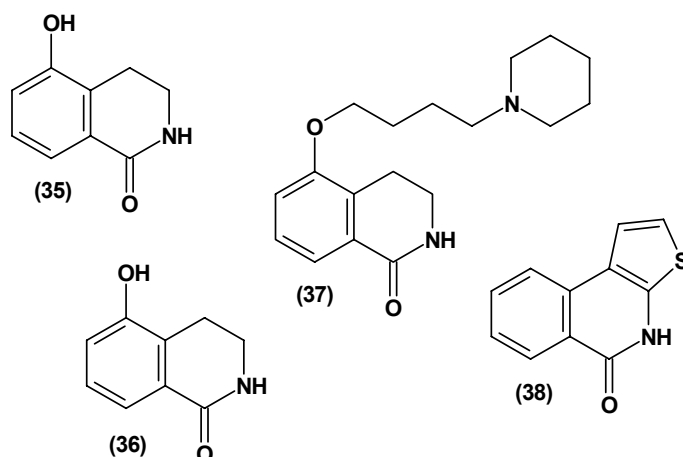


FIGURA 17. Isoquinolinonas inibidoras da PARP-1.

Isoquinolinonas são importantes intermediários na síntese de indenoisoquinolinas (FIGURA 18). Alguns compostos dessa classe podem atuar como inibidores da Topoisomerase 1 (top 1), enzima relacionada à clivagem do DNA.⁵⁶

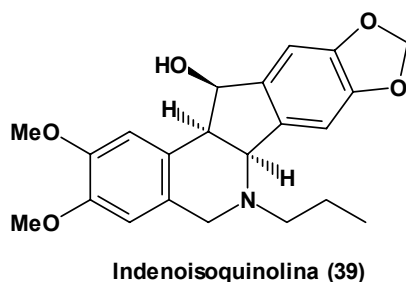


FIGURA 18. Exemplo de uma indenoisoquinolina.

⁵⁵ Chiarugi, A.; Meli, E.; Calvani, M.; Picca, R.; Baronti, R.; Camaioni, E.; Costantino, G.; Marinozzi, M.; Pellegrini-Giampietro, D. E.; Pellicciari, R.; Moroni, F. *J. Pharm. Exp. Ther.* **2003**, 305, 943-949.

⁵⁶ Jayaraman, M.; Fox, B. M.; Hollingshead, M.; Kohlhausen, G.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 242-249.

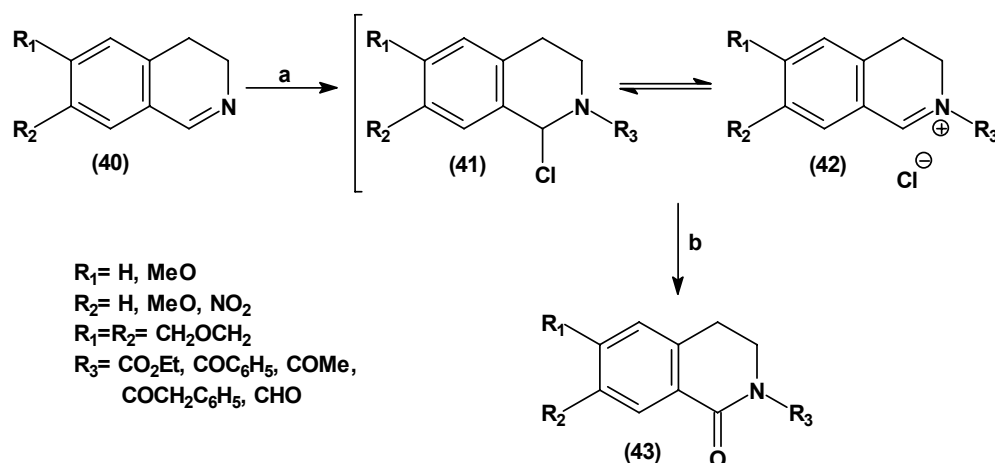
2.1.1. Métodos de Preparação de Isoquinolinonas

Devido a importante atividade biológica⁵⁷ exercida por esse núcleo heterocíclico e a sua grande ocorrência em vários produtos naturais, principalmente em alcalóides, há na literatura vários métodos de preparação desse sistema.

No próximo segmento, apresentaremos uma breve revisão de métodos de preparação de isoquinolinonas.

2.1.1.1. Isoquinolinonas a partir da oxidação de isoquinolinas

Venkov e Statkova-Abeghe,⁵⁸ preparam várias isoquinolinonas através da oxidação de isoquinolinas com permanganato de potássio. (ESQUEMA 11)



Reagentes e Condições: **a.** Cloreto de acila, t.a. a 60 °C; **b.** 1,2-dicloroetano, 18-Crown-6, KMnO₄, t.a., 2-4 h, 56 a 92% (etapas a e b).

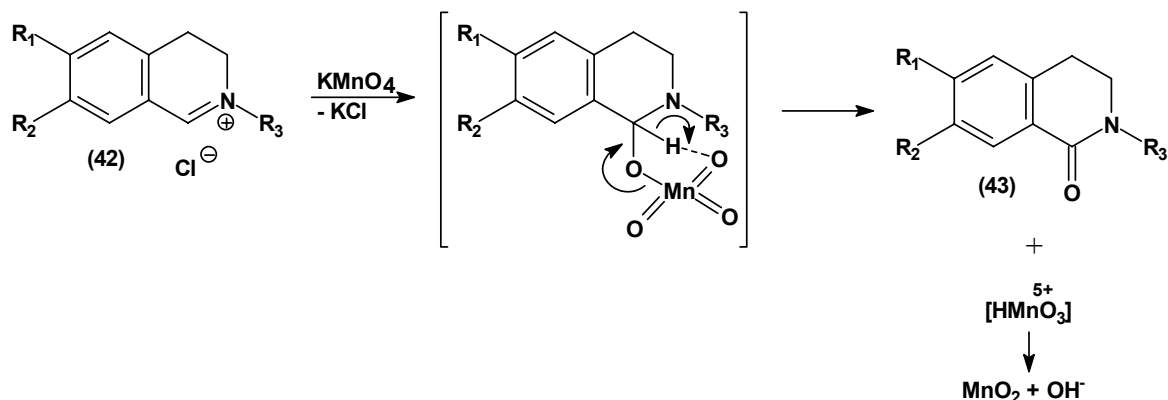
ESQUEMA 11. Preparação de isoquinolinonas a partir de isoquinolinas.

⁵⁷ (a) Snow, R. J.; Butz, T.; Hammach, A.; Kapadia, S.; Morwick, T. M.; Prokopowicz, A. S.; Takahashi, H.; Tan, J. D.; Tschantz, M. A.; Wang, X. –*J. Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7553-7556. (b) Showalter, H. D. H.; Sercel, A. D.; Stier, M. A.; Turner, W. R. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, 38, 961-964. (c) Padwa, A.; Reger, T. S. *Can. J. Chem.* **2000**, 78, 749-756. (d) Lebl, M.; Krchnák, V.; Ibrahim, G.; Pires, J.; Burger, C.; Ni, Y.; Chen, Y.; Podue, D.; Mudra, P.; Pokorny, V.; Poncar, P.; Zenisek, K. *Synthesis* **1999**, 11, 1971-1978. (e) Matsui, T.; Sugiura, T.; Nakai, H.; Iguchi, S.; Shigeoka, S.; Takada, H.; Odagaki, Y.; Nagao, Y.; Ushio, Y.; Ohmoto, K.; Iwamura, H.; Yamazaki, S.; Arai, Y.; Kawamura, M. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3307-3319. (f) De Souza, E. L.; Fernandes, P. S. *Indian J. Chem.* **1990**, 29B, 961-965. (g) Kamochi, Y.; Watanabe, Y. *Heterocycles* **1987**, 26, 2385-2391.

⁵⁸ Venkov, A. P.; Statkova-Abeghe, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1451-1460.

Tratamento da isoquinolina (**40**) com cloreto de alquila ou acila levou à formação da espécie (**41**) que existe em equilíbrio com o sal *N*-acilimínio (**42**), que após tratamento com permanganato de potássio levou à formação da isoquinolinona correspondente (**43**).

Para os casos mostrados acima, os melhores resultados foram obtidos quando da utilização de cloretos de acila. Nesses casos, a oxidação ocorre somente através do sal de *N*-acilimínio, como mostrado no mecanismo proposto do esquema 12.



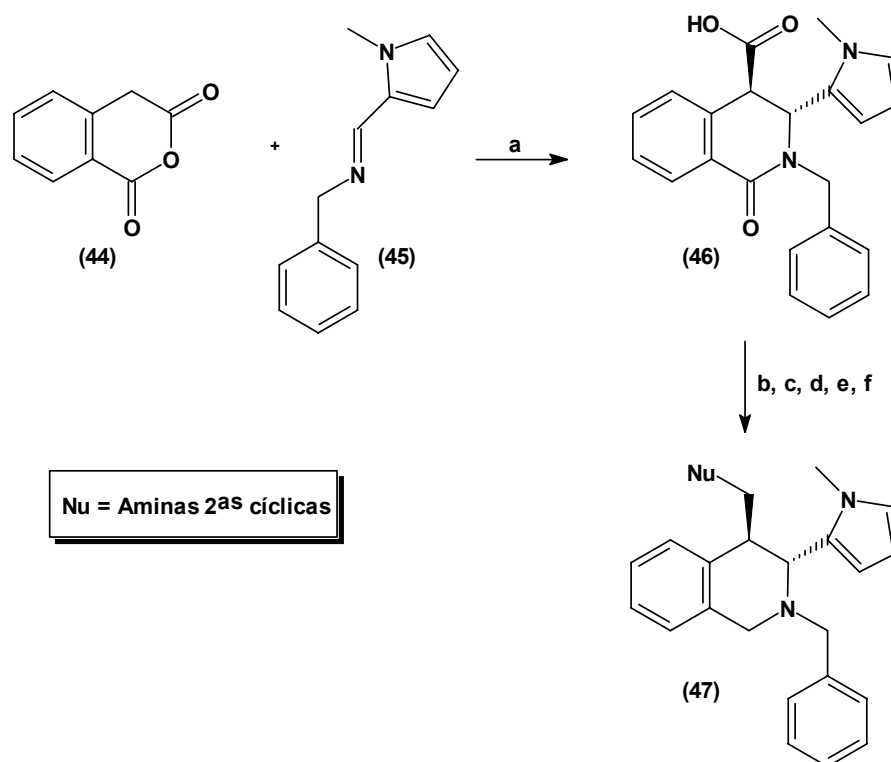
ESQUEMA 12. Mecanismo proposto para a oxidação.

2.1.1.2. Isoquinolinonas a partir da reação de anidrido homoftálico e iminas

Um método que exemplifica uma das formas mais comuns, encontrada na literatura, para a preparação de isoquinolinonas, é o que utiliza a reação de derivados do anidrido homoftálico com iminas.

Palamareva e colaboradores⁵⁹ utilizaram uma isoquinolinona como intermediário-chave para a síntese de isoquinolinas 3,4-*trans*-substituídas, partindo do anidrido homoftálico (**44**) e da imina (**45**). (ESQUEMA 13)

⁵⁹ Kozekov, I. D.; Koleva, R. I.; Palamareva, M. D. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, 39, 229-236.

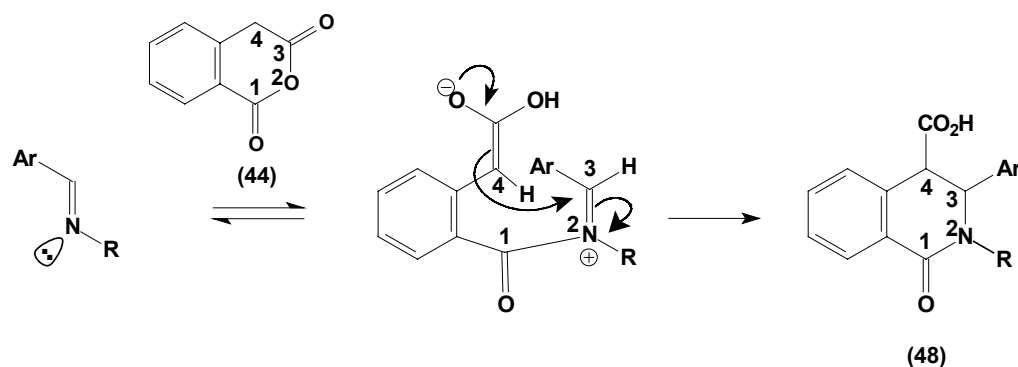


Reagentes e Condições: **a.** benzeno, refluxo, 16 h, 64%; **b.** MeI, K₂CO₃, DMF, t.a., 12 h, 80%; **c.** LiBH₄, THF, t.a., 13 h, 97%; **d.** *p*-TosCl, py, t.a., 15 h, 66%; **e.** NuH, tolueno, refluxo, 9-36 h, 51-88%; **f.** LiAlH₄, THF, refluxo, 12 h, 52-88%.

ESQUEMA 13. Isoquinolinonas a partir do anidrido homoftálico.

Cushman e Madaj⁶⁰ consideram a reação entre o anidrido homoftálico e uma imina como um processo não-concertado de adição da imina às posições 1 e 4 do anidrido, onde a formação da ligação C₁-N precede a formação da ligação C₃-C₄, como esquematizado genericamente no esquema 14.

⁶⁰ Cushman, M.; Madaj, E. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 907-914 e referências citadas.



ESQUEMA 14. Mecanismo de formação da isoquinolinona a partir do anidrido homoftálico.

Esses autores tiraram suas conclusões com base na aplicação da equação de Hammet para três diferentes solventes.

Além do uso de anidrido homoftálico e iminas, existem outras formas interessantes para a preparação desse tipo de heterociclo.

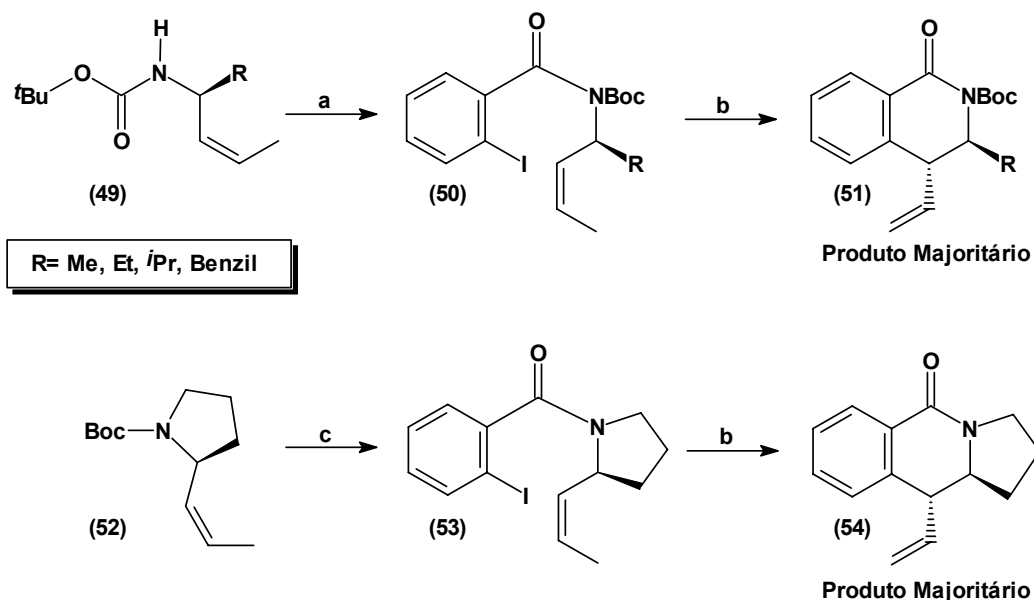
2.1.1.3. Isoquinolinonas preparadas através da Reação de Heck

A reação de Heck, aplicando principalmente iodetos de arila ou vinila e alcenos, catalisada por paládio, é um método altamente eficiente e brando para a construção de uma ligação C-C.⁶¹

Tietze e Burkhardt⁶² prepararam diidroisoquinolinonas 3,4-substituídas através de uma reação de Heck intramolecular, regio- e estereosseletiva, entre derivados de α -aminoácidos, como mostrado no esquema 15.

⁶¹ Para saber mais sobre a Reação de Heck ver: (a) de Meijere, A.; Meyer, F. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 2379-2411. (b) Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, 27, 345-390.

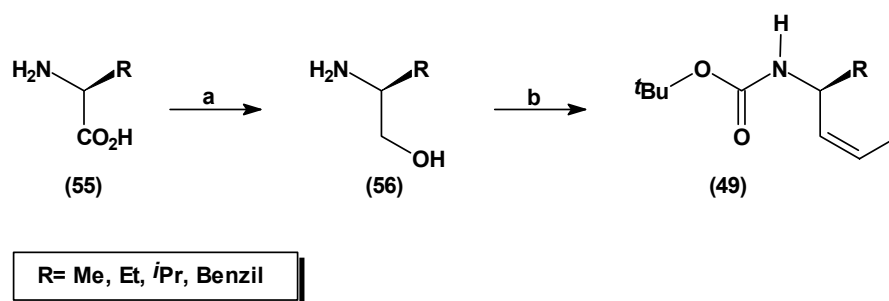
⁶² Tietze, L. F.; Burkhardt, O. *Liebigs Ann.* **1995**, 1153-1157.



Reagentes e Condições: a. Cloreto de 2-iodobenzoila, KH, THF, t.a., 12 h, 72-81%; b. Pd(OAc)₂, PPh₃, KOAc, TPAB, DMF, 80 °C, 8 h, 65-82%; c. i) HCl 4 mol/L, dioxano, 50 °C, 30 min; ii) Cloreto de 2-iodobenzoila, py, CH₂Cl₂, t.a., 12 h, 82%.

ESQUEMA 15. Preparação de isoquinolinonas via reações de Heck.

Os derivados do composto **49** foram preparados a partir dos aminoácidos correspondentes,⁶³ conforme metodologia que é apresentada no esquema 16.



Reagentes e Condições: a. LiAlH₄, THF, refluxo; b. (Boc)₂O, H₂O, t.a.; i) (COCl)₂, DMSO, NMM; ii) NaNH₂, PhP⁺CH₂CH₃Br⁻, THF, 0 °C, 60-80%.

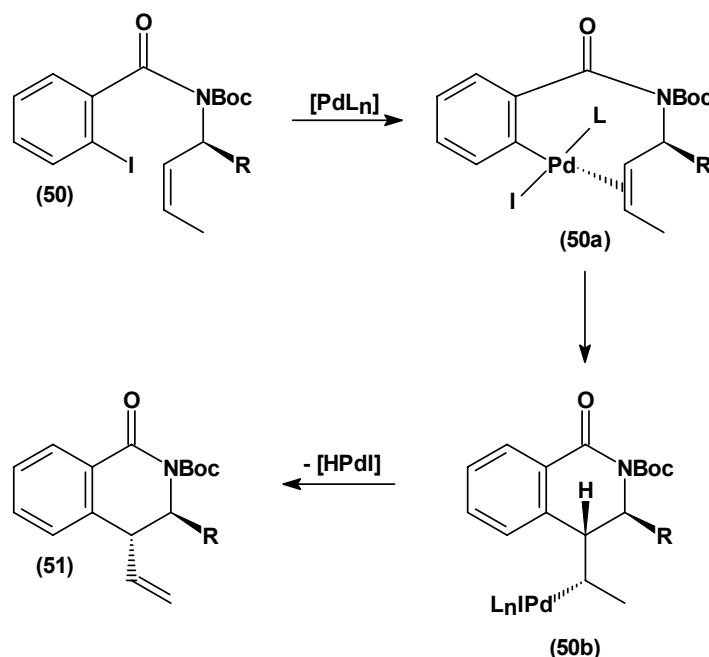
ESQUEMA 16. Preparação do composto **49**.

⁶³(a) Wei, Z. -Y.; Knaus, E. E. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1586-1588.

A redução do aminoácido (**55**) com LiAlH_4 levou à formação do aminoálcool correspondente (**56**). A próxima etapa foi a proteção do nitrogênio com dicarbonato de di-*terc*-butila (Boc_2O) em água. A reação de oxidação de Swern do álcool para o aldeído correspondente seguido pela reação de olefinação desenvolvida por Schlosser⁶⁴ (*in situ*) levou à formação do composto (**49**). O grupo Boc- estabiliza α -aminoaldeídos, que podem ser manuseados em um curto período de tempo à temperatura ambiente, sem racemização ou decomposição.

As olefinas foram obtidas com seletividade (Z)- de 7-11:1, medidas por cromatografia gasosa.

A estereosseletividade levando à formação preferencial das isoquinolinonas **51-anti** e **54-anti** é mostrada através do mecanismo proposto no esquema 17.



ESQUEMA 17. Mecanismo proposto para formação de **51-anti**.

⁶⁴ Schlosser, M.; Schaub, B. *Chimia* **1982**, 36, 396-397.

A formação da ligação C-C entre as espécies Pd-aril e o carbono da ligação dupla é *anti* ao grupo R do centro estereogênico. A maior diastereosseletividade obtida foi quando R= isopropil (30:1).

A regioseletividade na β -eliminação das espécies HPdI é dependente das bases e dos ligantes do Pd utilizados.⁶⁵

2.1.1.4. Isoquinolinonas via Rearranjo de Curtius

Outro método, desenvolvido por Davenport e colaboradores⁶⁶ na preparação de isoquinolinonas, envolve a utilização do rearranjo de Curtius,⁶⁷ a partir de ácidos cinâmicos como precursores.

Esse caminho pôde ser aplicado para a maioria dos ácidos cinâmicos, dando os produtos desejados em rendimentos moderados. (ESQUEMA 18)

O ácido cinâmico **57** foi convertido à acil azida **58**, seguido pelo rearranjo térmico, levando ao isocianato **59**.

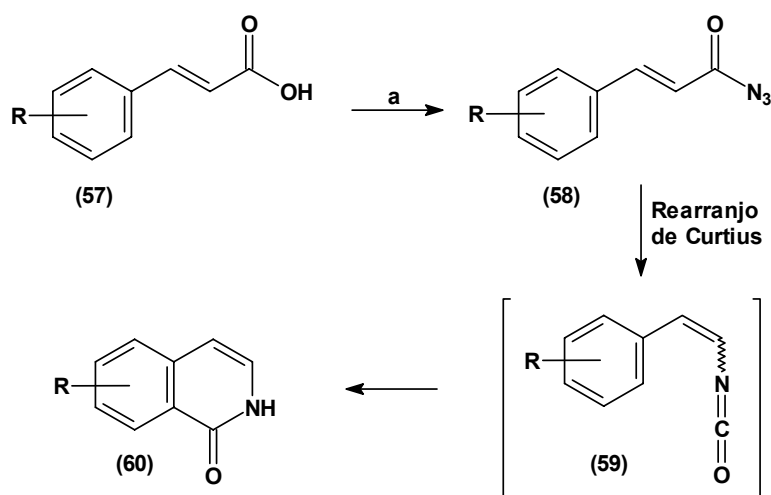
Para formar a isoquinolinona **60**, o isocianato **59** sofre uma ciclização intramolecular pelo ataque nucleofílico do anel aromático.

Nos casos onde os substituintes R no anel aromático eram grupos retiradores de elétrons, os rendimentos das isoquinolinonas formadas a partir do rearranjo de Curtius, foram baixos ou a reação não funcionou, já que o ataque ao isocianato é dependente da disponibilidade de elétrons do anel aromático.

⁶⁵ (a) Tietze, L. F.; Schimpf, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1089-1090. (b) Tietze, L. F.; Burkhardt, O. *Synthesis* **1994**, 1331-1336.

⁶⁶ Briet, N.; Brookes, M. H.; Davenport, R. J.; Galvin, F. C. A.; Gilbert, P. J.; Mack, S. R.; Sabin, V. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5761-5766.

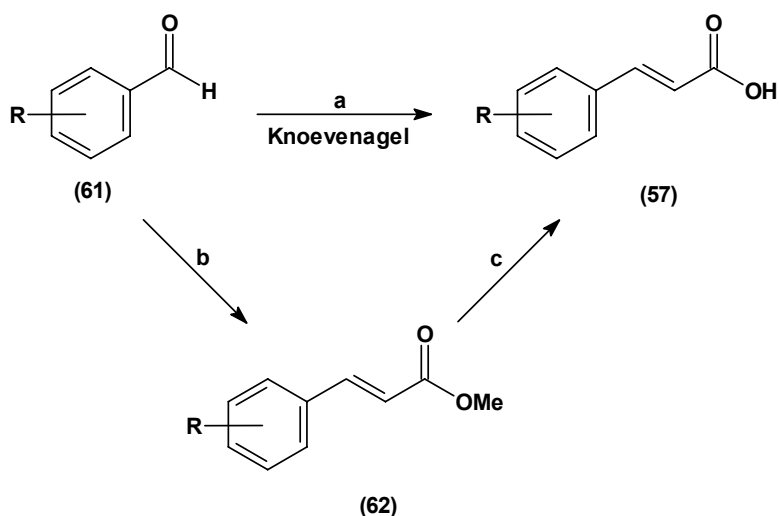
⁶⁷ Banthorpe, D. V. *The chemistry of the azido group*, Patai, S., Ed.; Wiley: New York, 1971; p 397.



Reagentes e Condições: a. i) Et_3N , clorofornato de etila, acetona, 1 h, 0 °C; ii) NaN_3 aquoso, t. a., 16 h; iii) tolueno-difenilmetano, 190 °C; iv) difenilmetano, $n\text{-Bu}_3\text{N}$, 210 °C, 2h, 1-54%.

ESQUEMA 18. Isoquinolinonas a partir do rearranjo de Curtius.

Quando os ácidos cinâmicos não foram acessíveis comercialmente, eles foram sintetizados a partir dos aldeídos substuídos **61**, ou pela condensação direta com o ácido malônico (reação de Knoevenagel) ou pela reação de Wittig para formar o éster **62**. (ESQUEMA 19)

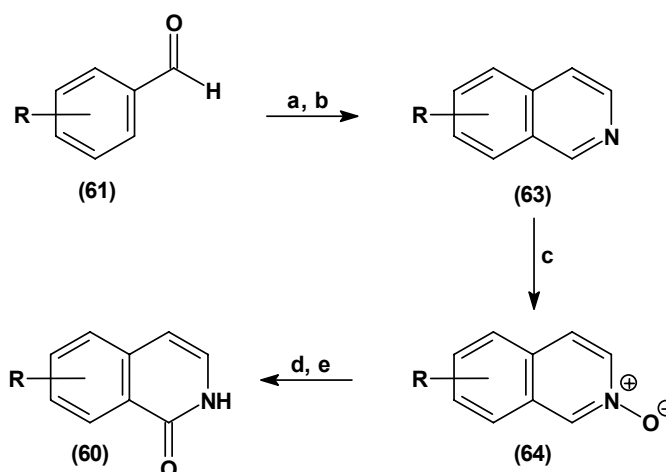


Reagentes e Condições: a. $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})_2$, py; b. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, tolueno; c. LiOH , $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$.

ESQUEMA 19. Preparação de ácidos cinâmicos.

Davenport e colaboradores descreveram uma alternativa para a preparação de isoquinolinonas, de forma a contornar a restrição imposta pelos grupos retiradores de elétrons durante a ciclização intramolecular.

Nesse caso as isoquinolinonas foram preparadas, em melhores rendimentos, utilizando a *N*-óxido isoquinolina **64**. (ESQUEMA 20)



Reagentes e Condições: a. $(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$, tolueno, refluxo; b. H_2SO_4 , 140 °C; 2-25% (etapas a e b); c. *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , t.a. 84-96%; d. Ac_2O , refluxo; e. NaOH, H_2O .

ESQUEMA 20. Preparação de isoquinolinonas a partir de *N*-óxidos.

É importante salientar que os substituintes (R) desse trabalho foram apenas halogênios, grupos metila e tiometila.

Apesar da preparação de várias isoquinolinonas, essa alternativa parece ser limitada para substratos sensíveis às drásticas condições ácidas utilizadas no processo.

2.1.1.5. Preparação de Isoquinolinonas via reação de litiação lateral

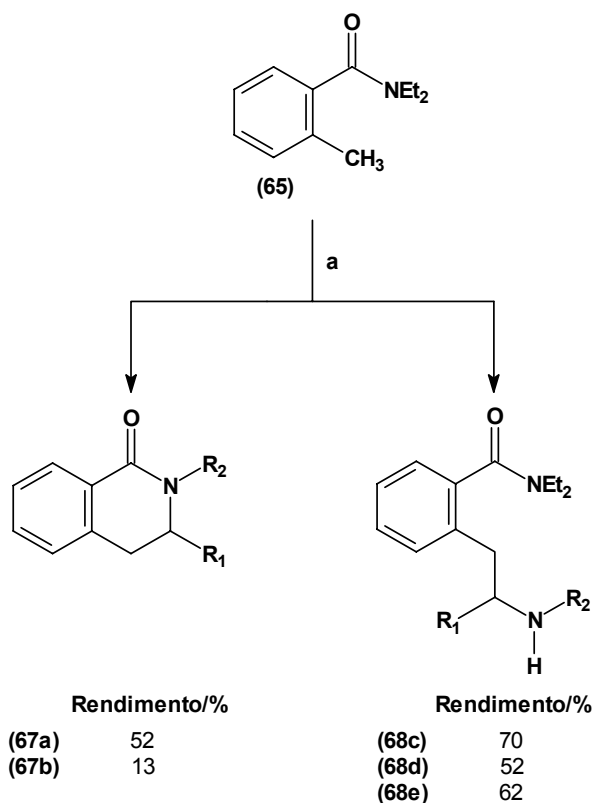
Uma alternativa para a preparação enantiosseletiva de isoquinolinonas foi descrita por Snieckus e Derdau.⁶⁸ Nesse trabalho os heterociclos foram preparados pela

⁶⁸ Derdau, V.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1992-1998.

condensação de benzamidas com iminas, através de reações de litiação lateral,⁶⁹ usando como auxiliar quiral a (-)-esparteína.

Inicialmente eles avaliaram o padrão de substituição na imina que está apresentado no esquema 21.

Em concordância com estudos realizados por Clark,⁷⁰ somente iminas com grupos R_2 pequenos (**66a** e **66b**) levaram à formação dos produtos ciclizados (**67a** e **67b**). Com outras iminas **66c-e**, a reação resultou na formação de intermediários precursores dos produtos ciclizados (**68c-e**). Alguns esforços afim de otimizar as condições reacionais utilizando ácidos de Lewis (TiCl_4 e $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) não tiveram sucessos, levando a baixos rendimentos e a formação de sub-produtos não determinados.



a: $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Me}$; **b:** $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{alil}$; **c:** $R_1 = R_2 = \text{Ph}$;
d: $R_1 = (4\text{-Cl})\text{C}_6\text{H}_4$, $R_2 = \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{Ph}$; **e:** $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{Ts}$

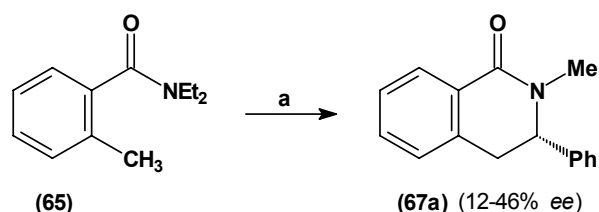
Reagentes e Condições: **a.** i) LDA, THF, -78°C ; ii) $R_1\text{CH}=\text{NR}_2$ (**66a-e**); iii) HCl 2 mol/L.

ESQUEMA 21. Isoquinolinonas a partir de reação de litiação lateral.

⁶⁹ Para uma revisão sobre reações de litiação lateral ver: Clark, R. D.; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, *47*, 1-314.

⁷⁰ Clark, R. D.; Jahangir, A. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5378-5382.

Com os resultados apresentados acima, tomou-se como estudo modelo para a condensação-ciclização assimétrica, mediada por (-)-esparteína, a reação entre a benzilamida **65** e a imina **66a**. (ESQUEMA 22)



Reagentes e Condições: a. i) *n*-BuLi, (-)-esparteína, -78 °C; tolueno/éter, -78 °C; ii) PhCH=NMe (**66a**); iii) HCl 2 mol/L (21-46%).

ESQUEMA 22. Ciclização mediada por (-)-esparteína.

Para os casos estudados, tanto os rendimentos quanto os excessos enantioméricos (ee) foram de baixos a modestos. Observações experimentais, indicaram que a metalação com *n*-BuLi, (-)-esparteína em misturas de solventes de tolueno/éter deram os melhores resultados em termos de rendimento e enantio-indução.

Como sugerido por Clark e colaboradores,⁷¹ os rendimentos moderados das isoquinolinonas podem ser devido as reações competitivas ânion-amida intermoleculares levando à formação de produtos poliméricos.

A racionalização para a indução assimétrica foi feita basendo-se no modelo quiral proposto⁷² e ilustrado na figura 19.

⁷¹ Clark, R. D.; Jahangir, A.; Souchet, M.; Kern, J. R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1989**, 930-931.

⁷² Trost, B. M.; Ariza, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 10727-10737.

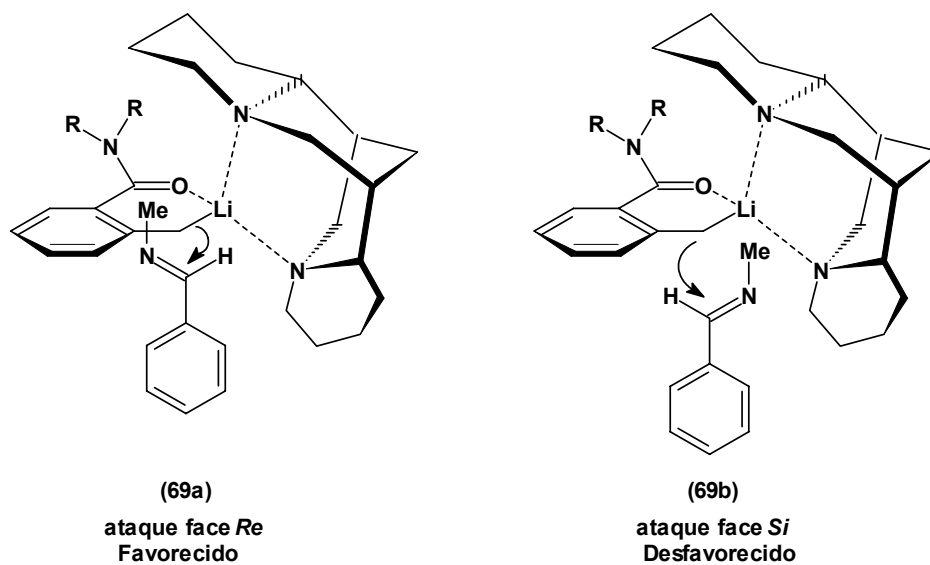


FIGURA 19. Modelos de estados de transição propostos.

Por esse modelo, o ataque da espécie coordenada (-)-esparteína-benzamida-lítio ocorre preferencialmente pela face *Re* da imina.

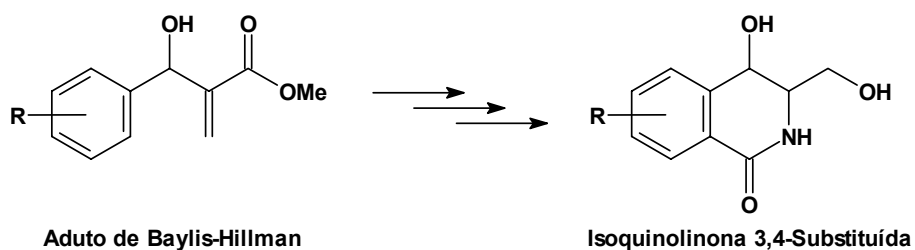
A enantio-indução é controlada pela estabilidade e o ambiente estérico da espécie quelada.

2.2. Objetivos

Devido a elevada importância biológica das isoquinolinonas, alternativas sintéticas que permitam a sua preparação são plenamente justificadas.

Já que dispunhamos de uma série de diferentes adutos de Baylis-Hillman obtidos de aldeídos aromáticos, decidimos, nessa parte do trabalho, estudar uma alternativa sintética que permitisse a preparação de isoquinolinonas substituídas a partir de adutos de Baylis-Hillman.

O sucesso desse objetivo poderia contribuir para demonstrar a grande versatilidade sintética dos adutos de Baylis-Hillman, como substrato para a síntese de heterociclos.

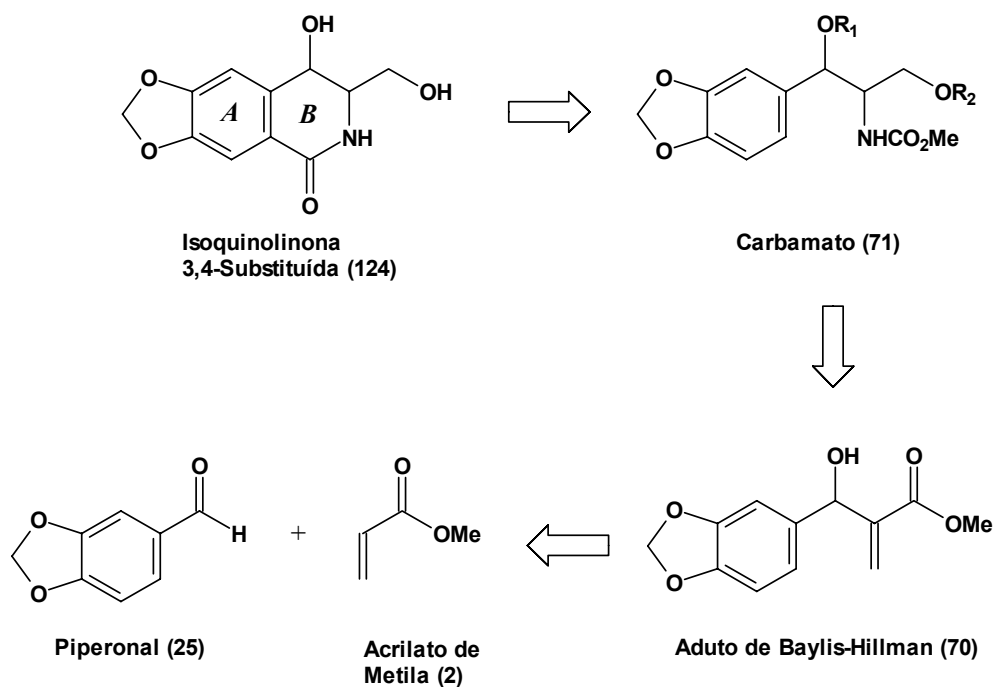


2.3. Estratégias Sintéticas

2.3.1. Alternativa 1: Preparação de Isoquinolinonas 3,4-Substituídas via Reação de Bischler-Napieralski

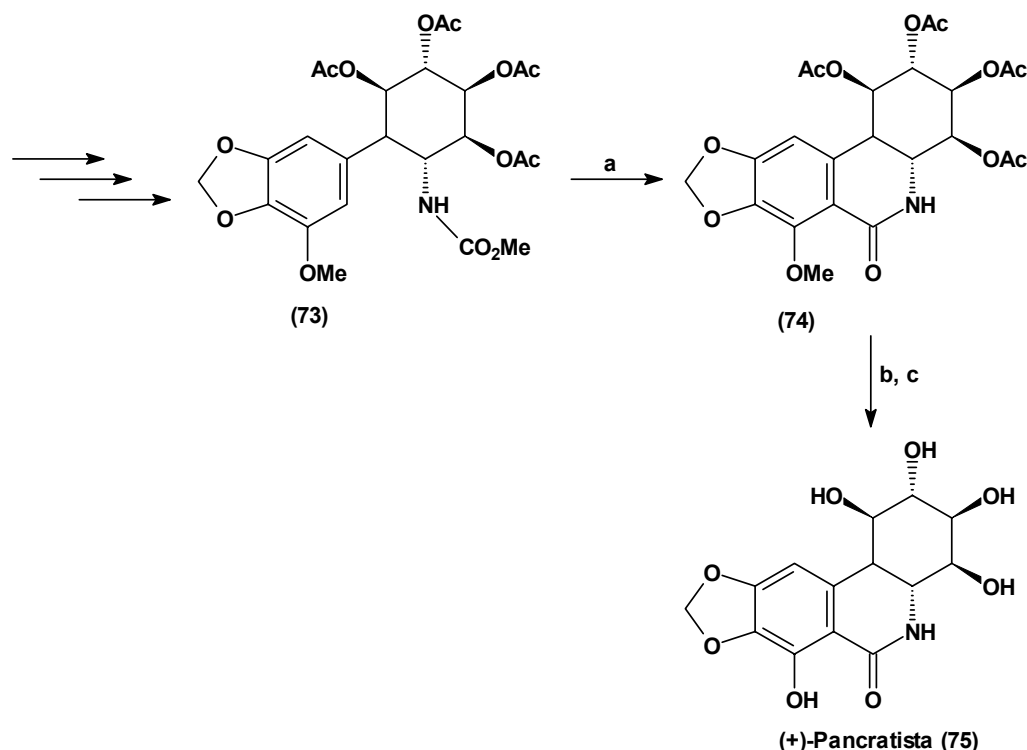
Inicialmente a nossa intenção foi a de preparar uma isoquinolinona utilizando como modelo, o aduto de Baylis-Hillman formado através da reação entre o acrilato de metila (**2**) e o piperonal (**25**).

No nosso entender, de acordo com o esquema retrosintético mostrado abaixo, a formação do anel **B** da isoquinolinona **124** poderia ser realizada com a funcionalização da ligação dupla do aduto de Baylis-Hillman, através de uma reação de hidroboração. A introdução de um átomo de nitrogênio, presente no heterociclo, seria feito através de um rearranjo de Curtius. Ciclização intramolecular via reação de Bischler-Napieralski do carbamato **71**, nos levaria à formação da isoquinolinona desejada. (ESQUEMA 23)



ESQUEMA 23. Retrossíntese da preparação da isoquinolinona **124**.

A nossa intenção em fazer a ciclização intramolecular via reação de Bischler-Napieralski para a preparação da isoquinolinona **124** baseou-se em trabalhos precedentes realizados por Magnus e Sebhat⁷³ na síntese do alcalóide antitumoral (+)-pancratistatina. (ESQUEMA 24)



Reagentes e Condições: **a.** Tf₂O, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C, 24h, 68%; **b.** BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 2h, 73%; **c.** NaOMe, MeOH/THF, t.a., 18 h, 87%.

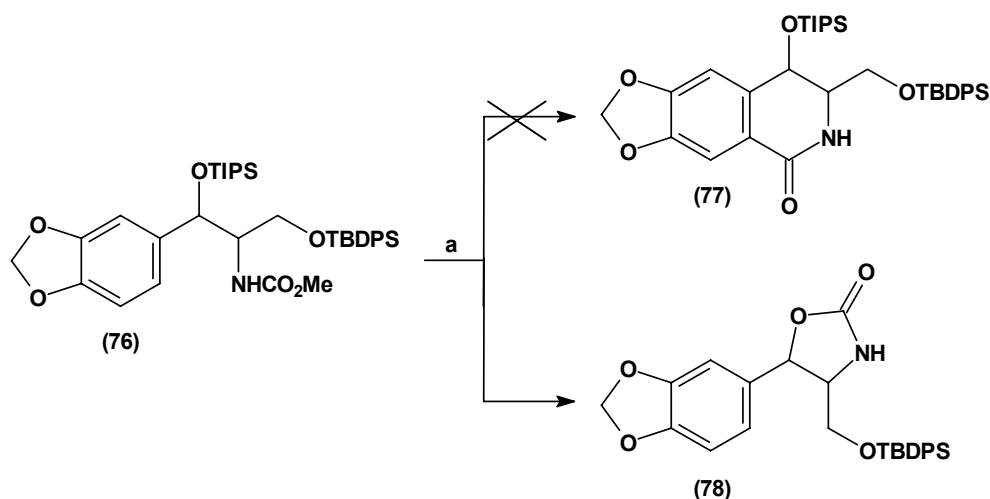
ESQUEMA 24. Síntese da (+)-Pancratistatina via reação de Bischler-Napieralski.

Nesse trabalho a ciclização intramolecular através da reação utilizando anidrido trifílico e DMAP levou à formação do heterociclo, sendo essa uma das etapas chave para a síntese do alcalóide.

⁷³ (a) Magnus, P.; Sebhat, I. K. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 15509-15524. (b) Magnus, P.; Sebhat, I. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5341-5342.

2.3.1.1. Resultados e Discussão da Alternativa 1

Tentativas anteriores, em nosso grupo de pesquisa, para a formação da isoquinolinona **77** via reação de Bischler-Napieralski, utilizando como material de partida o aduto de Baylis-Hillman **70** não obtiveram sucesso. Nesse trabalho, a tentativa da ciclização intramolecular do carbamato **76** culminou com a clivagem do grupo protetor -TIPS, levando, conseqüentemente, à formação da oxazolidinona **78**,⁷⁴ (ESQUEMA 25)



Reagentes e Condições: a. Tf_2O , DMAP, CH_2Cl_2 ou SnCl_4 , CH_2Cl_2 , t.a.

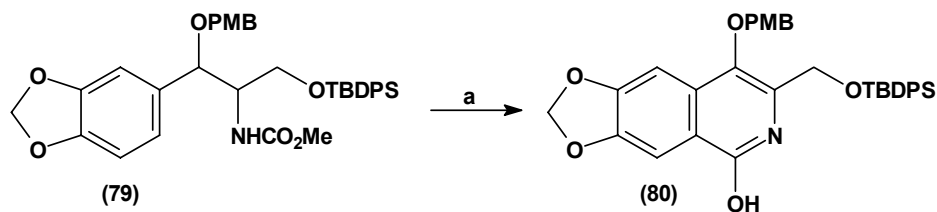
ESQUEMA 25. Formação da oxazolidinona **78**.

Assim, passamos a tentar essa ciclização utilizando condições mais clássicas da reação de Bischler-Napieralski⁷⁵ (POCl_3 , P_2O_5 , $\text{POCl}_3/\text{piridina}$), na qual também não obtivemos sucesso, sendo que em algumas delas ocorreu a decomposição do material de partida. Em uma dessas tentativas, foi isolado um produto isoquinolínico aromatizado.⁷⁶ (ESQUEMA 26)

⁷⁴ Coelho, F.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2797-2800

⁷⁵ Para saber um pouco mais sobre a Reação de Bischler-Napieralski ver: Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1951**, 6, 74-99.

⁷⁶ Lopes, E. C. S. Programa de Pós-Graduação em Química- UNICAMP, Campinas, **2004**. *Exame de Qualificação de Doutorado*. pp. 1-28.



Reagentes e Condições: a. POCl₃/py, tolueno, refluxo, 1h, 42%.

ESQUEMA 26. Formação de intermediário isoquinolínico aromatizado.

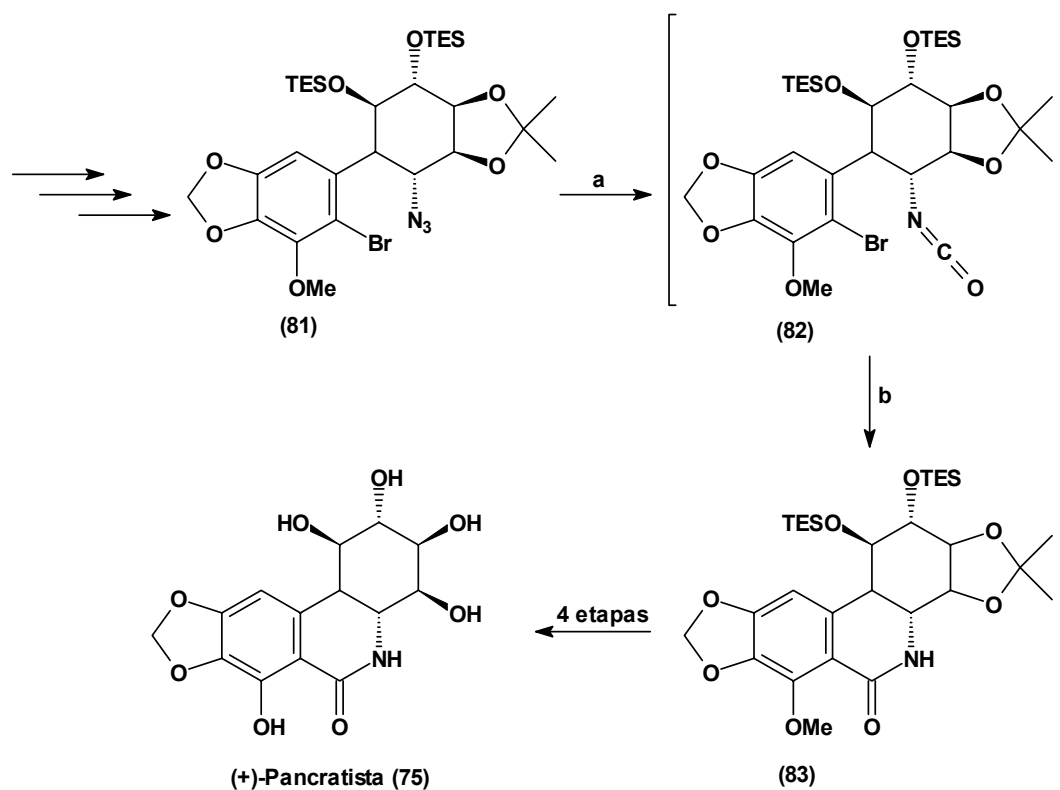
Devido ao insucesso na preparação da isoquinolinona através da ciclização utilizando a reação de Bischler-Napieralski, abandonamos essa rota e passamos a buscar outra alternativa que pudesse levar à preparação da isoquinolinona.

2.3.2. Alternativa 2: Preparação de Isoquinolinonas 3,4-Substituídas via ciclização Intramolecular de Intermediário bromado

Diante dos resultados anteriores, passamos a buscar um outro aduto de Baylis-Hillman como material de partida.

Trost e Pulley⁷⁷, utilizaram um intermediário bromado em uma das etapas para a síntese assimétrica da (+)-pancratistatina (**75**). Nesse trabalho, a ciclização intramolecular foi efetuada através de uma troca halogênio-metal. (ESQUEMA 27)

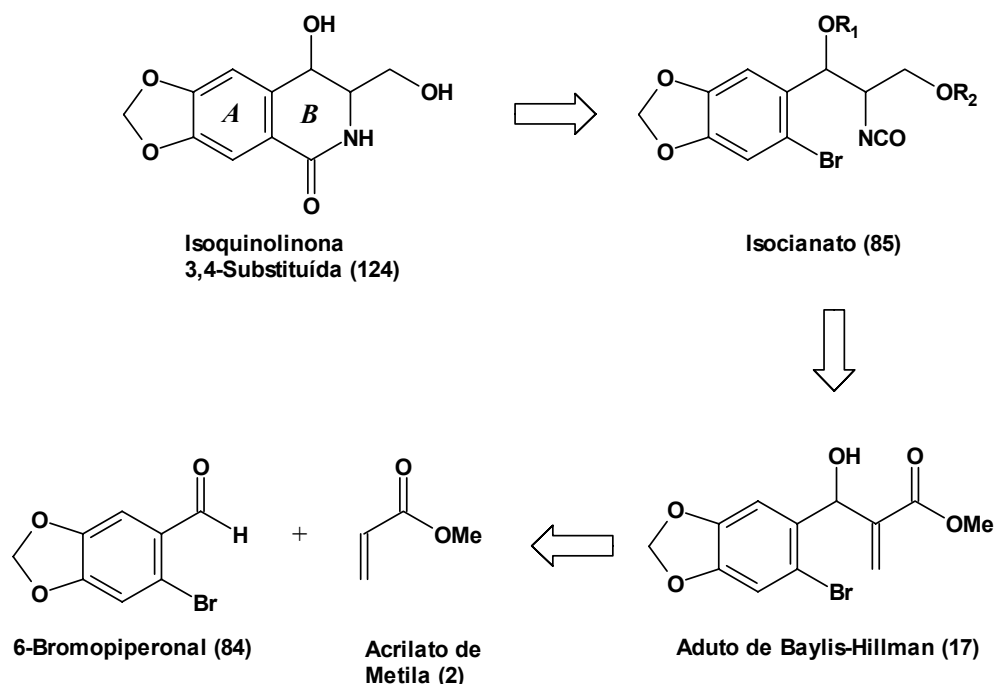
⁷⁷ Trost, B. M.; Pulley, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10143-10144.



Reagentes e Condições: a. i) $(\text{CH}_3)_3\text{P}$, THF, H_2O ; ii) COCl_2 , THF, Et_3N ; b. $t\text{-BuLi}$, éter, -78°C , 65% (3 etapas).

ESQUEMA 27. Síntese da (+)-Pancratistatina a partir de intermediário bromado.

Esse trabalho nos motivou a buscar a preparação de um aduto de Baylis-Hillman bromado, e a partir dele chegar à isoquinolinona, numa sequência que pode ser resumida pela retrossíntese ilustrada no esquema 28.



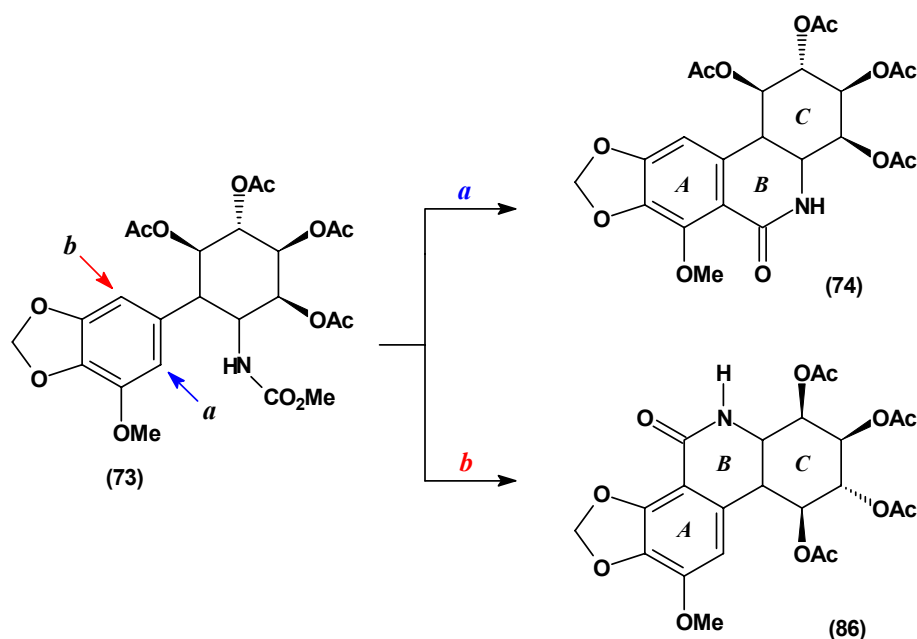
ESQUEMA 28. Retrossíntese alternativa para preparação da isoquinolinona **124**.

A idéia foi a de seguir basicamente a mesma sequência utilizada, quando da tentativa de preparação da isoquinolinona a partir do aduto de Baylis-Hillman derivado do piperonal. A diferença básica estaria na maneira da ciclização intramolecular para formação do anel **B**. Antes não realizada através da reação de Bischler-Napieralski.

Nessa nova abordagem a ciclização intramolecular seria realizada utilizando o intermediário isocianato **85**, numa sequência sintética que será mostrada mais adiante.

Fazendo uma comparação entre as duas alternativas para a ciclização intramolecular, a que usa o derivado bromado tem a vantagem da ciclização ocorrer de forma regiosseletiva, justamente onde se encontra o átomo de bromo.

Já a técnica de ciclização através da reação de Bischler-Napieralski, caso tivesse funcionado e tendo como substituinte no anel aromático o grupo metilenodioxí, poderia levar à formação de uma mistura de regioisômeros, pois a ciclização poderia ocorrer em duas posições do anel aromático, como o que aconteceu no trabalho realizado por Magnus e Sebhat. (ESQUEMA 29)



ESQUEMA 29. Formação de regioisômeros na reação de Bischler-Napieralski.

Nesse caso, a mistura regioisomérica foi de 7:1, sendo o regioisômero **74**, majoritário.

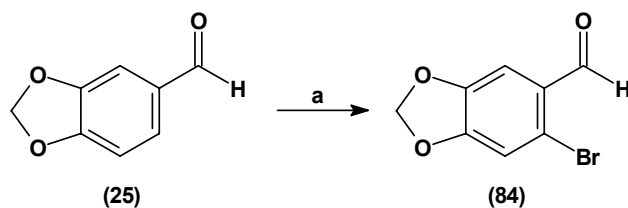
2.3.2.1. Resultados e Discussão da Alternativa 2

Nessa parte do trabalho apresentaremos os resultados que nos permitiram preparar isoquinolinonas 3,4-substituídas a partir de adutos de Baylis-Hillman.

O desenvolvimento da rota sintética que pudesse nos levar as isoquinolinonas desejadas deveu-se em grande parte a preparação do aduto de Baylis-Hillman **17**, a partir do 6-bromopiperonal (**84**).

Inicialmente o aldeído 6-bromopiperonal (**84**) foi obtido a partir da bromação do piperonal (**25**).⁷⁸ (ESQUEMA 30)

⁷⁸ Meyers, A. I.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446-5452.



Reagentes e Condições: a. Br₂, AcOH, 18 h, 30%.

ESQUEMA 30. Preparação do 6-bromopiperonal.

Essa bromação, contudo, não levava a bons rendimentos pois não havia conversão completa do piperonal (**25**) ao 6-bromopiperonal (**84**). O isolamento do produto, através de coluna cromatográfica ficou, dessa forma dificultado, pois os dois aldeídos possuíam praticamente os mesmos R_fs, sendo necessário algumas repurificações em coluna.

Em virtude dessas dificuldades em preparar, o que seria, um dos nossos aldeídos de partida para a sequência da rota sintética, o 6-bromopiperonal foi, posteriormente, adquirido comercialmente.

A reação de Baylis-Hillman com esse aldeído, usando excesso de acrilato de metila, pequena quantidade de metanol e líquido iônico, em ultra-som, nos levou a preparação do aduto de Baylis-Hillman **17** com 76% de rendimento em 96 horas de reação, após otimização, como é resumido nos resultados da tabela 15.

TABELA 15. Otimizações na reação de Baylis-Hillman para o aduto **17**.

Condição	DABCO ^a	Acrilato ^a	Aditivo ^b	Solvente	tempo/h	Rendimento/%
1.	0,65	1,3	-	Metanol	88	38
2.	0,65	excesso	-	Acrilato/Metanol	96	46
3.	1,0	excesso	[bmim][PF ₆]	Acrilato/Metanol	96	76

^a quantidade em mol/eq. em relação a quantidade do aldeído. ^b a quantidade de líquido iônico foi de 0,07 mol/eq em relação ao aldeído.

Nessa reação, além da formação do aduto **17**, observamos também a formação de um outro produto em menor quantidade.

Análise do espectro de RMN ^1H mostrou a presença de sinais adicionais, quando comparado ao sinais apresentado pelo aduto **17**. Esses sinais foram de dois singletos referente a duas metilas em torno de 3,69 δ , um triplete em 2,5 δ referente a dois hidrogênios e um multipeto junto com os sinais das metilas. (FIGURA 20)

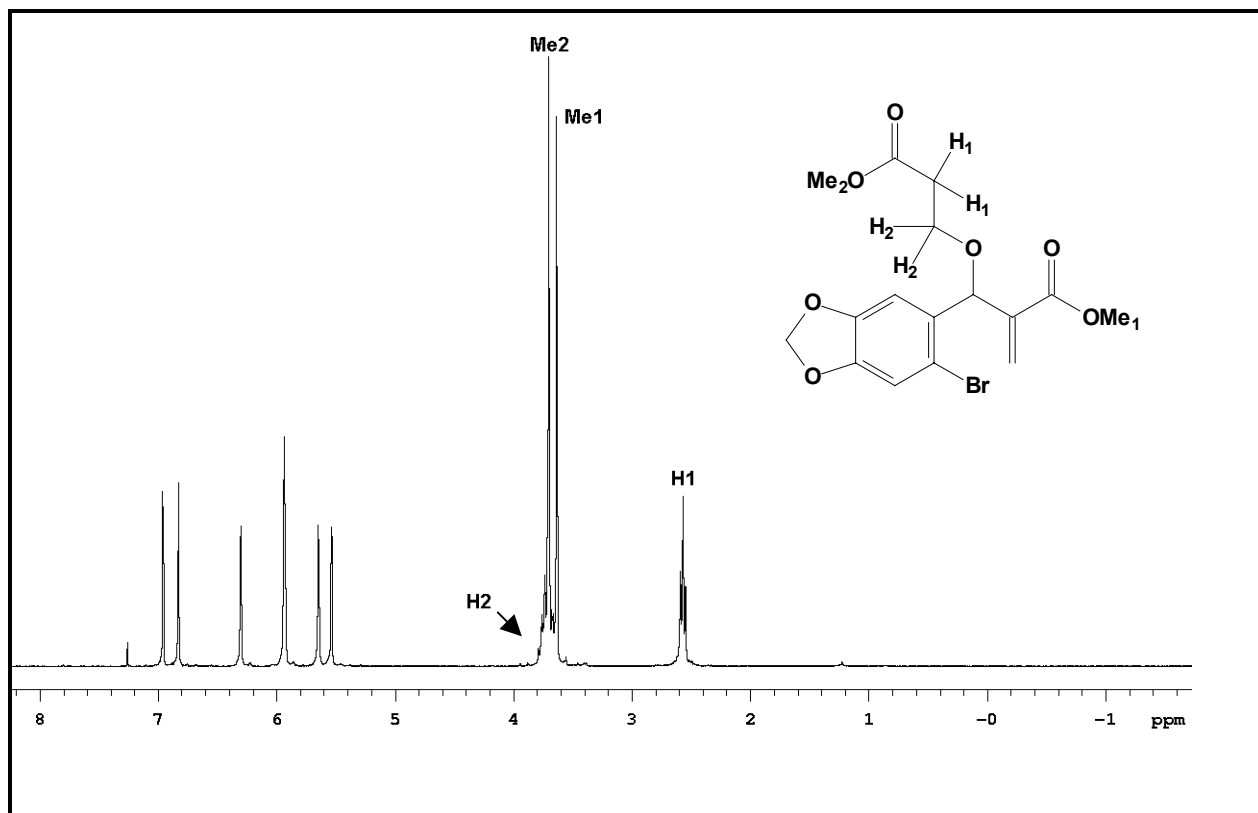


FIGURA 20. Espectros de RMN ^1H (300 MHz), em CDCl_3 , do sub-produto **87**.

No espectro de RMN ^{13}C o sinal dessas duas metilas apareceu em 51,8 δ e 51,5 δ . Ainda no espectro de RMN ^{13}C dois sinais em 171,3 δ e 165,7 δ apontaram a presença também de duas carbonilas. A presença das metilas nesses deslocamentos químicos e as carbonilas em deslocamentos referentes à carbonilas de ésteres indicavam a presença de dois fragmentos de ésteres de metila. Além desses sinais

adicionais, quando comparados ao espectro de RMN ^{13}C do aduto **17**, pudemos notar a presença também de outros dois carbonos (CH_2), confirmados através do espectro de DEPT. (FIGURA 21)

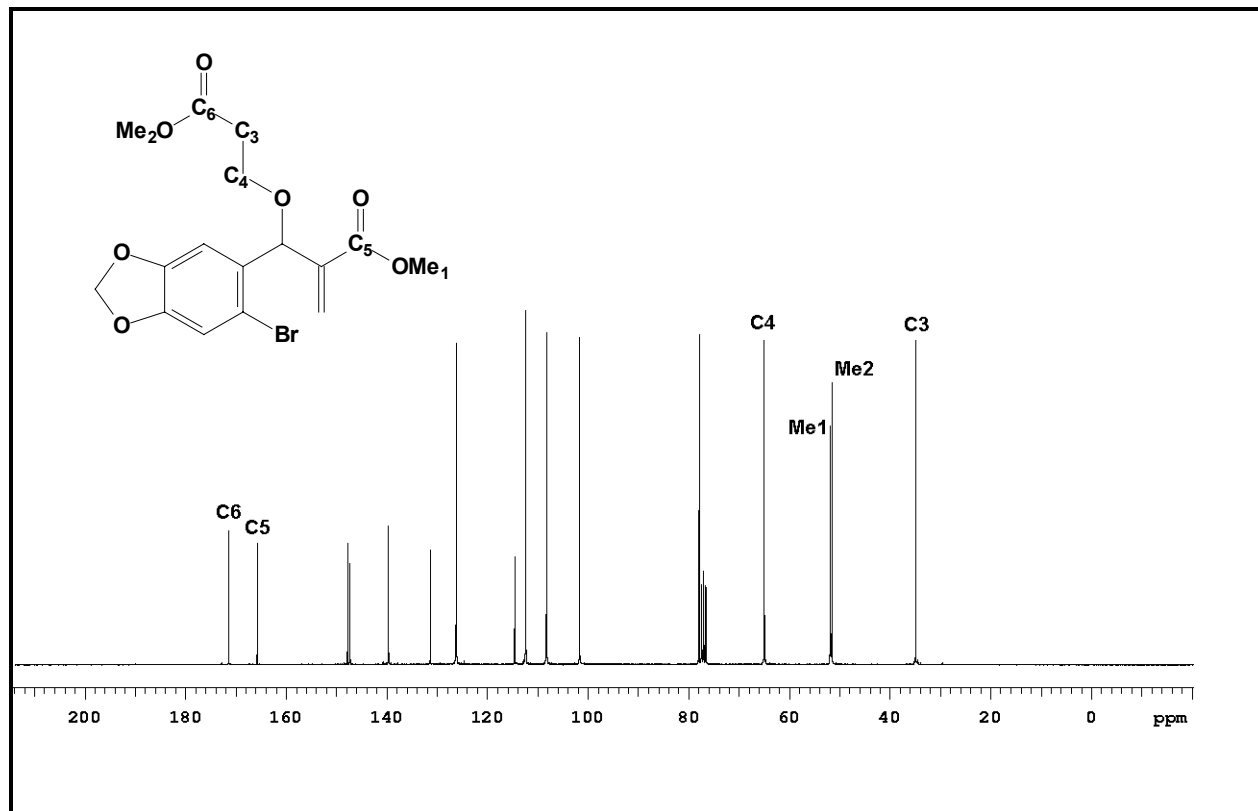
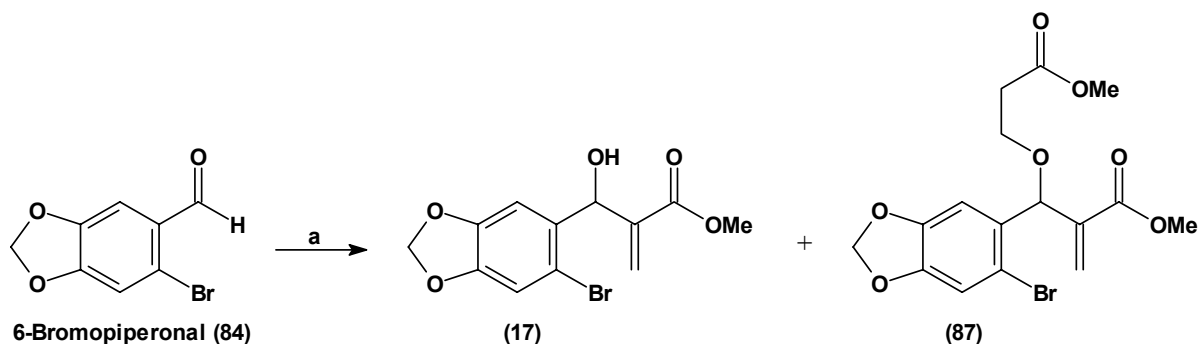


FIGURA 21. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz), em CDCl_3 , do sub-produto **87**.

Análises de espectros bidimensionais, COSY e HETCOR, mostraram que havia um acoplamento entre os hidrogênios dos dois CH_2 (H_1 e H_2 , figura 20) adicionais.

Essas análises, juntamente com o auxílio do espectro de massas ($m/z = 401$), confirmaram a formação do composto **87** como sub-produto dessa reação. (ESQUEMA 31)



Reagentes e Condições: a. Acrilato de metila, DABCO, [bmim][PF₆], MeOH,), 76% (17) e 7% (87).

ESQUEMA 31. Produtos obtidos na reação de Baylis-Hillman com 6-bromopiperonal.

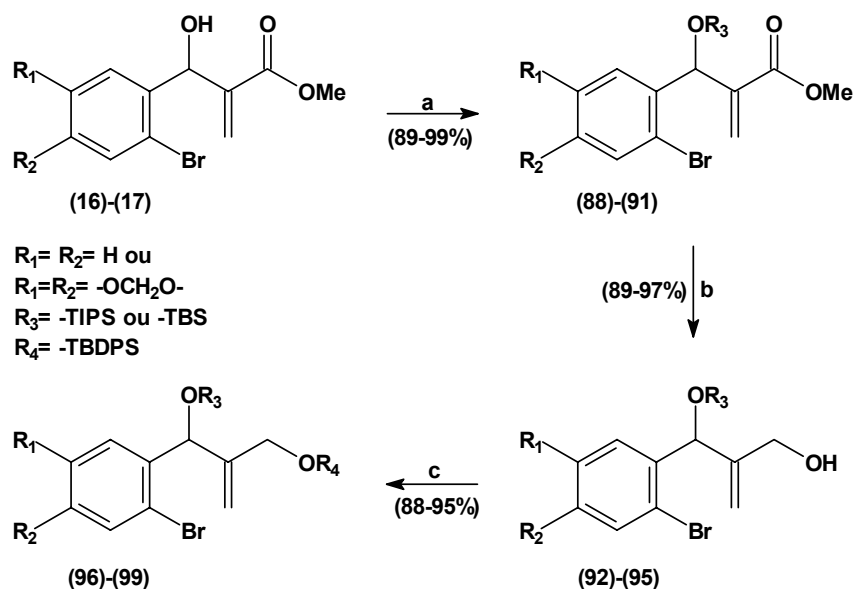
A formação do composto **87** foi decorrente da adição 1,4 da hidroxila do aduto de Baylis-Hillman **17** ao acrilato de metila, em virtude do excesso de acrilato de metila utilizado, bem como o longo tempo de reação. Essa reação levou a formação de composto **87** em 7%.

Após a preparação do aduto de Baylis-Hillman **17**, preparamos também o aduto **16**, derivado do 2-bromobenzaldeído com rendimento de 73%.

Assim, a rota sintética que nos conduziria as isoquinolinonas, foram realizadas a partir desses dois adutos de Baylis-Hillman, na qual a diferença estava apenas no padrão de substituição no anel aromático. Esse padrão de substituição no anel aromático (um sem substituintes e outro com metilenodioxi como substituinte) foi escolhido, pois eles nos levaria à preparação de isoquinolinonas 3,4-substituídas, as quais, poderiam ser utilizadas como intermediários avançados em estudos visando a síntese de importantes alcalóides.

Partindo dos adutos de Baylis-Hillman **16** e **17** preparamos seus intermediários diprotetidos derivados na forma de éteres de silício.

Inicialmente fizemos a proteção da hidroxila secundária dos adutos com dois grupos de silício diferentes, no caso foram usados o -TBS (*t*-butildimetilsilila) e -TIPS (triisopropilsilila). Redução desses compostos com DIBAL-H, seguido pela proteção da hidroxila primária desses compostos com cloreto de *t*-butildifenilsilila levou à formação dos éteres de silício diprotetidos, em alto rendimento global. (ESQUEMA 32)



Reagentes e Condições: a. TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 2h ou TBSCl, imidazol, DMF, t.a., 16 h; b. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C; c. TBDPSCI, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, t.a., 16 h.

ESQUEMA 32. Preparação dos éteres sililados.

Os compostos formados bem como os rendimentos em cada etapa estão resumidos na tabela 16.

TABELA 16. Produtos sililados obtidos e seus respectivos rendimentos.

R_1 - R_2		$R_1 = R_2 = \text{H}$	$R_1 = R_2 = -\text{OCH}_2\text{O}-$
Etapas			
Proteção com -TIPS ($R_3 = -\text{TIPS}$)	Produto	88	89
	Rendimento/%	99	89
Proteção com -TBS ($R_3 = -\text{TBS}$)	Produto	90	91
	Rendimento/%	96	98
Redução com DIBAL-H	Produto ($R_3 = -\text{TIPS}$)	92	93
	Rendimento/%	89	92
	Produto ($R_3 = -\text{TBS}$)	94	95
	Rendimento/%	91	97
Proteção com -TBDPS ($R_4 = -\text{TBDPS}$)	Produto ($R_3 = -\text{TIPS}$)	96	97
	Rendimento/%	95	91
	Produto ($R_3 = -\text{TBS}$)	98	99
	Rendimento/%	88	93

Uma mudança interessante com relação aos espectros de RMN ^1H foi observada depois da proteção da hidroxila do aduto de Baylis-Hillman **17** com os grupos –TIPS ou –TBS (**89** e **91**). O sinal dos hidrogênios do grupo metileno-dioxi (H_1 e H_2 , FIGURA 22), antes aparecendo como um sinal singleto, após a proteção da hidroxila, passou a ser visto como dois dubletos em torno de 5,9 δ com $J = 1,2$ Hz. Isso em virtude, possivelmente, de uma maior influência (proximidade) do grupo protetor a um dos hidrogênios, fazendo com eles acabem ocupando ambientes químicos diferentes, levando ao acoplamento entre si.

Um outro caso interessante aconteceu com os compostos **92-95**, onde o sinal dos dois hidrogênios ligados ao carbono vizinho a hidroxila primária, apareceram como dois dubletos com constantes de acoplamento próximas a 14 Hz. (H_3 e H_4 , FIGURA 22).

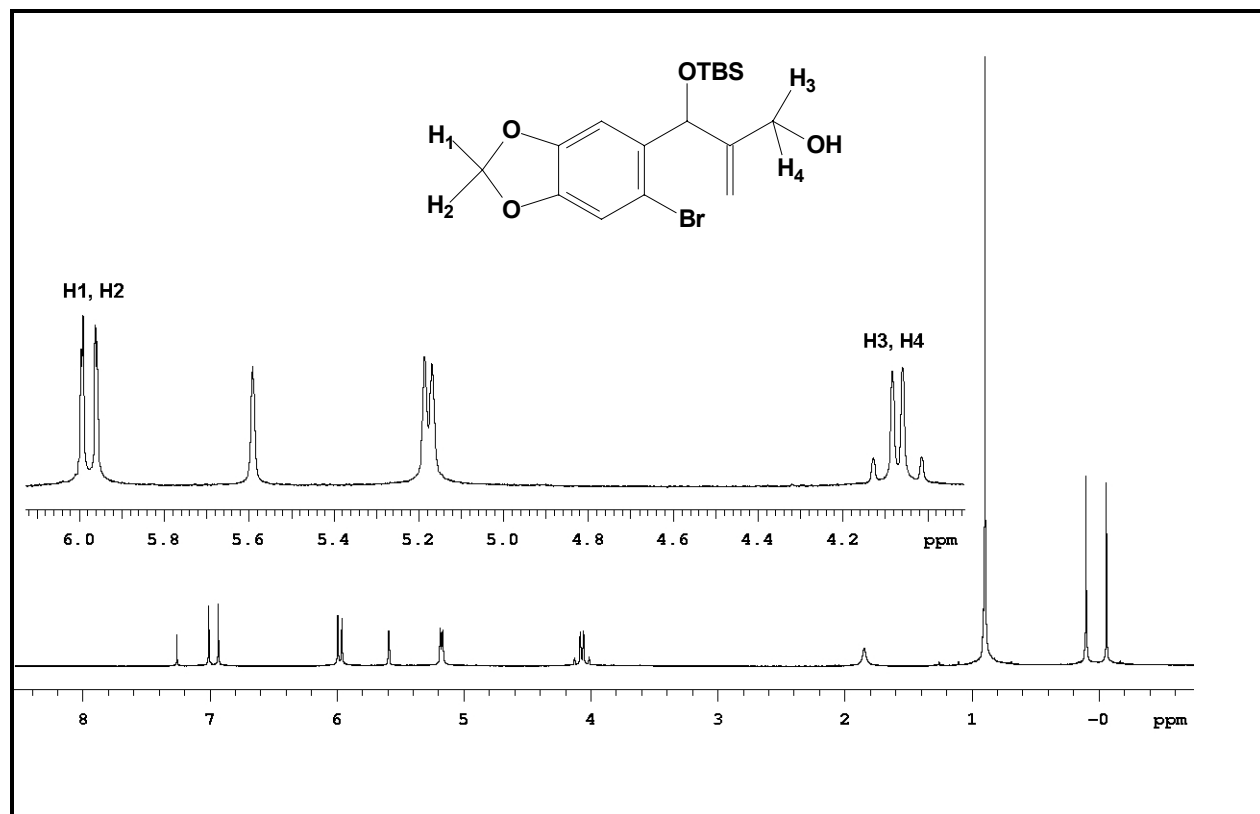


FIGURA 22. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz em CDCl_3 do composto **95**.

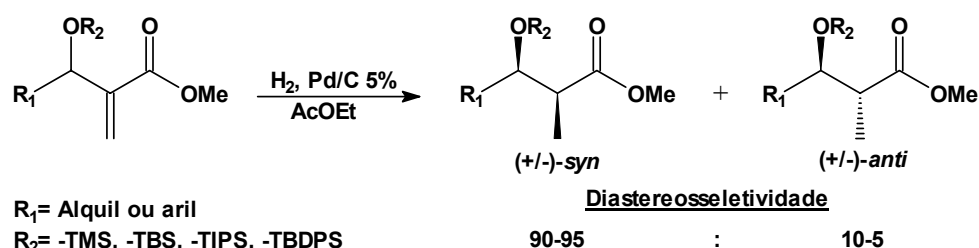
(Espectro devidamente integrado na Parte Experimental)

A formação dos éteres de silício **96-99** puderam ser confirmadas pelo desaparecimento no espectro de infravermelho de uma banda larga de 3400-3300 cm⁻¹, referente à deformação axial da ligação OH.

Dois motivos nos levaram a utilizar diferentes grupos de proteção nos adutos de Baylis-Hillman (R₃= -TIPS ou -TBS e R₄= -TBDPS). O primeiro, era a necessidade de processarmos desproteções seletivas em etapas posteriores, visando a síntese de outros compostos mais complexos. O outro motivo foi o de avaliar o grau de diastereosseletividade que poderia ser alcançado na etapa de hidroboração.

Esse último, foi baseado em resultados obtidos anteriormente em nosso grupo de pesquisa para o caso de reações de hidrogenação da ligação dupla dos adutos de Baylis-Hillman.⁷⁹

Nesses casos observou-se uma excelente diastereosseletividade, quando as reações foram realizadas na presença de grupos de proteção de silício. (ESQUEMA 33)



ESQUEMA 33. Hidrogenação de adutos de Baylis-Hillman.

Comportamento semelhante havia sido também observado em reações de adição 1,4 sobre adutos de Baylis-Hillman, tanto com cianetos quanto com aminas terciárias.⁸⁰

⁷⁹ Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Coelho, F.; Almeida, W. P. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6901-6908.

⁸⁰ Masunari, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2001**, 31, 2127-2136.

2.3.2.1.1. Reação de Hidroboração dos éteres de silício bis-alílicos. Estudo da Diastereosseletividade

A próxima etapa foi então a funcionalização da ligação dupla dos éteres de silício **96-99** através de uma reação de hidroboração-oxidação.

Para essa finalidade foram testados dois tipos de boranas, a borana dimetil sulfeto [$\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, (BMS)] e a 9-BBN. (FIGURA 23)

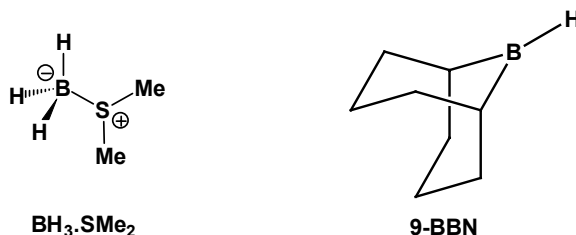
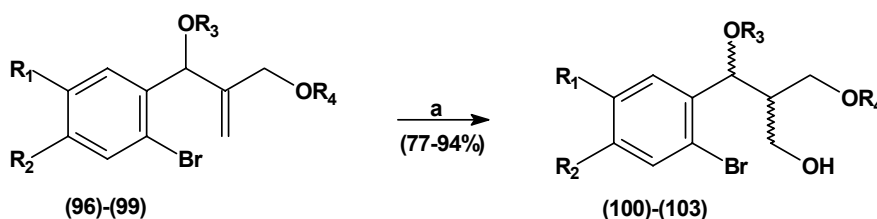


FIGURA 23. Estruturas das boranas utilizadas.

A formação de mais um centro estereogênico levou à formação de uma mistura de diastereoisômeros, onde a diastereosseletividade foi medida com auxílio da RMN ^1H .

Com a utilização de [$\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$] não observamos nenhuma diastereosseletividade.

Assim, decidimos utilizar a 9-BBN, uma borana bastante volumosa e verificar com isso, se fatores estéricos poderiam influenciar na diastereosseletividade da etapa de hidroboração. (ESQUEMA 34)



Reagentes e Condições: a. i) 9-BBN, THF; 16 h ii) NaOH 3 mol/L, H_2O_2 30%, 2 h.

ESQUEMA 34. Reação de hidroboração com 9-BBN.

Os rendimentos dos respectivos produtos estão na tabela 17.

TABELA 17. Produtos obtidos na hidroboração e seus respectivos rendimentos.

Etapa		R_1, R_2	$R_1 = R_2 = H$	$R_1 = R_2 = -OCH_2O-$
Hidroboração com 9-BBN				
$(R_3 = -TIPS), (R_4 = -TBDPS)$	Produto		100	101
	Rendimento/%		77	94
$(R_3 = -TBS), (R_4 = -TBDPS)$	Produto		102	103
	Rendimento/%		88	82

A formação dos álcoois **100-103** puderam ser confirmadas no espectro de RMN 1H pelo desaparecimento dos sinais singletos dos hidrogênios vinílicos (6,6-6,5 δ) e o aparecimento de um multipeto em torno de 4,0 δ referente aos hidrogênios $-CH_2$ carbinólicos.

No espectro de infravermelho observamos o aparecimento de uma banda larga e intensa em torno de 3400 cm^{-1} .

Confirmando nossas expectativas, a utilização da 9-BBN nos levou a obter uma razoável diastereosseletividade, para os diferentes grupos de proteção de silício.

A tabela 18 mostra a relação diastereoisomérica obtida para os diferentes compostos.

TABELA 18. Diastereosseletividade obtida na hidroboração com 9-BBN.

Composto ^b	Diastereosseletividade ^a	
	Majoritário	Minoritário
100 $R_1=R_2= H; R_3= -TIPS$	4	1
101 $R_1=R_2= -OCH_2O-; R_3= -TIPS$	4	1
102 $R_1=R_2= H; R_3= -TBS$	6	1
103 $R_1=R_2= -OCH_2O-; R_3= -TBS$	6	1

^a medida através de RMN 1H . ^b Para todos os compostos da tabela $R_4= -TBDPS$.

A diastereosseletividade, como mencionado anteriormente, foi medida através de RMN ^1H do bruto das reações, pelos dois dubletos referentes ao acoplamento do hidrogênio benzílico H_1 com H_2 dos diastereoisômeros. Esses dois sinais encontravam-se em deslocamentos químicos diferentes, sendo possível a medida de relação entre eles, como pode ser visto no espectro de RMN ^1H do bruto da reação de hidroboração para formação do composto **102**, mostrado na figura 24, a seguir.

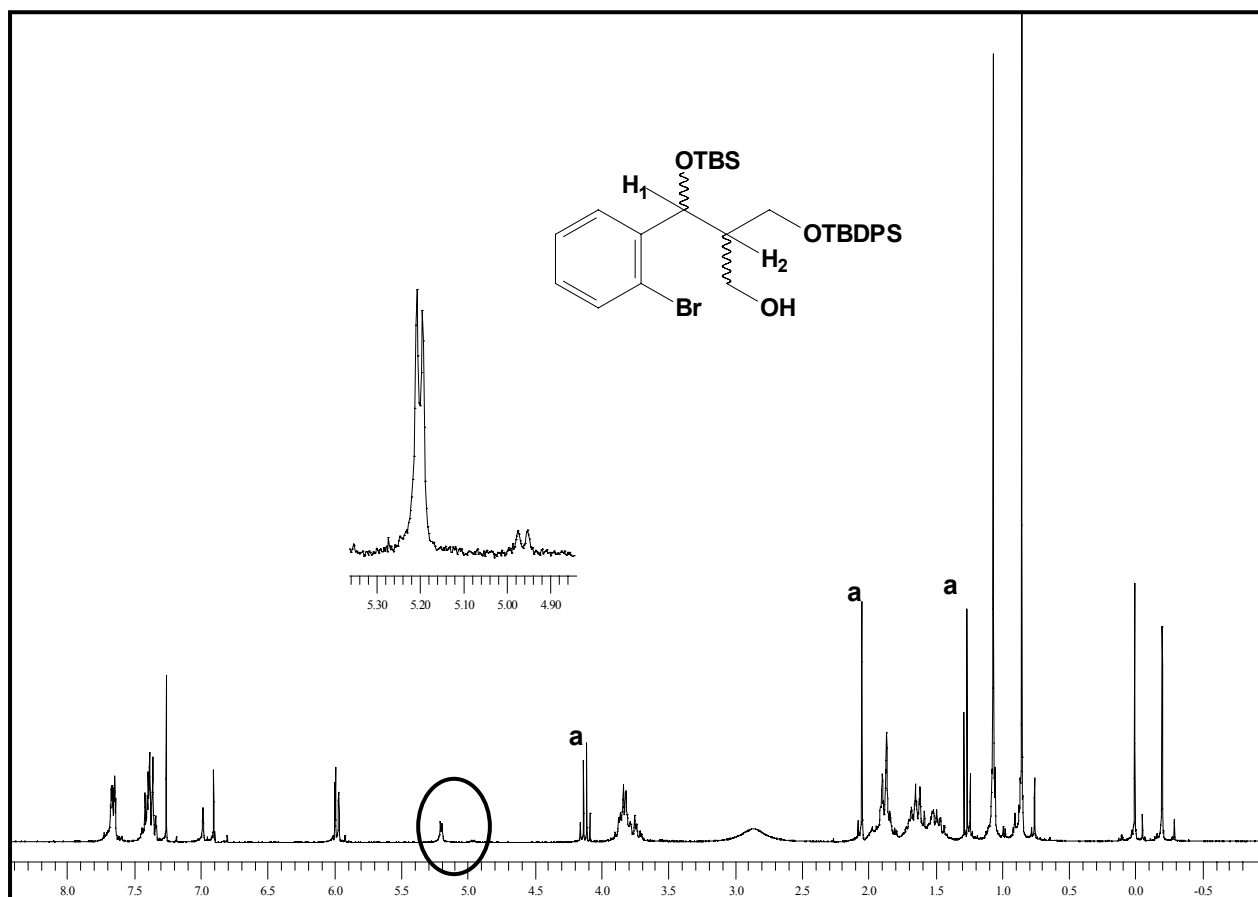


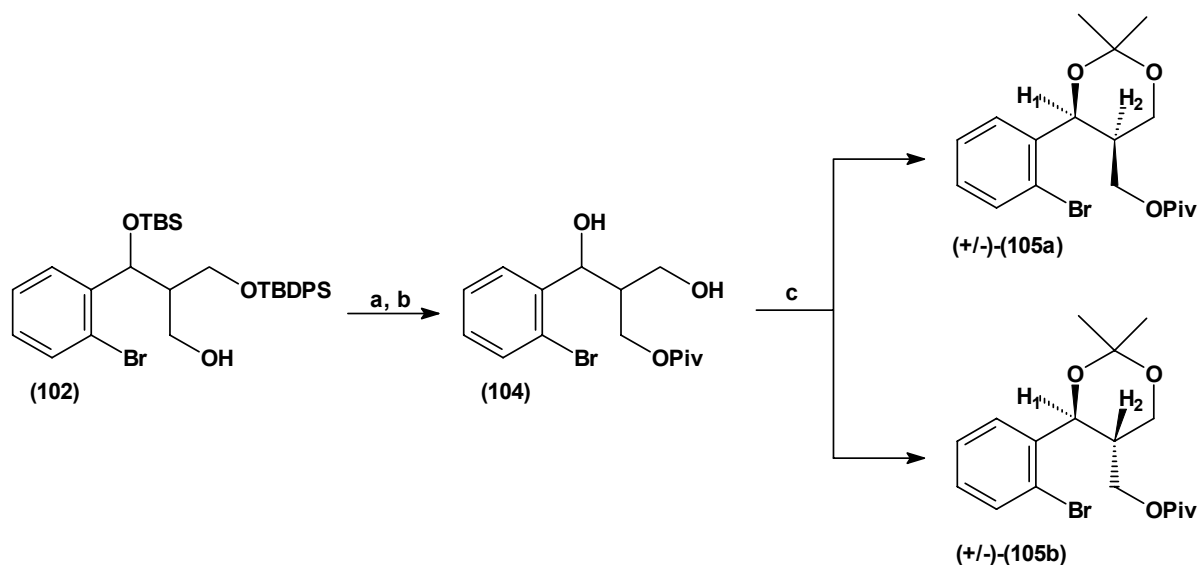
FIGURA 24. Espectro de RMN ^1H 300 MHz em CDCl_3 , do bruto de reação de hidroboração do composto **102**. (a- acetato de etila)

Pelos resultados obtidos e mostrados na tabela 18, podemos notar que a diastereosseletividade foi maior quando a hidroxila secundária foi protegida com o grupo –TBS.

Os resultados de diastereosseletividade, obtidos com o uso da borana dimetil sulfeto, onde nenhuma diastereosseletividade foi observada, juntamente com aqueles observados, quando do uso da 9-BBN, uma borana bastante volumosa, nos levou a acreditar, que a etapa de hidroboração era governada por fatores estéricos.

2.3.2.1.2. Determinação da Estereoquímica Relativa dos Produtos da Hidroboração

A determinação da estereoquímica, *syn* e *anti*, dos diastereoisômeros, obtida durante a etapa da hidroboração, foi realizada com o auxílio de RMN ^1H e experimentos de nOe. Para isso preparamos o acetal **105** a partir do composto **102**, como mostrado no esquema 35.



Reagentes e Condições: **a.** PivCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 24 h; **b.** TBAF, THF, t.a., 2 h, 70% (2 etapas); **c.** DMP, CSA, t.a., 17 h, 88%.

ESQUEMA 35. Preparação dos acetais **105a** e **105b**.

Através do acetal, uma estrutura cíclica, poderíamos medir a constante de acoplamento entre os hidrogênios H_1 e H_2 , por comparação com o modelo conhecido do cicloexano. A estrutura rígida do acetal também permitiria a determinação da estereoquímica relativa através de medidas de experimentos nOe.

Partindo do composto **102**, fizemos a proteção da única hidroxila livre com o grupo pivaloíla.

Esse grupo foi escolhido pelo fato de resistir bem as condições levemente básicas e ácidas utilizadas nas etapas de preparação do acetal.

Assim, o tratamento do álcool **102** em diclorometano com cloreto de pivaloíla na presença de trietilamina, levou à proteção da hidroxila primária. Subsequente desproteção dos grupos de silício com TBAF forneceu o intermediário **104**. O espectro de RMN 1H mostrou o aparecimento de um sinal na forma de um singlete em 1,20 δ , proporcional a 9 hidrogênios referente ao grupo *t*-butila do grupo pivaloíla. O espectro de infravermelho mostrou o aparecimento de uma absorção intensa em 1729 cm^{-1} atribuída à carbonila do éster. Os dados são compatíveis para o éster **104**.

Em seguida fizemos a desproteção das hidroxilas sililadas com fluoreto de tetrabutilamônio. Tratamento do diol formado com 2,2-dimetoxipropano (DMP) e ácido canforsulfônico (CSA) levou ao acetal **105**.

Para nossa felicidade os dois diastereoisômeros (**105a** e **105b**) puderam ser separados por coluna cromatográfica, fato que não havia acontecido para nenhum dos álcoois formados na etapa da hidroboração.

2.3.2.1.2.1. Determinação da estereoquímica relativa através de RMN 1H

Tendo os diastereoisômeros, majoritário e minoritário separados, passamos a analisá-los primeiramente por comparação dos espectros de RMN 1H .

A partir deles, fizemos uma extrapolação comparativa com o modelo do cicloexano. Para o caso do cicloexano, temos os seguintes valores de constantes de acoplamento para os hidrogênios vicinais. (FIGURA 25)

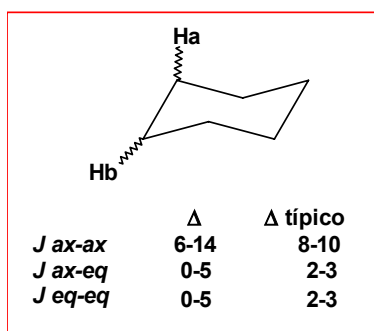


FIGURA 25. Valores de constantes de acoplamento para o cicloexano.

Para o caso dos acetais **105a** e **105b**, o valor da constante de acoplamento relacionado ao dubleto referente ao acoplamento do hidrogênio benzílico H_1 com H_2 , foi de 3 Hz para o diastereoisômero majoritário, como é mostrado pelo espectro de RMN 1H da figura 26.

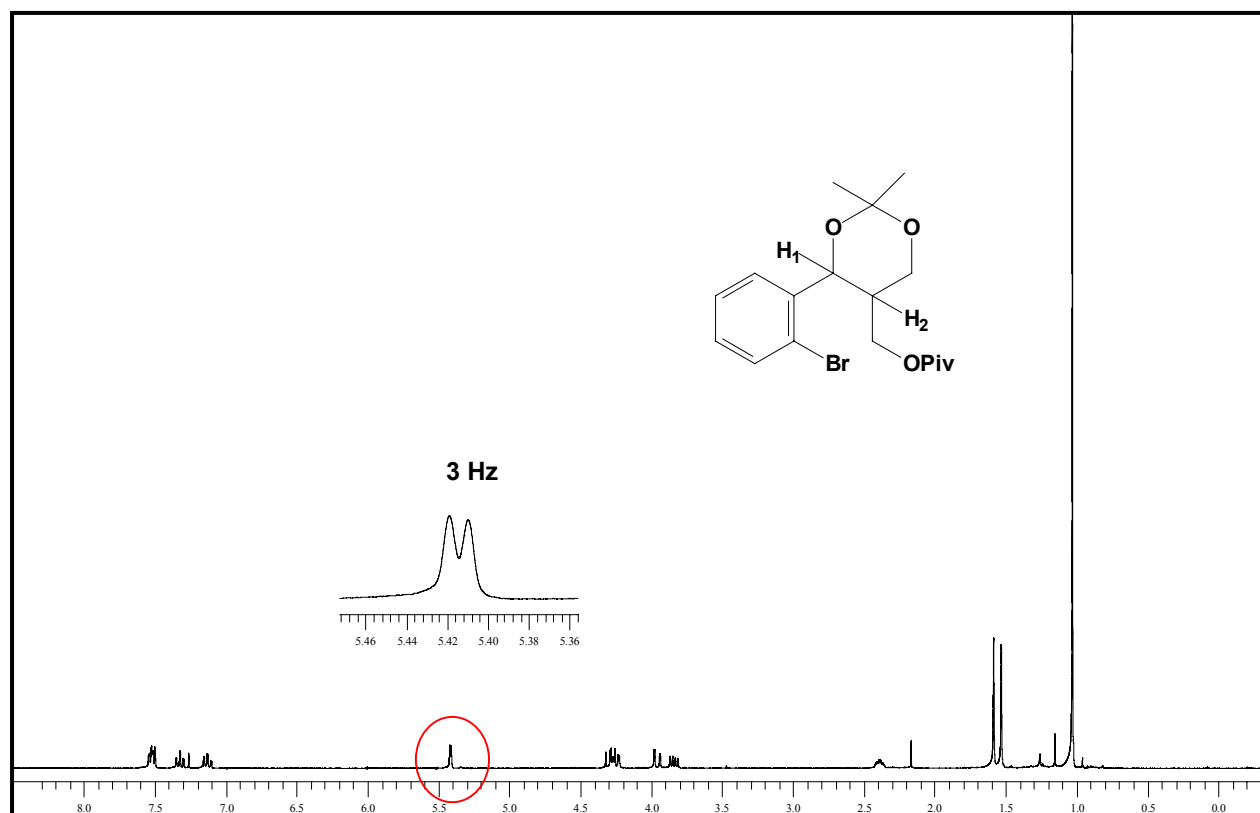


FIGURA 26. Espectro de RMN 1H 300 MHz em $CDCl_3$ do acetal majoritário.

(Espectro devidamente integrado na Parte Experimental)

Já para o caso do diastereoisômero minoritário a constante de acoplamento medido através do dubleto relacionado ao acoplamento de H_1 com H_2 foi de 10 Hz, como visto no espectro de RMN 1H , mostrado na figura 27.

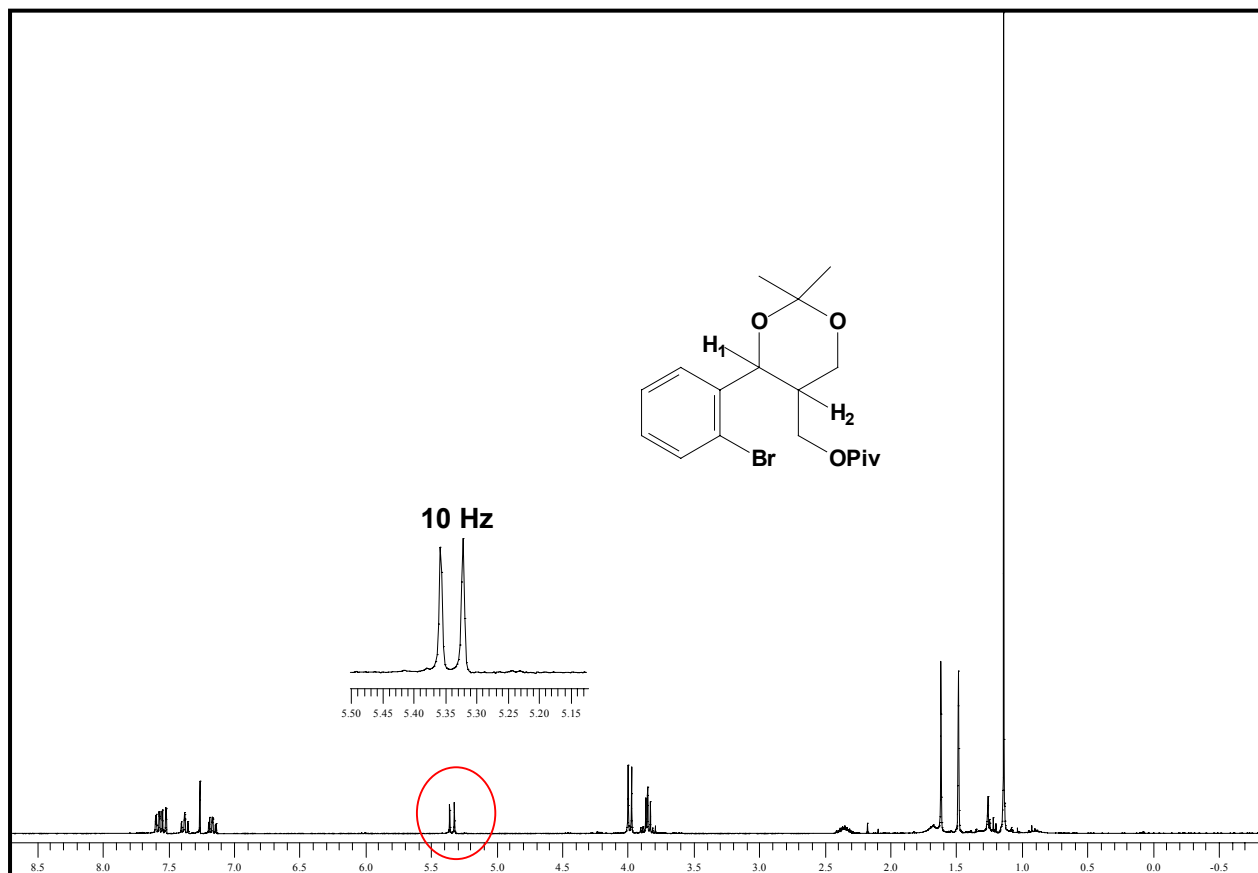


FIGURA 27. Espectro de RMN 1H 300 MHz em $CDCl_3$ do acetal minoritário.

(Espectro devidamente integrado na Parte Experimental)

Comparando com os valores do ciclohexano, os valores de constantes de acoplamento que atingem normalmente a 10 Hz são apresentados por acoplamentos de hidrogênios vicinais que se encontraram em posições axiais, que é o que acontece no caso do diastereoisômero minoritário.

Assim podemos sugerir que os hidrogênios H_1 e H_2 estão em relação *trans* no diastereoisômero minoritário e consequentemente *cis* para o diastereoisômero majoritário.

2.3.2.1.2.2. Determinação da estereoquímica relativa através de experimentos de nOe

Afim de corroborar esses resultados, fizemos experimentos de nOe para os dois diastereoisômeros separados. Os resultados mais relevantes desses experimentos são mostrados na figura 28.

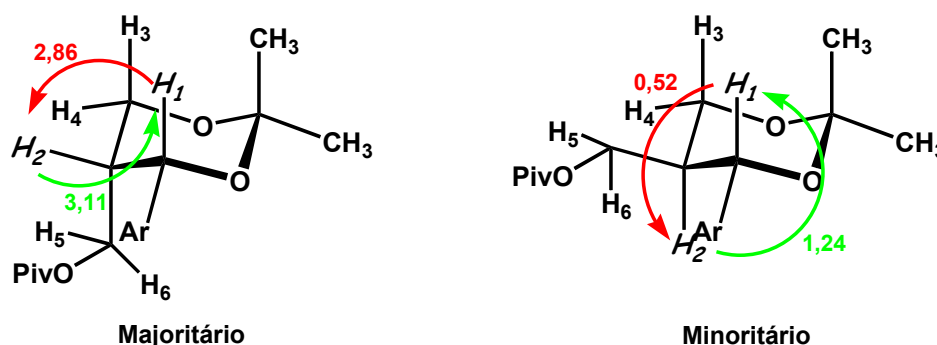


FIGURA 28. Experimentos de nOe.

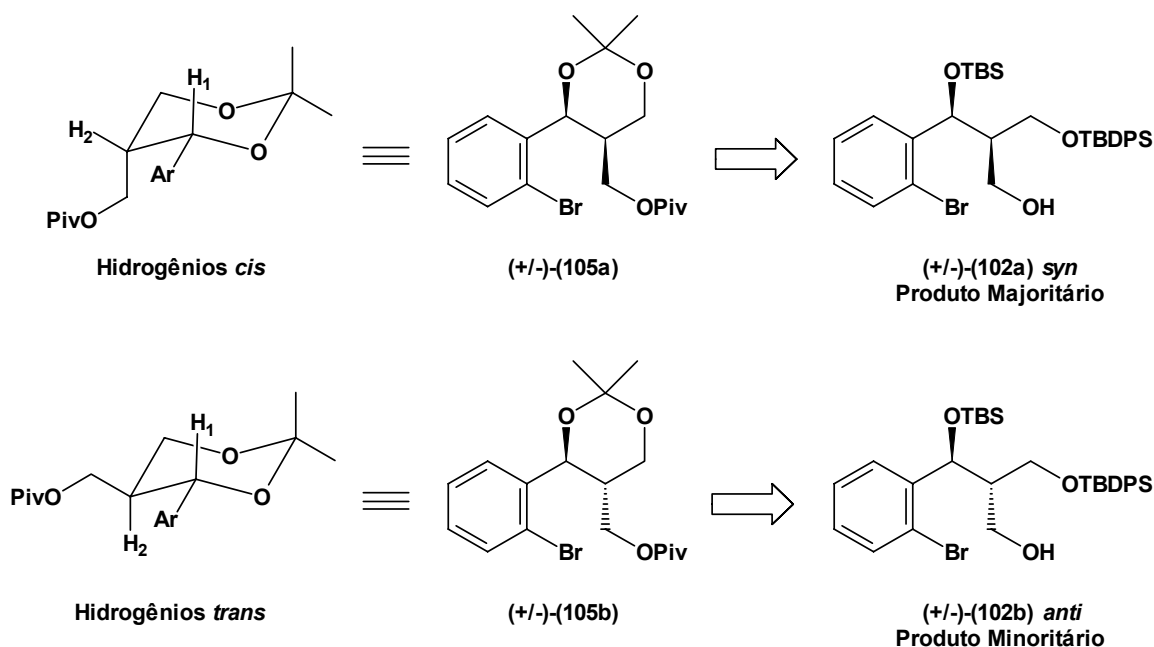
Pelo experimento de nOe, feito no acetal majoritário, levando em consideração apenas os hidrogênios de maior interesse H₁ e H₂, pudemos observar que quando o hidrogênio benzílico H₁ foi irradiado, o hidrogênio vicinal H₂ sofreu um incremento de 2,86%. Já quando H₂ foi irradiado, H₁ sofreu um incremento de 3,11%.

Já para o caso do acetal minoritário, quando H₁ foi irradiado, H₂ sofreu um incremento de apenas 0,52%. Quando H₂ foi irradiado H₁ sofreu um incremento de 1,24%.

Como o experimento de nOe traz uma medida da proximidade espacial dos átomos na molécula, comparando os valores obtidos nos dois casos, podemos notar que os hidrogênios H₁ e H₂ estão mais próximos no diastereoisômero majoritário, onde os valores de nOe medidos foram maiores do que para o diastereoisômero minoritário.

Assim, contando com o auxílio dessas duas técnicas, RMN ¹H e nOe, podemos concluir que os hidrogênios H₁ e H₂ estão em relação *cis* no acetal majoritário e consequentemente *trans* no acetal minoritário.

Portanto, o diastereoisômero majoritário obtido na etapa de hidroboração com a 9-BBN foi o diastereoisômero *syn*. (ESQUEMA 36)



ESQUEMA 36. Relação entre os acetais e os correspondentes álcoois alifáticos.

2.3.2.1.3. Racionalização da Diastereosseletividade

Vários trabalhos existentes na literatura têm tentado explicar a diastereosseletividade na hidroboração com boranas volumosas de alcenos terminais com centros estereogênicos em posição α .⁸¹ No caso, quando fatores estéricos parecem prevalecer, os modelos de estado de transição de menor energia e que melhor explicam a seletividade facial são aqueles onde o grupo mais volumoso (L) do centro estereogênico adjacente à ligação dupla, ocupa uma posição antiperiplanar em relação à aproximação da borana e o menor grupo (S) ocupando a posição interna, como mostrado no modelo da figura 29.

⁸¹ (a) Burgess, K.; Cassidy, J.; Ohlmeyer, M. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1020-1027. (b) Still, W. C.; Barrish, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2487-2489.

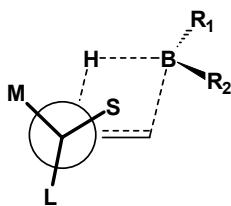
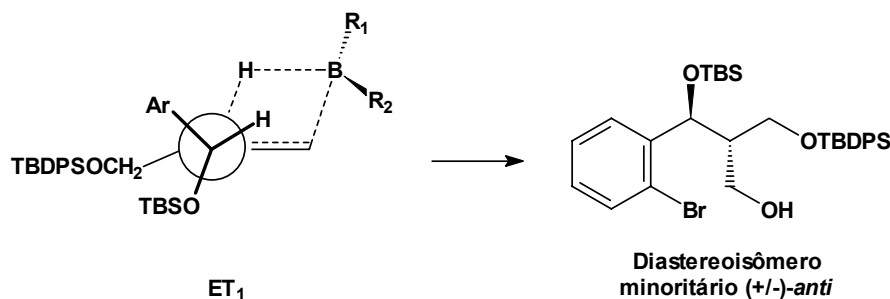


FIGURA 29. Modelo de estado de transição proposto para hidroboração.

Para o nosso caso, levando-se em consideração apenas fatores estéricos, o grupo mais volumoso seria quando $L = -OTBS$. Isso levaria a um estado de transição que é ilustrado no esquema 37.



ESQUEMA 37. Modelo de estado de transição que leva à formação do diastereoisômero *anti* minoritário.

Como pode ser visto no esquema acima, o estado de transição **ET₁** leva à formação do diastereoisômero *anti*, que foi o diastereoisômero minoritário obtido em nossas reações de hidroboração com 9-BBN. Assim levando-se em consideração somente fatores estéricos, não podemos explicar através do modelo proposto acima a diastereosseletividade obtida.

Estudos realizados por Houk e colaboradores⁸² indicaram que a interação primária em hidroborações não catalisadas é aquela entre o orbital p vazio da borana e o orbital π

⁸² (a) Houk, K. N.; Paddon-Row, M. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. -D.; Brown, F. K.; Spellmeyer, D. C.; Metz, J. T.; Li, T.; Loncharich, R. J. *Science* **1986**, *231*, 1108-1117. (b) Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Wu, Y. -D.; Metz, J. T.; Paddon-Row, M. N. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2257-2274.

do alceno. Essa interação pode ser intensificada por interações secundárias entre o orbital ligante σ do centro assimétrico e o orbital π do alceno, que desestabiliza o HOMO da molécula, aumentando sua energia e facilitando com isso sua interação com o LUMO (orbital p vazio da borana), acelerando dessa maneira a reação. (FIGURA 30)

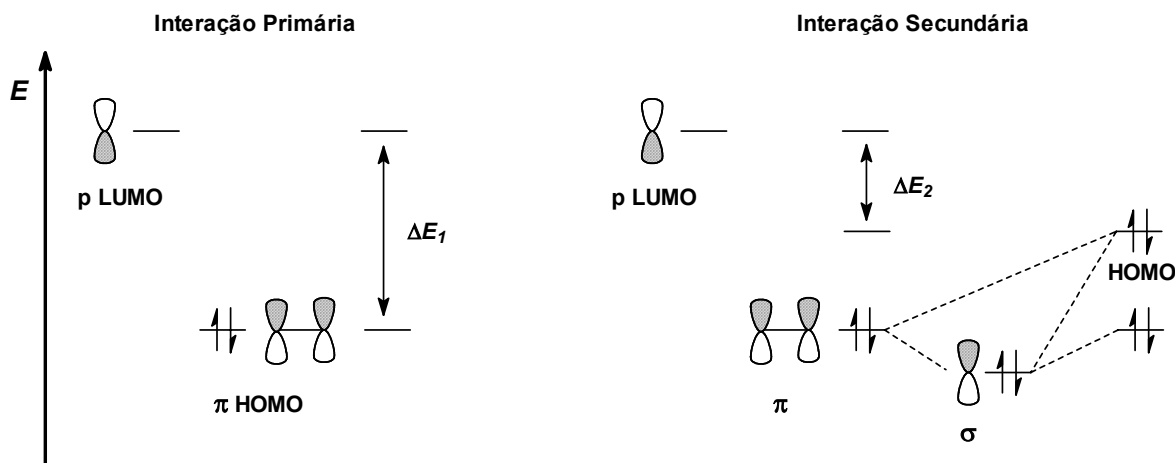
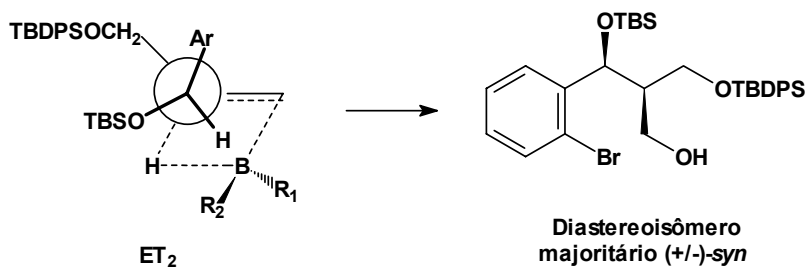


FIGURA 30. Interações primária e secundária na hidroboração.

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

Tomando como base essa interação secundária, no nosso caso, o modelo de estado de transição que pode explicar melhor a seletividade observada, levando à formação majoritária do diastereoisômero *anti*, é aquele que coloca o anel aromático antiperiplanar ao ataque da borana, sendo a ligação α que sustenta o resíduo arila, mais rica em elétrons do que a ligação α que sustenta o grupo $-\text{OTBS}$, como ilustrado no esquema 38.



ESQUEMA 38. Modelo de estado de transição que leva à formação do diastereoisômero *syn* majoritário.

Ainda com a finalidade de racionalizar os resultados de diastereosseletividade obtidos na etapa de hidroboração com 9-BBN, usamos o programa AM1, um programa de cálculos utilizado para minimização de energia de estruturas. Através dele, chegamos a seguinte estrutura de menor energia do composto **99**. (FIGURA 31)

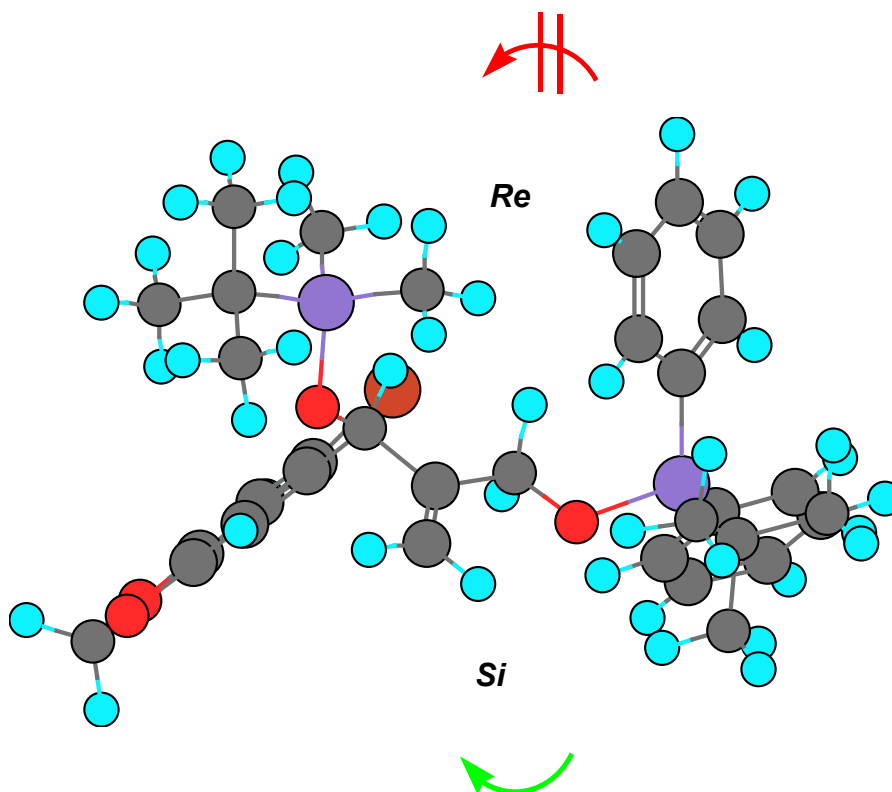


FIGURA 31. Estrutura tridimensional mais estável do composto **99**.

Pela estrutura mostrada na figura 31, podemos ver que a aproximação da 9-BBN pela face *Re* da ligação dupla e que leva à formação do diastereoisômero *anti* é mais impedida estericamente. Já a aproximação da borana pela face *Si*, que leva a formação do diastereoisômero *syn*, é menos impedida estericamente. Dessa forma a hidroboração ocorre preferencialmente por essa última face.

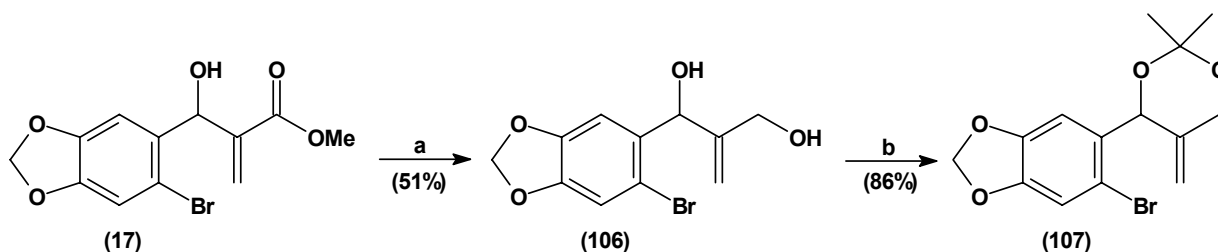
Podemos notar que o grupo *t*-butil do -TBS colabora para esse impedimento estérico. Isso pode explicar a maior diastereosseletividade obtida quando da utilização do grupo -TBS, quando comparado ao outro grupo de proteção utilizado, no caso o -TIPS, onde o grupo *t*-butil nesse modelo seria substituído pelo grupo isopropil, um grupo menos volumoso.

Esse modelo também ajuda numa racionalização para a formação preferencial do diastereoisômero *syn*. Ele está em concordância com o outro modelo mostrado anteriormente e consequentemente com os resultados obtidos.

2.3.2.1.4. Outros estudos de diastereosseletividade na etapa da hidroboração

Devido ao bom grau de diastereosseletividade obtido nessa etapa de hidroboração, decidimos avaliar uma alternativa que nos parecia interessante. A preparação de um acetal cíclico a partir do álcool bis-alílico **106** poderia melhorar a seleção das faces da ligação dupla, já que nesse instante estaríamos trabalhando com um intermediário cíclico de estrutura mais rígida, quando comparado aos compostos alifáticos **100-103**. Além disso, evitaríamos etapas de proteção adicionais, como realizado anteriormente.

Partindo do aduto **17**, preparamos o acetal **107** a partir do álcool bis-alílico **106**, esse último obtido pela redução do aduto **17**. (ESQUEMA 39)



Reagentes e Condições: a. DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78°C, 2h, 51%; b. DMP, CSA, t.a., 18 h, 86%.

ESQUEMA 39. Preparação do acetal **107**.

Inicialmente fizemos a redução do aduto de Baylis-Hillman **17** com DIBAL-H, levando à formação do álcool bis-álílico **106**. O rendimento dessa etapa foi moderado mesmo usando excesso do reagente redutor (6 mol/eq.), pois a conversão ao diol não foi completa. Recuperamos como sub-produto dessa reação o aldeído correspondente.

Em seguida, preparamos o acetal **107**, pelo tratamento do álcool bis-álílico com 2,2-dimetoxipropano e ácido canforsulfônico. Esse acetal mostrou-se ser bastante instável.

Estudos de minimização de energia do acetal **107**, através do programa AM1, nos levou a seguinte conformação mais estável, como mostrada na figura 32.

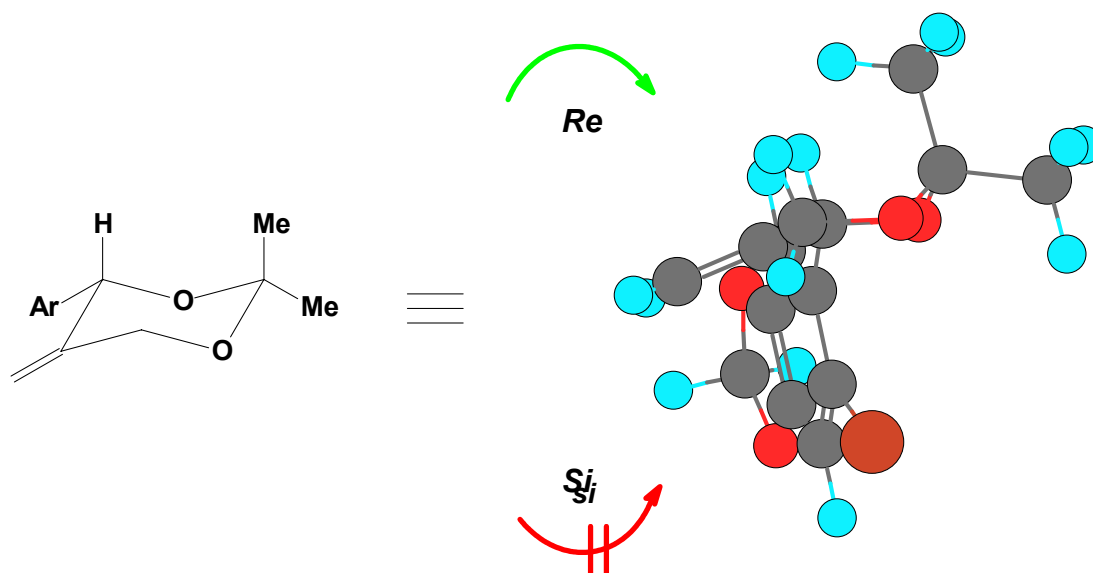


FIGURA 32. Conformação tridimensional de menor energia do acetal **107**.

Pela conformação mais estável do acetal **107** mostrada na figura 32, podemos notar que a aproximação da 9-BBN pela face *Si* da ligação dupla está mais impedida estericamente pelos grupos arila. Assim a aproximação da borana aconteceria preferencialmente pela face *Re*.

Com base nesse modelo, esperávamos obter uma diastereosseletividade elevada para a etapa de hidroboração.

Assim fizemos a hidroboração do acetal **107** com a 9-BBN. Contudo essa reação formou vários produtos (reação suja). Infelizmente os dados obtidos tanto por CG quanto por RMN ^1H , não foram conclusivos e não nos permitiram uma avaliação consistente com relação a uma eventual diastereosseletividade da reação de hidroboração desse acetal.

Isso pode ter sido em decorrência do acetal **107** não ser um composto estável frente as condições utilizadas.

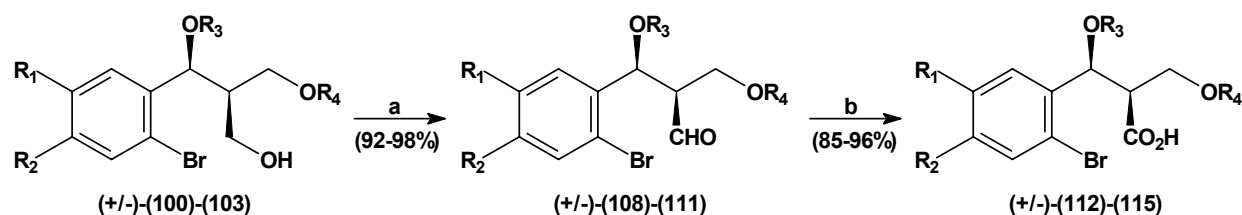
Após a etapa da hidroboração e análise das diastereosseletividades obtidas nessa etapa, demos continuidade a rota sintética visando a preparação das isoquinolinonas.

2.3.2.1.5. Rearranjo de Curtius e preparação do anel B heterocíclico

Para a ciclização intramolecular e subsequente formação das isoquinolinonas, necessitamos da introdução de um átomo de nitrogênio, que viria através de um rearranjo de Curtius. Para a realização desse rearranjo, foi necessário a oxidação dos álcoois⁸³ **100-103** para os seus ácidos correspondentes. Tentativas anteriores em nosso grupo de pesquisa, de oxidação direta dos álcoois aos ácidos, usando PDC/DMF, levou à formação de uma mistura do aldeído e do ácido correspondente, onde o ácido foi obtido em baixo rendimento (<10%). Outro reagente oxidante, como reagente de Jones, que utiliza um meio fortemente ácido, levou a hidrólise dos grupos de silício.⁸⁴ Assim essa transformação foi realizada em duas etapas, fazendo primeiro uma oxidação levando ao aldeído e depois uma segunda oxidação que levou aos ácidos correspondentes. (ESQUEMA 40)

⁸³ Representaremos a partir de agora a estereoquímica relativa dos diastereoisômeros majoritários (*syn*), lembrando que não houve separação dos diastereoisômeros *syn* e *anti*.

⁸⁴ Rossi, R. C. Programa de Pós-Graduação em Química- UNICAMP, Campinas, **2001**. *Dissertação de Mestrado*. pp. 61-62.



Reagentes e Condições: **a.** TPAP, NMO, peneira molecular 4Å, CH₂Cl₂, t.a., 2h; **b.** NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-metil-2-butenol, *t*-BuOH, t.a., 2h.

ESQUEMA 40. Preparação dos ácidos **112** a **115**.

Os rendimentos obtidos na formação dos correspondentes aldeídos e ácidos são resumidos na tabela 19.

TABELA 19. Aldeídos e ácidos obtidos e seus respectivos rendimentos.

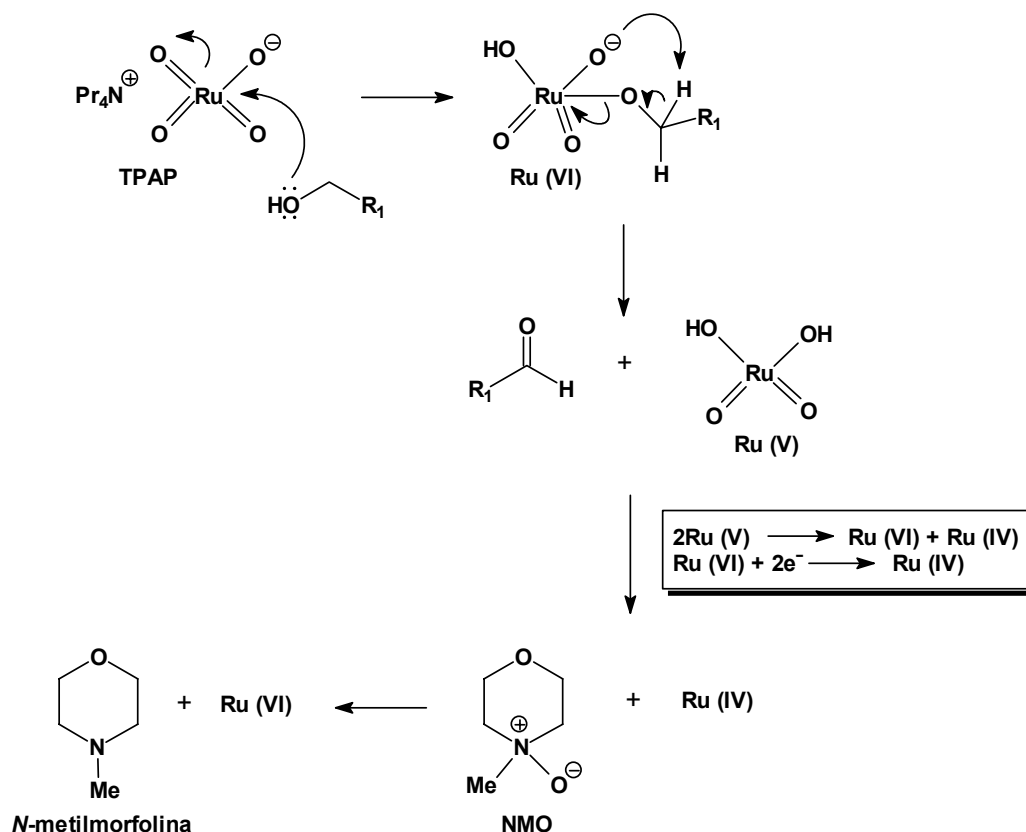
R_1, R_2		$R_1 = R_2 = H$	$R_1 = R_2 = -OCH_2O-$
Etapas			
Oxidação com TPAP/NMO			
$(R_3 = -TIPS; R_4 = -TBDPS)$	Produto	108	109
	Rendimento	92	95
$(R_3 = -TBS; R_4 = -TBDPS)$	Produto	110	111
	Rendimento/%	95	98
Oxidação NaClO₂/NaH₂PO₄			
$(R_3 = -TIPS; R_4 = -TBDPS)$	Produto	112	113
	Rendimento/%	96	85
$(R_3 = -TBS; R_4 = -TBDPS)$	Produto	114	115
	Rendimento/%	94	92

Inicialmente fizemos a oxidação aos respectivos aldeídos usando perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP)⁸⁵ e como co-oxidante *N*-óxido de 4-metilmorfolina (NMO) (etapa a).

⁸⁵ Para uma revisão sobre oxidações usando TPAP ver: Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639-666.

O TPAP pode ser usado de forma catalítica se co-oxidantes adequados são adicionados. No caso, NMO parece ser o co-oxidante mais efetivo, embora outros reagentes como hidroperóxidos possam ser também utilizados.

A forma de ação do perrutenato como agente oxidante é semelhante aos reagentes oxidantes derivados de cromo. Após sua redução $\text{Ru}^{7+} \rightarrow \text{Ru}^{4+}$, esse é novamente re-oxidado pelo NMO. (ESQUEMA 41)



ESQUEMA 41. Mecanismo de oxidação com TPAP/NMO.

O uso desses oxidantes tiveram melhores resultados do que o uso de PDC em diclorometano, onde o rendimento foi em torno de 30%.

A formação dos aldeídos (**108-111**) pode ser evidenciada pelo aparecimento de uma banda intensa no espectro de infravermelho em torno de 1715 cm^{-1} referente às

carbonilas e por um sinal singlete em torno de 9,80 δ no espectro de RMN ^1H , característicos de aldeídos.

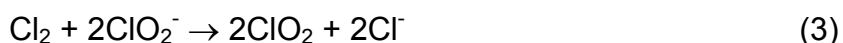
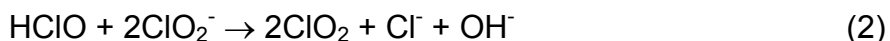
A oxidação dos aldeídos aos seus respectivos ácidos (**112-115**) foi realizada utilizando clorito de sódio.⁸⁶ Essa condição é branda e bastante eficiente, levando a reações com rendimentos elevados.

Durante a oxidação de aldeídos para os seus respectivos ácidos com clorito de sódio, dióxido de cloro (ClO_2) é simultaneamente formado e pode reagir com o aldeído de partida levando à reações paralelas formando produtos indesejados, dentre eles, compostos clorados. Durante a oxidação do aldeído com clorito, catalisada por ácido, ácido hipocloroso é formado de acordo com a equação 1:



Além da formação do ácido hipocloroso, foi sugerido que cloro é formado através de uma reação lenta também entre o aldeído e íon clorito, num mecanismo não elucidado.⁸⁷

O ácido hipocloroso ou o cloro na presença do íon clorito pode levar à formação do indesejado dióxido de cloro, de acordo com as equações 2 e 3:



Por essa razão, essa reação é realizada na presença de um reagente “sequestrador” de Cl_2 e HClO , no nosso caso, o 2-metil-2-butenol.

Além de 2-metil-2-butenol outros reagentes sequestradores podem ser utilizados como resorcinol, ácido sulfâmico e peróxido de hidrogênio.⁸⁸

O uso desses reagentes evita a formação do dióxido de cloro e elevados rendimentos são obtidos.

⁸⁶ Bal, B. S.; Childrens Jr., W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096.

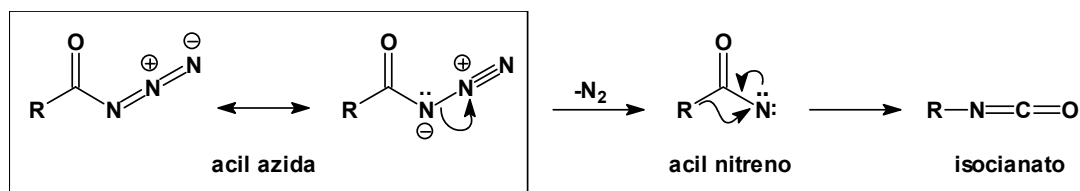
⁸⁷ Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 888-890.

⁸⁸ Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 567-569 e referências citadas.

Como caracterização dos ácidos, as principais modificações foram o aparecimento de uma banda larga em torno de 3500 cm^{-1} no espectro de infravermelho e o desaparecimento do singlete em torno de 10δ referente ao sinal do hidrogênio do aldeído.

Após a preparação dos ácidos, partimos então para a inserção de um átomo de nitrogênio na molécula via rearranjo de Curtius. No rearranjo de Curtius a etapa chave consiste na conversão térmica da acil azida ao isocianato. Por sua vez, a acil azida é preparada a partir da reação do anidrido misto ou cloreto de ácido com azida de sódio.⁸⁹

O mecanismo do rearranjo de Curtius têm sido alvo de discussões desde o final do século XIX. Alguns autores defendem a proposta de que o mecanismo envolve a formação de um intermediário acil nitreno antes da formação do isocianato, como ilustrado no esquema 42.



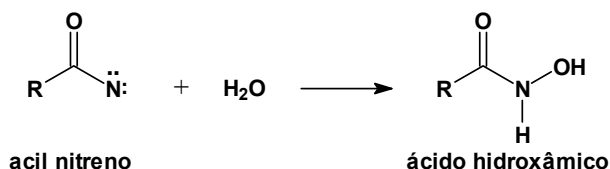
ESQUEMA 42. Formação do acil nitreno.

O mecanismo através da formação do acil nitreno é bastante contestado, pois até hoje não se obteve evidências da formação desse intermediário. Todas as tentativas para capturar as espécies do nitreno não tiveram sucesso.

Essas espécies com carbonos divalentes são extremamente reativas e muito sensíveis a presença de água, formando quantidades detectáveis de ácidos hidroxâmicos. Contudo, nenhum tipo de ácido hidroxâmico foi detectado quando a reação foi conduzida em meio aquoso.⁹⁰ (ESQUEMA 43)

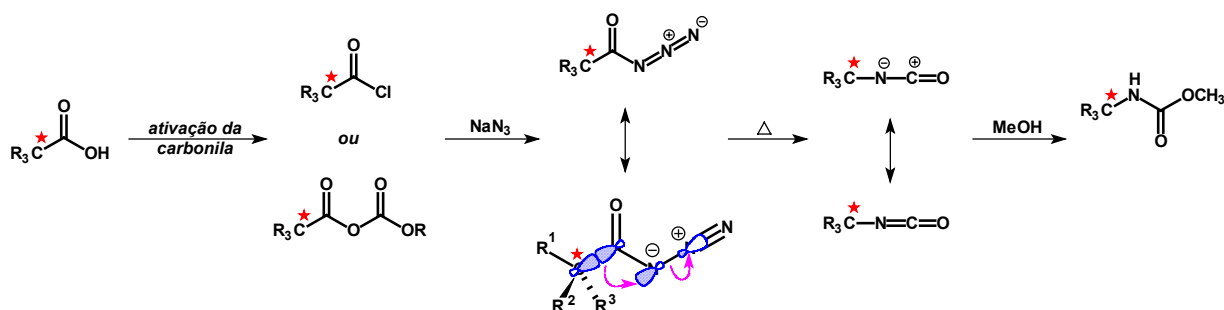
⁸⁹ (a) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis* **1999**, 943-946. (b) Khoukhi, M.; Vaultier, M.; Benalil, A.; Carboni, B. *Synthesis* **1996**, 483-487.

⁹⁰ Hauser, C. R.; Kantor, S. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4284-4285.



ESQUEMA 43. Formação do ácido hidroxâmico.

Essa e outras evidências⁹¹ têm definitivamente favorecido um processo concertado para o mecanismo do rearranjo de Curtius. Além disso, esse rearranjo é estereoespecífico, não alterando a configuração do carbono que migra para o nitrogênio deficiente de elétrons, caso esse carbono seja assimétrico. (ESQUEMA 44)

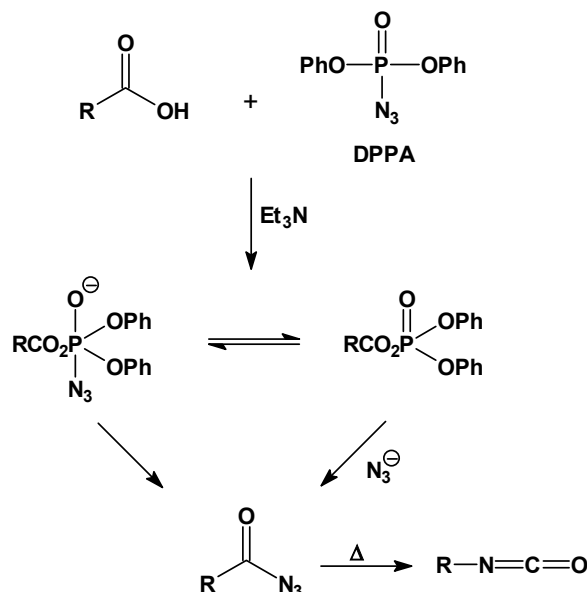


ESQUEMA 44. O rearranjo de Curtius.

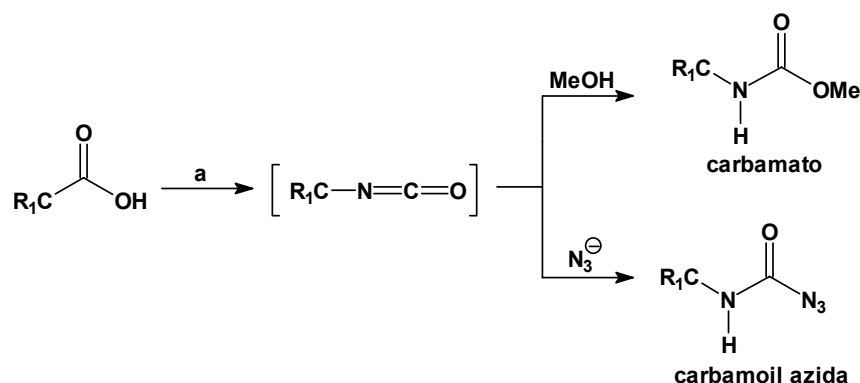
Uma alternativa prática para obtenção de isocianatos ou carbamatos a partir de ácidos carboxílicos via rearranjo de Curtius é a que utiliza DPPA (também conhecido como rearranjo de Curtius modificado).⁹²

Usando DPPA (fosforoazidato de difenila), a azida (N_3^-) é transferida diretamente ao ácido carboxílico, sem a necessidade de ativação do ácido na forma de cloreto de ácido ou anidrido misto. (ESQUEMA 45)

⁹¹ (a) Referência 67 e referências citadas. (b) Linke, S.; Tisue, G. T.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 6308-6310.

**ESQUEMA 45.** Rearranjo de Curtius com DPPA.

Essa metodologia traz alguns inconvenientes, como dificuldades de acompanhamento da reação e purificação dos produtos formados. É conhecido também a formação em quantidades significativas de um outro produto, a carbamoil azida,⁹³ que sofre decomposição durante o processo de isolamento, diminuindo com isso o rendimento da reação. (ESQUEMA 46)



Reagentes e Condições: a. DPPA, Et₃N, tolueno/MeOH, refluxo.

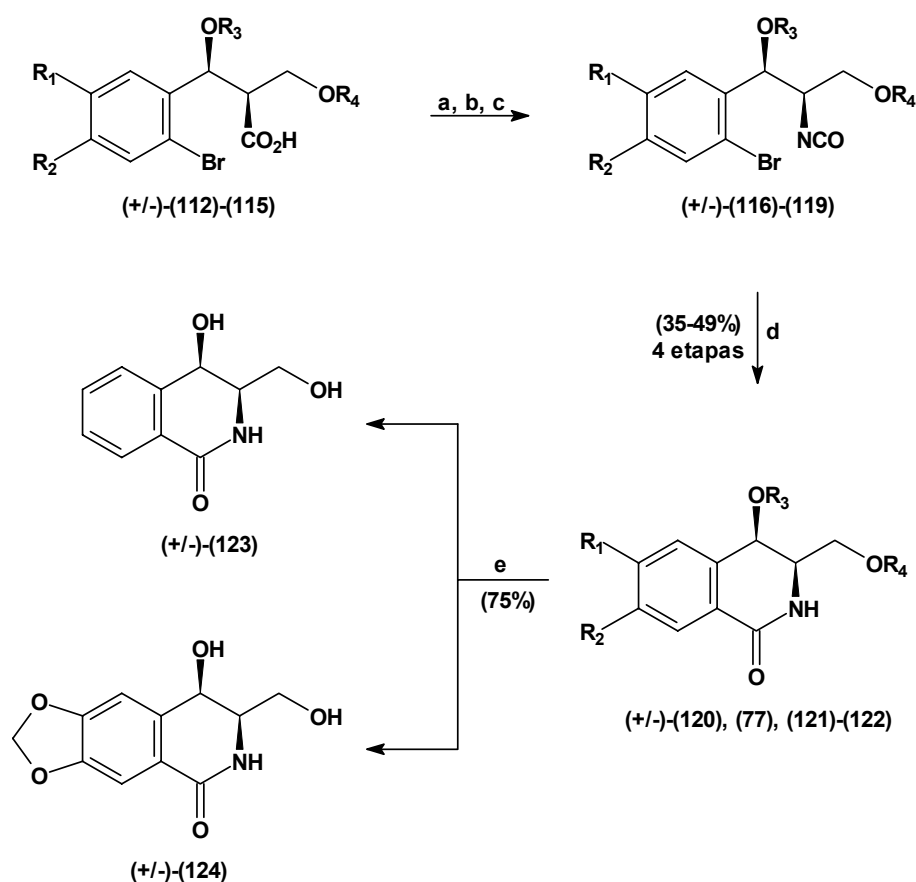
ESQUEMA 46. Formação da carbamoil azida.

⁹² Sibi, M. P.; Lu, J.; Edwards, J. J. *Org. Chem.* **1997**, 62, 5864-5872. (b) Leenders, R. G. G.; Ruytenbeek, R.; Damen, E. W. P.; Scheeren, H. W. *Synthesis* **1996**, 1309-1312.

⁹³ (a) Csuk, R.; Schabel, M. J.; von Scholz, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 3505-3512. (b) Shioiri, T.; Yamada, S. -I. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, 22, 855-858.

Trabalhos anteriores, em nosso grupo, encontraram bastante dificuldade nos experimentos usando DPPA, não conseguindo obter o isocianato desejado.

Assim decidimos preparar os isocianatos a partir dos ácidos **112-115**, através do rearranjo de Curtius passando pelos anidridos mistos e acil azidas correspondentes. (ESQUEMA 47)



Reagentes e Condições: **a.** cloroformato de etila, Et_3N , acetona, $0\text{ }^{\circ}C$, 30 min; **b.** NaN_3 , H_2O , 2 h; **c.** tolueno, refluxo, 2h; **d.** $t\text{-BuLi}$, éter, $-78\text{ }^{\circ}C$, 1h; **e.** TBAF, THF, t.a., 1h.

ESQUEMA 47. Preparação das isoquinolinonas **123** e **124**.

Para o rearranjo de Curtius, preparamos a partir dos ácidos, os seus anidridos mistos com a utilização de cloroformato de etila. Tratamento desses anidridos com azida

de sódio levou à formação das acil azidas. Refluxo em tolueno das acil azidas formaram os isocianatos **116-119**, através do rearranjo térmico.

Experimentalmente essas reações puderam ser acompanhadas através da espectroscopia de infravermelho (IV), principalmente na formação das acil azidas e dos isocianatos. Esses compostos possuem absorções bem características no IV, onde as acil azidas absorvem em uma região em torno de 2150 cm^{-1} e os isocianatos em torno de 2250 cm^{-1} . O uso dessa técnica permitiu-nos identificar com certeza a formação desses compostos e dar prosseguimento à sequência reacional, já que esses intermediários não foram isolados.

No nosso caso, não preparamos os carbamatos correspondentes, sendo que os isocianatos foram capturados durante a ciclização intramolecular, através da troca bromo-lítio pelo tratamento dos isocianatos com *t*-butillítio, o que levou à formação das isoquinolinonas protegidas **120**, **77**, **121** e **122**. Desproteção das hidroxilas com fluoreto de tetrabutilamônio, levou à formação das isoquinolinonas 3,4-substituídas **123** e **124**.

Essas isoquinolinonas, após purificadas, mostraram ser insolúveis em quase todos os solventes orgânicos, exceto em DMSO.

Os rendimentos obtidos nessas etapas para cada composto são apresentados na tabela 20.

TABELA 20. Rendimentos obtidos na preparação das isoquinolinonas.

<i>R</i> ₁ - <i>R</i> ₂		<i>R</i> ₁ = <i>R</i> ₂ = <i>H</i>	<i>R</i> ₁ = <i>R</i> ₂ = -OCH ₂ O-
Etapas			
Preparação das Isoquinolinonas			
sililadas			
(R₃= -TIPS; R₄= -TBDPS)	Produto	120	77
	Rendimento/%	35 ^a	40 ^a
(R₃= -TBS; R₄= -TBDPS)	Produto	121	122
	Rendimento/%	36 ^a	49 ^a
Desproteção com TBAF			
(R₃= -TIPS ou -TBS; R₄= -TBDPS)	Produto	123	124
	Rendimento/%	75	75

^a Rendimento considerando 4 etapas.

Na verdade, a síntese das isoquinolinonas **77**, **120-122** já compreenderiam o final dessa etapa do trabalho, no entanto, se fez necessário a retirada dos grupos protetores para a facilitar caracterização das isoquinolinonas formadas. Outra razão é que as isoquinolinonas desprotegidas, na forma do diol, poderiam ser melhor aproveitadas em testes biológicos.

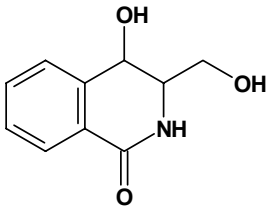
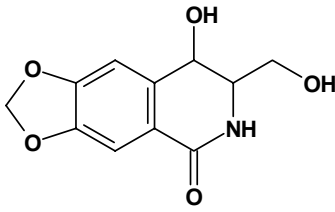
A caracterização das isoquinolinonas foi feita baseada em análises dos espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C , infravermelho e espectrometria de massas. Os valores obtidos através dessas técnicas, que nos permitiu caracterizar as isoquinolinonas **123** e **124** são apresentados na tabela 21.

No espectro de infravermelho a presença de bandas intensas em 1660 e 1669 cm^{-1} , para **123** e **124** respectivamente, são características das absorções de carbonilas de isoquinolinonas. No espectro de RMN ^{13}C essas carbonilas aparecem em 163,9 e 163,3 δ , e também estão de acordo com sinais de carbonilas de isoquinolinonas já existentes na literatura.

As massas de alta resolução obtidas por espectrometria de massas com ionização por “electrospray” para **123** e ionização eletrônica para **124** estão dentro dos valores permitidos.

Na espectrometria de massas com ionização por “electrospray”, a molécula é protonada, com adição de ácido acético, e o pico mais intenso corresponde a massa da molécula acrescentada da massa de um próton.⁹⁴

TABELA 21. Dados espectrais das isoquinolinonas **123** e **124**.

Isoquinolinona		
	(123)	(124)
Técnica	(mistura de diastereoisômeros)	(mistura de diastereoisômeros)
IV/ cm⁻¹	3417 (-OH); 1660 (C=O)	3423 (-OH); 1669 (C=O)
EM (alta resolução)/ (m/z)	MH ⁺ (ES) (calc.)= 194,0817 MH ⁺ (ES) (exp.)= 194,0866	M ⁺ (IC) (calc.)= 237,06372 M ⁺ (IC) (exp.)= 237,06371
RMN ¹H: δ ppm (300 MHz, DMSO-d₆/D₂O)	7,82 (m, 1H); 7,47 (m, 3H); 5,71 (d, J= 6 Hz, 1H); 3,50 (m, 3H).	7,25 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 6,06 (d, J= 2,4 Hz, 2H); 4,58 (d, J= 2,7 Hz, 1H); 3,65-3,31 (m, 3H).
RMN ¹³C: δ ppm (75 MHz, DMSO-d₆)	164,0; 163,4; 140,9; 132,09; 132,02; 128,6; 128,0; 127,9; 127,8; 127,3; 127,2; 126,9; 126,8; 64,8; 64,7; 61,5; 60,0; 58,9; 56,9; 128,5; 127,9; 127,2; 126,8; 64,7; 59,9; 58,8.	163,6; 162,5; 149,9; 149,6; 146,8; 146,6; 136,3; 136,2; 122,6; 121,7; 107,1; 106,9; 106,0; 101,3; 64,6; 64,3; 61,3; 59,7; 58,7; 56,7.
Ponto de Fusão/ °C	-	198-200

⁹⁴ Para saber mais sobre Ionização por “Electrospray” ver: Cole, R. B. *Electrospray Ionization Mass Spectroscopy*, Wiley: New York, 1997.

Apesar da desproteção das hidroxilas, os espectros de RMN ^1H mostraram alguns sinais, decorrente dos hidrogênios das duas hidroxilas e também do hidrogênio ligado ao nitrogênio. Esses sinais acabaram dificultando a interpretação desses espectros (FIGURA 33).

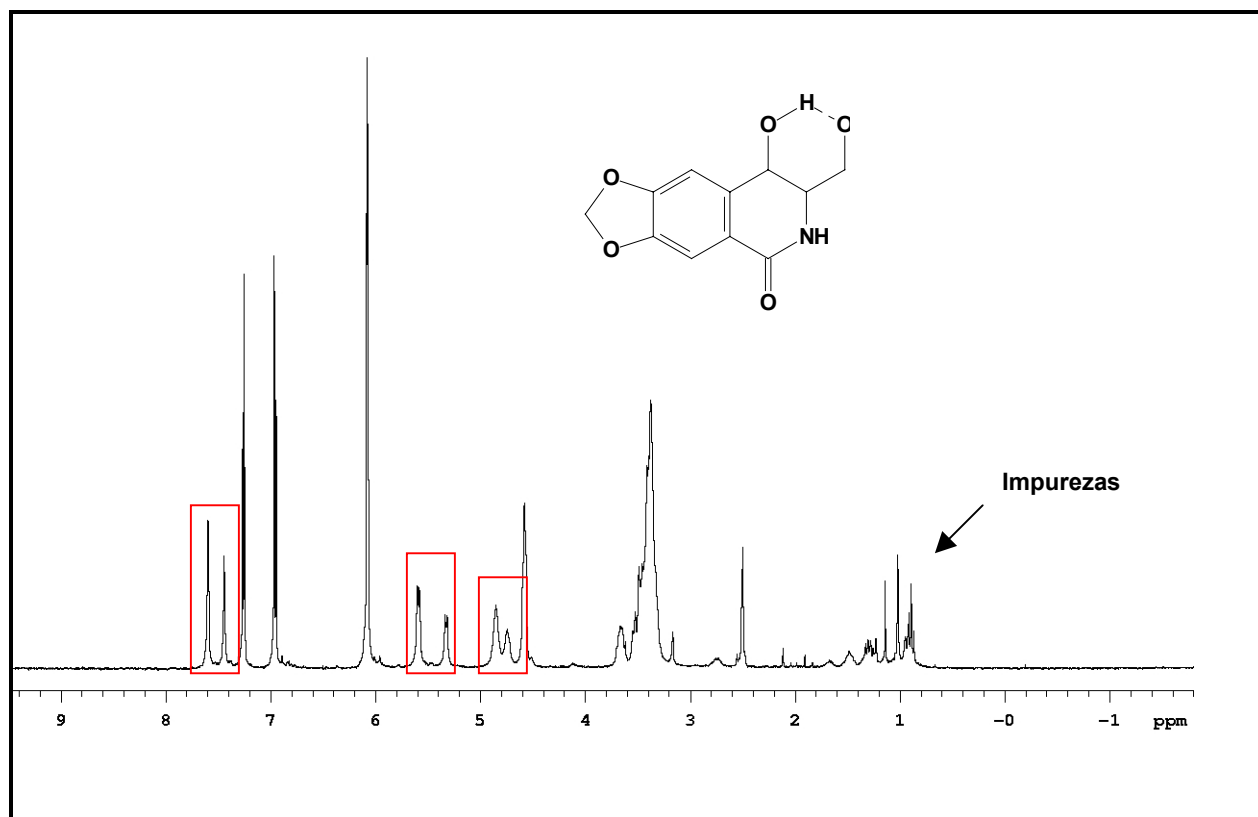


FIGURA 33. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) da isoquinolinona **124**.

A atribuição dos sinais do espectro somente pôde ser realizada após adição de D_2O ao $\text{DMSO}-d_6$, fazendo com isso desaparecer os sinais dos hidrogênios lábeis. Após comparação dos dois espectros, com $\text{DMSO}-d_6$ e $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$, pudemos fazer as atribuições corretas dos sinais. (FIGURA 34)

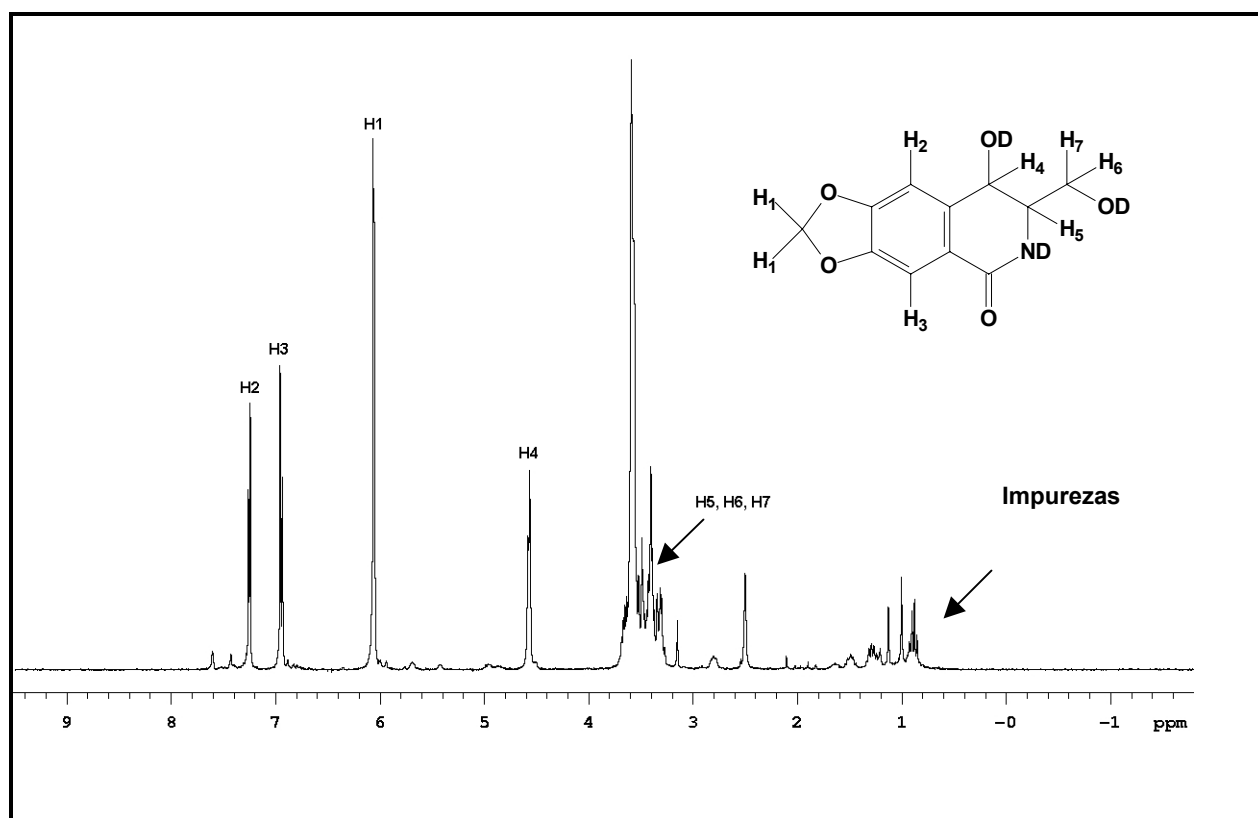


FIGURA 34. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$) da isoquinolinona **124**.

Assim, através dessa sequência sintética, mostramos ser possível a preparação de duas isoquinolinonas 3,4-substituídas por, razoavelmente, simples transformações de grupos funcionais a partir de adutos de Baylis-Hillman, mostrando dessa maneira a grande versatilidade desses adutos, sendo esse, o primeiro exemplo de preparação de isoquinolinonas através de adutos de Baylis-Hillman.

As isoquinolinonas **123** e **124** puderam ser preparadas em nove etapas com um rendimento global de 14%.⁹⁵ Essas isoquinolinonas, além de poder apresentar importantes atividades biológicas, podem também ser utilizadas como intermediários sintéticos em potencial para a preparação de importantes alcalóides do ponto de vista

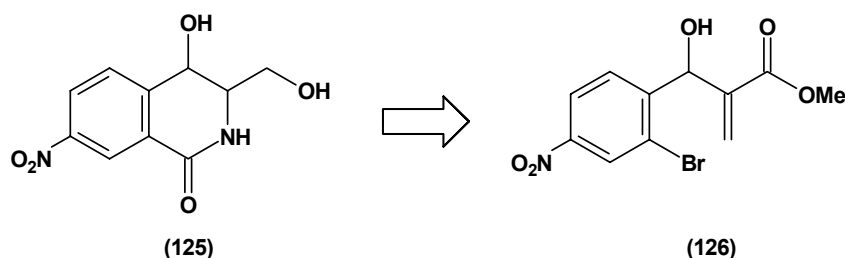
⁹⁵ Coelho, F.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5731-5735.

biológico, diferente de outras metodologias que preparam isoquinolinonas, e que são limitadas do ponto de vista sintético.

Além da preparação de duas isoquinolinonas, essa estratégia abre perspectiva para a síntese de outros tipos de isoquinolinonas, por simples modificação do padrão de substituição do anel aromático, o que também pode ser considerada uma vantagem com relação a algumas das sínteses de isoquinolinonas presentes na literatura.

2.3.2.1.6. Tentativa de preparação de Isoquinolinona com substituinte *p*-Nitrobenzil

Afim de expandir essa metodologia de preparação de isoquinolinonas a partir de adutos de Baylis-Hillman, iniciamos um outro estudo nesse sentido. Como havíamos preparado duas isoquinolinonas, uma sem substituintes (R_1 e $R_2 = H$) no anel aromático e outra com substituinte doador de elétrons (metilenodioxí), partimos para a preparação de uma isoquinolinona com um grupo substituinte retirador de elétrons ($R_2 = -NO_2$). (ESQUEMA 48)

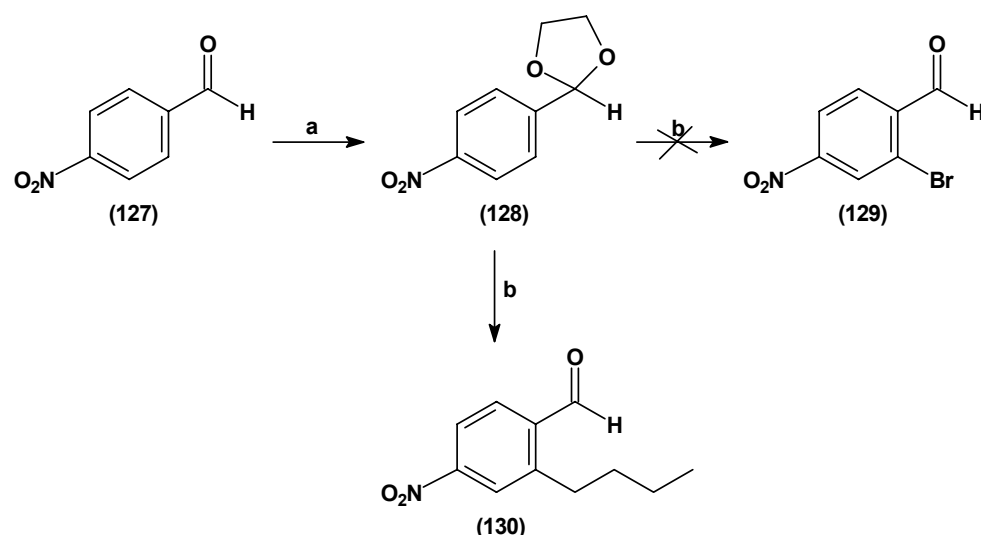


ESQUEMA 48. Preparação de isoquinolinona *p*-nitro substituída.

Para a preparação do aduto **126**, teríamos que utilizar como aldeído de partida, o 2-bromo-4-nitrobenzaldeído (**129**). No entanto, esse aldeído não é disponível comercialmente.

Assim tentamos prepará-lo através de uma *orto*-metalação⁹⁶ do acetal **128**, derivado do 4-nitrobenzaldeído (**127**), como ilustrado no esquema 49.

⁹⁶ Matsumoto, T.; Kakigi, H.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4337-4340.



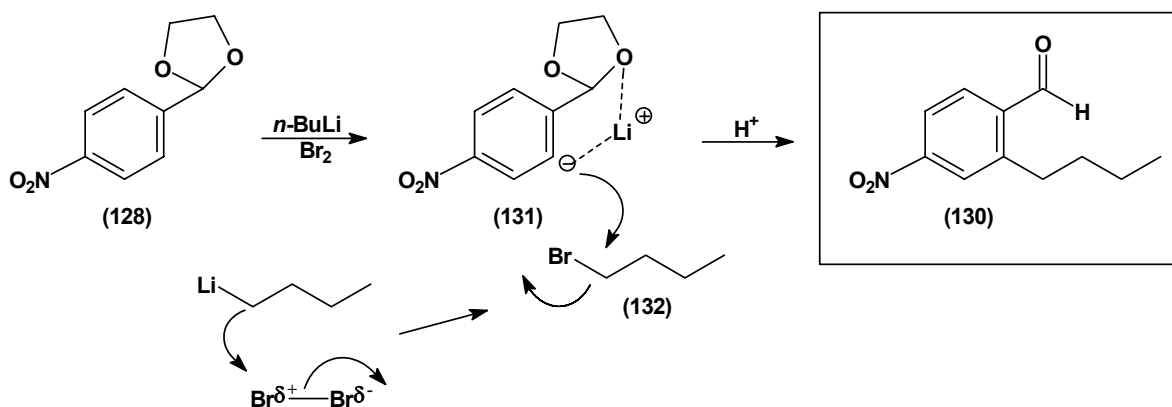
Reagentes e Condições: a. etilenoglicol, *p*-TsOH, tolueno, refluxo, Dean-Stark, 3 h, 93%;
b. i) *n*-BuLi, Br₂, THF, -78 °C; ii) *p*-TsOH, acetona, t.a., 3 h.

ESQUEMA 49. Tentativa de preparação do aldeído bromado **129**.

Na tentativa de preparar o aldeído **129** utilizando como base *n*-butillítio e bromo molecular como eletrófilo, nos deparamos, no final com um resultado de certa forma inusitado. Ao invés de ocorrer a inserção do bromo no anel aromático, ocorreu a inserção do resíduo butílico (**130**). Tentamos resolver esse problema trocando a base *n*-BuLi por *t*-BuLi, uma base mais volumosa e menos nucleofílica. Mesmo com essa modificação, não conseguimos isolar o aldeído desejado.

Essas reações sempre levavam a uma mistura de produtos bastante complexa, sendo que o produto, o aldeído **130**, foi isolado em rendimento muito baixo, inferior a 20%.

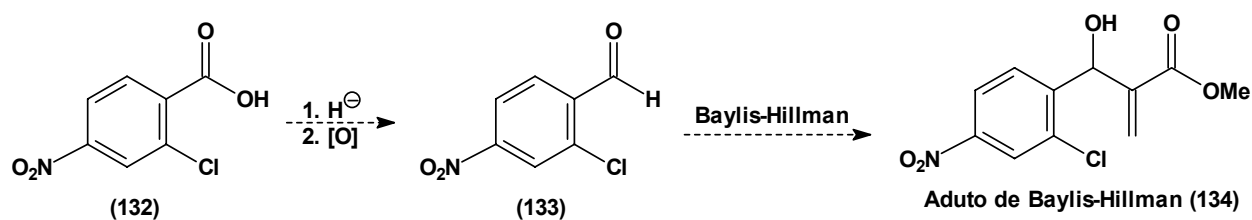
O aldeído **130** pode ter sido formado através de um possível caminho, como ilustrado no esquema 50.



ESQUEMA 50. Possível caminho para formação do aldeído **130**.

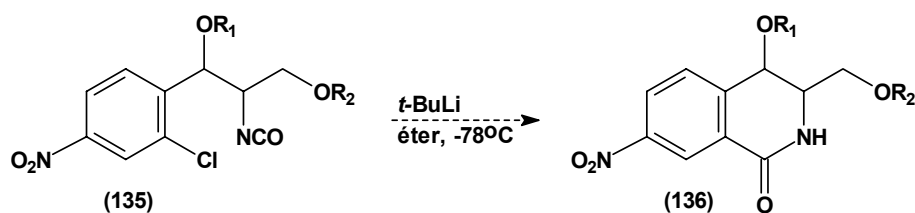
A adição de *n*-BuLi levou à formação do intermediário **131**. A presença de bromo molecular no meio reacional pode ter levado à formação do brometo de butila (**132**), na reação de Br₂ e *n*-BuLi. Substituição aromática eletrofílica entre **131** e **132**, seguido de hidrólise levou à formação do aldeído **130**.

Uma alternativa visando contornar esse problema e que não foi realizada, poderia ser a utilização de um ácido comercial, o ácido 2-cloro-4-nitrobenzaldeído para a preparação do aldeído de partida. (ESQUEMA 51)



ESQUEMA 51. Utilização de derivado clorado.

A dúvida na execução dessa sequência sintética, seria se o derivado clorado poderia ter comportamento similar ao apresentado pelo derivado bromado, principalmente na etapa da ciclização intramolecular para formação do heterociclo, isto é, se a troca Cl-Li seria tão eficiente quanto a troca Br-Li. (ESQUEMA 52)



ESQUEMA 52. Ciclização intramolecular utilizando derivado clorado.

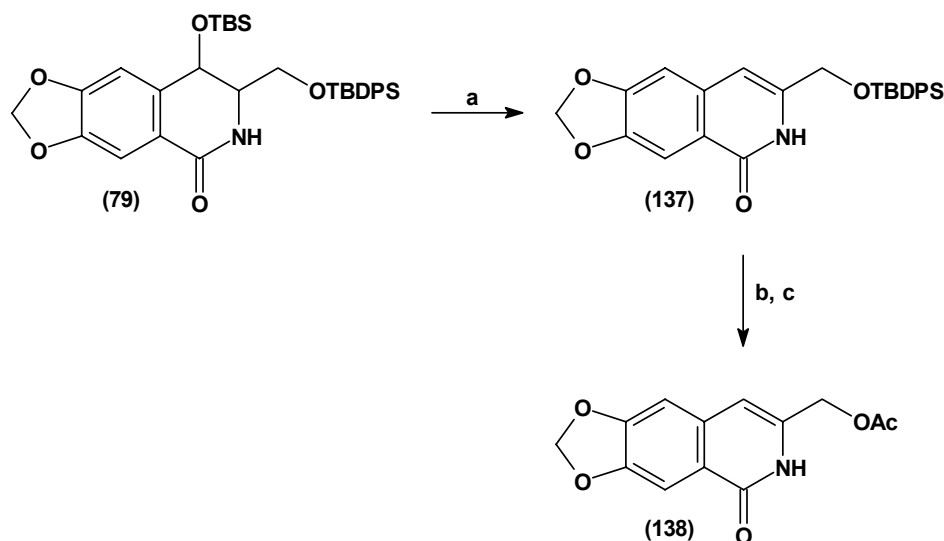
2.3.2.1.7. Preparação de Isoquinolinona para Testes Biológicos

É conhecido, que algumas isoquinolinonas possuem elevada atividade farmacológica, dentre as quais destacamos aquelas com atividades anti-inflamatória.

Assim, a preparação das isoquinolinonas despertou em nós, e em pesquisadores de outro grupo de pesquisa (Prof. Eliezer Barreiro, Departamento de Fármacos, Faculdade de Farmácia/UFRJ), o interesse em utilizá-las em testes anti-inflamatórios.

A baixa solubilidade das isoquinolinonas **123** e **124** em solventes orgânicos e também em água (solúvel apenas em DMSO), levou-nos a fazer algumas alterações estruturais nessas substâncias, visando seu melhor aproveitamento nesses testes.

Assim preparamos a isoquinolinona **138** em uma sequência ilustrada no esquema 53.



Reagentes e Condições: **a.** *p*-TsOH, tolueno, refluxo, 3 h, 76%; **b.** TBAF, THF, t.a., 2 h, 77%; AcCl, CH₂Cl₂, t.a., 2 h, 97%.

ESQUEMA 53. Preparação da isoquinolinona acetilada **138**.

A introdução do grupo acetil, foi em função desse, apresentar compatibilidade com os testes a serem realizados. Outra razão foi que protegendo a hidroxila, poderíamos melhorar a solubilidade da isoquinolinona.

Mesmo com essas modificações, a isoquinolinona **138** apresentou também uma baixa solubilidade nos solventes convencionais.

2.3.2.1.7.1. Resultados dos testes anti-inflamatórios realizados

Visando avaliar o perfil anti-inflamatório dessa substância, optou-se por realizar o teste de edema de pata em camundongo, induzida por carregenina. A isoquinolinona **138** foi administrada ao camundongo.

Não foi possível observar nenhum efeito significativo na redução do edema, quando os resultados foram comparados com aqueles obtidos com o anti-inflamatório utilizado como padrão (diclofenaco de sódio).

- Capítulo 3 -

**Estudos visando a preparação do Esqueleto Fenantridônico de
Alcalóides de plantas da família *Amaryllidaceae* e do Ácido
1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic) e Análogo**

Capítulo 3- Estudos visando a preparação do Esqueleto Fenantridônico de Alcalóides de plantas da família *Amaryllidaceae* e do Ácido 1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic) e Análogo

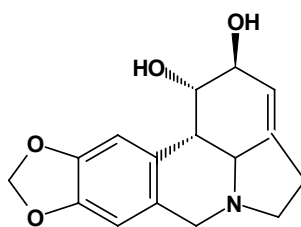
3.1. Introdução

3.1.1. Alcalóides *Amaryllidaceae*

As plantas da família *Amaryllidaceae*⁹⁷ vêm sendo usadas há milhares de anos como remédios para diversas finalidades, sendo que seus valores medicinais já eram conhecidos na Grécia antiga.

Os alcalóides presentes em seus extratos vêm sendo alvo de várias investigações há mais de 200 anos. Já foram isolados cerca de 200 alcalóides *Amaryllidaceae*, sendo que a maioria de suas estruturas foram elucidadas.

O primeiro alcalóide dessa espécie a ser isolado foi licorina (**139**) em 1877 a partir da *Narcissus pseudonarcissus*. Esse alcalóide foi estudado por sua atividade antitumoral.



Licorina (**139**)

FIGURA 35. Estrutura da licorina.

Esse princípio bioativo é o mais frequentemente isolado de plantas ornamentais da família *Amaryllidaceae* exibindo também atividades analgésica, antiviral e antineoplásica.

⁹⁷ Para saber mais sobre alcalóides *Amaryllidaceae* ver: (a) Rinner, U.; Hillebrenner, H. L.; Adams, D. R.; Hudlicky, T.; Pettit, G. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2911-2915 e referências citadas. (b) Hudlicky, T.; Rinner, U.; Gonzalez, D.; Akgun, H.; Schilling, S.; Siengalewicz, P.; Martinot, T. A.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8726-8743 e referências citadas. (c) Pouységu, L.; Avellan, A. -N.; Quideau, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3425-3435 e referências citadas. (d) Rigby, J. H.; Maharroof, U. S. M.; Mateo, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6624-6628 e referências citadas. (e) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 303-308.

Nas últimas duas décadas outros alcalóides *Amaryllidaceae* como a licoricidina (**140**), narciclasina (**141**), pancratistatina (**142**) e 7-desoxipancratistatina (**143**), também chamada de série oxigenada, foram isolados e investigados como agentes antitumorais.

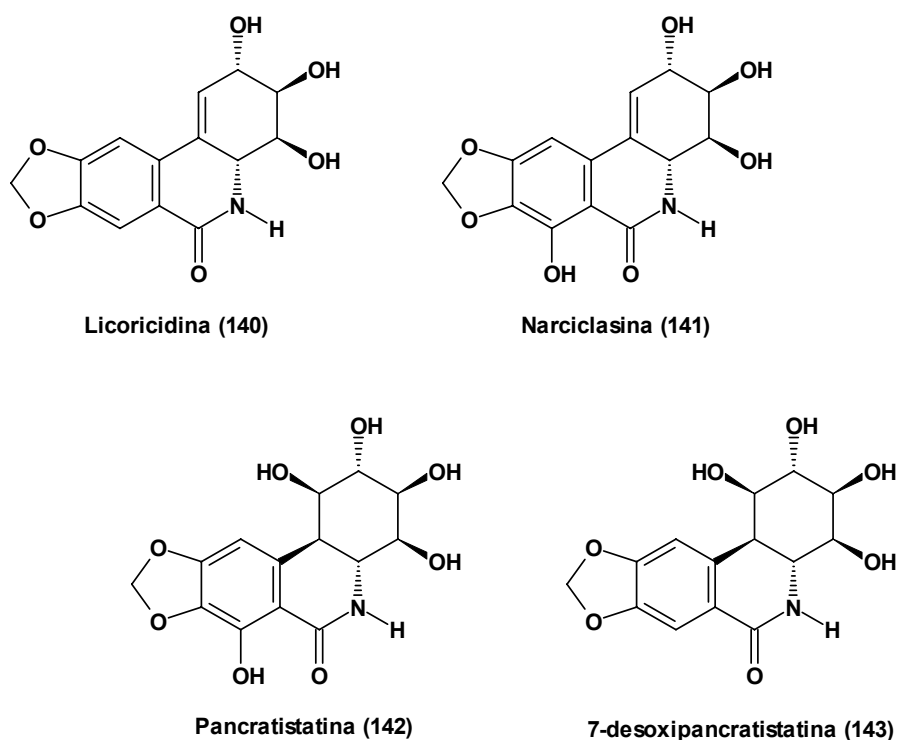


FIGURA 36. Alcalóides *Amaryllidaceae* com atividade antitumoral.

Tanto a Licoricidina (**140**) quanto a Narciclasina (**141**) mostraram atividade contra o carcinoma de Ehrlich⁹⁸.

A pancratistatina (**142**), foi isolada por Pettit e colaboradores em 1984, a partir das raízes da *Pancreaticum littorale*, como parte de uma procura sistemática de produtos naturais com atividade antitumoral.⁹⁹ Estudos recentes mostraram que essa substância exibe uma série de propriedades antineoplásicas, incluindo atividade contra a murina P-5076, responsável pelo sarcoma de ovário e a P-388 da leucemia linfocítica.¹⁰⁰

⁹⁸ Okamoto, T.; Torii, Y.; Isogai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1968**, *16*, 1860-1864.

⁹⁹ Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Cragg, G. M.; Herald, D. L.; Sagawa, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1693-1694.

¹⁰⁰ Pettit, G. R.; Gaddamidi, V.; Herald, D. L.; Singh, S. B.; Cragg, G. M.; Schmidt, J. M.; Boettner, F. E.; Willians, M.; Sagawa, Y. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 995-1002.

Por isso, esses alcalóides vêm despertando o interesse de vários grupos de pesquisa, sendo que as elucidações de suas estruturas, suas sínteses e seus perfis biológicos são resumidos em vários trabalhos. Hoshiro¹⁰¹ publicou uma revisão, onde são mostrados os avanços na química dos alcalóides *Amarylidaceae*. Esses alcalóides são disponíveis em pequenas quantidades a partir de fontes naturais e seu futuro como agentes terapêuticos vai depender do desenvolvimento de sínteses ou semi-sínteses eficientes desses alcalóides e de seus derivados.

Alguns desses alcalóides mostraram atividades antiglicosídicas devido a similaridade de seu padrão de oxigenação comparados àqueles apresentados pelos açúcares naturais.¹⁰²

As promissoras atividades biológicas e a limitada disponibilidade dessa série altamente oxigenada de alcalóides fenantridônicos são fortes justificativas para os esforços sintéticos visando o desenvolvimento de estratégias alternativas para a síntese desses alcalóides.

3.1.2. O Ácido 1,2,3,4-Tetraidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic)

O ácido 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-carboxílico (Tic)¹⁰³ (**144**) é um α -aminoácido não-natural, de conformação restrita, sendo um análogo cíclico da fenilalanina (**145**). Ele tem atraído a atenção de pesquisadores desde a década de 1930 como “sínton” para compostos biologicamente ativos.

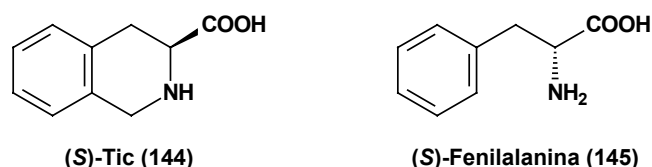


FIGURA 37. Estruturas de aminoácidos análogos.

¹⁰¹ Hoshiro, O. *The Alkaloids*, Cordell, G. A., Ed.; Ac. Press: San Diego, **1998**; Vol. 51, p. 323.

¹⁰² Gabrielsen, B.; Monath, T. P.; Huggins, J. W.; Kefauver, D. F.; Pettit, G. R.; Groszek, G.; Hollinghead, M.; Kirs, J. J.; Shannon, W. M.; Schubert, E. M.; Dare, J.; Ugarkar, B.; Ussery, M. A.; Phelan, M. J. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1569-1581.

¹⁰³ Para saber mais sobre o Tic e compostos relacionados ver: (a) Mannekens, E.; Crisma, M.; Van Cauwenberghe, S.; Tourwé, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3300-3307 e referências citadas. (b) Balboni, G.; Salvadori, S.; Guerrini, R.; Negri, L.; Giannini, E.; Jinsmaa, Y.; Bryant, S. D.; Lazarus, L. H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5556-5563 e referências citadas. (c) Sánchez, R.; Luna, H.; Pérez, H. I.; Manjarrez, N.; Solis, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1399-1401 e referências citadas. (d) Alezra, V.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H. -P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2111-2113. (e) Kotha, S.; Sreenivasachary, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1413-1415 e referências citadas.

Derivados isoquinolínicos estão sendo usados como α -aminoácidos conformacionalmente restritos para serem incorporados dentro de estruturas de peptídeos e não peptídeos, fornecendo informações úteis para análises de SAR (Structure Activity Relationship) e eventualmente, para o desenvolvimento de compostos com atividades biológicas melhoradas.¹⁰⁴ Por exemplo, a incorporação do Tic no peptídeo, H-Tir-Tic-Phe-Phe-OH (TIPP), conduz a receptores antagonistas δ -opioides de maior seletividade.¹⁰⁵

Os receptores opioides desempenham um papel crítico na mediação e modulação da analgesia. A morfina, um agonista μ -opiode, e seus derivados são amplamente usados clinicamente para aliviar a dor, mas a sua utilização é limitada devido a seus inerentes efeitos colaterais, como a dependência física e a depressão respiratória.

Dentro desse contexto, os receptores antagonistas δ -opioides têm atraído bastante a atenção, por causa de sua capacidade para impedir a dependência associada ao uso de agonistas μ -opioides, tal como a morfina.¹⁰⁶

Além disso, os δ -receptores antagonistas estão sendo examinados para um possível uso terapêutico como imunossuppressores¹⁰⁷ e no tratamento da dependência do álcool e da cocaína.¹⁰⁸

Estudos vêm demonstrando que a atividade biológica atribuída a um peptídeo é tão dependente da sua conformação quanto de sua própria sequência de aminoácidos. Atualmente, a conformação é considerada como ponto crítico no desenho de peptídeos mais seletivos e mais potentes como inibidores de enzimas, agonistas ou antagonistas a receptores.

Avanços na teoria eletrônica e na estrutura química têm permitido estabelecer a relação entre os ângulos torsionais ϕ , ψ e ω dos resíduos individuais de aminoácidos e as estruturas secundárias de peptídeos. Uma área de igual importância, embora muito menos explorada, são as estruturas tridimensionais dos fragmentos da cadeia lateral,

¹⁰⁴ Ooi, T.; Takeuchi, M.; Maruoka, K. *Synthesis* **2001**, 1716-1718 e referências citadas.

¹⁰⁵ Maeda, D. Y.; Berman, F.; Murray, T. F.; Aldrich, J. V. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 5044-5049.

¹⁰⁶ (a) Kumar, V.; Murray, T. F.; Aldrich, J. V. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 5050-5054. (b) Fundytus, M. E.; Schiller, P. W.; Shapiro, M.; Weltrowska, G.; Coderre, T. J. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *286*, 105-108.

¹⁰⁷ Arakawa, K.; Akami, T.; Okamoto, M.; Akioka, K.; Nakai, I.; Oka, T.; Nagase, H. *Transplant Proc.* **1993**, *25*, 738-740.

que pode ser caracterizado pelos ângulos torsionais χ_1 , χ_2 etc., o chamado espaço χ (chi). (FIGURA 38)

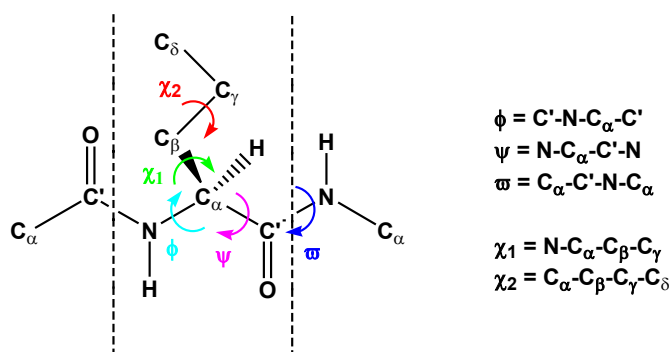


FIGURA 38. Definição dos ângulos diedros ϕ , ψ , ω , χ de um peptídeo.

Os ângulos χ , juntamente com os ângulos da cadeia principal definem a posição dos grupos funcionais da cadeia lateral no espaço e assim devem ser considerados de importância fundamental no entendimento do modo de ação dos peptídeos.¹⁰⁹

Investigações de estrutura-atividade têm mostrado que uma pequena sequência de 4 a 8 aminoácidos é responsável usualmente pela atividade biológica dos peptídeos. Além disso, os grupos da cadeia lateral dos aminoácidos constituintes são geralmente responsáveis pelas interações com o receptor que conduz a ligação ou interação.¹¹⁰ Por isso, o objetivo no desenho conformacional é frequentemente a construção de uma base adequada para sustentar os grupos funcionais importantes em um arranjo espacial adequado. Esse conceito introduzido por Hruby e colaboradores¹¹¹ foi chamado de desenho topográfico.

Isso envolve a criação de um arranjo tridimensional particular das cadeias laterais em um peptídeo por restringir ou fixar os conformêros da cadeia lateral usando

¹⁰⁸ (a) Krishman-Sarin, S.; Jing, S. L.; Kurtz, D. L.; Zweifel, M.; Portoghese, P. S.; Li, T. K.; Froehlich, J. C. *Psychopharmacology (Berlin)* **1995**, 120, 177-185. (b) Reid, L. D.; Glick, S. D.; Menkens, K. A.; French, E. D.; Bilsky, E. J.; Porreca, F. *Neuroreport* **1995**, 6, 1409-1412.

¹⁰⁹ Para saber mais sobre o controle do espaço χ e aminoácidos de conformação restrita ver: Gibson, S. E.; Guillo, N.; Tozer, M. J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 585-615.

¹¹⁰ (a) Hirschman, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1278-1301 e referências citadas.

¹¹¹ Hruby, V. J.; Al-Obeidi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, 268, 249-262.

aminoácidos adequados. É importante salientar que a orientação de uma cadeia lateral relativo ao peptídeo pode variar drasticamente de uma conformação a outra.

Por essa razão, o Tic vêm sendo também utilizado na síntese de peptídeos semi-sintéticos e análogos de peptídeos, como antagonistas bradicininas,¹¹² inibidores da ECA (Enzima Conversora da Angiotensina)¹¹³, drogas hipotensivas¹¹⁴ e também foi utilizado como intermediário na síntese de uma nova classe de agentes antifungos¹¹⁵ e analgésicos α -, γ - e κ -opióides.¹¹⁶

Ele é também uma matéria-prima importante para a síntese de várias tetraidroisoquinolinas usadas recentemente como inibidores pseudomiméticos da HIV-protease.¹¹⁷

A *N*-terc-butildecaidroisoquinolina-3-carboxiamida (**146**) foi incorporada na estrutura de um inibidor da HIV-protease (**147**). A estrutura final vem sendo estudada como um possível candidato para o tratamento da AIDS.¹¹⁸ (FIGURA 39)

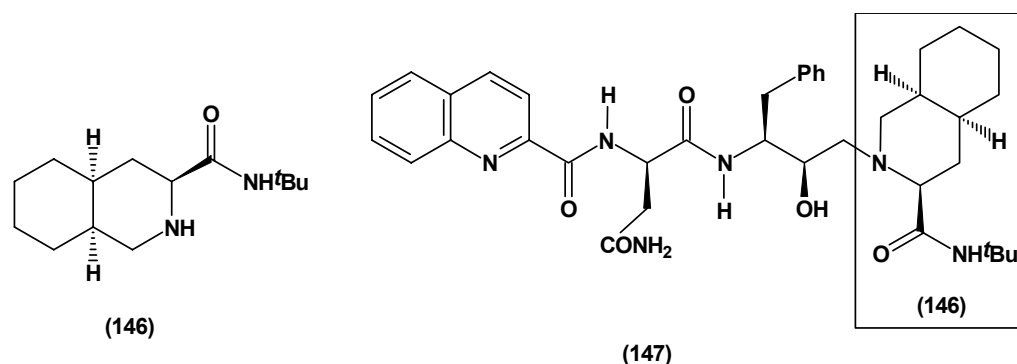


FIGURA 39. Possível inibidor da HIV-protease.

¹¹² Lembeck, F.; Greisbacher, T.; Henke, S.; Breipohl, G.; Knolle, J. *Br J. Pharmacol.* **1991**, *102*, 297-304.

¹¹³ Klutchko, S.; Blankey, C. J.; Fleming, R. W.; Hinkley, J. M.; Werner, A. E.; Nordin, I.; Hoefle, M. L.; Cohen, D. *M. J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1953-1961.

¹¹⁴ (a) Portlock, D. E. DOS 3018545 **1980** Morton-Norwich Prod. Inc. *Chem. Abstr.* **1981**, *94*, 208725. (b) Geiger, R.; Teetz, V.; Urbach, H.; Schölkens, B.; Renning, R. Eur. Patent-A **1982** 46956 Hoechst A. G. *Chem. Abstr.* **1982**, *87*, 92759.

¹¹⁵ Liu, L. T.; Lin, Y. -C.; Wang, C. -L.; Lin, M. -S.; Yen, S. -C.; Chen, H. -J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1335-1338.

¹¹⁶ (a) Schultz, A. G.; Guzi, T. J.; Larsson, E.; Rahm, R.; Thakkar, K.; Bidlack, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7795-7804. (b) Vecchiatt, V.; Clarke, G. D.; Colle, R.; Giardina, G.; Petrone, G.; Sbacchi, M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2624-2633. (c) Hayashi, K.; Ozaki, Y.; Numani, K. -I.; Yoneda, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 312-314 e referências citadas.

¹¹⁷ Yu, K. -L.; Harte, W. E.; Spinazze, P.; Martin, J. C.; Mansuri, M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 535-538.

¹¹⁸ Houpiis, I. N.; Molina, A.; Reamer, R. A.; Lynch, J. E.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2593-2596 e referências citadas.

Além do Tic, outros α -aminoácidos de conformações restritas como o Htc (**148**, ácido 1,2,3,4,-tetraidro-7-hidroxiisoquinolina-3-carboxílico, o Tcc (**149**, 3-Carboxi-1,2,3,4-tetraidro-2-carbolina) e Spi (**150**, espinacina) derivados de α -aminoácidos proteinogênicos como Tir, Trp e His respectivamente vêm sendo sintetizados. (FIGURA 40)

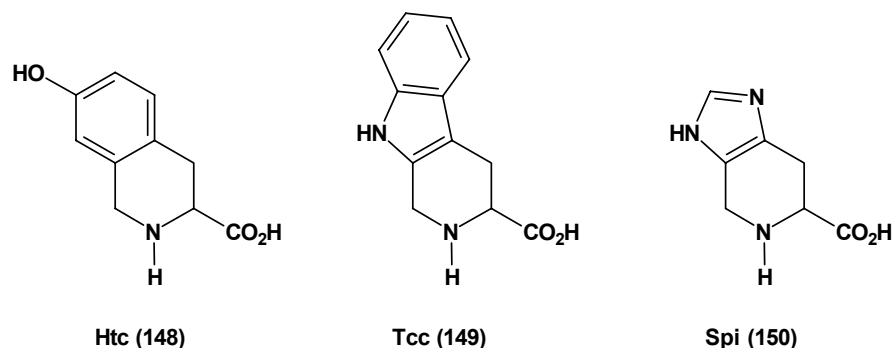
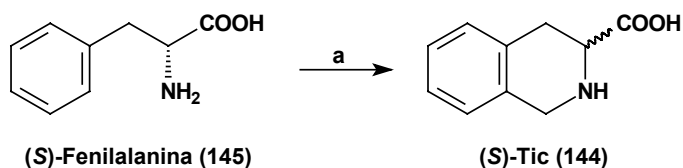


FIGURA 40. Aminoácidos de conformação rígida.

Normalmente esses aminoácidos rígidos são preparados através de reações de Bischler-Napieralski ou Pictet-Spengler, em reações de ciclocondensação, usando formaldeído na presença de ácido clorídrico concentrado. Esses métodos, sob condições drásticas, acabam por gerar compostos com limitado grau de funcionalidade no anel aromático.¹¹⁹

A síntese do Tic a partir da L-fenilalanina, sob condições de Pictet-Spengler ocorre com 32% de racemização. (ESQUEMA 54)



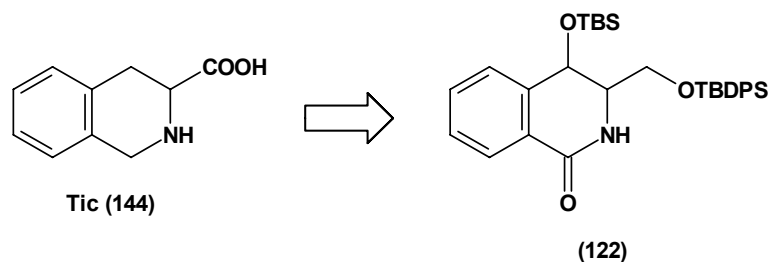
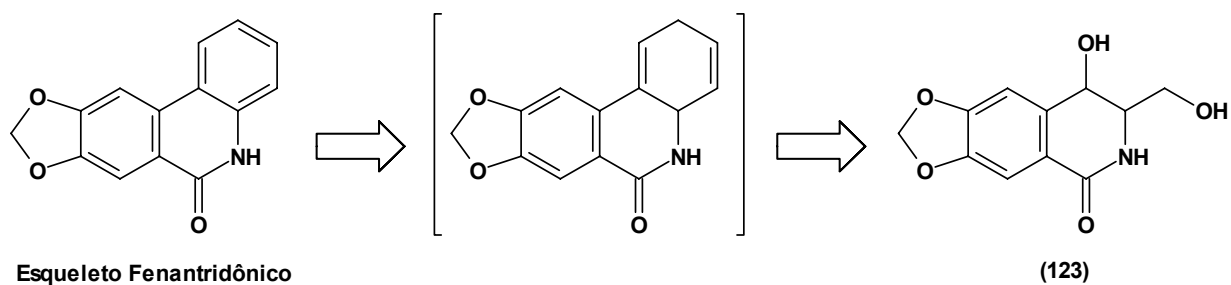
Reagentes e Condições: a. HCl 12 mol/L, formalina, 100 °C a 4 h, t.a. a 17 horas, 91%.

ESQUEMA 54. Preparação do Tic através da reação de Pictet-Spengler.

¹¹⁹ (a) Mash, E. A.; Williams, L. J.; Pfeiffer, S. S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6977-6980. (b) Wang, C.; Mosberg, H. I. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3623-3626.

3.2. Objetivos

O objetivo dessa terceira parte do trabalho esteve relacionado a estudos que visaram a exploração das isoquinolinonas **122** e **123** na preparação do esqueleto fenantridônico de alcalóides *Amaryllidaceae* e também na preparação do ácido 1,2,3,4-tetraisoquinolina-3-carboxílico (Tic).

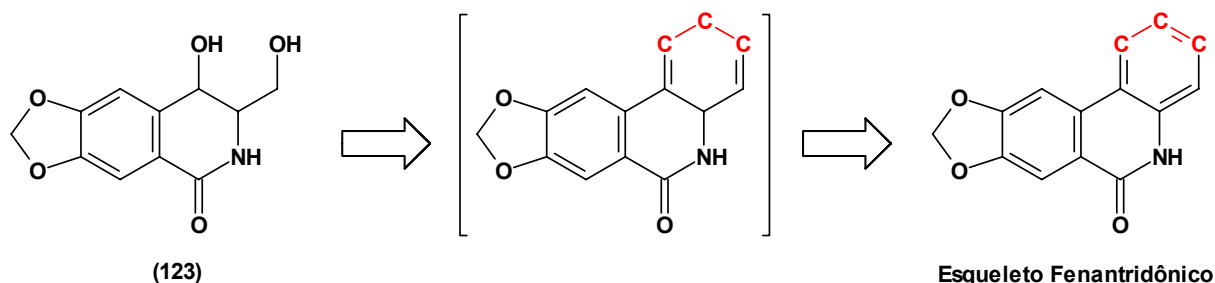


3.3. Estudos visando à preparação do esqueleto fenantridônico

Inicialmente decidimos estudar a possibilidade da preparação do esqueleto fenantridônico de alcalóides *Amaryllidaceae* partindo da isoquinolinona **123**.

3.3.1. Estratégia Sintética

Fazendo uma observação nas estruturas da isoquinolinona **123** e do esqueleto fenantridônico pretendido, podemos notar que praticamente todo esqueleto carbônico já está presente na isoquinolinona de partida, restando apenas a introdução de 3 unidades de carbono. (ESQUEMA 55)

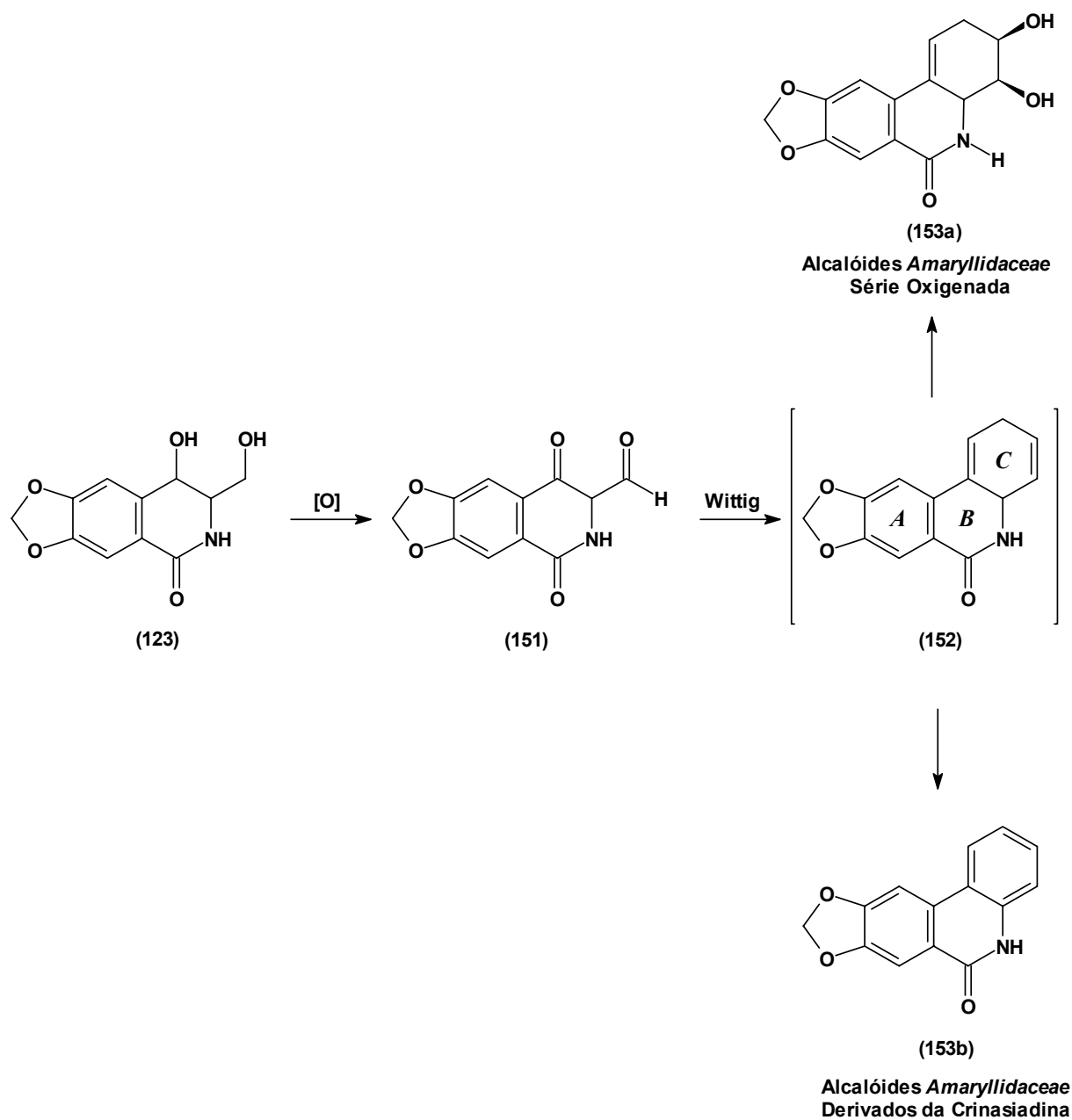


ESQUEMA 55. Formação do esqueleto fenantridônico.

A nossa intenção foi a de preparar esse tipo de esqueleto a partir de um composto dicarbonilado (**151**) oriundo da oxidação das hidroxilas da isoquinolinona **123**. Uma reação de Wittig dupla poderia levar ao esqueleto desejado **152**.

A dúvida nessa sequência residia na estabilidade do composto fenantridônico **152**. A estabilidade desse composto, abriria uma linha para a preparação de alcalóides de plantas da família *Amaryllidaceae* da série oxigenada, através de hidroxilação da(s) ligação(ões) dupla(s) do anel **C**.

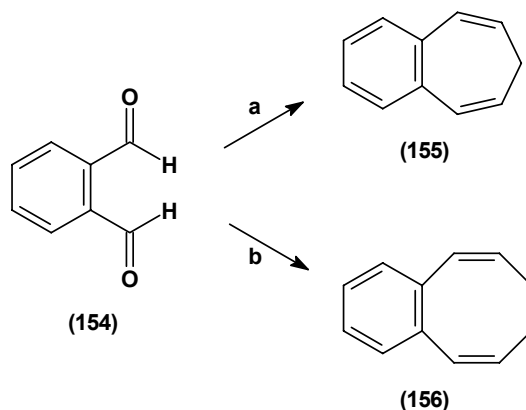
Se durante a etapa da ciclização para formação do anel **C**, ocorrer a aromatização, e conseqüentemente a formação do composto **153**, abriria uma outra linha para a preparação da crinasiadina e derivados, uma outra classe dos alcalóides da família *Amaryllidaceae*. (ESQUEMA 56)



ESQUEMA 56. Sequência para a preparação do esqueleto fenantridônico.

A reação de Wittig dupla no composto **151**, não é uma reação comum, mas tínhamos como precedentes dois trabalhos realizados por Eggers e Duffner.¹²⁰ Os rendimentos nessas reações não foram bons, mas a complexidade da ciclização, realizada em uma única etapa, poderiam justificá-los. (ESQUEMA 57)

¹²⁰ (a) Wittig, G.; Eggers, H.; Duffner, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1958**, 619, 10-27. (b) Randerath, K. *Angew. Chem.* **1961**, 73, 436.

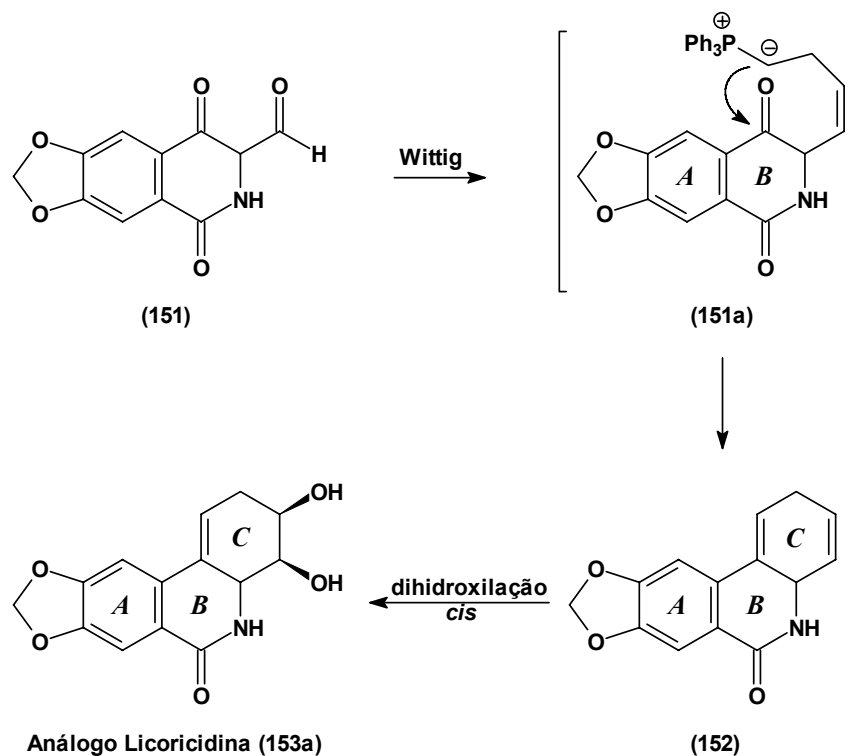


Reagentes e Condições: a. $\text{BrPPh}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PH}_3\text{PBr}$, PhLi/PhNa , 28%.

b. $\text{BrPPh}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PH}_3\text{PBr}$, PhLi/PhNa , 18%.

ESQUEMA 57. Ciclização através da reação de Wittig dupla.

No nosso caso, o dieno (**152**) poderia ser preparado a partir do composto dicarbonilado (**151**) onde a dupla olefinação seria realizada de maneira similar a usada por Eggers e Duffer, utilizando um sal de fosfônio disponível comercialmente. (ESQUEMA 58)



ESQUEMA 58. Preparação de análogo da Licoricidina.

Na etapa da formação do anel **C**, via reação de Wittig, não podemos descartar a possibilidade de epimerização do centro em posição α -carbonila. No entanto, Corey e colaboradores,¹²¹ na síntese do cariofileno, e Kende e colaboradores,¹²² na síntese da gelsedina, relataram a execução da reação de Wittig, sem a ocorrência de epimerização.

Caso ocorresse esse problema, poderíamos empregar como alternativa a reação de Horner-Wadsworth-Emmons, que foi descrita por Ando e colaboradores¹²³ na olefinação de α -aminoaldeídos, sem que fosse notada a racemização do centro em posição α -carbonila.

3.3.2. Resultados e Discussão- Preparação do Esqueleto Fenantridônico

3.3.2.1. Tentativas de preparação do composto carbonilado 151.

A idéia inicial foi tentar usar métodos ou reagentes oxidantes em excesso que pudessem levar, em apenas uma etapa, a oxidação das duas hidroxilas da isoquinolinona **123**.

A baixa solubilidade da isoquinolinona **123** nos solventes orgânicos convencionais (solúvel apenas em DMSO) restringiu bastante as nossas opções.

Na primeira tentativa, utilizamos hipoclorito de sódio (NaClO) em ácido acético glacial.¹²⁴ Esse reagente oxidante leva preferencialmente à oxidação da hidroxila secundária. Entretanto, foi um meio onde a isoquinolinona se dissolveu. Acreditávamos, preliminarmente, que um período maior de reação talvez pudesse levar à oxidação das duas hidroxilas.

Sob essa condição de oxidação, pudemos observar a formação de vários produtos, aparentemente produtos oriundos de degradação do substrato.

Uma segunda tentativa de oxidação foi feita, utilizando um reagente de iodo hipervalente, o IBX. (ácido o-iodoxibenzóico).

¹²¹ Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 485-492.

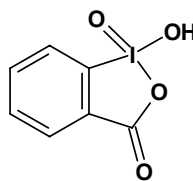
¹²² Kende, A. S.; Luzzio, M. J.; Mendoza, J. S. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 918-924.

¹²³ Ando, K.; Oishi, T.; Hiramata, M.; Ohno, H.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745-4749.

¹²⁴ Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Stubbs, C. A.; Tam, W. W.; Albizzati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4647-4650.

Os reagentes de iodo hipervalente têm atraído, nos últimos anos, a atenção dos químicos orgânicos sintéticos devido a sua seletividade e condições brandas de reação. Além disso, esse reagente pode ser considerado um agente oxidante de baixo impacto ambiental.¹²⁵

O ácido o-iodoxibenzóico (IBX) (FIGURA 41) é um reagente brando que pode ser utilizado para a conversão de álcoois a aldeídos e cetonas.¹²⁶



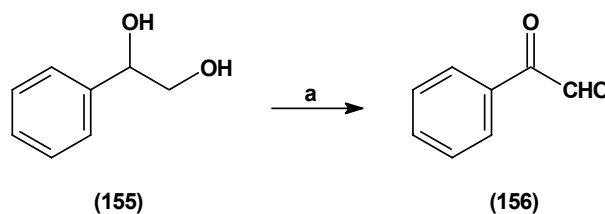
IBX (154)

FIGURA 41. Estrutura do IBX.

O IBX é insolúvel em muitos solventes orgânicos, o que causou um longo período entre a sua descoberta e a suas primeiras utilizações práticas em DMSO (o único solvente em que se dissolve).

Chen e colaboradores¹²⁷ utilizaram o IBX em líquido iônico ([bmim][Cl]) para a oxidação de uma série de álcoois primários e secundários, incluindo a oxidação de dióis aos seus respectivos compostos dicarbonílicos, usando excesso de IBX.

(ESQUEMA 59).



Reagentes e Condições: a. IBX (2,5 mol/equiv.), [bmim][Cl]/H₂O, t.a., 90%.

ESQUEMA 59. Preparação de composto dicarbonilado usando IBX.

¹²⁵ Para saber mais sobre Iodo hipervalente ver: (a) Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997-3008. (b) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523-2584. (c) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*; Academic Press: London, **1997**.

¹²⁶ Para saber mais sobre IBX ver: (a) Nicolaou, K. C.; Montagnon, T.; Baran, P. S.; Zhong, Y. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258 e referências citadas. (b) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2812-2814 e referências citadas. (c) De Munari, S.; Frigerio, M.; Santagastino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9272-9279 e referências citadas.

¹²⁷ Liu, Z.; Chen, Z. -C.; Zheng, Q. -G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3321-3323.

Como a isoquinolinona **123** era solúvel em DMSO, um solvente também apropriado para o uso de IBX, decidimos adaptar a condição aplicada por Chen, usando DMSO ao invés do líquido iônico.

A isoquinolinona **123** foi dissolvida em DMSO e adicionado IBX. A solução inicialmente incolor tornou-se amarela após 2 horas de reação. Por TLC verificamos a formação de um produto mais apolar. Extraímos e purificamos esse produto, obtendo um sólido amarelo.

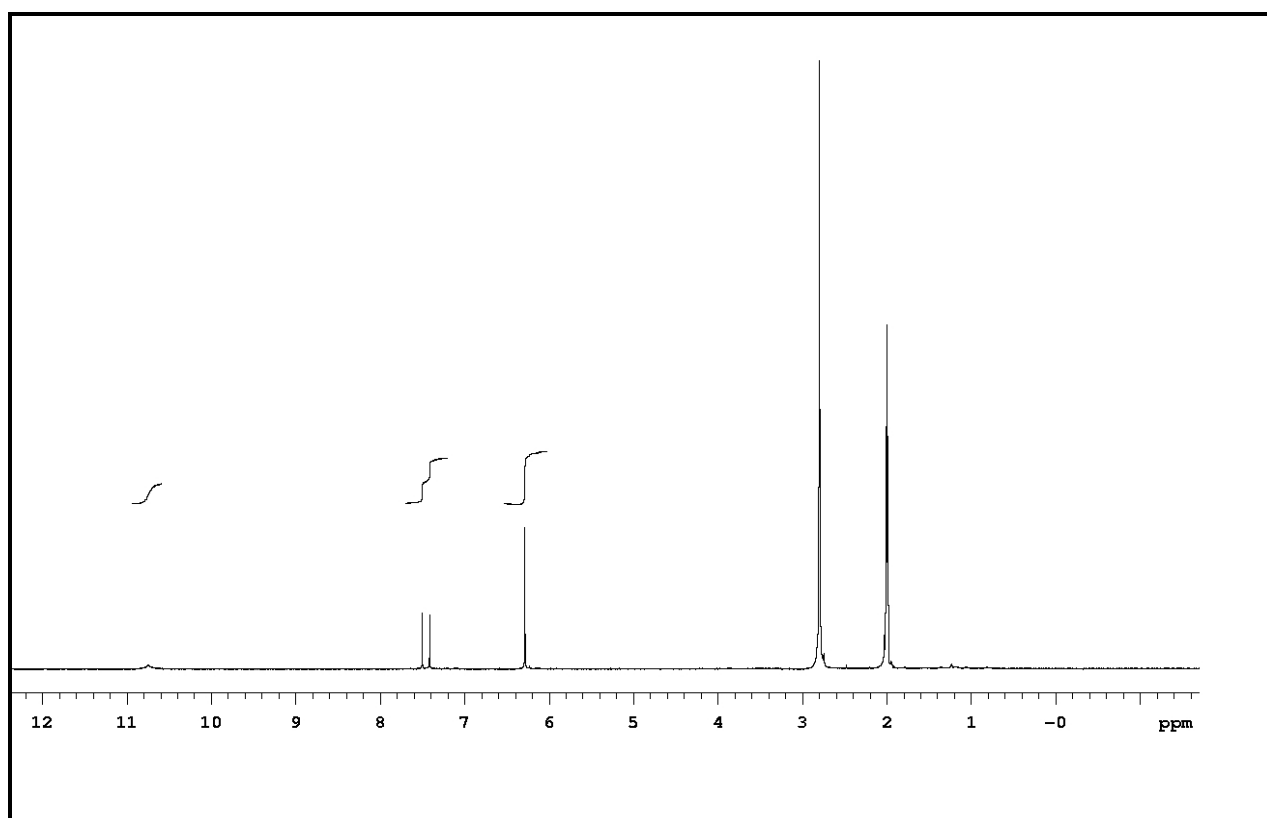


FIGURA 42. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em acetona- d_6 , do produto da reação com IBX.

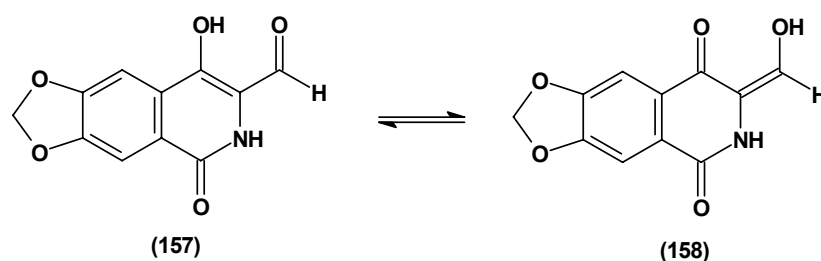
Pelo espectro de RMN ^1H da figura 42, notamos a presença de apenas três singletos. Um em 7,57 δ e outro em 7,50 δ , integrando para 1 hidrogênio cada. Esses hidrogênios foram atribuídos aos hidrogênios do anel aromático. Um outro em

6,22 δ , integrando para dois hidrogênios, foi atribuído ao sinal dos dois hidrogênios do grupo metilenodioxí. Um sinal largo pôde ser observado em 10,81 δ , sendo que esse sinal desapareceu quando a amostra foi tratada com D_2O , sendo portanto um hidrogênio lábil.

O espectro de infravermelho e o de RMN ^{13}C mostraram a presença de apenas duas carbonilas. No IV as absorções apareceram em 1734 e 1685 cm^{-1} . No espectro de RMN ^{13}C os sinais foram 176,0 e 163,7 δ .

Por esses resultados e também pela ausência de um dubleto no espectro de RMN 1H referente ao hidrogênio entre as duas carbonilas que seriam formadas, chegamos a conclusão que o composto obtido não foi o desejado.

A banda em 1685 cm^{-1} e o sinal em 163,7 δ devem corresponder à carbonila do anel lactâmico. O sinal largo em 10,81 δ (troca/ D_2O) e o espectro de massas obtido sendo igual a $M^+ = 233$ levou-nos a propor a formação dos compostos em uma forma enólica como ilustrado no esquema 60.



ESQUEMA 60. Equilíbrio dos possíveis produtos formados na oxidação com IBX.

Possivelmente, a oxidação das duas hidroxilas da isoquinolinona **123** tenha ocorrido e levado ao composto desejado. No entanto, o produto tricarbonilado **151** é enolizável, existindo num equilíbrio tautomérico dos compostos **157** e **158**.

A possível formação dos dois produtos mostrados acima, levou-nos a abandonar essa via, em que se buscava a formação do anel fenantridônico através de uma reação de Wittig nas duas carbonilas, já que o composto tricarbonilado **151** necessário, não pôde ser isolado.

Caso essa via tivesse funcionado, economizaríamos algumas etapas na preparação do esqueleto fenantridônico.

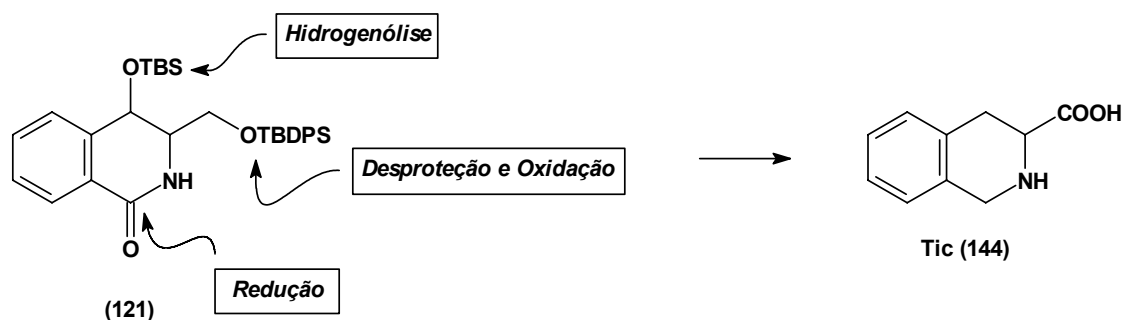
Uma alternativa para contornar esse problema e que ficará como perspectiva para trabalhos futuros, seria partir da isoquinolinona protegida **122**, fazendo-se desproteções seletivas, oxidação das hidroxilas e finalmente reação de Wittig sendo feita em duas etapas. Essa alternativa poderia ser promissora, contudo aumentaria a sequência em várias etapas.

3.4. Estudos visando à preparação do Tic (ácido 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-carboxílico)

Um outro estudo realizado nesse trabalho, esteve relacionado a tentativa de preparação do Tic e análogo a partir das isoquinolinonas sililadas **121** e **122**.

3.4.1. Estratégia Sintética

Praticamente toda a estrutura necessária para a preparação do Tic já está contida na isoquinolinona **121**, sendo necessário apenas algumas transformações sintéticas, como ilustrado no esquema 61.



ESQUEMA 61. Estratégia para a preparação do Tic.

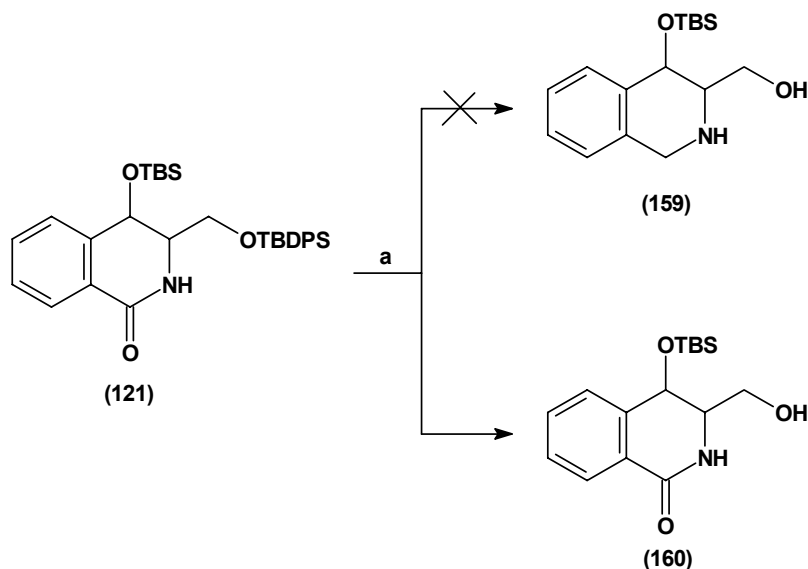
Pela estratégia, ilustrada no esquema 61, inicialmente poderíamos fazer a redução da carbonila, desproteção seletiva do grupo -TBS e hidrogenólise da hidroxila benzílica. Para finalizar a preparação do Tic, restaria apenas desproteção do grupo -TBDPS e oxidação da hidroxila primária ao ácido carboxílico correspondente.

3.4.2. Resultados e Discussão- Preparação do Tic

Optamos inicialmente em tentar a redução da carbonila da lactama. Na literatura são encontradas duas maneiras para a redução da carbonila de isoquinolinonas. Uma delas utiliza LiAlH_4 .¹²⁸ A utilização desse hidreto além de promover a redução da carbonila poderia também ocasionar a clivagem do grupo -TBDPS, caso ocorrido em um trabalho realizado por Kaiser e Rajashekhar.¹²⁹

Através dessa metodologia, economizaríamos uma etapa da sequência e em uma única etapa, poderíamos fazer a redução da carbonila e clivagem do grupo -TBDPS.

Assim, fizemos o tratamento do composto **121** com LiAlH_4 . (ESQUEMA 62)



Reagentes e Condições: a. LiAlH_4 , THF, refluxo, 72h.

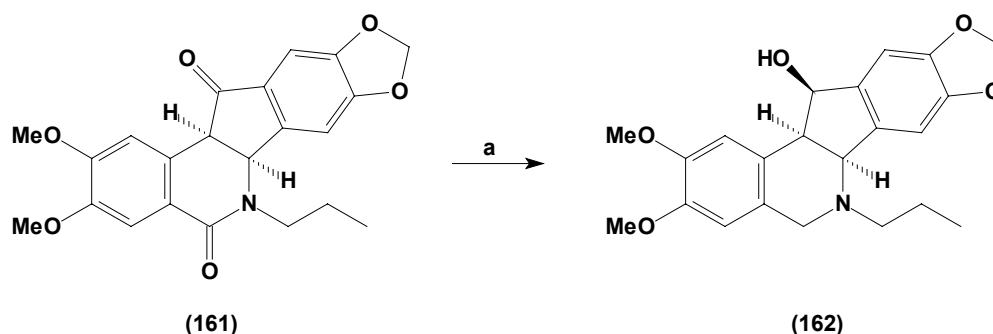
ESQUEMA 62. Tentativa de redução da isoquinolinona **121**.

¹²⁸ Xu, X. -Y.; Qin, G. -W.; Xu, R. -S.; Zhu, X. -Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 14179-14188.

¹²⁹ Rajashekhar, B.; Kaiser, E. T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5480-5484.

O uso do hidreto de lítio e alumínio em refluxo de THF, levou à clivagem do grupo -TBDPS da hidroxila primária, mesmo após 72 horas de reação.

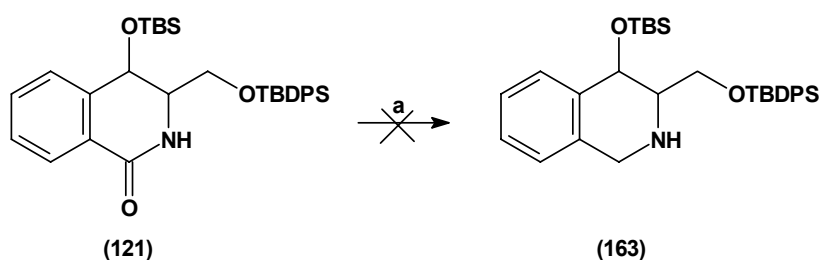
Uma outra metodologia usada para a redução de carbonilas de isoquinolinonas é aquela que emprega o uso de borana (BH_3).¹³⁰ (ESQUEMA 63)



Reagentes e Condições: a. BH_3 :THF, THF, refluxo, 16h, 96%.

ESQUEMA 63. Redução de isoquinolinona com BH_3 :THF.

Assim tentamos a redução utilizando a BH_3 . Sob essas condições, mesmo após 72 horas de reação sob refluxo, não obtivemos sucesso e acabamos recuperando toda a isoquinolinona de partida. (ESQUEMA 64)



Reagentes e Condições: a. BH_3 :THF, THF, refluxo, 72h.

ESQUEMA 64. Tentativa de redução de isoquinolinona **121** com BH_3 :THF.

Como não obtivemos sucesso na redução da isoquinolinona **121**, decidimos inverter a ordem da sequência para a preparação do Tic. Partimos então para a remoção

¹³⁰ Referência 56 Capítulo 2.

do fragmento -OTBS, através de uma hidrogenólise. Para isso teríamos que fazer inicialmente a remoção do grupo -TBS para em seguida se fazer a hidrogenólise,¹³¹ que é um método brando e útil para a clivagem de éteres e ésteres.

A hidrogenólise é um método extensivamente utilizado e consiste na clivagem de uma ligação C-O, C-N ou C-S por hidrogênio podendo ser catalisada por paládio, platina, níquel-Raney, dentre outros. Os grupos benzila, benzonitrila e tritil são clivados por hidrogenólise na presença de traços de ácidos.

Assim fizemos algumas tentativas hidrogenólise da isoquinolinona, que são apresentadas na tabela 22.

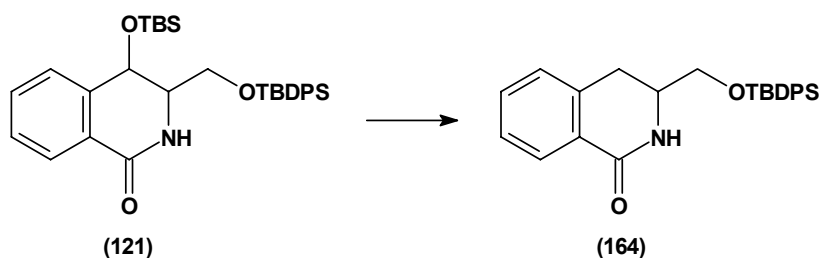


TABELA 22. Tentativas de hidrogenólise da isoquinolinona **121**.

Solvente	Condição ^a	Pressão/atm	Resultado
MeOH/HCl	H ₂ /Pd/C	1	n.d.
MeOH/HCl	H ₂ /Pt/C	1	n.d.
MeOH/HCl	H ₂ /Pd/C	5	n.d.
MeOH/HCl	H ₂ /Pt/C	5	n.d.

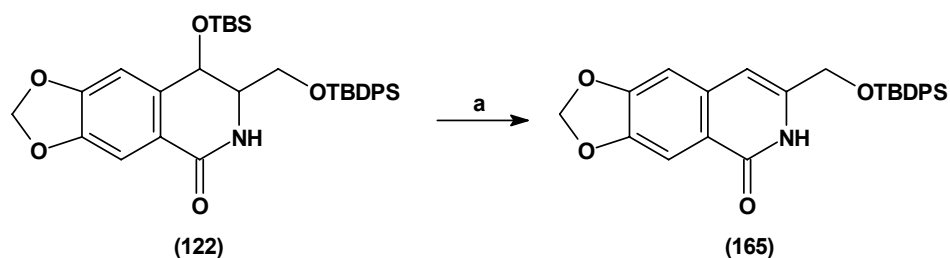
^a 10% mol/equiv. ^{n.d.} Recuperação da isoquinolinona de partida.

Como podemos ver pela tabela 22, para todos os casos testados, mesmo sob condições de uma pressão mais elevada, não obtivemos êxito nessa passagem. O problema pode estar na dificuldade de clivagem do grupo -TBS da hidroxila secundária, frente as condições utilizadas.

¹³¹ Para saber mais sobre hidrogenólise ver: (a) Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Narang, S. C. *Synthesis* **1978**, 825. (b) Augustine, R. A. *Catalytic Hydrogenation*, Marel Dekker: New York, **1965**, p. 125. (c) Hartung, W. H.; Simonoff, R. *Org. React.* **1953**, 7, 263-326.

Em virtude dessa dificuldade, resolvemos utilizar um outro caminho visando a retirada do grupo -OTBS. Para isso, lançamos mão de um procedimento já utilizado anteriormente para a preparação da isoquinolinona acetilada **138**, que foi utilizada nos testes biológicos.

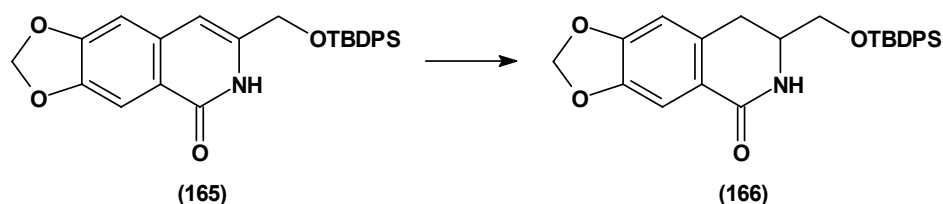
Para essa finalidade, utilizamos a isoquinolinona **122**, já que não dispunhamos da isoquinolinona **121** em quantidade suficiente para atingir à etapas mais avançadas com objetivo de se chegar à estrutura do Tic. Tratamos a isoquinolinona **122** com ácido *p*-toluenossulfônico levando à eliminação da hidroxila secundária e consequente formação de uma dupla ligação. Essa ligação dupla seria então reduzida. (ESQUEMA 65)



Reagentes e Condições: a. *p*-TsOH, tolueno, refluxo, 3 h, 75%.

ESQUEMA 65. Preparação da isoquinolinona **165**.

Com a formação da ligação dupla achamos que poderíamos ter mais êxito na sua hidrogenação. Após a preparação da isoquinolinona **165**, tentamos algumas condições para hidrogenação da ligação dupla que são resumidas na tabela 23.

**TABELA 23.** Tentativas de hidrogenação da isoquinolinona **165**.

Solvente	Condição ^a	Pressão/atm	tempo/h	Resultado
THF	H ₂ /Pd/C	1	17	n.d.
THF	H ₂ /Pt/C	1	17	n.d.
AcOEt/MeOH	H ₂ /Pd/C	5	17	n.d.
AcOEt/MeOH	H ₂ /Pt/C	5	24	n.d.
THF	H ₂ /PtO ₂	5	48	n.d.

^a 10% mol/equiv. do catalisador. ^{n.d.} Recuperação da isoquinolinona de partida.

A tabela 23 mostra todas as tentativas realizadas com a finalidade reduzir a ligação dupla. Surpreendentemente, também não obtivemos êxito nessa hidrogenação. Mesmo realizando a hidrogenação com a utilização de PtO₂, um catalisador bastante utilizado para a redução de ligações duplas bastante impedidas (tetrassubstituídas) e a 5 atm de pressão por um período de 2 dias, acabamos não obtendo o composto **166** desejado, sempre recuperando o material de partida.

Talvez a conjugação da ligação dupla com o anel aromático possa estar dificultando a sua redução.

Assim resolvemos encerrar os estudos visando a preparação do Tic e análogo, tendo chegado a intermediários em potencial, que poderão ser posteriormente utilizados em novos estudos visando a preparação do Tic.

É importante salientar, que não utilizamos inicialmente a isoquinolinona **123**, já com as hidroxilas desprotegidas, devido a sua alta insolubilidade nos solventes orgânicos mais utilizados, poderia dificultar as etapas posteriores, já que a tendência era a de se obter intermediários ainda mais polares.

- Capítulo 4 -

Conclusões e Perspectivas

4. Conclusões e Perspectivas

Pelos resultados obtidos nesse trabalho podemos concluir que:

- As reações de Baylis-Hillman realizadas em ultra-som com aldeídos alifáticos, aromáticos e heteroaromáticos tiveram um aumento considerável na velocidade das reações, bem como um aumento nos rendimentos para muitos casos.
- O uso de ultra-som associado ao líquido iônico, apesar de diminuir os tempos das reações (em muitos casos não significativos), acabou tendo seus rendimentos inferiores em quase todos os casos, quando comparados ao uso exclusivo de ultra-som.
- Parece não haver um sinergismo no uso de ultra-som e líquido iônico, pois reações realizadas sob as mesmas condições, sob agitação magnética (agitação magnética + líquido iônico) tiveram resultados similares àqueles apresentados pelo uso em conjunto de ultra-som + líquido iônico.¹³²
- Demostramos a versatilidade sintética dos adutos de Baylis-Hillman como substratos para a síntese de isoquinolinonas e na preparação de intermediários, que podem ser potencialmente utilizados para a síntese de alcalóides.
- As isoquinolinonas foram preparadas em 9 etapas, utilizando uma sequência simples de reações, com um rendimento global de 14%. Devido a grande facilidade de se obter adutos de Baylis-Hillman com diferentes padrões de substituição, essa metodologia pode ser utilizada na síntese de vários tipos de isoquinolinonas substituídas.

¹³² Após o término do nosso trabalho foi publicado um trabalho que evidenciou a decomposição de líquidos iônicos em ultra-som: Oxley, J. D.; Prozorov, T.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11138-11139 e referências citadas. No entanto, cabe ressaltar que nesse trabalho, os experimentos com ultra-som e líquidos iônicos foram realizados a 135 °C. Nos nossos experimentos, as temperaturas variaram de 30-40 °C.

- O método de preparação das isoquinolinonas permite a obtenção seletiva do produto com um bom controle da estereoquímica relativa dos centros assimétricos presentes nas posições 3 e 4. O uso de um aduto de Baylis-Hillman quiral permitiria a obtenção dessas isoquinolinonas em suas formas enantiomericamente puras.
- Tentativas de utilizar as isoquinolinonas, sintetizadas nesse trabalho, como substrato para a preparação do esqueleto de alcalóides isolados de plantas da família *Amarylidaceae*, bem como as tentativas de preparar o Tic não lograram o sucesso esperado.
- Estudos adicionais visando a utilização das isoquinolinonas como intermediários para a síntese do ácido 1,2,3,4-tetraidroisoquinolina-3-carboxílico, bem como a construção do esqueleto fenantridônico de alcalóides de plantas da família *Amarylidaceae* precisam ser realizados.

- Capítulo 5 -

Parte Experimental

5. Parte Experimental

5.1. Considerações Gerais

Todos os solventes e reagentes que necessitaram de tratamento prévio, como THF, éter, diclorometano, DMF, metanol, tolueno, trietilamina e piridina foram purificados conforme métodos descritos na literatura.¹³³

As reações em que foram utilizados reagentes sensíveis à umidade foram realizadas sob atmosfera de nitrogênio ou argônio.

A maioria dos produtos foram purificados através de cromatografia em coluna normal (sílica gel 70-230 mesh) ou cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh).

O acompanhamento das reações foi feito através de cromatografia em camada delgada (TLC), revelada em solução etanólica de ácido fosfomolibdico 5%, ou utilizando Cromatografia Gasosa (CG-Agilent 6890N).

Os espectros de RMN ^1H (300 MHz) e RMN ^{13}C (75 MHz) foram registrados no espectrômetro Varian Gemini 2000.

Os espectros de RMN ^1H (500 MHz) e RMN ^{13}C (125 MHz) foram registrados no espectrômetro Inova 500.

Os espectros de infravermelho foram registrados no espectrômetro FT-IR Nicolet-Impact 410 e IR 200 ThermoNicolet.

Os espectros de massa de alta resolução foram registrados no espectrômetro Autospec-Micromass-EBE-Alta Resolução.

Os pontos de fusão foram medidos em aparelho de ponto de fusão em capilar Thomas Hoover e não foram aferidos.

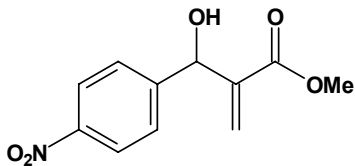
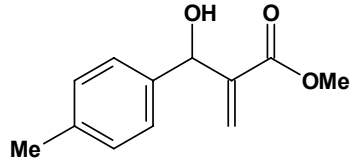
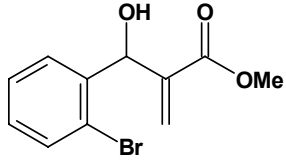
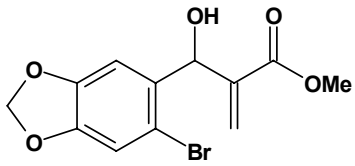
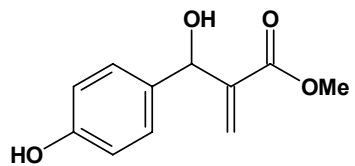
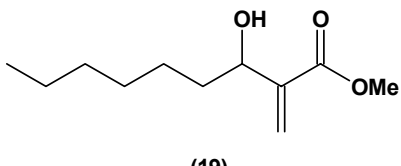
Para as reações em ultra-som utilizou-se um equipamento UNIQUE modelo GA 1000 (1000 W, 25 kHz).

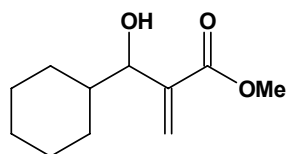
Os nomes dados aos compostos não seguem, obrigatoriamente as regras da IUPAC. Eles foram gerados pelos programas ACD-Labs e ChemDraw.

As multiplicidades utilizadas nos espectros de RMN ^1H foram: -s: singleto; sl: singleto largo; d: dubleto; dd: duplo dubleto; t: tripleto; td: triplo dubleto; m: multiplete.

¹³³ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edition, Pergamon Press, 1987.

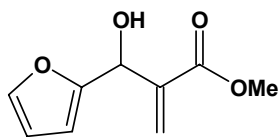
5.2. Índice de Compuestos Sintetizados

Compuesto	Página Procedimiento Experimental
 (14)	154
 (15)	159
 (16)	163
 (17)	167
 (18)	172
 (19)	175



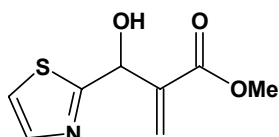
(20)

178



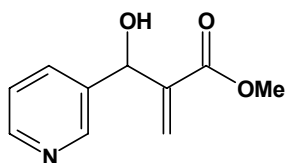
(22)

180



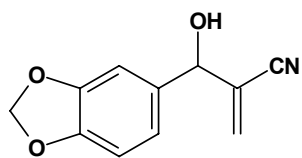
(23)

183



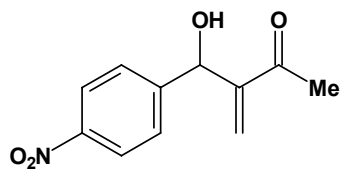
(24)

186



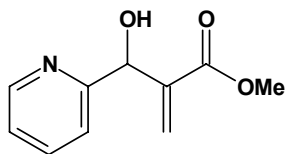
(27)

189



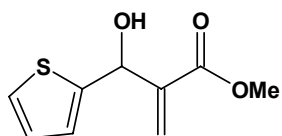
(30)

192



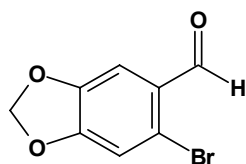
(31)

195



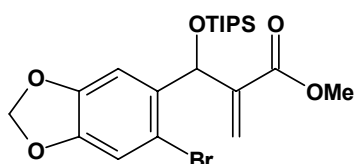
(32)

198



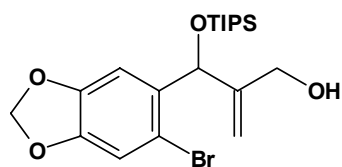
(84)

201



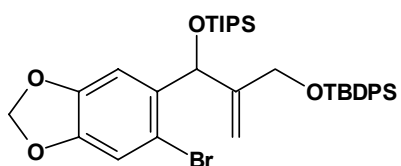
(89)

203



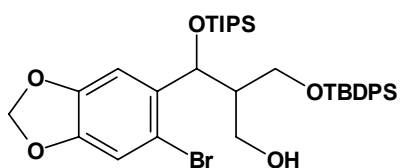
(93)

208



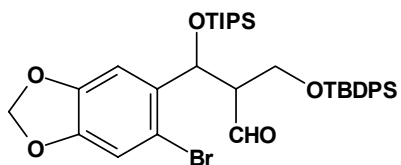
(97)

212



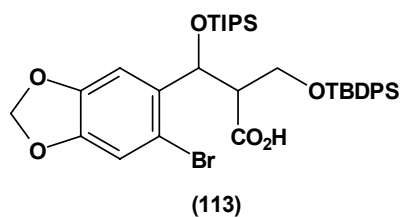
(101)

216

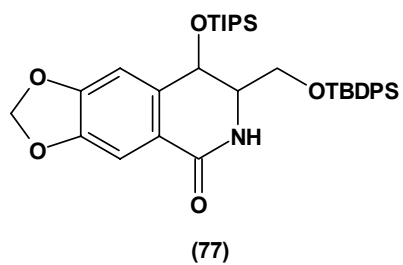


(109)

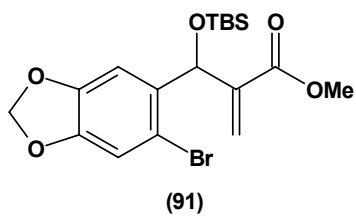
221



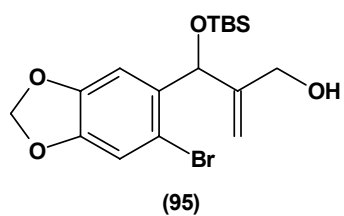
224



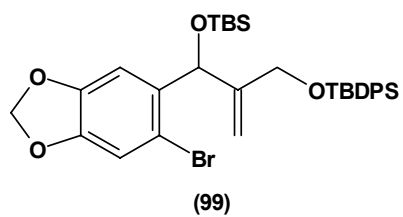
228



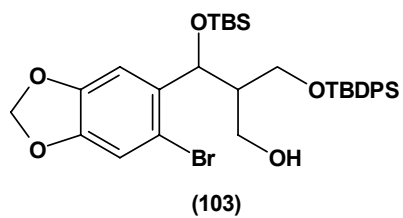
233



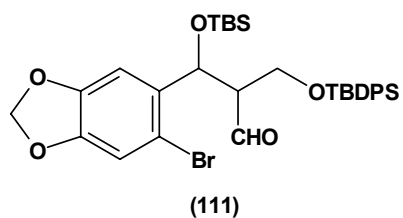
237



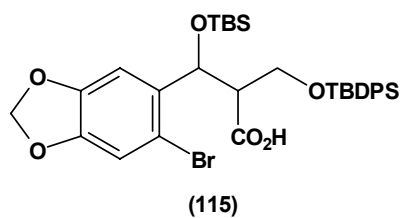
241



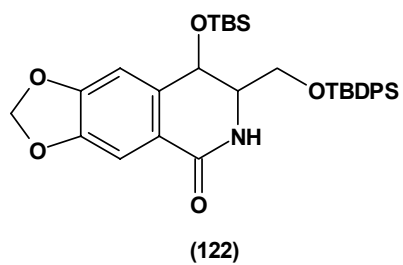
245



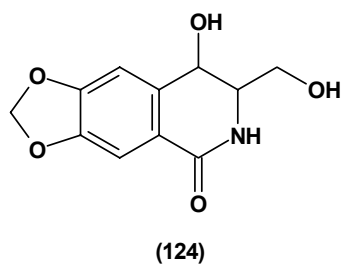
249



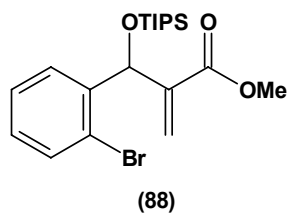
253



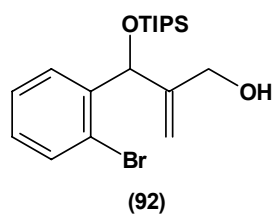
257



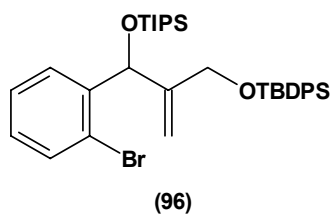
262



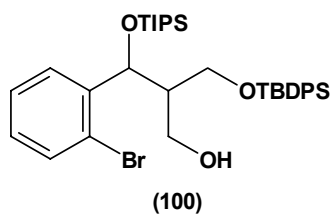
268



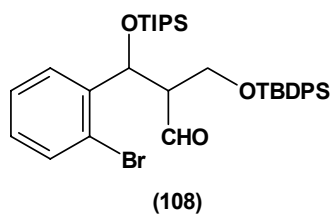
272



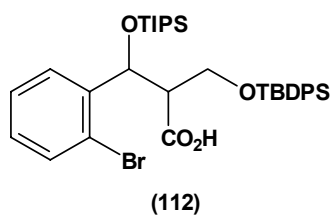
276



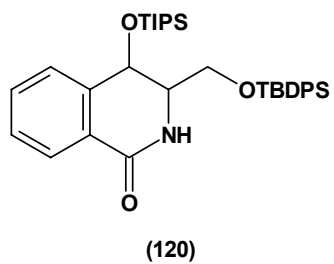
280



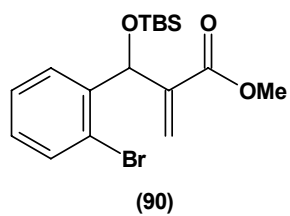
284



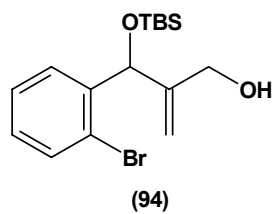
287



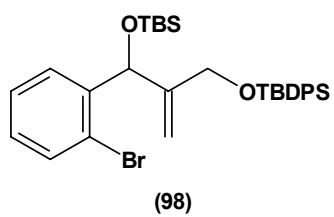
290



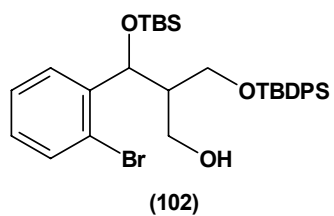
294



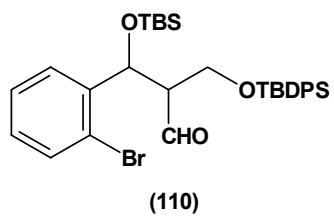
298



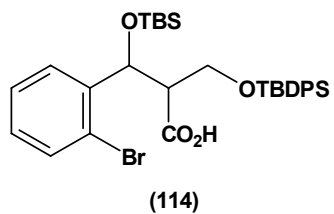
302



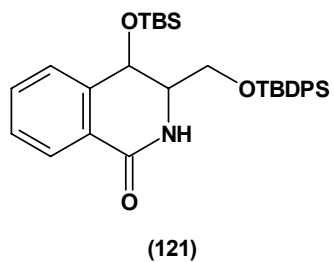
305



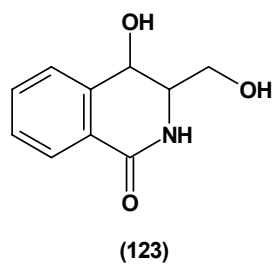
309



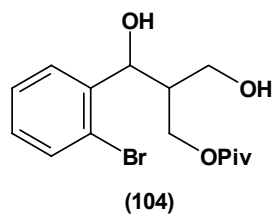
312



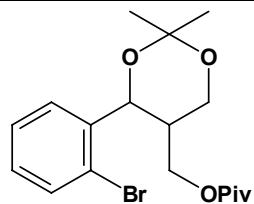
317



322

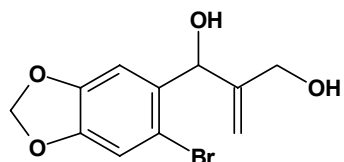


329



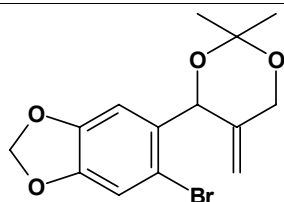
(105)

333



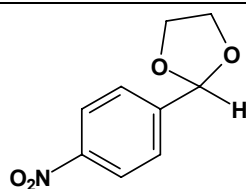
(106)

338



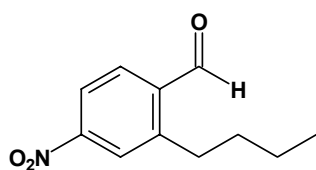
(107)

341



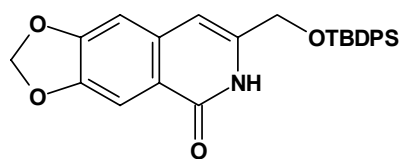
(128)

344



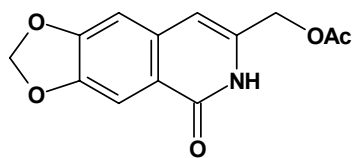
(130)

347



(137)

350

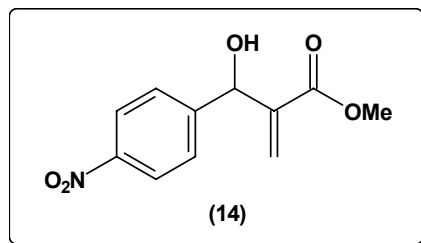


(138)

353

5.3. Procedimento Experimental

5.3.1. Preparação do 2-[4-nitrofenil(hidroxi)metil]acrilato de metila (14).



Em um balão de 10 mL adicionou-se 300 mg (1,98 mmol) de 4-nitrobenzaldeído, 145 mg (1,29 mmol) de DABCO e 0,23 mL (2,57 mmol) de acrilato de metila. Em seguida dissolveu-se os reagentes em 3,0 mL de diclorometano. A reação foi submetida à irradiação de ultra-som por 16 horas. Em seguida evaporou-se os componentes voláteis no rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila. Lavou-se essa fase orgânica com solução de HCl 10% (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel (70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 20 e 30%.

Rendimento: 416 mg (1,76 mmol); 88%. Sólido amarelo; PF= 42-43 °C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H); 7,56 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H); 6,40 (s, 1H); 5,89 (s, 1H); 5,64 (d, *J*= 5,86 Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,40 (s, *J*= 6,34 Hz, 1H, troca D₂O).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,6; 148,7; 147,6; 141,1; 127,48; 127,4; 123,7; 72,8; 61,3; 52,2 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3512, 2992, 1724, 1634 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ (calc.) = 237,06372 / M⁺ (exp.) = 237,06317.

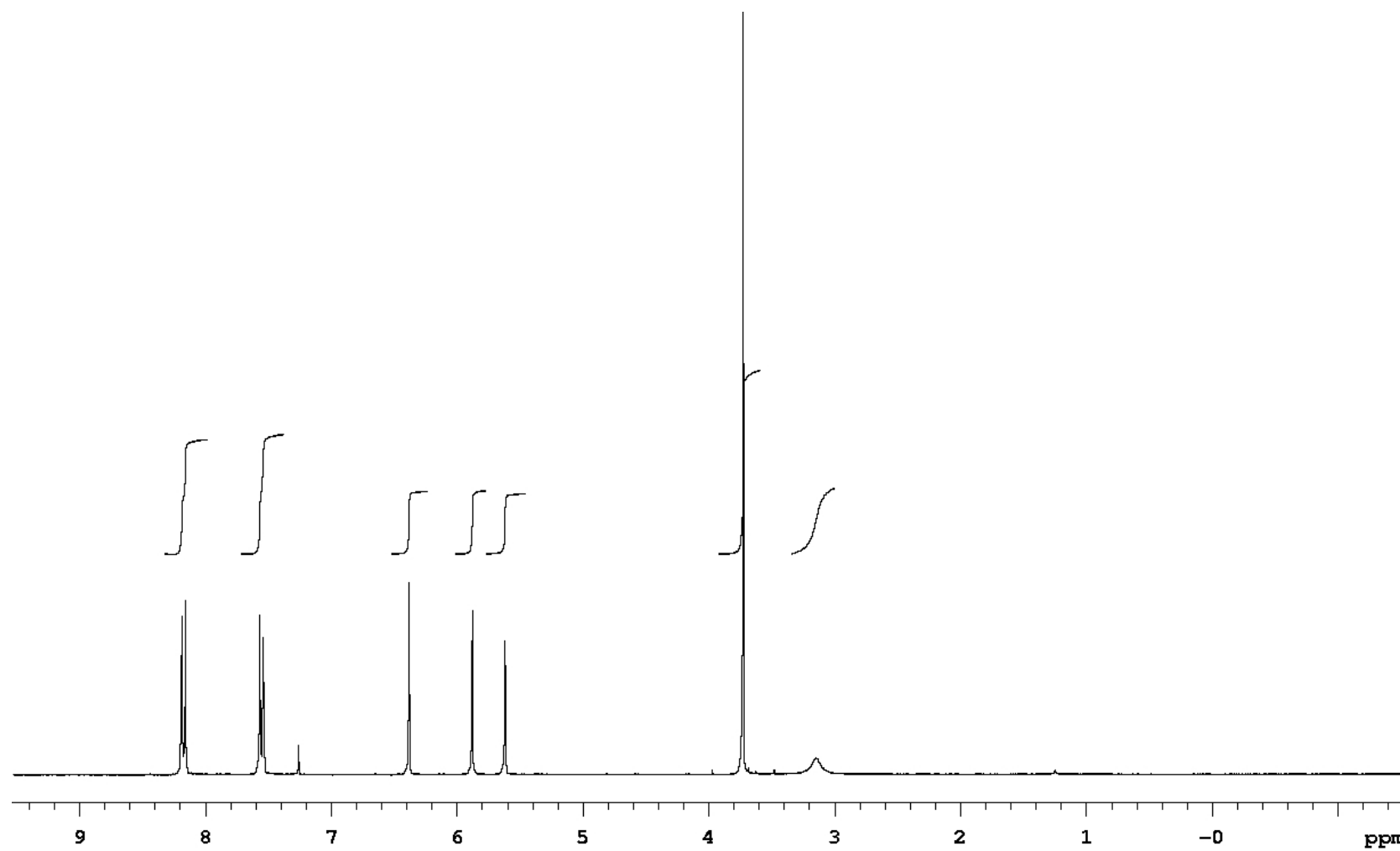


FIGURA 43. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz em CDCl_3 do aduto **14**.

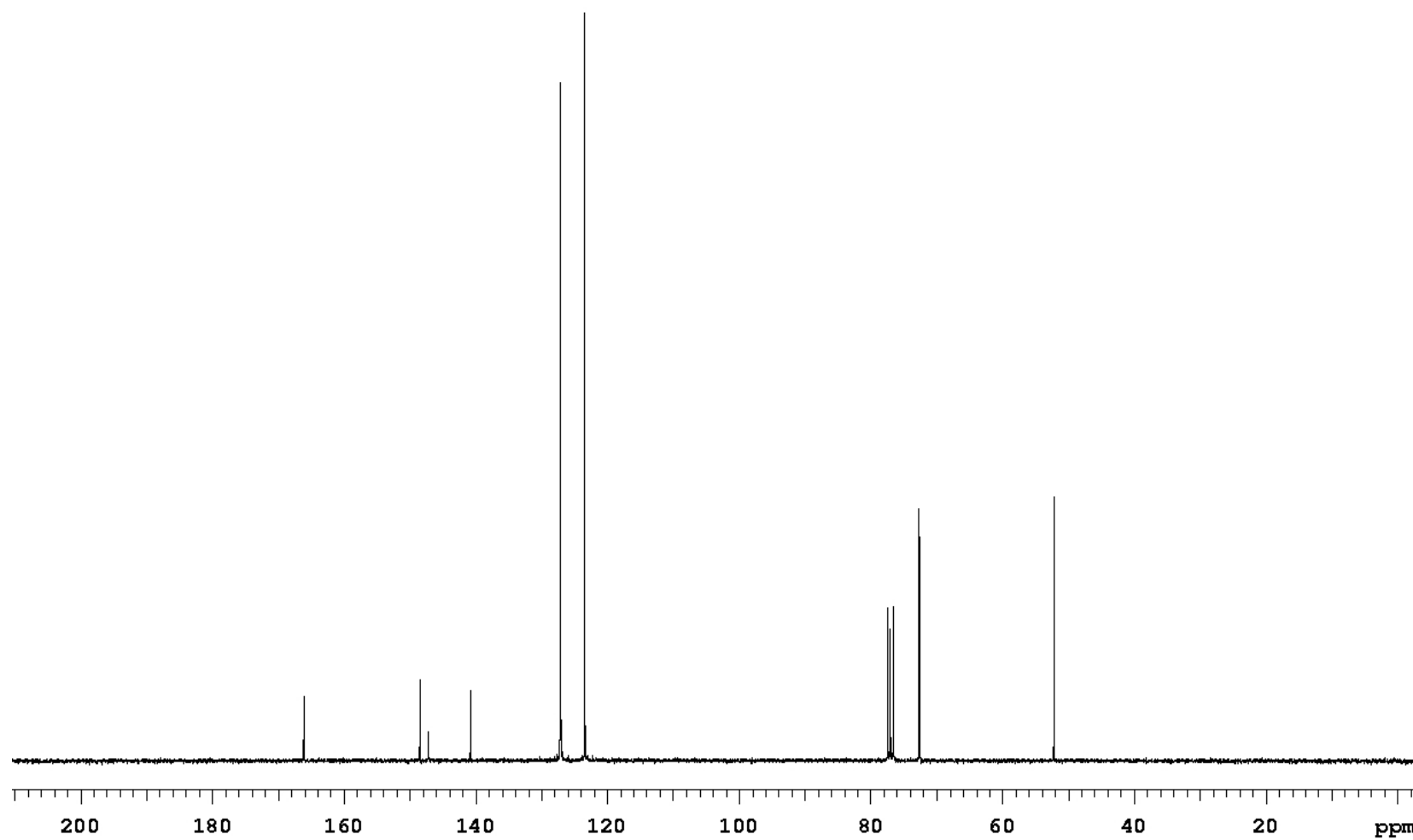


FIGURA 44. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 , do aduto **14**.

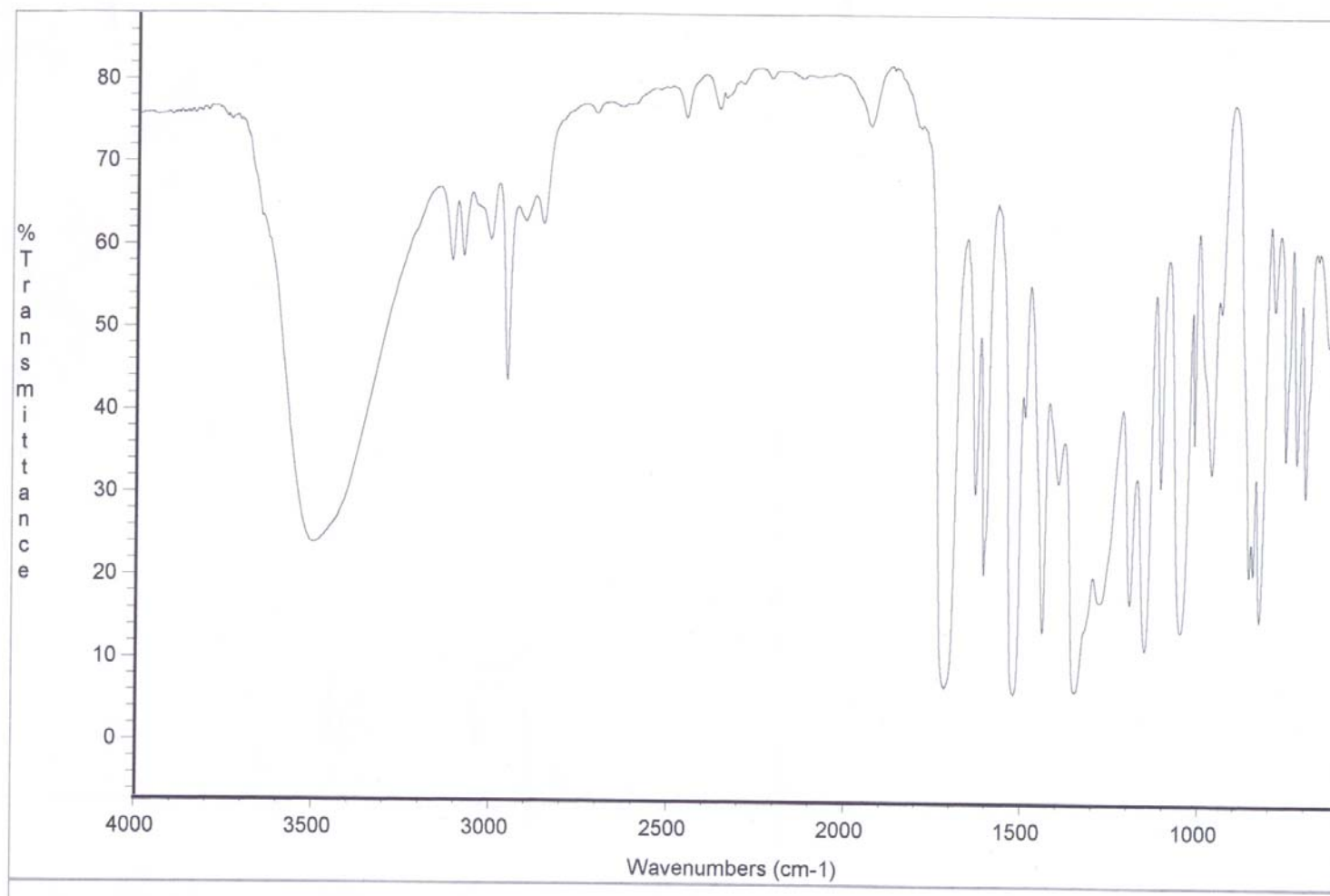


FIGURA 45. Espectro de Infravermelho do aduto **14**.

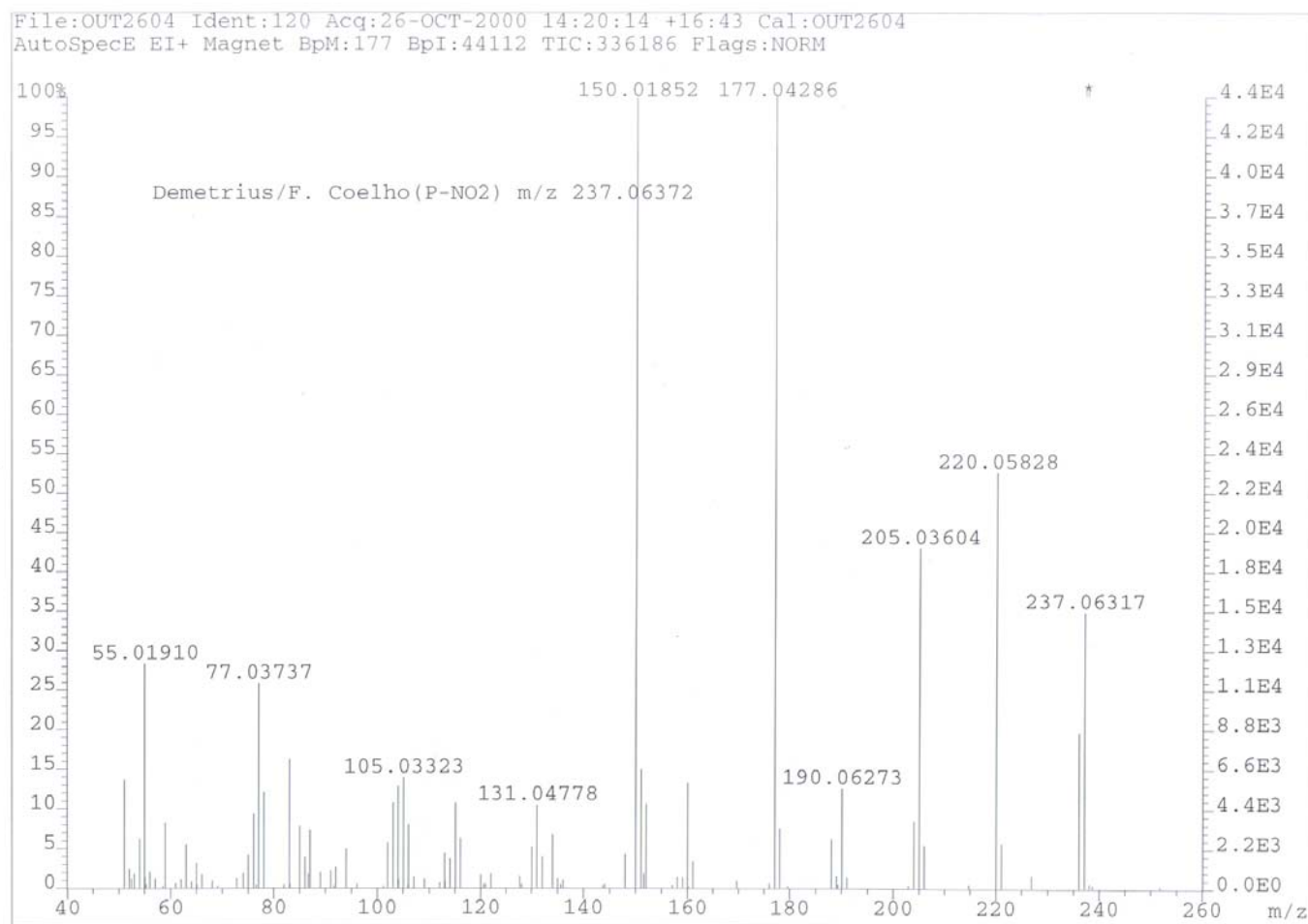
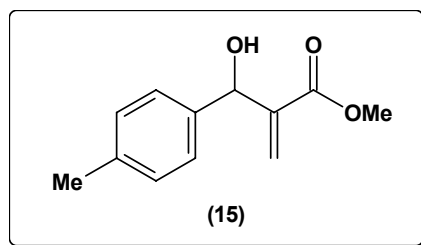


FIGURA 46. Espectro de massas (IC) do aduto **14**.

5.3.2. Preparação do 2-hidroxi(4-metilfenil)metilacrilato de metila (15).



Em um balão de 10 mL adicionou-se 300 mg (2,50 mmol) de 4-metilbenzaldeído, 182 mg (1,63 mmol) de DABCO e 0,29 mL (3,25 mmol) de acrilato de metila. Em seguida dissolveu-se os reagentes em 3,0 mL de metanol. A reação foi submetida à irradiação de ultra-som por 72 horas. Em seguida evaporou-se os componentes voláteis no rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila. Lavou-se essa fase orgânica com solução de HCl 10% (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh) usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 30%.

Rendimento: 409 mg (1,98 mmol); 79%. Óleo incolor viscoso.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 7,13 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 6,35 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 5,10 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 2,33 (sl, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,9; 142,2; 138,5; 137,6; 129,2; 126,6; 125,9; 73,0; 51,8; 20,9 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3447, 3024, 2951, 2922, 1722, 1629, 1512, 1438, 1397, 1275, 1195, 1149, 1040, 957 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ (calc.) = 206,0942 / M⁺ (exp.) = 206,0938.

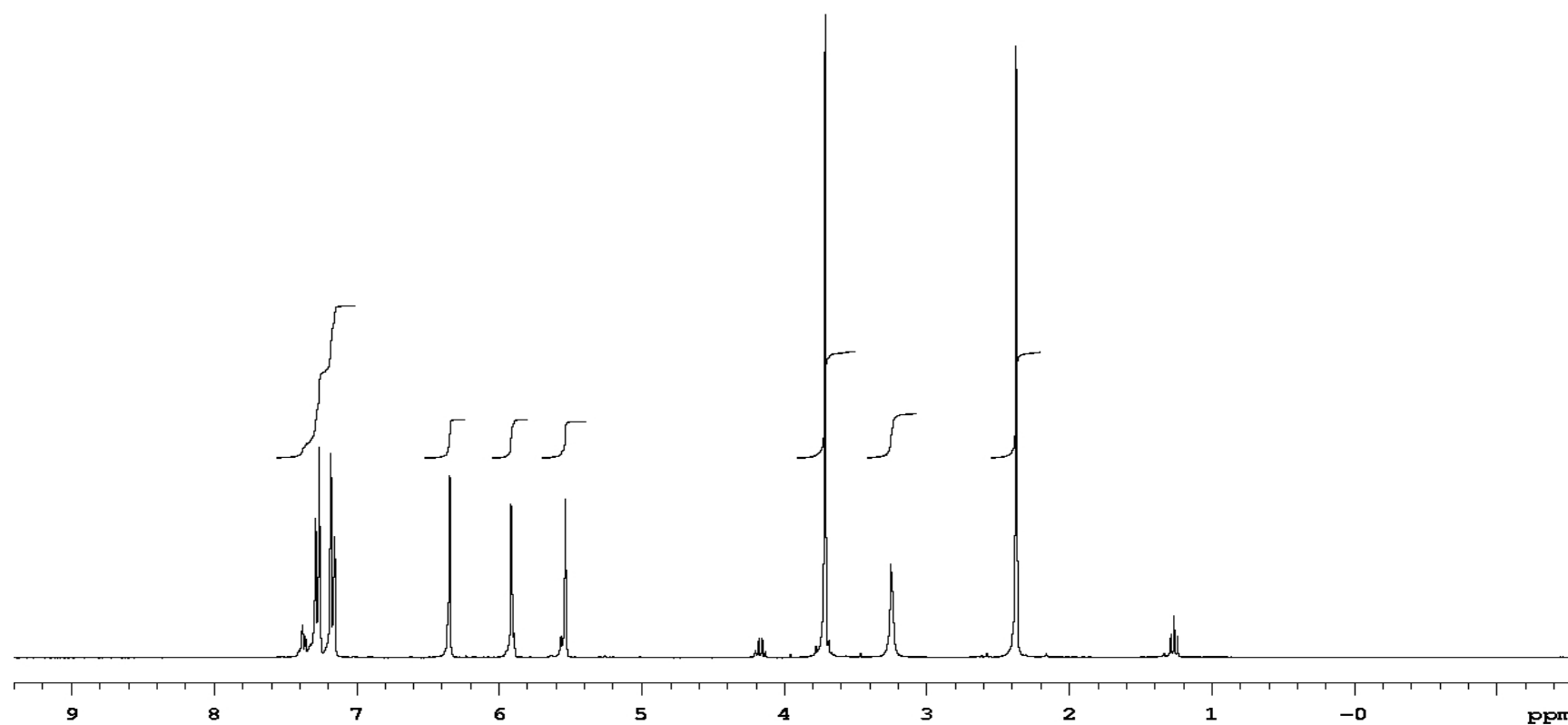


FIGURA 47. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 , do aduto **15**.

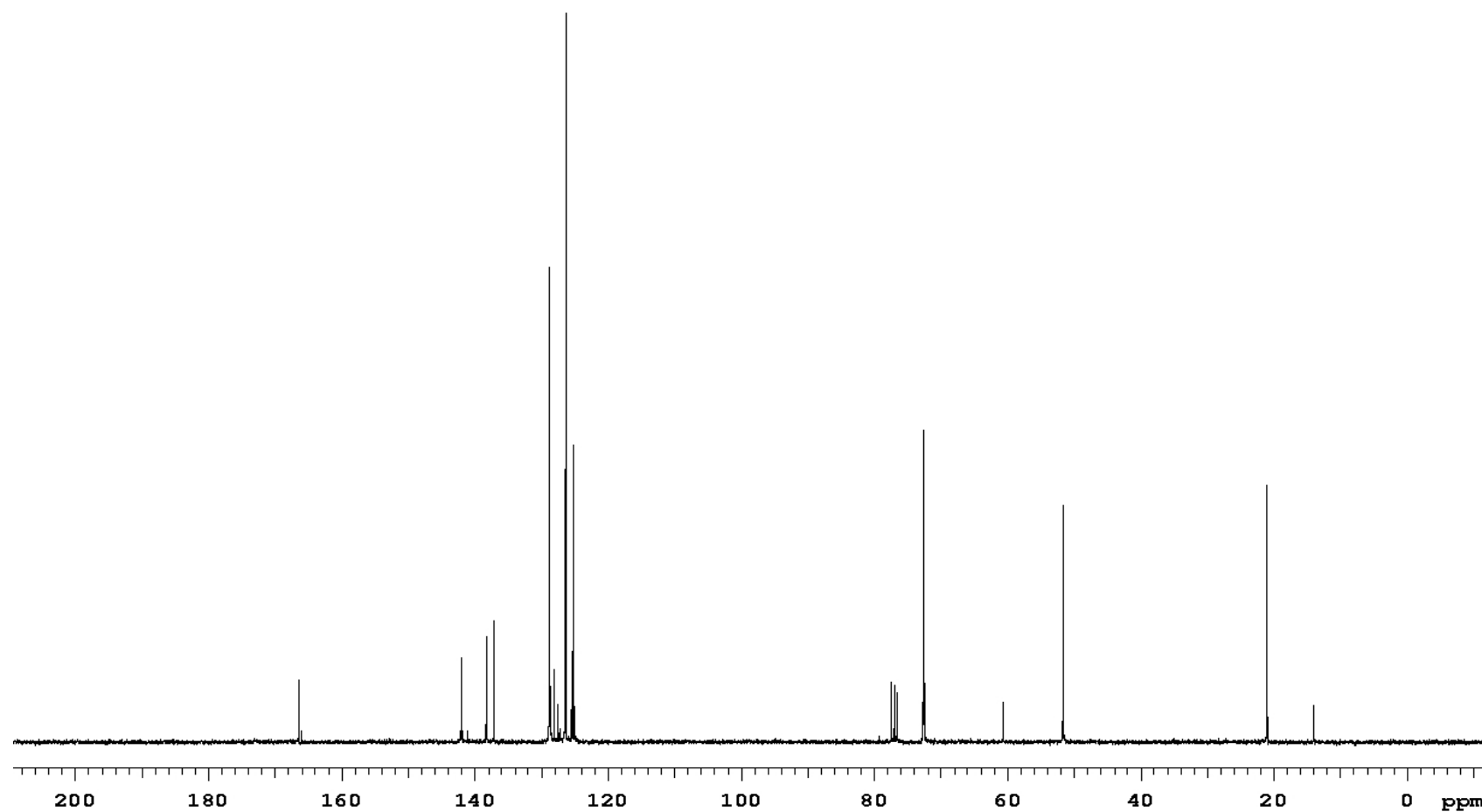


FIGURA 48. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 , do aduto **15**.

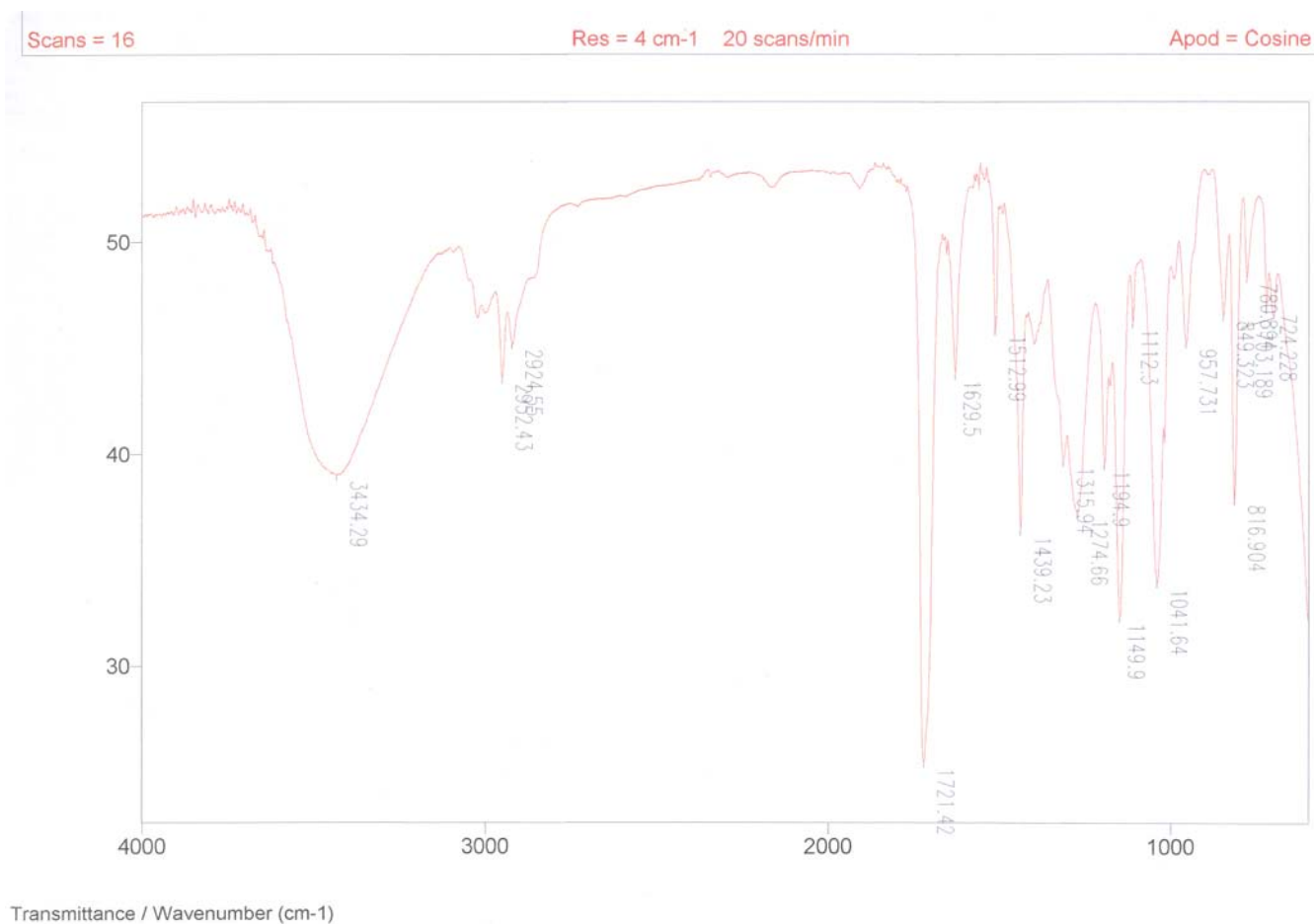
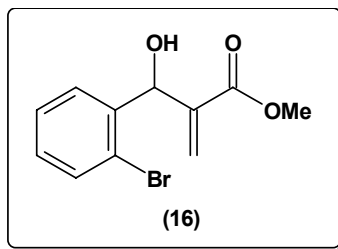


FIGURA 49. Espectro infravermelho do aduto **15**.

5.3.3. Preparação do 2-[2-bromofenil(hidroxi)metil]acrilato de metila (16).



Em um balão de 10 mL adicionou-se 300 mg (1,62 mmol) de 2-bromobenzaldeído, 118 mg (1,05 mmol) de DABCO e 0,19 mL (2,11 mmol) de acrilato de metila. Em seguida dissolveu-se os reagentes em 3,0 mL de metanol. A reação foi submetida à irradiação de ultra-som por 26 horas. Em seguida evaporou-se os componentes voláteis no rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila. Lavou-se essa fase orgânica com solução de HCl 10% (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 30%.

Rendimento: 148 mg (0,55 mmol); 34% (79% considerando recuperação do aldeído que não reagiu). Óleo incolor viscoso.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,37-7,32 (m, 1H); 7,19-7,13 (m, 1H); 6,35 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 5,57; 3,78 (s, 3H); 2,84 (sl, 1H, troca D₂O).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,9; 140,5; 139,7; 132,7; 129,3; 126,6; 128,3; 127,6; 127,1; 123,0; 71,4; 52,1 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3437, 3062, 3000, 2951, 1717, 1590, 1568, 1468, 1438, 1400, 1269, 1195, 1147, 1052, 962, 758 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ (calc.) = 269,9891 / M⁺ (exp.) = 269,9889.

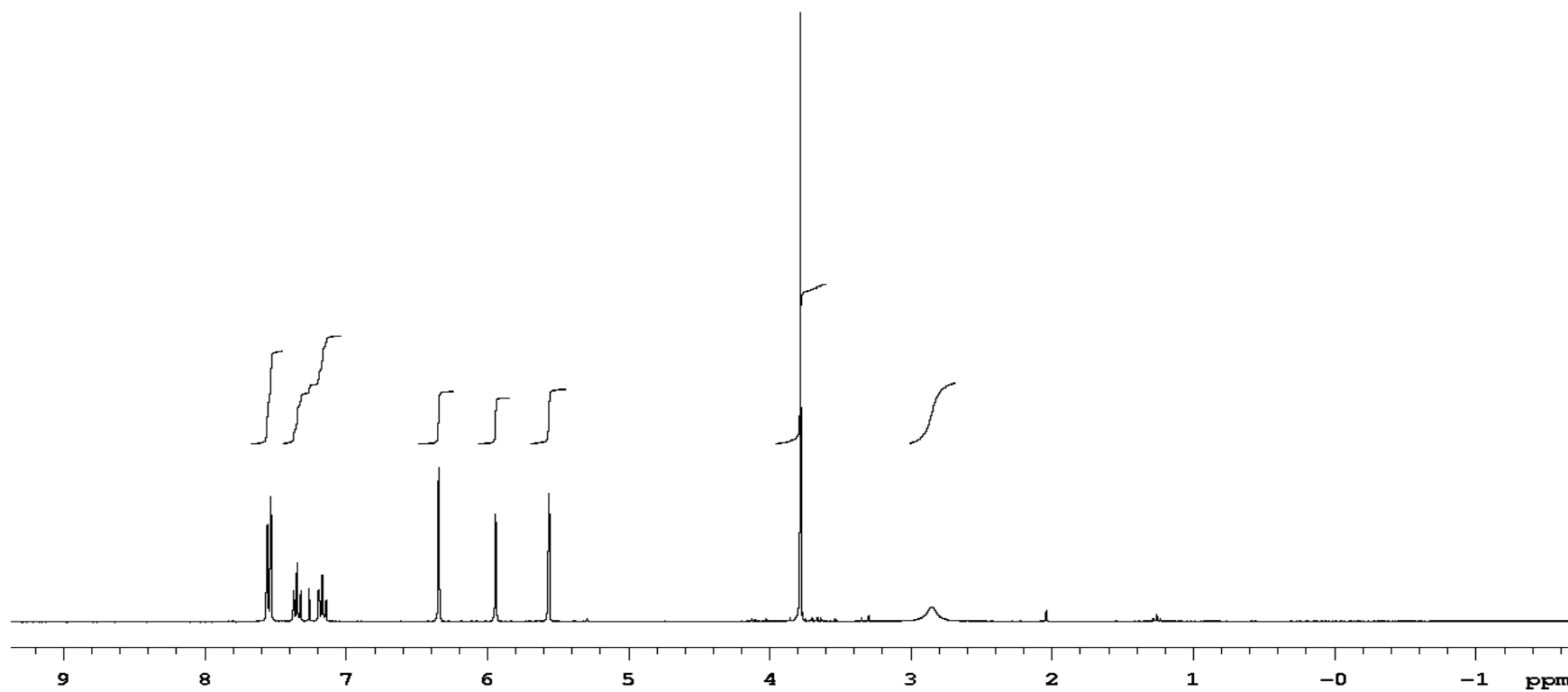


FIGURA 50. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **16**.

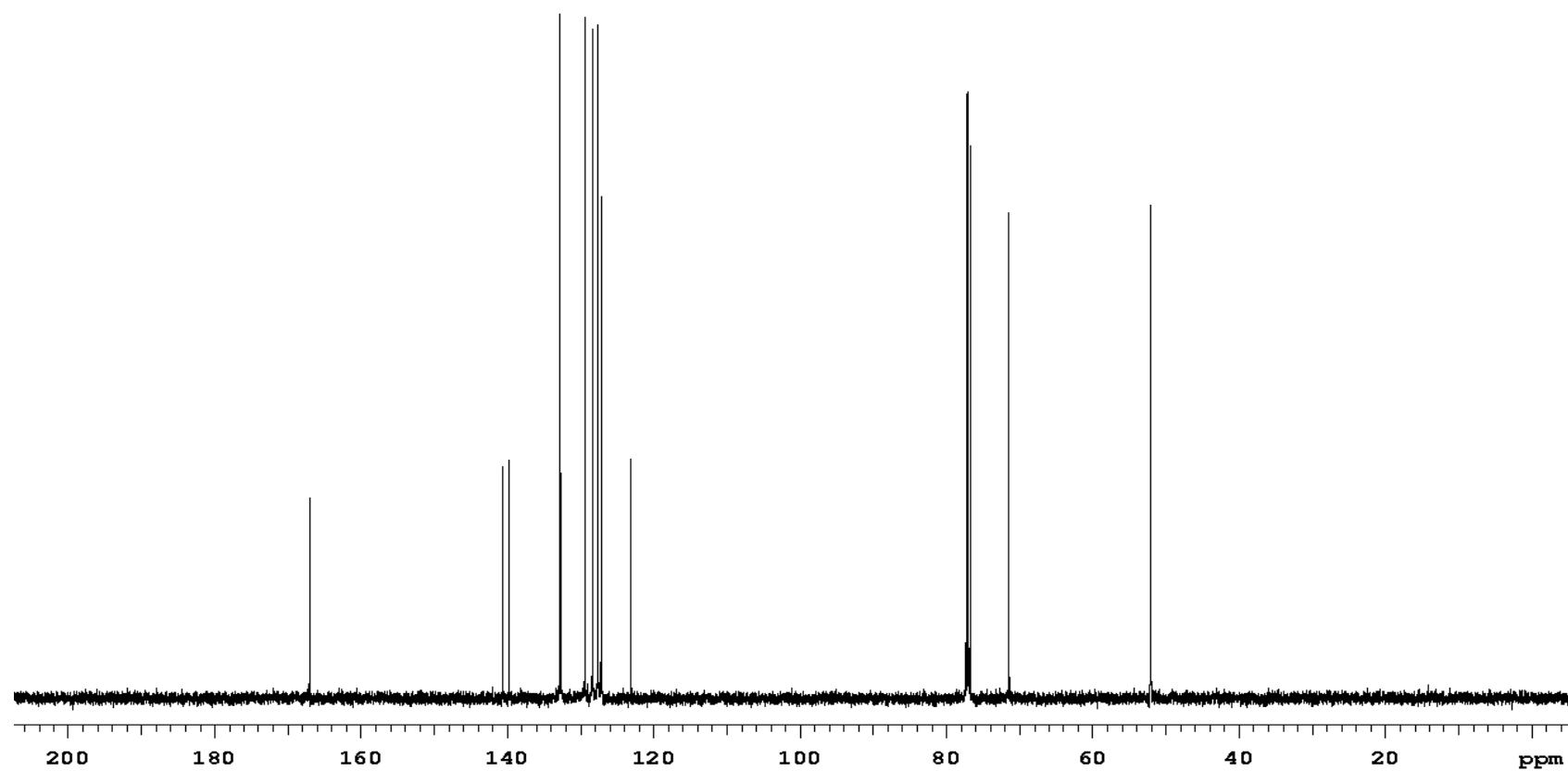


FIGURA 51. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do aduto **16**.

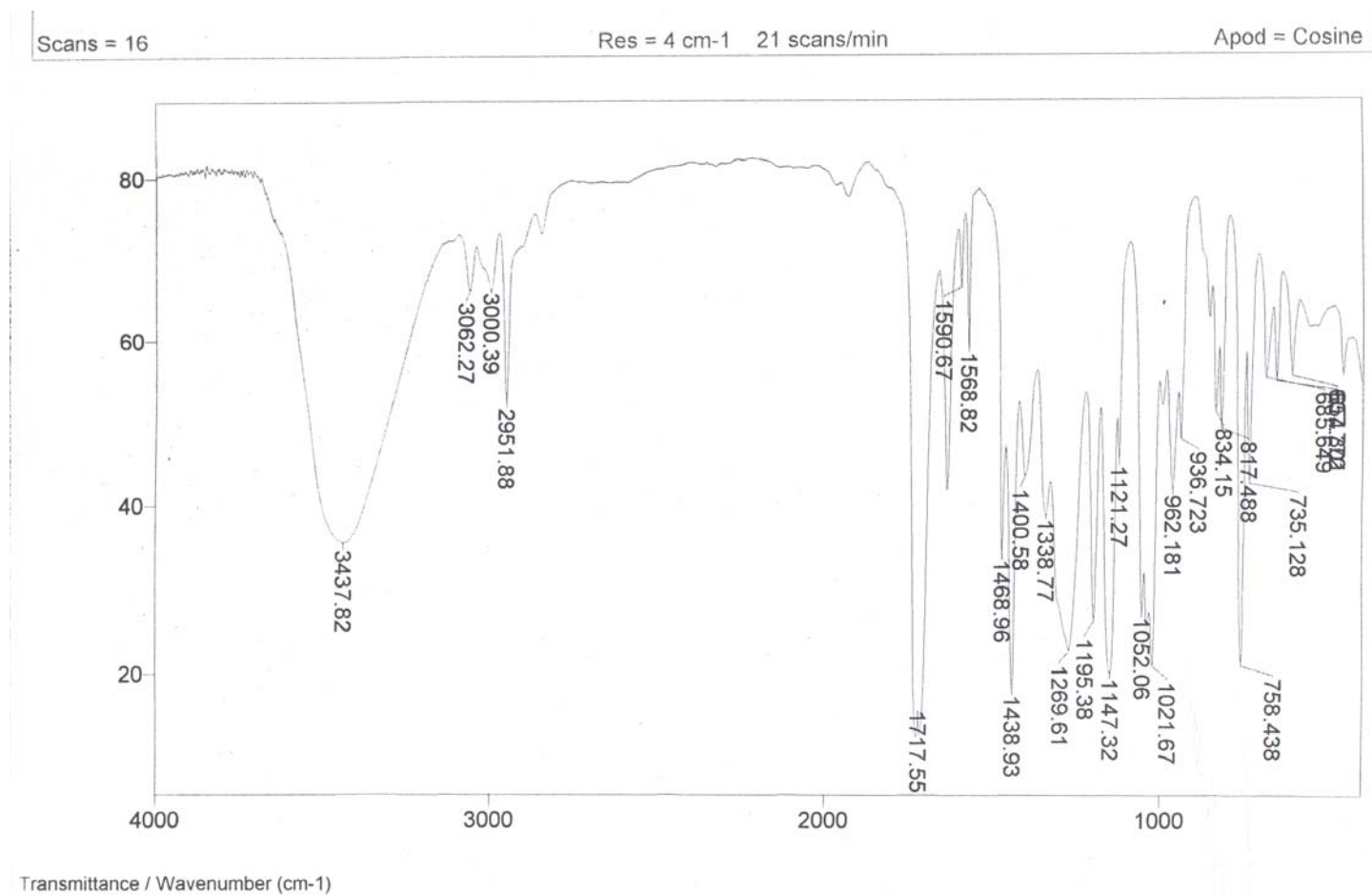
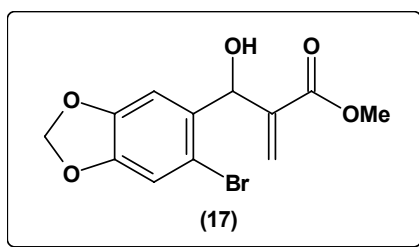


FIGURA 52. Espectro de infravermelho do aduto 16.

5.3.4. Preparação do 2-[6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)meti]acrilato de metila (17).



Em um balão de 250 mL contendo 5,0 g (21,83 mmol) de 6-bromopiperonal adicionou-se 2,45 g (21,83 mmol) de DABCO. Em seguida adicionou-se 50 mL de acrilato de metila, 5 mL de metanol e 0,05 mL de hexafluorofosfato de 1-metil-3-butilimidazólio [bmim][PF₆]. A reação foi então transferida para o banho de ultra-som. Após 96 horas, verificou-se por TLC que a reação não mais evoluía. Evaporou-se, então, os componentes voláteis no rotaevaporador. Em seguida, dissolveu-se o resíduo em 70 mL de acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de HCl 10% (2 x 50 mL), água destilada (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 15% e 30%.

Rendimento: 5,11 g (16,22 mmol); 76%; sólido amorfo branco. PF= 101-102°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,01 (s, 1H); 6,99 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 5,97 (s, 2H); 5,85 (s, 1H); 5,61 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,9; 147,9; 147,6; 140,6; 133,1; 126,8; 113,6; 112,6; 108,2; 101,8; 71,4; 52,1 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3483, 2954, 2920, 1720, 1631, 1477, 1234, 1149, 1111, 1038, 933 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ (calc.) = 315,97708 / M⁺ (exp.) = 315,97751.

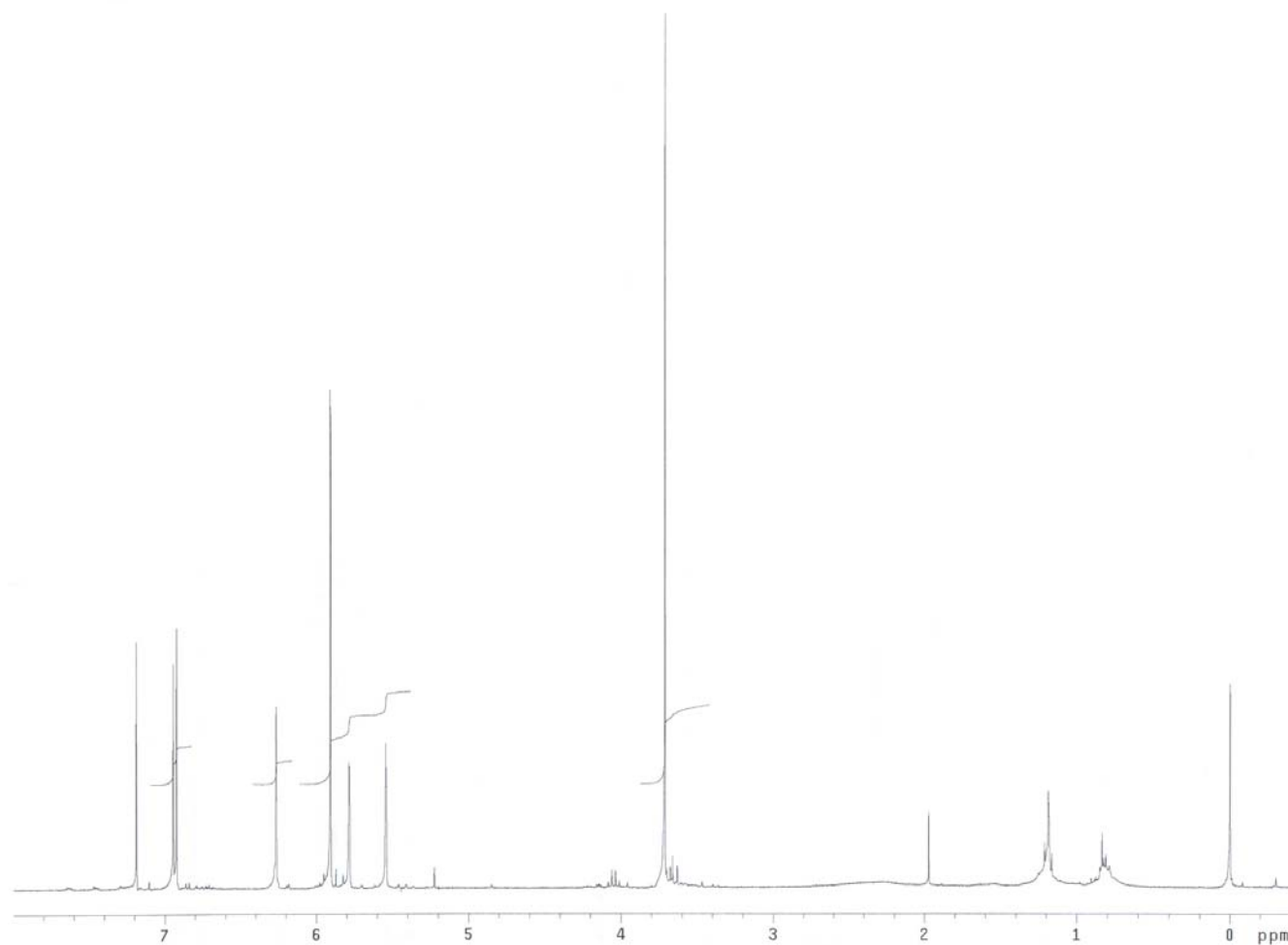


FIGURA 53. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **17**.

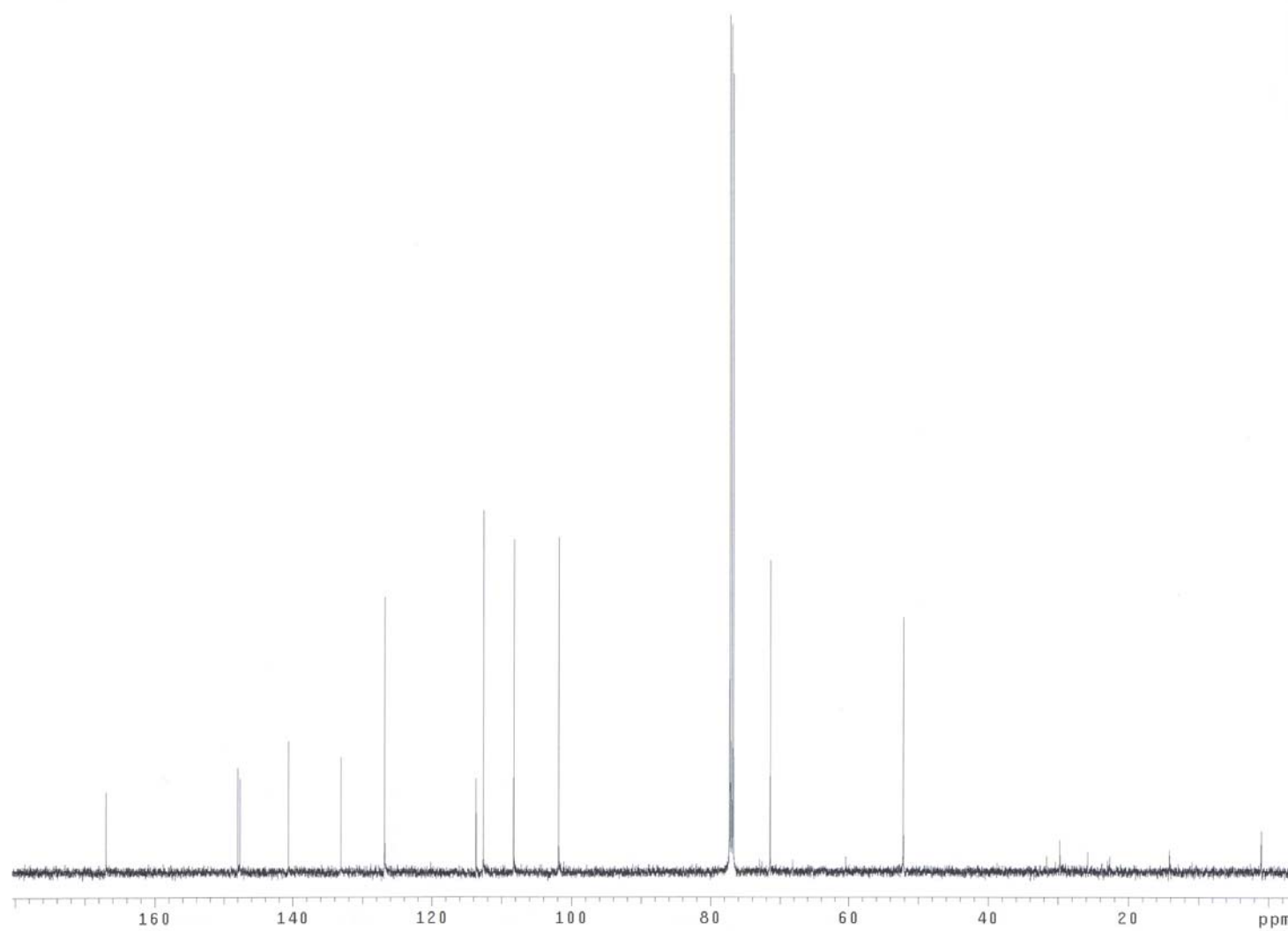


FIGURA 54. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do aduto **17**.

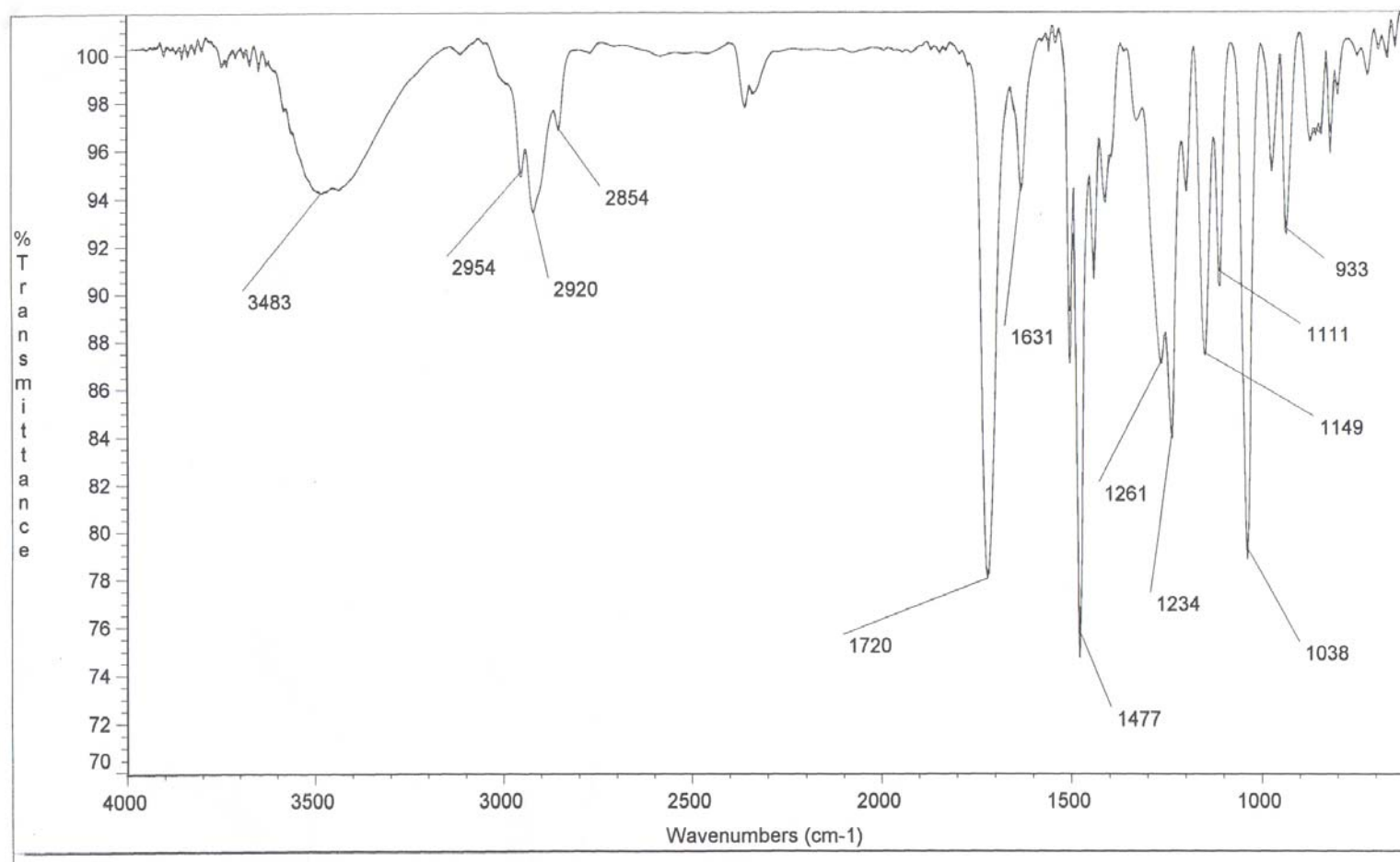


FIGURA 55. Espectro de infravermelho do aduto 17.

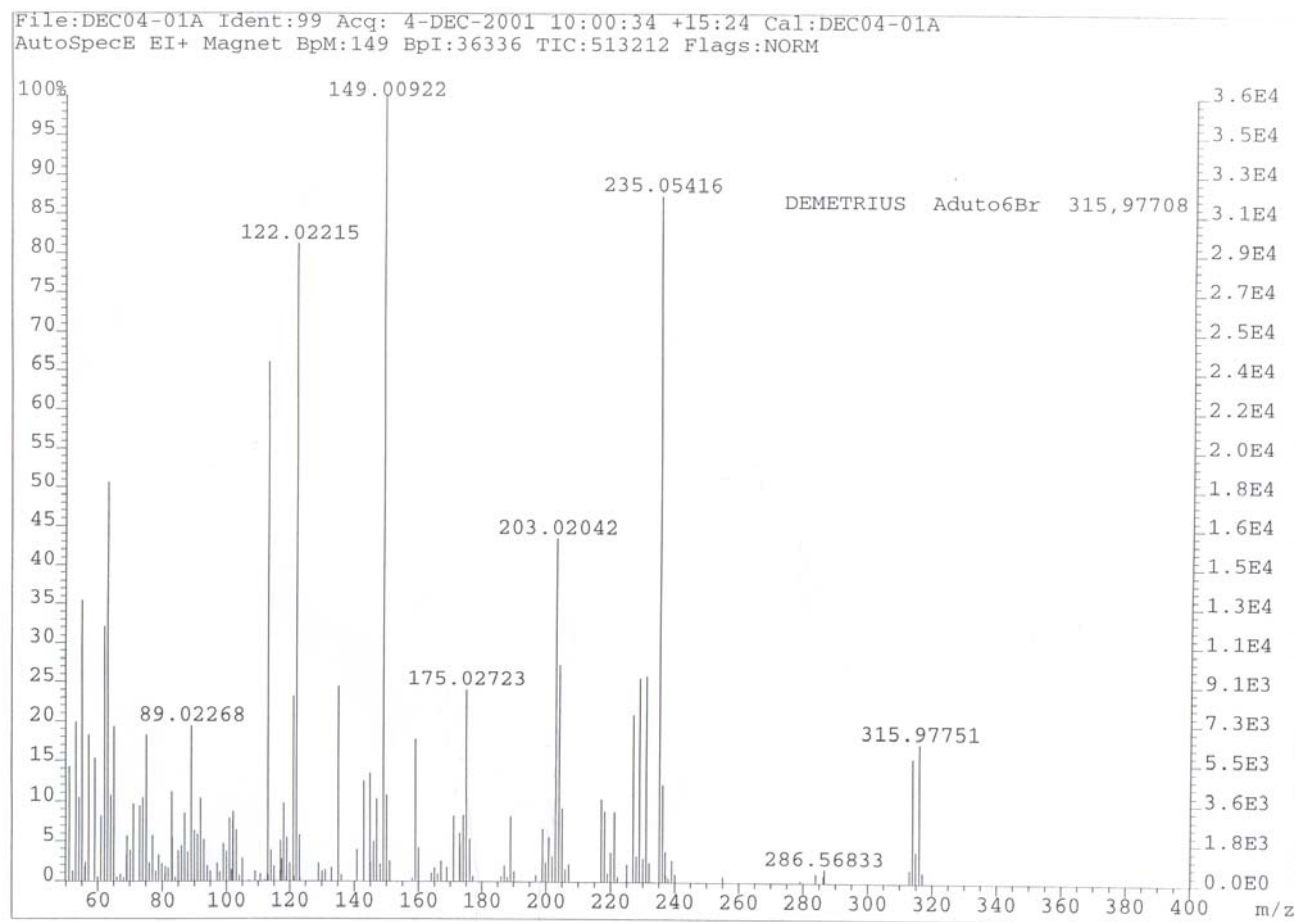
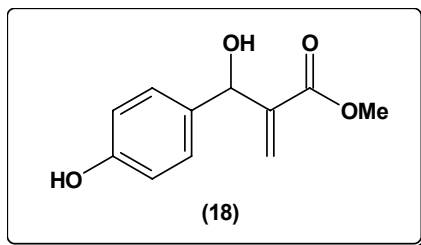


FIGURA 56. Espectro de massas (IC) do aduto 17.

5.3.5. Preparação do 2-hidroxi(4-hidroxifenil)metilacrilato de metila (18).

Em um balão de 10 mL adicionou-se 300 mg (2,46 mmol) de 4-hidroxibenzaldeído, 179 mg (1,60 mmol) de DABCO e 0,30 mL (3,20 mmol) de acrilato de metila. Em seguida dissolveu-se os reagentes em 3,0 mL de metanol. A reação foi submetida à irradiação de ultra-som por 96 horas. Em seguida evaporou-se os componentes voláteis no rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de acetato de etila. Lavou-se essa fase orgânica com solução aquosa de HCl 10% (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 20%.

Rendimento: 275 mg (1,32 mmol); 54% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 6,70 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 6,61 (s, 1H); 5,86 (t, *J*= 1,1 Hz, 1H); 5,48 (s, 1H); 3,68 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,8; 155,4; 141,6; 132,6; 128,0; 125,7; 115,3; 72,7; 52,1 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3470, 3001, 1716, 1590, 1632 cm⁻¹.

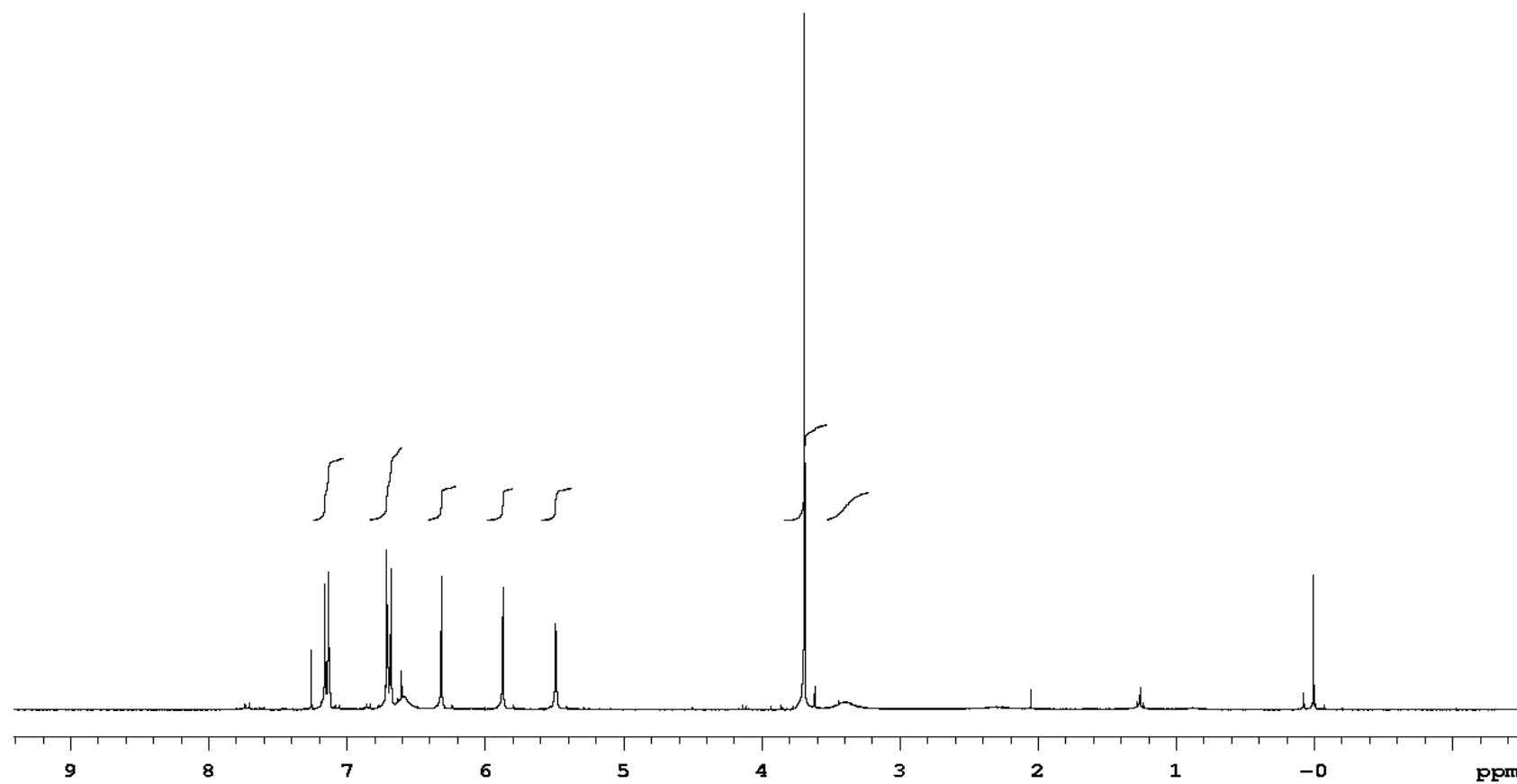


FIGURA 57. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **18**.

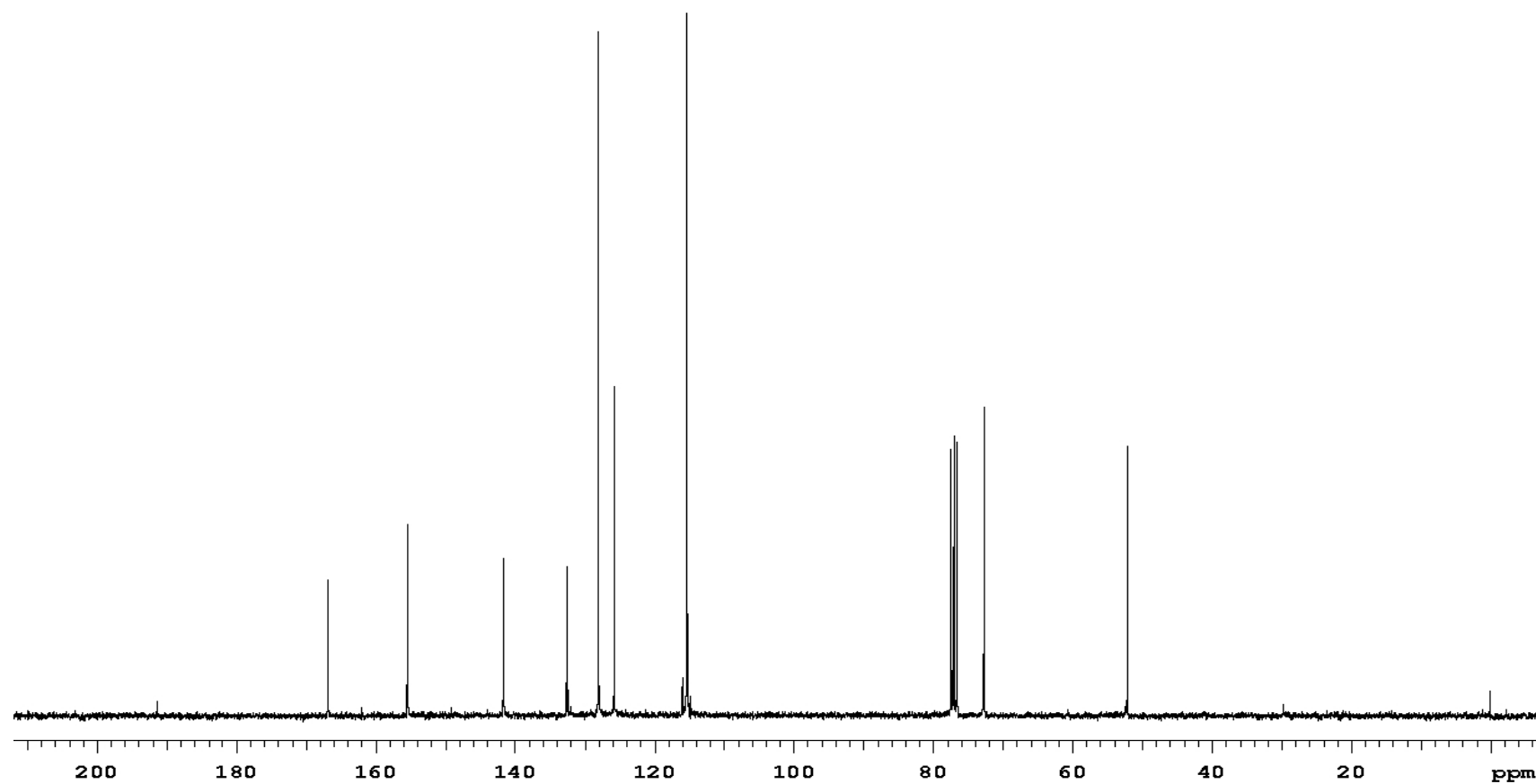
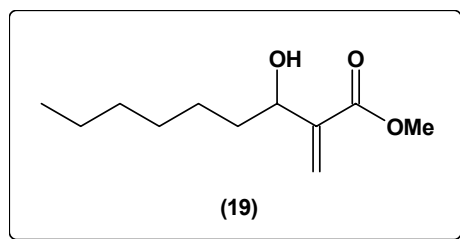


FIGURA 58. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do aduto **18**.

5.3.6. Preparação do 2-(1-hidroxiheptil)acrilato de metila (19).



Em um balão de 10 mL adicionou-se 500 mg (4,39 mmol) de heptaldeído, 320 mg (2,85 mmol) de DABCO e 0,52 mL (5,71 mmol) de acrilato de metila. Em seguida, dissolveu-se os reagentes em 3,0 mL de acetonitrila. A reação foi submetida à irradiação de ultra-som por 32 horas, sendo que a reação foi acompanhada por CG. Em seguida, evaporou-se os componentes voláteis no rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de acetato de etila. Lavou-se essa fase orgânica com solução aquosa de HCl 10% (2 x 30 mL), H₂O destilada (2 x 30 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 10%.

Rendimento: 703 mg (3,51 mmol); 80% (óleo incolor).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,21 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,38 (t, *J* = 6Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,29 (s, 1H); 1,65-1,61 (m, 2H); 1,35-1,28 (m, 8H); 0,87 (t, *J* = 7Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 167,0; 142,4; 124,9; 71,8; 51,8; 36,1; 31,7; 29,0; 25,7; 22,5; 14,0.

IV (filme, λ_{max}): 3469, 2923, 2836, 1719, 1621, 1439, 1269, 1147, 1077, 947 cm⁻¹.

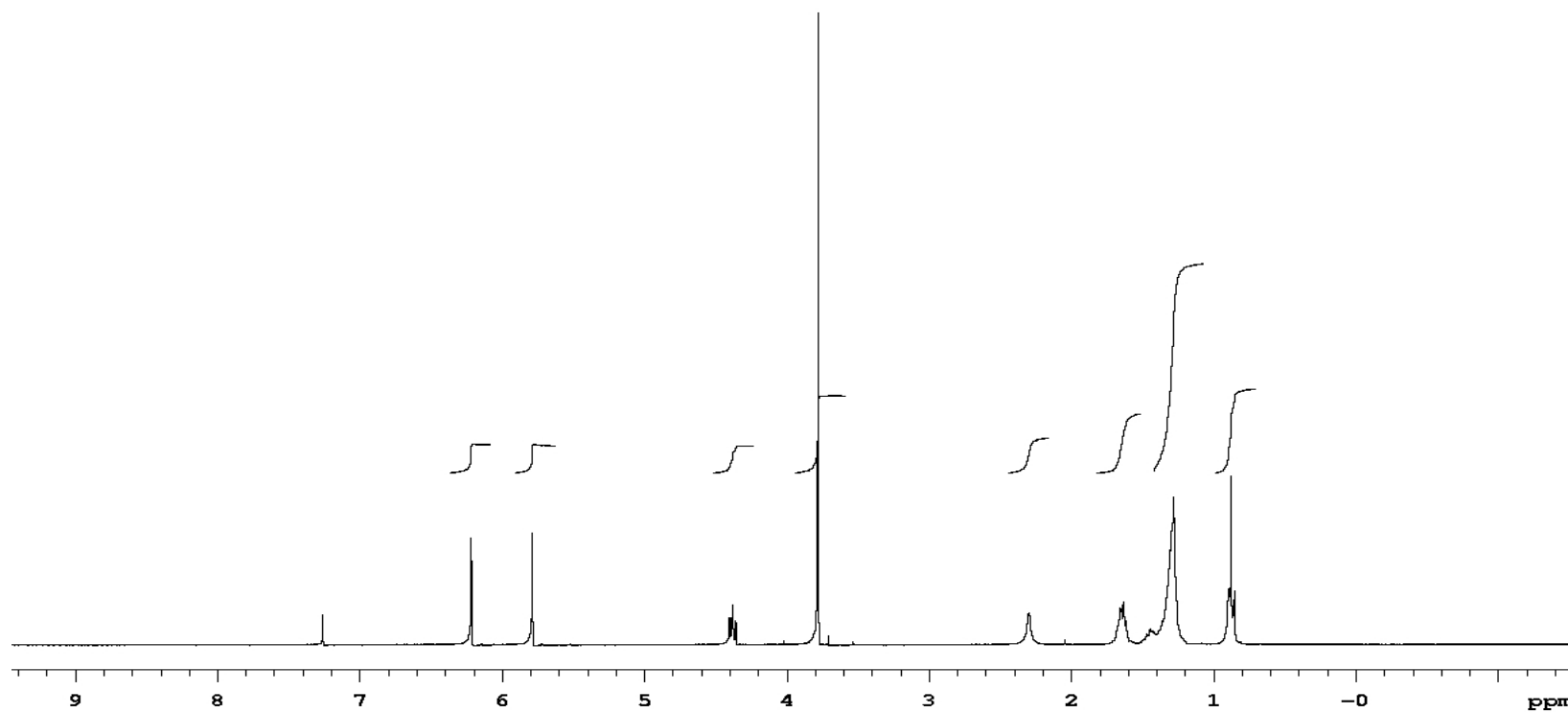


FIGURA 59. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em CDCl_3 do aduto **19**.

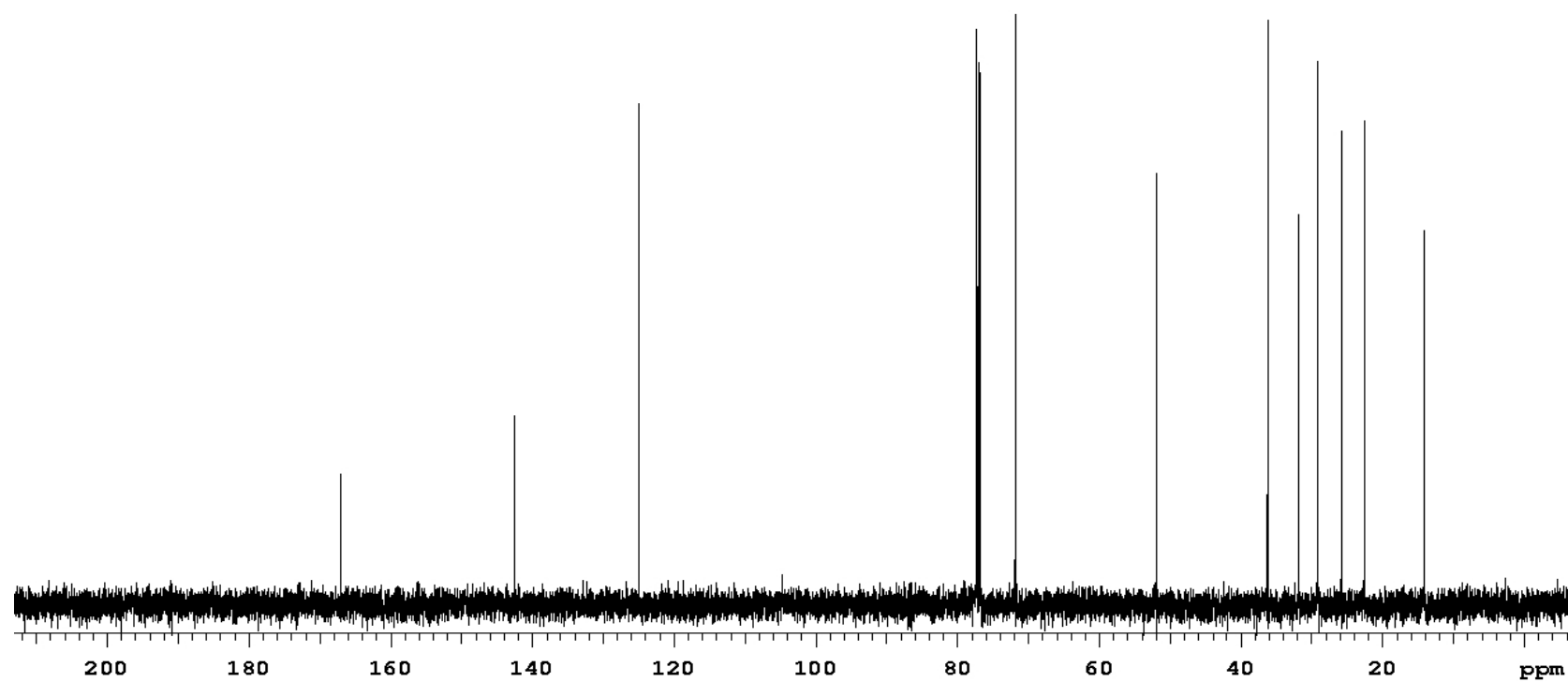
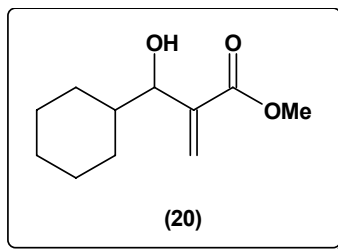


FIGURA 60. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do aduto **19**.

5.3.7. Preparação do 2-cicloexil(hidroxi)metilacrilato de metila (20).

Em um balão de 10 mL adicionou-se 300 mg (2,67 mmol) de cicloexanocarboxaldeído, 194 mg (1,73 mmol) de DABCO e 0,31 mL (3,47 mmol) de acrilato de metila. Dissolveu-se os reagentes em 3 mL de acetonitrila. A reação foi transferida para um banho de ultra-som e mantida por 60 horas. Em seguida, evaporou-se os componentes voláteis no rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de acetato de etila. Lavou-se essa fase orgânica com solução aquosa de HCl 10% (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 10%.

Rendimento: 330 mg (1,67 mmol); 62% (óleo incolor).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,24 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H); 5,72 (s, 1H); 4,05 (d, *J*= 7,0 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,24 (sl, 1H, troca D₂O); 1,97-0,94 (m, 11H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 167,1; 140,8; 126,3; 77,4; 51,8; 42,3; 29,9; 28,3; 26,3; 26,0; 25,8 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3485, 2925, 1715, 1629, 1442, 1274, 1151, 1094, 947 cm⁻¹.

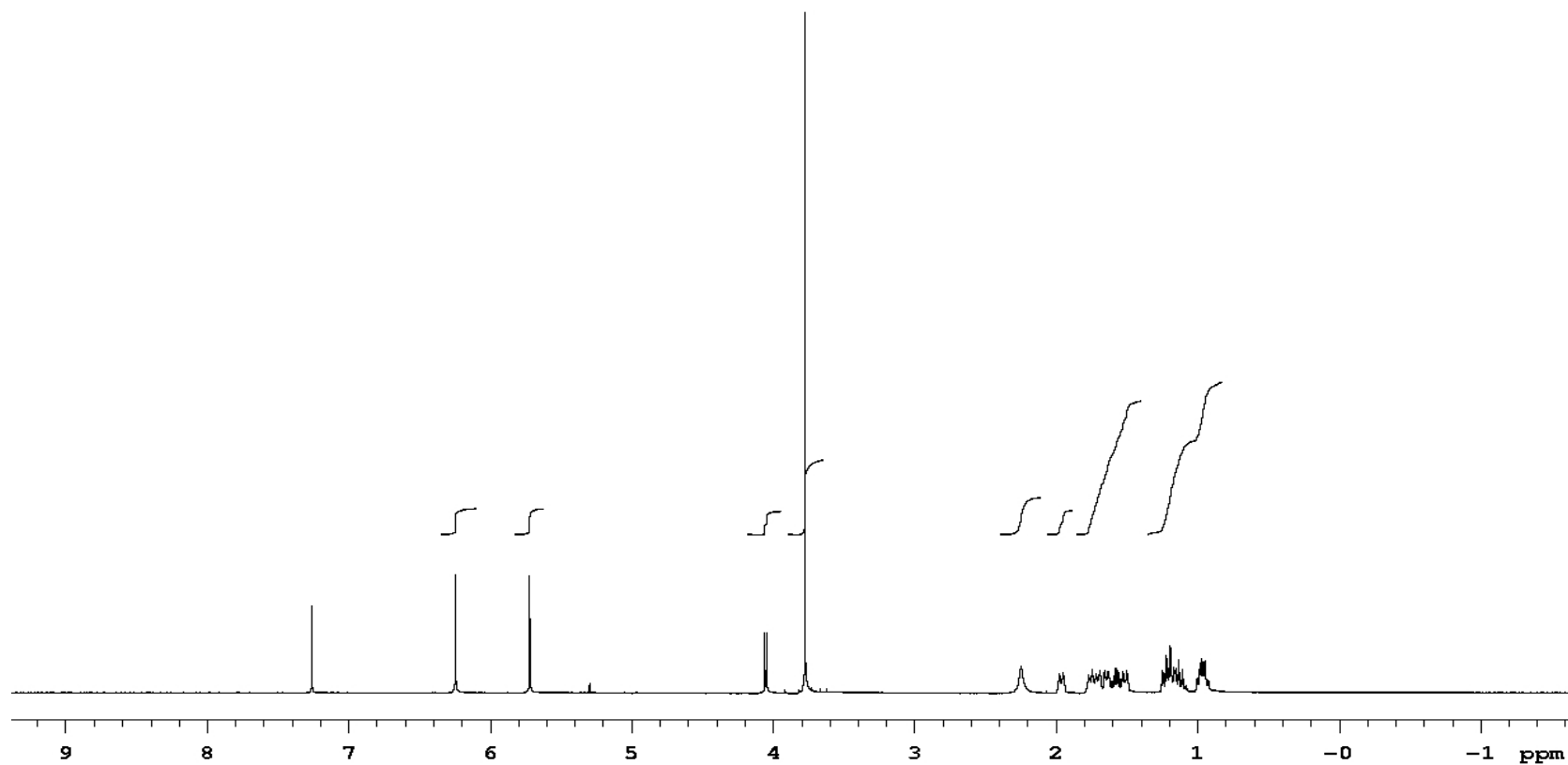
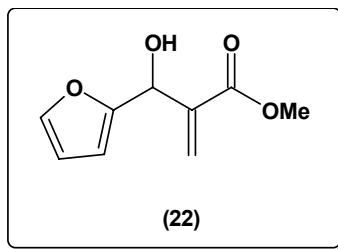


FIGURA 61. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em CDCl_3 do aduto **20**.

5.3.8. Preparação do 2-[2-furil(hidroxi)metil]acrilato de metila (22).

Em um balão de 10 mL adicionou-se 820 mg (8,54 mmol) de 2-furanocarboxaldeído, 621 mg (5,54 mmol) de DABCO e 1,0 mL (11,10 mmol) de acrilato de metila. A reação foi transferida para um banho de ultra-som e mantida por 6 horas. Em seguida, evaporou-se os componentes voláteis no rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em 40 mL de acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de HCl 10% (2 x 30 mL), H₂O destilada (2 x 30 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 10%.

Rendimento: 1,24 g (6,81 mmol); 80% (óleo viscoso amarelado)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,35 (m, 1H); 6,36 (t, *J* = 1 Hz, 1H); 6,30 (dd, *J*₁ = 3 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H); 6,23 (m, 1H); 5,93 (t, *J* = 1 Hz, 1 H); 3,70 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 166,3; 154,0; 142,2; 139,3; 126,6; 110,2; 107,0; 66,9; 51,9 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3467, 3120, 3001, 2954, 1716, 1635, 1504, 1450, 1284, 1146, 1041, 952, 820, 747 cm⁻¹.

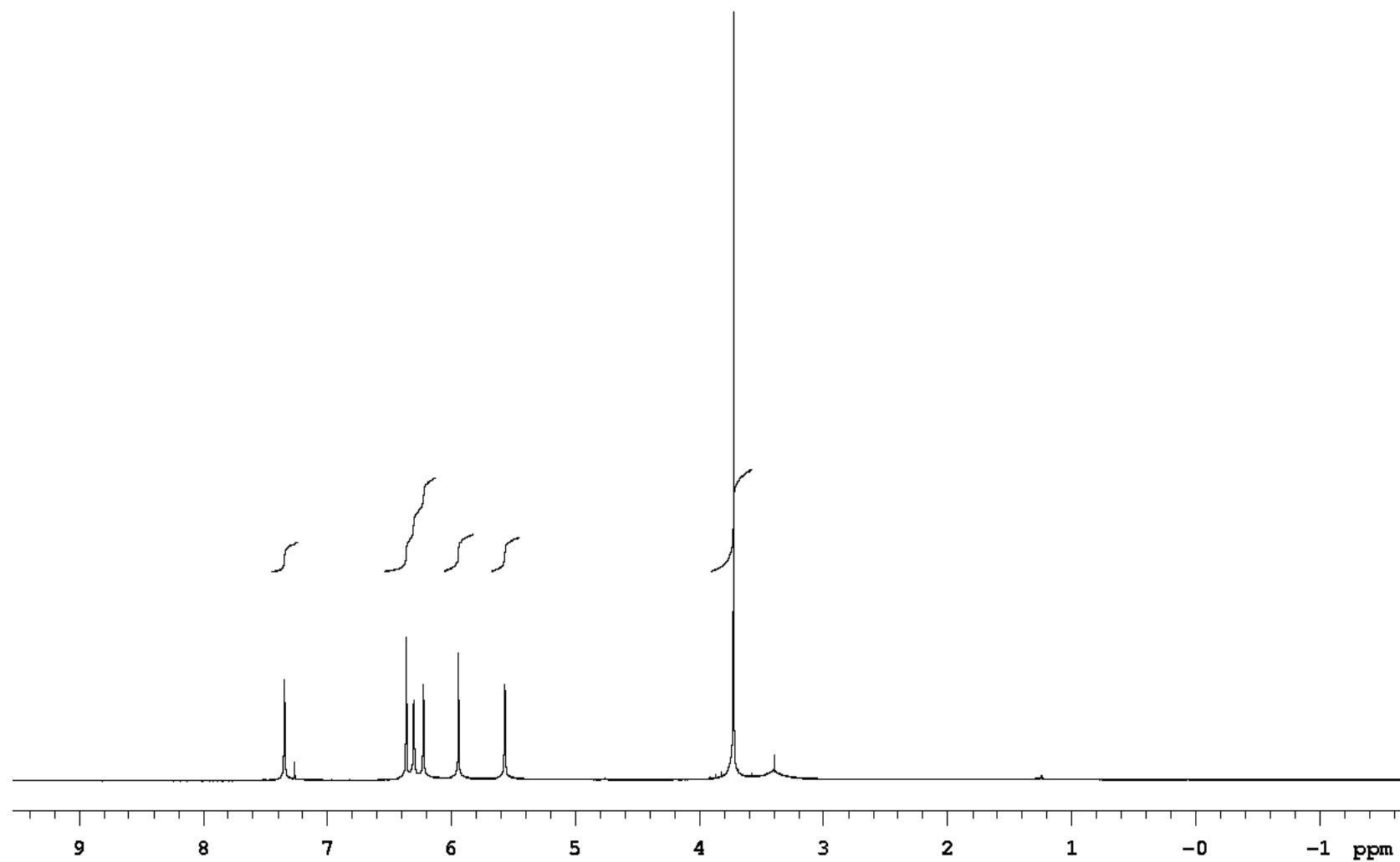


FIGURA 62. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **22**.

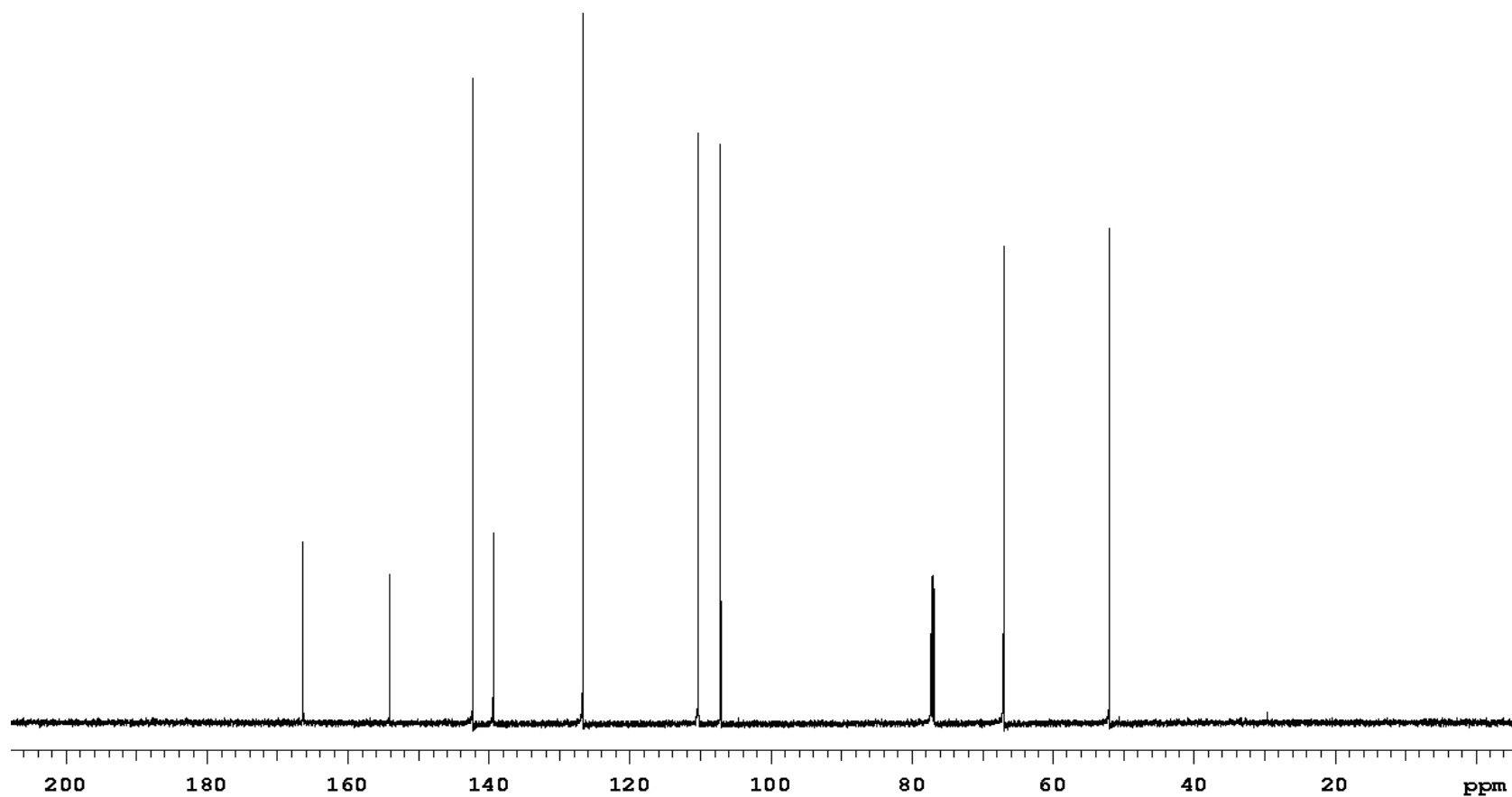
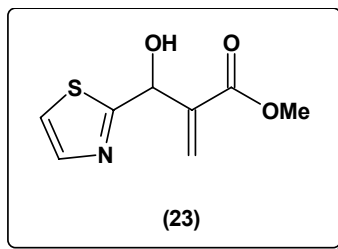


FIGURA 63. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do aduto **22**.

5.3.9. Preparação do 2-hidroxi(1,3-tiazol-2-il)metilacrilato de metila (23).

Em um balão de 10 mL contendo 150 mg (1,33 mmol) de 2-tiazolcarboxaldeído, adicionou-se 96 mg (0,86 mmol) de DABCO e 0,16 mL (1,73 mmol) de acrilato de metila. A reação foi então submetida a irradiação de ultra-som por 15 minutos. Visualmente, a mistura reacional que era inicialmente de cor verde, com a formação do produto passou para caramelo. Em seguida, evaporou-se o acrilato de metila restante e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução aquosa de HCl 10% (2 x 20 mL), com H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. A purificação foi realizada através de cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 40%.

Rendimento: 232 mg (1,17 mmol); 92% (óleo viscoso levemente amarelado).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,68 (d, *J* = 3 Hz, 1H); 7,29 (d, *J* = 3 Hz, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,02 (s, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,53 (sl, 1H); 3,74 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 172,5; 166,0; 141,8; 139,4; 127,7; 119,6; 71,1; 52,1.

IV (filme, λ_{max}): 3228, 3122, 2952, 1728, 1633, 1504, 1445, 1045, 818 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ (calc.) = 199,03032 / M⁺ (exp.) = 199,03034.

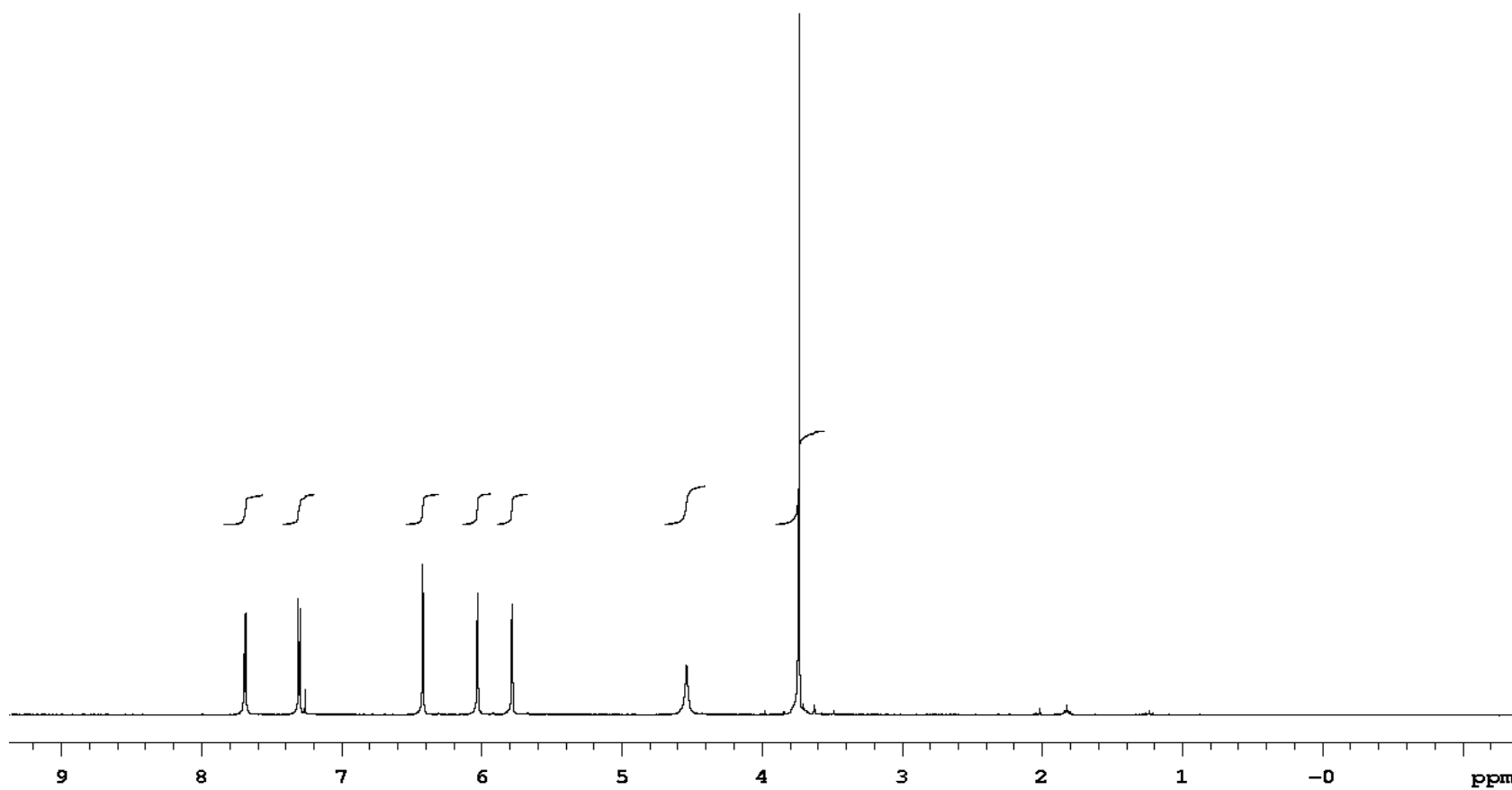


FIGURA 64. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **23**.

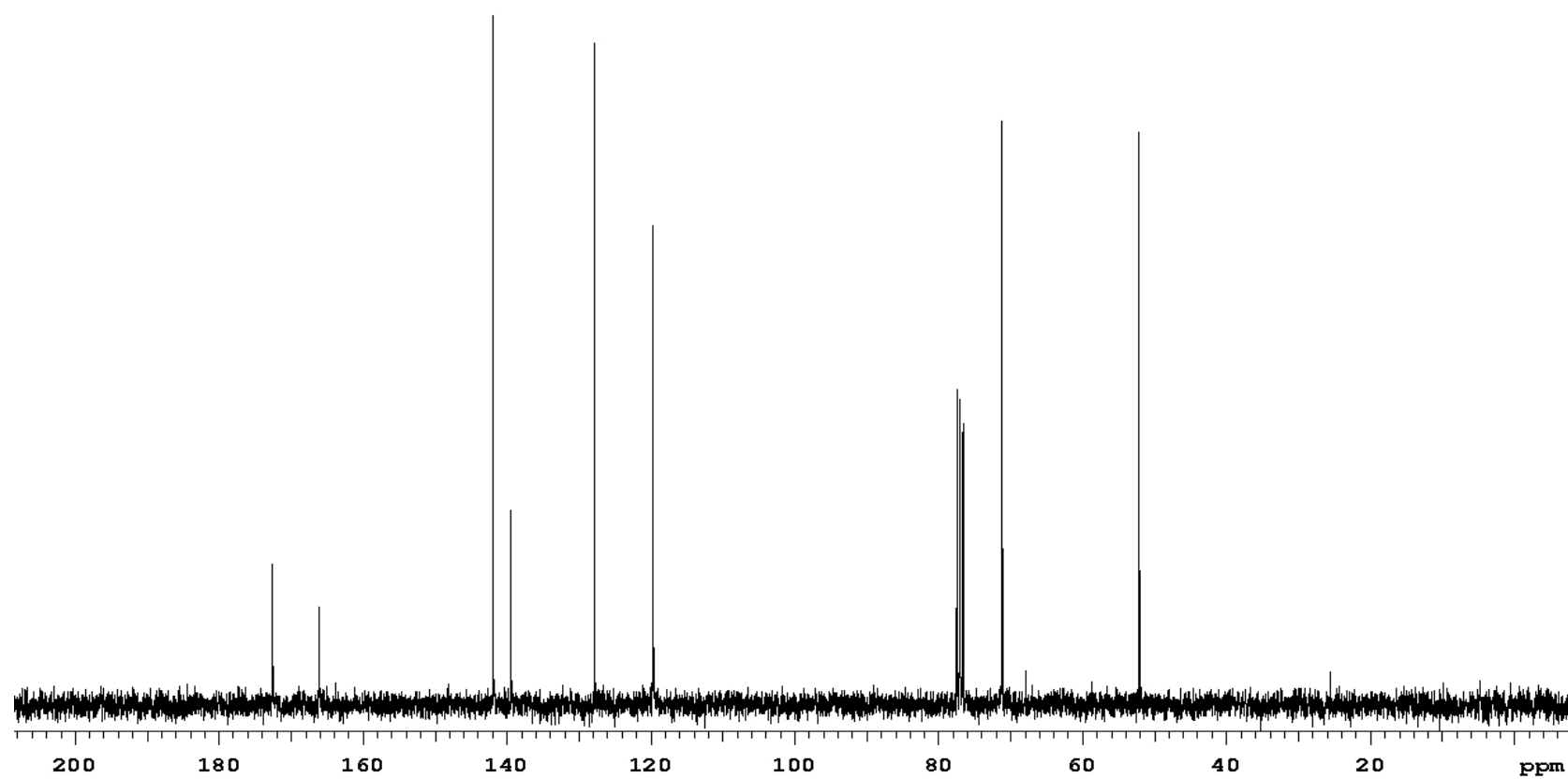
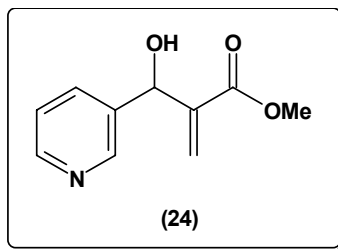


FIGURA 65. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do aduto **23**.

5.3.10. Preparação do 2-hidroxi(3-piridil)metilacrilato de metila (24).

Em um balão de 10 mL contendo 306 mg (2,86 mmol) de 3-piridinacarboxaldeído, adicionou-se 208 mg (1,86 mmol) de DABCO e 0,35 mL (3,72 mmol) de acrilato de metila. A reação foi mantida no ultra-som por 2 horas. Evaporou-se o excesso de acrilato e o resíduo foi dissolvido em 25 mL de acetato de etila, lavado com solução aquosa de HCl 10% (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila/metanol (6:4:0,2).

Rendimento: 536 g (2,78 mmol); 97% (sólido branco). PF= 99-101°C.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD): δ 8,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H); 8,39 (dd, *J*₁ = 4,8 Hz, *J*₂ = 1,5 Hz, 1H); 7,78 (dt, *J*₁ = 8 Hz, *J*₂ = 1,8 Hz, 1H); 7,35 (dd, *J*₁ = 7,3 Hz, *J*₂ = 5,1 Hz, 1H); 6,35 (s, 1H); 6,11 (s, 1H); 5,59 (s, 1H); 4,86 (s, 1H); 3,63 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CD₃OD): δ 167,1; 149,0; 148,9; 143,8; 140,1; 136,7; 125,5; 124,9; 70,7; 52,2 ppm.

IV (KBr, λ_{max}): 3422, 3125, 2954, 2850, 1716, 1629, 1593, 1439, 1330, 1297, 1150, 1061, 977, 820, 747 cm⁻¹.

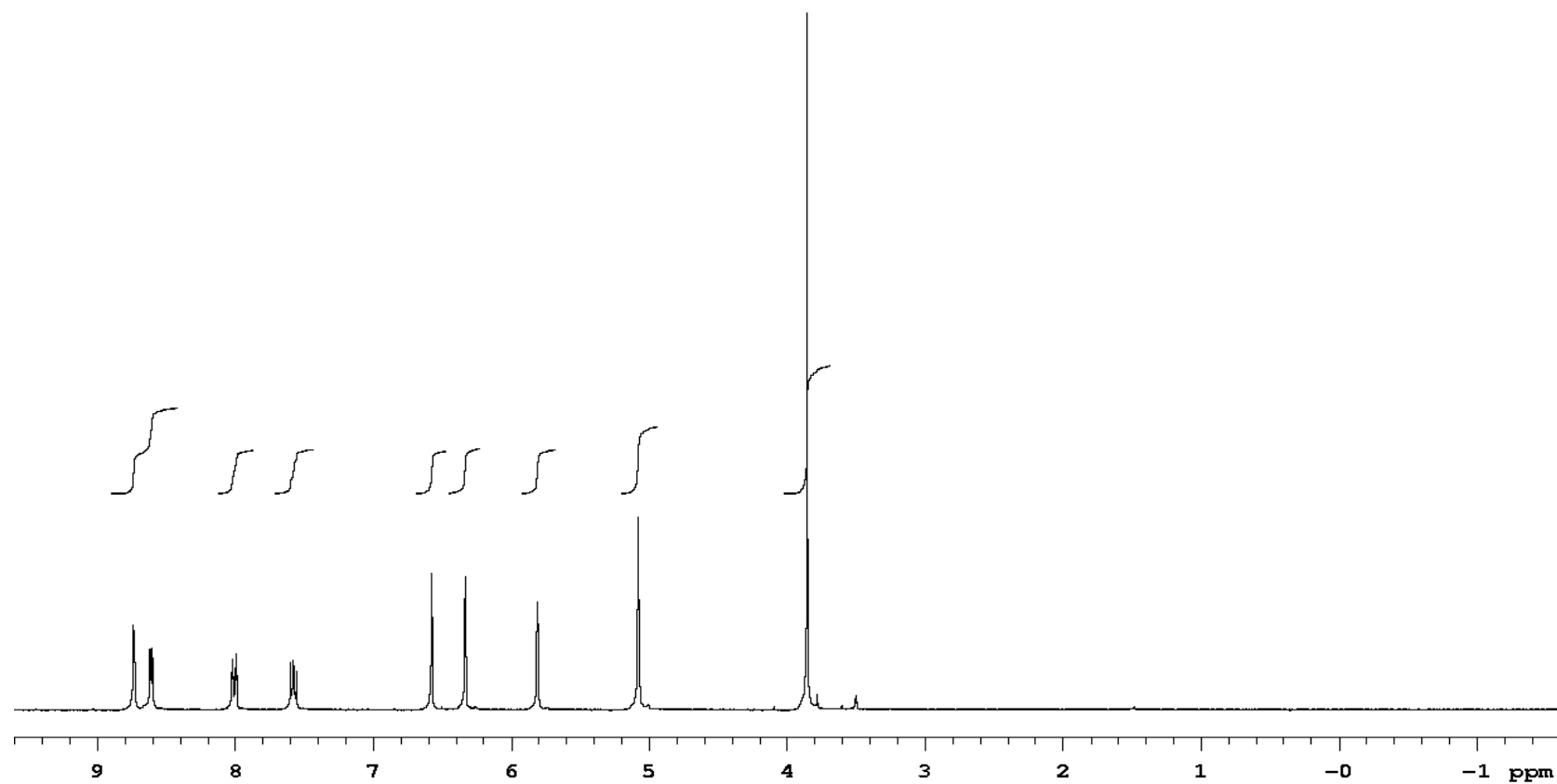


FIGURA 66. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CD_3OD do aduto **24**.

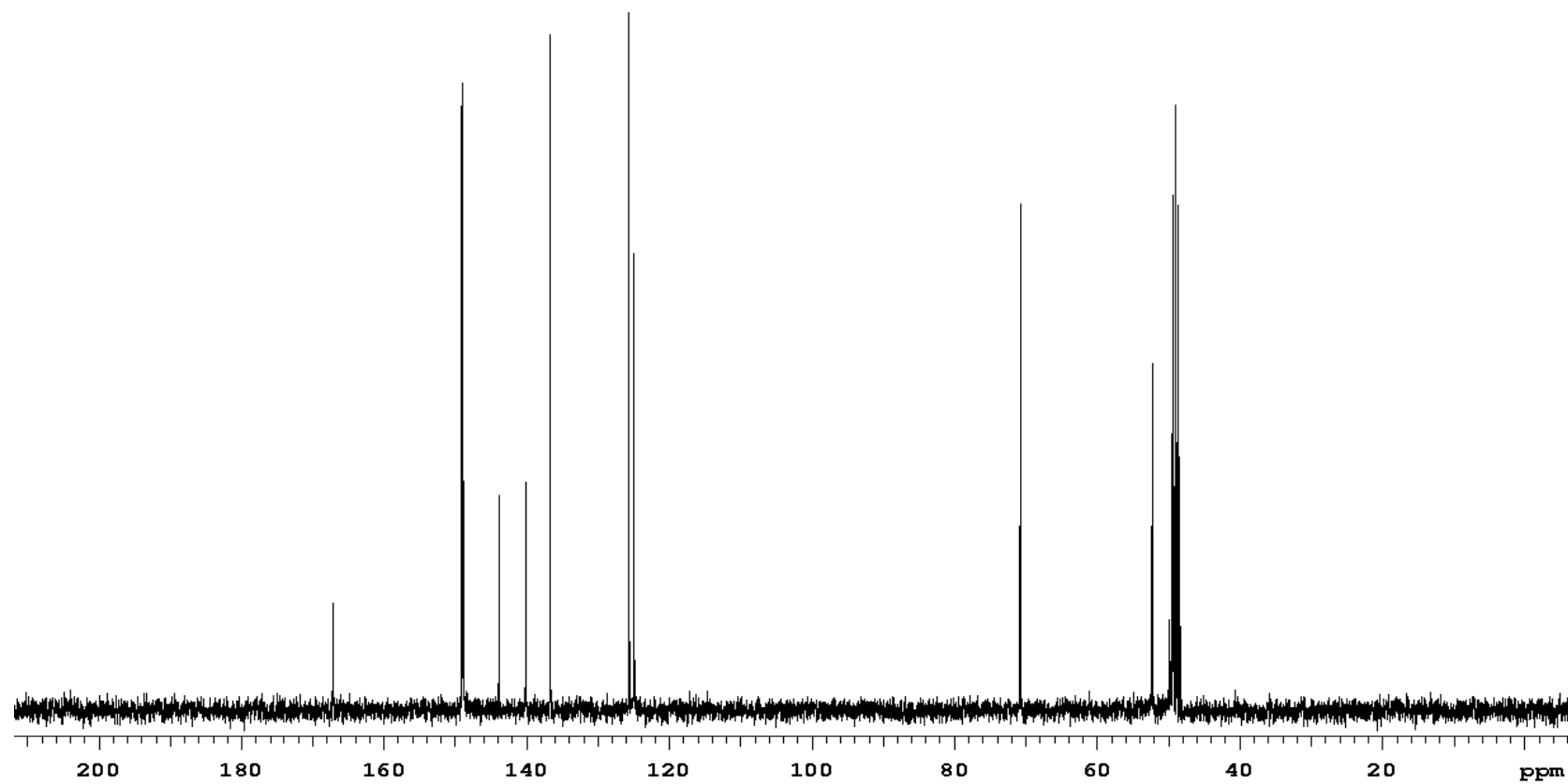
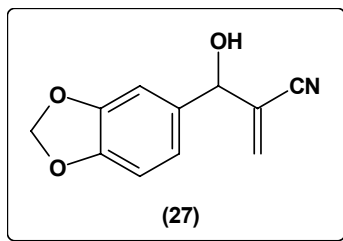


FIGURA 67. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CD_3OD do aduto **24**.

5.3.11. Preparação do 1-benzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metilvinil cianeto (27).

Em um balão de 10 mL contendo 200 mg (1,33 mmol) de piperonal, adicionou-se 97 mg (0,86 mmol) de DABCO e 0,11 mL (1,73 mmol) de acrilonitrila. A reação mantida no ultra-som por 15 horas após verificar por TLC o consumo do piperonal. Em seguida, evaporou-se o excesso de acrilonitrila e dissolveu-se o resíduo em 20 mL acetato de etila. Em um funil de separação lavou-se a fase orgânica com solução de HCl 3% (2 x 20 mL), H₂O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente. O produto obtido não foi purificado.

Rendimento: 212 mg (1,04 mmol); 78% (óleo viscoso incolor)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,81-6,76 (m, 3H); 6,10 (d, *J*= 1,46 Hz, 1H); 6,00 (d, *J*= 1,47, 1 Hz); 5,99 (s, 2H); 5,17 (s, 1H); 2,61 (sl, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 147,9; 147,8; 132,9; 129,4; 126,0; 120,2; 108,2; 106,7; 101,2; 73,7 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3458, 2989, 2901, 2232, 1610, 1504, 1489, 1445, 1248, 1099, 1038, 932 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ (calc.) = 203,05824 / M⁺ (exp.) = 203,05734.

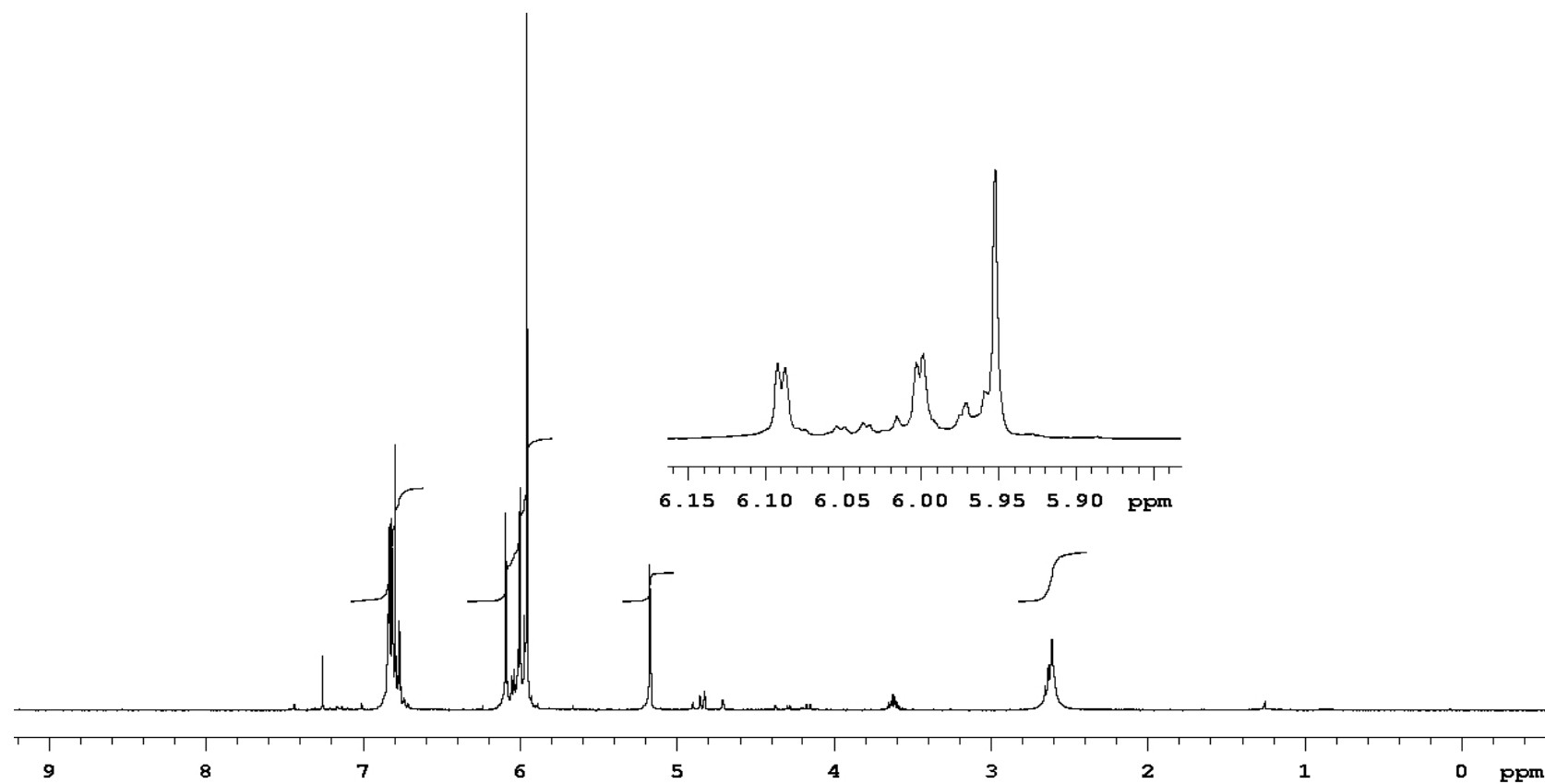


FIGURA 68. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **27**.

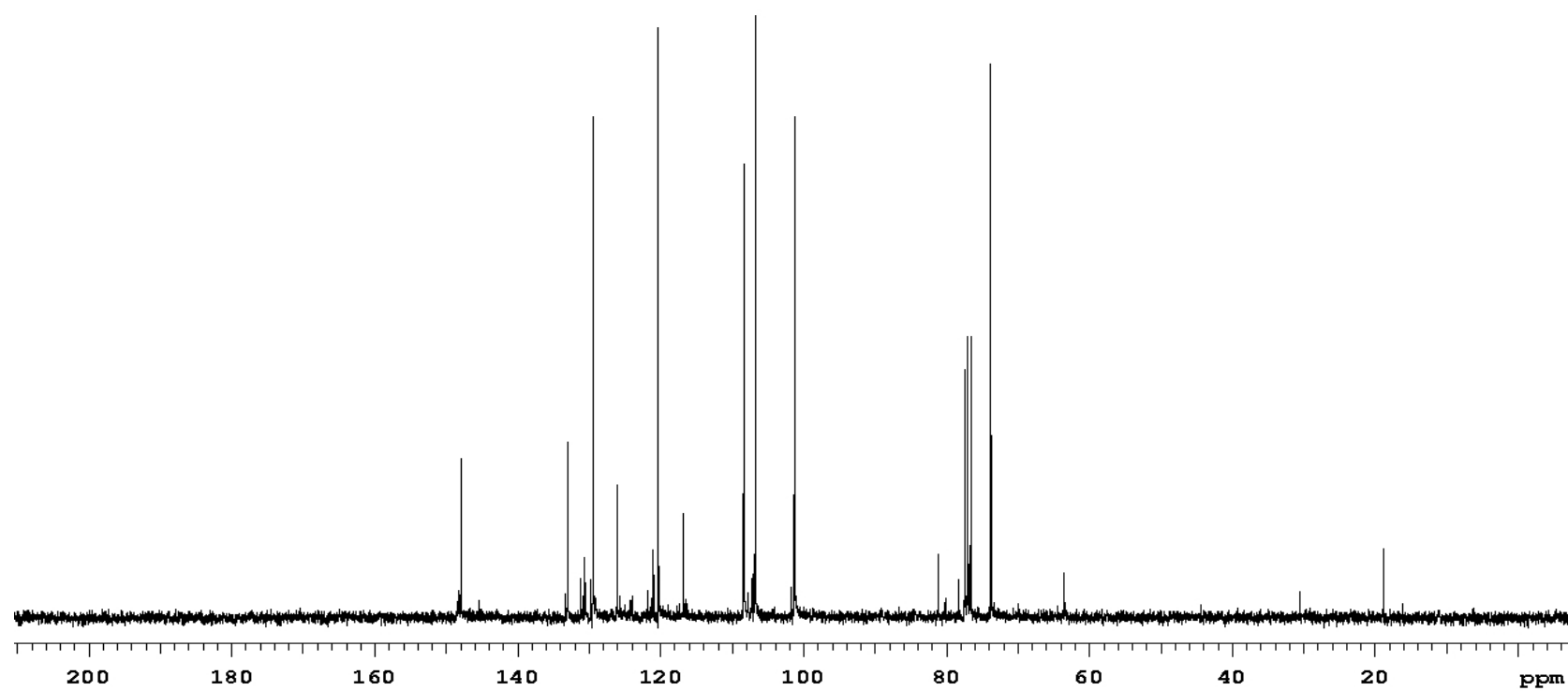
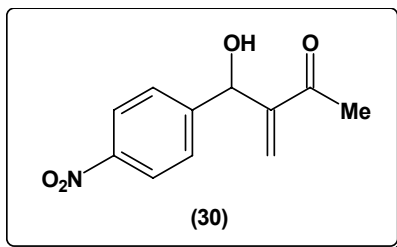


FIGURA 69. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do aduto **27**.

5.3.12. Preparação do 3-[4-nitrofenil(hidroxi)metil]-3-buten-2-ona (30).

Em um balão de 10 mL contendo 200 mg (1,32 mmol) de 4-nitrobenzaldeído dissolvido em 3 mL de CH_2Cl_2 , adicionou-se 96 mg (0,86 mmol) de DABCO e 0,14 mL (1,72 mmol) de metilvinilcetona. A reação foi mantida em ultra-som por 24 horas, sendo o aldeído completamente consumido. Em seguida, evaporou-se os componentes voláteis e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de acetato de etila, lavado com solução aquosa de HCl 10% (2 x 20 mL), H_2O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 30%.

Rendimento: 214 mg (0,97 mmol); 73% (óleo incolor).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,25 (s, 1 Hz); 6,04 (s, 2H); 5,66 (s, 1H); 3,04 (sl, 1H); 2,33 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 199,7; 148,88; 148,83; 147,0; 127,5; 127,1; 123,3; 71,9; 26,3 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3428, 3111, 3082, 2925, 2857, 1674, 1606, 1520, 1343, 1109, 976, 859, 829 cm^{-1} .

Massa de Alta Resolução: M^+ (calc.) = 221,06881 / M^+ (exp.) = 221,06882.

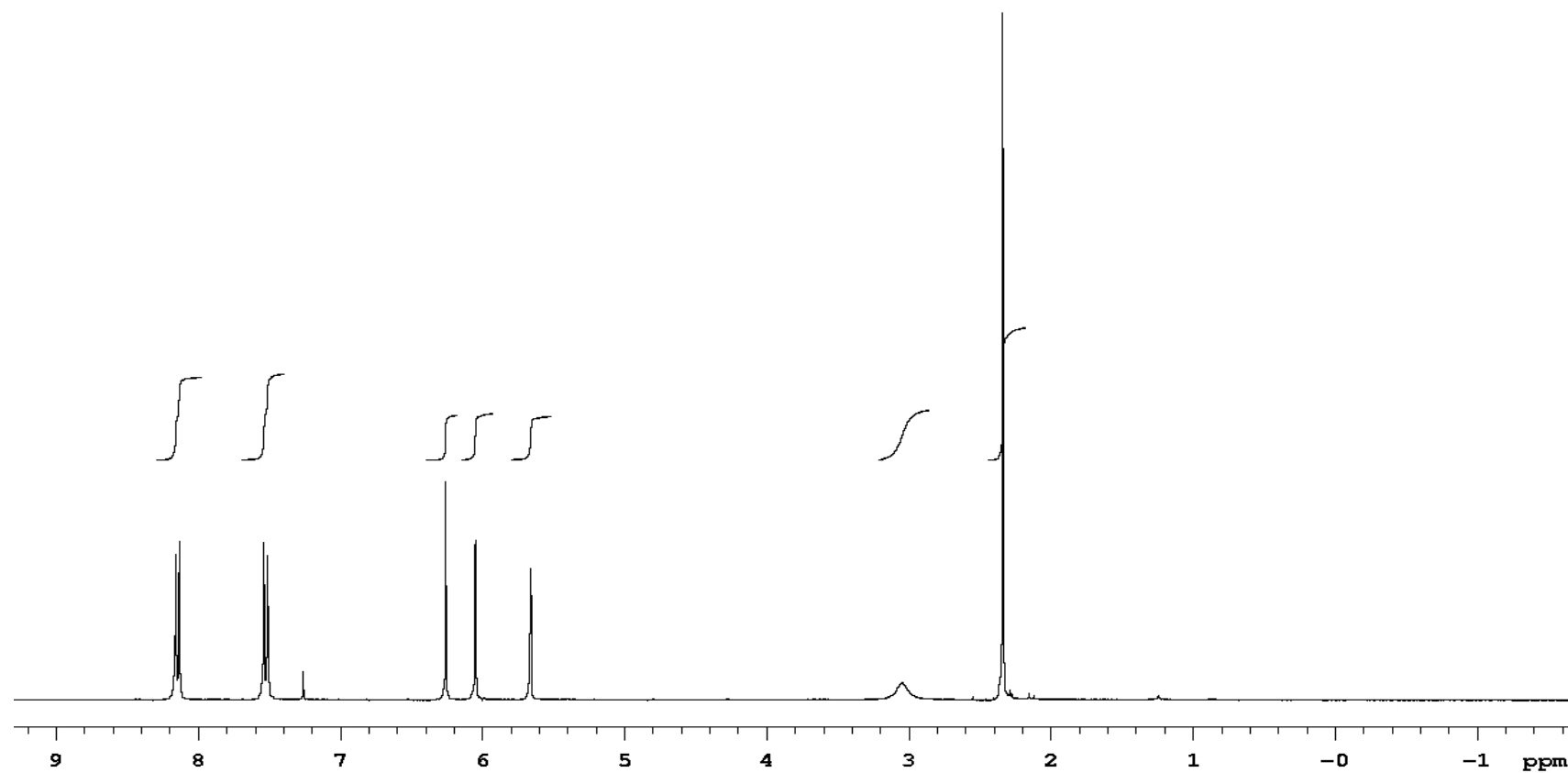


FIGURA 70. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **30**.

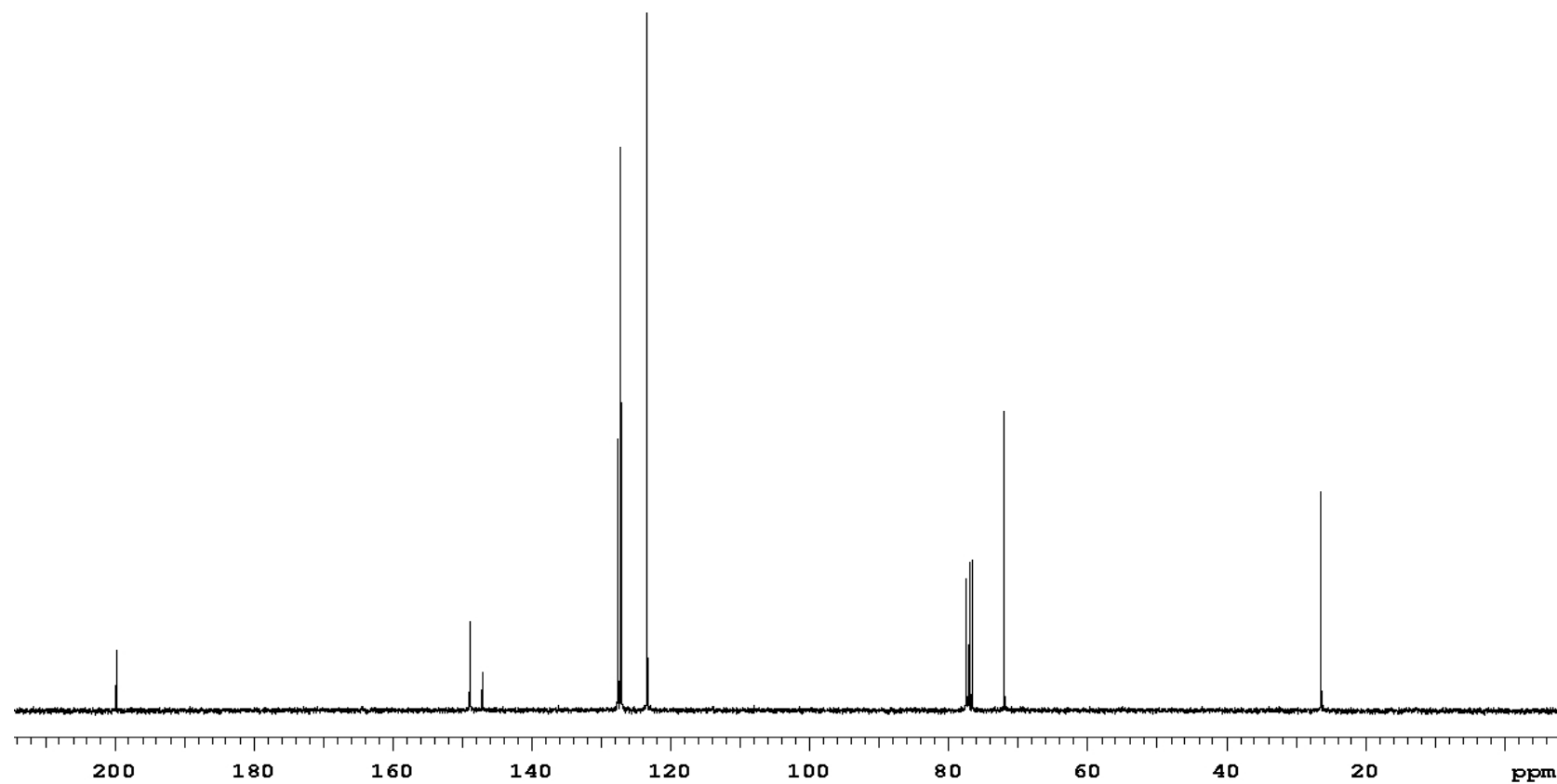
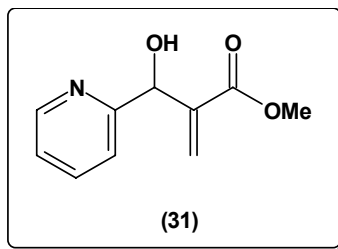


FIGURA 71. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do aduto **30**.

5.3.13. Preparação do 2-hidroxi(2-piridil)metilacrilato de metila (31).

Em um balão de 10 mL contendo 500 mg (4,67 mmol) de 2-piridinacarboxaldeído, adicionou-se 341 mg (3,04 mmol) de DABCO e 0,55 mL (6,07 mmol) de acrilato de metila e 0,05 mL de [bmim][PF₆]. A reação foi mantida no ultra-som por 3 horas e 30 minutos. Evaporou-se o excesso de acrilato e o resíduo foi dissolvido em 30 mL de acetato de etila, lavado com solução aquosa de HCl 10% (2 x 30 mL), com H₂O destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 40%.

Rendimento: 634 g (2,78 mmol); 70% (sólido amarelado). PF= 101-103°C.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,36 (m, 1H); 7,54 (m, 1H); 7,31 (d, *J*=7,5 Hz, 1H); 7,06 (m, 1H); 6,25 (s, 1H); 5,88 (t, *J*= 1 Hz, 1H); 5,54 (s, 1H); 4,89 (sl, 1 H); 3,58 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,1; 159,5; 147,9; 141,4; 136,5; 126,3; 122,3; 121,0; 71,8; 51,4 ppm.

IV (KBr, λ_{max}): 3418, 3125, 2959, 2850, 1712, 1605, 1564, 1441, 1341, 1290, 1225, 1191, 1141, 816 cm⁻¹.

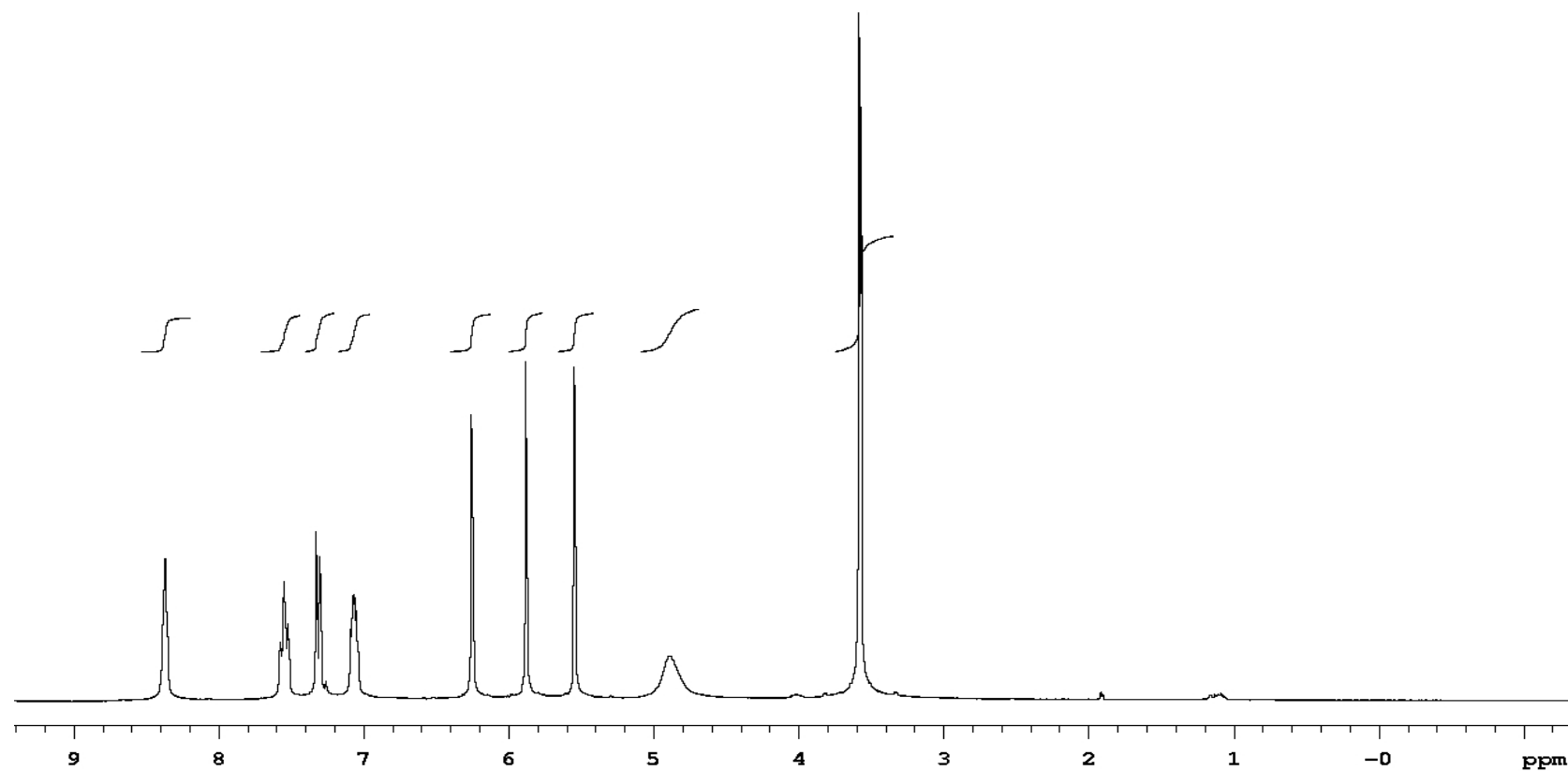


FIGURA 72. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **31**.

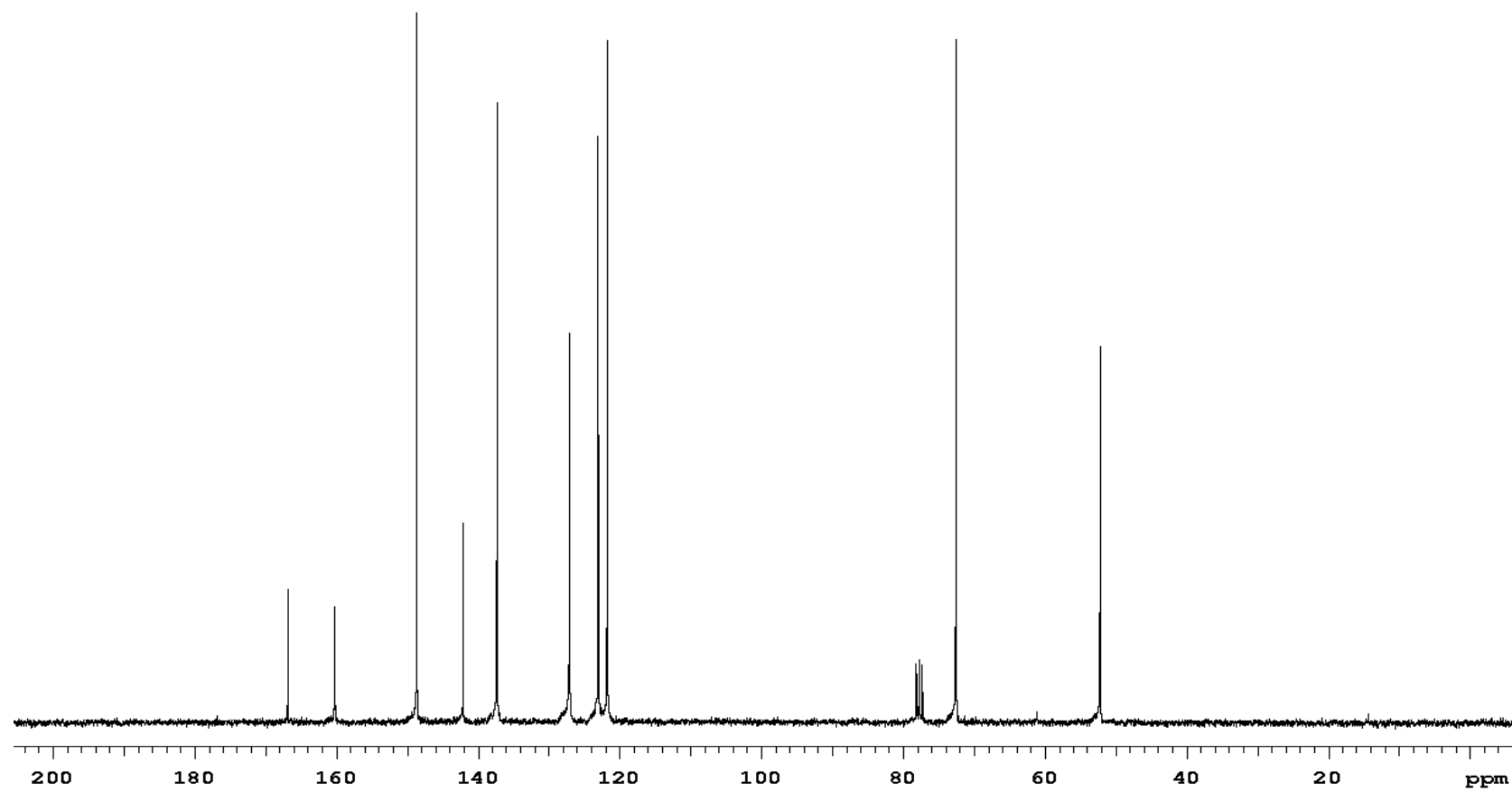
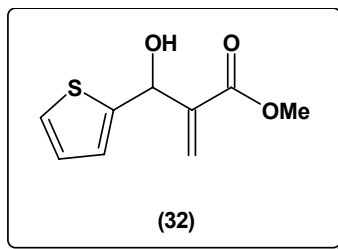


FIGURA 73. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do aduto **31**.

5.3.14. Preparação do 2-hidroxi(2-tienil)metilacrilato de metila (32).

Em um balão de 10 mL contendo 500 mg (4,46 mmol) de 2-tiofenocarboxaldeído, adicionou-se 325 mg (2,90 mmol) de DABCO, 0,52 mL (5,80 mmol) de acrilato de metila e 0,05 mL de [bmim][PF₆]. A reação foi mantida no ultra-som por 5 horas. Evaporou-se o excesso de acrilato e o resíduo foi dissolvido em 30 mL de acetato de etila, lavado com solução aquosa de HCl 10% (2 x 30 mL), com H₂O destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 30%.

Rendimento: 546 g (2,78 mmol); 62% (óleo viscoso amarelado).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (d, *J*= 4Hz, 1H); 6,95 (m, 1H); 6,92 (m, 1H); 6,34 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,76 (s, 1H); 3,73 (s, 3H), 3,48 (sl, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,2; 145,7; 141,3; 126,5; 125,7; 124,9; 124,5; 69,1; 51,9 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3485, 3106, 2951, 2877, 1714, 1631, 1620, 1439, 1277, 1151, 1040, 990, 794 cm⁻¹.

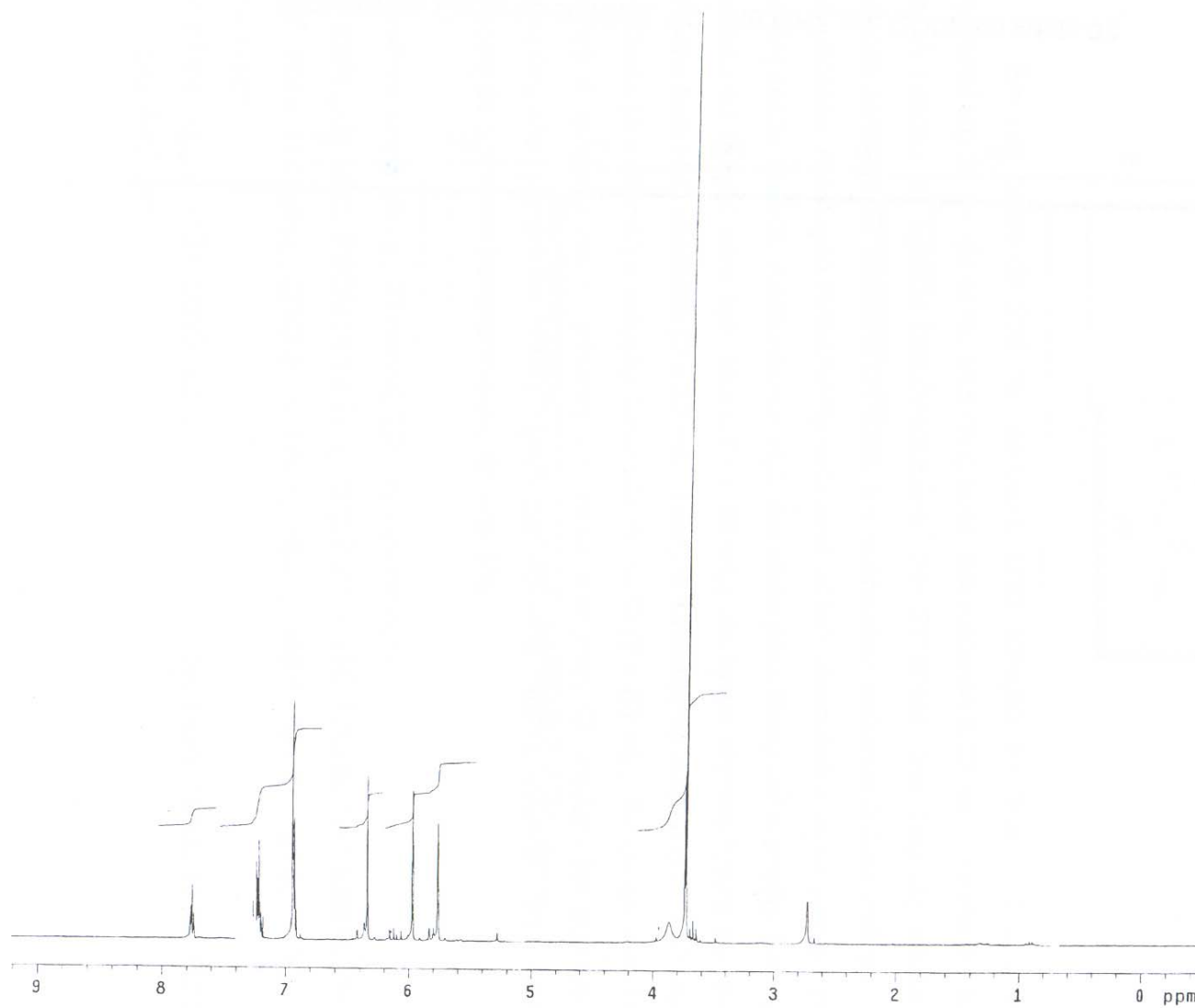


FIGURA 74. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do aduto **32**.

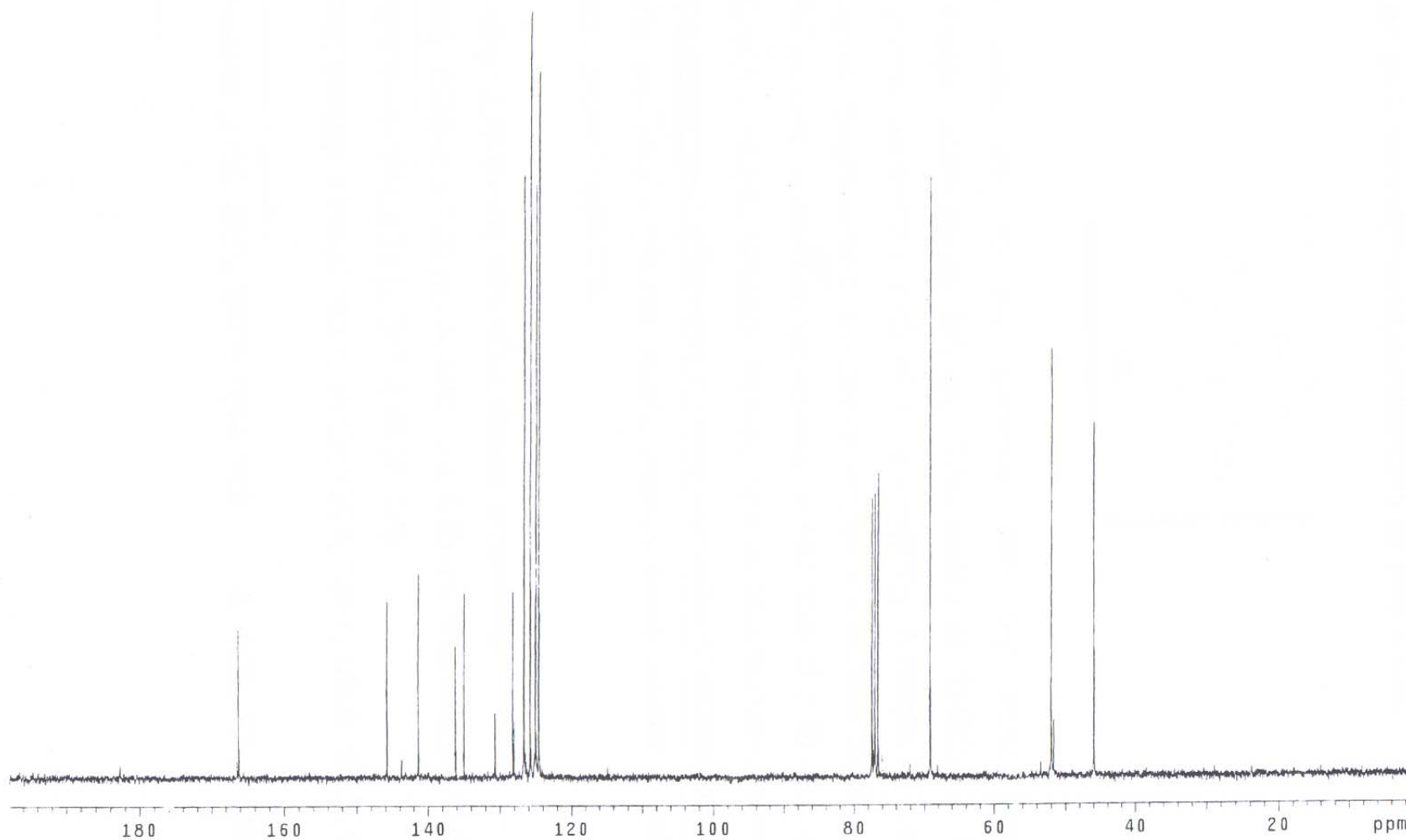
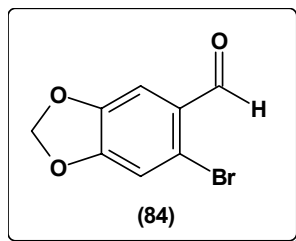


FIGURA 75. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do aduto **32**.

5.3.15. Preparação do 6-Bromopiperonal (84).

Em um balão de 250 mL contendo uma solução de 15,0 g (100 mmol) de piperonal em 50 mL de ácido acético glacial, adicionou-se 5,90 mL (115 mmol) de Br₂ à t.a.. A reação foi agitada magneticamente por 27 horas. Em seguida adicionou-se solução saturada de bissulfito de sódio em quantidade necessária para redução do Br₂ em excesso. A solução inicialmente vermelha escura tornou-se branca com a formação de um sólido branco. Adicionou-se H₂O destilada para dissolver o sólido. Extraíu-se o produto da reação com éter etílico (3 x 80 mL). As fases etéreas foram agrupadas e lavadas com H₂O destilada (2 x 80 mL), solução saturada de NaHCO₃ (2 x 80 mL), H₂O destilada (2 x 80 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 80 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 3%.

Rendimento: 5,260 g (23 mmol); 23% (sólido branco).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 10,21 (s, 1H); 7,39 (s, 1H); 7,10 (s, 1H); 6,09 (s, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 190,1; 153,1; 148,0; 127,9; 121,5; 113,2; 108,0; 102,6 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3107, 3053, 2916, 2866, 1682, 1614, 1495, 1263, 1113, 1034, 924, 889, 842, 643 cm⁻¹.

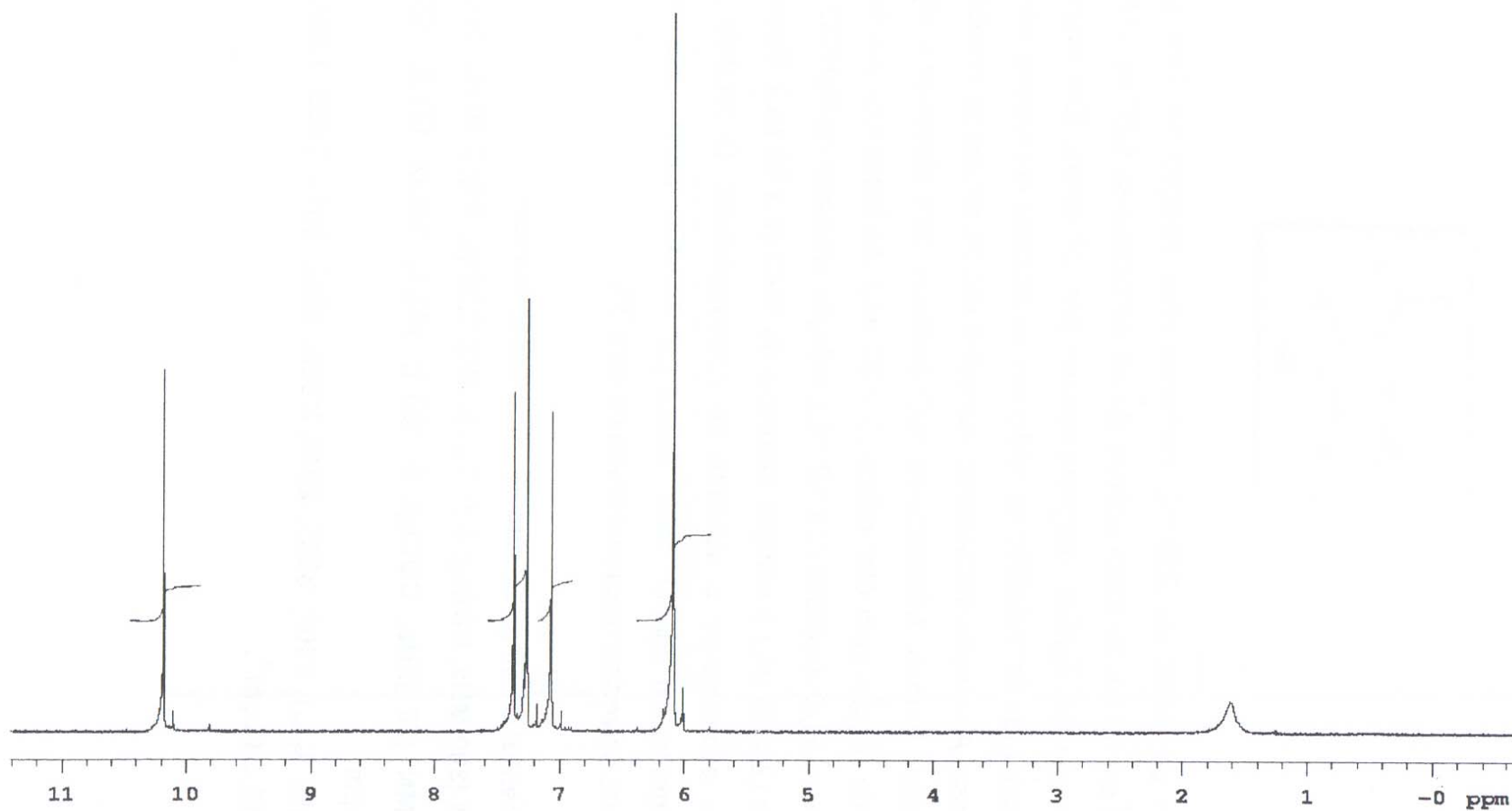
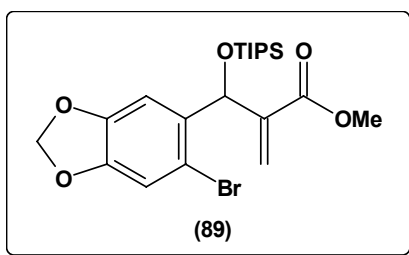


FIGURA 76. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **84**.

5.3.16. Preparação do 2-[(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-triisopropilsililoxi-metil]metilacrilato (89).

Em um balão de 100 mL contendo 940 mg (2,98 mmol) do aduto **17** dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂ seco, sob atmosfera de argônio, agitação magnética e resfriado a 0 °C, adicionou-se 0,84 mL (5,96 mmol) de Et₃N, seguido de 1,04 mL (3,87 mmol) de triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t.a. por 2 horas. A reação foi resfriada a 0 °C e adicionou-se 30 mL de H₂O. A fase orgânica foi separada em funil de separação e lavada com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 1,212 g (2,57 mmol); 86% (óleo incolor viscoso)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,92 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,30 (m, 1 H); 6,09 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H); 5,99 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H); 5,97 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H); 5,93 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 1,02 (m, 21 H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165,9; 147,4; 147,2; 143,2; 135,0; 124,7; 114,9; 113,4; 111,9; 108,8; 101,6; 71,5; 51,7; 18,1; 18,0; 12,4 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 2945, 2865, 1730; 1475, 1265, 1230, 1144, 1086, 1065, 1039, 881, 814 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ - isopropil (calc.) = 427,0576 / M⁺ - isopropil (exp.) = 427,0397.

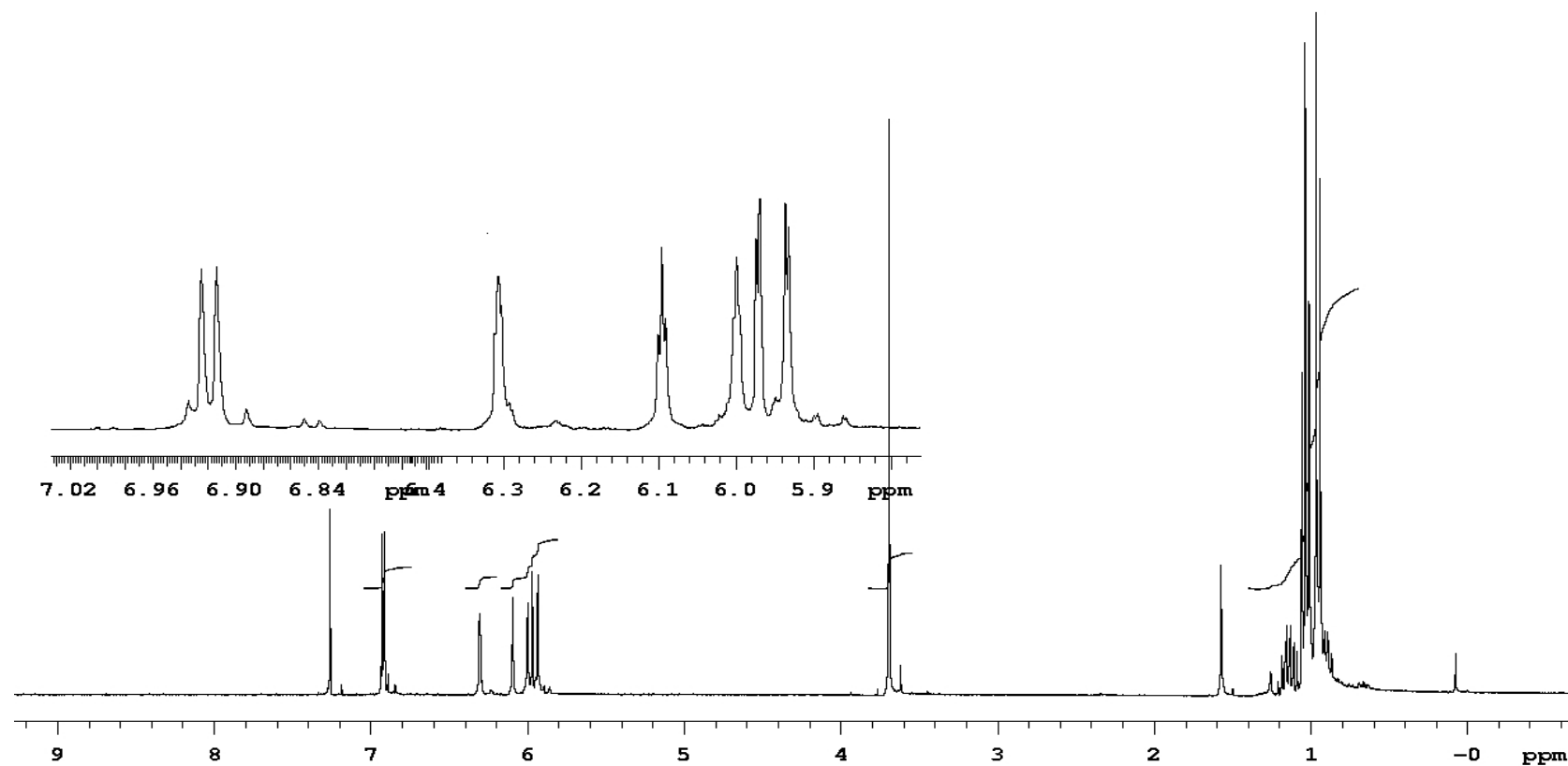


FIGURA 77. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **89**.

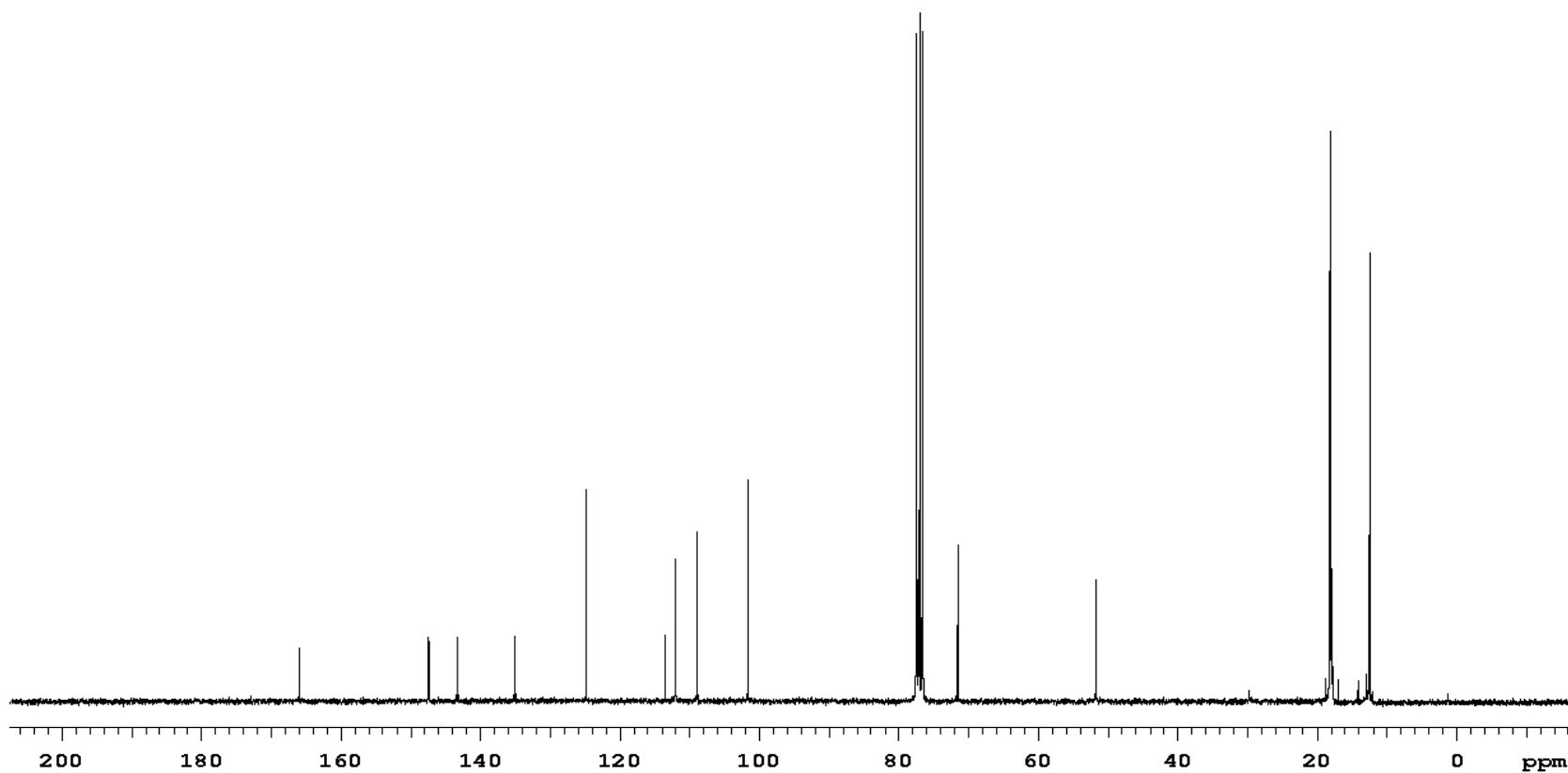


FIGURA 78. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **89**.

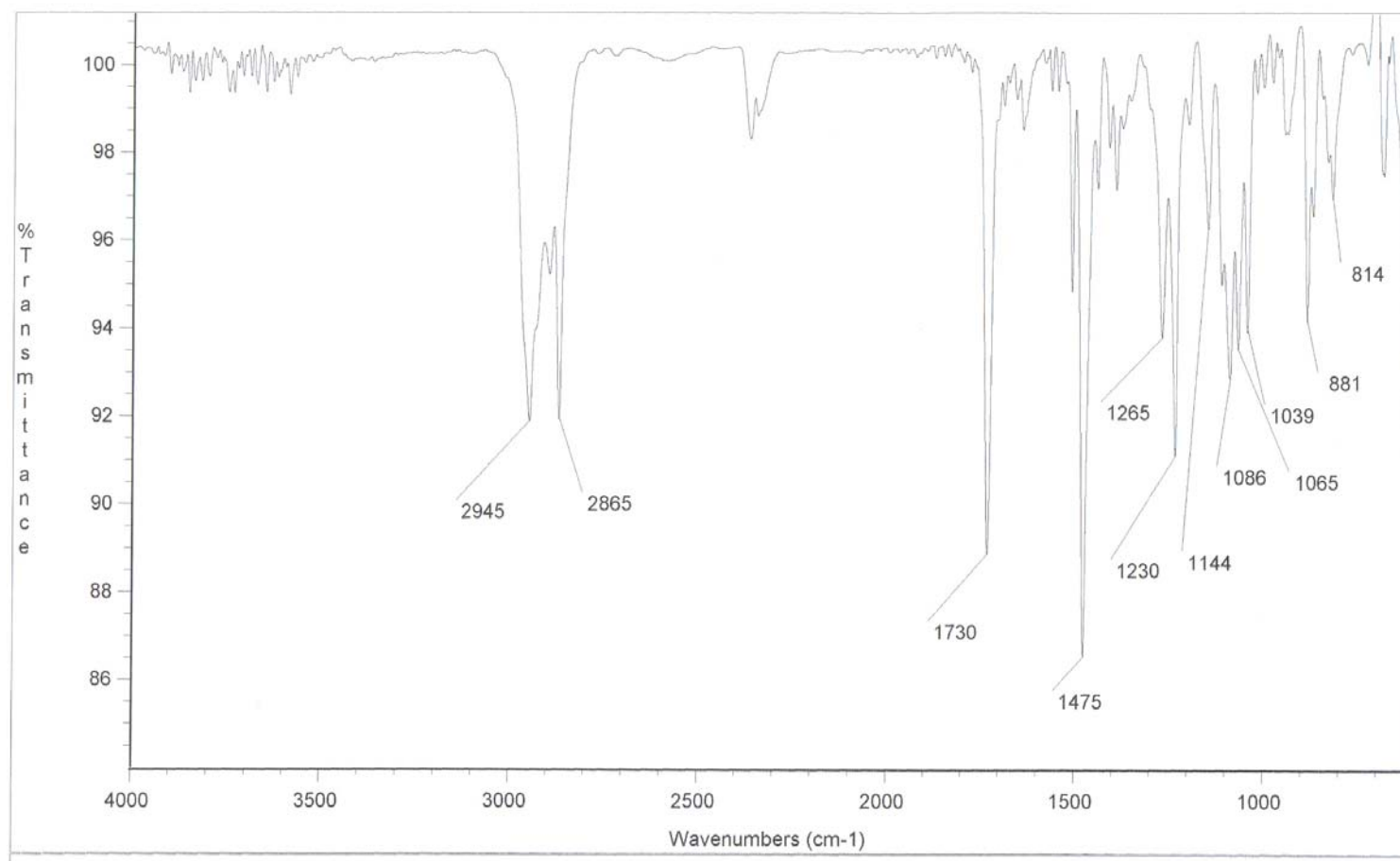


FIGURA 79. Espectro de infravermelho do composto **89**.

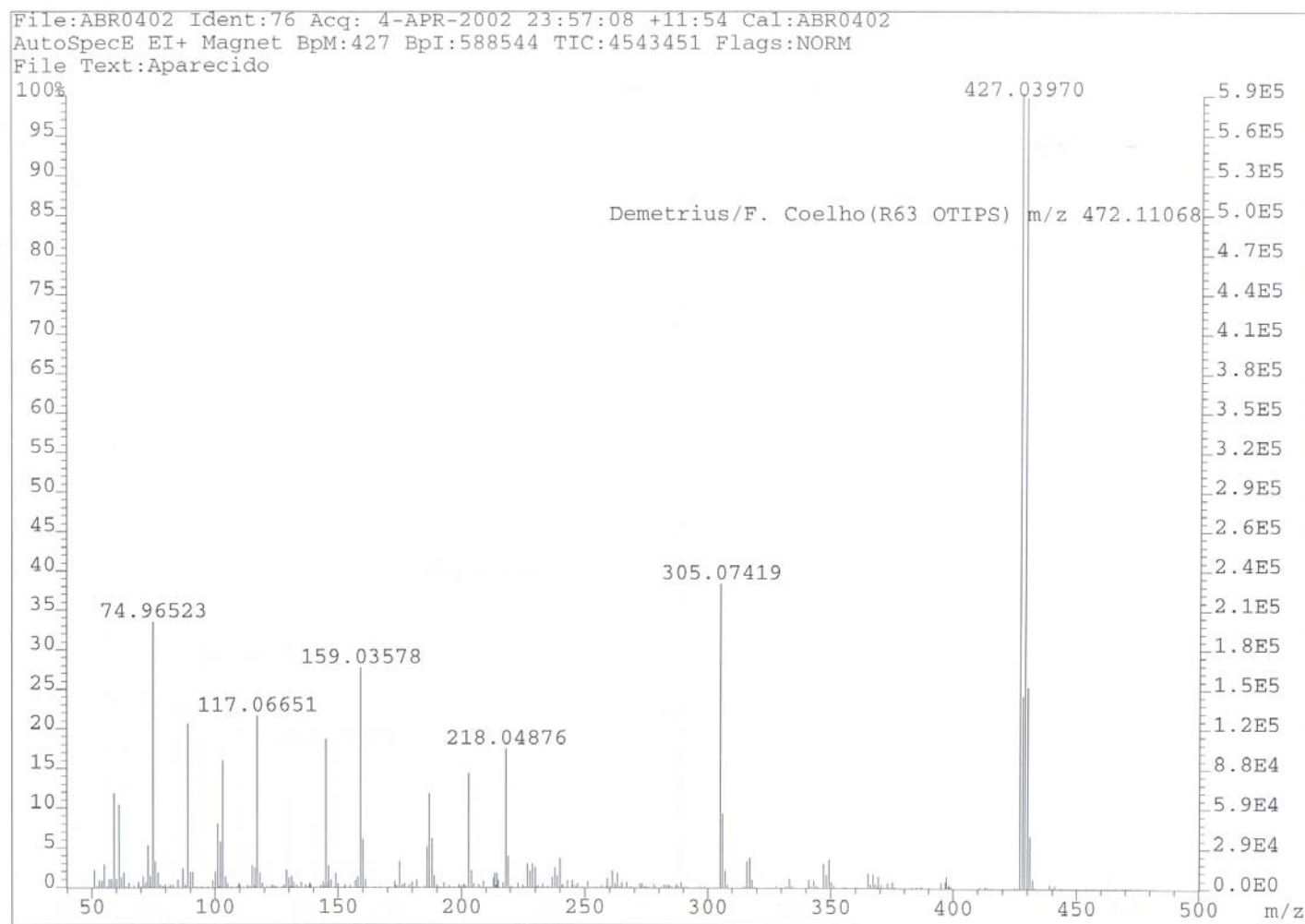
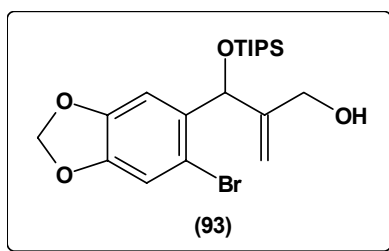


FIGURA 80. Espectro de massas (IC) do composto **89**.

5.3.17. Preparação do 2-[(6-bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-triisopropilsililoxi-metil]-prop-2-en-1-ol (93).

Em um balão de 100 mL contendo 1,21 g (2,57 mmol) do composto **89** dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂ seco, sob agitação magnética, atmosfera de argônio e resfriado a – 78 °C, adicionou-se 4,3 mL (6,42 mmol) de DIBAL-H. Após adição, a reação foi mantida a – 78 °C por 1,5 horas. Em seguida, adicionou-se 15 mL de solução saturada de acetato de sódio. Transferiu-se essa mistura para um erlenmeyer contendo 15 mL de solução saturada de NH₄Cl e 30 mL de acetato de etila. Agitou-se a mistura por 2 horas após verificar a formação de um gel. Filtrou-se em funil de placa sinterizada com sílica gel e celite, lavando-se com acetato etila. O filtrado foi então evaporado no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura hexano/acetato de etila 20%.

Rendimento: 1,05 g (2,37 mmol); 92% (óleo incolor).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,08 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 5,98 (d, *J*= 1,5 Hz, 1 H); 5,94 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H); 5,68 (s, 1H); 5,44 (s, 1H); 5,17 (m, 1H); 4,11 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H); 3,99 (d, *J*= 13,8 Hz, 1 H); 2,02 (sl, 1H); 1,02 (m, 21H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 148,6; 147,6; 147,5; 135,4; 112,1; 112,0; 111,9; 108,1; 101,6; 75,1; 62,7; 17,9; 17,8; 12,0 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3383, 2943, 2866, 1509; 1473,1388, 1234, 1107, 1045, 942, 888, 825 cm⁻¹.

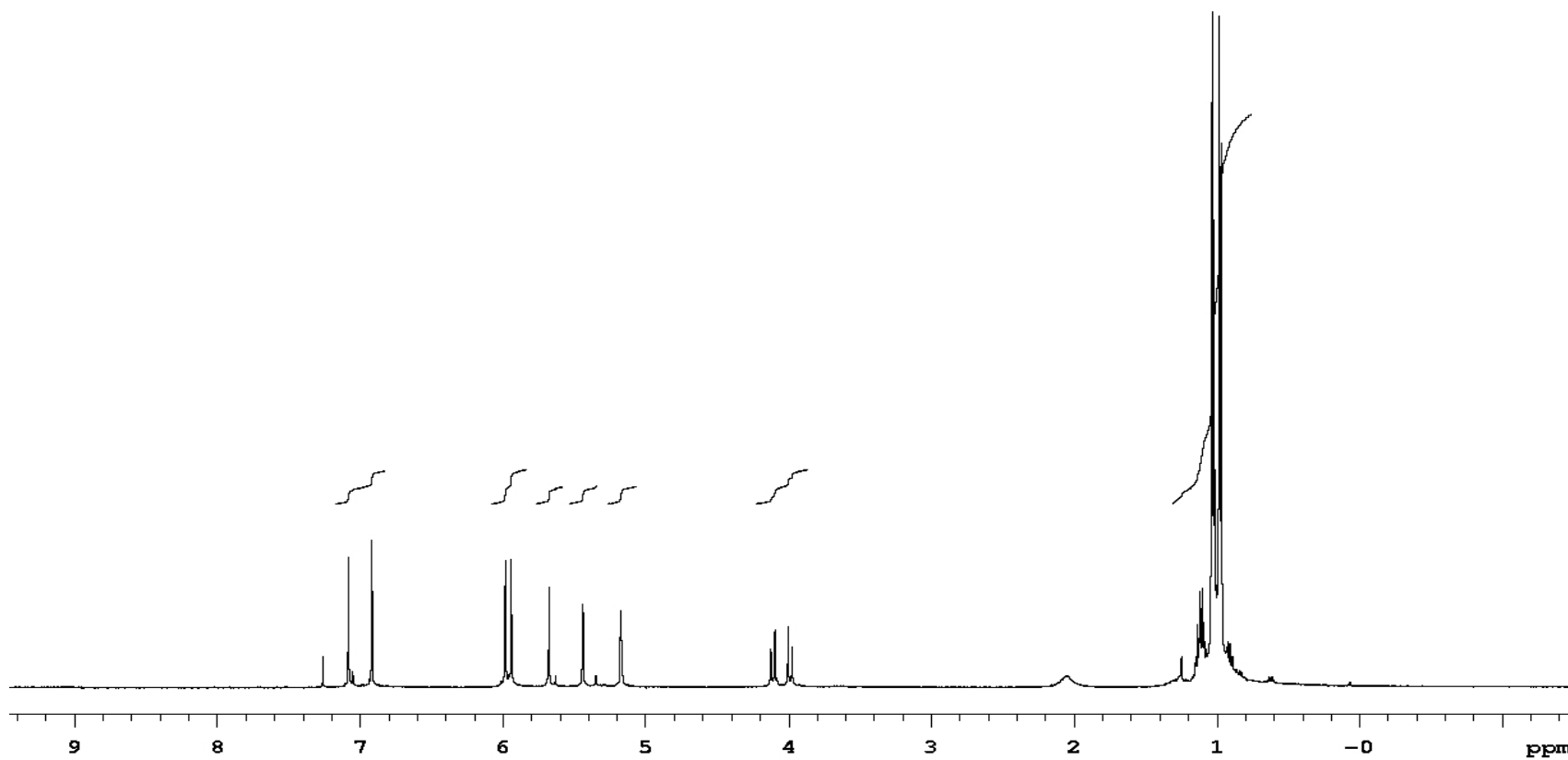


FIGURA 81. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **93**.

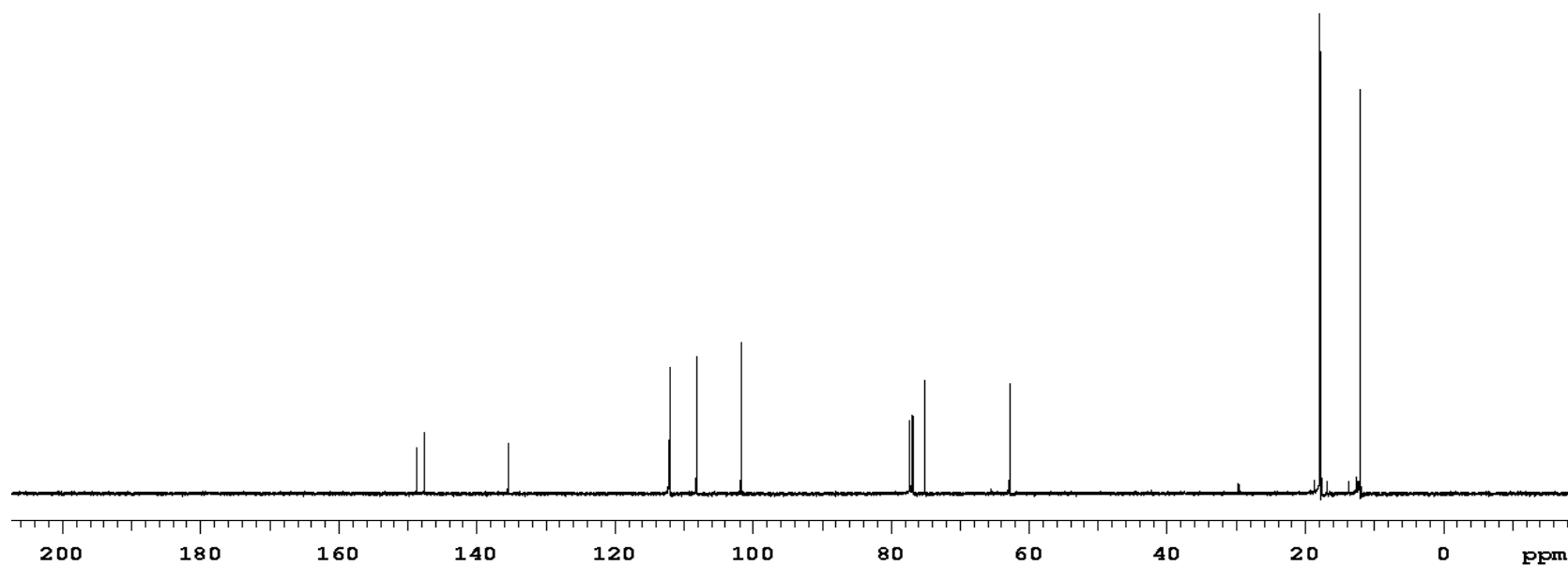


FIGURA 82. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **93**.

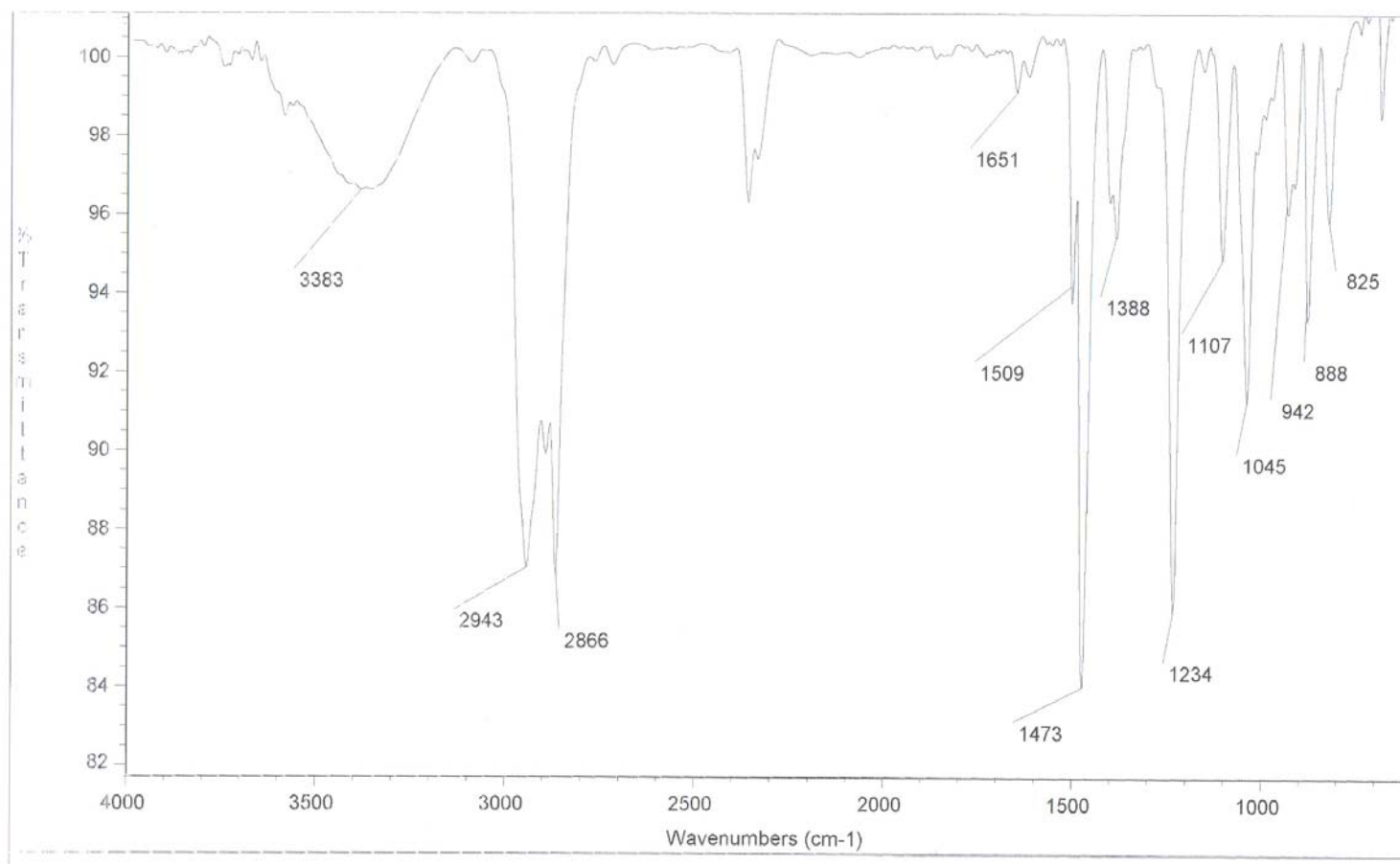
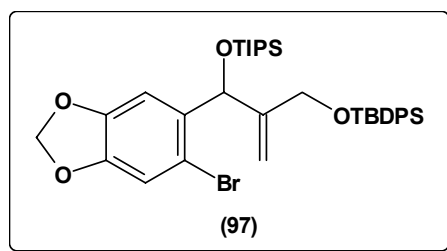


FIGURA 83. Espectro de infravermelho do composto **93**.

6.3.18. Preparação do 5-Bromo-6-[2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-1-triisopropilsilanoxi-alil]-benzo[1,3]dioxol (97).

Em um balão de 100 mL contendo 886 mg (2,0 mmol) do composto **93** dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ seco, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se a 0 °C 6 mg (0,05 mmol) de DMAP e 0,6 mL (4,0 mmol) de Et₃N. Em seguida adicionou-se 0,8 mL (3,0 mmol) de cloreto de *t*-butildifenilsilila. Após a adição, o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida a t. a. por 17 horas. Em seguida, adicionou-se 40 mL de H₂O destilada e extraiu-se o produto com hexano (3 x 40 mL). A fase orgânica foi então lavada com H₂O destilada (2 x 40 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 40 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 1,243 g (1,82 mmol); 91% (óleo incolor viscoso)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (m, 4H); 7,34 (m, 6H); 6,90 (s, 1 H); 6,84 (s, 1H); 5,95 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H); 5,91 (s, *J*= 1,5 Hz, 1H); 5,58 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 5,36 (s, 1 H); 4,10 (s, 2H); 0,98 (m, 21H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 149,5; 147,4; 147,3; 136,1; 135,45; 135,43; 133,6; 133,5; 129,4; 127,5; 112,2; 111,7; 109,4; 108,3; 101,5; 73,7; 62,9; 26,8; 17,9; 17,8; 12,1 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3070, 3051, 2939, 2862, 1504; 1473, 1388, 1234, 1107, 1045, 937, 883, 825, 702 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ - *t*-butil (calc.) = 625,16344 / M⁺ - *t*-butil (exp.) = 625,16093.

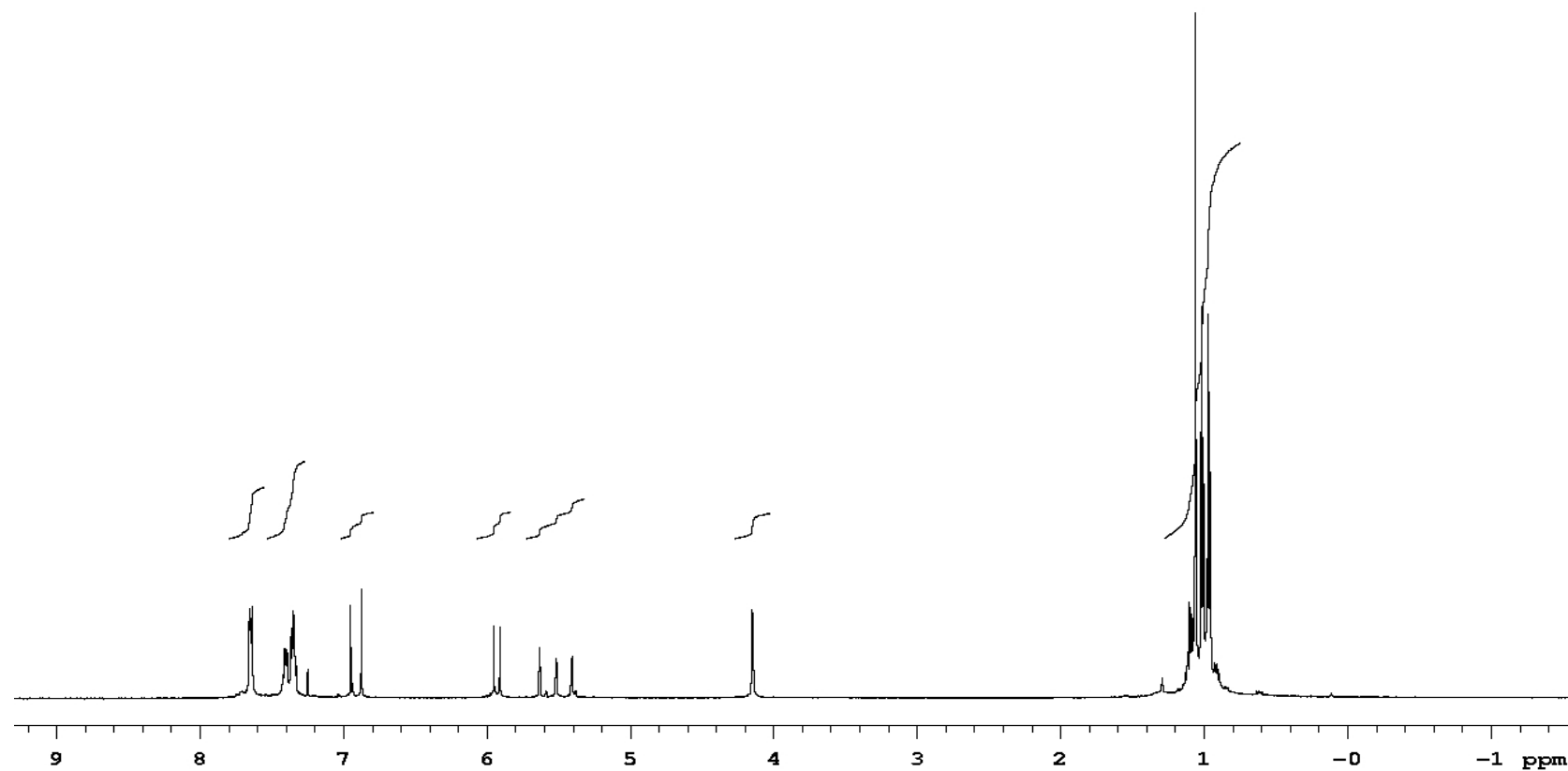


FIGURA 84. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **97**.

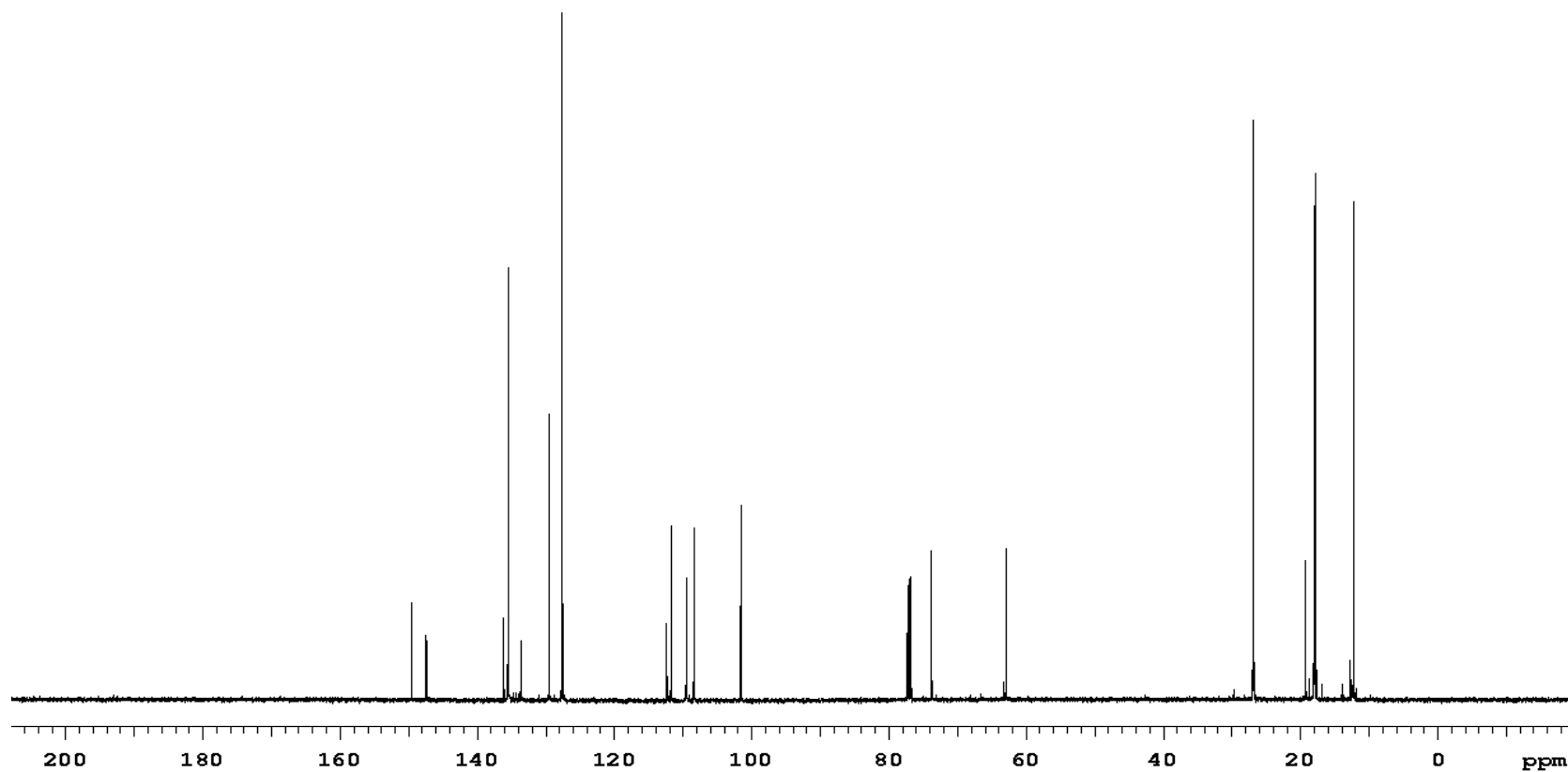


FIGURA 85. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **97**.

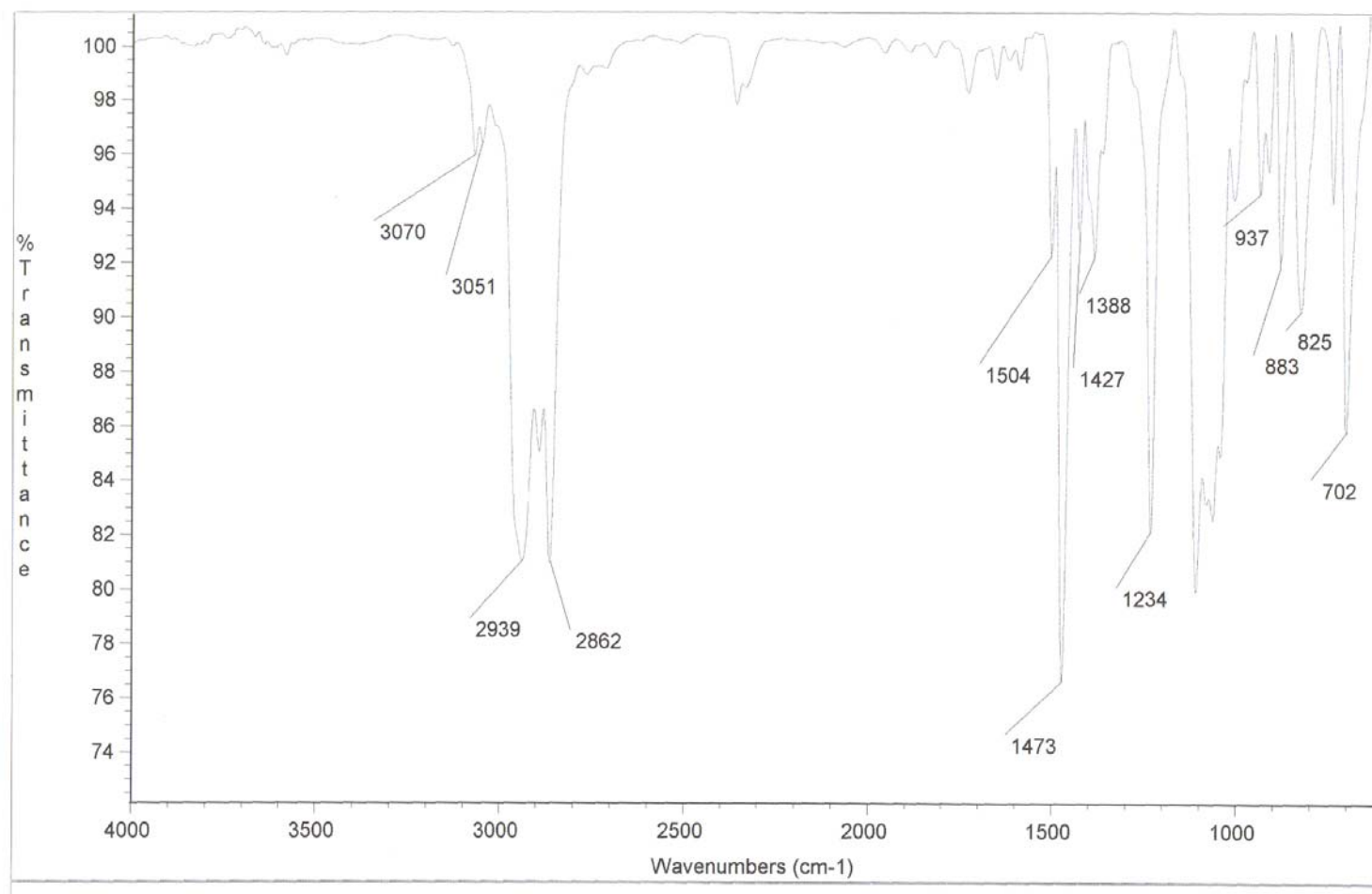
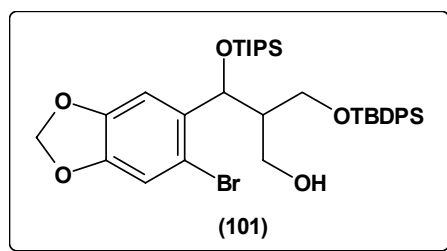


FIGURA 86. Espectro de infravermelho do composto **97**.

5.3.19. Preparação do 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(*terc*-butil-difenil-silniloximetil)-3-triisopropilsililoxi-propan-1-ol (101).**Método com $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$**

Em um balão de 250 mL contendo uma solução de 1,24 g (1,82 mmol) do composto **97** em 15 mL de THF seco, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se a 0 °C 6,4 mL (12,74 mmol) de $BH_3 \cdot S(CH_3)_2$ – 2 mol/L. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t.a. por 16 horas. Em seguida, adicionou-se lentamente, a 0 °C, 35 mL de solução de NaOH 3mol/L e 35 mL de H_2O_2 30%. A mistura reacional foi então agitada a t.a. por 2 horas. Após esse tempo, adicionou-se 20 mL de solução saturada de $NaHCO_3$ e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 40 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (2 x 40 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 40 mL). Secou-se com Na_2SO_4 anidro e concentrou-se. Através de cromatografia em coluna “flash” (230-400 mesh), o produto foi purificado, usando como eluente hexano /acetato de etila 10%.

Rendimento: 1,190 g (1,70 mmol); 94% (óleo incolor viscoso)

Método com 9-BBN

Em um balão de 100 mL contendo uma solução de 304 g (0,45 mmol) do composto **97** em 10 mL de THF seco, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se a 0 °C, 6,3 mL (3,15 mmol) de 9-BBN – 0,5 mol/L. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t.a. por 17 horas. Em seguida adicionou-se lentamente, a 0 °C, 6 mL de solução de NaOH 3mol/L e 6 mL de H_2O_2 30%. A mistura reacional foi então agitada a t.a. por 2 horas. Após esse tempo adicionou-se 10 mL de solução saturada de $NaHCO_3$ e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL).

Secou-se com Na_2SO_4 anidro e concentrou-se. O produto foi purificado através de cromatografia em coluna “flash” (230-400 mesh), usando como eluente hexano /acetato de etila 10%.

Rendimento: 240 g (1,70 mmol); 77% (óleo incolor viscoso).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,64 (m, 4H); 7,36 (m, 6H); 7,02 (s, 1 H); 6,90 (s, 1H); 5,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 5,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 5,31 (d, J = 3,9 Hz, 1H); 3,87 (m, 4H); 1,98 (m, 1H); 1,00 (m, 21H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 147,3; 147,2; 135,8; 135,4; 134,6; 133,1; 133,0; 129,56; 129,54; 127,56; 127,53; 114,9; 112,1; 111,7; 108,3; 101,6; 74,3; 64,4; 61,8; 48,9; 42,0; 26,9; 19,2; 18,0; 12,5 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3425, 3070, 2930, 2866, 1504; 1473, 1426, 1391, 1238, 1111, 1045, 937, 879, 706 cm^{-1} .

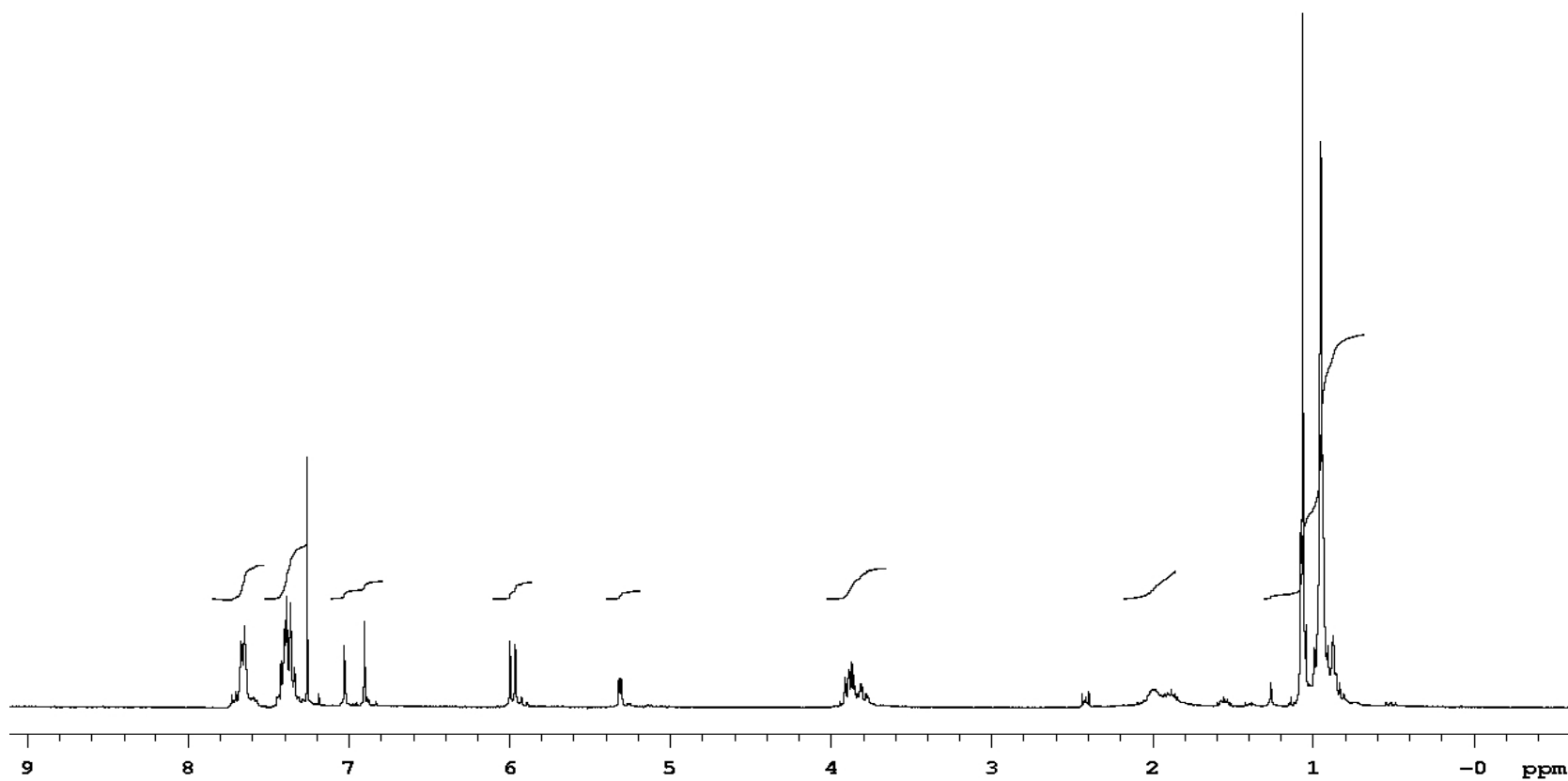


FIGURA 87. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **101**.

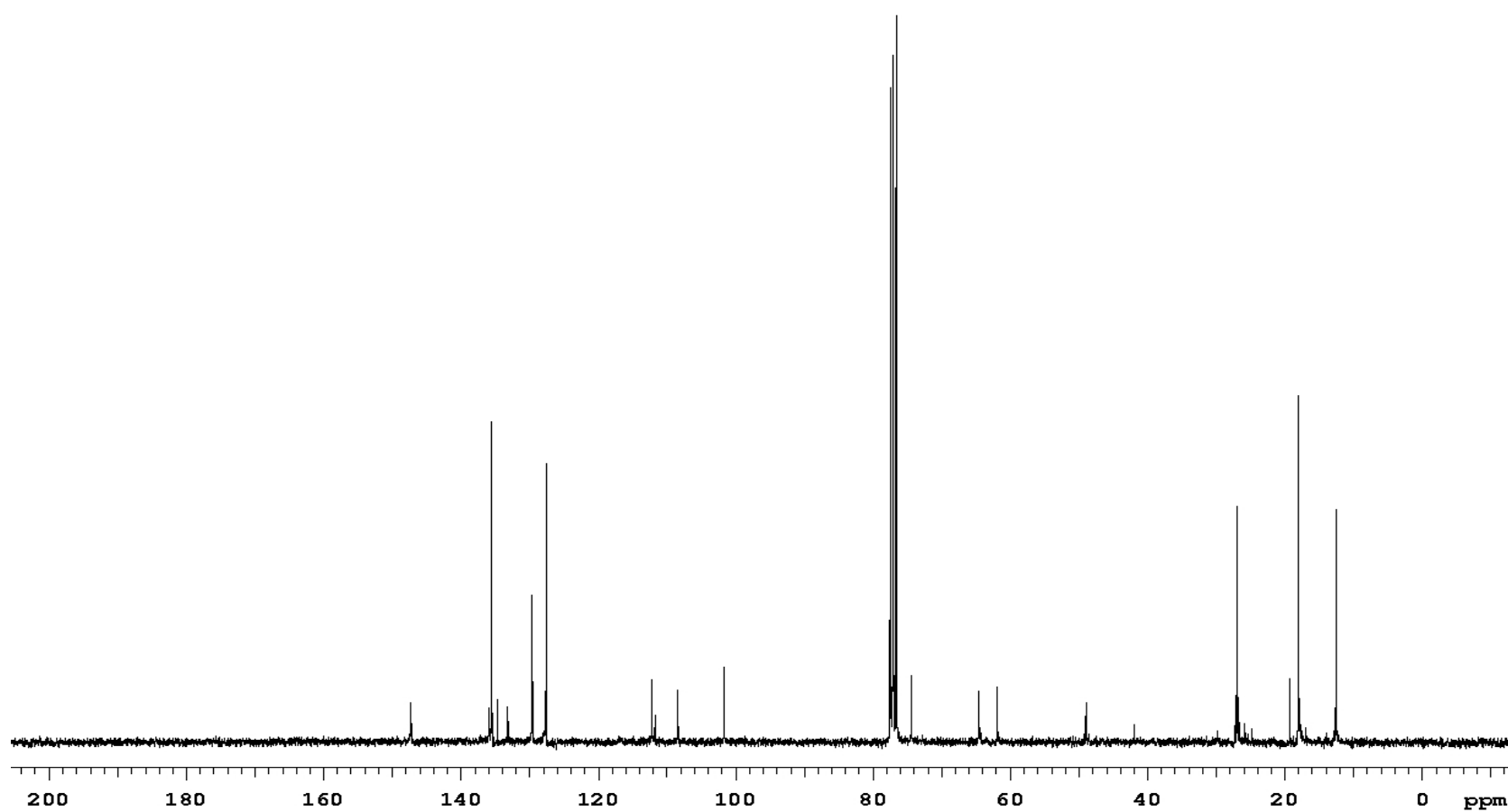


FIGURA 88. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **101**.

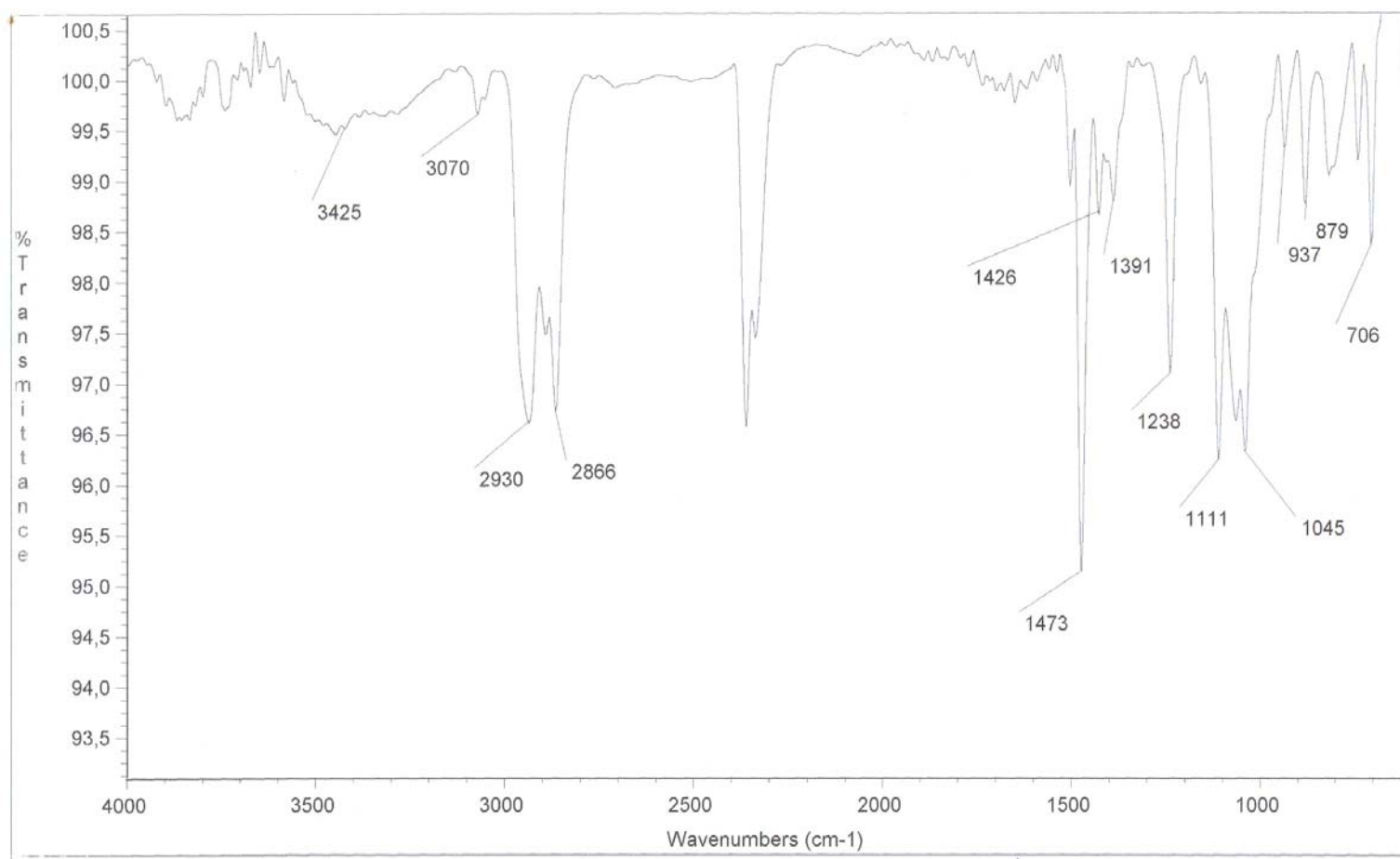
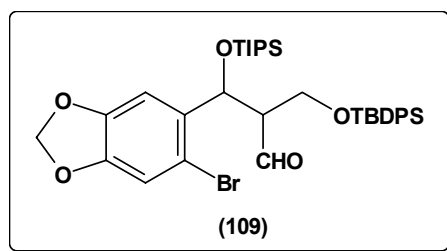


FIGURA 89. Espectro de infravermelho do composto **101**.

5.3.20. Preparação do 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(*terc*-butil-difenil-silniloximetil)-3-triisopropilsililoxi-propionaldeído (109).

Em um balão de 100 mL contendo 1,190 g (1,70 mmol) do composto **101**, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se 300 mg (2,55 mmol) de *N*-óxido de 4-metilmorfolina, 850 mg (500 mg/ mmol de **101**) de peneira molecular 4 Å triturada e 60 mg (0,17 mmol) de TPAP. Adicionou-se então 15 mL de CH₂Cl₂ seco. A mistura reacional foi agitada a t.a. por 2 horas. Filtrou-se a mistura reacional em uma coluna filtrante de sílica (70-230 mesh), usando como eluente CH₂Cl₂.

Rendimento: 1,132 g (1,62 mmol); 95% (óleo incolor viscoso)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,81 (d, 1H); 7,60 (m, 4H); 7,38 (m, 6H); 6,92 (s, 1H); 6,90 (s, 1H); 5,99 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,96 (s, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 4,11 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 2,81 (m, 1H); 0,98 (m, 21H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 202,4; 147,6; 147,3; 135,4; 134,6; 133,0; 129,59; 129,57; 127,6; 127,5; 114,9; 112,1; 111,8; 108,3; 101,7; 72,0; 61,4; 61,0; 42,0; 26,9; 19,2; 18,0; 17,9; 12,6 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3067, 3052, 2954, 2931, 2856, 1724, 1652, 1471, 1384, 1090, 1044 cm⁻¹.

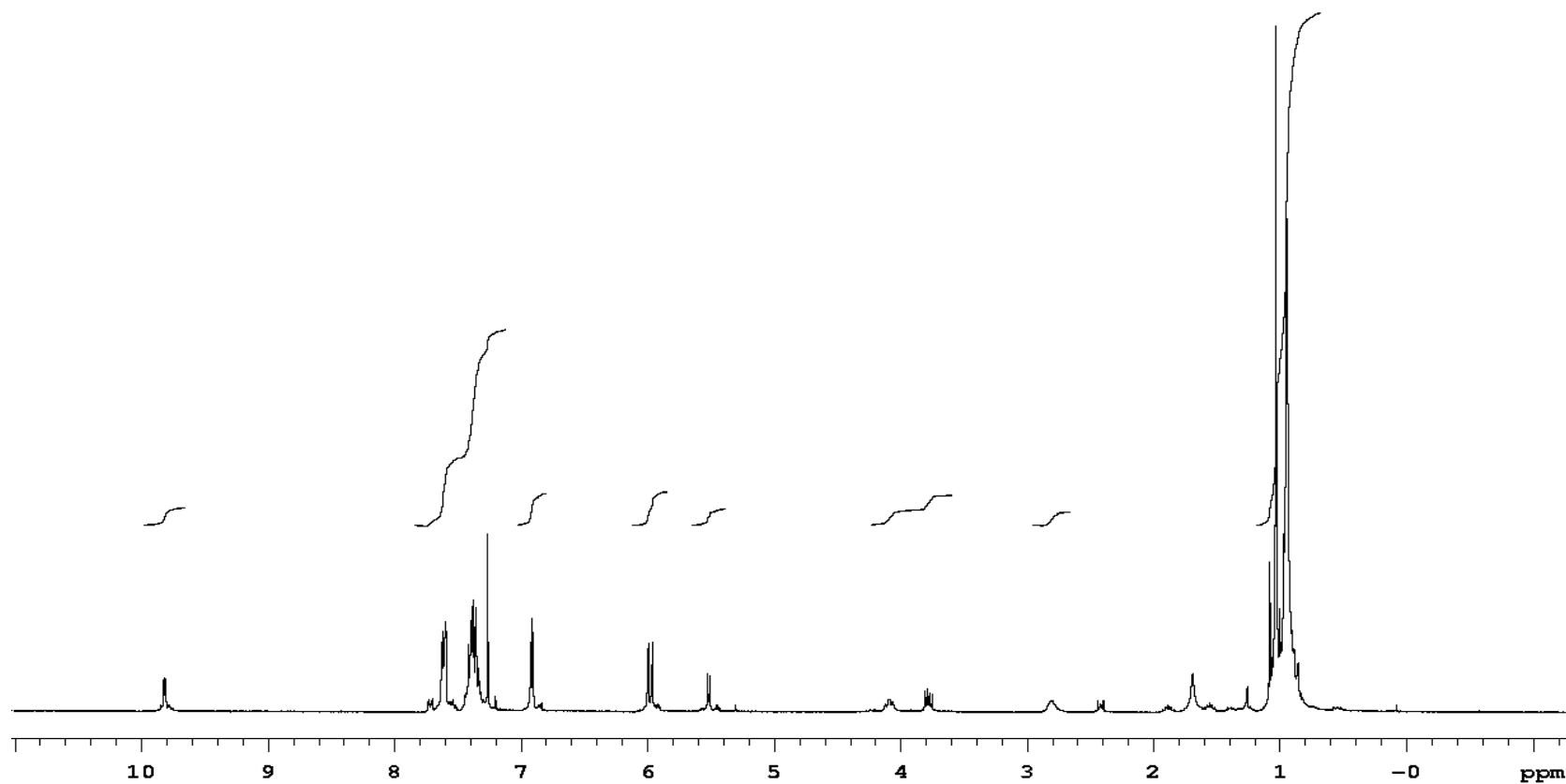


FIGURA 90. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **109**.

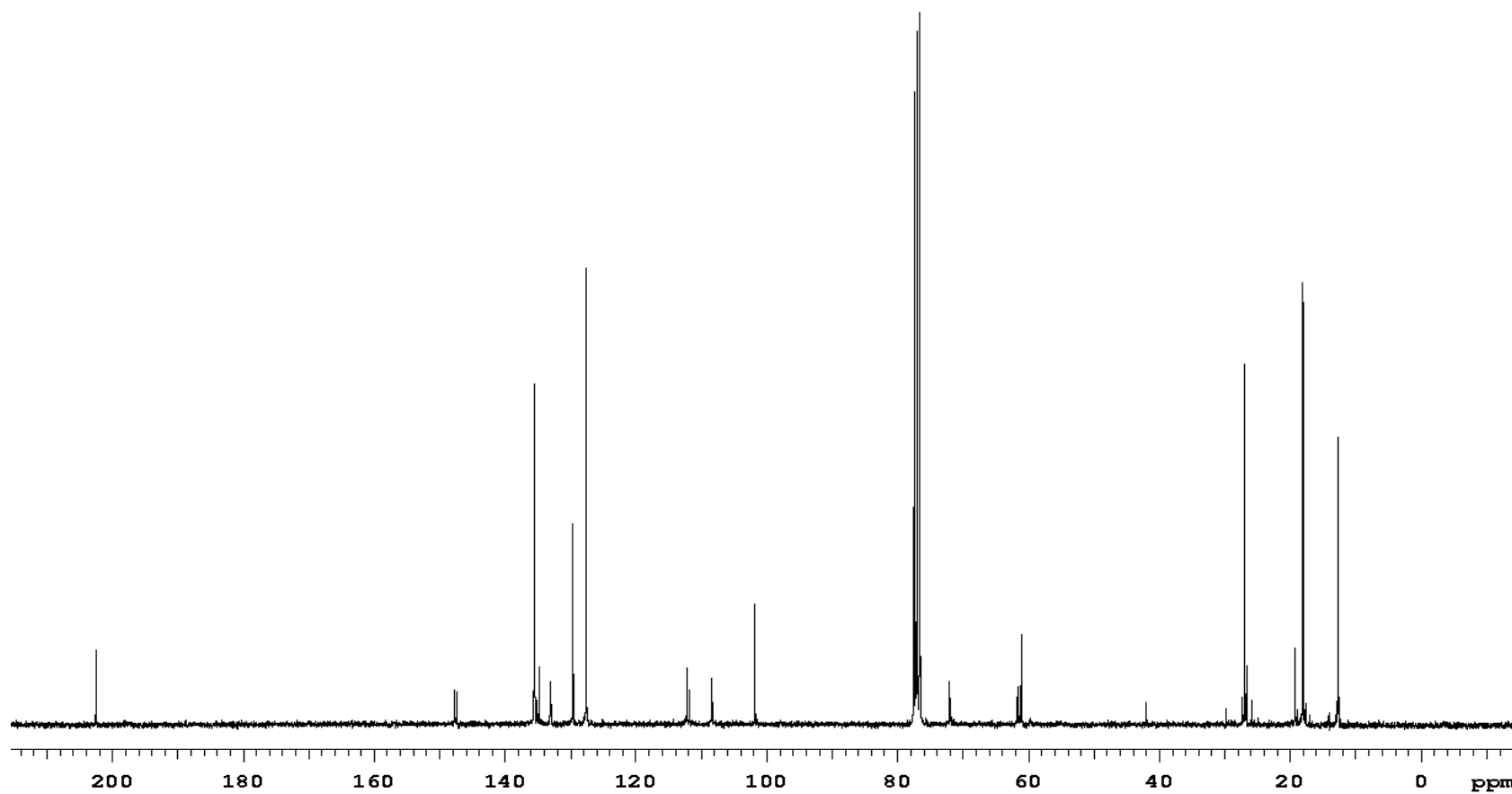
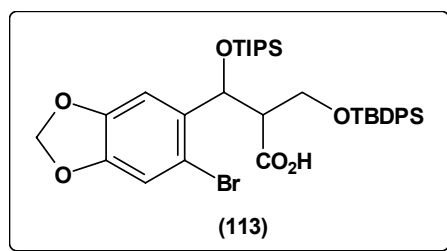


FIGURA 91. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **109**.

5.3.21. Preparação do Ácido 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(*terc*-butil-difenil-silaniloximetil)-3-triisopropilsililoxi-propiónico (113).



Em um balão de 250 mL contendo 1,0 g (1,43 mmol) do aldeído **109** dissolvido em 20 mL de *t*-butanol e 7,3 mL (69,21 mmol) de 2-metil-2-butenol, resfriado a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução de 1,19 g (13,16 mmol) de NaClO₂ e 1,18 g (9,87 mmol) de NaH₂PO₄ dissolvidos em 15 mL de H₂O destilada. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t. a. por 2 horas. Em seguida evaporou-se os componentes voláteis e o resíduo foi dissolvido em 15 mL de H₂O. Acidificou-se a solução com uma solução de HCl 10% até pH ~ 3. Extraíu-se o ácido formado, da fase aquosa, com acetato de etila (3 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O ácido foi purificado através de cromatografia em coluna “flash” (230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 10 e 20%,

Rendimento: 870 mg (1,22 mmol); 85% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (m, 4H); 7,34 (m, 6H); 6,89 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 5,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,94 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 5,42 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H); 4,05 (t, *J* = 9 Hz, 1H); 3,06 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 1,00 (m, 21H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175,8; 147,6; 147,4; 135,4; 134,6; 133,0; 129,4; 127,5; 127,4; 114,9; 112,2; 111,8; 108,1; 101,6; 71,8; 62,3; 57,8; 42,0; 26,8; 19,1; 17,9; 12,5 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3359, 2943, 2866, 1712, 1473, 1238, 1149, 1111, 937, 883 cm⁻¹.

Massa de Alta Resolução: M⁺ (calc.) = 712,22511 / M⁺ (exp.) = 712,22625.

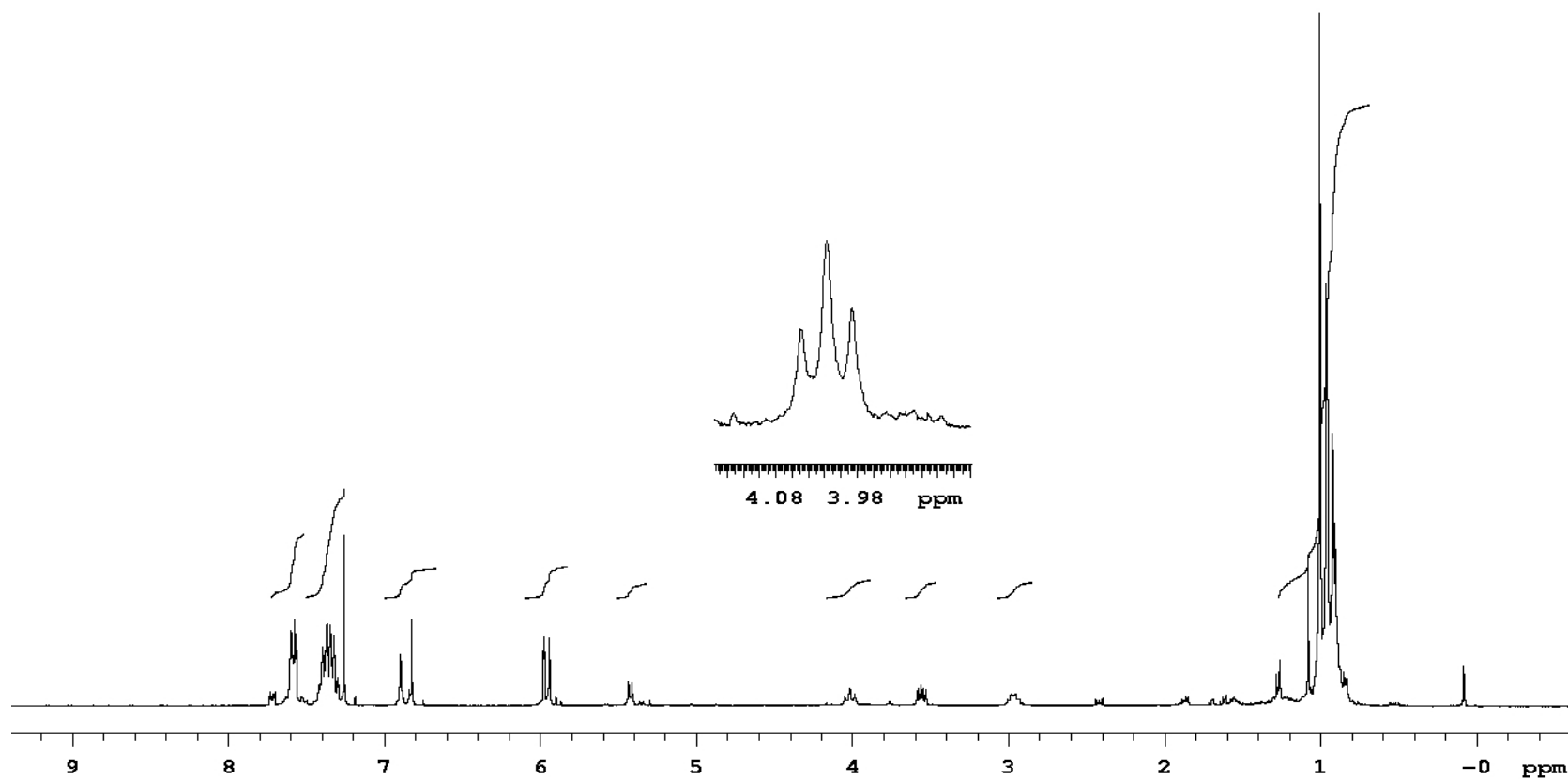


FIGURA 92. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **113**.

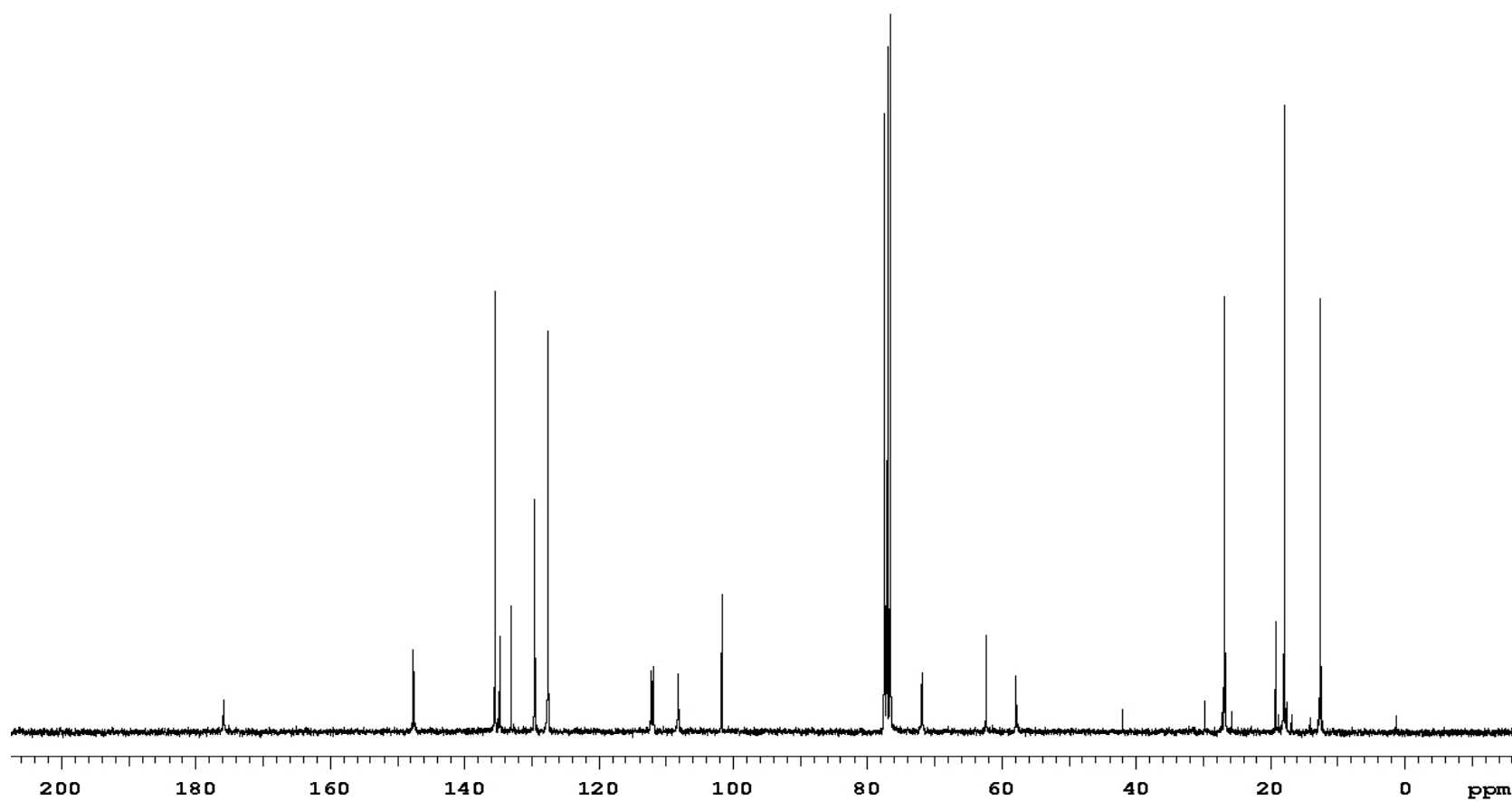


FIGURA 93. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **113**.

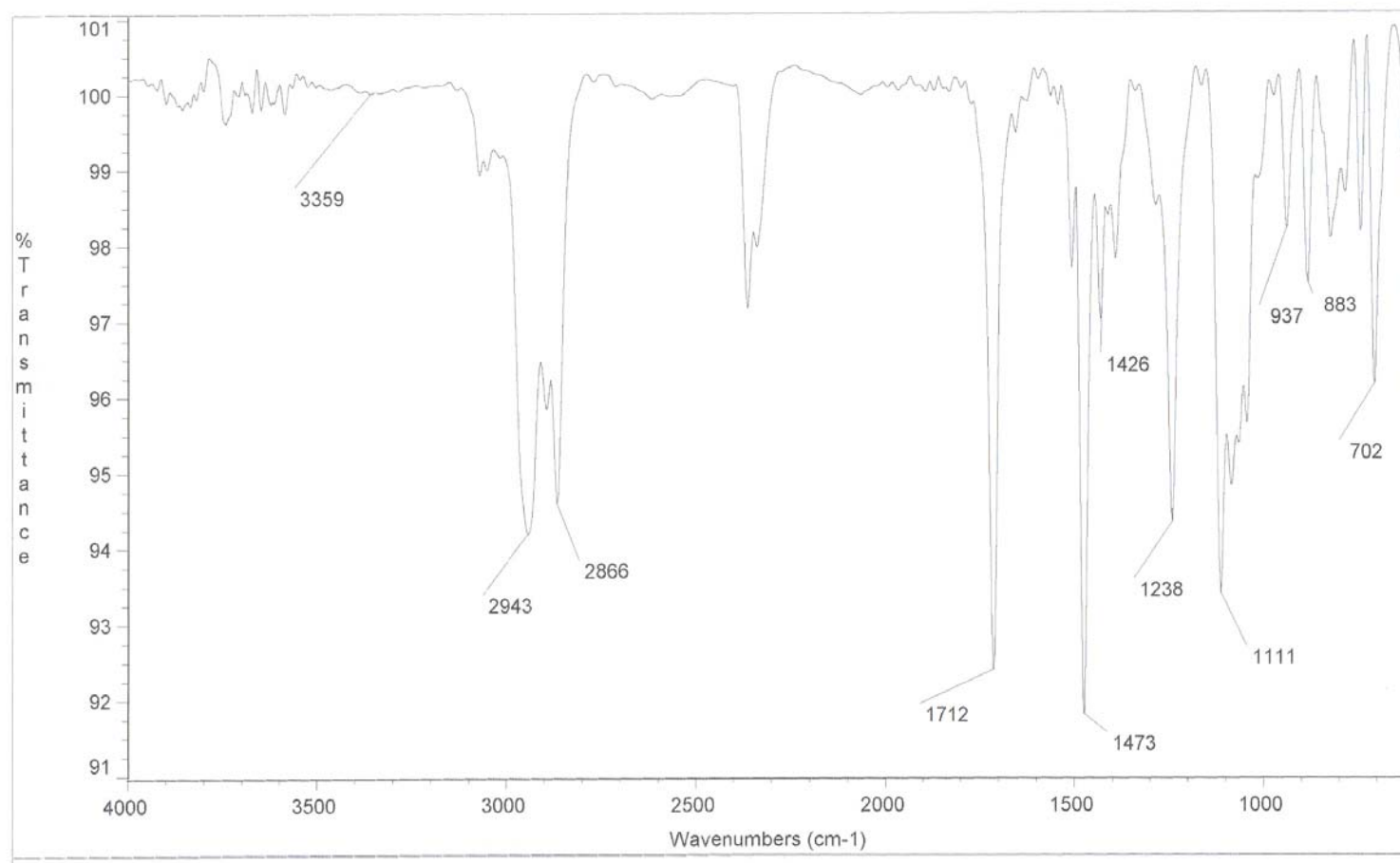
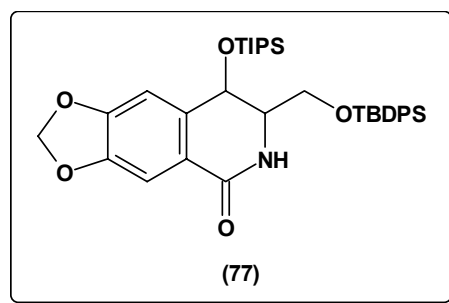


FIGURA 94. Espectro de infravermelho do composto **113**.

5.3.22. Preparação da 7-(*terc*-Butil-difenil-silaniloximetil)-8-triisopropilsililoxi-7,8-diidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isoquinolin-5-ona (77).

Em um balão de 100 mL contendo 500 mg (0,70 mmol) do ácido **113** dissolvido em 10 mL de acetona PA, resfriado a 0 °C e sob agitação magnética, adicionou-se 0,2 mL (1,40 mmol) de Et₃N, seguido de 0,1 mL (1,05 mmol) de clorofornato de etila. Após 45 minutos, verificando a formação do anidrido misto por TLC, adicionou-se 68 mg (1,05 mmol) de NaN₃ dissolvida em 0,2 mL de H₂O (1 g de NaN₃/ 3 mL de H₂O). A formação da acilazida pôde ser verificada após 90 minutos, no espectro de infravermelho pelo aparecimento da banda característica de acilazida em 2136 cm⁻¹. Em seguida, adicionou-se H₂O destilada ao meio reacional e extraiu-se a acilazida com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada no rotaevaporador. O resíduo foi então dissolvido em 15 mL de tolueno e a solução foi refluxada por 2 horas. O desaparecimento da banda em 2136 cm⁻¹ e o aparecimento de uma outra banda em 2261 cm⁻¹ no espectro de IV comprovou a formação do isocianato. O tolueno foi evaporado e o resíduo foi deixado em alto vácuo por 1 hora. Em seguida, sob atmosfera de argônio, dissolveu-se o resíduo em 15 mL de éter etílico seco. Resfriou-se o sistema reacional a -78 °C e adicionou-se 1,4 mL (1,40 mmol) de *t*-butillítio 1,0 mol/L. A reação foi mantida a -78 °C por 1 hora. Adicionou-se H₂O destilada à reação e extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 30 mL). Juntou-se as fases etéreas, que foram lavadas com H₂O destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes, hexano/acetato de etila 20%.

Rendimento: 177 mg (0,28 mmol); 40% -4 etapas- (óleo incolor viscoso)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) (mistura de diastereoisômeros): δ 7,60 (m, 4H); 7,48 (s, 1H); 7,38 (m, 6H); 6,82 (s, 1H); 6,40 (sl, 1H); 6,00 (s, 1H); 4,98 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 3,87-3,75 (m, 3H); 1,02-0,89 (m, 21H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) (mistura de diastereoisômeros): δ 164,8; 151,0; 147,6; 136,2; 135,4; 132,9; 132,7; 129,8; 127,8; 127,7; 121,9; 108,2; 106,0; 101,6; 67,9; 62,8; 58,1; 26,7; 19,1; 18,0; 17,9; 12,6 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3203, 3072, 2943, 2893, 2867, 1674, 1614, 1471, 1386, 1250, 1113, 1039, 939, 883, 823, 741, 702 cm⁻¹.

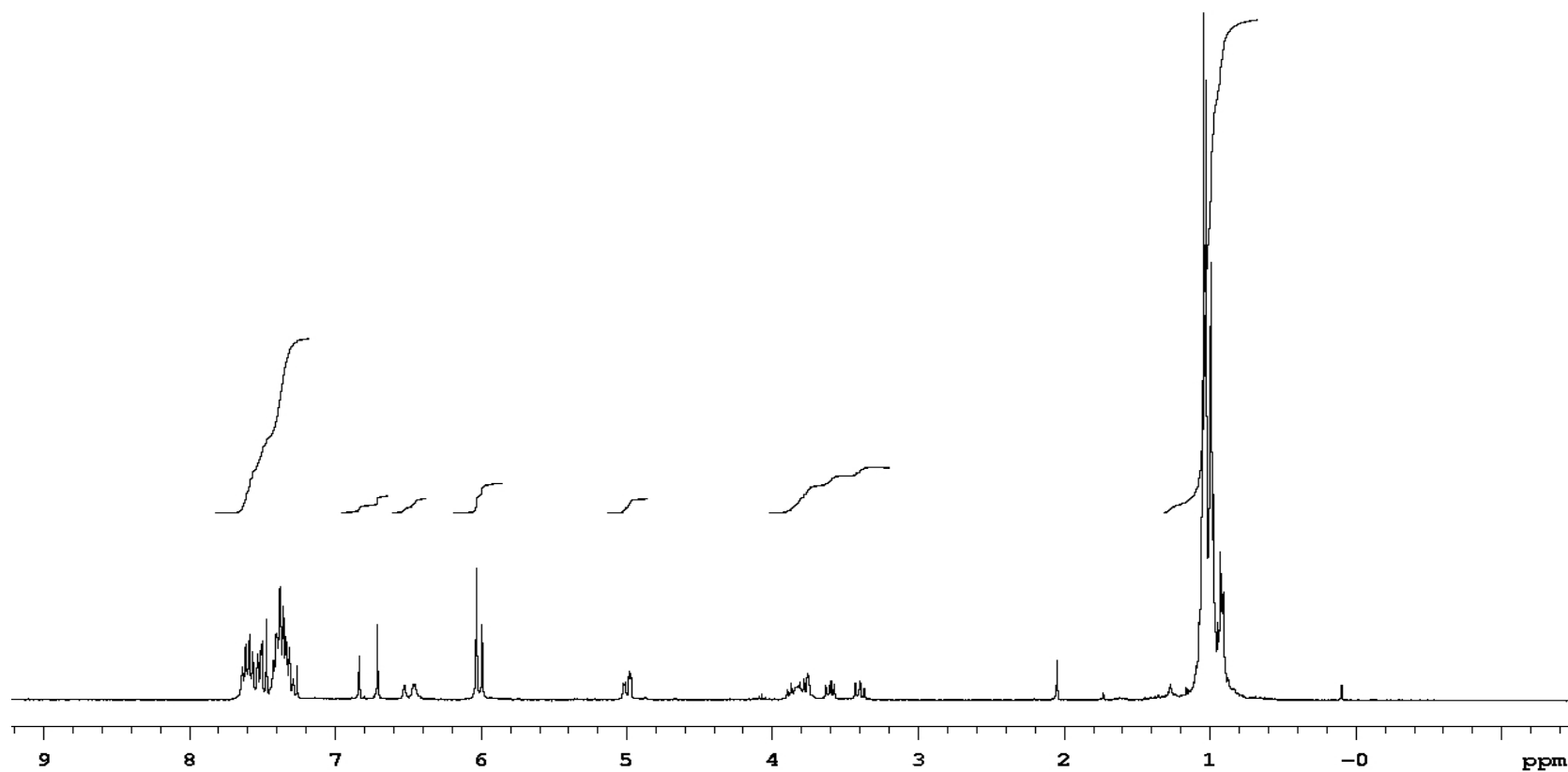


FIGURA 95. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz em CDCl_3 do composto **77**.

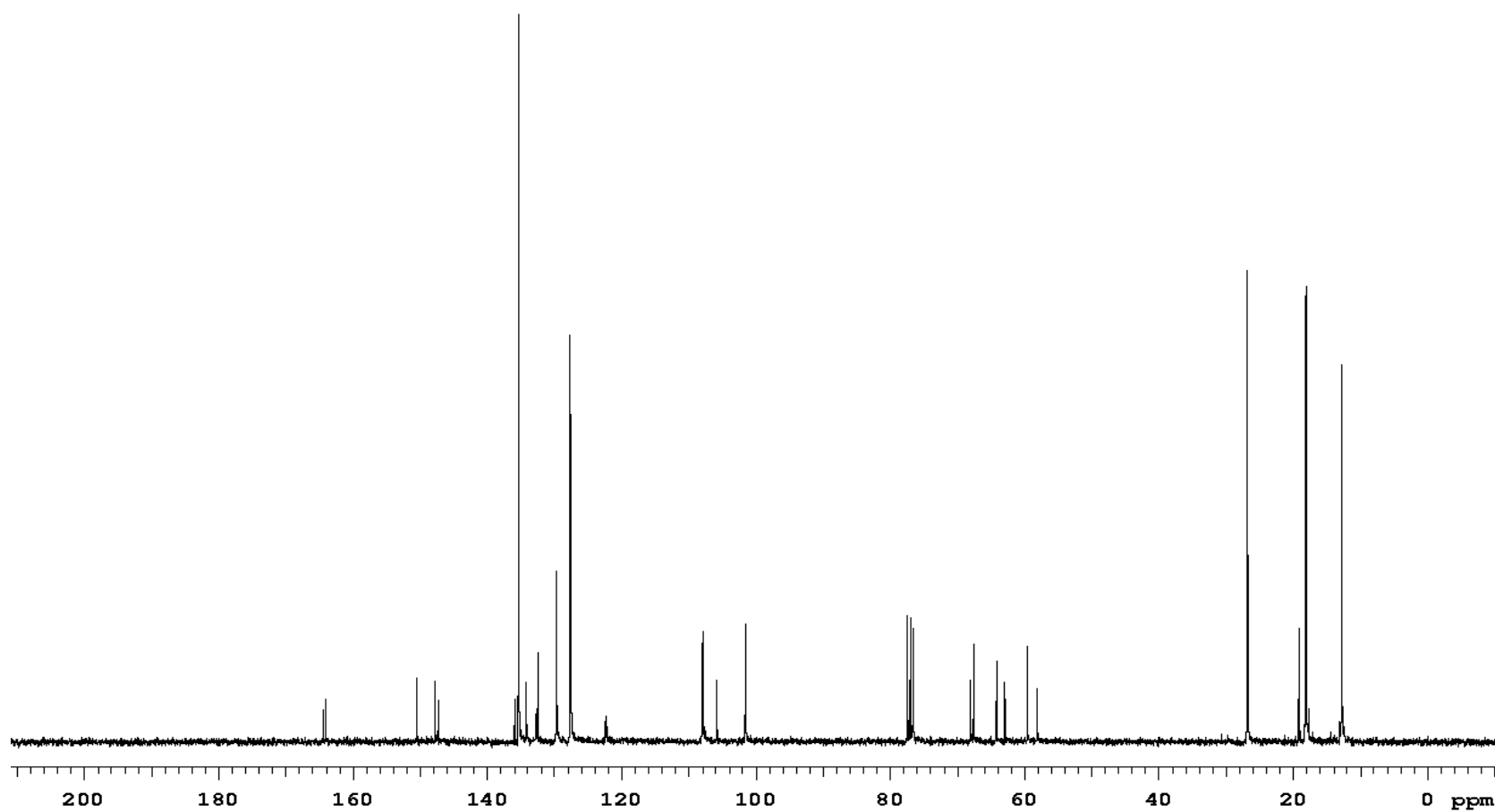


FIGURA 96. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz em CDCl_3 do composto **77**.

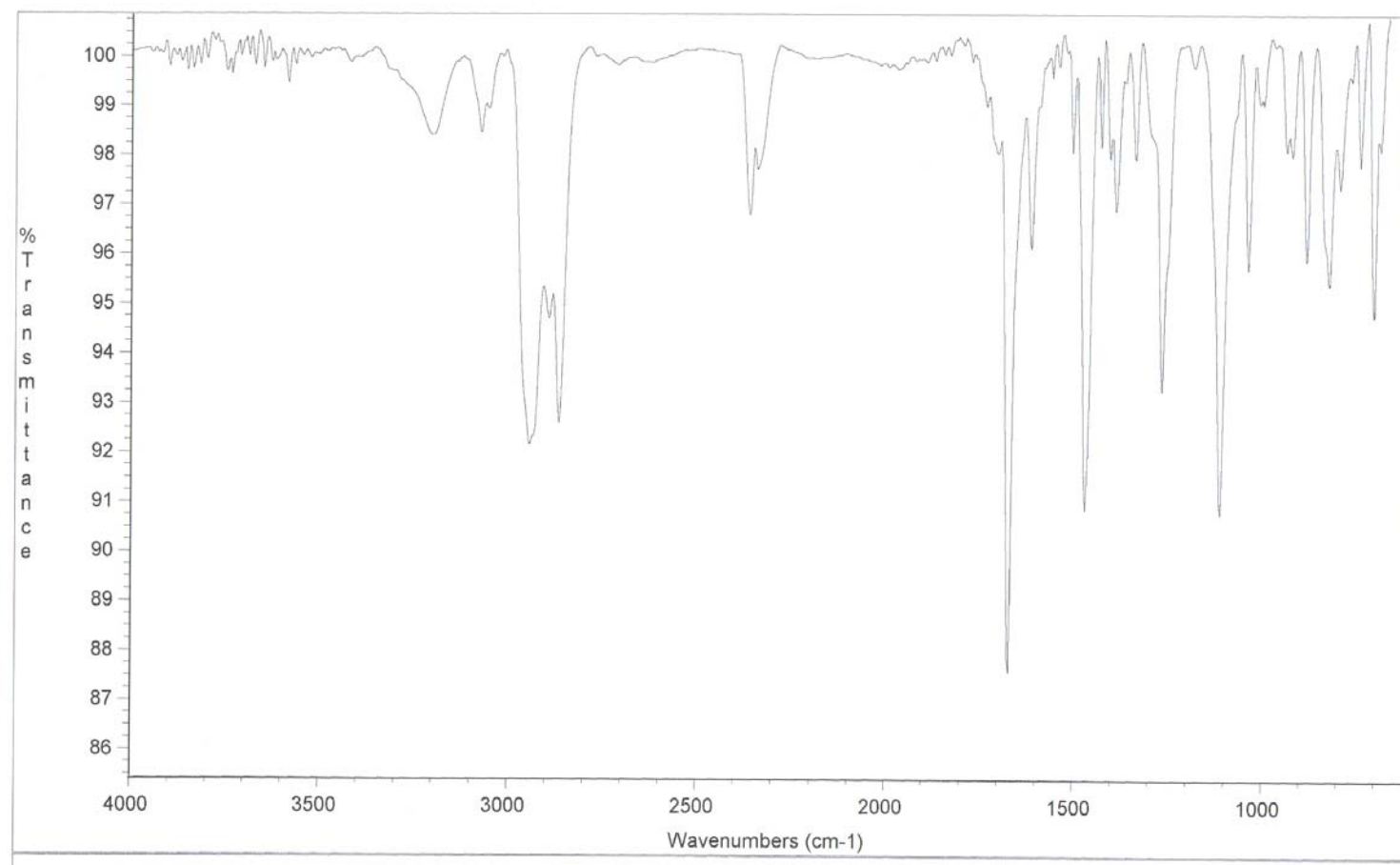
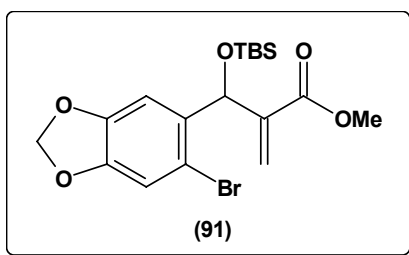


FIGURA 97. Espectro de infravermelho do composto **77**.

5.3.23. Preparação do 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-(terc-butil-dimetil-sililo)-2-metil-metilacrilato (91).

Em um balão de de 250 mL contendo 4, 11 g (13,05 mmol) do aduto de Baylis-Hillman **17** dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂ seco sob atmosfera de argônio e resfriado a 0 °C, adicionou-se 3,7 mL (26,10 mmol) de Et₃N seguido de 3,9 mL (16,96 mmol) de triflato de *t*-butildimetilsilila (TBSOTf). Após essa adição, a reação foi mantida a 0 °C por 1 hora. Em seguida, adicionou-se 20 mL de H₂O destilada à mistura reacional. Separou-se então as fases, e a fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador.

Purificou-se o produto por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 5,46 g (12,73 mmol); 98% (óleo viscoso incolor).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,94 (s, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,26 (t, *J*= 1 Hz, 1H); 5,97 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H); 5,94 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H); 5,90 (d, 1H, *J*= 1 Hz), 5,83 (t, *J*= 1,5 Hz, 1H); 3,70 (s, 3H); 0,87 (s, 9H); 0,11 (s, 3H); - 0,06 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,1; 147,5; 147,2; 143,0; 134,6; 124,9; 113,3; 112,1; 108,8; 101,6; 71,4; 51,7; 25,8; 18,1; - 4,5; - 4,8 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 2953, 2929, 2894, 2856, 1727, 1630, 1474, 1257, 1230, 1076, 1039, 837 cm⁻¹.

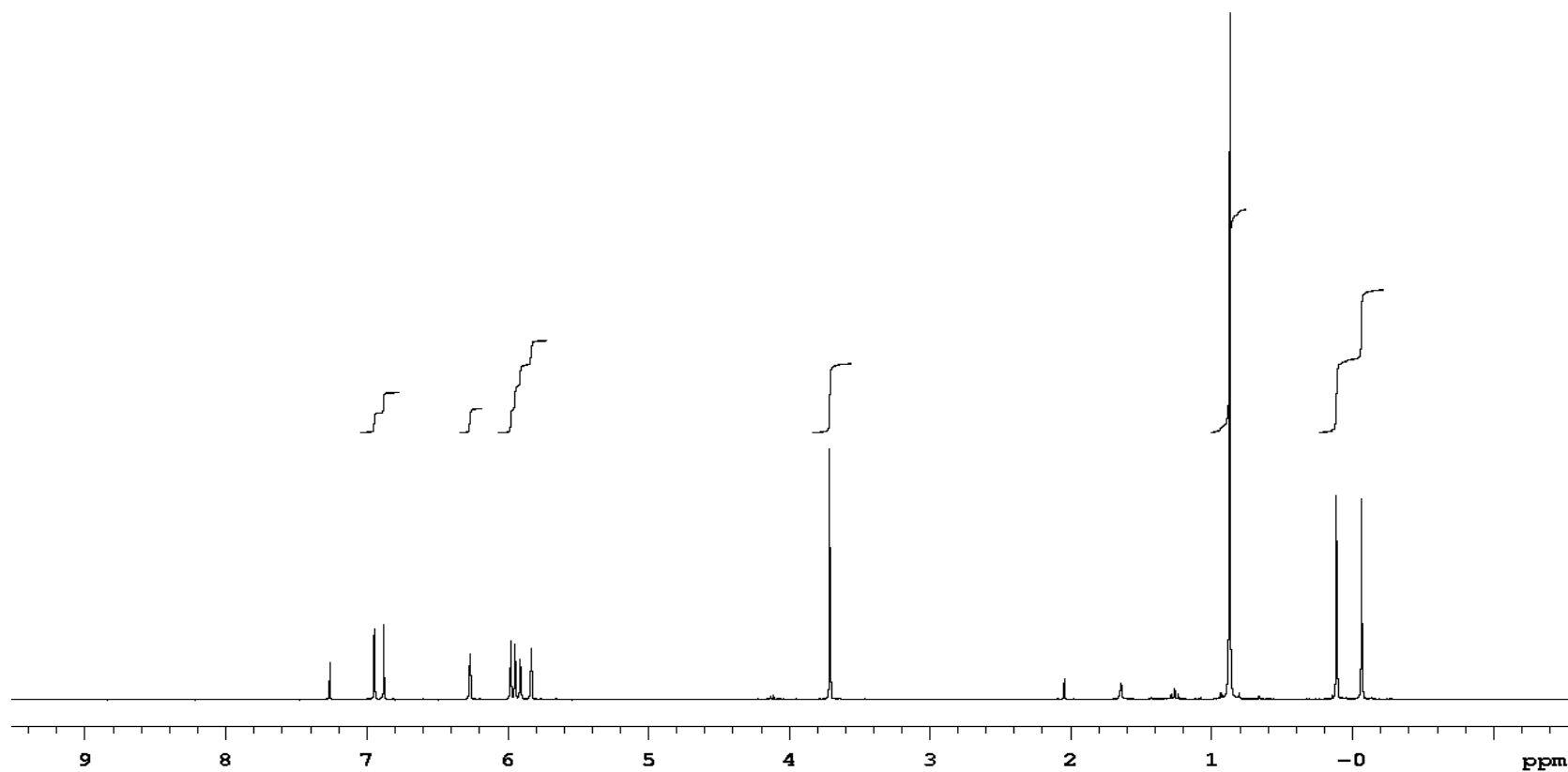


FIGURA 98. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **91**.

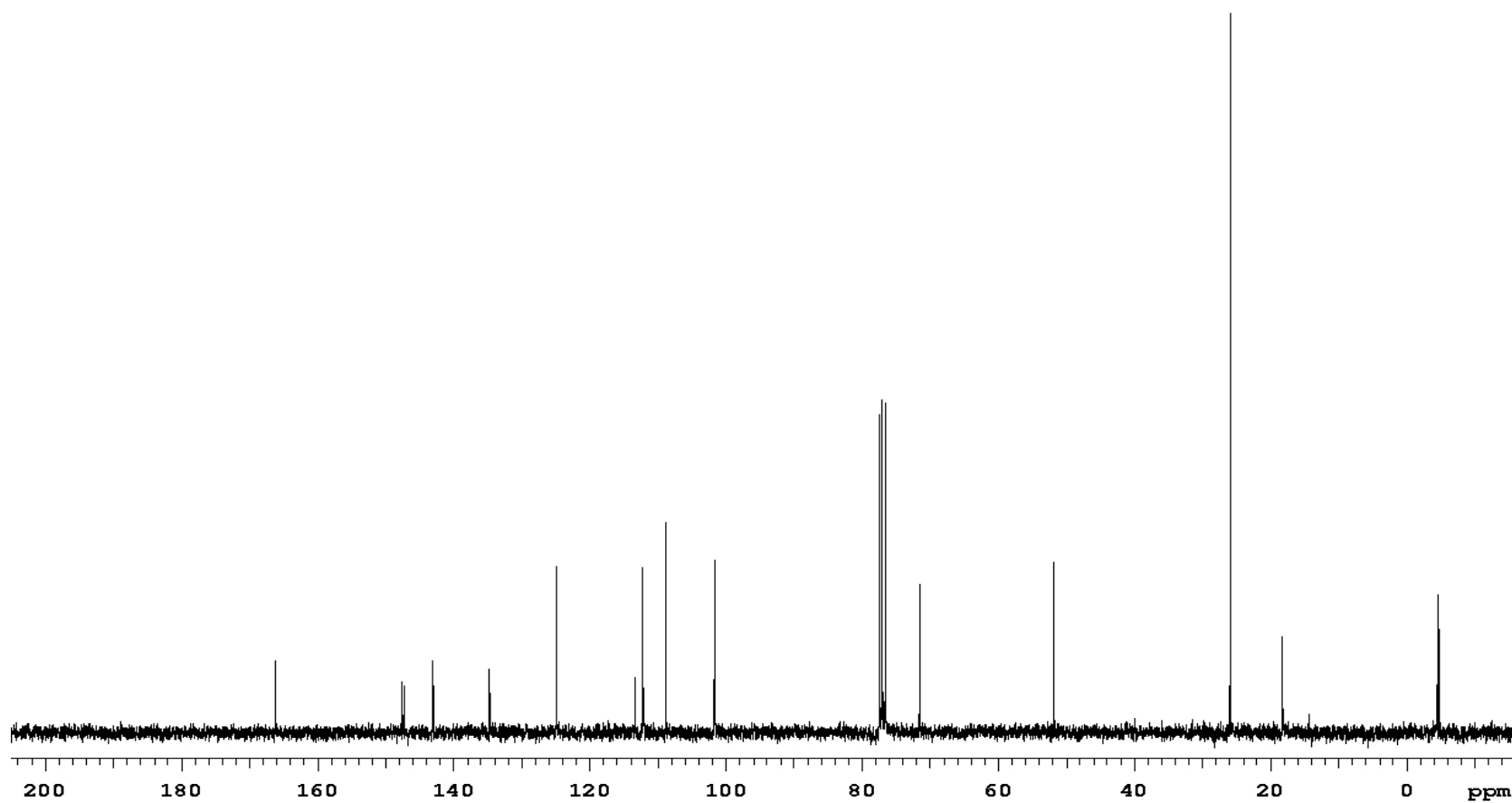


FIGURA 99. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **91**.

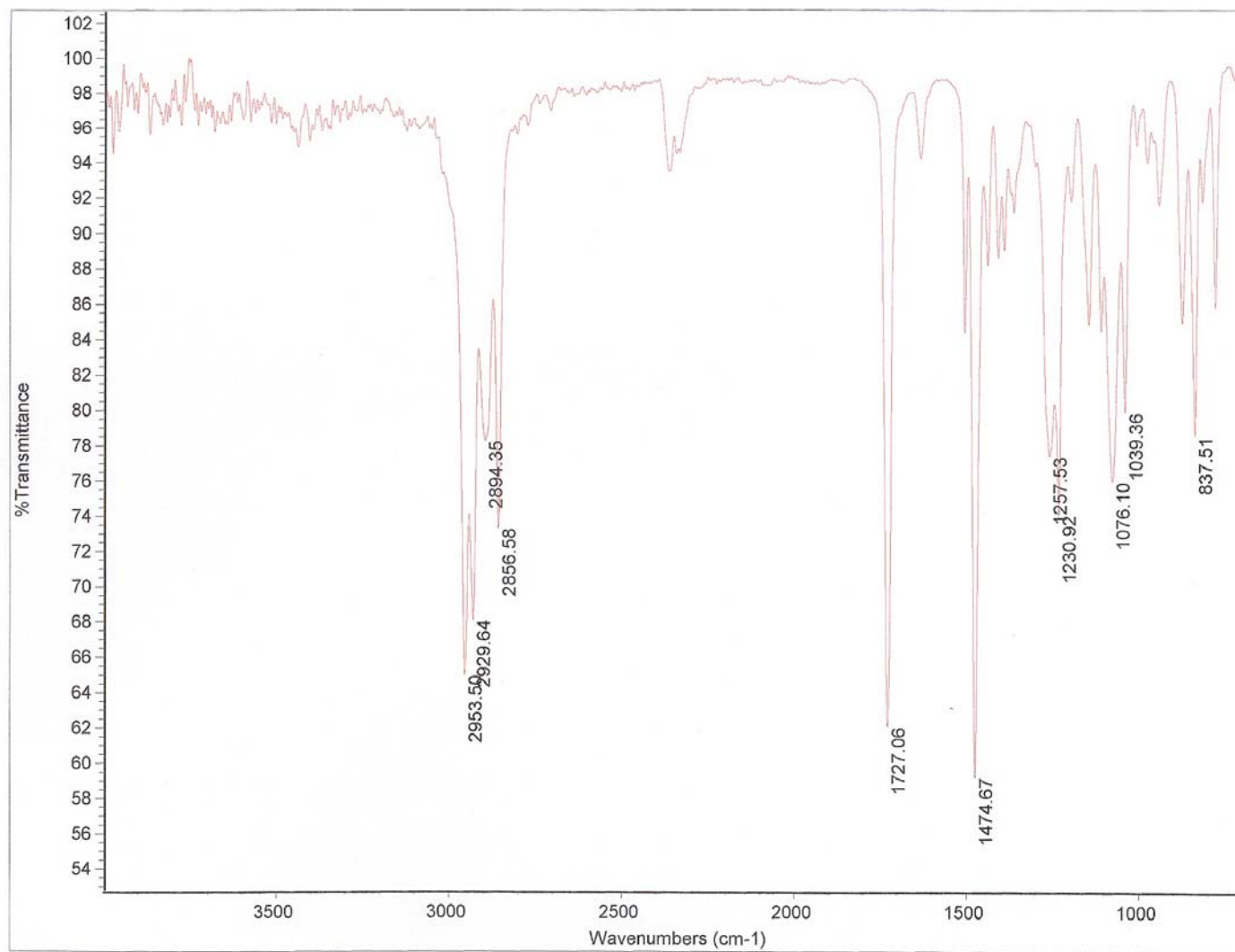
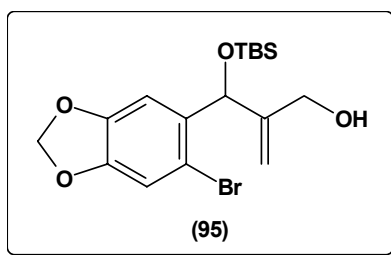


FIGURA 100. Espectro de infravermelho do composto **91**.

5.3.24. Preparação do 2-[(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-(terc-butil-dimetilsililoxi)-metil]-prop-2-en-1-ol (95).

Em um balão de 250 mL contendo 2,20 g (5,12 mmol) do composto **91** dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂ seco, resfriado a -78 °C, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se 8,5 mL (12,80 mmol) de DIBAL-H. A reação foi mantida a -78 °C por 2 horas. Em seguida, adicionou-se 29 mL de solução saturada de acetato de sódio e transferiu-se a mistura para um béquer contendo 30 mL de solução saturada de NH₄Cl e 30 mL de acetato de etila. A mistura foi então agitada por 2 horas até a formação de um gel. Filtrou-se a mistura em um funil de placa sinterizada contendo sílica gel e celite lavando-se com acetato de etila até a retirada total do produto. Secou-se o filtrado com Na₂SO₄ anidro e concentrou-se.

O produto foi purificado através de cromatografia em coluna (sílica 70-230 mesh), utilizando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 20%.

Rendimento: 2,00 g (4,99 mmol); 97% (óleo incolor viscoso)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,00 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 5,99 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 5,96 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 5,59 (s, 1H); 5,18 (s, 1H); 5,16 (s, 1H); 4,10 (d, *J*= 4 Hz, 1H); 4,03 (d, *J*= 4 Hz, 1H); 1,84 (sl, 1H); 0,89 (s, 9H), 0,10 (s, 3H); -0,05 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 148,8; 147,57; 147,51; 135,0; 112,4; 112,3; 111,9; 108,3; 101,6; 74,9; 63,4; 25,8; 18,2; -4,7; -4,9 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3383, 2974, 2896, 1499, 1470, 1233, 1102, 1033, 927 cm⁻¹.

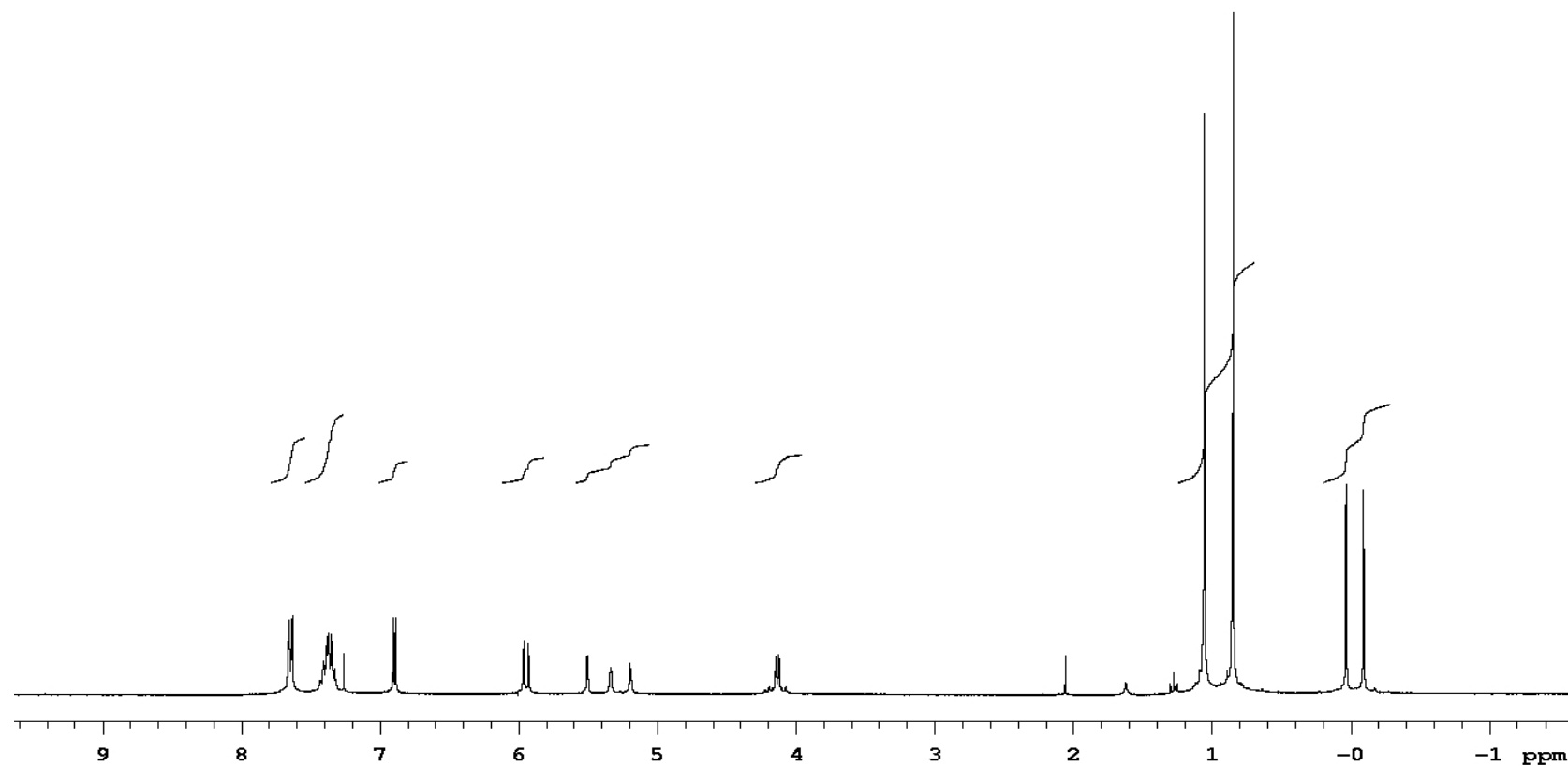


FIGURA 101. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **95**.

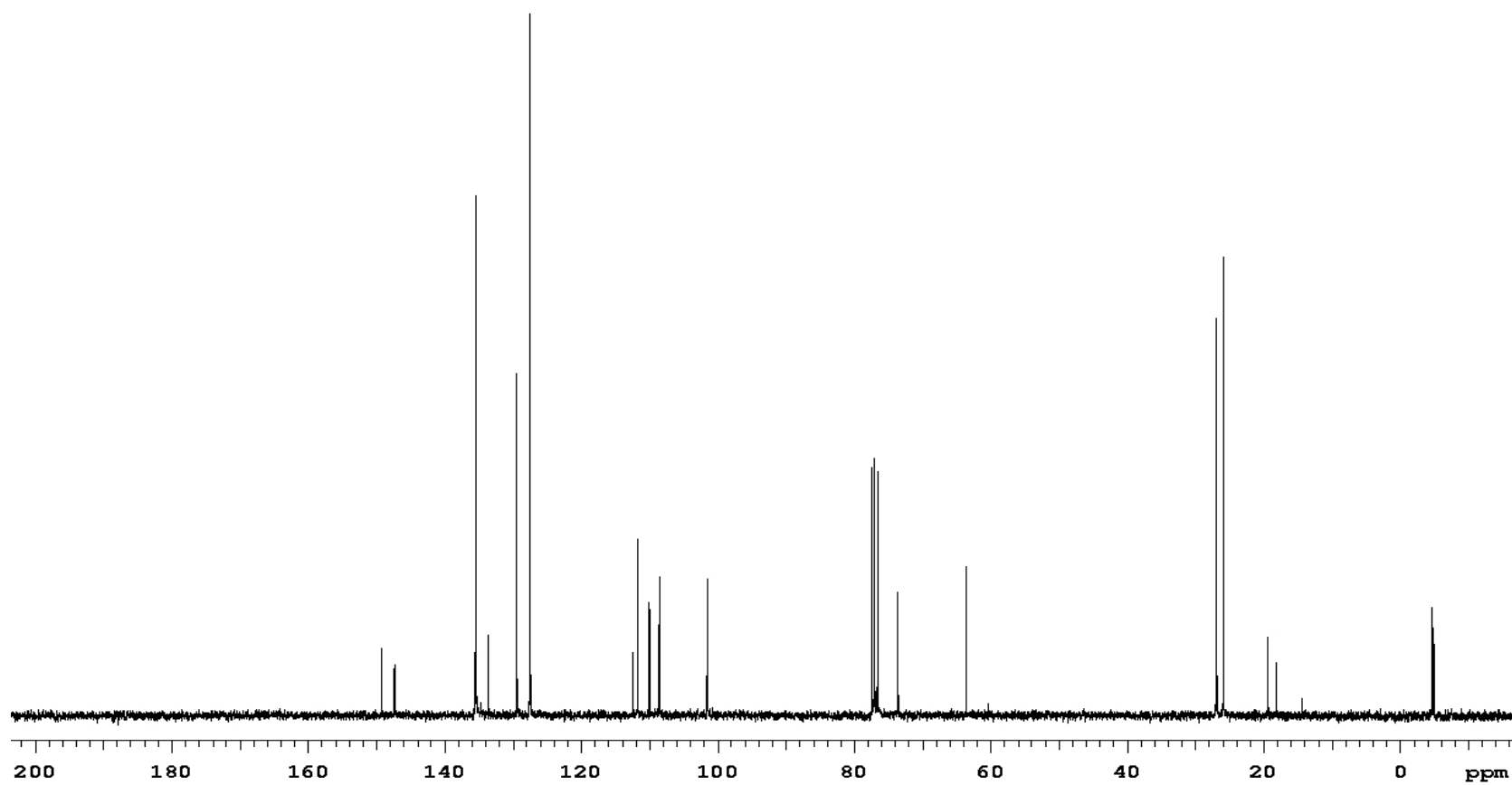


FIGURA 102. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **95**.

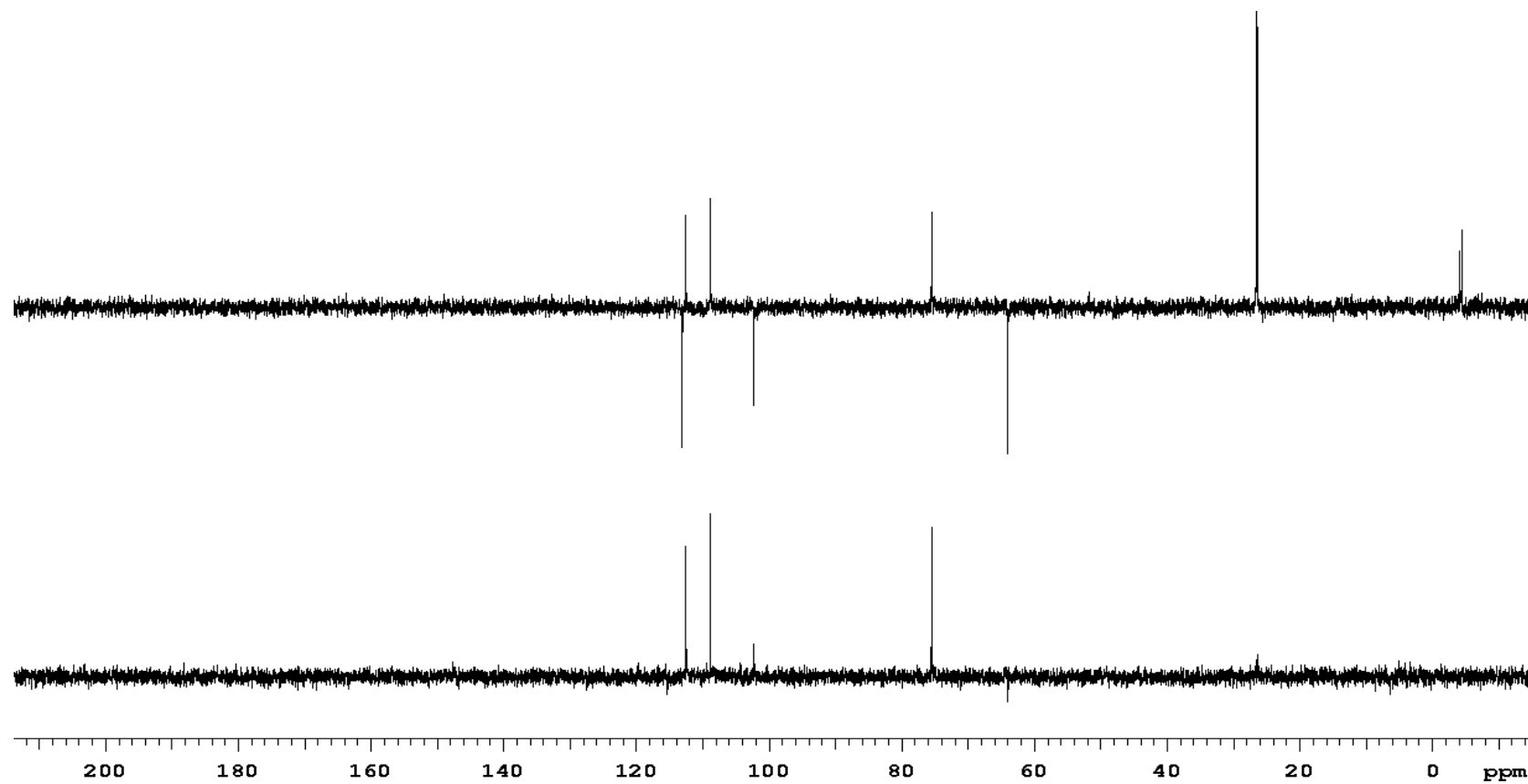
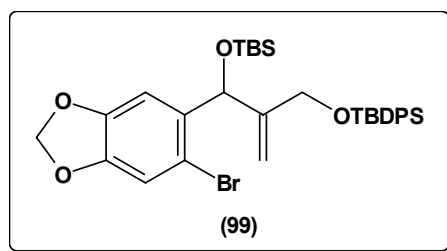


FIGURA 103. Espectro de DEPT, 135 e 90, em CDCl₃ do composto **95**.

5.3.25. Preparação do 5-Bromo-6-[1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-alil]-benzo[1,3]dioxol (99).

Em um balão de 250 mL contendo 2,0 g (5,00 mmol) do composto **95** dissolvido em 20 mL de CH₂Cl₂, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se a 0 °C, 15 mg (0,125 mmol) de DMAP e 1,4 mL (10,0 mmol) de Et₃N. Em seguida, adicionou-se 2,06 g (7,50 mmol) de cloreto de *t*-butildifenilsilila. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t. a. por 19 horas. Em seguida, adicionou-se 30 mL de H₂O a reação e extraiu-se o produto com hexano (3 x 40 mL). Lavou-se a fase orgânica com água destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-se no rotaevaporador. A purificação do produto foi feita através de cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 2,98g (4,66 mmol); 93% (óleo incolor viscoso)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,64 (m, 4H); 7,37 (m, 6H); 6,90 (s, 1H); 6,88 (s, 1H); 5,96 (d, 1H, *J* = 1 Hz); 5,93 (d, 1H, *J* = 1 Hz); 5,50 (s, 1H); 5,33 (s, 1H); 5,19 (s, 1H); 4,13 (m, 2H); 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H); 0,03 (s, 3H); - 0,09 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 149,2; 147,33; 147,30; 135,5; 135,3; 133,5; 129,4; 127,4; 112,4; 111,7; 110,0; 108,5; 101,5; 73,6; 63,5; 26,8; 25,8; 19,3; 18,2; -4,7; -4,9 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3071, 2955, 2930, 1503, 1474, 1233, 1111, 1071, 141, 936, 874 cm⁻¹.

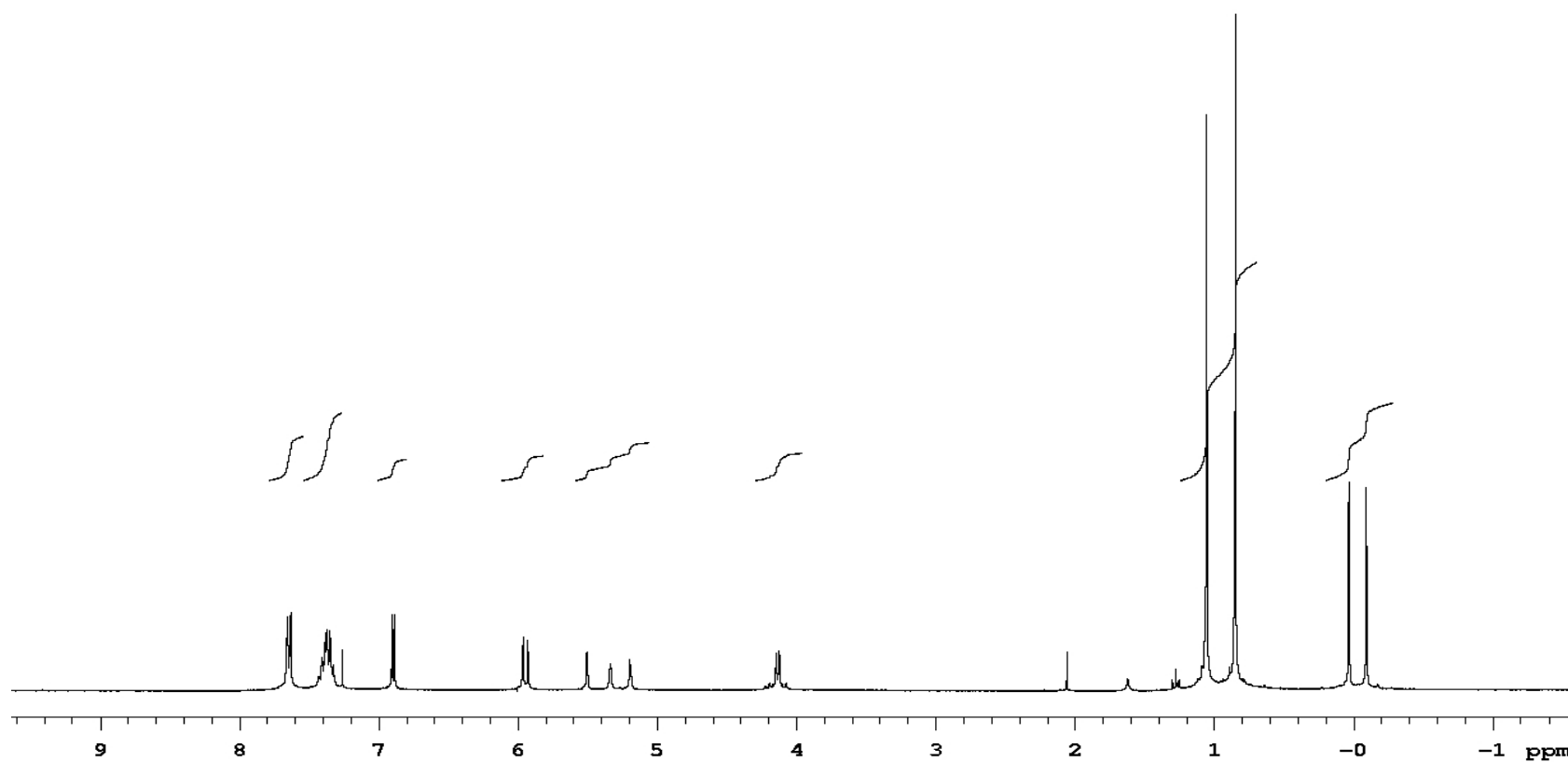


FIGURA 104. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **99**.

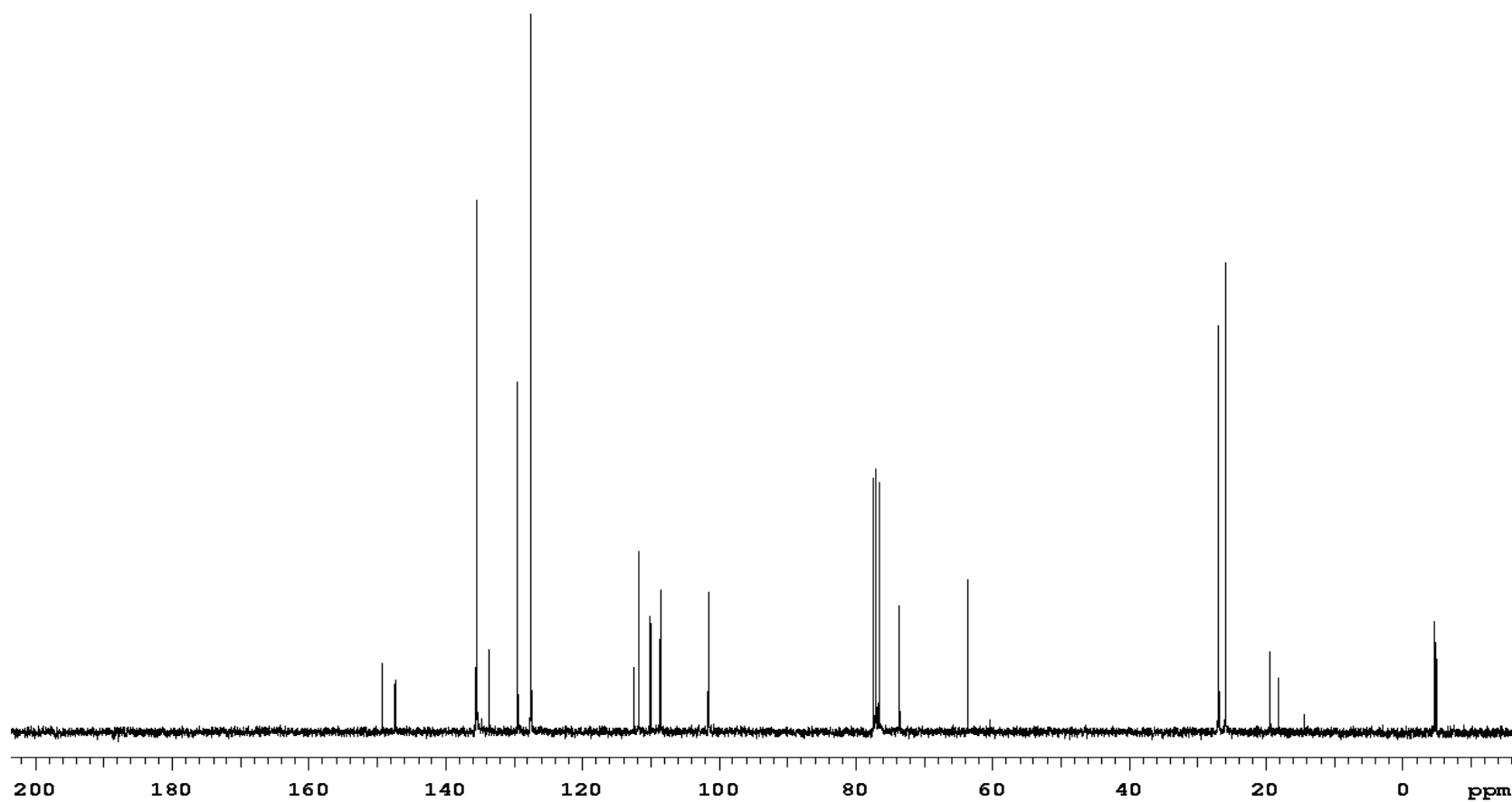


FIGURA 105. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **99**.

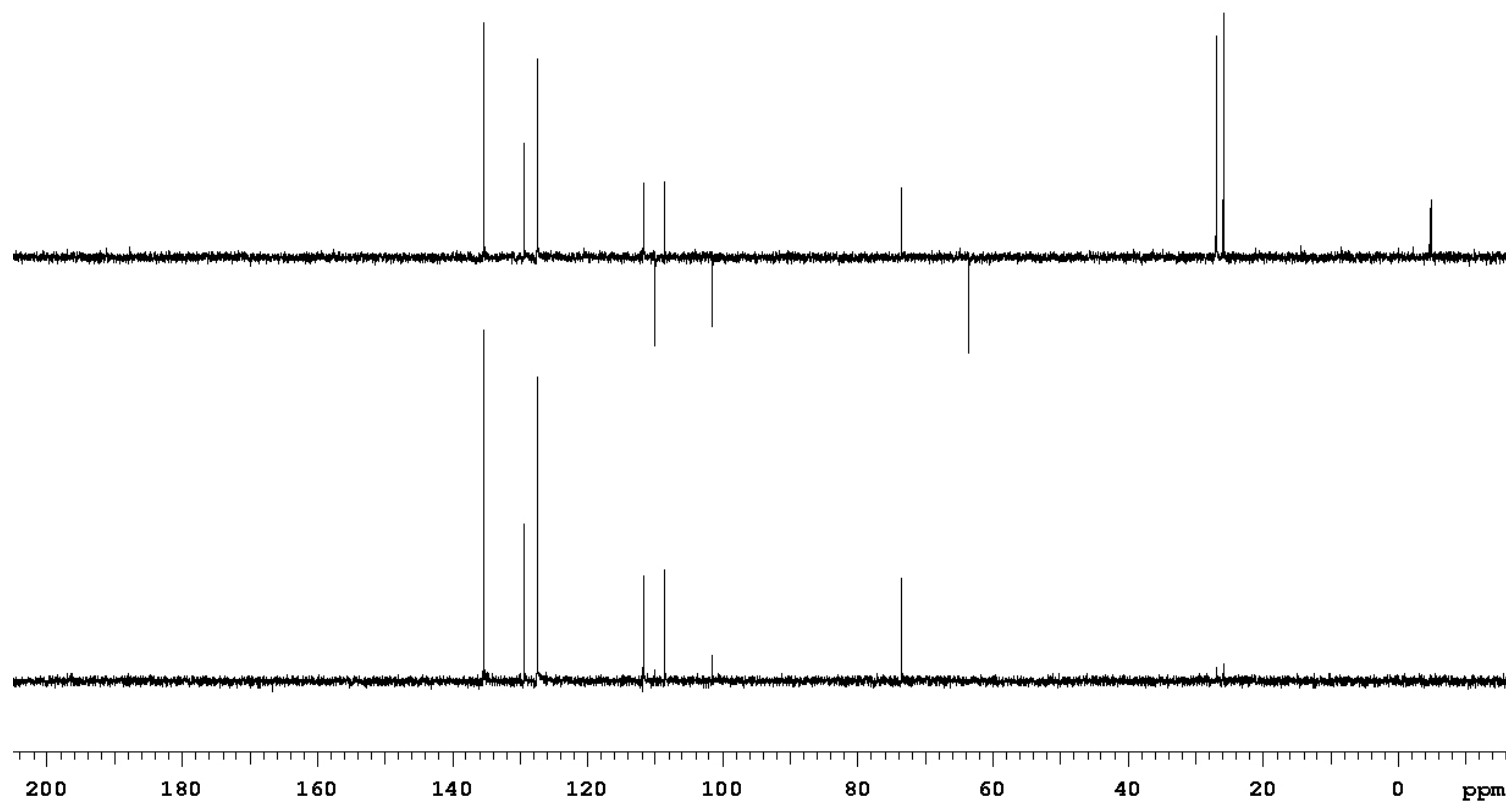
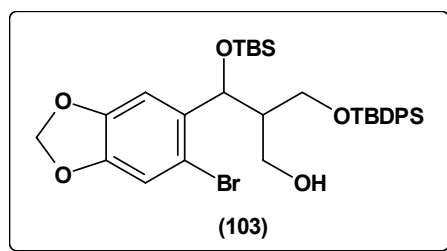


FIGURA 106. Espectro de DEPT, 135 e 90, em CDCl_3 do composto **99**.

5.3.26. Preparação do 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-propan-1-ol (103).



Em um balão de 250 mL contendo 2,98 g (4,66 mmol) do composto **99** em 15 mL de THF seco, sob atmosfera de argônio, agitação magnética e resfriado a 0 °C, adicionou-se 37 mL (18,64 mmol) de 9-BBN 0,5 mol/L. A reação foi então mantida a t. a. por 18 horas. Em seguida, adicionou-se lentamente a 0 °C, 55 mL de solução NaOH 3 mol/L seguido de 55 mL de H₂O₂ 30%. A reação foi então agitada por 2 horas a t.a. Em seguida adicionou-se 30 mL de solução saturada de NaHCO₃ e o produto extraído com acetato de etila (3 x 40 mL). Lavou-se a fase orgânica com H₂O destilada (2 x 40 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 40 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), tendo como eluente hexano/acetato de etila 10%.

Rendimento: 2,50g (3,81 mmol); 82% (óleo incolor viscoso)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 7,66 (m, 4H); 7,39 (m, 6H); 6,99 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 5,99 (d, *J* = 1 Hz, 1H); 5,97 (d, *J* = 1 Hz, 1H); 5,21 (d, *J* = 4 Hz, 1H); 3,73 (m, 4H); 1,97 (m, 1H); 1,06 (s, 9H), 0,85 (s, 9H); 0,01 (s, 3H); - 0,19 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 147,49; 147,42; 135,6; 135,5; 135,4; 134,7; 133,3; 133,2; 129,7; 129,6; 127,7; 127,6; 112,2; 111,6; 108,3; 101,7; 73,9; 63,9; 61,7; 60,3; 48,1; 26,9; 26,5; 25,7; 19,1; 17,9; 14,1; - 4,8; - 5,4 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3406, 3070, 2953, 2929, 2857, 1503, 1474, 1428, 1238, 1112, 1066, 937, 837 cm⁻¹.

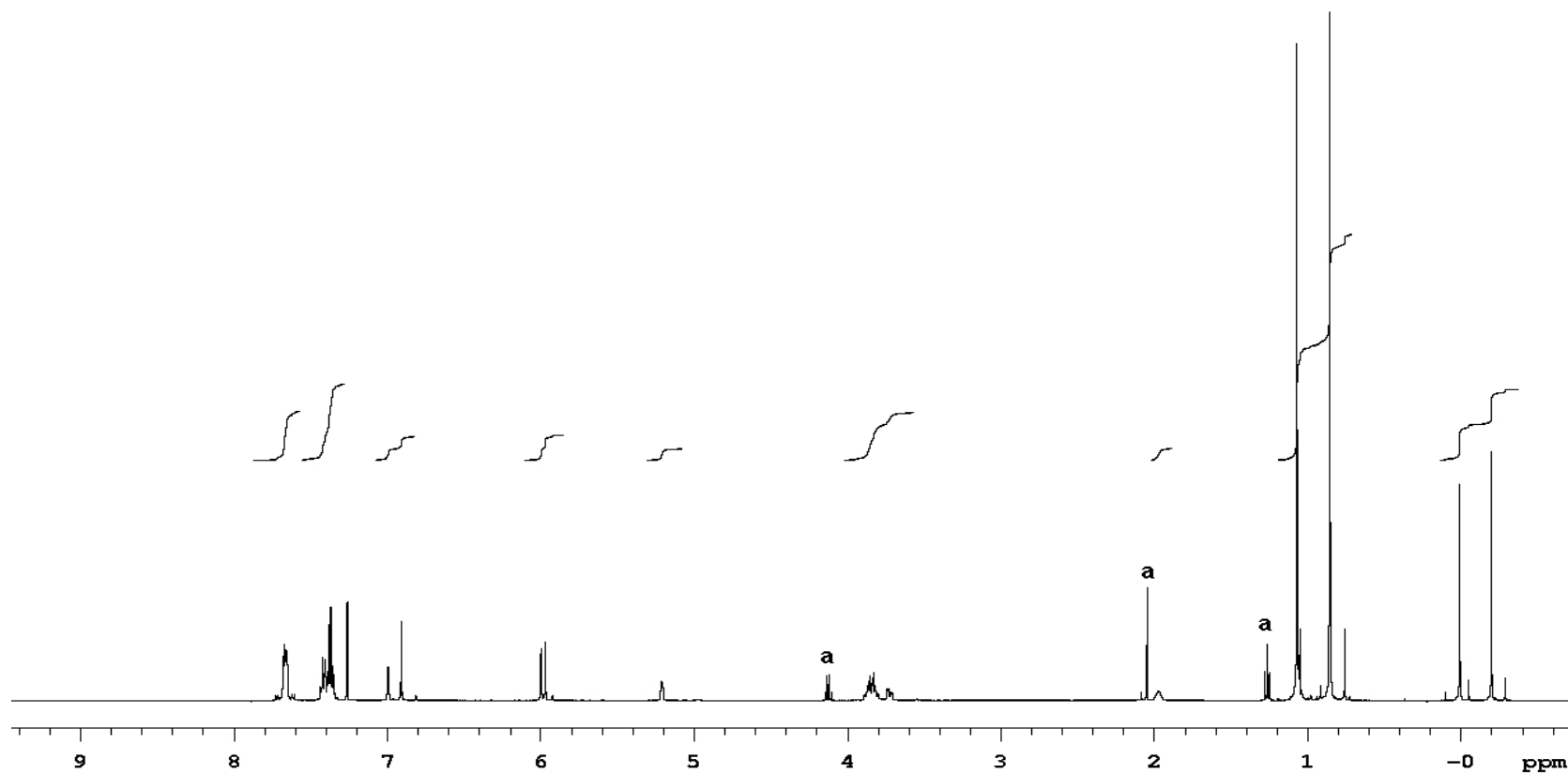


FIGURA 107. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em CDCl_3 do composto **103**.
(a= solvente: acetato de etila)

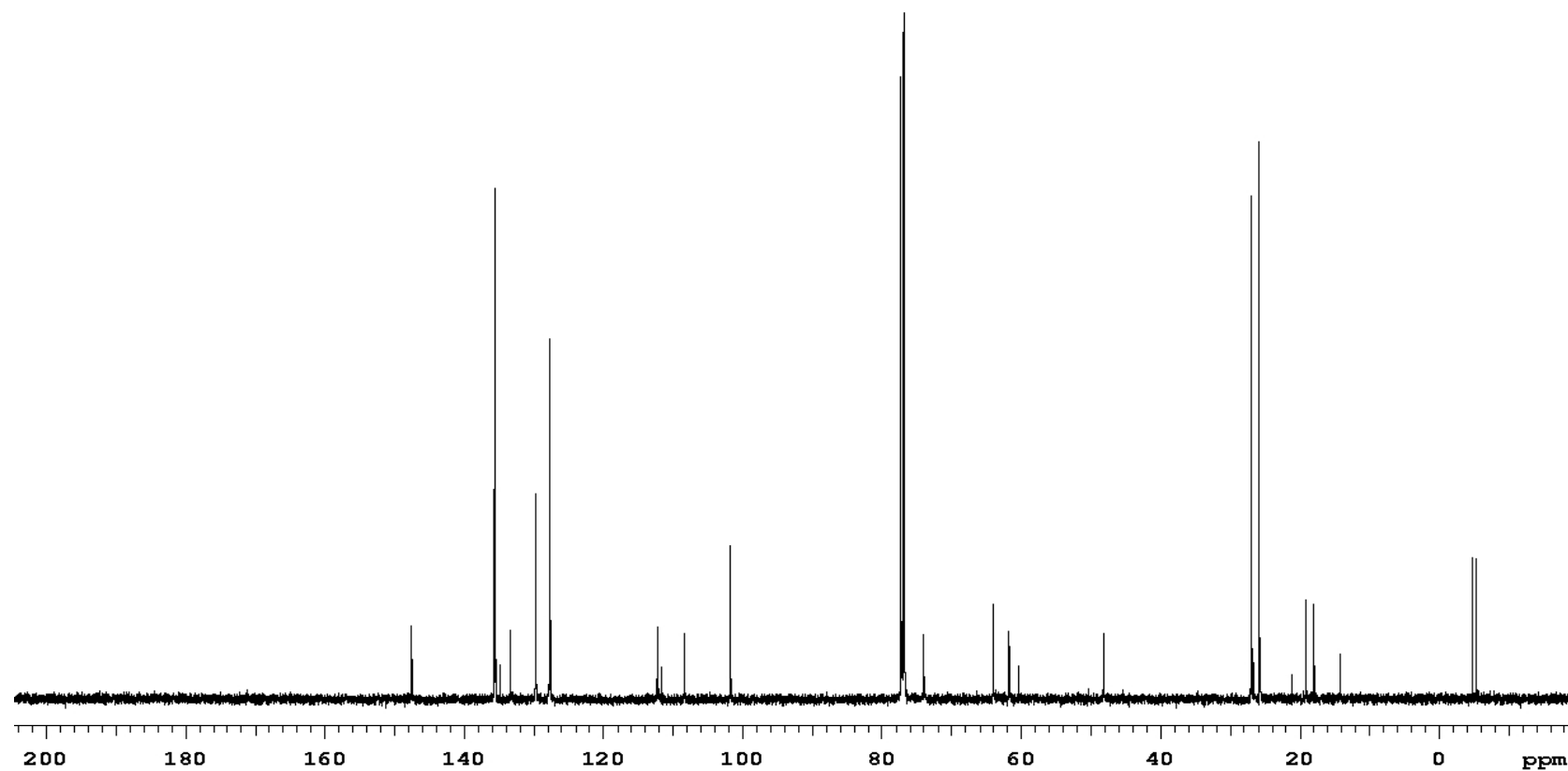


FIGURA 108. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **103**.

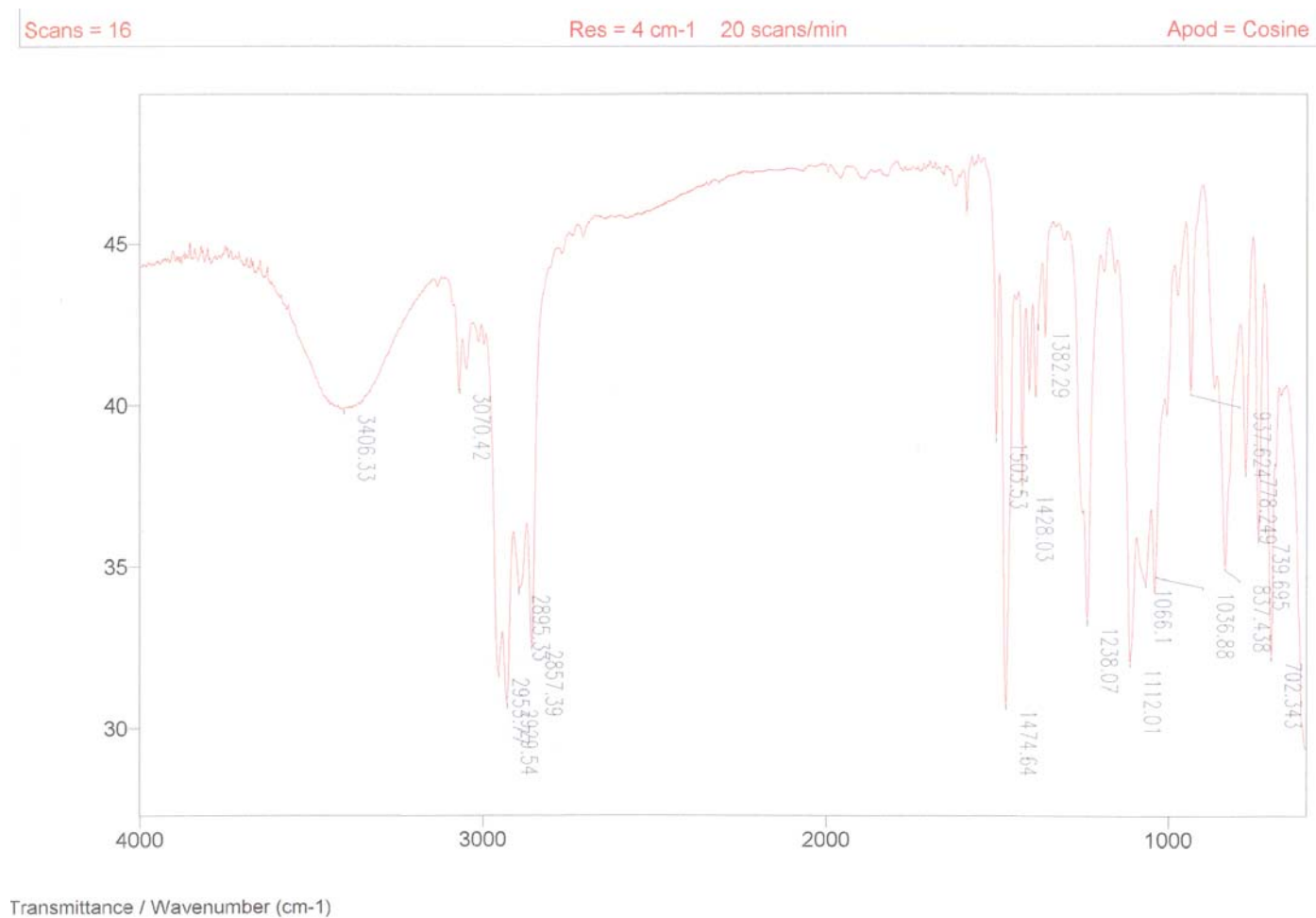
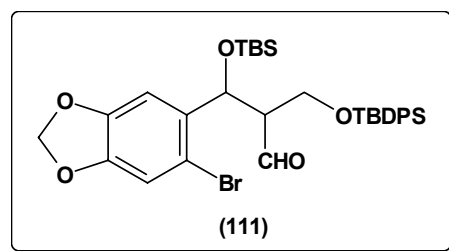


FIGURA 109. Espectro de infravermelho do composto **103**.

5.3.27. Preparação do 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-propionaldeído (111).



Em um balão de 250 mL contendo 3,67 g (5,58 mmol) do composto **103** adicionou-se 980 mg (8,37 mmol) de *N*-óxido de 4-metilmorfolina, 2,79 g de peneira molecular 4 Å e 196 mg (0,56 mmol) de TPAP sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se 20 mL de diclorometano seco a t. a. A mistura reacional foi agitada a t. a. por 2 horas. A seguir, filtrou-se a mistura reacional em uma coluna cromatográfica com sílica gel (70-230 mesh), usando como eluente diclorometano. O filtrado foi então concentrado e o produto obtido foi utilizado diretamente na próxima etapa.

Rendimento: 3,62g (5,53 mmol); 98% (óleo viscoso turvo).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 9,78 (d, *J*= 3 Hz, 1H); 9,75 (d, *J*= 3Hz, 1H); 7,62-7,32 (m, 10H); 5,97 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 5,97 (d, *J*= 1 Hz, H); 5,91 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 5,46 (d, *J*= 5 Hz, 1H); 5,38 (d, *J*= 5 Hz, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,06 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 2,81 (m, 1H); 2,72 (m, 1H); 1,03 (s, 9H); 1,00 (s, 9H); 0,99 (s, 9H); 0,83 (s, 9H); 0,02 (s, 3H); - 0,03 (s, 3H); -0,19 (s, 3H); -0,23 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 202,8; 202,7; 147,7; 147,5; 135,6; 135,5; 134,4; 133,1; 133,0; 129,7; 129,6; 127,69; 127,66; 127,62; 112,2; 111,4; 108,3; 102,78; 101,71; 70,6; 60,9; 59,8; 26,7; 25,6; 19,1; 17,96; 17,9; -4,6; -4,7; -5,3; -5,4 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3070, 2956, 2930, 2890, 2857, 1727, 1475, 1239, 1112, 1099, 837, 702 cm⁻¹.

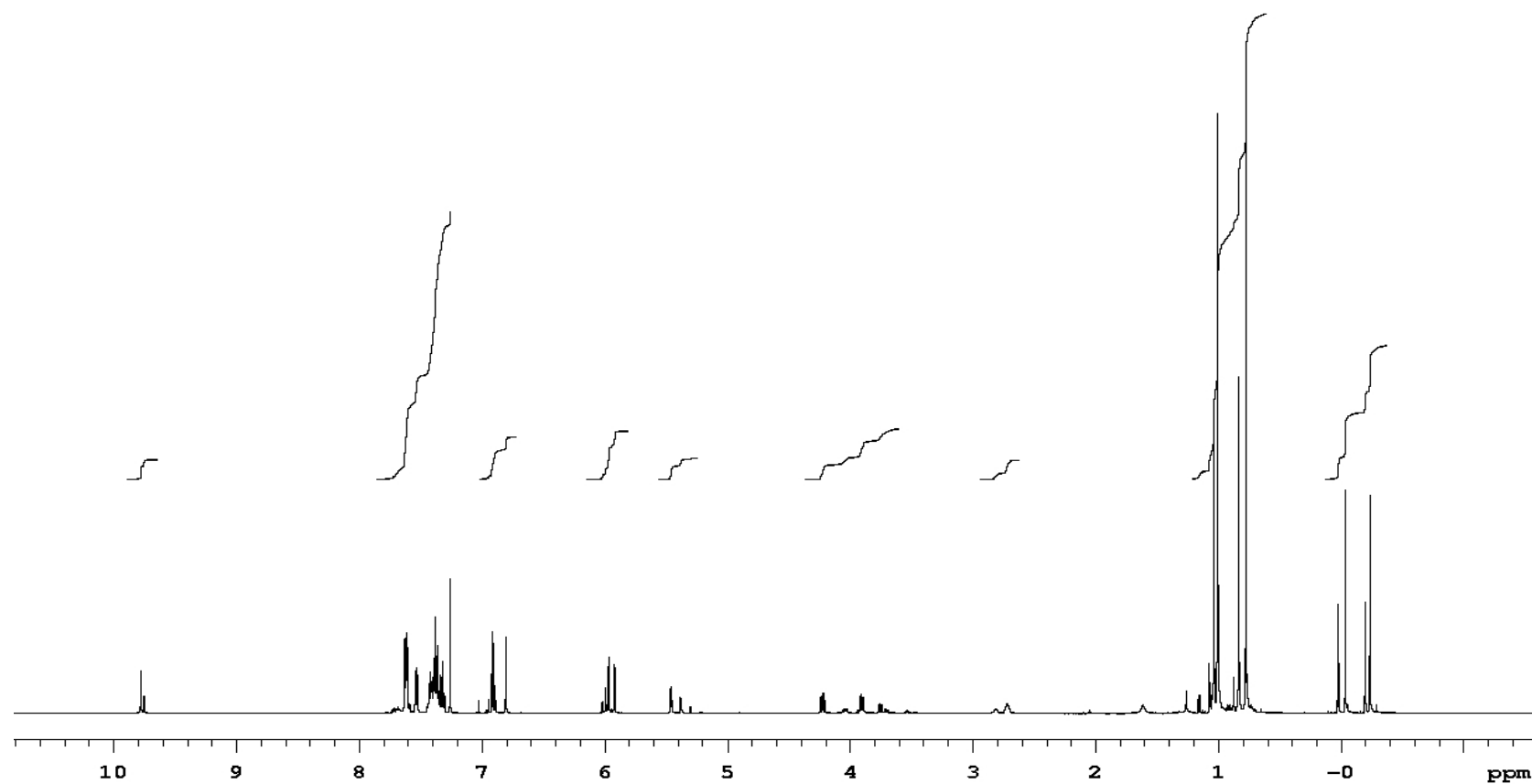


FIGURA 110. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **111**.

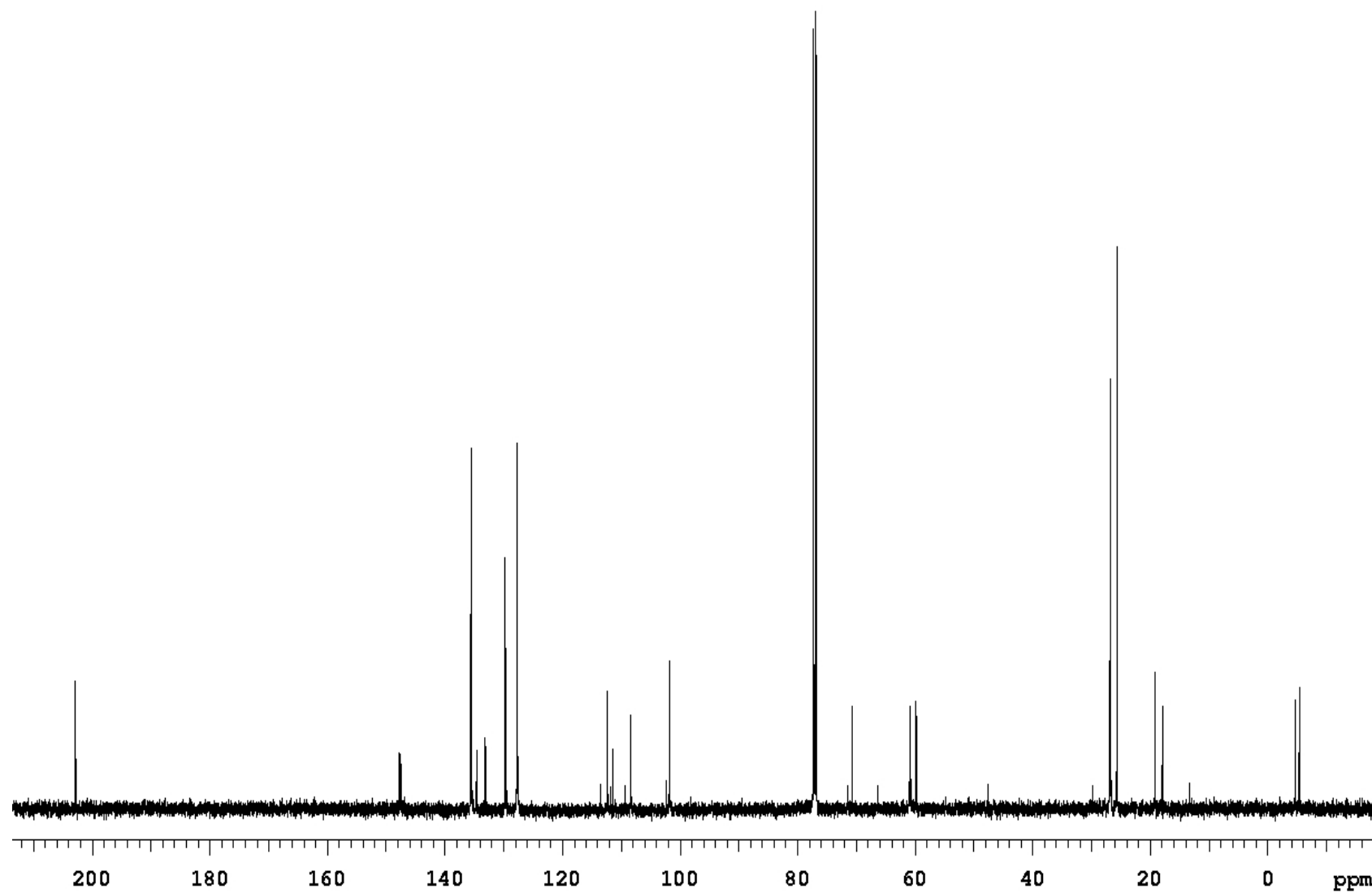


FIGURA 111. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto 111.

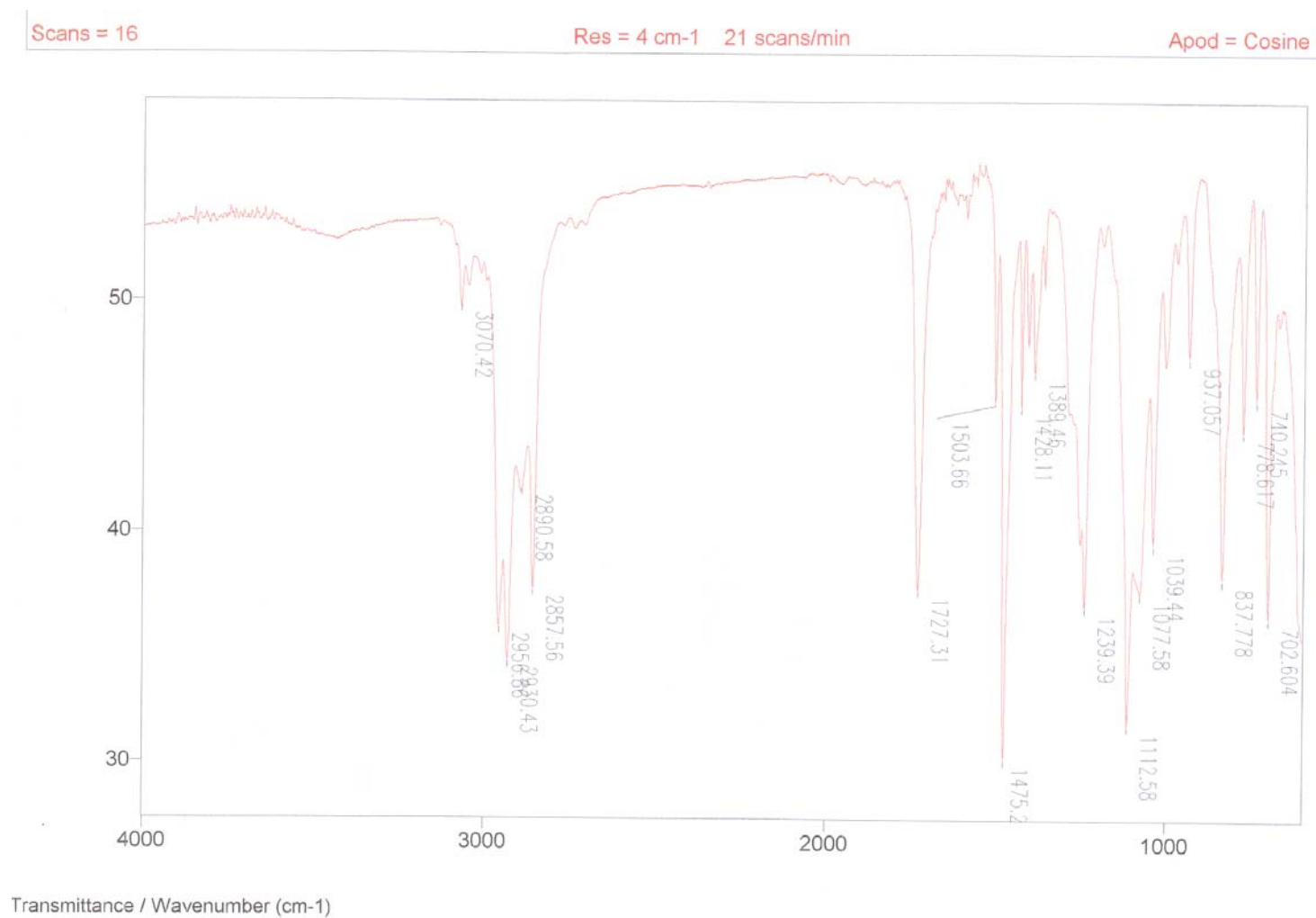
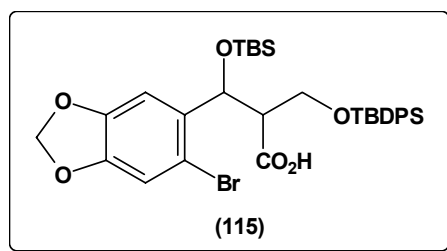


FIGURA 112. Espectro de infravermelho do composto **111**.

5.3.28. Preparação do Ácido 3-(6-Bromo-benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-propiónico (115).



Em um balão de 250 mL contendo 1,58 g (2,41 mmol) do aldeído **111** dissolvido em 30 mL de *t*-butanol e 12,4 mL (116,48 mmol) de 2-metil-2-butenol, resfriado a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução de 1,96 g (21,69 mmol) de NaClO₂ e 2,00 g (16,63 mmol) de NaH₂PO₄ dissolvidos em 25 mL de H₂O destilada. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t. a. por 2 horas. Em seguida, evaporou-se os componentes voláteis e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de H₂O. Acidificou-se a solução com uma solução de HCl 10% até pH ~ 3. Extraiu-se então o ácido da fase aquosa com acetato de etila (3 x 40 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O ácido foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 20%.

Rendimento: 1,50g (2,24 mmol); 92% (sólido amarelado).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 7,58 (m, 4H); 7,34 (m, 6H); 6,85 (s, 1H); 6,82 (s, 1H); 5,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 5,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H); 5,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H); 3,99 (t, *J* = 9 Hz, 1H); 3,49 (dd, *J*₁ = 10 Hz, *J*₂ = 6 Hz, 1H); 2,96 (m, 1H); 1,00 (s, 9H); 0,81 (s, 9H); 0,03 (s, 3H); -0,21 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 175,4; 147,7; 147,5; 135,39; 135,35; 134,6; 134,1; 132,9; 129,5; 127,59; 127,51; 127,4; 112,1; 111,8; 107,9; 101,7; 71,5; 62,1; 57,7; 26,8; 25,7; 19,2; 18,0; -4,6; -5,2 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3428, 2964, 2933, 2857, 1709, 1501, 1477, 1239, 1149, 1113, 1077, 1039, 934, 838, 702 cm⁻¹.

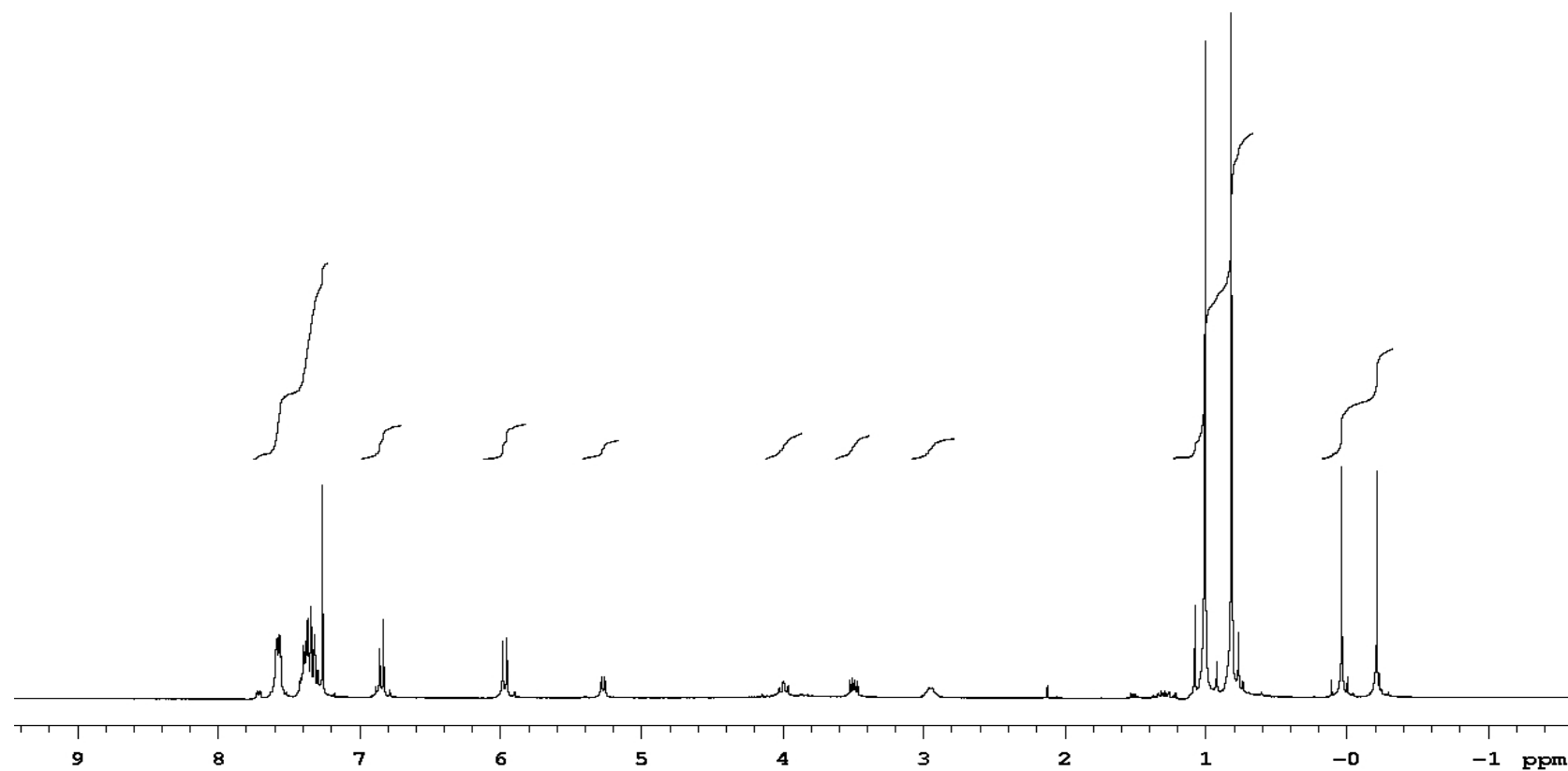


FIGURA 113. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **115**.

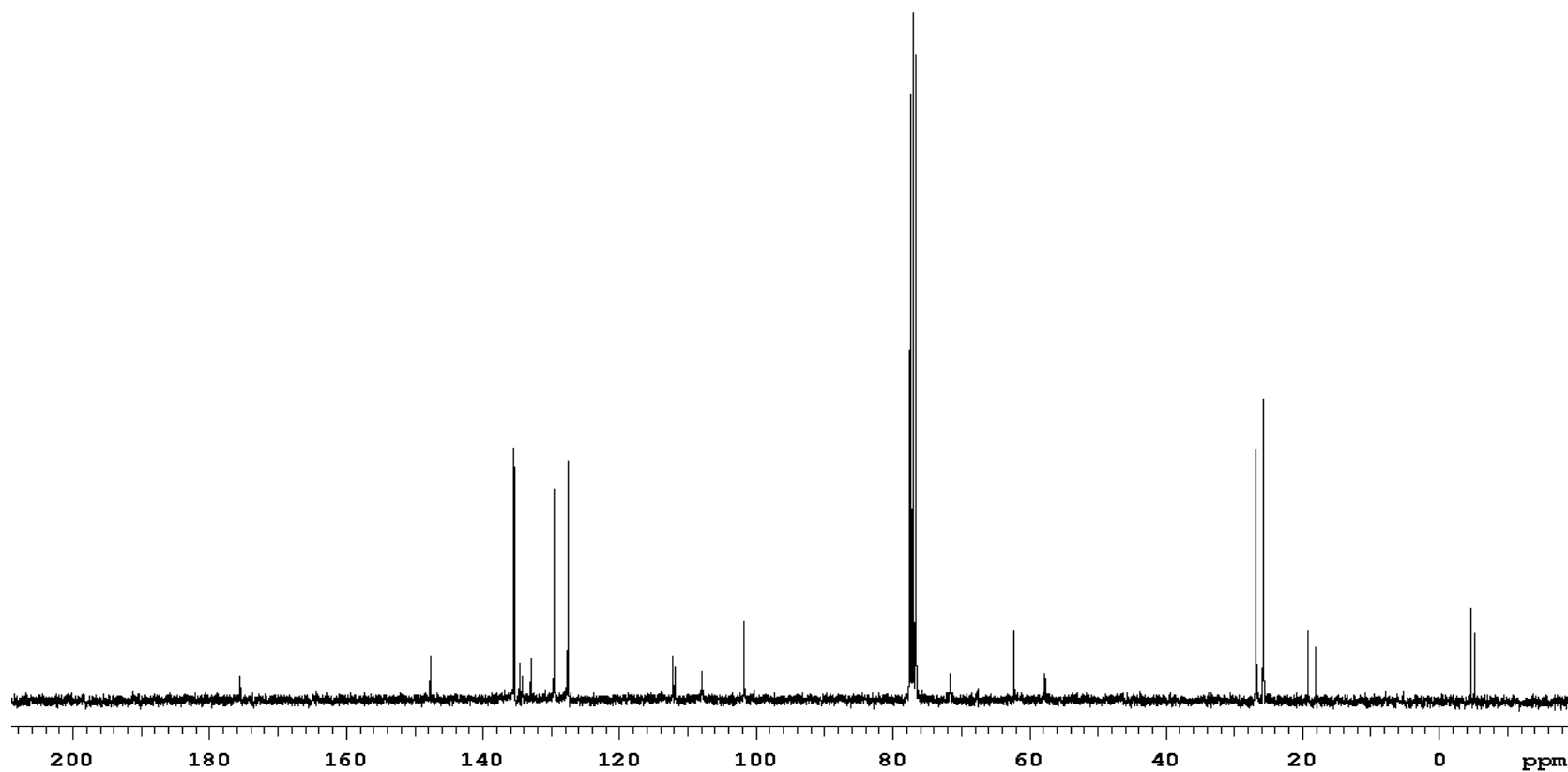


FIGURA 114. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **115**.

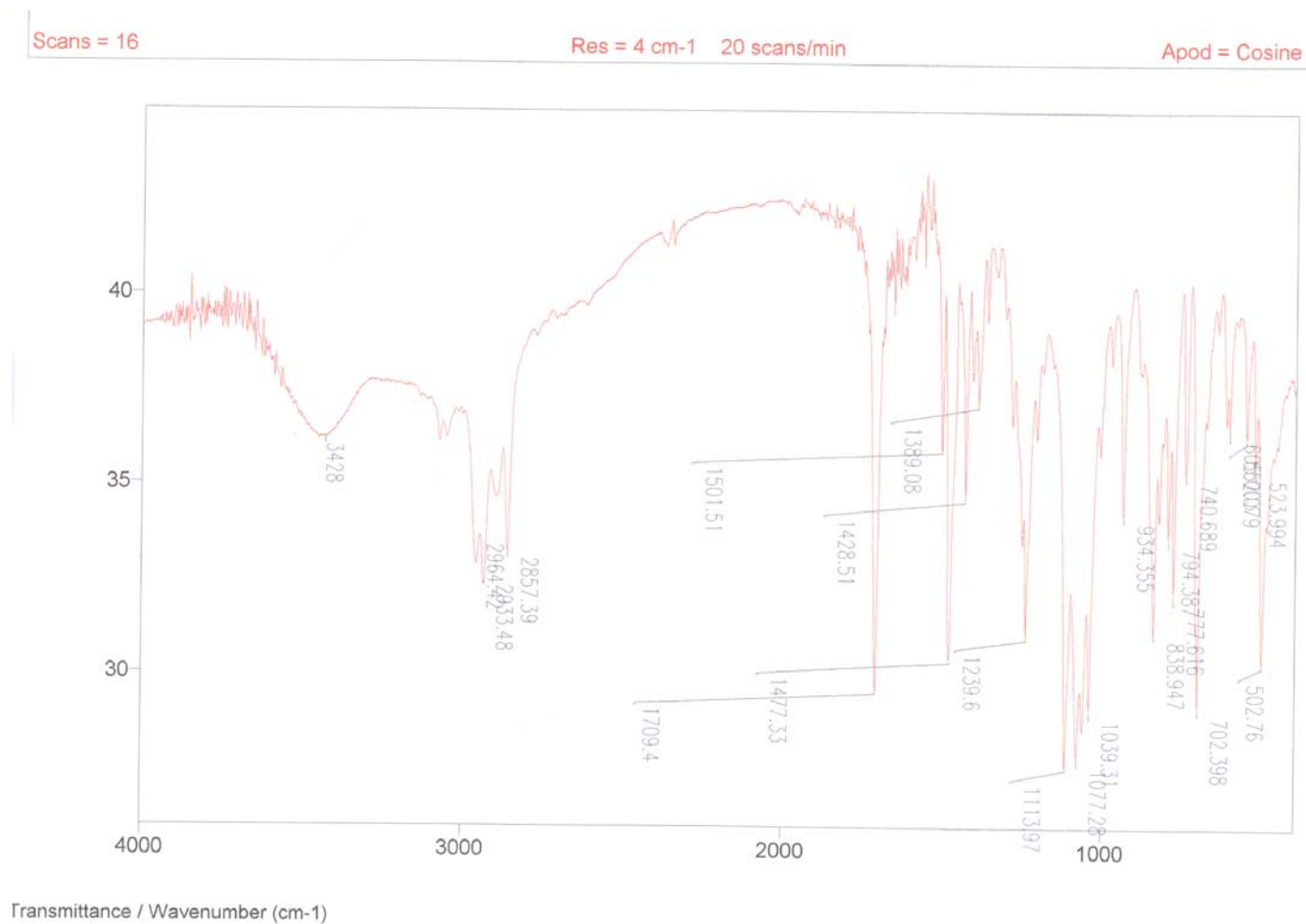
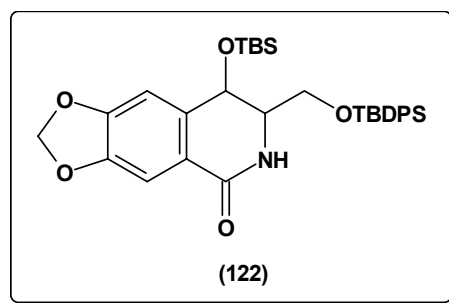


FIGURA 115. Espectro de infravermelho do composto **115**.

5.3.29. Preparação da 8-(*terc*-Butil-dimetil-sililoxi)-7-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-7,8-diidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isoquinolin-5-ona (122).

Em um balão de 100 mL contendo 1,5 g (2,23 mmol) do ácido **115** dissolvido em 15 mL de acetona PA, resfriado a 0 °C e sob agitação magnética, adicionou-se 0,6 mL (4,46 mmol) de Et₃N, seguido de 0,3 mL (3,35 mmol) de cloroformato de etila. Após 45 minutos, verificando a formação do anidrido misto, adicionou-se 218 mg (3,35 mmol) de NaN₃ dissolvida em 0,5 mL de H₂O. A formação da acilazida pôde ser verificada após 90 minutos, no espectro de infravermelho, pelo aparecimento da banda característica de acilazida em 2137 cm⁻¹. Em seguida, adicionou-se H₂O destilada ao meio reacional e extraiu-se a acilazida com acetato de etila. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e concentrada no rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em 15 mL de tolueno seco e a solução foi refluxada por 2 horas. O desaparecimento da banda em 2137 cm⁻¹ e o aparecimento de uma outra banda em 2254 cm⁻¹ comprovou a formação do isocianato. O tolueno foi evaporado e o resíduo foi deixado em alto vácuo por 1 hora. Em seguida, sob atmosfera de argônio, dissolveu-se o resíduo em 15 mL de éter etílico seco. Resfriou-se o sistema reacional a -78 °C e adicionou-se 8,9 mL (4,46 mmol) de *t*-butillítio 0,5 mol/L. A reação foi mantida a essa temperatura por 1 hora. Em seguida, adicionou-se 30 mL de H₂O a reação e extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 30 mL). Juntou-se as fases etéreas, que foram lavadas com água destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura hexano/acetato de etila 20 e 30%.

Rendimento: 652 mg (1,11 mmol); 49% -4 etapas- (óleo incolor viscoso).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7,60 (m, 4H); 7,50 (s, 1H); 7,38 (m, 6H); 6,73 (s, 1H); 6,01 (s, 1H); 4,80 (d, $J = 4$ Hz, 1H); 3,74 (m, 3H); 1,72 (sl, 1H); 1,01 (s, 9H), 0,76 (s, 9H); -0,03 (s, 3H); - 0,08 (s, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 164,2; 150,5; 147,4; 135,7; 135,3; 132,5; 132,4; 129,8; 129,6; 127,7; 127,4; 121,5; 107,8; 106,1; 101,5; 67,8; 64,5; 59,1; 26,8; 25,7; 19,2; 18,0; 13,8; - 4,0; - 4,3 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3415, 3070, 2956, 2930, 2857, 1670, 1612, 1470, 1264, 1112, 1038, 837 cm^{-1} .

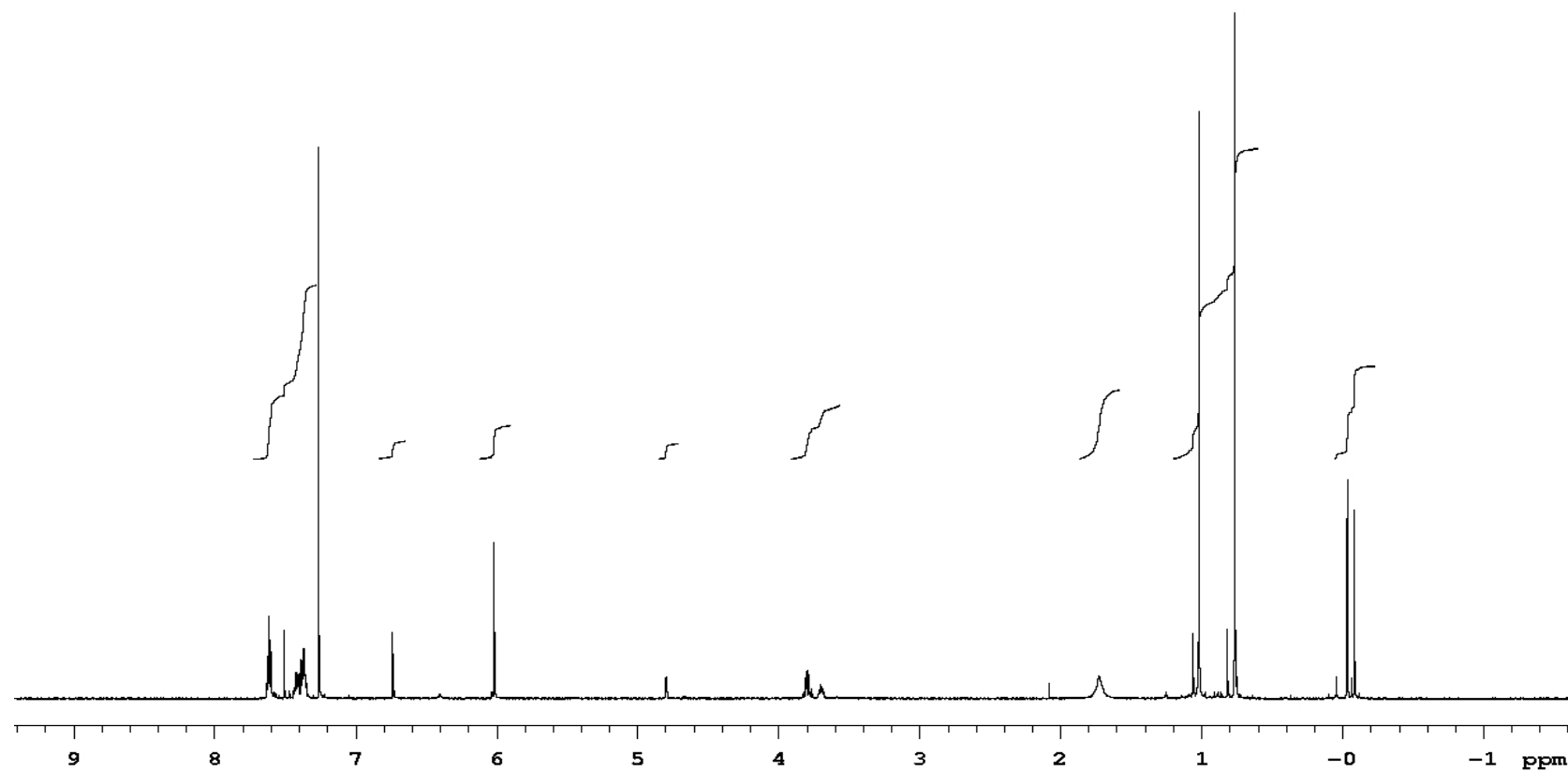


FIGURA 116. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em CDCl_3 do composto **122**.

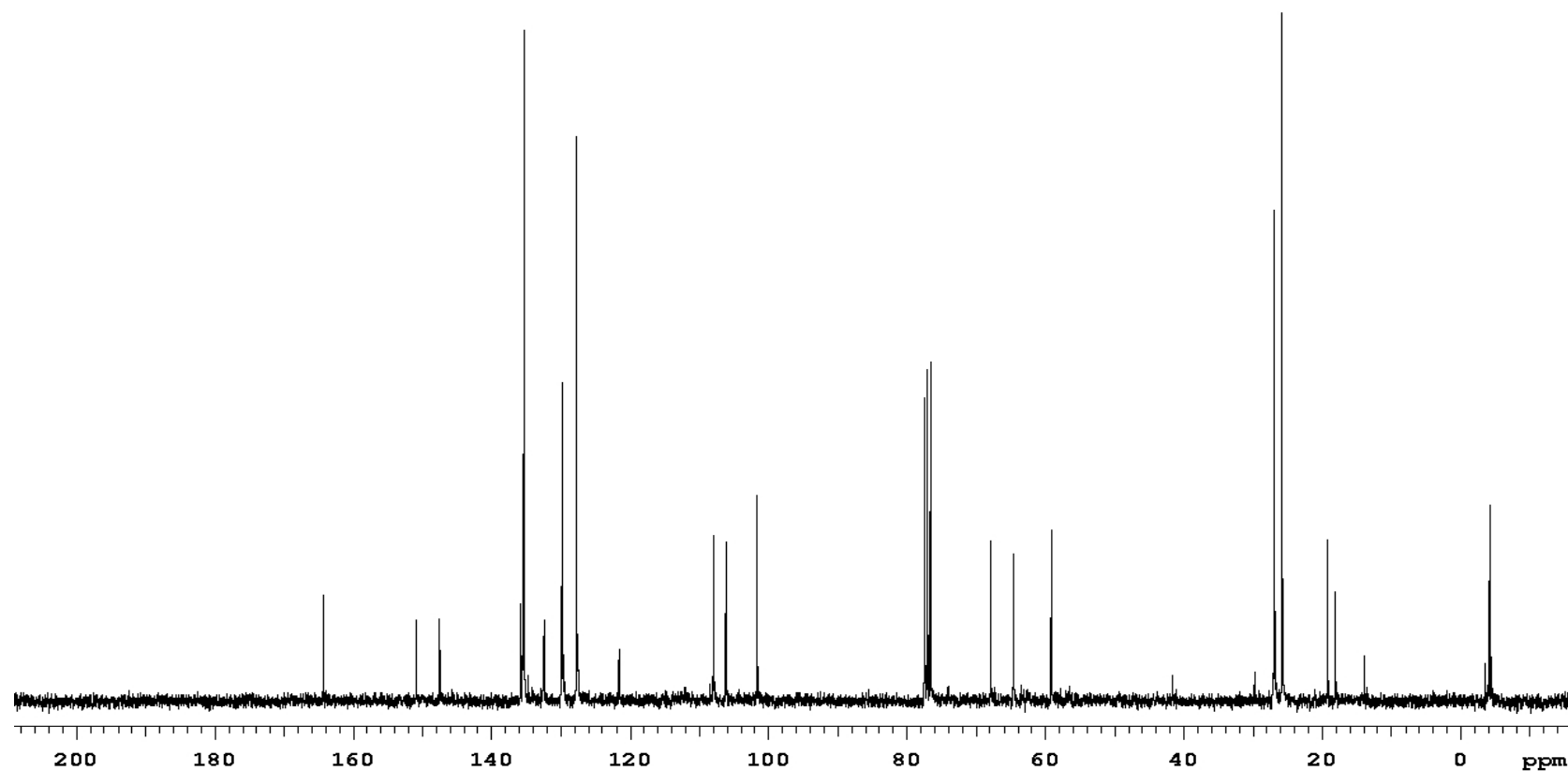


FIGURA 117. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **122**.

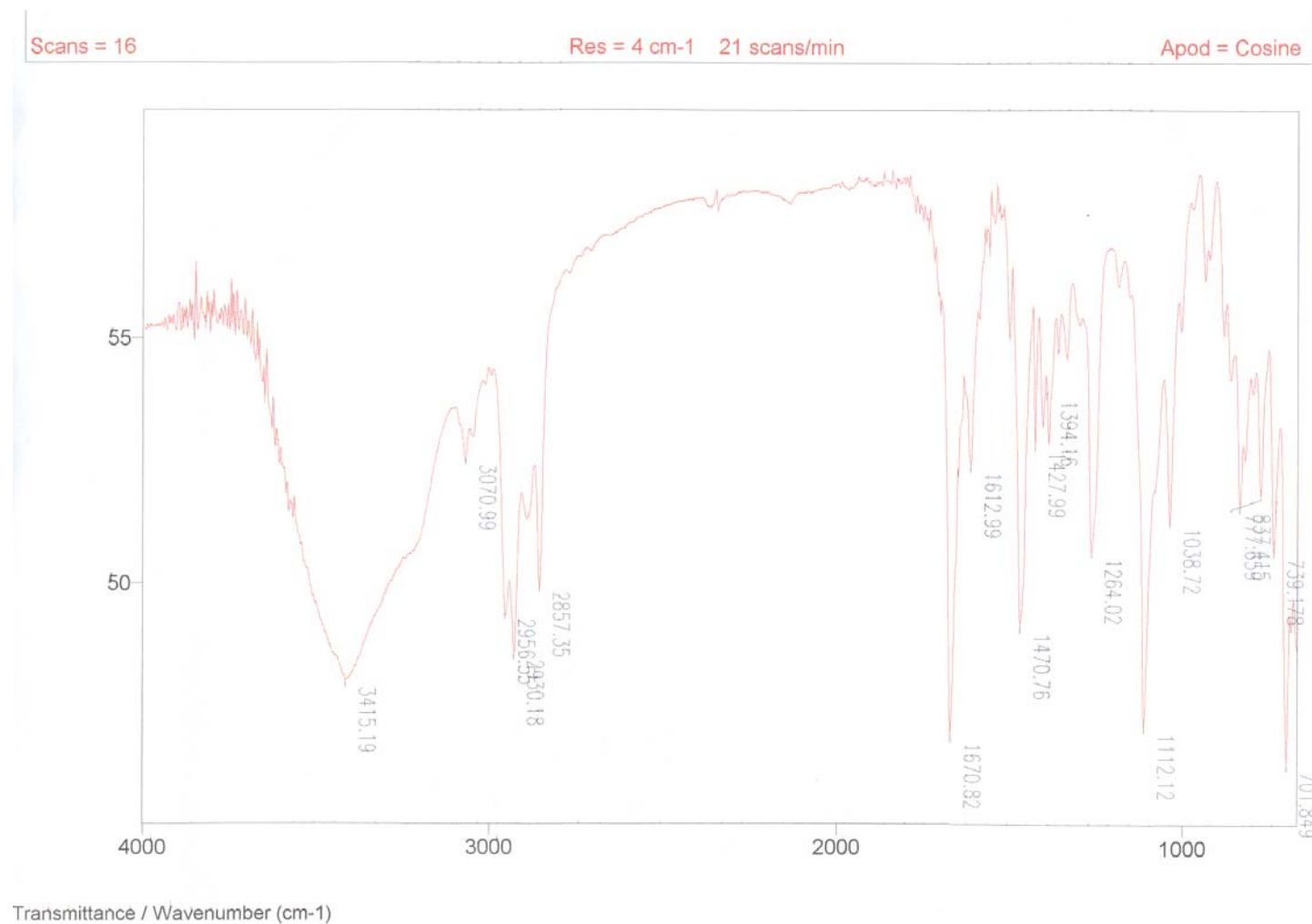
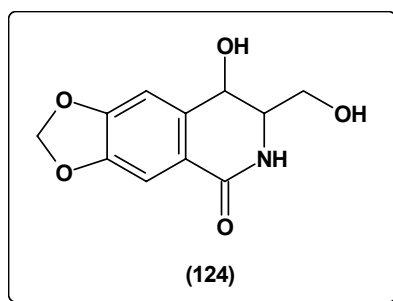


FIGURA 118. Espectro de infravermelho do composto **122**.

5.3.30. Preparação da 8-Hidroxi-7-hidroximetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo [4,5-g]isoquinolin-5-ona (124).***A partir da Isoquinolinona sililada 77:***

Em um balão de 100 mL contendo 175 mg (0,28 mmol) da isoquinolinona **77**, dissolvida em 5 mL de THF seco, resfriado a 0 °C, adicionou-se 1,12 mL (1,12 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF- 1,0 mol/L). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi agitada magneticamente por 1 hora a t.a. Em seguida, adicionou-se 5 mL de solução saturada de NH₄Cl. Extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por coluna cromatográfica “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes acetato de etila/metanol 5%.

Rendimento: 50 mg (0,21 mmol); 76% (sólido branco) - PF= 198-200 °C.

A partir da isoquinolinona sililada 122:

Em um balão de 100 mL contendo 300 mg (0,28 mmol) da isoquinolinona **122**, dissolvida em 10 mL de THF seco, resfriado a 0 °C, adicionou-se 2,04 mL (2,04 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF- 1,0 mol/L). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi agitada magneticamente por 1 hora a t.a. Em seguida adicionou-se 5 mL de solução saturada de NH₄Cl. Extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 20 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes acetato de etila/metanol 5%.

Rendimento: 79 mg (0,33 mmol); 65% (sólido branco) – PF= 198-200 °C.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): (mistura de diastereoisômeros) δ 7,28 (s, 1H); 7,24 (s, 1H); 6,95 (s, 1H); 6,93 (s, 1H); 6,06 (d, J = 2,4 Hz, 2H); 4,58 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 3,65-3,31 (m, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): (mistura de diastereoisômeros) δ 163,6; 150,9; 147,6; 137,2; 122,8; 107,9; 107,0; 102,3; 65,6; 62,3; 59,7 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3423, 3070, 2958, 2930, 2857, 1669, 1612, 1472, 1503, 1251, 1112, 1038, 837 cm⁻¹.

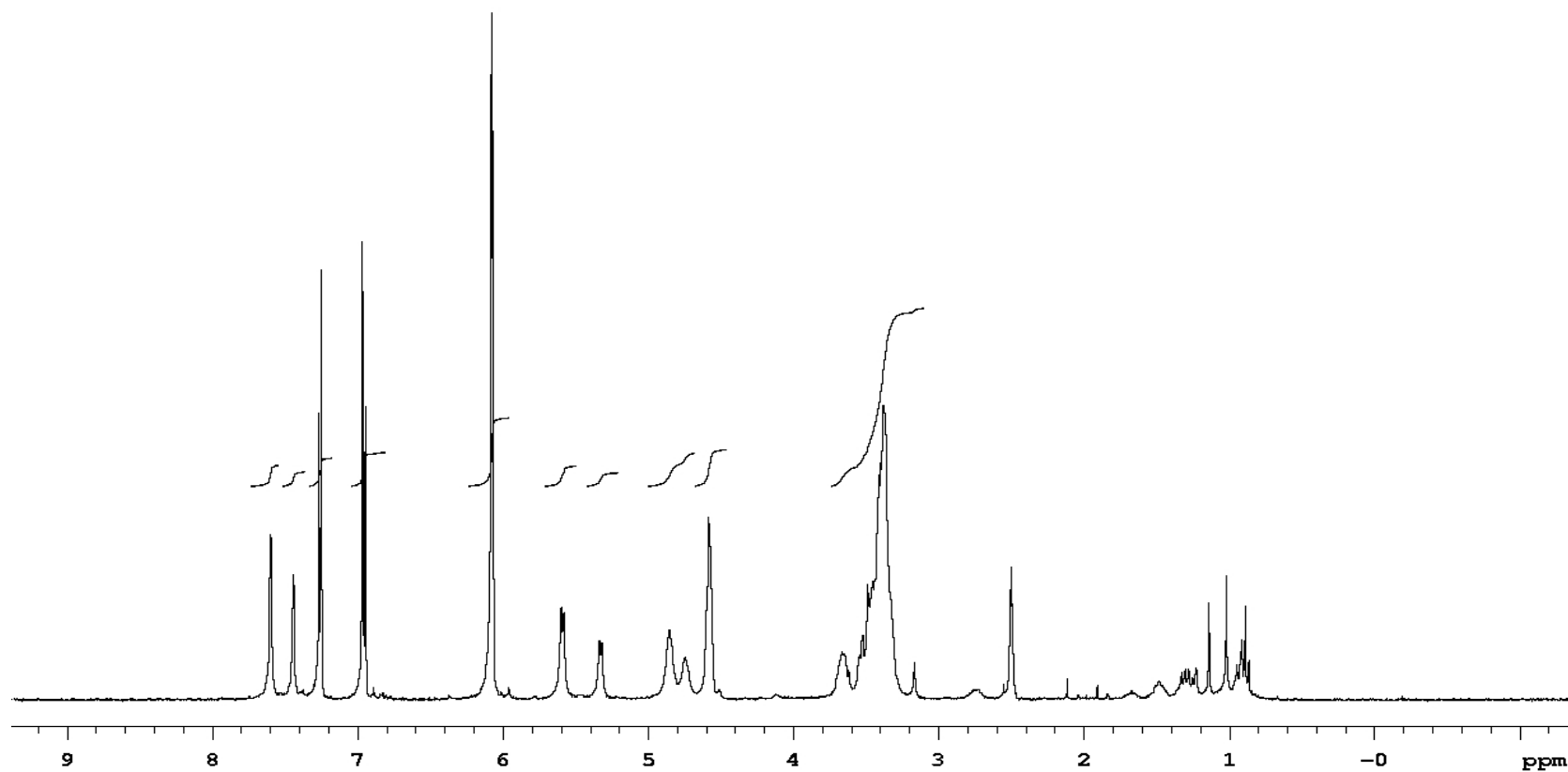


FIGURA 119. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$ do composto **124**.

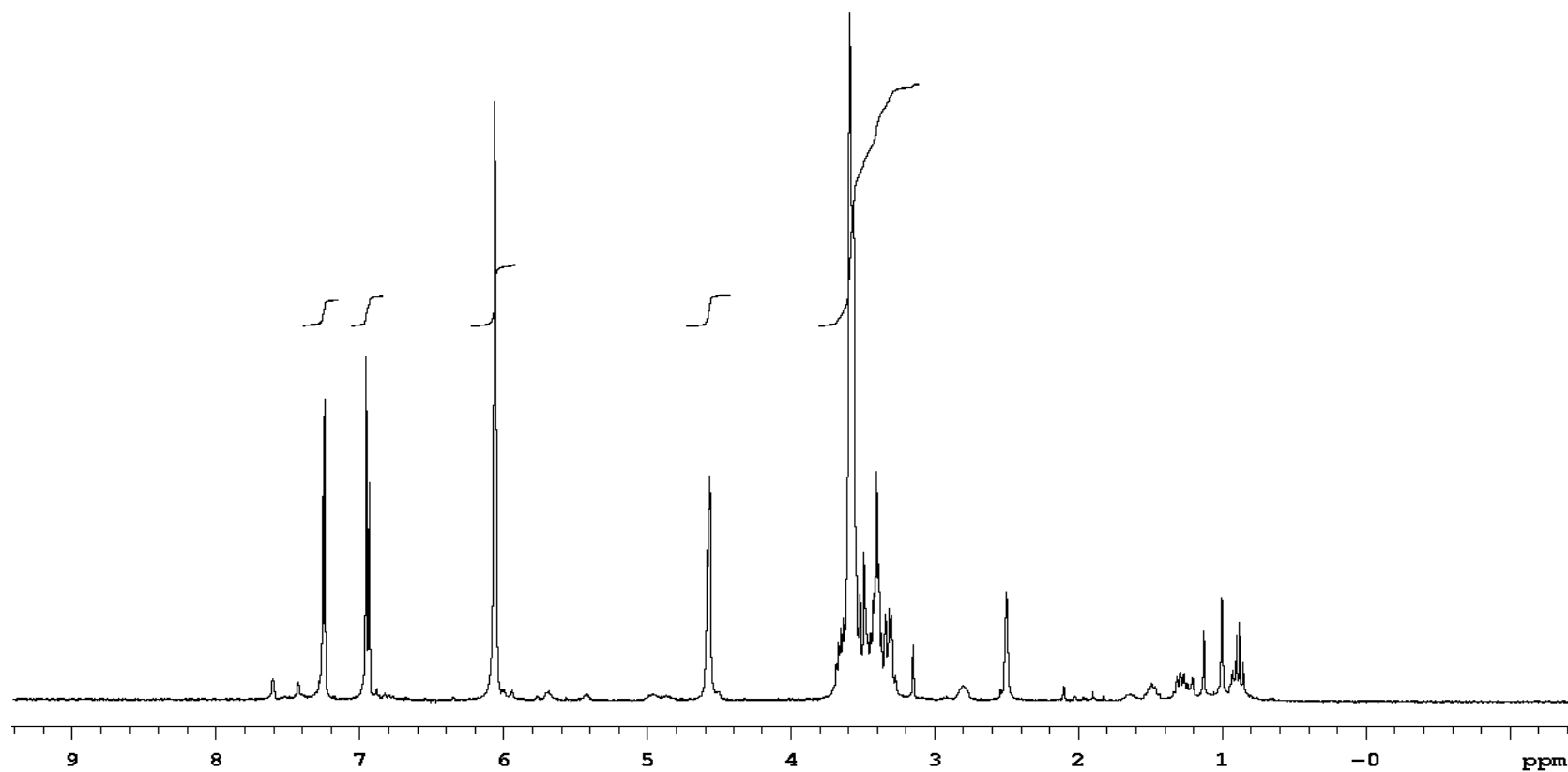


FIGURA 120. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em $\text{DMSO-}d_6/\text{D}_2\text{O}$ do composto **124**.

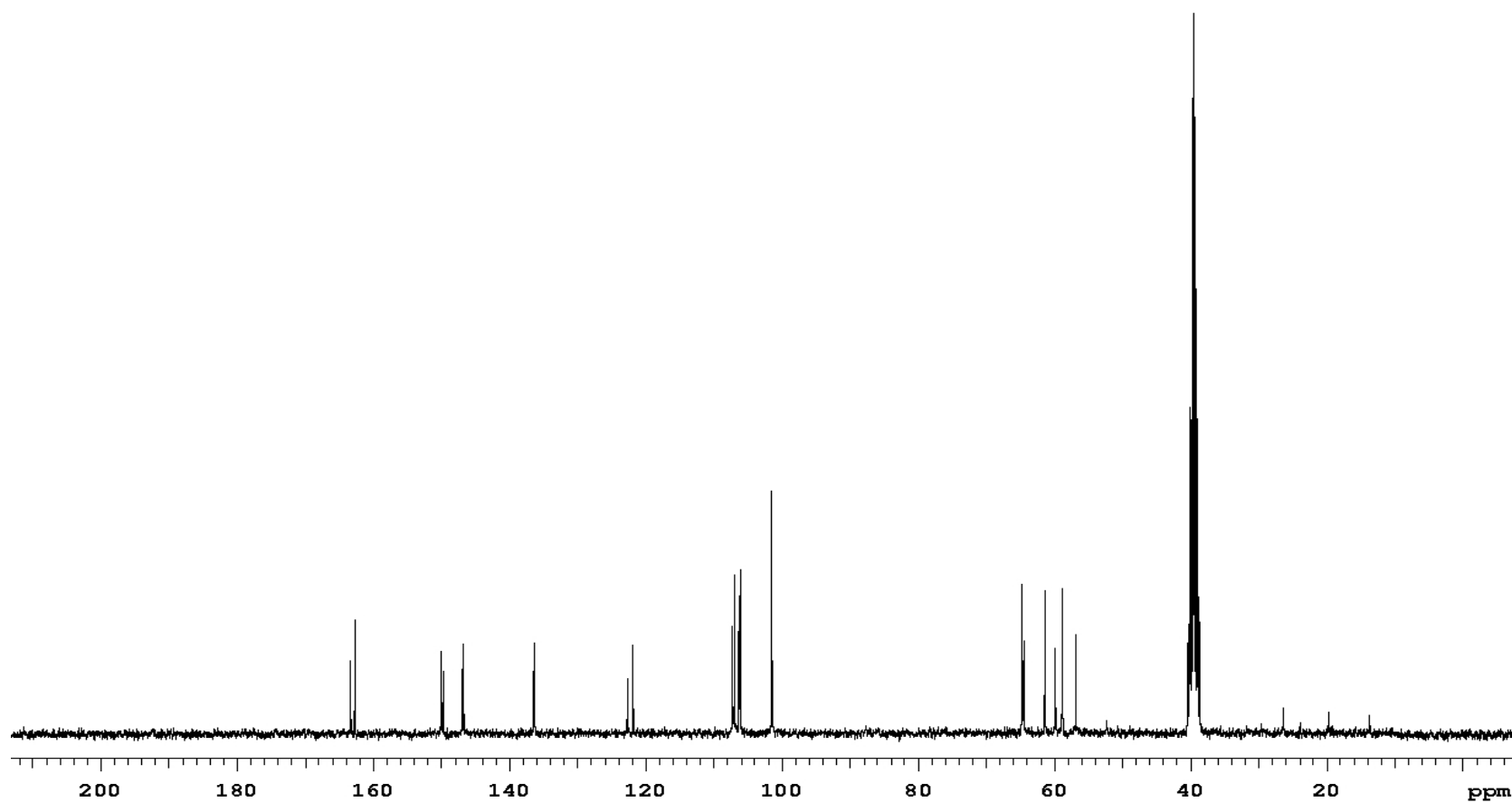


FIGURA 121. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em $\text{DMSO-}d_6$ do composto **124**.

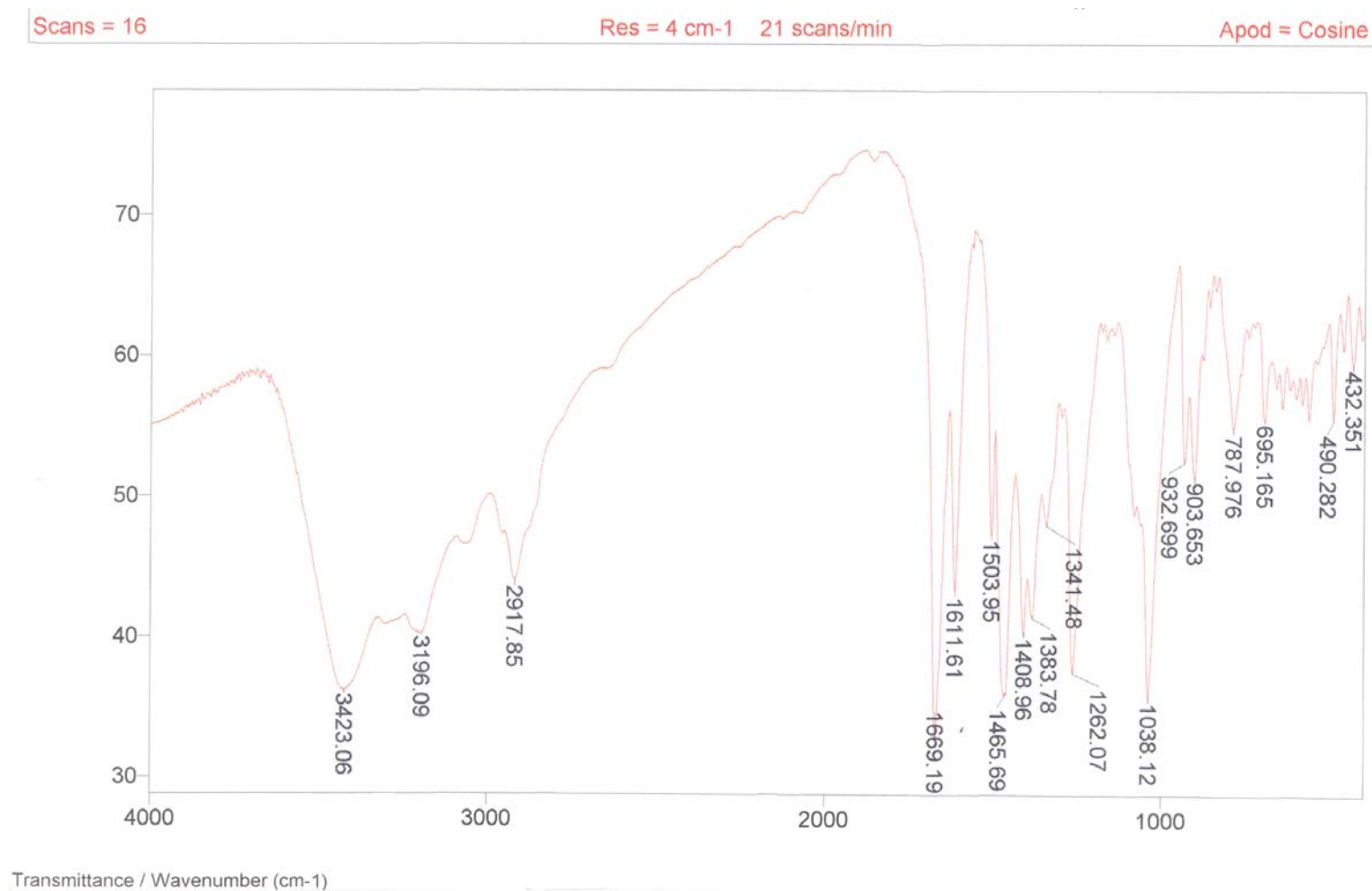
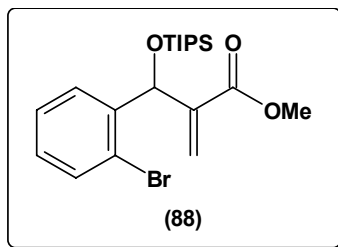


FIGURA 122. Espectro de infravermelho do composto **124**.

5.3.31. Preparação do 2-[(2-Bromofenil)-triisopropilsililoxi-metil]metilacrilato (88).

Em um balão de 100 mL contendo 2,0 g (7,38 mmol) do aduto **16** dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂ seco, sob atmosfera de argônio, agitação magnética e resfriado a 0 °C, adicionou-se 2,1 mL (14,76 mmol) de Et₃N, seguido de 2,6 mL (9,59 mmol) de triflato de triisopropilsilila (TIPSOTf). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t. a. por 2 horas. A reação foi resfriada a 0 °C e adicionou-se H₂O destilada. A fase orgânica foi separada em funil de separação e lavada com solução saturada de NaCl, seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 3,12 g (7,31 mmol); 99% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 7,08 (m, 1H); 6,34 (t, *J* = 1,5 Hz); 6,11 (s, 1H); 6,08 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H); 3,69 (s, 3H); 1,05 (m, 21 H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 165,9; 143,0; 141,65; 132,3; 129,4; 128,7; 127,1; 125,1; 122,9; 105,2; 71,5; 51,6; 18,0; 17,9; 17,7; 12,4 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 2941, 2892, 2859, 1728; 1458, 1433, 1262, 1139, 1082, 1061, 1021, 878, 829, 735 cm⁻¹.

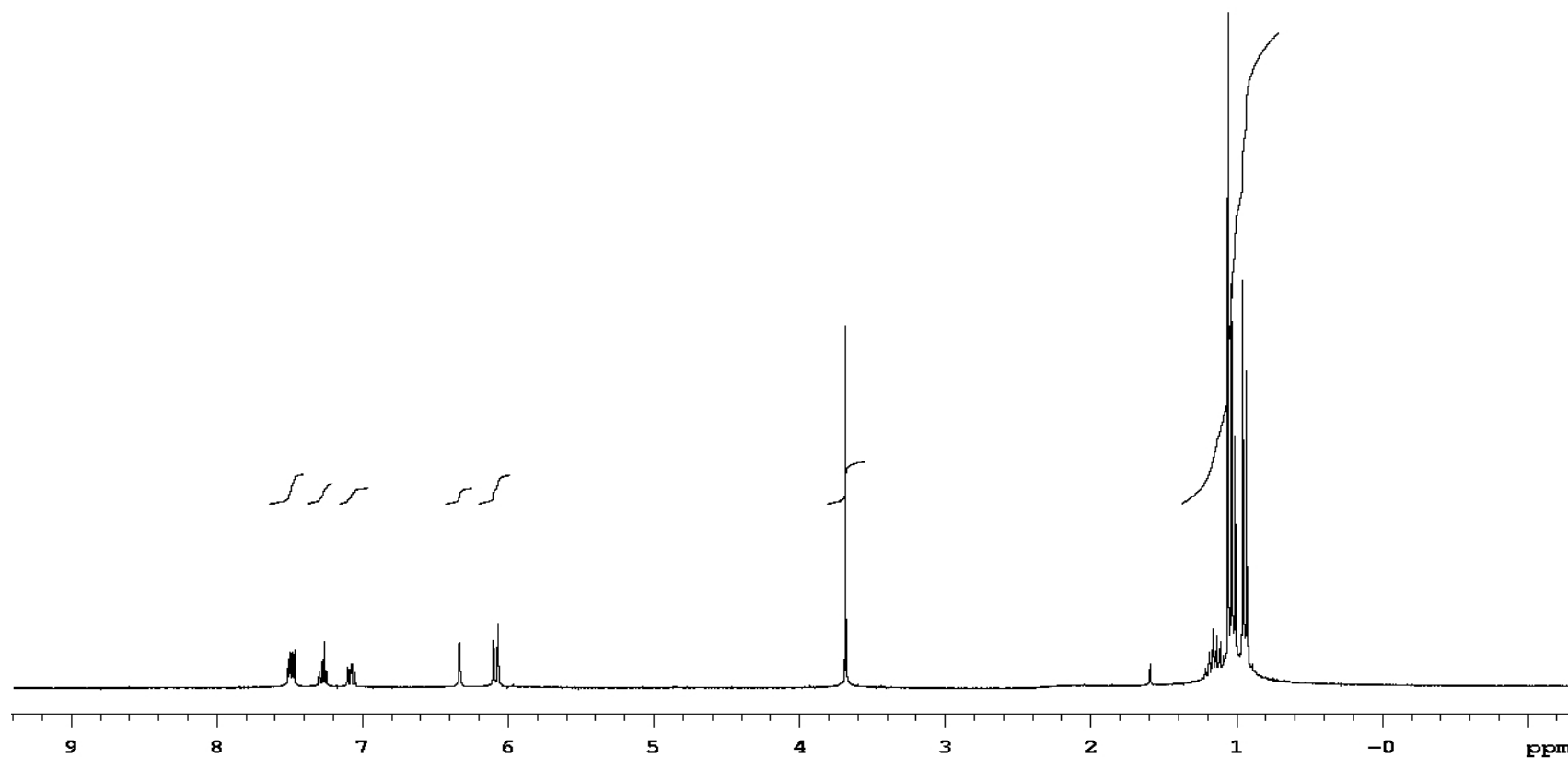


FIGURA 123. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **88**.

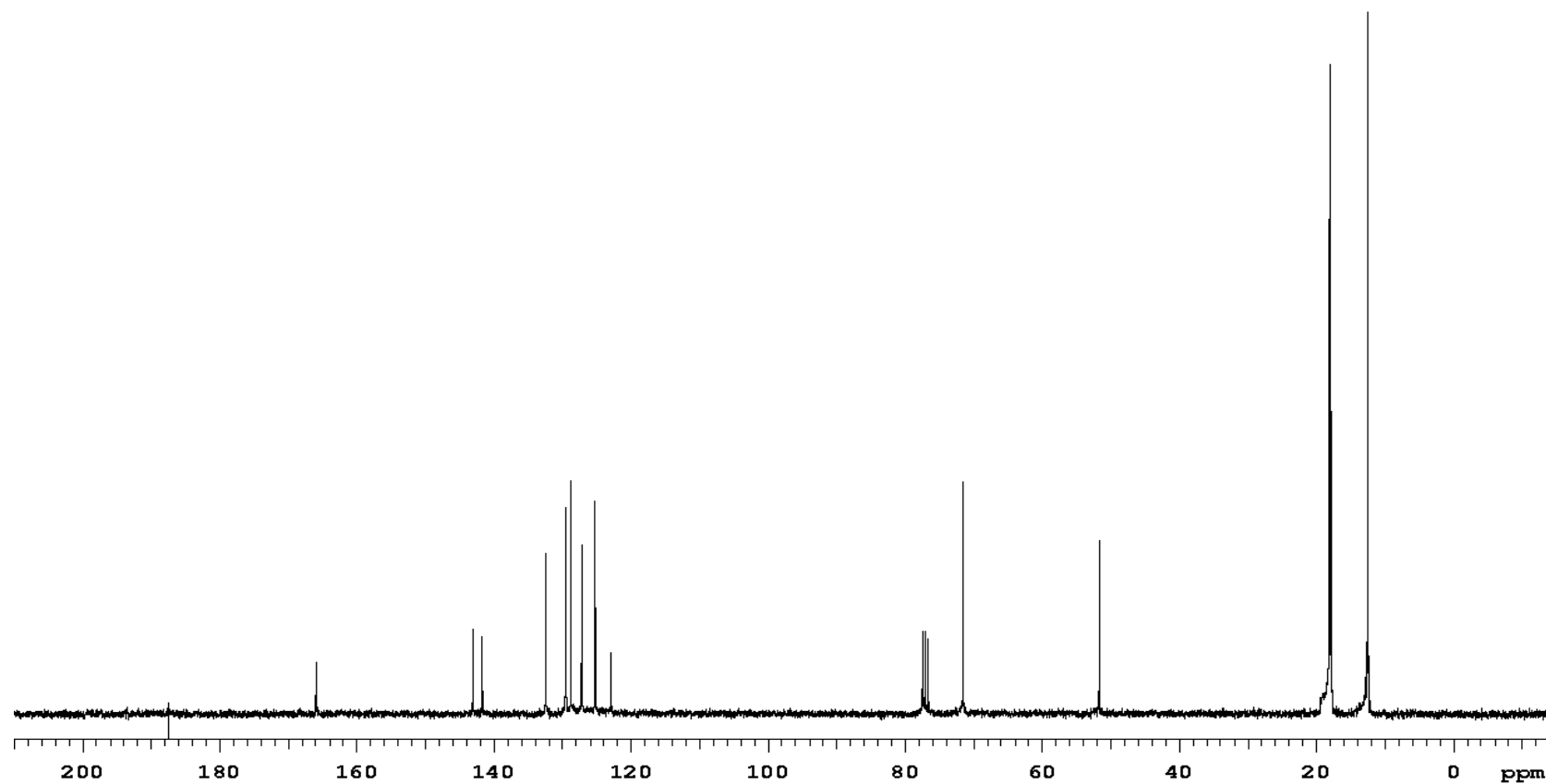


FIGURA 124. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **88**.

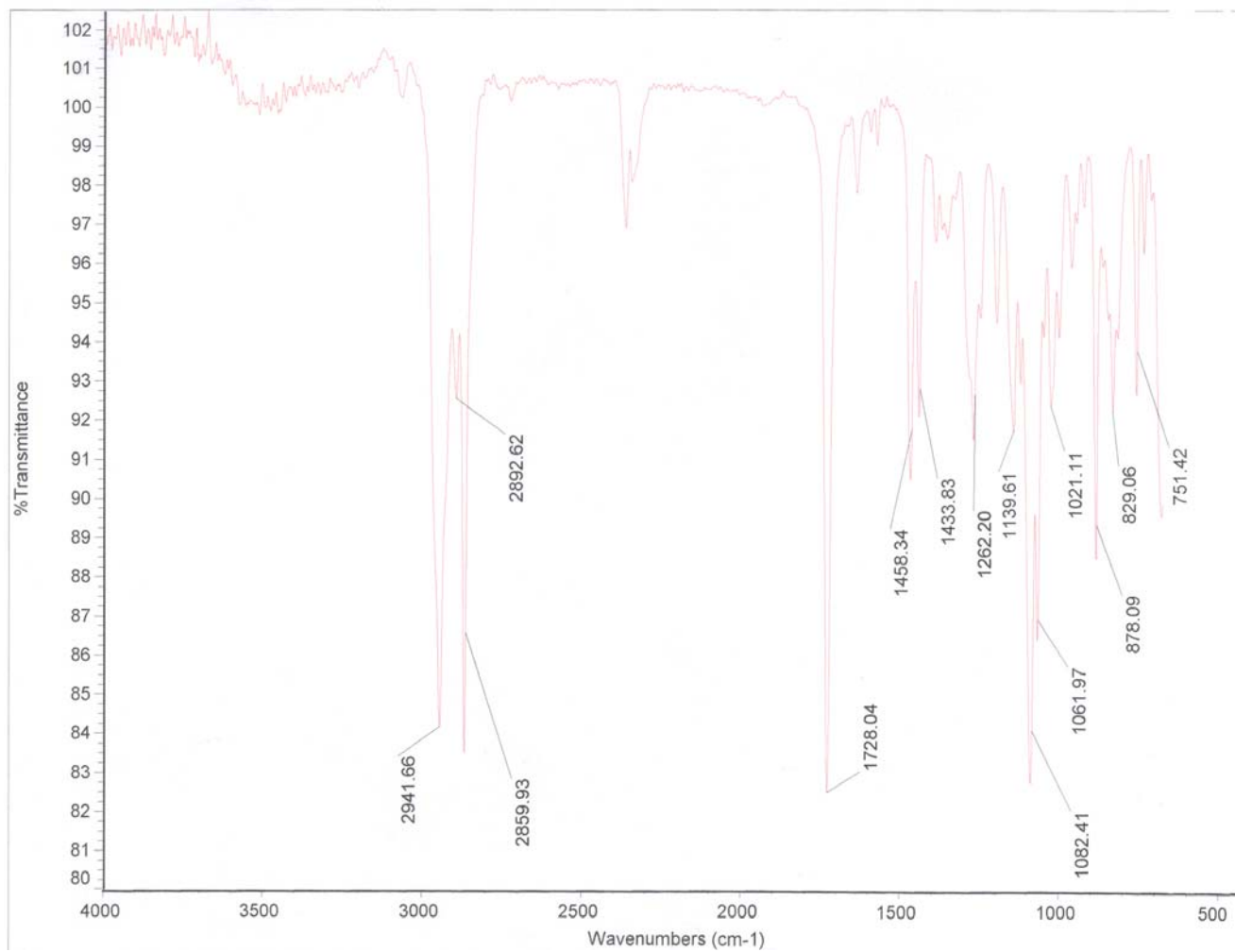
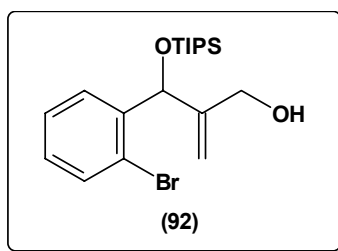


FIGURA 125. Espectro de infravermelho do composto **88**.

5.3.32. Preparação do 2-[(2-Bromofenil)-triisopropil-sililoxi-metil]-prop-2-en-1-ol (92).

Em um balão de 250 mL contendo 2,97 g (6,78 mmol) do composto **88** dissolvido em 20 mL de CH₂Cl₂ seco, sob agitação magnética, atmosfera de argônio e resfriado a – 78 °C, adicionou-se 11,3 mL (16,95 mmol) de DIBAL-H. Após adição, a reação foi mantida a – 78 °C por 1,5 horas. Em seguida, adicionou-se 35 mL de solução saturada de acetato de sódio. Transferiu-se essa mistura para um erlenmeyer contendo 35 mL de solução saturada de NH₄Cl e 30 mL de acetato de etila. Agitou-se a mistura por 2 horas após verificar a formação de um gel. Filtrou-se o gel em funil de placa sinterizada com sílica gel 70-230 mesh e celite, lavando-se com acetato etila. O filtrado foi então evaporado no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura hexano/acetato de etila 10%.

Rendimento: 2,47 mg (6,19 mmol); 89% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (dd, *J*₁= 7,8 Hz, *J*₂= 1,5 Hz, 1H); 7,49 (dd, *J*₁= 7,7 Hz, *J*₂= 1Hz, 1H); 7,33 (m, 1H); 7,11 (m, 1H); 5,79 (s, 1H); 5,47 (s, 1H); 5,21 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 4,16 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H); 3,99 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H); 1,86 (sl, 1H); 1,03 (m, 21H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 148,0; 141,6; 132,4; 128,8; 128,6; 127,3; 121,9; 112,9; 75,6; 62,8; 18,0; 17,8; 17,7; 12,3; 12,2 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3350, 2966, 2892,1503, 1466, 1384, 1237, 1106, 1037, 927, 833 cm⁻¹.

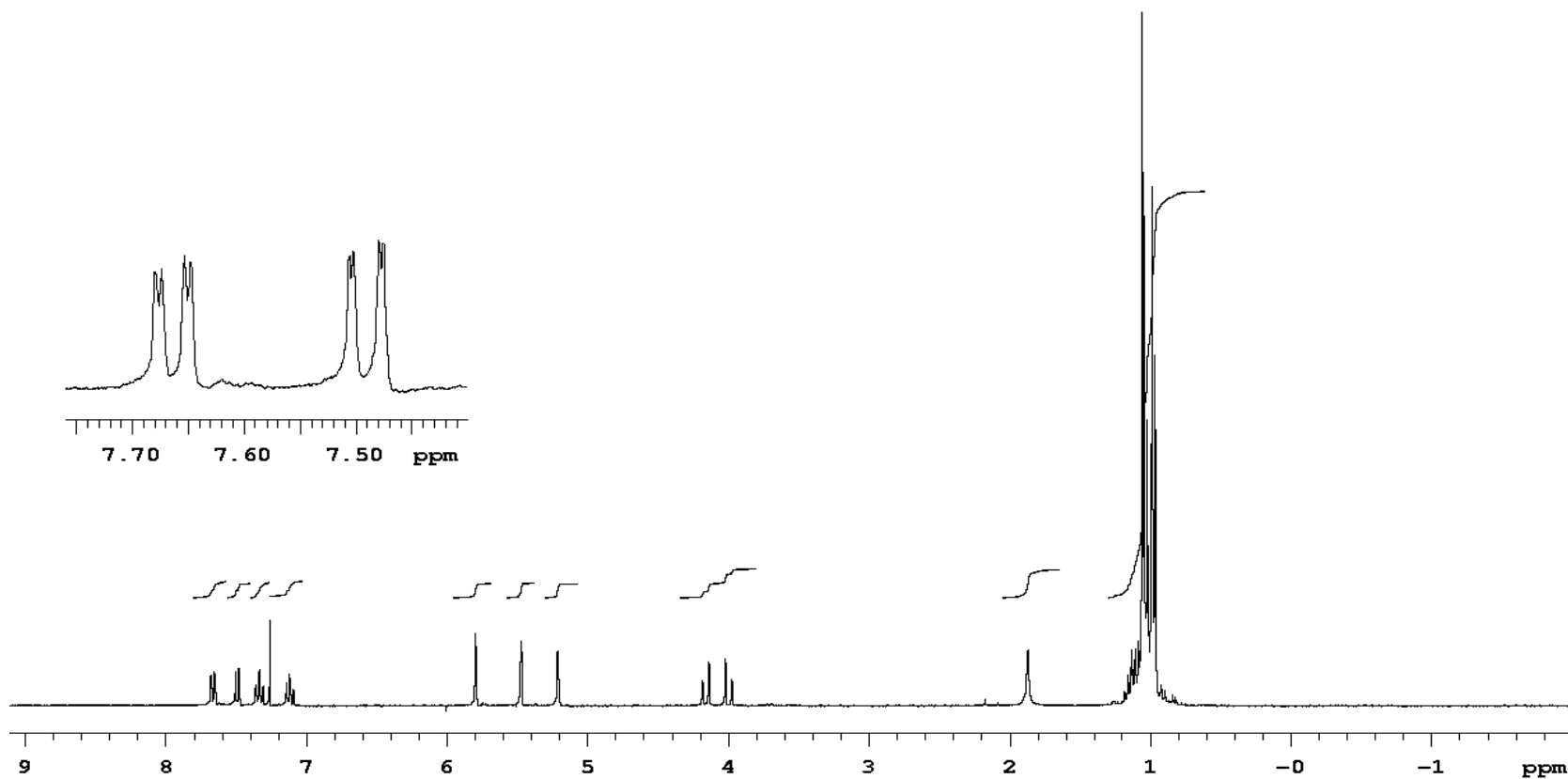


FIGURA 126. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **92**.

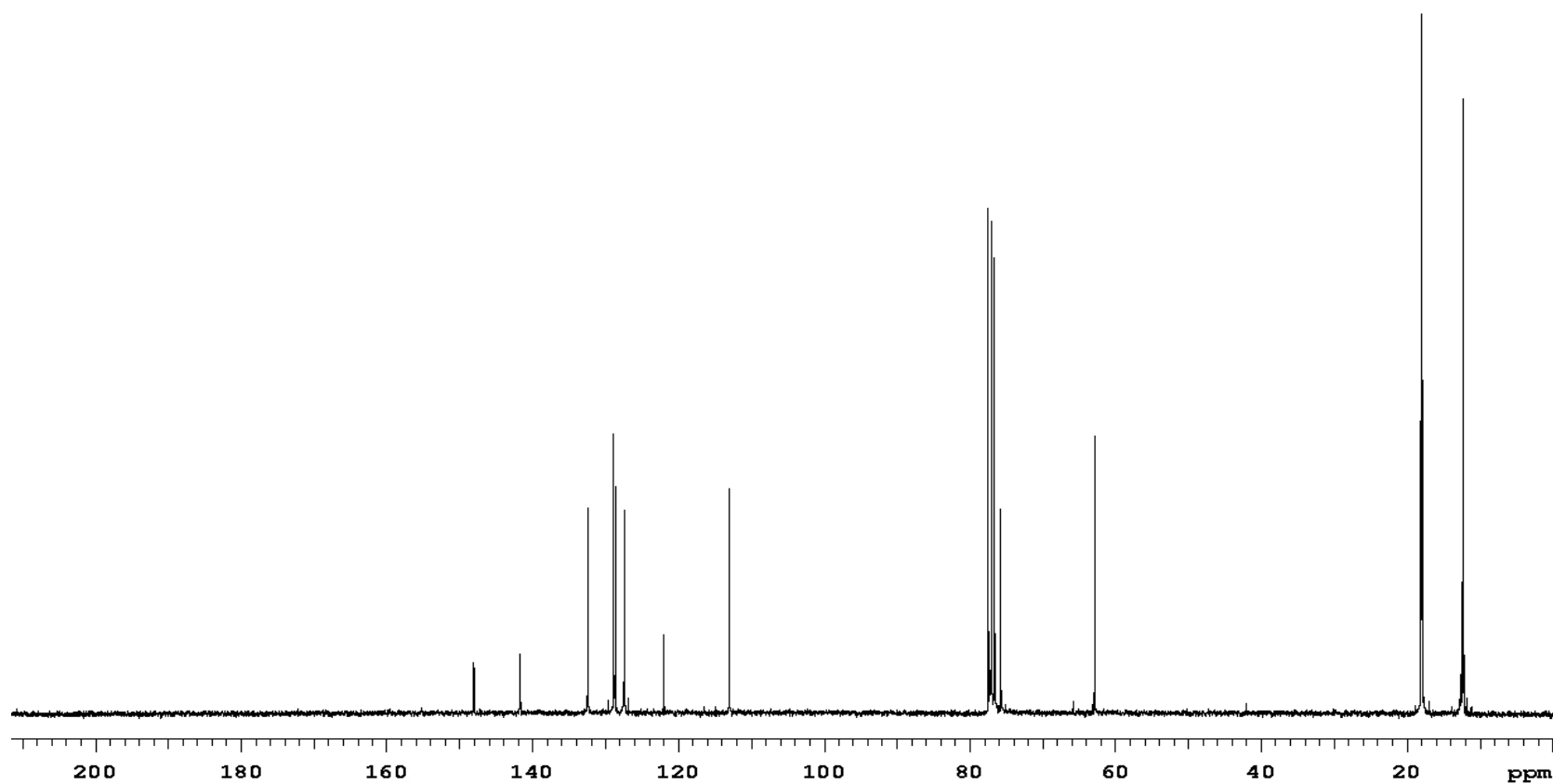


FIGURA 127. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **92**.

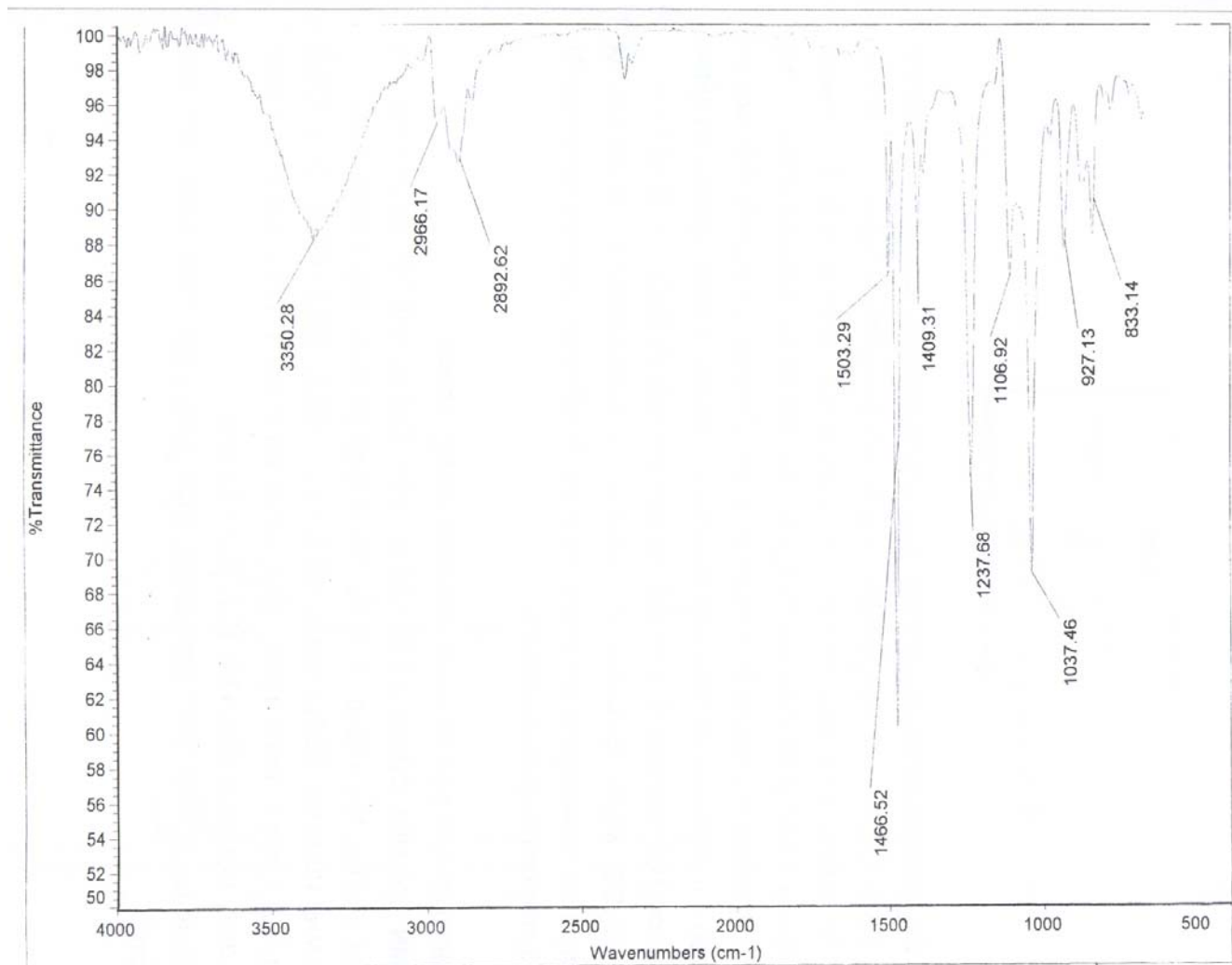
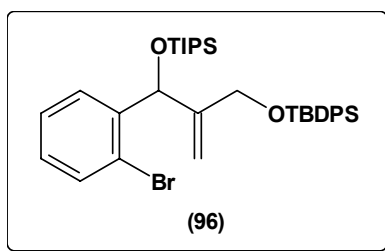


FIGURA 128. Espectro de infravermelho do composto **92**.

5.3.33. Preparação do 1-Bromo-2-[2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-1-triisopropilsililoxi-alil]-benzeno (96).



Em um balão de 100 mL contendo 2,30 g (5,76 mmol) do composto **92** dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ seco, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se a 0 °C 823 mg (0,14 mmol) de DMAP e 0,8 mL (11,52 mmol) de Et₃N. Em seguida, adicionou-se 1,5 mL (8,64 mmol) de cloreto de *t*-butildifenilsilila. Após a adição, o banho de gelo foi retirado e a reação foi mantida a t. a. por 17 horas. Em seguida, adicionou-se H₂O à reação e extraiu-se o produto com hexano (3 x 30 mL). A fase orgânica foi então lavada com H₂O destilada (2 x 30 mL), solução saturada de NaCl (2 x 30 mL) e seca com Na₂SO₄ anidro. Evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 3,43 g (5,38 mmol); 95% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,76-7,05 (m, 14H); 5,73 (s, 1H); 5,51 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 5,43 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 4,22 (d, *J*= 15 Hz, 1H); 4,15 (d, *J*= 15 Hz, 1H); 1,02 (m, 21H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): 149,0; 142,3; 135,5; 135,3; 135,2; 135,0; 134,6; 133,5; 133,4; 132,1; 129,5; 129,3; 128,8; 128,4; 127,6; 127,4; 127,1; 121,9; 109,8; 74,1; 62,7; 26,8; 26,6; 19,3; 19,1; 18,0; 17,9; 17,7; 12,3; 12,2 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3072, 3047, 2958, 2888, 2859, 1466, 1425, 1106, 1078, 1061, 816, 698 cm⁻¹.

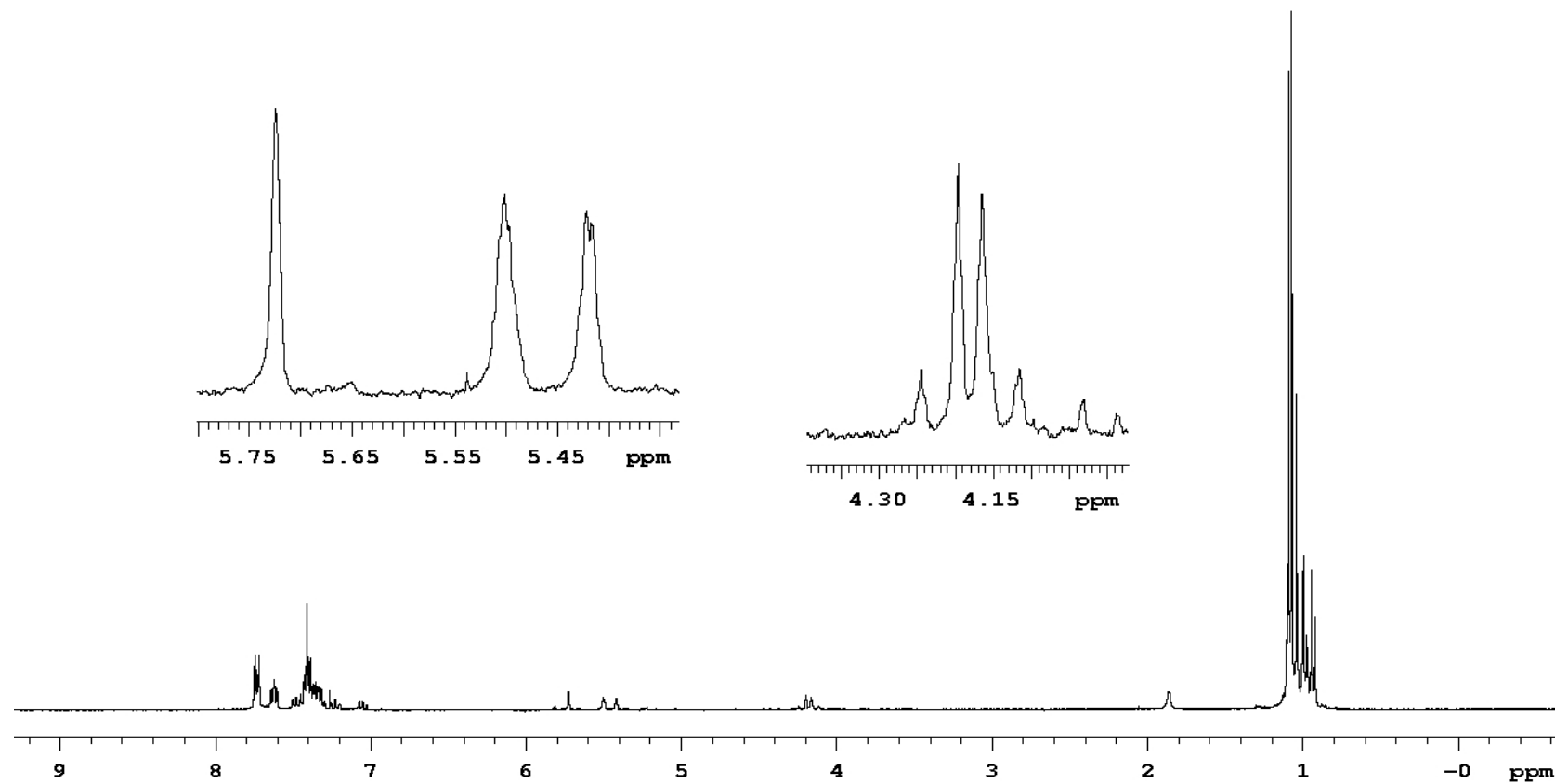


FIGURA 129. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **96**.

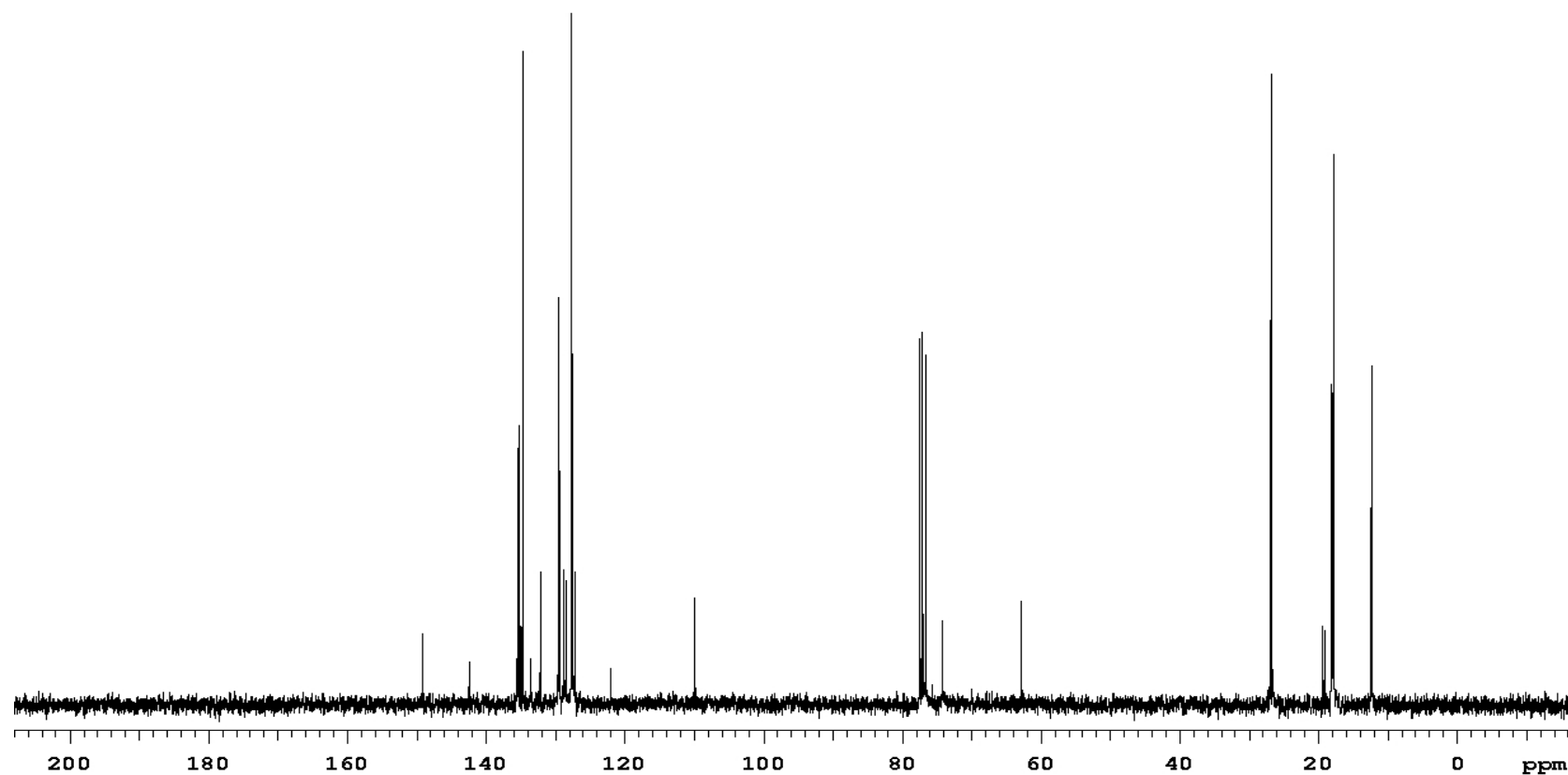


FIGURA 130. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **96**.

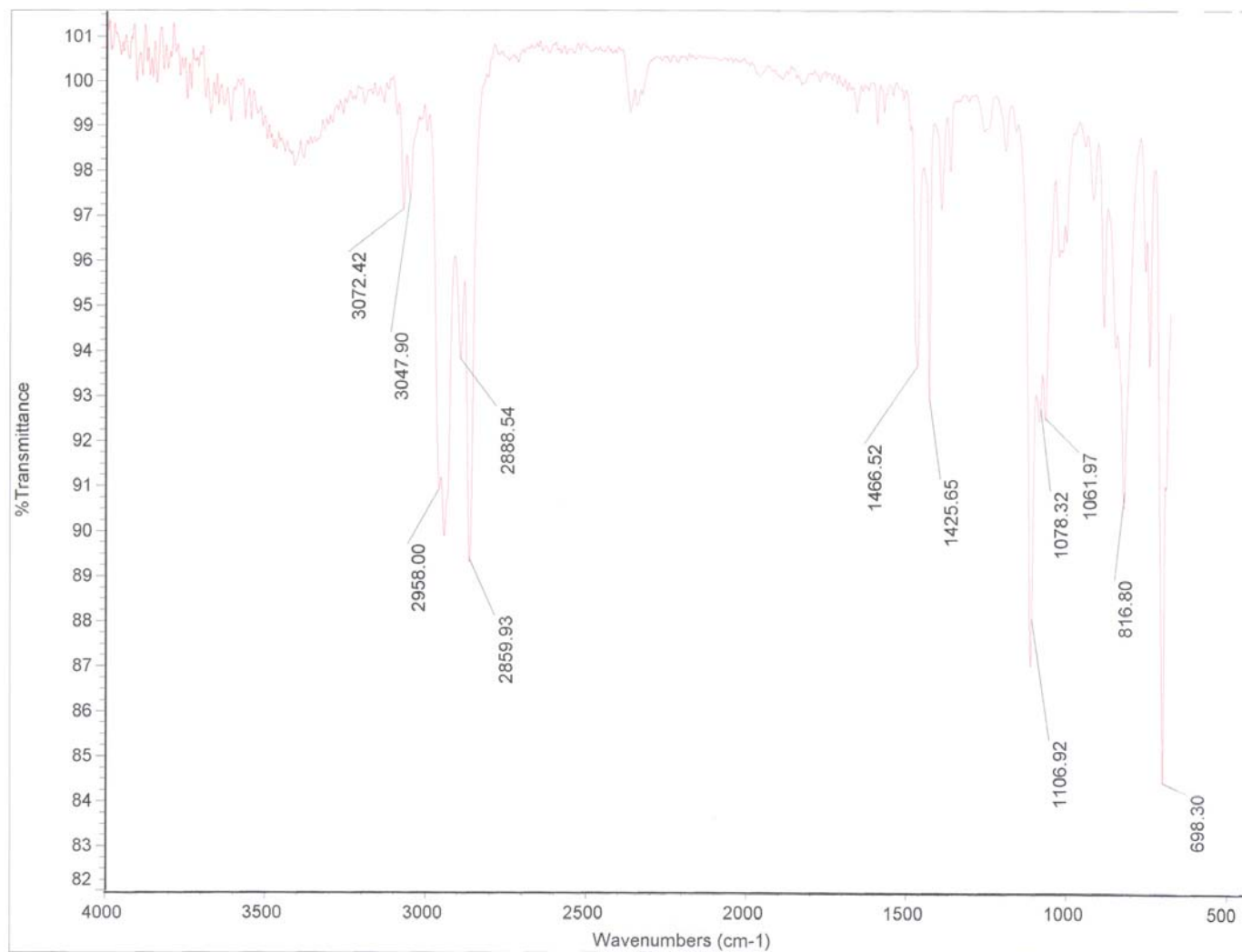
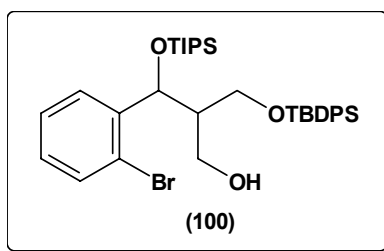


FIGURA 131. Espectro de infravermelho do composto **96**.

5.3.34. Preparação do 3-(2-Bromofenil)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-3-trisopropilsililoxi-propan-1-ol (100).



Em um balão de 250 mL contendo uma solução de 2,0 g (3,14 mmol) do composto **96** em 15 mL de THF seco, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se a 0 °C 11 mL (21,98 mmol) de $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (2 mol/L). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t.a. por 17 horas. Adicionou-se a 0 °C, 60 mL de solução de NaOH 3mol/L e 60 mL de H_2O_2 30%. A mistura reacional foi então agitada a t.a. por 2 horas. Em seguida, adicionou-se 30 mL de solução saturada de NaHCO_3 e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 40 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com Na_2SO_4 anidro e concentrou-se. Através de cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), o produto foi purificado, usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 5 e10%.

Rendimento: 1,586 g (2,42 mmol); 77% (óleo incolor viscoso).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (mistura de diastereoisômeros) δ 7,74-7,06 (m, 14H); 5,47 (d, J = 3 Hz, 1H); 5,27 (d, J = 5 Hz, 1H); 4,03-3,82 (m, 4H); 2,30 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,02 (m, 21H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): (mistura de diastereoisômeros) δ 147,48; 147,41; 135,5; 134,7; 133,29; 133,26; 129,6; 127,64; 127,63; 112,2; 108,3; 101,7; 73,9; 63,9; 61,9; 48,1; 26,8; 26,5; 25,7; 25,6; 19,1; 17,8; -4,8; -5,4 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3432, 3075, 2942, 2865, 1591; 1465, 1428, 1112, 1074, 702 cm^{-1} .

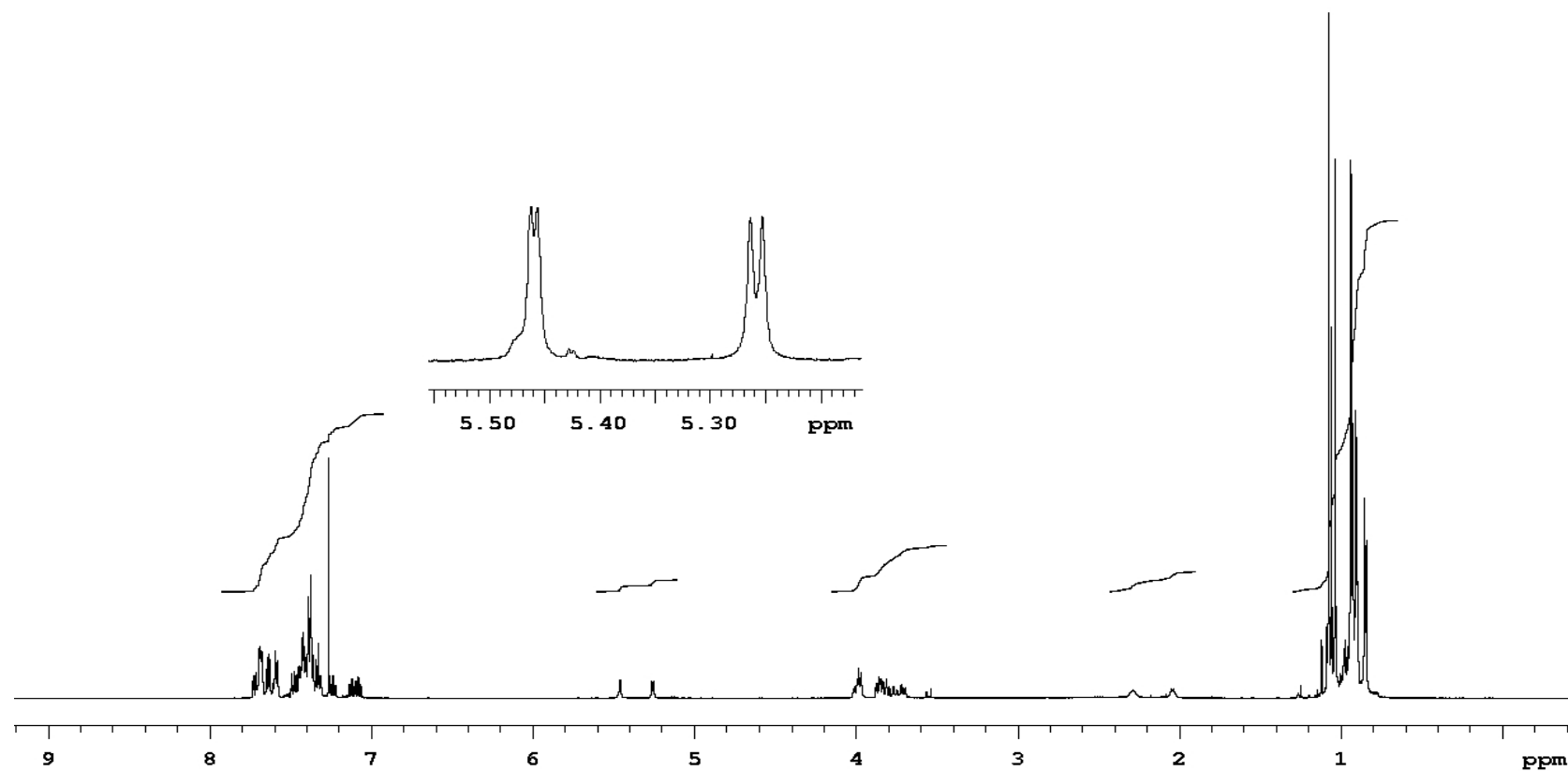


FIGURA 132. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **100**.

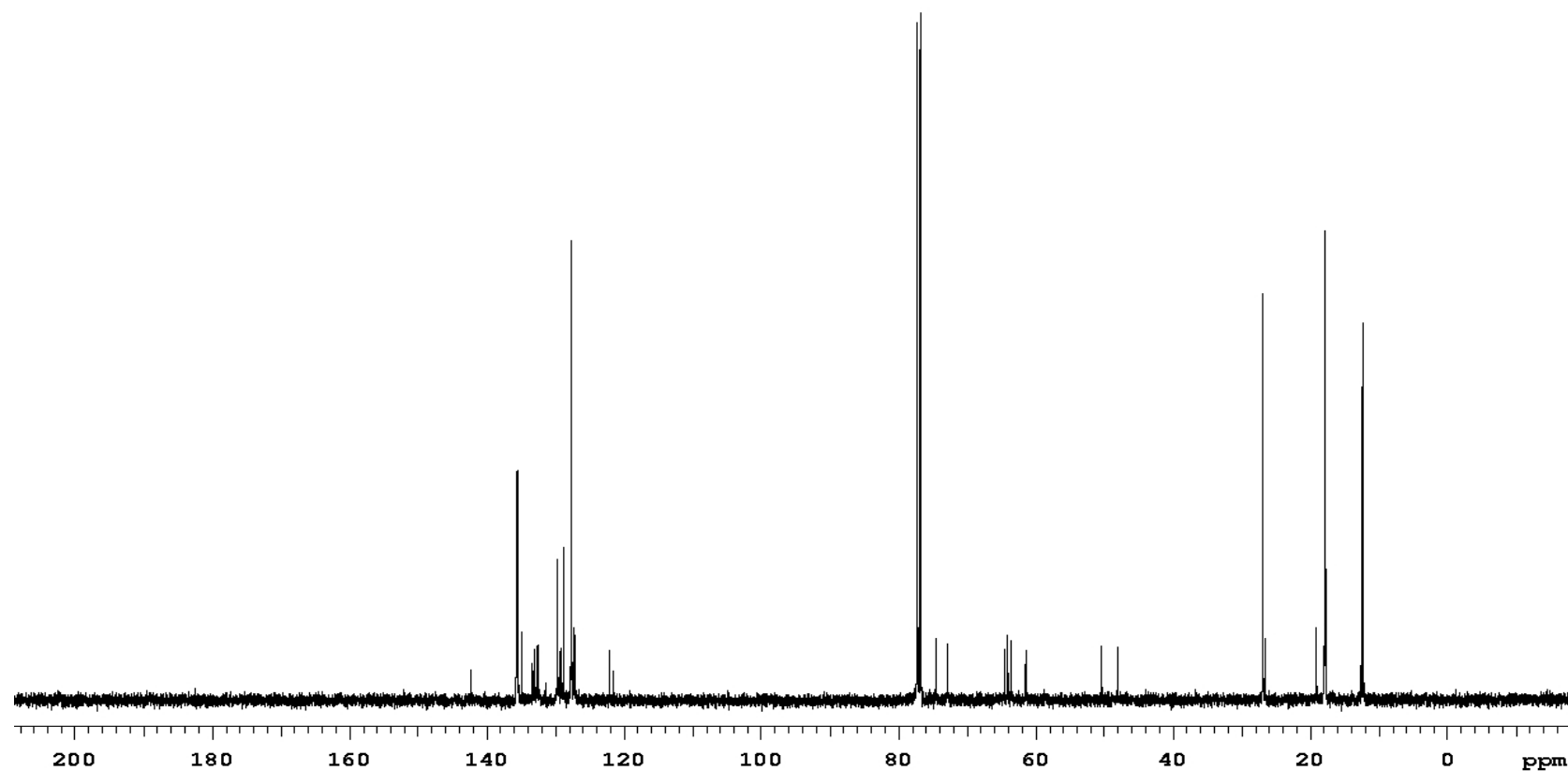


FIGURA 133. Espectro de RMN ^1H , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **100**.

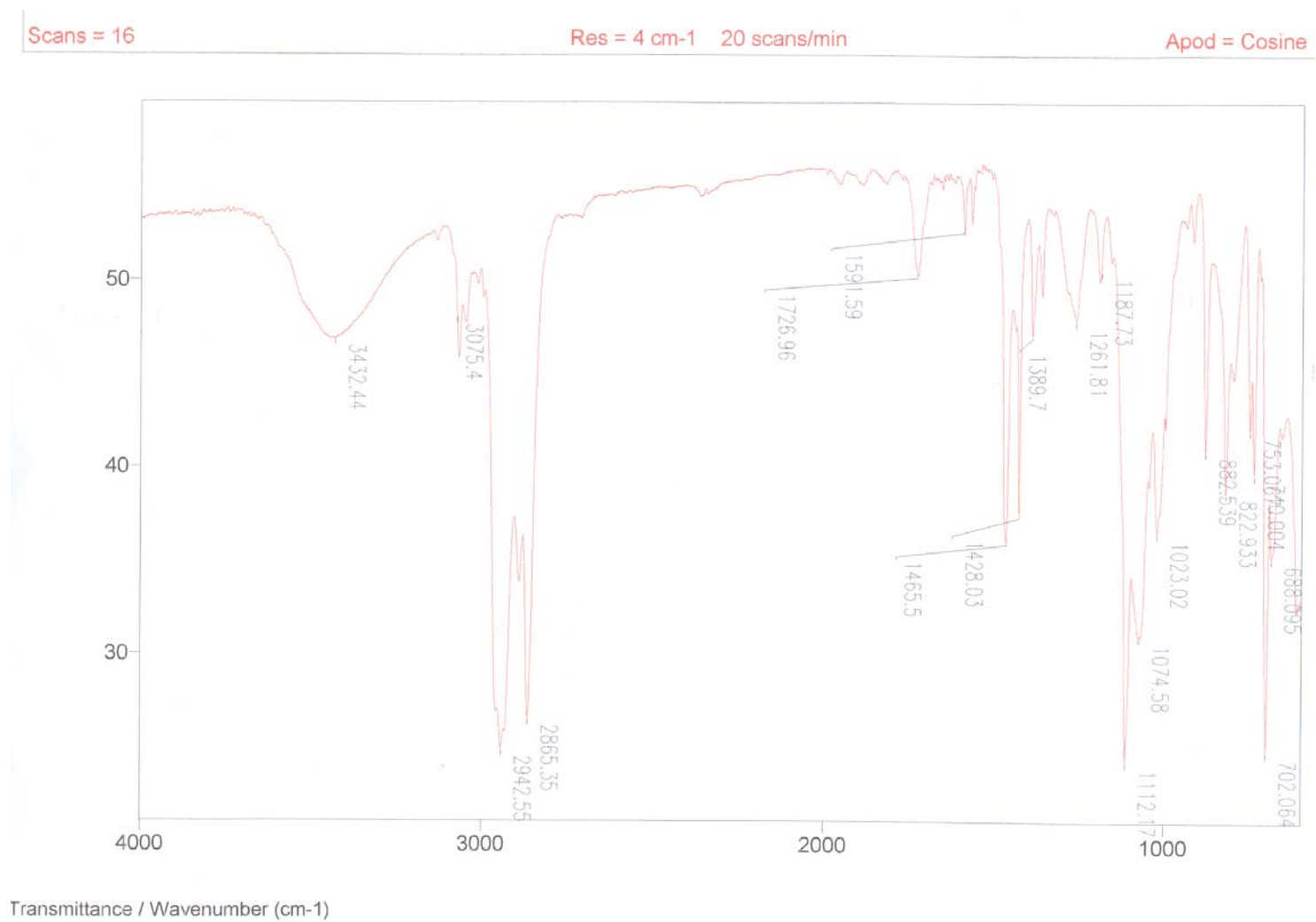
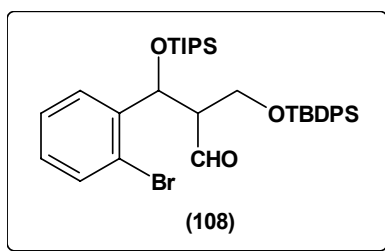


FIGURA 134. Espectro de infravermelho do composto **100**.

5.3.35. Preparação do 3-(2-Bromofenil)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-3-triisopropilsililoxi-propionaldeído (108).

Em um balão de 250 mL contendo 1,50g (2,29 mmol) do composto **100**, adicionou-se 402 mg (0,23 mmol) de *N*-óxido de 4-metilmorfolina, 1,14 g de peneira molecular e 80 mg (0,56 mmol) de TPAP sob atmosfera de argônio. Em seguida, adicionou-se 15 mL de diclorometano seco a t. a. A mistura reacional foi agitada a t. a. por 2 horas. A seguir, filtrou-se a mistura reacional em uma coluna cromatográfica com sílica gel (70-230 mesh), usando como eluente, diclorometano. O filtrado foi então concentrado no rotaevaporador.

Rendimento: 1,37 (2,10 mmol); 92% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 9,91 (d, J = 3 Hz, 1H); 9,82 (d, J = 3 Hz, 1H); 7,74-7,07 (m, 14H); 5,68 (d, J = 4 Hz, 1H); 5,64 (d, J = 4 Hz, 1H); 4,32-3,84 (m, 2H); 2,81 (m, 1H); 1,03 (m, 21H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 202,7; 202,4; 141,5; 141,1; 135,47; 135,40; 135,3; 135,0; 134,6; 129,58; 129,54; 129,1; 128,9; 128,7; 127,5; 127,3; 127,1; 121,5; 121,2; 72,0; 71,5; 61,1; 60,8; 60,7; 59,4; 26,9; 26,8; 26,6; 19,2; 19,1; 17,9; 17,7; 12,6; 12,4 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3070, 2942, 2930, 2889, 2864, 1716, 1464, 1427, 1112, 998, 882, 701 cm⁻¹.

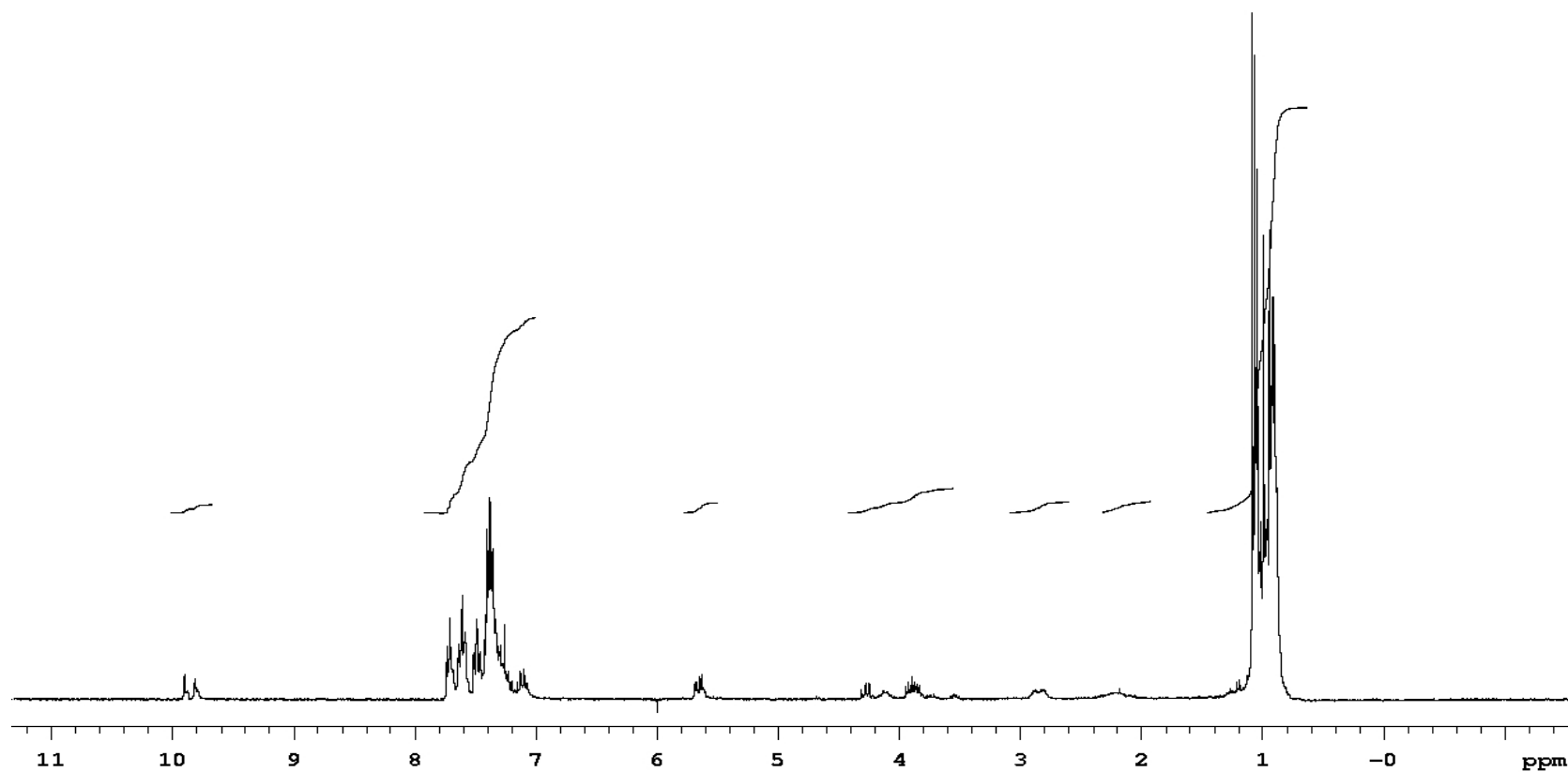


FIGURA 135. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **108**.

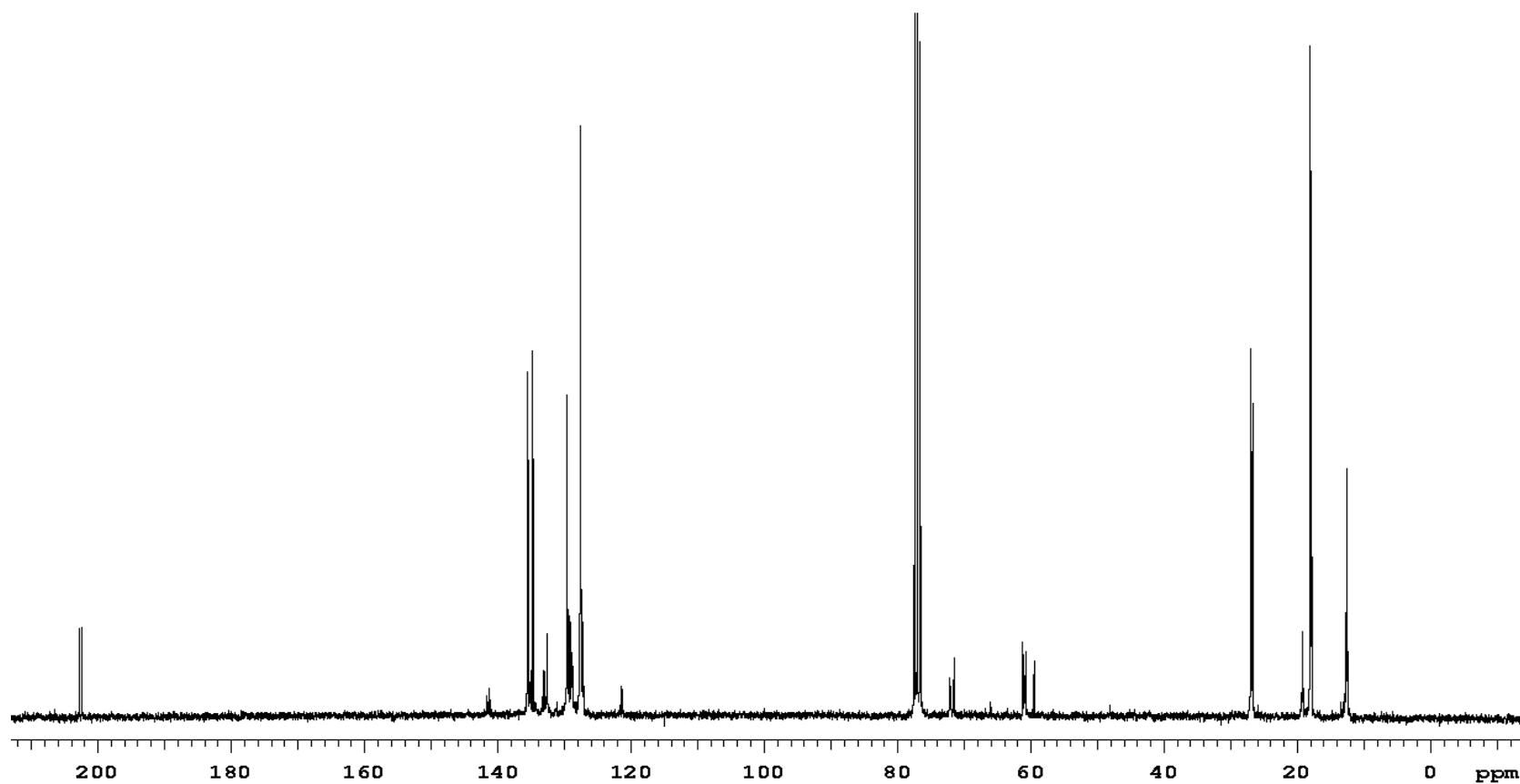
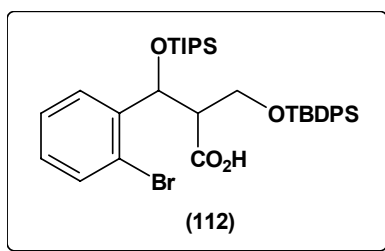


FIGURA 136. Espectro de RMN 13 , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **108**.

5.3.36. Preparação do Ácido 3-(2-bromofenil)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-3-triisopropilsililoxi-propiónico (112).

Em um balão de 250 mL contendo 1,35 g (2,07 mmol) do aldeído **108** dissolvido em 20 mL de *t*-butanol e 10,5 mL (100 mmol) de 2-metil-2-butenol, resfriado a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução de 1,72 g (19,04 mmol) de NaClO₂ e 1,71 g (14,28 mmol) de NaH₂PO₄ dissolvidos em 20 mL de H₂O destilada. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t. a. por 2 horas. Em seguida, evaporou-se os componentes voláteis e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de H₂O. Acidificou-se a solução com uma solução de HCl 10% até pH ~ 3. Extraíu-se então o ácido da fase aquosa com acetato de etila (3 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O ácido foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 20%.

Rendimento: 1,33 g (1,98 mmol); 96% (óleo viscoso amarelado).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,75-7,05 (m, 14H); 5,55 (d, *J*= 5,5 Hz, 1H); 4,25-3,52 (m, 2H); 3,05 (m, 1H); 1,02 (m, 21 H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175,2; 174,6; 141,1; 135,36; 135,32; 135,1; 135,0; 134,6; 133,0; 132,5; 132,3; 129,6; 129,5; 129,1; 128,9; 128,7; 127,5; 127,4; 127,0; 121,7; 121,6; 72,1; 62,3; 54,3; 26,7; 26,5; 19,1; 17,9; 17,8; 17,7; 12,4; 12,3 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3340, 3060, 2929, 2889, 2864, 1711, 1469, 1427, 1362, 1113, 883, 739 cm⁻¹.

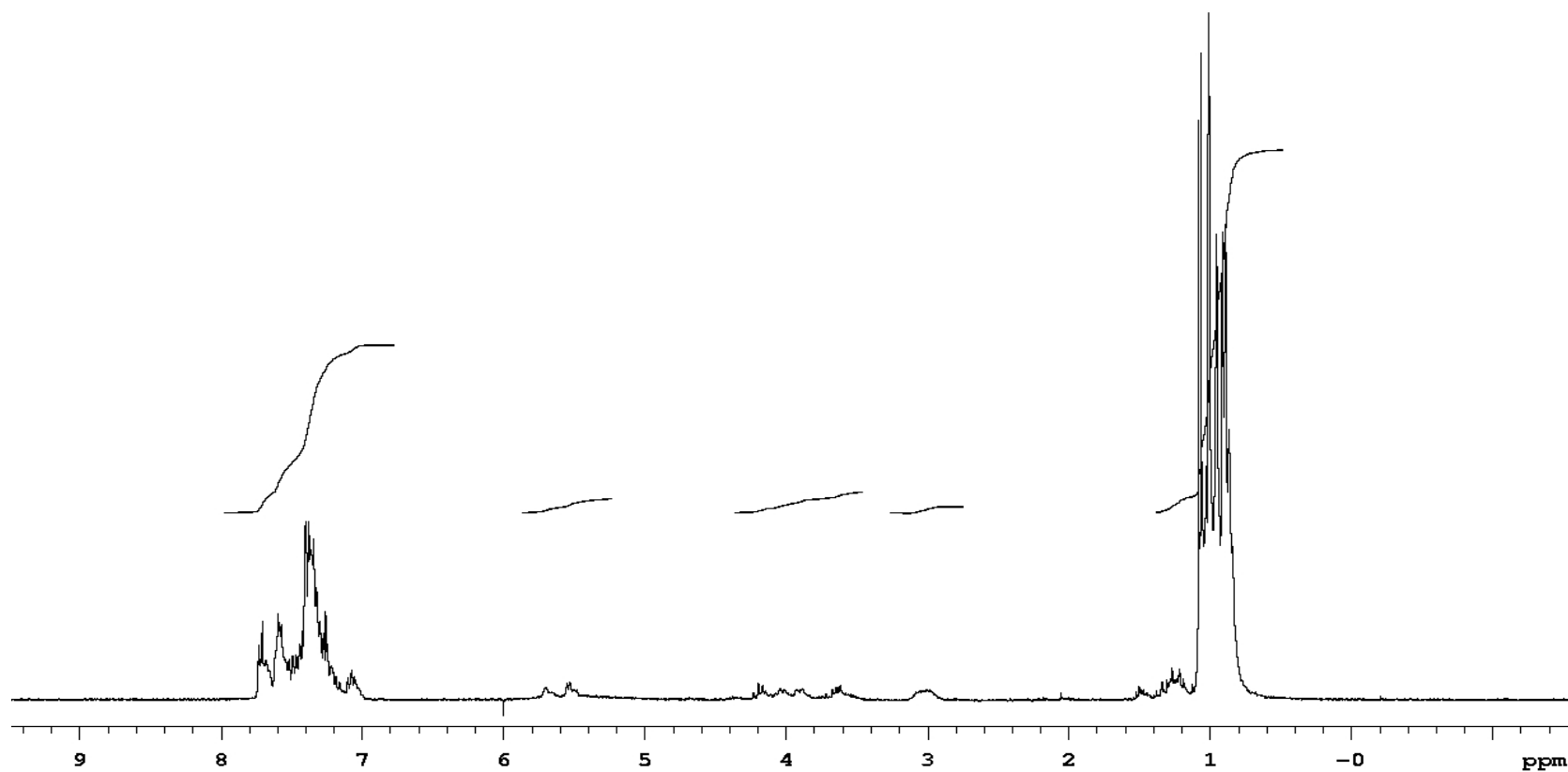


FIGURA 137. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **112**.

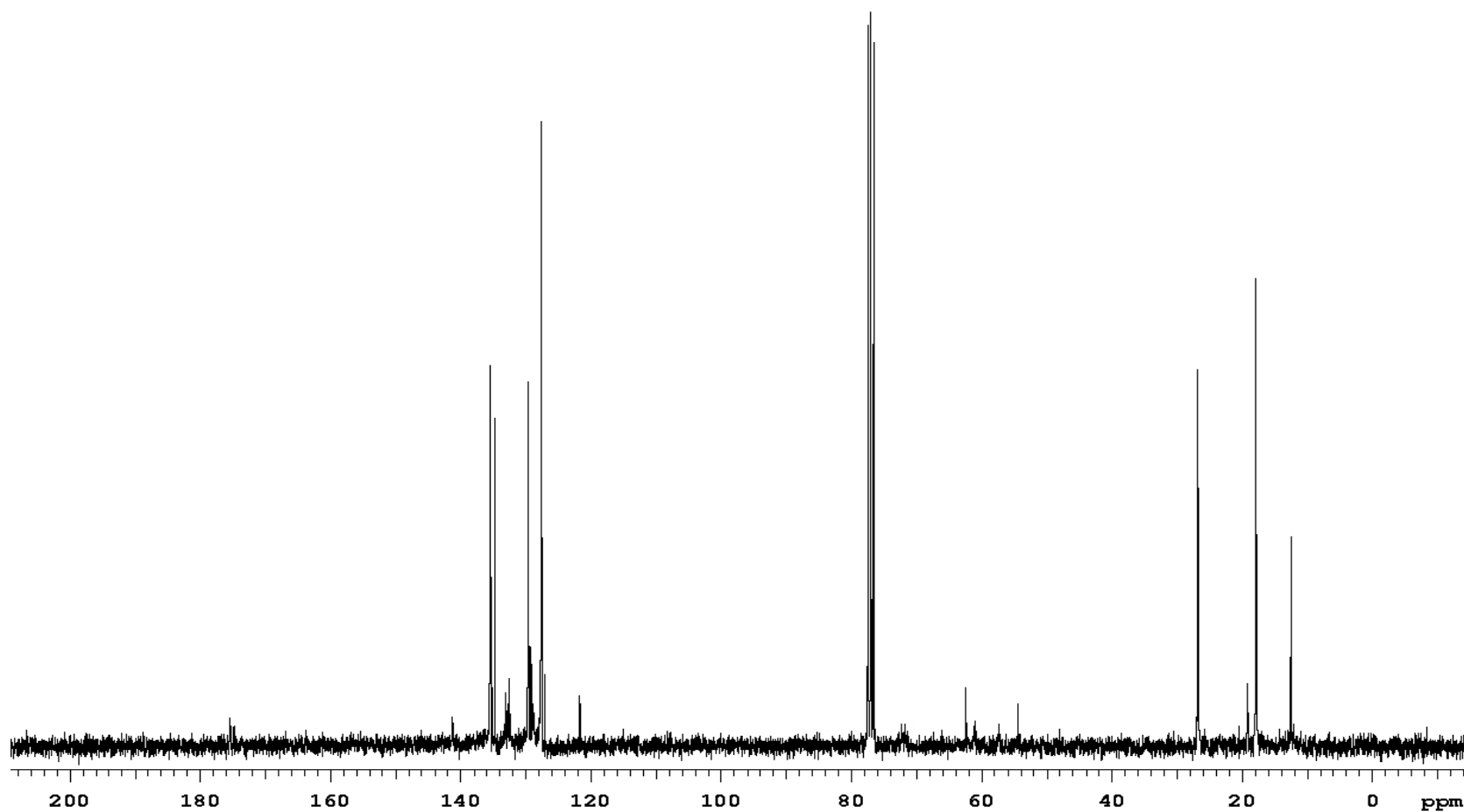
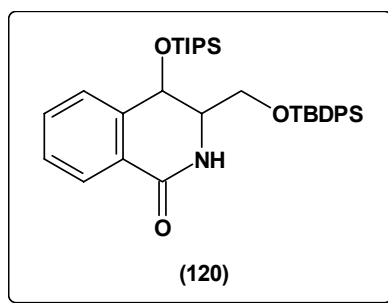


FIGURA 138. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **112**.

5.3.37. Preparação da 3-(*terc*-Butil-difenil-sililoximetil)-4-triisopropilsililoxi-3,4-diidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (120).

Em um balão de 100 mL contendo 1,3 g (1,94 mmol) do ácido **112** dissolvido em 15 mL de acetona PA, resfriado a 0 °C e sob agitação magnética, adicionou-se 0,5 mL (3,88 mmol) de Et₃N, seguido de 0,3 mL (2,91 mmol) de cloroformato de etila. Após 1 hora, verificando a formação do anidrido misto por TLC, adicionou-se 189 mg (2,91 mmol) de NaN₃ dissolvida em 0,5 mL de H₂O. A formação da acilazida pôde ser verificada após 90 minutos, pelo aparecimento da banda característica de acilazida em 2135 cm⁻¹ no espectro de infravermelho. Em seguida, adicionou-se H₂O destilada ao meio reacional e extraiu-se a acilazida com acetato de etila (3 x 40 mL). A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e concentrada no rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em 15 mL de tolueno seco e a solução foi refluxada por 2 horas. O desaparecimento da banda em 2135 cm⁻¹ e o aparecimento de uma outra banda em 2255 cm⁻¹, no espectro de infravermelho, comprovou a formação do isocianato. O tolueno foi evaporado e o resíduo foi deixado em alto vácuo por 1 hora. Sob atmosfera de argônio, dissolveu-se o resíduo em 15 mL de éter etílico seco. Resfriou-se o sistema reacional a -78 °C e adicionou-se 3,9 mL (3,88 mmol) de *t*-butillítio (1,0 mol/L). A reação foi mantida a essa temperatura por 1 hora. Adicionou-se H₂O à reação e extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 40 mL). Juntou-se as fases etéreas, que foram lavadas com água destilada (2 x 40 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 40 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes, hexano/acetato de etila 20 e 30%.

Rendimento: 280 mg (0,48 mmol) 35% -4 etapas- (óleo incolor viscoso)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 8,05 (m, 1H); 7,63-7,27 (m, 13H); 6,50 (sl, 1H); 6,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 5,11 (d, J = 3 Hz, 1H); 5,07 (d, J = 3 Hz, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 1,03 (m, 21H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 164,9; 164,6; 139,9; 138,5; 135,4; 135,3; 132,58; 132,51; 132,1; 132,0; 129,8; 129,77; 129,73; 128,6; 128,2; 128,0; 127,9; 127,75; 127,72; 127,6; 125,5; 67,9; 67,6; 64,2; 63,0; 59,6; 58,0; 26,8; 26,6; 19,04; 19,01; 18,0; 17,9; 17,8; 12,6; 12,5 ppm.

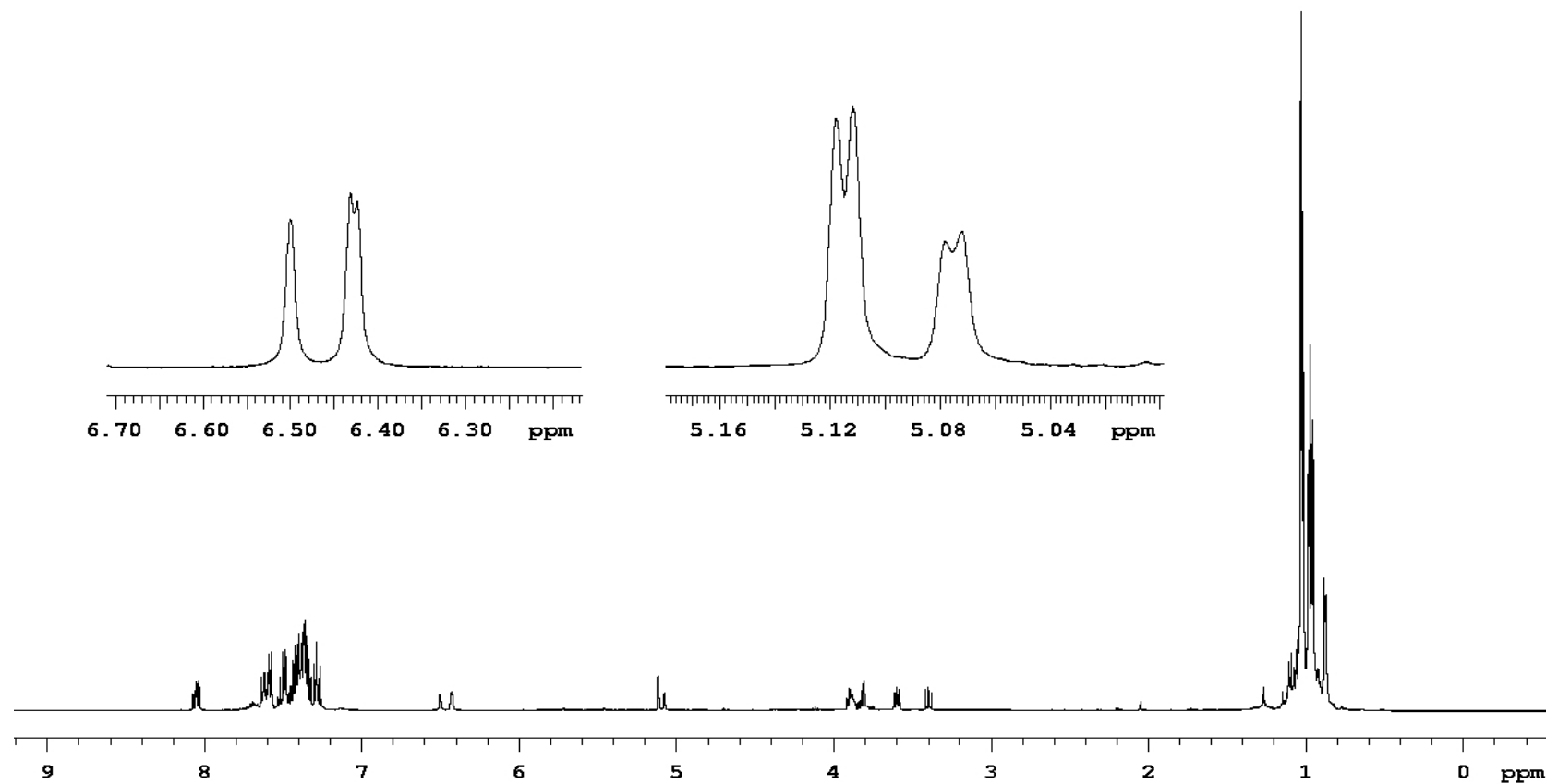


FIGURA 139. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em CDCl_3 do composto **120**.

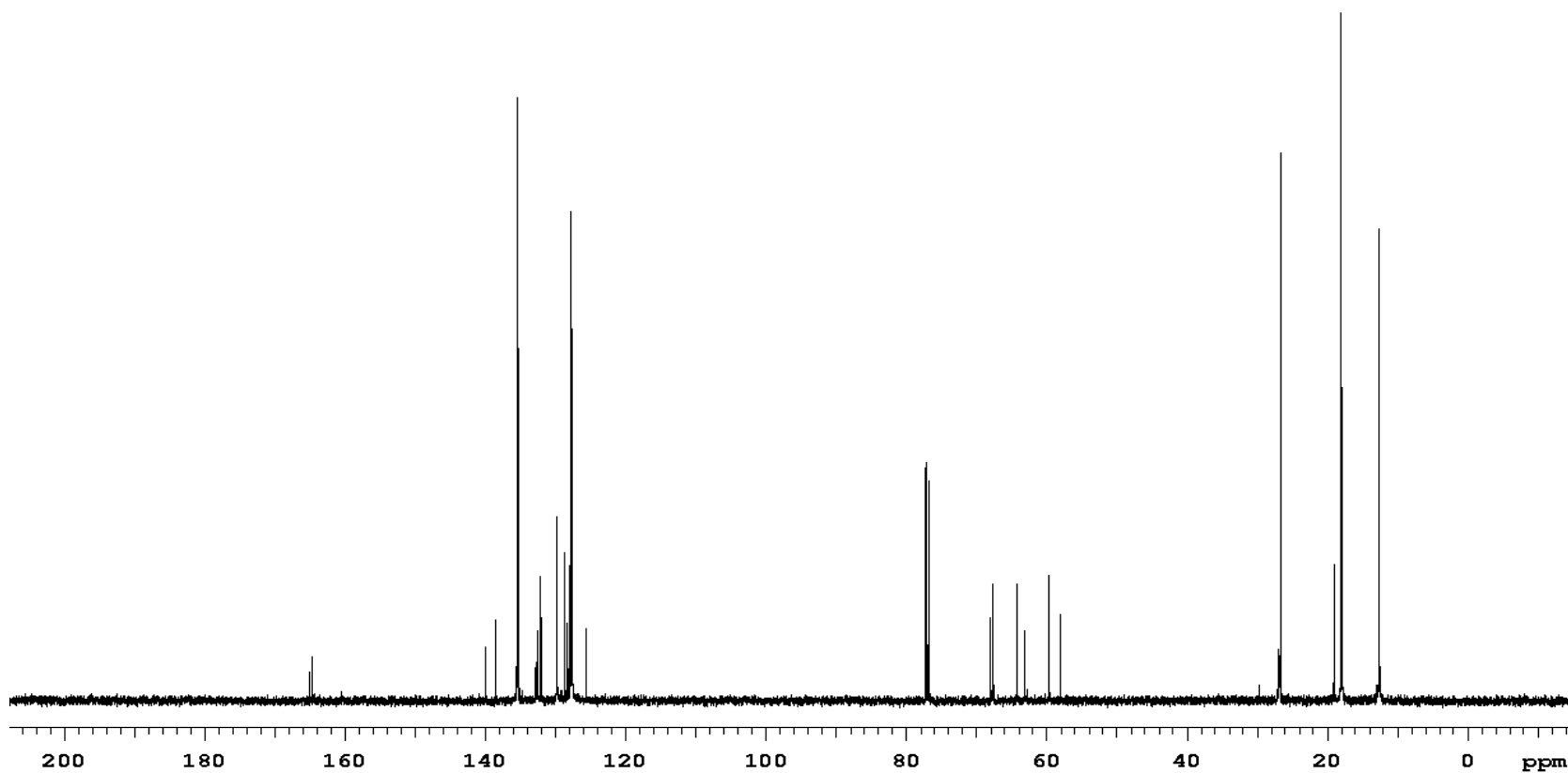
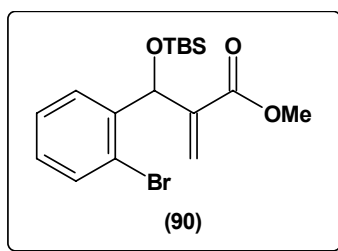


FIGURA 140. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **120**.

5.3.38. Preparação do 2-[(2-Bromofenil)-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-metil]metilacrilato (90).



Em um balão de 100 mL contendo 500 mg (1,84 mmol) do aduto de Baylis-Hillman **16** dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ seco, sob atmosfera de argônio e resfriado a 0 °C, adicionou-se 0,5 mL (3,68 mmol) de Et₃N seguido de 0,55 mL (2,39 mmol) de triflato de *t*-butildimetilsilila (TBSOTf). Após essa adição, a reação foi mantida a 0 °C por 2 horas, após verificar o consumo total do material de partida por TLC. Em seguida, adicionou-se H₂O destilada à mistura reacional. Separou-se então as fases, e a fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador.

Purificou-se o produto por cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 685 mg (1,78 mmol); 96% (óleo viscoso incolor).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,49 (dd, *J*₁= 8 Hz, *J*₂= 1 Hz, 1H); 7,45 (dd, *J*₁= 8 Hz, *J*₂= 1 Hz, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,11 (td, *J*₁= 8 Hz, *J*₂= 1,8 Hz, 1H); 6,28 (t, *J*= 1 Hz, 1H); 5,99 (s, 1H); 5,75 (t, *J*= 1 Hz, 1H); 3,71 (m, 3H); 0,86 (s, 9H); 0,11 (s, 3H); -0,09 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 166,1; 142,8; 141,2; 132,4; 129,3; 128,8; 127,1; 125,3; 122,8; 71,4; 51,7; 25,8; 18,2; - 4,5; - 4,7 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 2953, 2929, 2894, 2857, 1728, 1631, 1470, 1438, 1256, 1194, 1119, 957, 837 cm⁻¹.

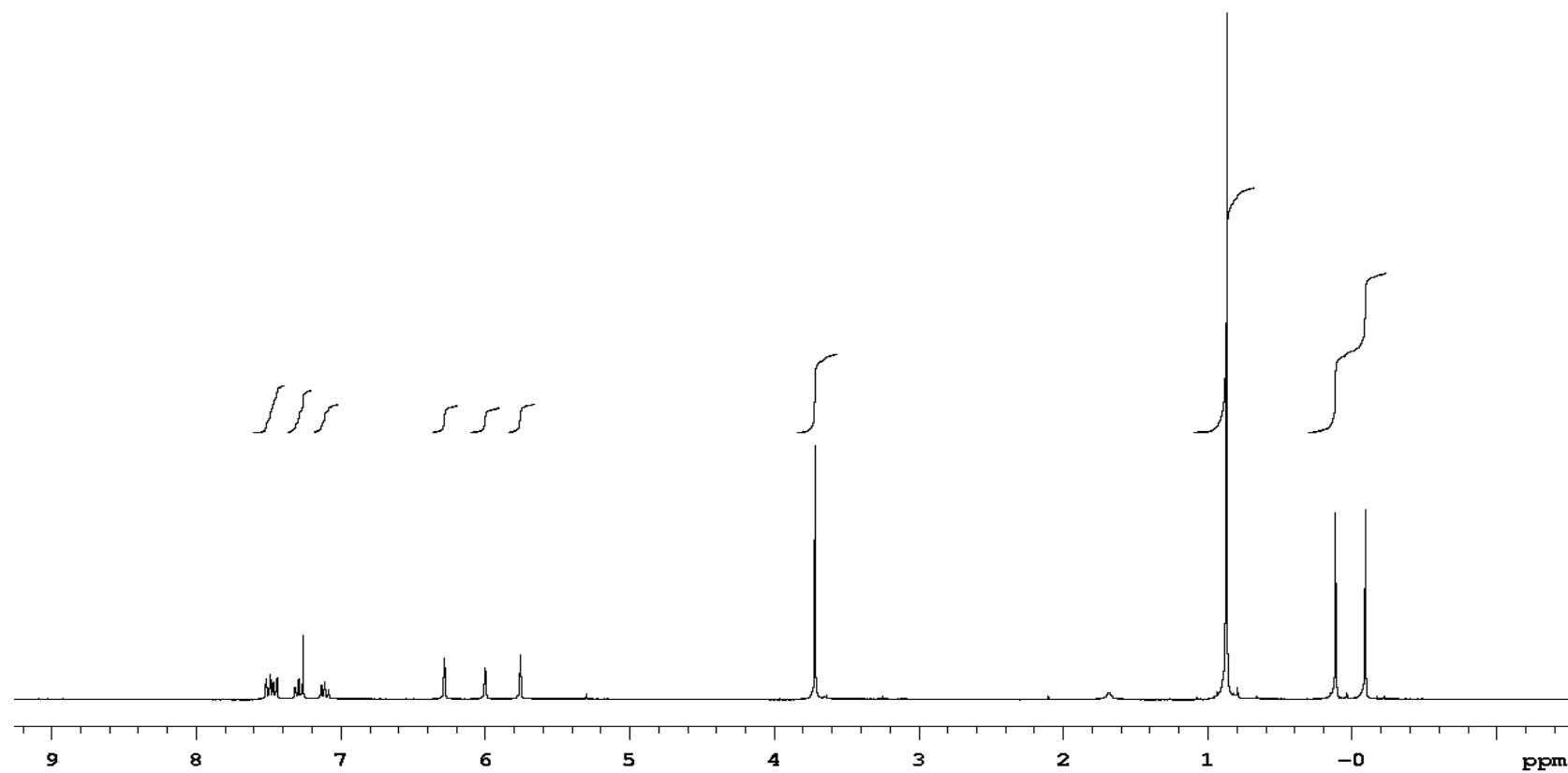


FIGURA 141. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **90**.

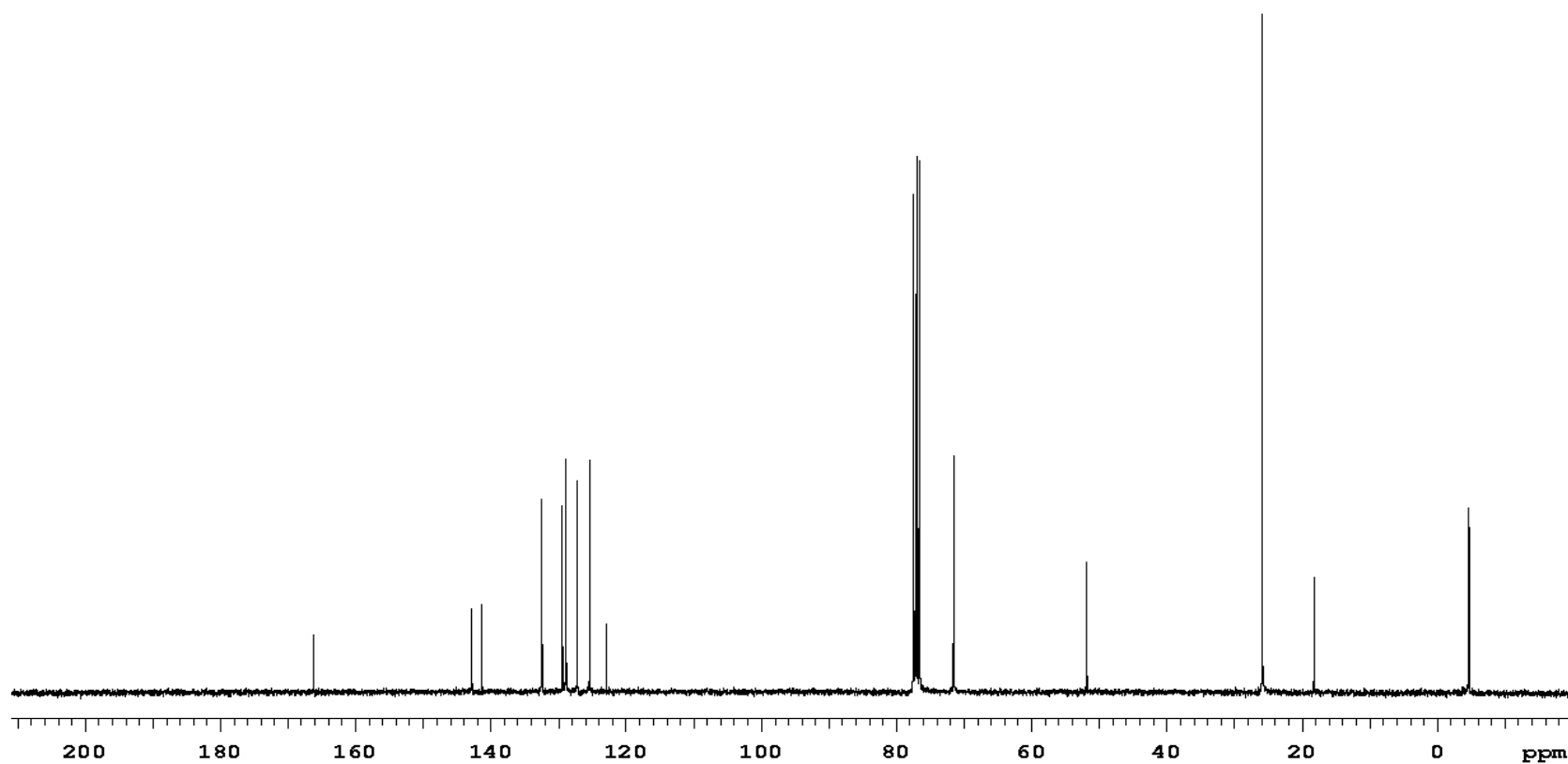


FIGURA 142. Espectro de RMN ^{13}H , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **90**.

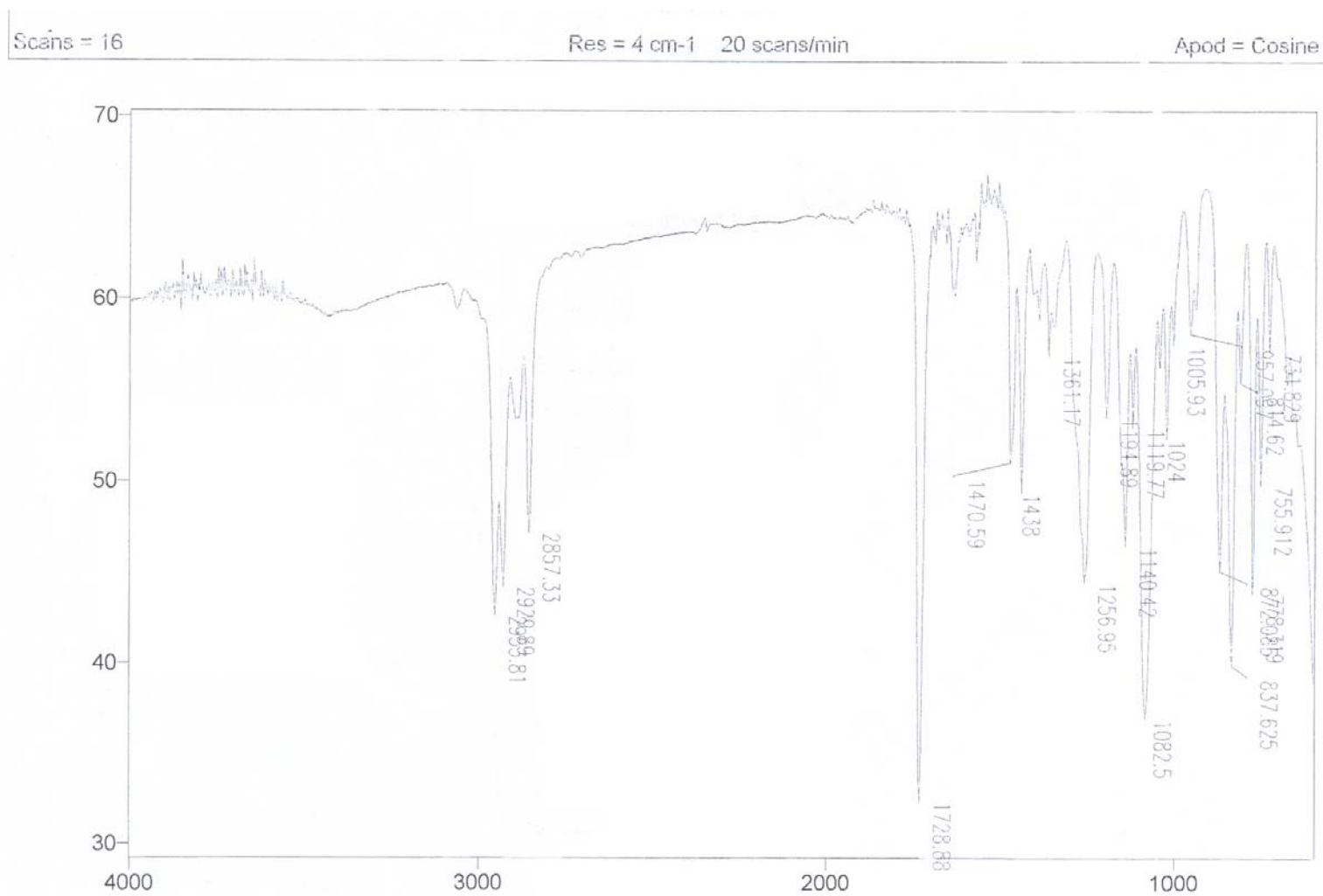
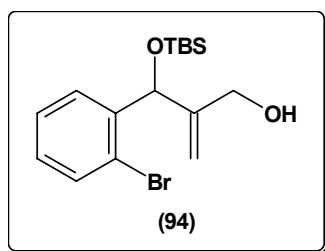


FIGURA 143. Espectro de infravermelho do composto **90**.

5.3.39. Preparação do 2-[(2-Bromofenil)-(terc-butil-dimetil-sililoxi)-metil]-prop-2-en-1-ol (94).

Em um balão de 100 mL contendo 670 mg (1,74 mmol) do composto **90**, dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂ seco, sob agitação magnética, atmosfera de argônio e resfriado a – 78 °C, adicionou-se 2,90 mL (4,35 mmol) de DIBAL-H. Após adição, a reação foi mantida a – 78 °C por 80 minutos. Em seguida, adicionou-se 10 mL de solução saturada de acetato de sódio. Transferiu-se então essa mistura para um erlenmeyer contendo 10 mL de solução saturada de NH₄Cl e 20 mL de acetato de etila. Agitou-se a mistura por 2 horas após verificar a formação de um gel. Filtrou-se o gel em funil de placa sinterizada com sílica gel e celite, lavando-se com acetato etila. O filtrado foi então evaporado no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes, hexano/acetato de etila 5 e 10%.

Rendimento: 567 mg (1,58 mmol); 91% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H); 7,49 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H); 7,32 (td, $J_1 = 7,3$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H); 7,12 (td, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H); 5,68 (s, 1H); 5,19 (d, $J = 1$ Hz, 1H); 5,17 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 4,14 (d, $J = 13$ Hz, 1H); 4,04 (d, $J = 13$ Hz, 1H); 2,03 (sl, 1H); 0,89 (s, 9H); 0,10 (s, 3H); -0,08 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 148,2; 141,3; 132,3; 128,8; 127,3; 122,0; 113,1; 75,2; 63,4; 25,8; 18,2; -4,7; -4,9 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3352, 3070, 2955, 2928, 2894, 2857, 1568, 1468, 1438, 1253, 1119, 1067, 912, 837 cm⁻¹.

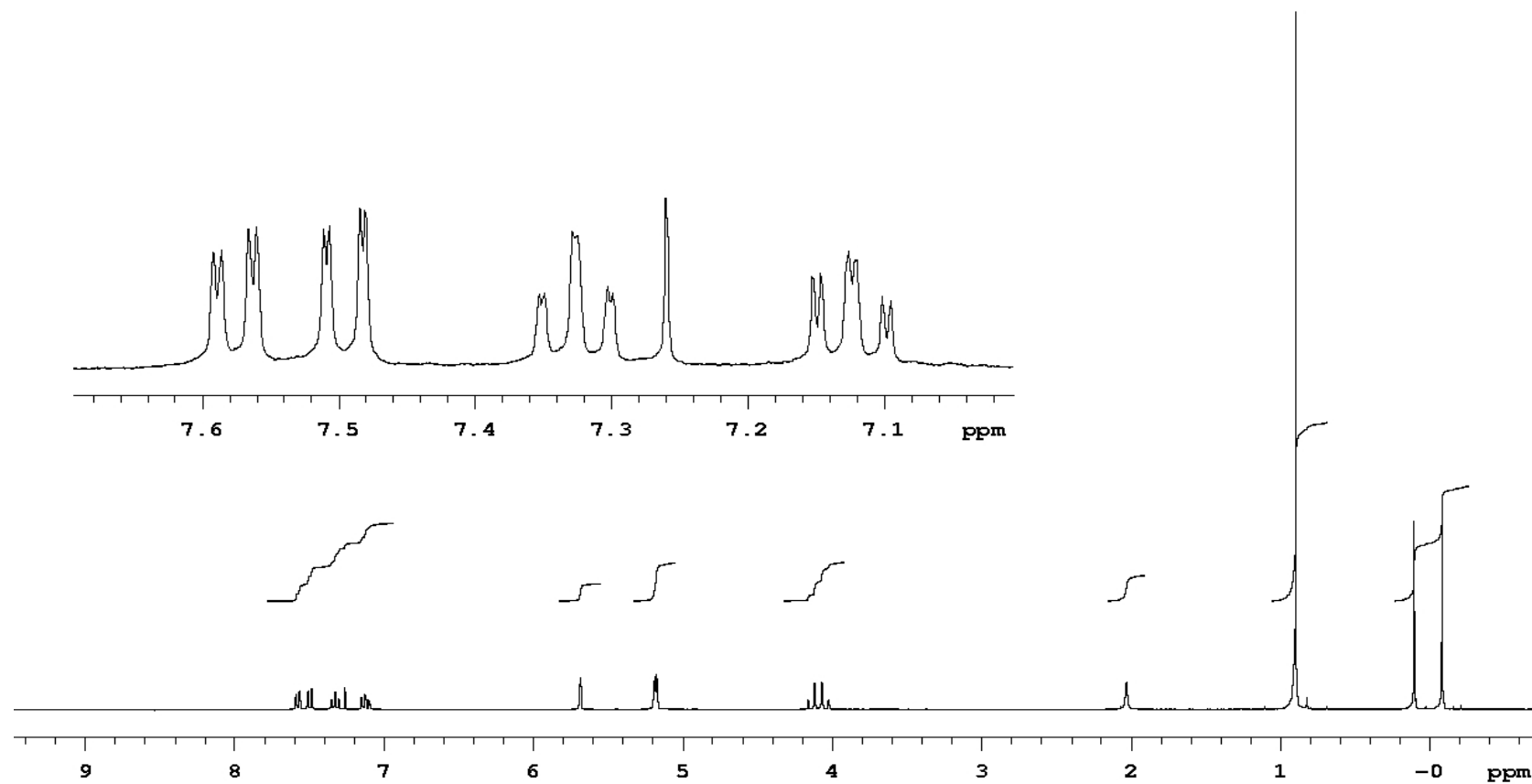


FIGURA 144. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **94**.

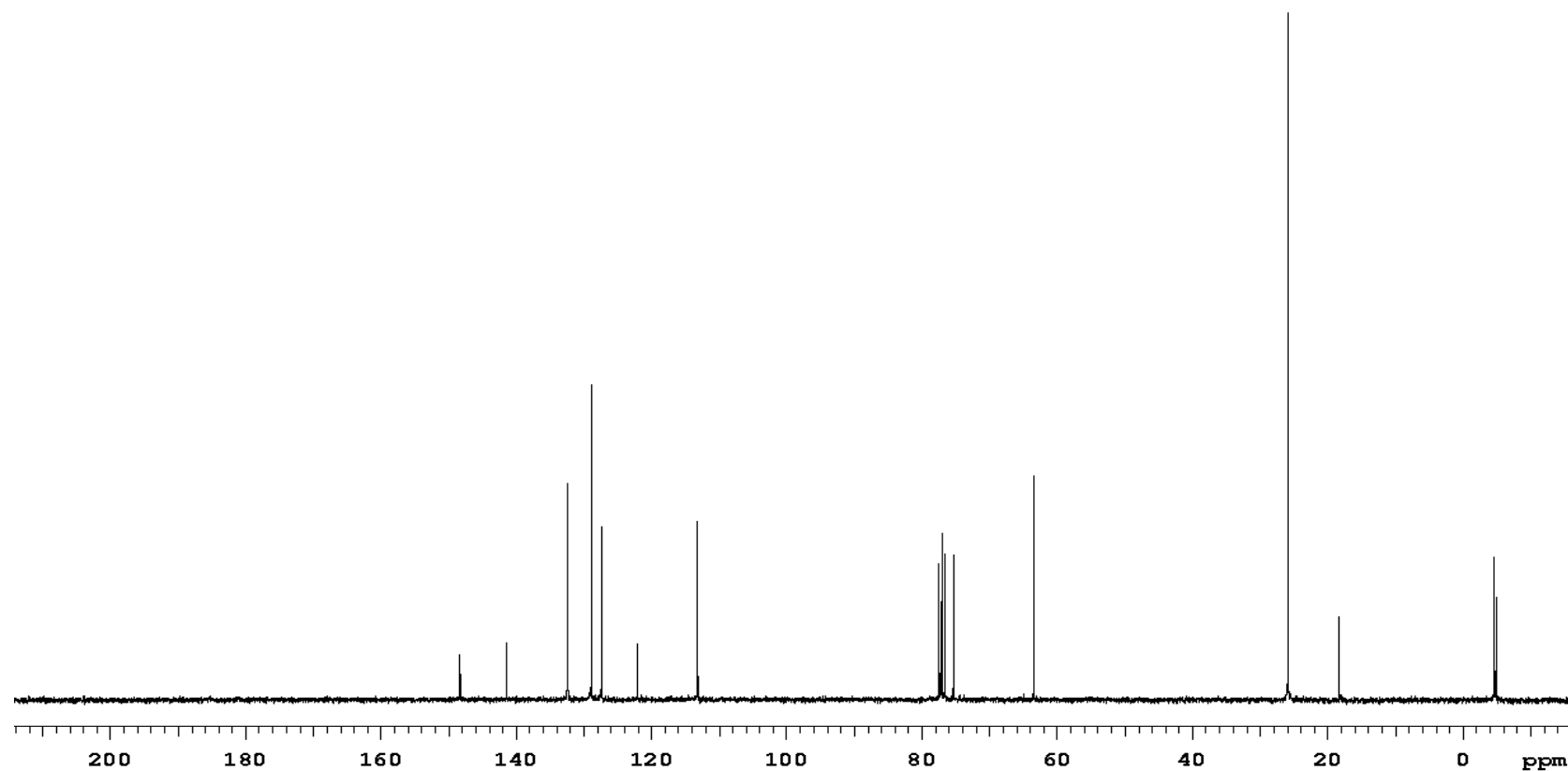


FIGURA 145. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **94**.

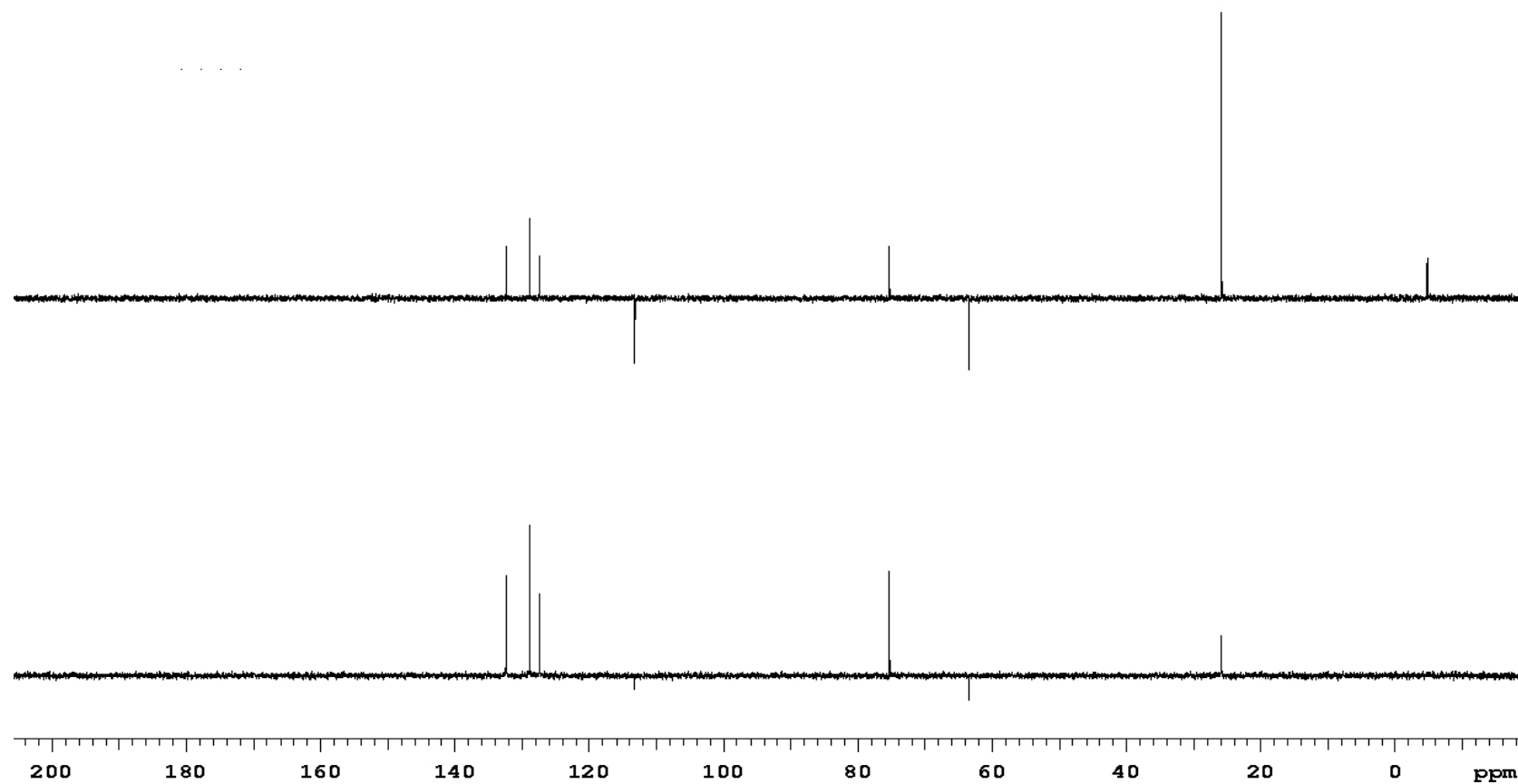
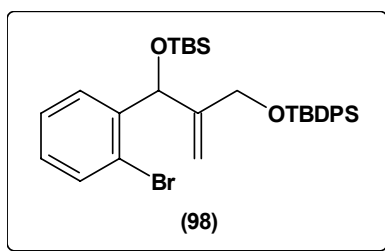


FIGURA 146. Espectro de DEPT, 135 e 90, em CDCl_3 do composto **94**.

5.3.40. Preparação do 1-Bromo-2-[1-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil-alil]-benzeno (98).

Em um balão de 100 mL contendo 500 mg (1,40 mmol) do composto **94**, dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, adicionou-se a 0 °C, 5 mg (0,035 mmol) de DMAP e 0,4 mL (2,80 mmol) de Et₃N. Em seguida, adicionou-se 0,46 mL (1,82 mmol) de cloreto de *t*-butildifenilsilila. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t. a. por 17 horas. Após esse tempo, adicionou-se H₂O à reação e extraiu-se o produto com hexano (3 x 30 mL). Lavou-se a fase orgânica com água destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-se no rotaevaporador. A purificação do produto foi feita através de cromatografia em coluna (sílica gel 70-230 mesh), usando como eluente, a mistura de solventes hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 737 mg (1,24 mmol); 88% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,65-7,06 (m, 14H); 5,58 (s, 1H); 5,34 (s, 1H); 5,12 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H); 4,17 (s, 2H); 1,04 (s, 9H); 0,82 (s, 9H); 0,01 (s, 3H); -0,13 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 148,9; 141,8; 135,3; 133,4; 132,1; 129,3; 129,0; 128,5; 127,4; 127,1; 122,1; 110,4; 73,7; 63,5; 26,9; 25,8; 19,3; 18,2; -4,7; -4,9 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 2965, 2935, 2857, 1652, 1471, 1384, 1090, 1044 cm⁻¹.

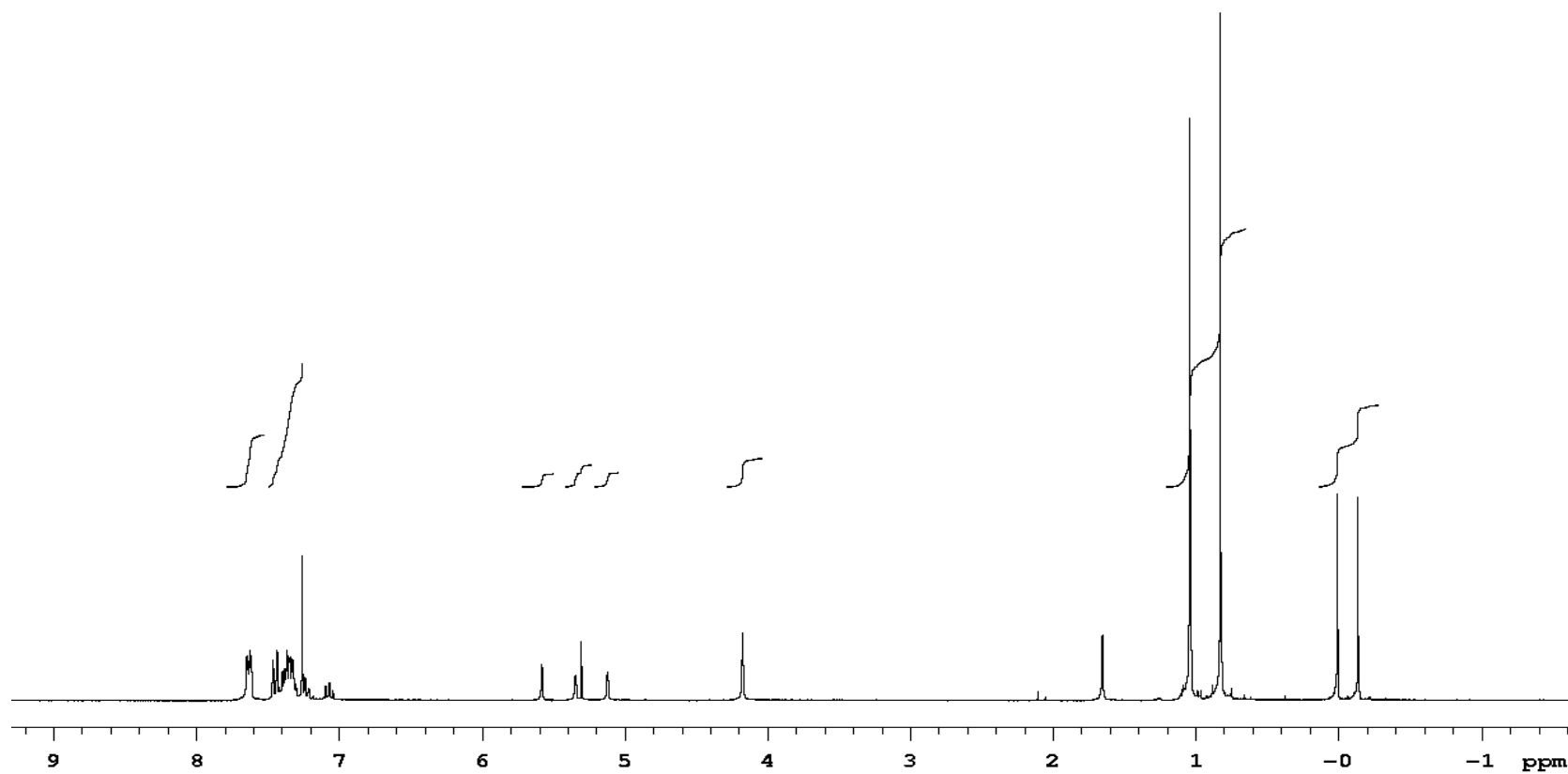


FIGURA 147. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **98**.

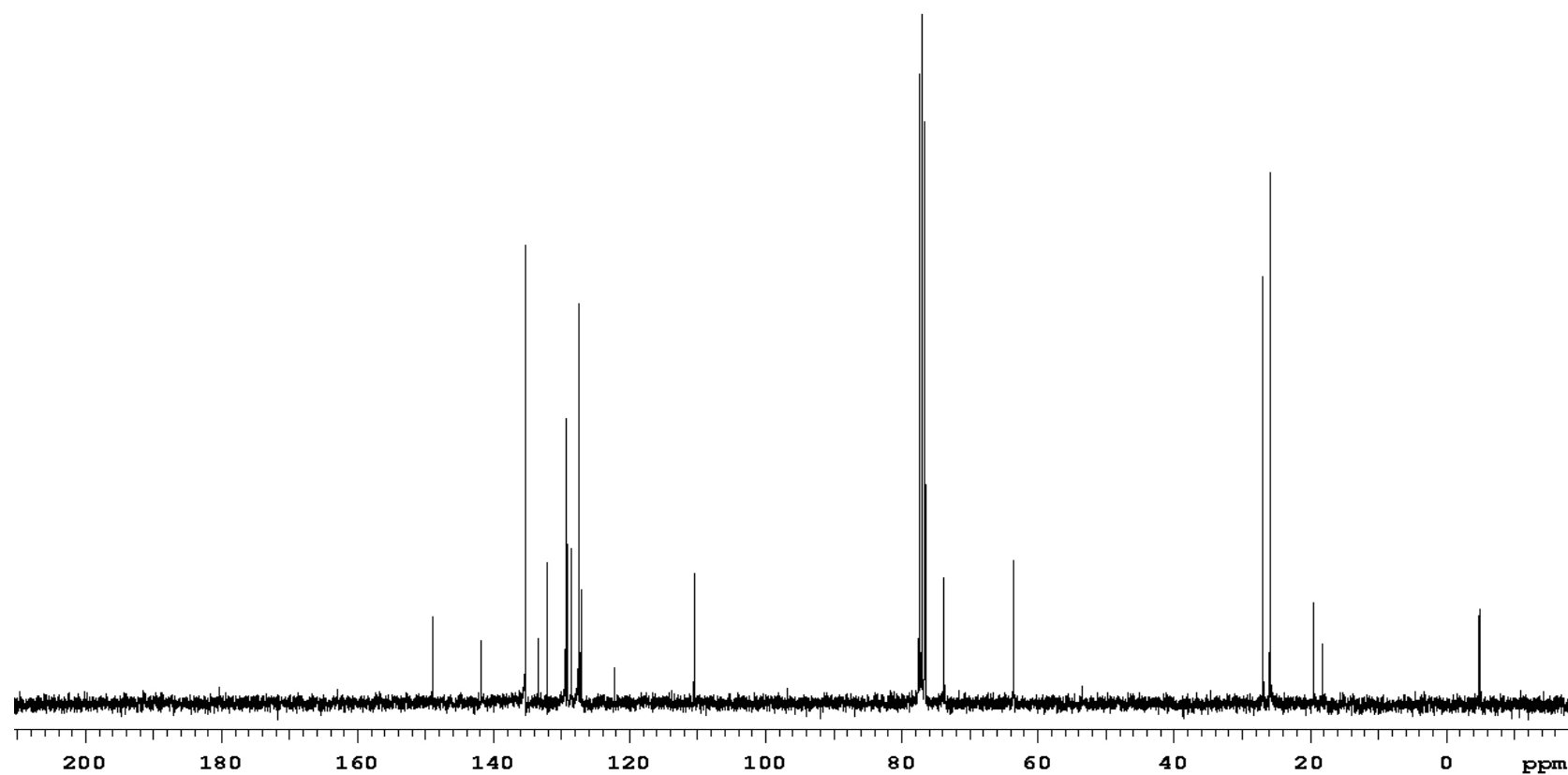
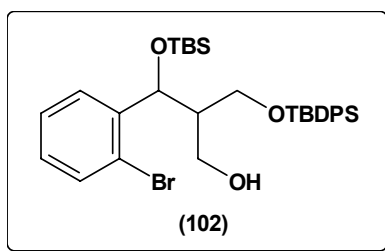


FIGURA 148. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **98**.

5.3.41. Preparação do 3-(2-Bromofenil)-3-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-(*terc*-butil-difenilsililoximetil)-propan-1-ol (102).

Em um balão de 100 mL contendo uma solução de 650 mg (1,09 mmol) do composto **98** em 10 mL de THF seco, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se a 0 °C, 6,5 mL (3,27 mmol) de 9-BBN (0,5 mol/L). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t.a. por 16 horas. Em seguida, adicionou-se, a 0 °C, 14 mL de solução de NaOH 3 mol/L e 14 mL de H₂O₂ 30%. A mistura reacional foi então agitada a t.a. por 2 horas. Após esse tempo, adicionou-se 10 mL de solução saturada de NaHCO₃ e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com H₂O (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro e concentrou-se. O produto foi purificado através de cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente hexano/acetato de etila 10%.

Rendimento: 587 mg (0,96 mmol); 88% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 7,72-7,07 (m, 14H); 5,34 (sl, 1H); 5,08 (d, J = 5,8 Hz, 1H); 3,92-3,56 (m, 4H); 2,18 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 1,07 (s, 9H); 1,05 (s, 9H); 0,85 (s, 9H); 0,75 (s, 9H); 0,00 (s, 3H); -0,04 (s, 3H); -0,23 (s, 3H); -0,33 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 142,1; 141,8; 135,6; 135,5; 135,4; 134,7; 133,1; 132,9; 129,7; 129,66; 129,64; 127,7; 127,68; 127,64; 127,2; 127,1; 121,9; 121,4; 74,1; 72,0; 64,0; 63,4; 49,7; 47,3; 26,9; 26,8; 25,7; 25,6; 19,1; 19,0; 17,9; 17,8; -4,8; -5,3; -5,4 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3448, 3065, 2955, 2930, 2857, 1470, 1428, 1389, 1258, 1112, 1073, 837, 702 cm⁻¹.

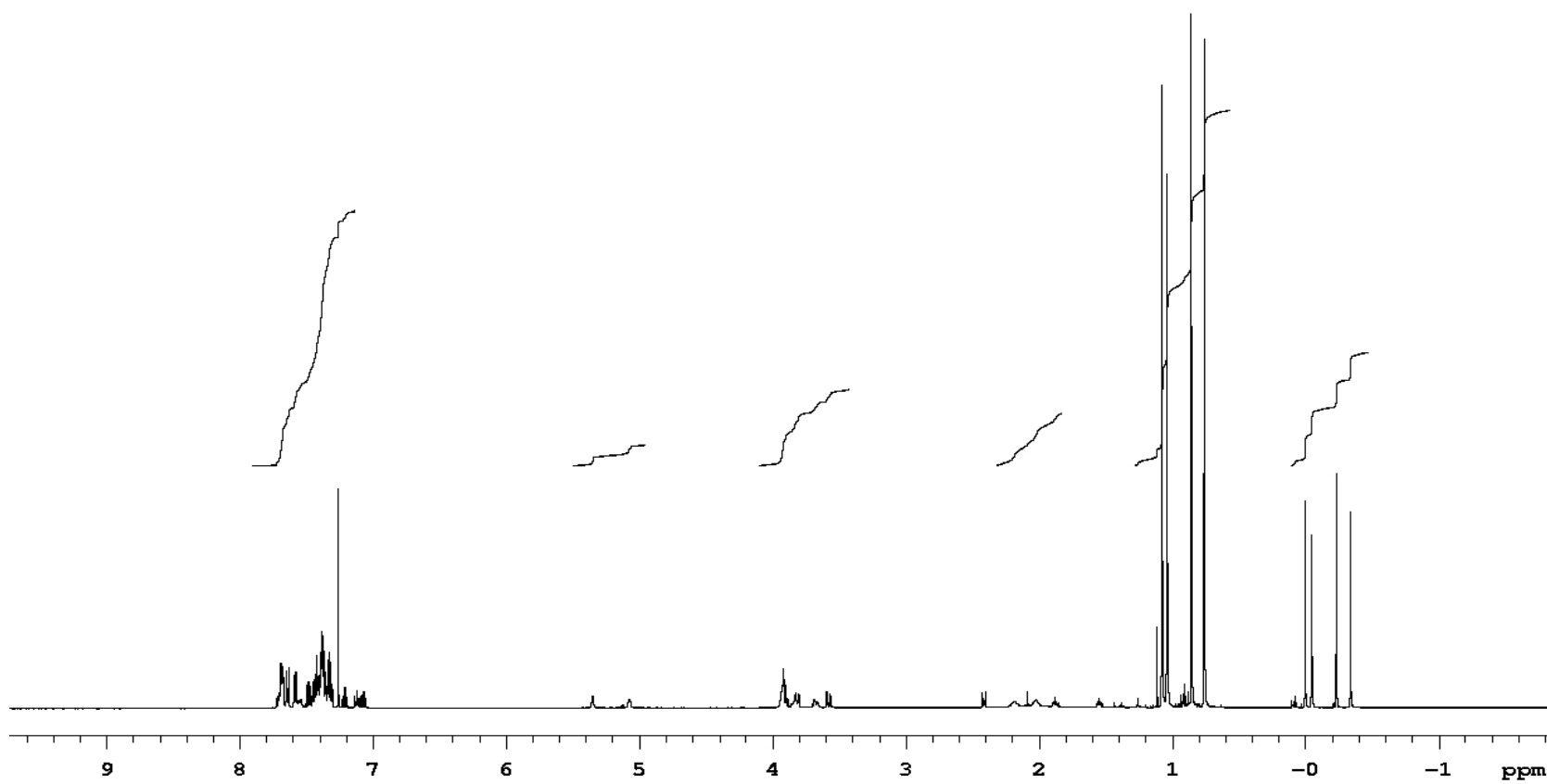


FIGURA 149. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em CDCl_3 do composto **102**.

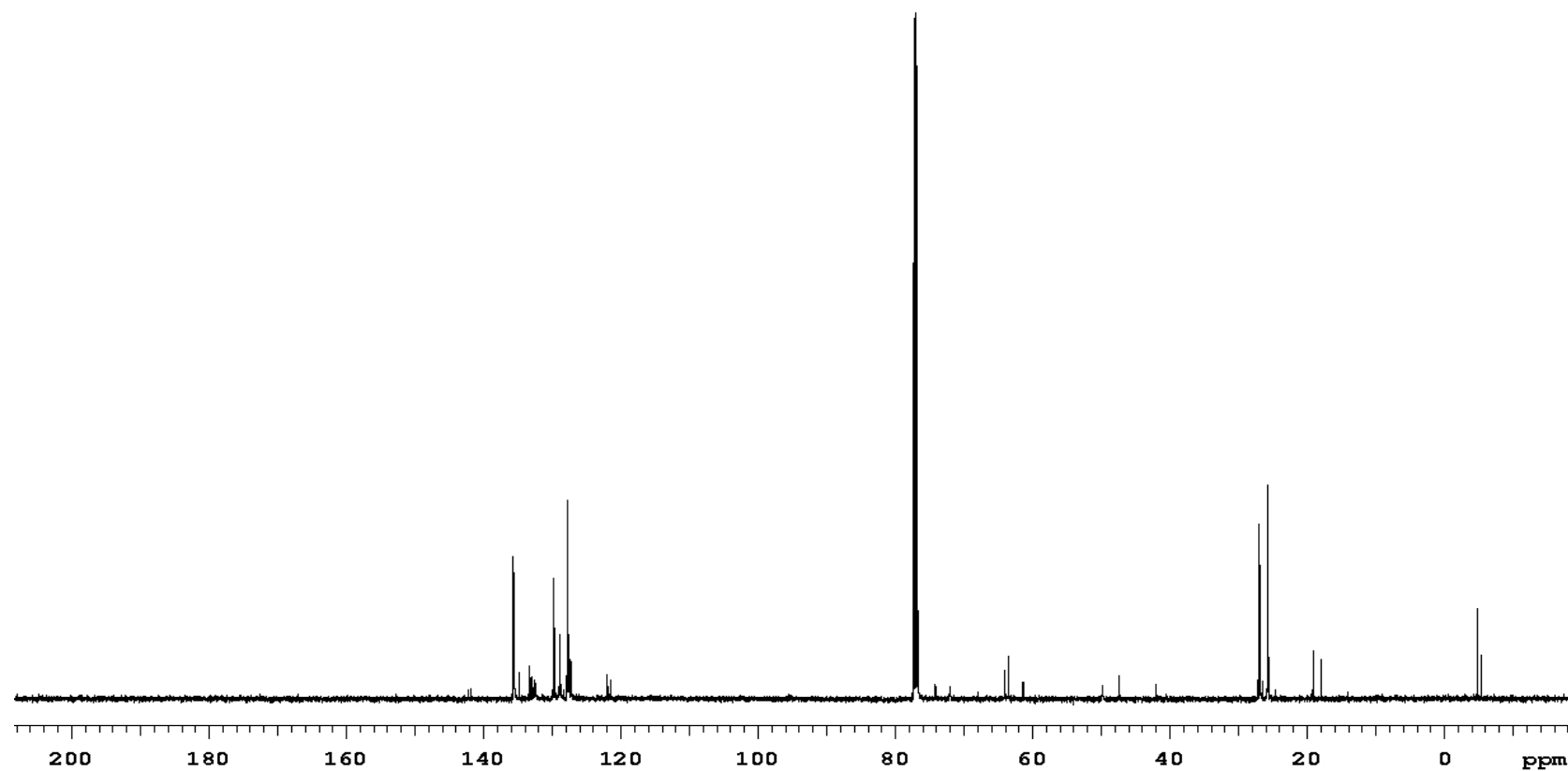


FIGURA 150. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **102**.

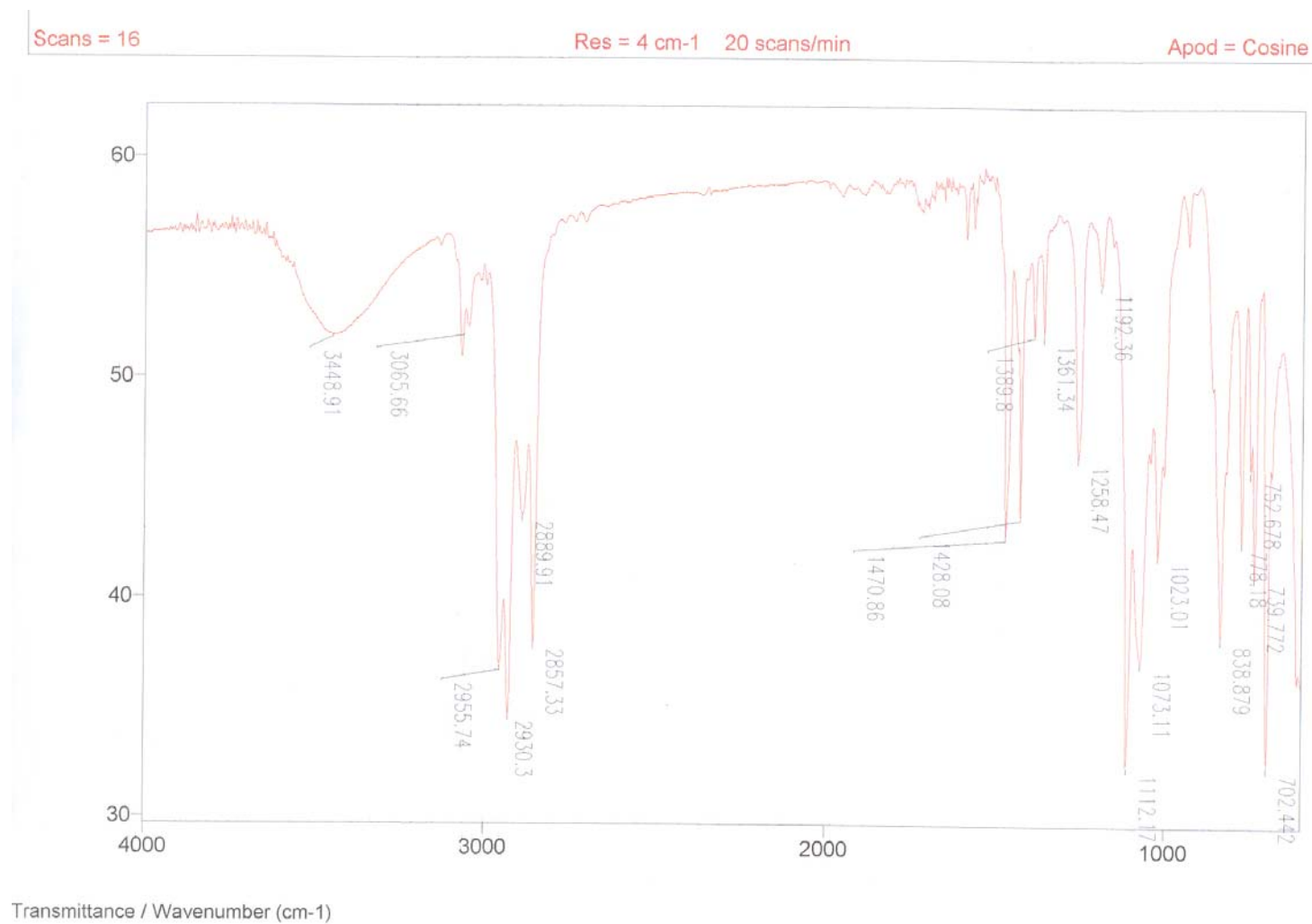
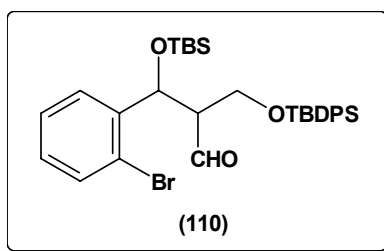


FIGURA 151. Espectro de infravermelho do composto **102**.

5.3.42. Preparação do 3-(2-Bromofenil)-3-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-(*terc*-butil-difenilsililoximetil)-propionaldeído (110).



Em um balão de 100 mL contendo 1,20 g (1,96 mmol) do álcool **102**, adicionou-se 344 mg (2,94 mmol) de *N*-óxido de 4-metilmorfolina, 980 mg de peneira molecular 4 Å e 69 mg (0,20 mmol) de TPAP sob atmosfera de argônio. Adicionou-se então, 20 mL de diclorometano seco a t. a. A mistura reacional foi agitada a t. a. por 90 minutos. Em seguida, filtrou-se a mistura reacional em uma coluna cromatográfica com sílica gel (70-230 mesh), usando como eluente diclorometano. O filtrado foi concentrado no rotaevaporador. Não houve necessidade de purificação adicional em coluna cromatográfica.

Rendimento: 1,14 g (1,87 mmol); 95% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 9,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 9,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H); 7,72-7,08 (m, 14H); 5,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 5,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H); 4,26 (dd, J_1 = 10,6 Hz, J_2 = 8,5 Hz, 1H); 4,07 (m, 1H); 3,88 (dd, J_1 = 10,6 Hz, J_2 = 4,2 Hz, 1H); 3,83 (dd, J_1 = 17,3 Hz, J_2 = 7 Hz, 1H); 2,89 (m, 1H); 2,79 (m, 1H); 1,04 (s, 9H); 0,98 (s, 9H); 0,83 (s, 9H); 0,77 (s, 9H); 0,02 (s, 3H); -0,03 (s, 3H); -0,23 (s, 3H); -0,27 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 203,0; 202,7; 140,9; 135,59; 135,56; 135,51; 135,4; 134,7; 133,18; 133,16; 133,0; 132,9; 132,7; 132,6; 129,7; 129,69; 129,64; 129,1; 129,0; 128,8; 127,68; 127,66; 127,62; 127,36; 127,31; 121,5; 121,2; 70,8; 60,8; 60,1; 59,8; 59,5; 26,8; 26,7; 25,66; 25,64; 19,1; 19,0; 17,99; 17,91; -4,70; -4,78; -5,3; -5,4 ppm.

IV (filme, $\lambda_{\max}$): 3071, 2956, 2930, 2857, 1713, 1589, 1471, 1428, 1262, 1112, 1082, 838, 702 cm⁻¹.

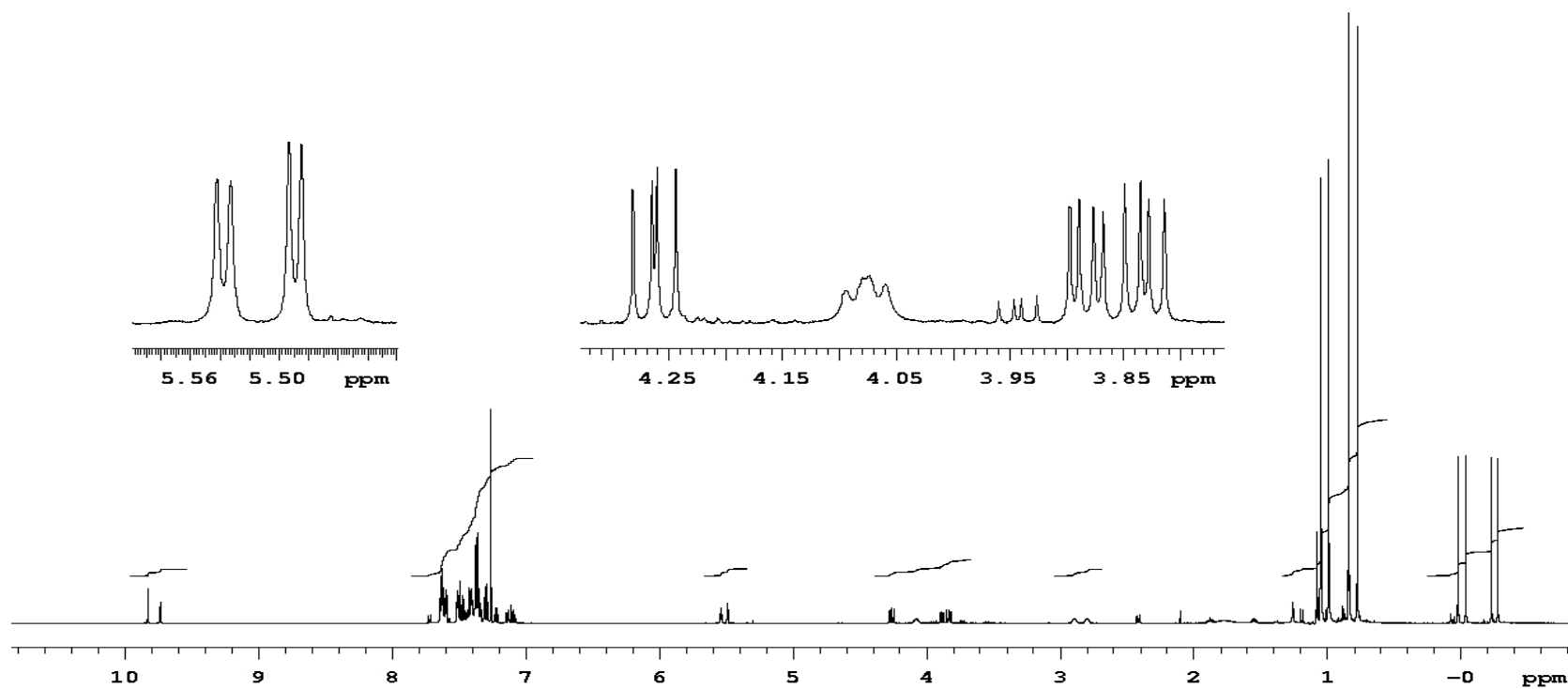


FIGURA 152. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **110**.

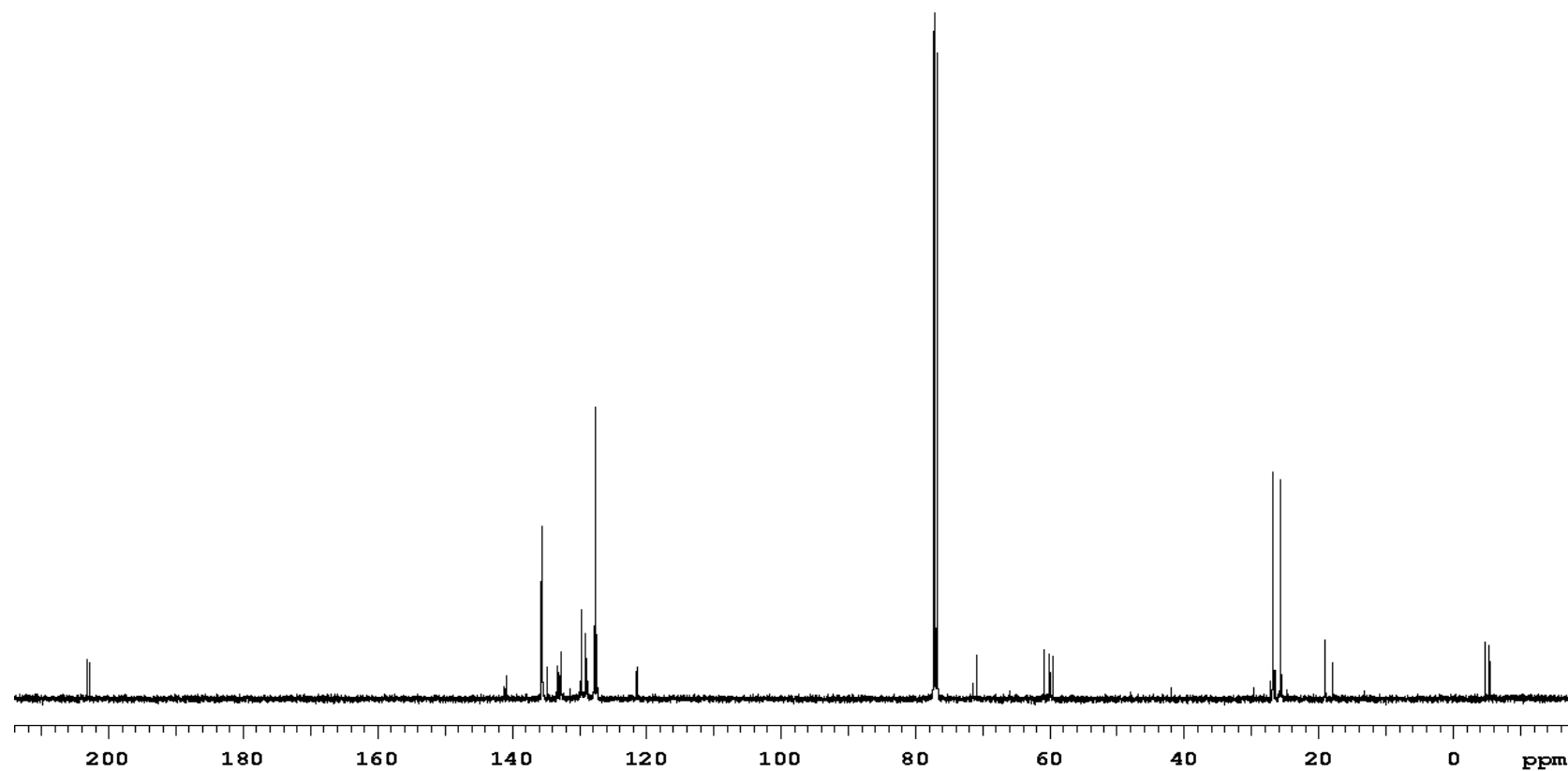
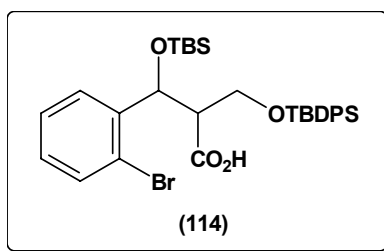


FIGURA 153. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **110**.

5.3.43. Preparação do Ácido 3-(2-Bromofenil)-3-(*terc*-butil-dimetil-sililoxi)-2-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-propiónico (114).

Em um balão de 250 mL contendo 1,12 g (1,83 mmol) do aldeído **110**, dissolvido em 20 mL de *t*-butanol e 9,40 mL (88,57 mmol) de 2-metil-2-butenol, resfriado a 0 °C, adicionou-se lentamente uma solução de 1,52 g (16,84 mmol) de NaClO₂ e 1,52 g (12,63 mmol) de NaH₂PO₄ dissolvidos em 20 mL de H₂O destilada. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t. a. por 2 horas. Em seguida, evaporou-se os componentes voláteis e o resíduo foi dissolvido em 20 mL de H₂O. Acidificou-se a solução com uma solução de HCl 10% até pH ~ 3. Extraiu-se então o ácido da fase aquosa com acetato de etila (3 x 40 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O ácido foi purificado através de cromatografia em coluna “flash” (230-400 mesh), usando como eluente, a mistura de solventes hexano/acetato de etila 10%.

Rendimento: 1,08 g (1,73 mmol); 94% (óleo incolor viscoso).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 7,72-7,04 (m, 14H); 5,49 (d, *J*= 4,5 Hz, 1H); 5,38 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H); 4,17 (t, *J*= 10 Hz, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,84 (dd, *J*₁= 10 Hz, *J*₂= 4 Hz, 1H); 3,57 (dd, *J*₁= 10 Hz, *J*₂= 6 Hz, 1H); 3,04 (m, 1H); 1,00 (s, 9H); 0,99 (s, 9H); 0,81 (s, 9H); 0,77 (s, 9H); 0,03 (s, 3H); 0,00 (s, 3H); -0,25 (s, 3H); -0,26 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): (mistura de diastereoisômeros) δ 175,5; 175,1; 140,6; 135,3; 135,1; 134,6; 132,9; 132,7; 132,5; 132,3; 129,57; 129,51; 129,1; 128,8; 127,59; 127,55; 127,51; 127,0; 121,7; 121,5; 72,0; 62,1; 60,9; 53,7; 26,87; 26,82; 25,77; 25,70; 19,2; 19,1; 18,07; 18,01; -4,6; -4,7; -5,2 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3407, 3077, 2958, 2930, 2857, 1713, 1589, 1471, 1428, 1262, 1112, 1082, 838, 702 cm^{-1} .

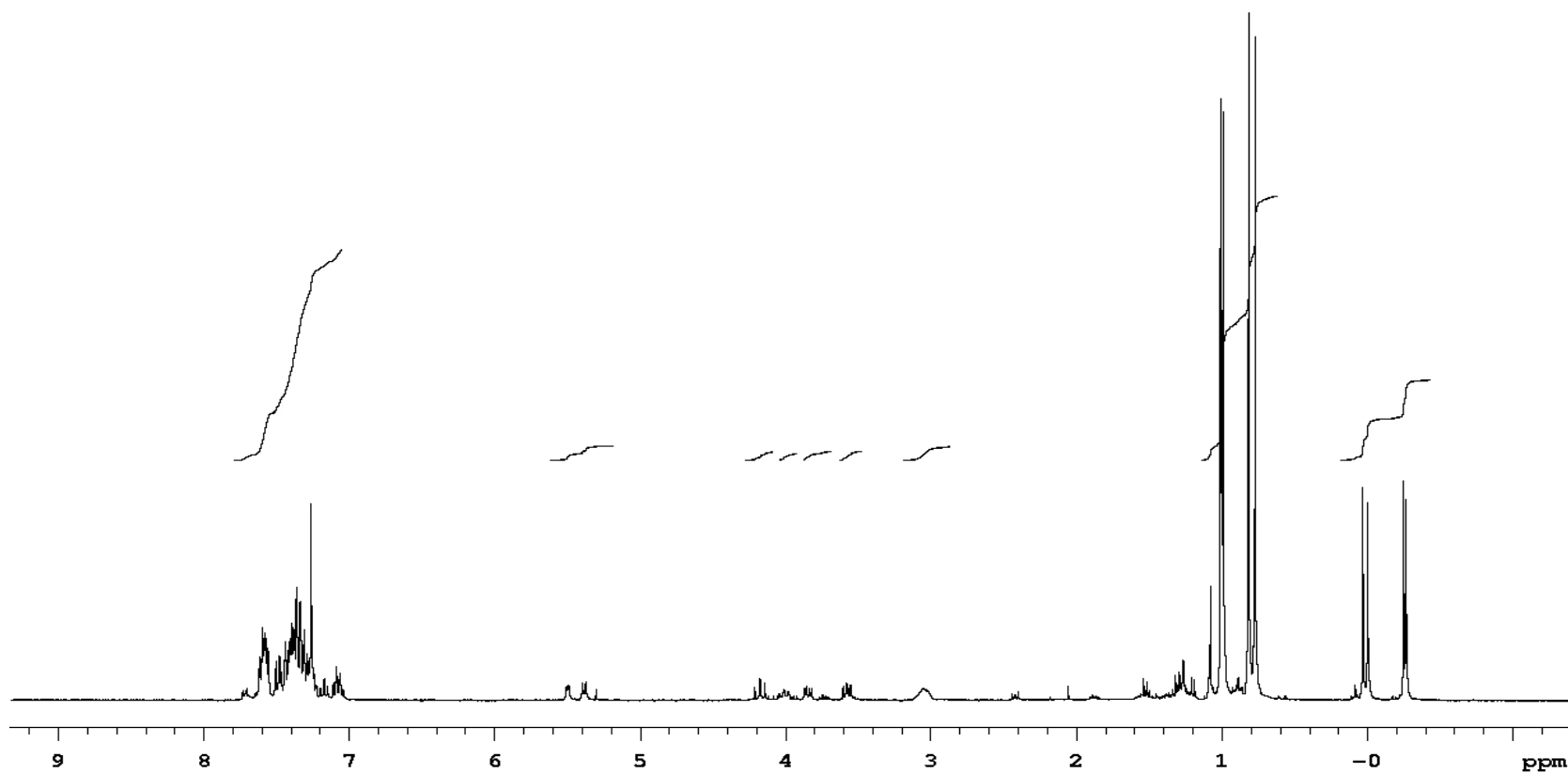


FIGURA 154. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **114**.

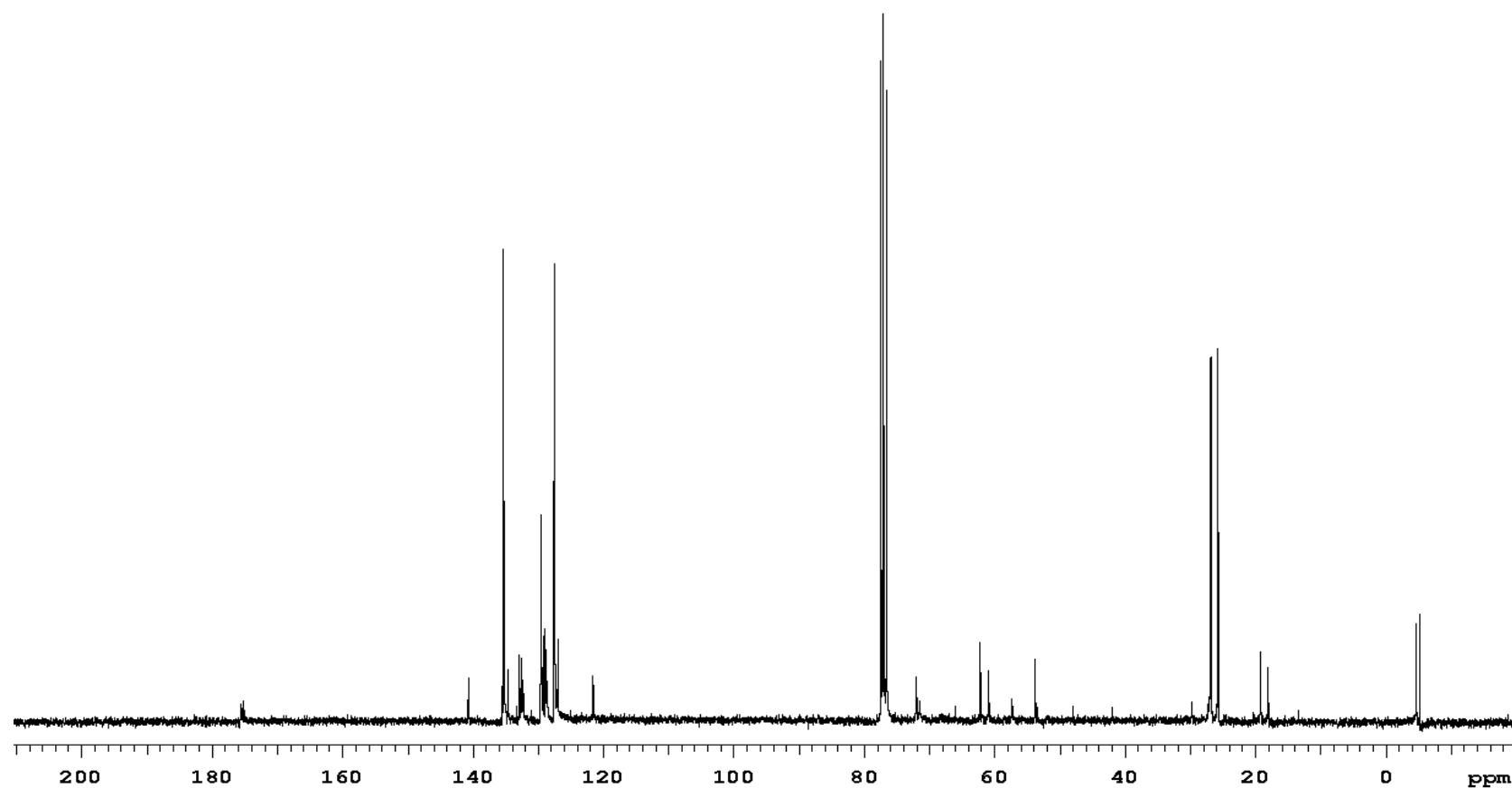


FIGURA 155. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **114**.

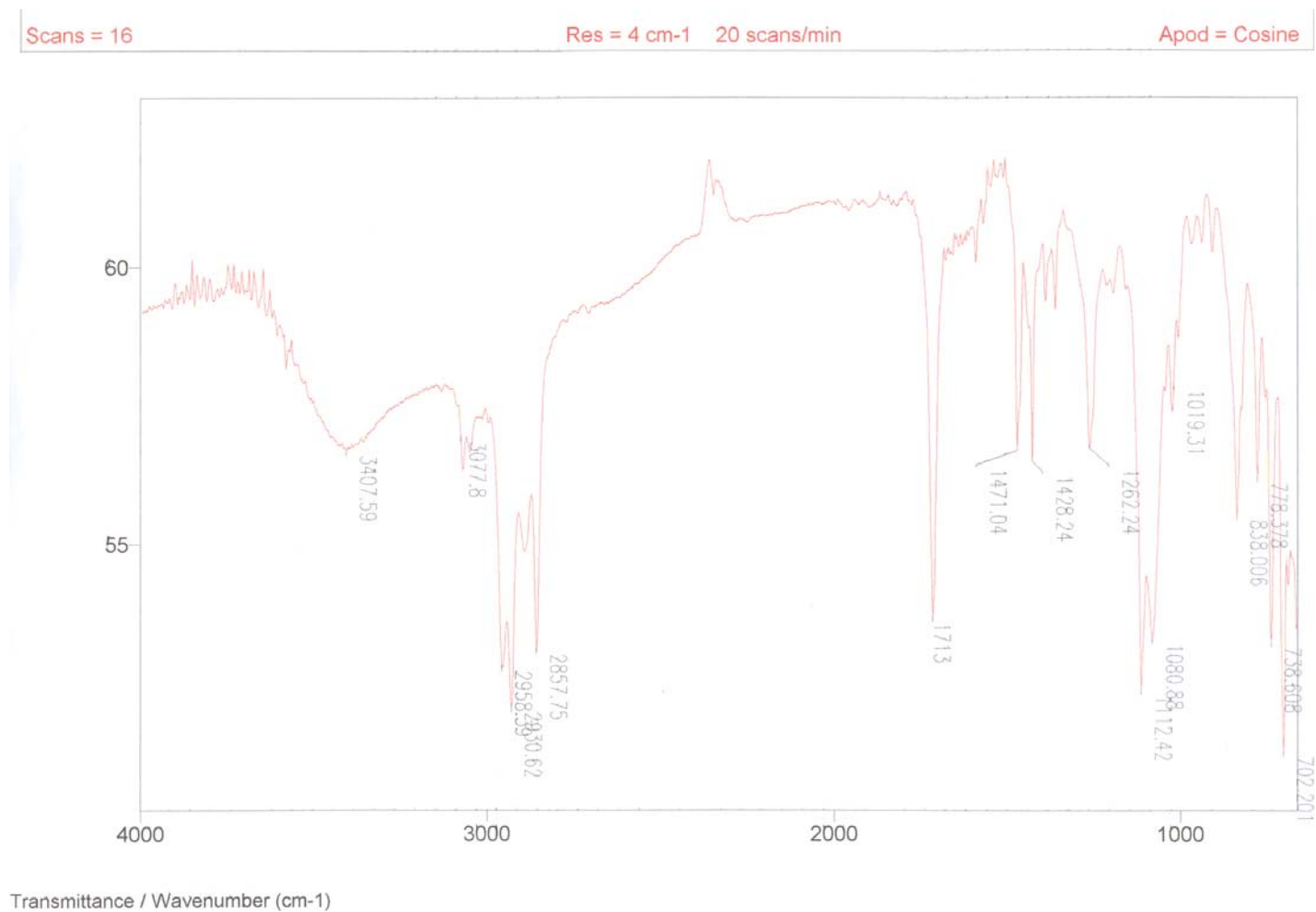
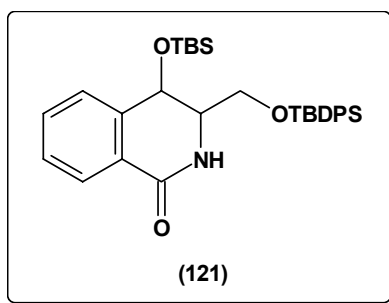


FIGURA 156. Espectro de infravermelho do composto **114**.

5.3.44. Preparação da 4-(*terc*-Butil-dimetil-sililoxi)-3-(*terc*-butil-difenil-sililoximetil)-3,4-diidro-2*H*-isoquinolin-1-ona (121).

Em um balão de 100 mL contendo 1,06 g (1,69 mmol) do ácido **114** dissolvido em 15 mL de acetona PA, resfriado a 0 °C e sob agitação magnética, adicionou-se 0,47 mL (3,38 mmol) de Et₃N, seguido de 0,24 mL (2,54 mmol) de cloroformato de etila. Após 1 hora, verificando a formação do anidrido misto por TLC, adicionou-se 165 mg (2,54 mmol) de NaN₃ dissolvida em 0,5 mL de H₂O (1 g de NaN₃ / 3 mL de H₂O). A formação da acilazida pôde ser verificada após 2 horas, pelo espectro de infravermelho pelo aparecimento da banda característica de acilazida em 2135 cm⁻¹. Em seguida, adicionou-se H₂O ao meio reacional e extraiu-se a acilazida com acetato de etila (3 x 30 mL). A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e concentrada no rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em 15 mL de tolueno seco e a solução foi refluxada por 2 horas sob atmosfera de argônio. O desaparecimento da banda em 2135 cm⁻¹ e o aparecimento de uma outra banda em 2257 cm⁻¹ comprovou a formação do isocianato. O tolueno foi evaporado e o resíduo foi deixado em alto vácuo por 1 hora. Em seguida, sob atmosfera de argônio, dissolveu-se o resíduo em 15 mL de éter etílico seco. Resfriou-se o sistema reacional a -78 °C e adicionou-se 4,10 mL (3,38 mmol) de *t*-butillítio (0,82 mol/L). A reação foi mantida a essa temperatura por 1 hora. Adicionou-se H₂O destilada à reação e extraiu-se o produto com éter etílico (3 x 30 mL). Juntou-se as fases etéreas, que foram lavadas com água destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com Na₂SO₄ anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh) usando como eluente, a mistura hexano/acetato de etila 20%.

Rendimento: 335 mg (0,61 mmol); 36% -4etapas- (óleo incolor viscoso).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,72-7,28 (m, 14H); 6,38 (sl, 1H); 4,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 4,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H); 3,84 (m, 3H); 1,07 (s, 9H); 1,01 (s, 9H); 0,83 (s, 9H); 0,77 (s, 9H); 0,04 (s, 3H); 0,00 (s, 3H); -0,02 (s, 3H); -0,11 (s, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 164,6; 139,8; 135,3; 132,5; 132,3; 132,2; 129,8; 129,6; 128,2; 128,0; 127,8; 127,7; 127,3; 125,6; 125,5; 68,0; 67,4; 64,7; 59,9; 57,7; 29,7; 26,9; 26,8; 25,77; 25,73; 19,2; 18,0; -4,0; -4,3; -4,5; -4,6 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3408, 3070, 2955, 2930, 2857, 1675, 1589, 1464, 1428, 1258, 837, 739, 702 cm^{-1} .

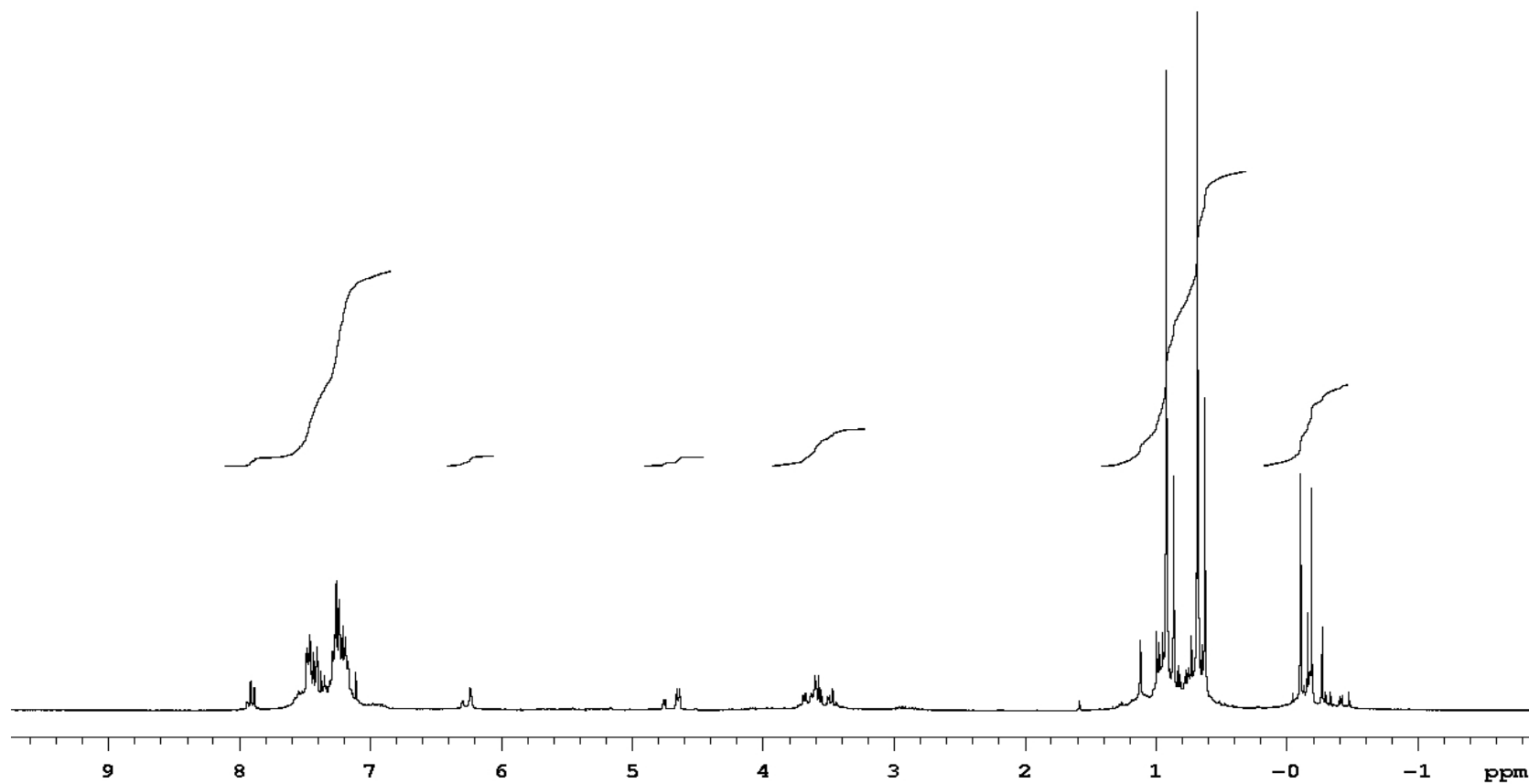


FIGURA 157. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **121**.

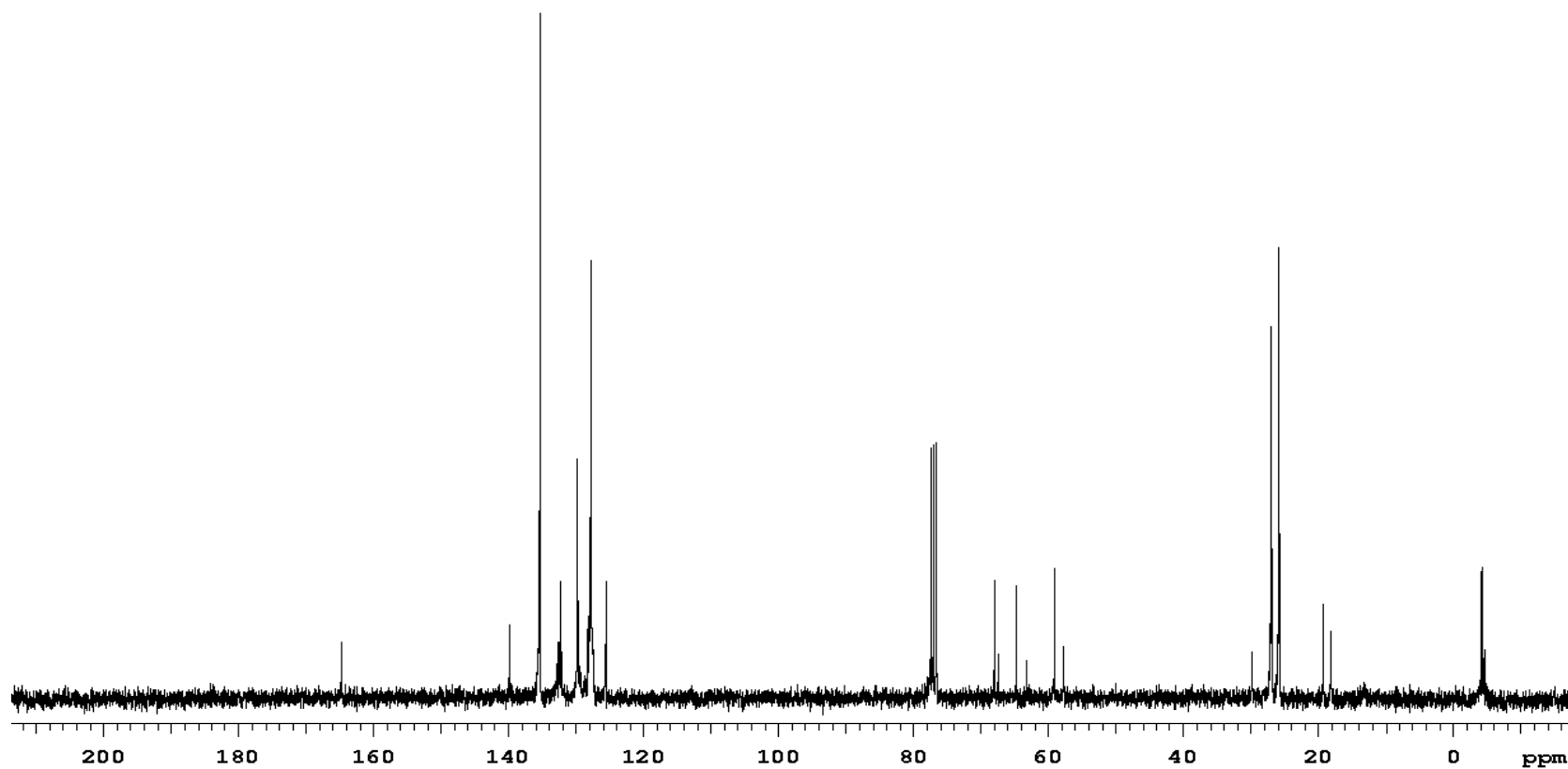


FIGURA 158. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **121**.

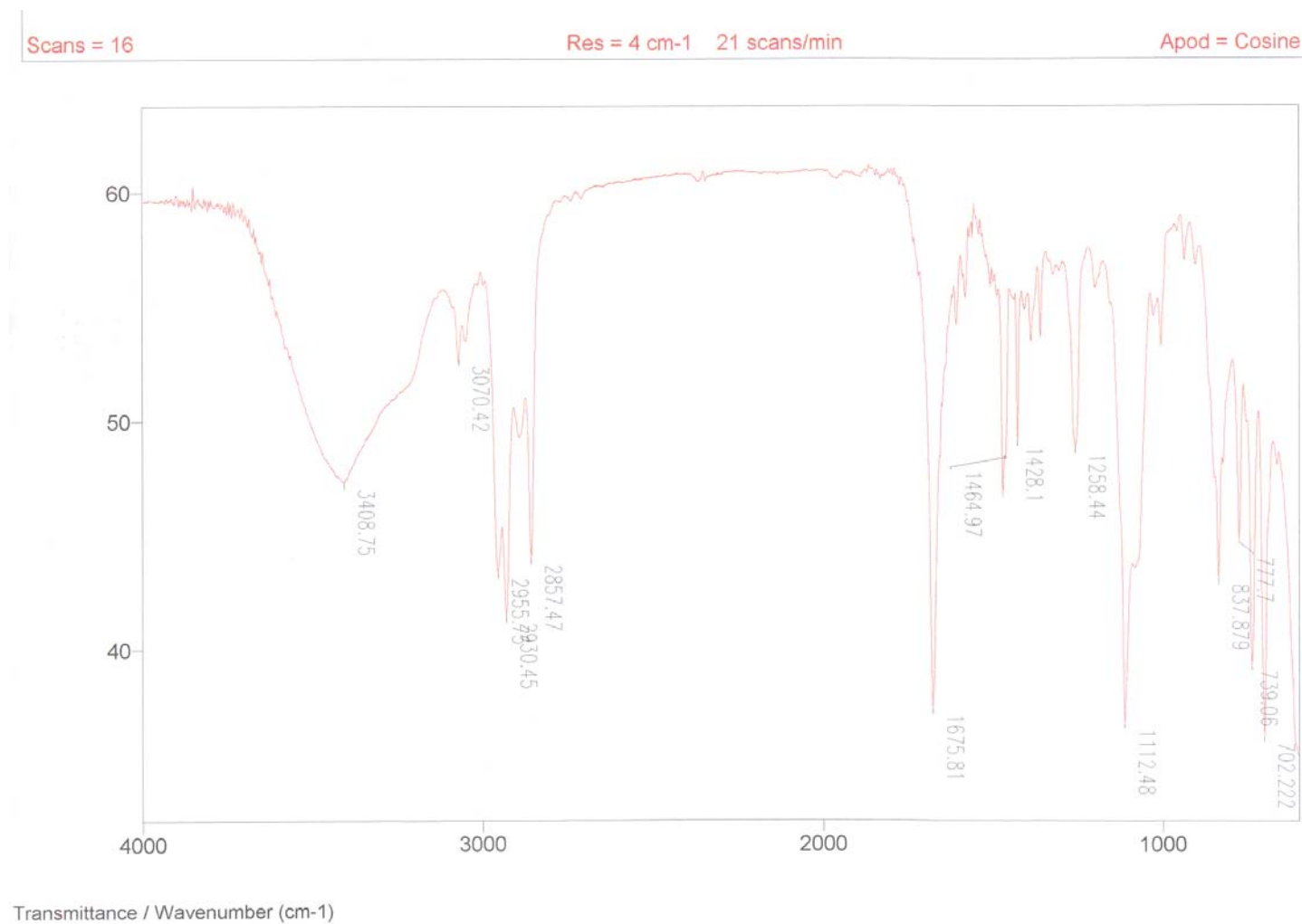
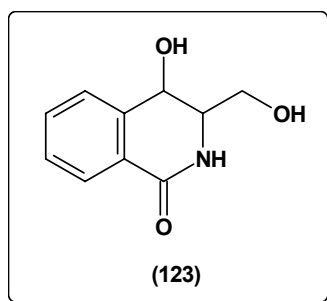


FIGURA 159. Espectro de infravermelho do composto **121**.

4.3.45. Preparação da 4-Hidroxi-3-hidroxi metil-3,4-diidro-2H-isoquinolin-1-ona (123).



A partir da Isoquinolinona sililada 120:

Em um balão de 25 mL contendo 280 mg (0,28 mmol) da isoquinolinona **120**, dissolvida em 5 mL de THF seco, resfriado a 0 °C, adicionou-se 1,92 mL (1,92 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF- 1,0 mol/L). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi agitada magneticamente por 1 hora a t.a. Em seguida, adicionou-se 5 mL de solução saturada de NH₄Cl. Extraíu-se o produto com acetato de etila (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes acetato de etila/metanol 10%.

Rendimento: 69 mg (0,35 mmol); 75% (sólido branco).

A partir da isoquinolinona sililada 121:

Em um balão de 25 mL contendo 320 mg (0,58 mmol) da isoquinolinona **121**, dissolvida em 5 mL de THF seco, resfriado a 0 °C, adicionou-se 2,32 mL (2,32 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF- 1,0 mol/L). Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi agitada magneticamente por 1 hora a t.a. Em seguida, adicionou-se 5 mL de solução saturada de NH₄Cl. Extraíu-se o produto com acetato de etila (3 x 15 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado em coluna cromatográfica “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes acetato de etila/metanol 10%.

Rendimento: 83 mg (0,43 mmol); 73% (sólido branco).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O): (mistura de diastereoisômeros) δ 7,82 (m, 1H); 7,47 (m, 3H); 5,71 (d, J = 6 Hz, 1H); 3,50 (m, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6): (mistura de diastereoisômeros) δ 163,9; 140,8; 131,9; 128,5; 127,9; 126,8; 64,7; 59,9; 58,8 ppm.

IV (KBr, λ_{max}): 3417, 3070, 2958, 2930, 2857, 1660, 1612, 1472, 1503, 1251, 1112, 1038, 837 cm^{-1} .

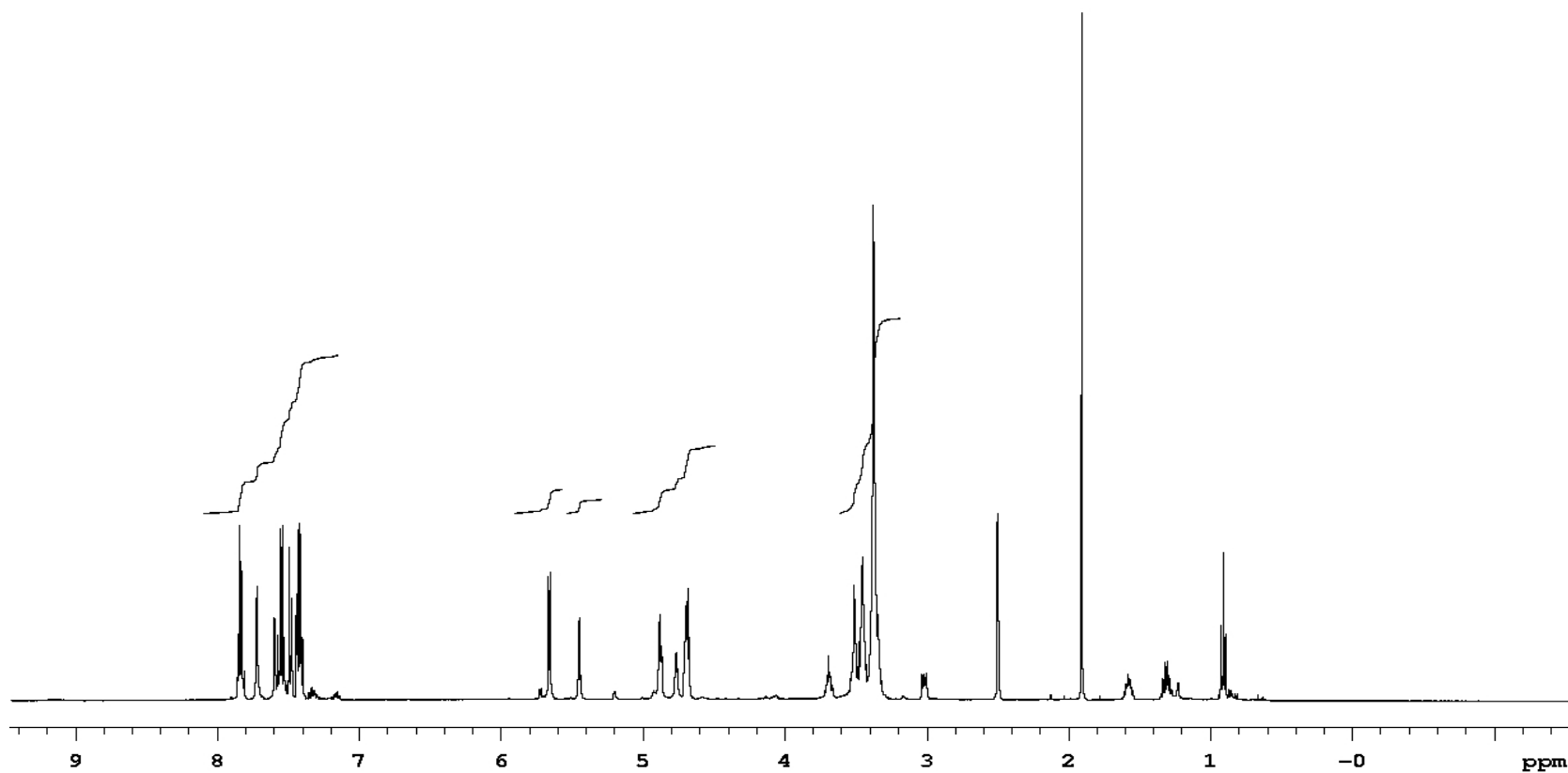


FIGURA 160. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$ do composto **123**.

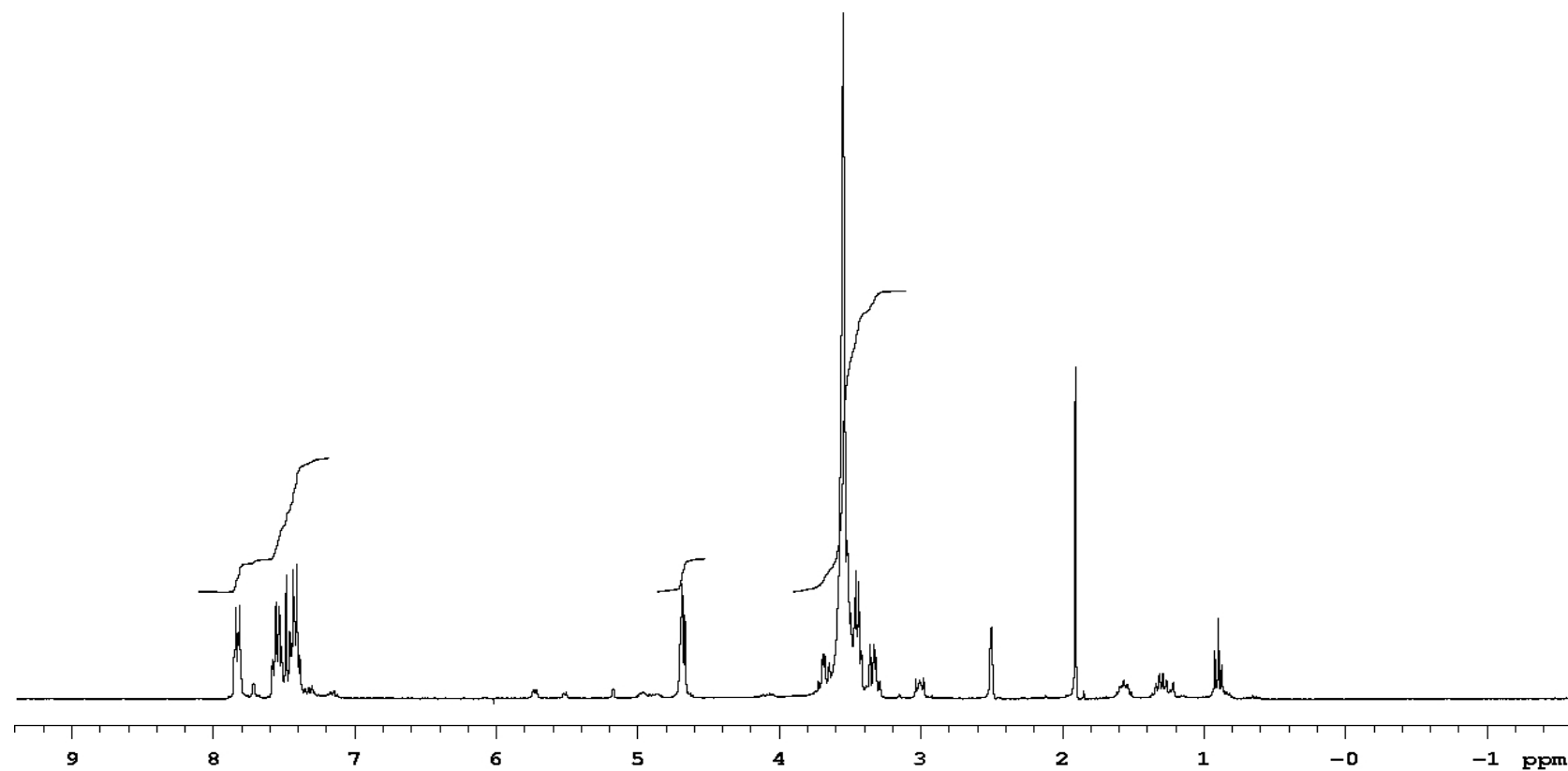


FIGURA 161. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em DMSO- d_6 /D $_2$ O do composto **123**.

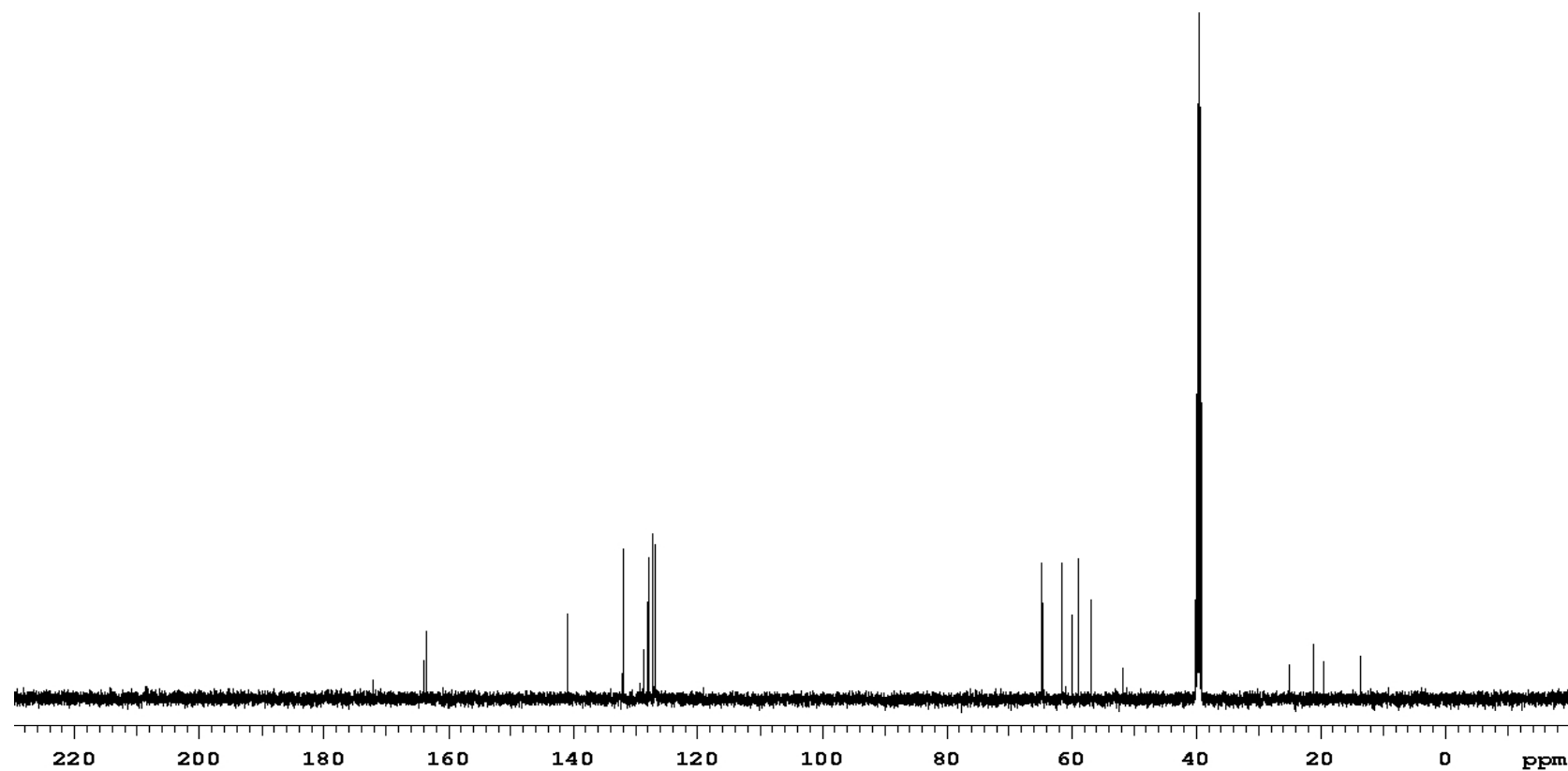


FIGURA 162. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em $\text{DMSO}-d_6$ do composto **123**.

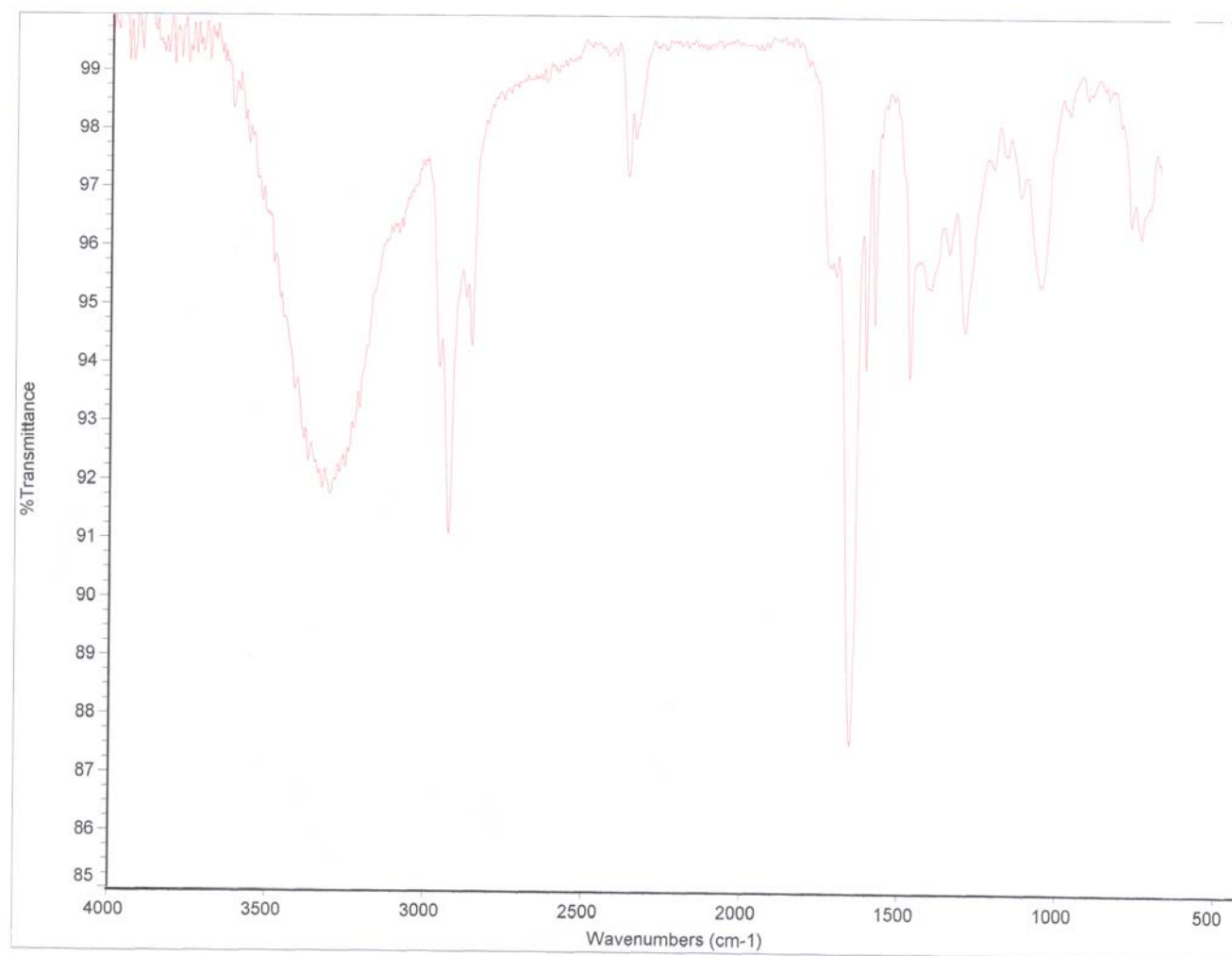


FIGURA 163. Espectro de infravermelho do composto **123**.

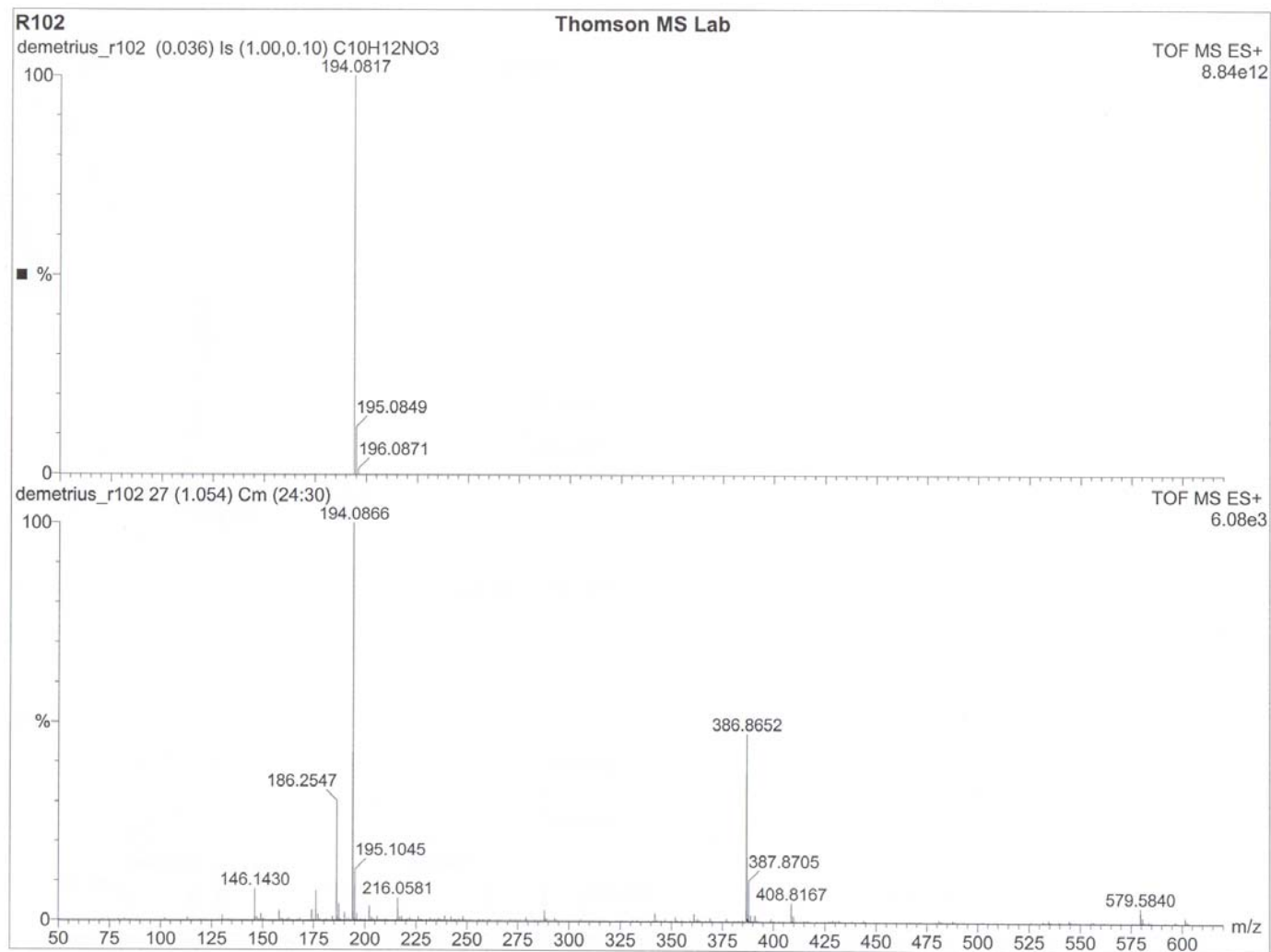
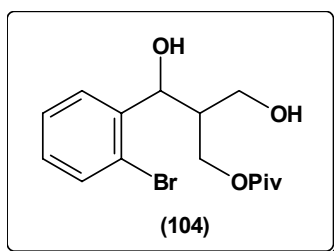


FIGURA 164. Espectro de massas (ES) do composto **123**.

5.3.46. Preparação do Pivalato de 3-(2-Bromofenil)-3-hidroxi-2-hidroximetilpropil (104).

Em um balão de 100 mL contendo 560 mg (0,91 mmol) do álcool **102** dissolvido em 15 mL de CH_2Cl_2 seco, sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se a 0 °C, 0,32 mL (2,28 mmol) de Et_3N , seguido de 0,13 mL (1,09 mmol) de cloreto de pivaloíla. Após o término dessa adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida a t.a. por 36 horas. Em seguida adicionou-se H_2O destilada à reação e extraiu-se o produto com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Juntou-se as fases orgânicas que foram lavadas com H_2O destilada (2 x 30 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O resíduo formado foi deixado por 1 hora em alto vácuo. O aparecimento de uma banda intensa em 1729 cm^{-1} (carbonila do grupo pivaloil), no espectro de infravermelho, indicou a formação do produto protegido. Em seguida o resíduo foi dissolvido em 20 mL de THF seco e sob agitação magnética e atmosfera de argônio, adicionou-se, a 0 °C, 2,68 mL (2,68 mmol) de fluoreto de tetrabutilamônio (TBAF- 1 mol/L). Após a adição, a reação foi mantida a t.a. por 2 horas. Adicionou-se H_2O ao meio reacional e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 30 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (2 x 30 mL). Secou-se com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente hexano/acetato de etila 10 e 30%.

Rendimento: 170 mg (0,49 mmol); 70% -2 etapas- (óleo amarelado).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): (mistura de diastereoisômeros) δ 7,38 (m, 4H); 5,35 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 5,24 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H); 4,60 (m, 1H); 4,45 (m, 1H); 4,05 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, 1H); 3,91 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 4,5$ Hz, 1H); 3,75 (m, 1H); 3,62 (dd, $J_1 = 12$ Hz, $J_2 = 3,5$ Hz, 1H); 2,99 (m, 1H); 2,25 (m, 4H); 1,77 (m, 1H); 1,24 (s, 9H); 1,16 (s, 9H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): (mistura de diastereoisômeros) δ 179,7; 141,2; 140,7; 132,9; 132,8; 129,1; 129,0; 128,1; 127,6; 121,7; 121,5; 73,9; 73,6; 63,1; 62,5; 60,2; 60,0; 44,2; 43,4; 38,9; 38,8; 27,2; 27,1 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3407, 2967, 2931, 2875, 1726, 1480, 1437, 1286, 1164, 1025, 754 cm^{-1} .

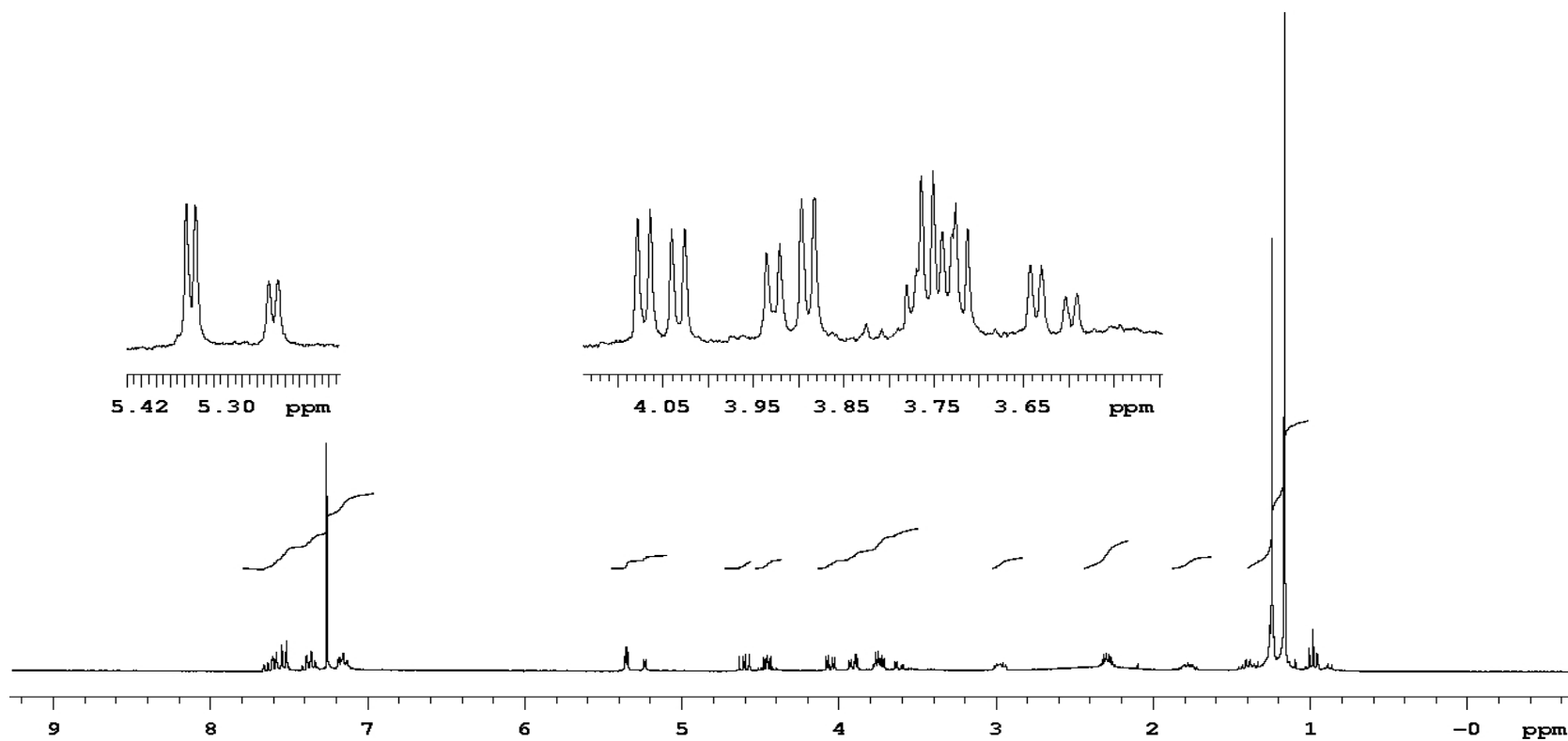


FIGURA 165. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **104**.

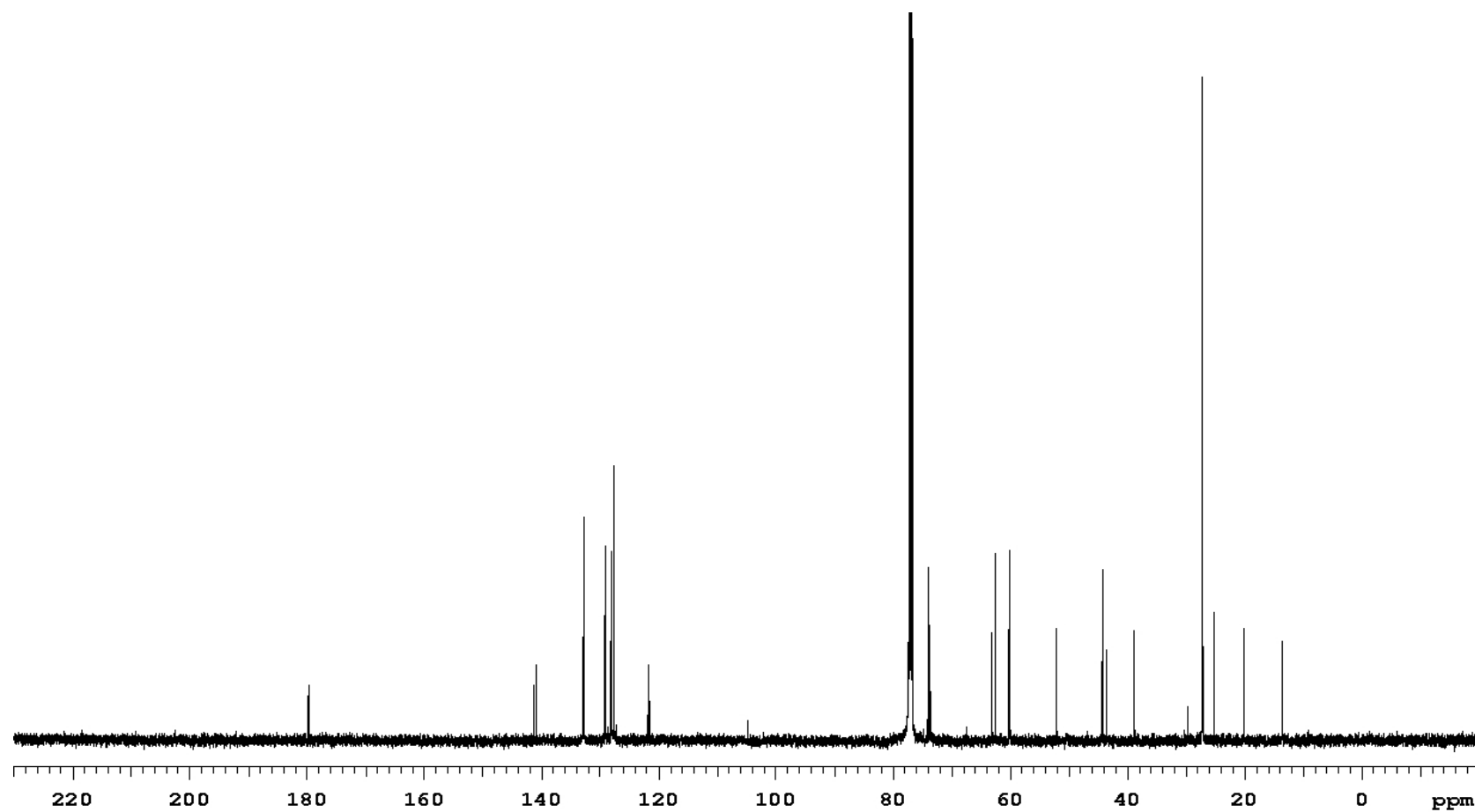
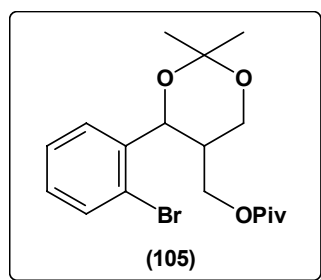


FIGURA 166. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **104**.

4.3.47. Preparação do Pivalato de 4-(2-Bromofenil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ilmetil (105).

Em um balão de 50 mL contendo 150 mg (0,43 mmol) do diol **104**, adicionou-se 6 mL (48,4 mmol) de 2,2-dimetoxipropano (DMP) e 10 mg (0,043 mmol) de ácido canforsulfônico (CSA). A reação foi agitada magneticamente por 17 horas a t.a. Evaporou-se o excesso de DMP no rotaevaporador e o resíduo foi dissolvido em 30 mL de acetato de etila. Lavou-se essa fase orgânica com solução aquosa de NaHCO₃ 5% (2 x 10 mL), água destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente hexano/acetato de etila 3%. Durante essa purificação os dois diastereoisômeros foram separados.

Diastereoisômero Majoritário - (+/-)-105a - syn

Rendimento: 88 mg (0,22 mmol); 53% (óleo incolor).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (m, 2H); 7,32 (td, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1H); 7,12 (td, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H); 5,41 (d, $J = 3$ Hz, 1H); 4,27 (m, 2H); 3,95 (dd, $J_1 = 11,7$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 3,83 (dd, $J_1 = 11$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz, 1H); 2,38 (m, 1H); 1,58 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 1,02 (s, 9H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 178,0; 138,2; 132,4; 128,7; 128,1; 127,4; 127,3; 120,9; 71,4; 61,7; 61,1; 38,6; 35,5; 29,6; 27,1; 19,9.

IV (filme, λ_{max}): 2962, 2917, 2843, 1723, 1478, 1462, 1286, 1155, 1021 cm⁻¹.

Diastereoisômero Minoritário - (+/-)-105b - *anti*

Rendimento: 16 mg (0,04 mmol); 10% (óleo incolor).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58 (dd, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,53 (dd, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz, 1H); 7,37 (td, $J_1 = 7,7$ Hz, $J_2 = 1$ Hz, 1 H); 7,16 (td, $J_1 = 8$ Hz, $J_2 = 1,8$ Hz, 1H); 5,33 (d, $J = 10$ Hz, 1H); 4,27 (m, 2H); 3,98 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 3,84 (m, 2H); 2,34 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 1,13 (s, 9H).

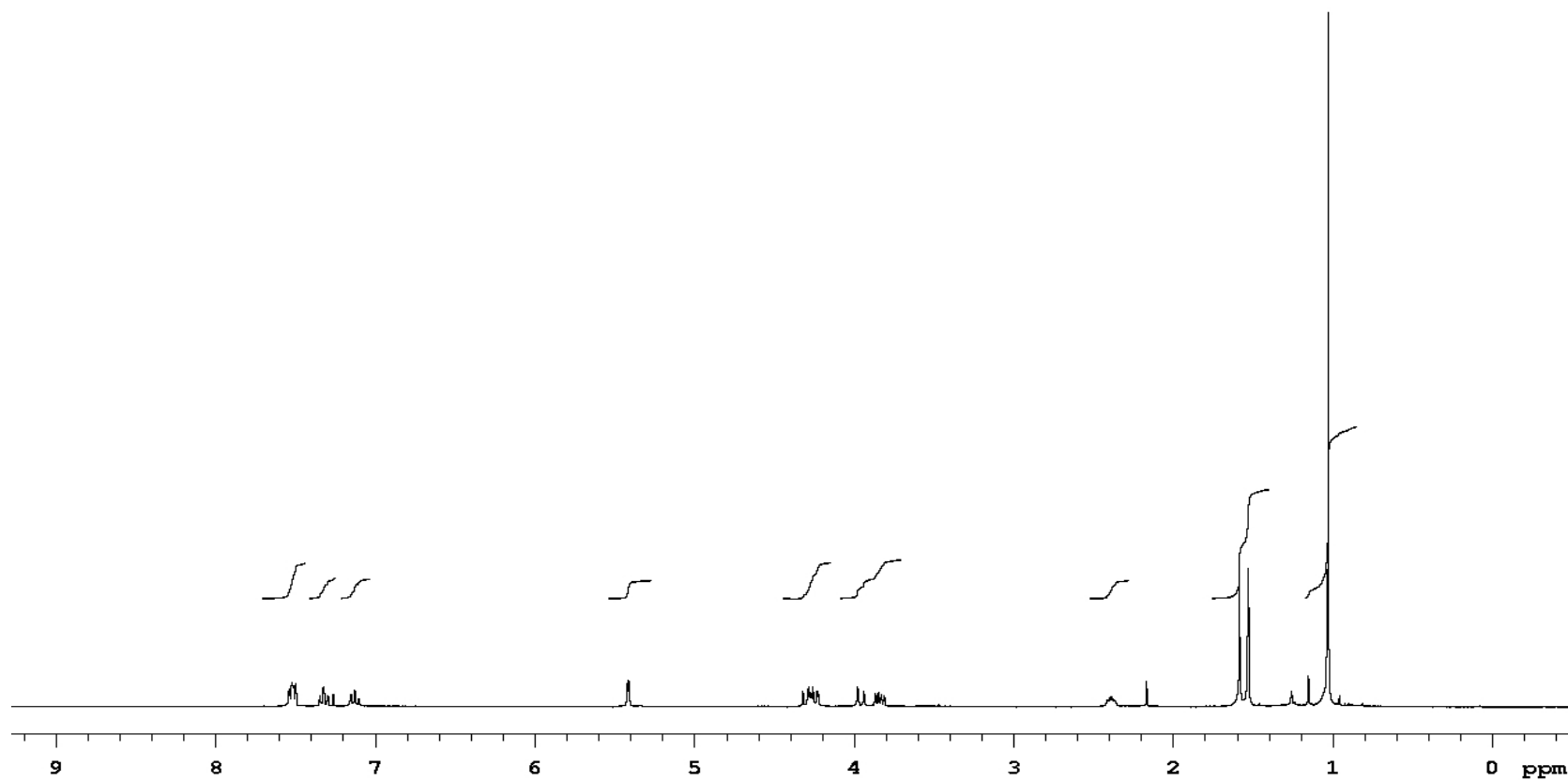


FIGURA 167. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **105a**.

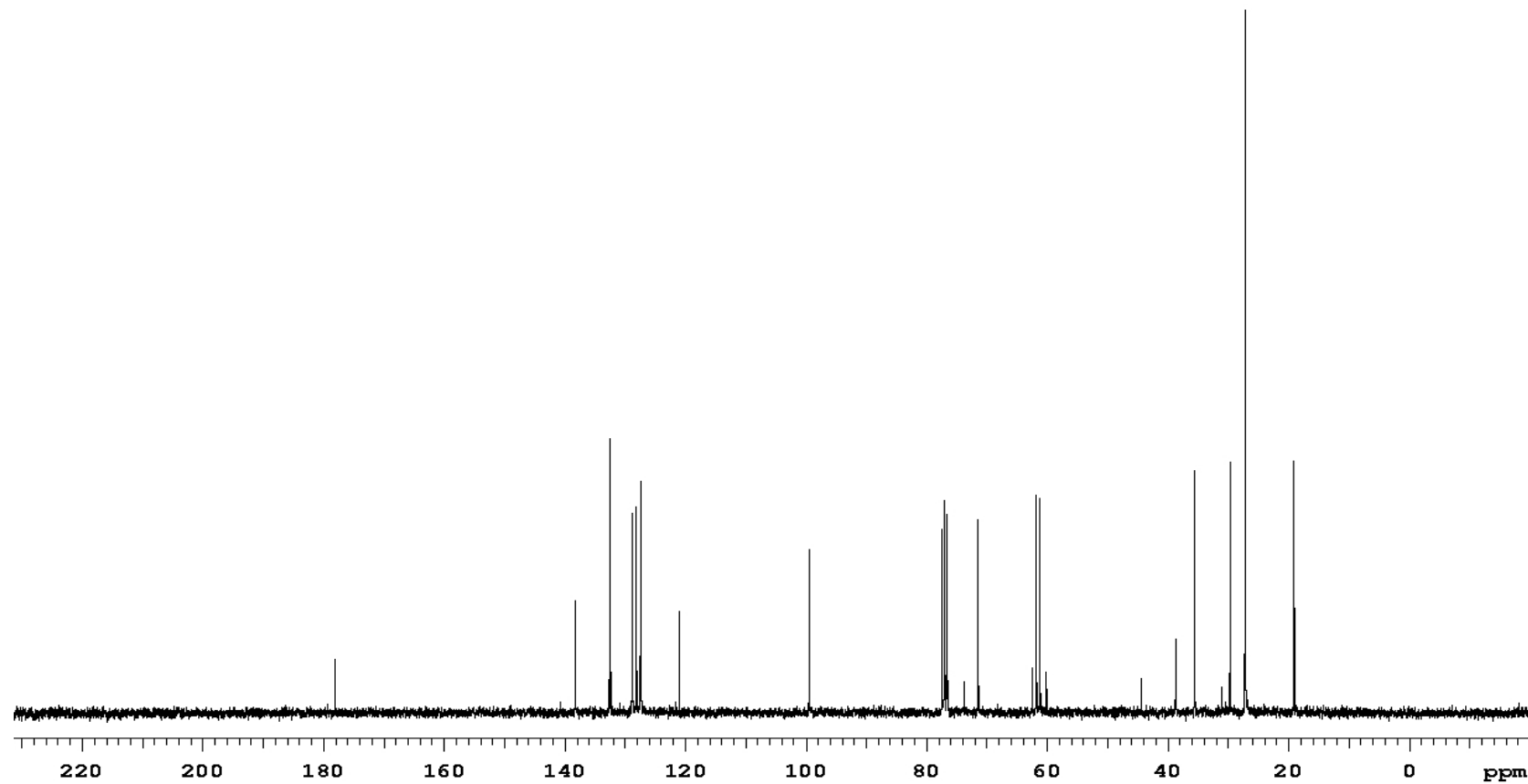


FIGURA 168. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **105a**.

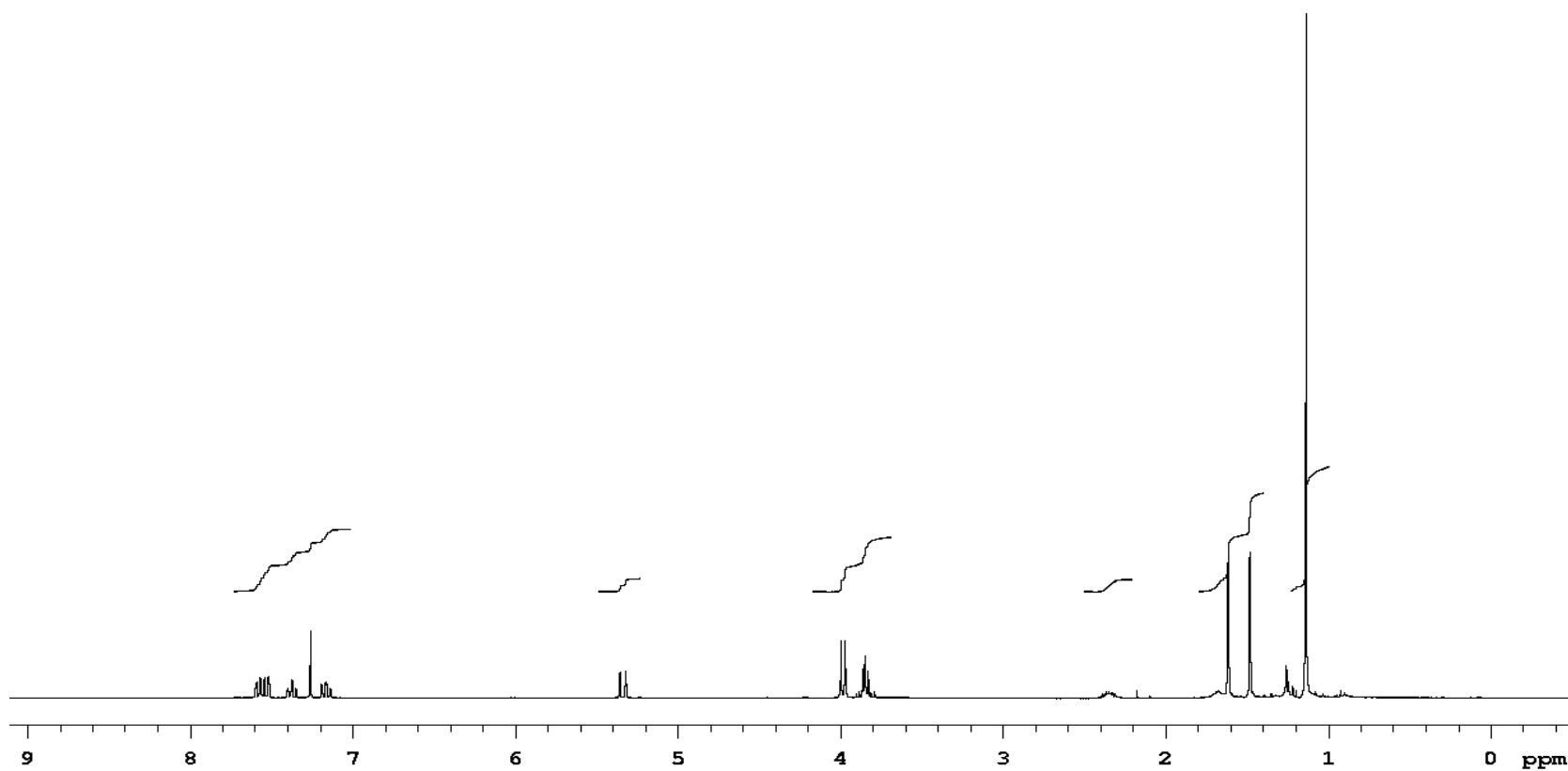
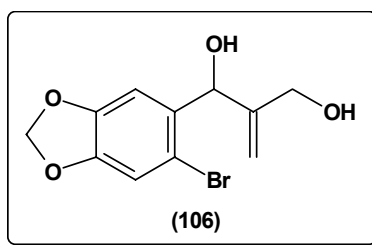


FIGURA 169. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **105b**.

5.3.48. Preparação do 1-(6-Bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-2-metileno-1,3-propanodiol (106).

Em um balão de 100 mL contendo 500 mg (1,59 mmol) do aduto **17** dissolvido em 15 mL de CH₂Cl₂ seco, sob agitação magnética, atmosfera de argônio e resfriado a –78 °C, adicionou-se 6,4 mL (9,54 mmol) de DIBAL-H. Após a adição, a reação foi mantida a –78 °C por 2 horas após verificar por TLC o consumo total do aduto **17**. Em seguida, adicionou-se 7,6 mL de solução saturada de acetato de sódio. Transferiu-se então essa mistura para um erlenmeyer contendo 7,6 mL de solução saturada de NH₄Cl e 20 mL de acetato de etila. Agitou-se a mistura por 2 horas após verificar a formação de um gel. Filtrou-se o gel em funil de placa sinterizada com sílica gel (70-230 mesh) e celite, lavando-se com acetato etila. O filtrado foi evaporado no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 10, 20 e 30%.

Rendimento: 233 mg (0,81 mmol); 51% (óleo incolor).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 5,98 (s, 2H); 5,62 (s, 1H); 5,25 (s, 1H); 5,12 (s, 1H); 4,18 (s, 2H); 2,10 (sl, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 147,9; 147,7; 134,0; 114,1; 113,2; 112,5; 108,1; 101,8; 74,1; 64,6 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 3369, 2901, 1502; 1476, 1408, 1236, 1109, 1038, 932, 737 cm⁻¹.

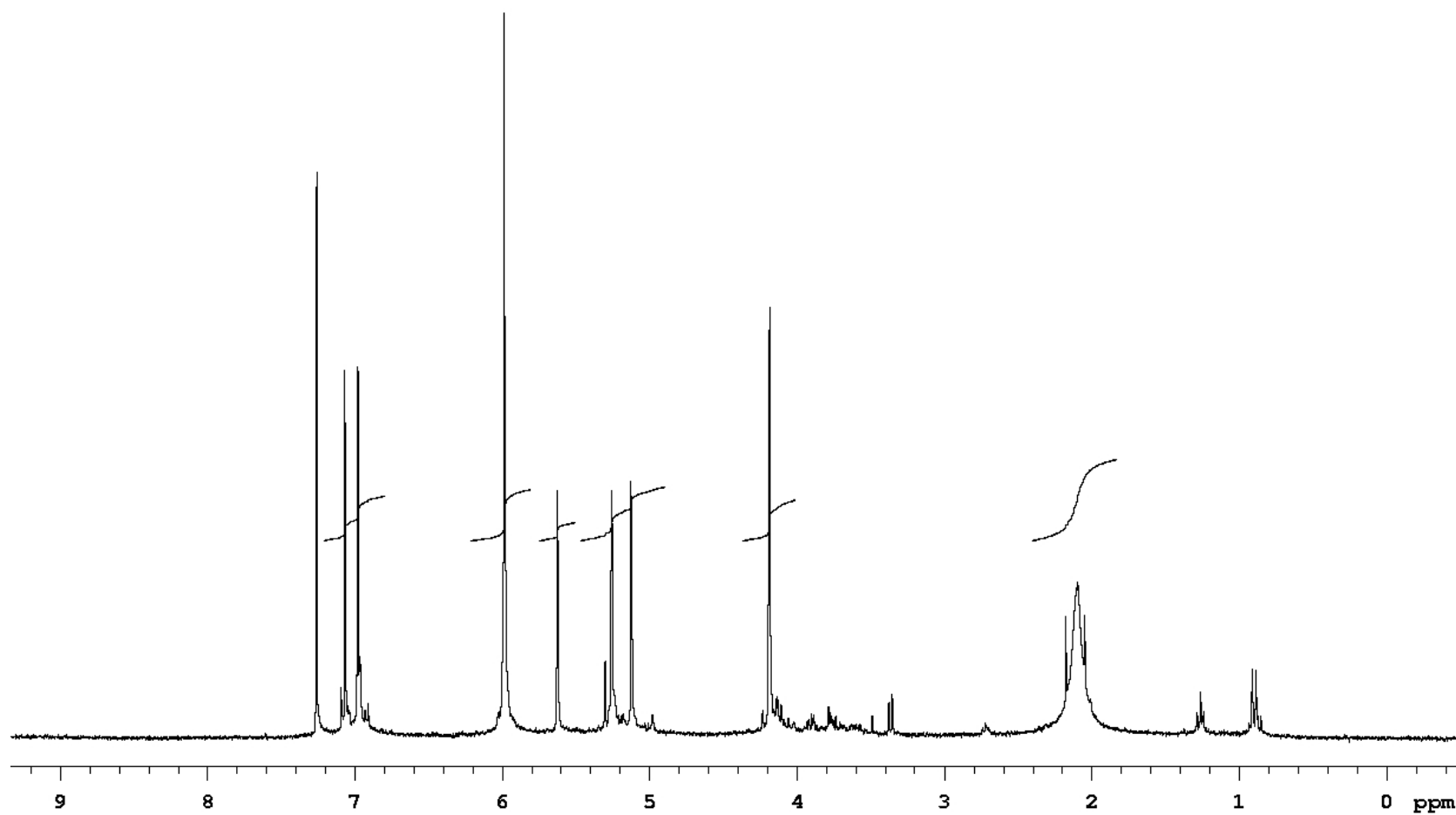


FIGURA 170. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **106**.

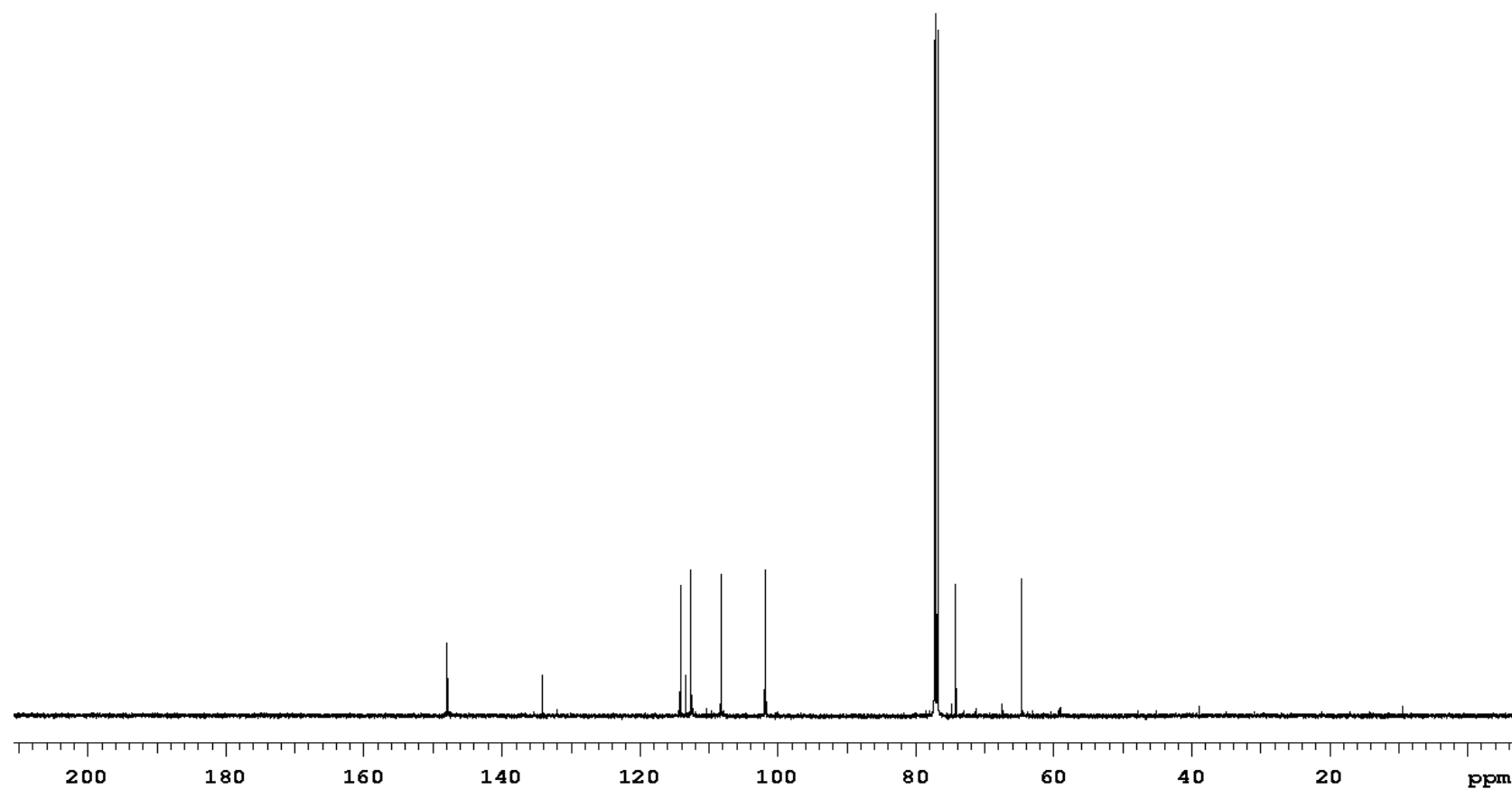
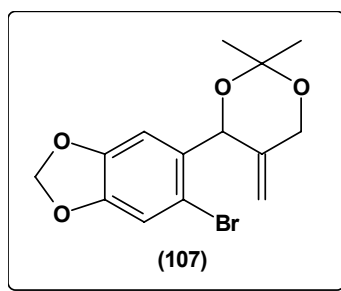


FIGURA 171. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **106**.

5.3.49. Preparação do 5-Bromo-6-(2,2-dimetil-5-metileno-1,3-dioxan-4-il)benzo[d][1,3]dioxol (107).

Em um balão de 50 mL contendo 218 mg (0,76 mmol) do composto **106**, adicionou-se 11 mL de 2,2-dimetoxipropano (DMP) e 18 mg (0,076 mmol) de ácido canforsulfônico. A reação foi agitada magneticamente por 18 horas a t.a. Em seguida, evaporou-se o excesso de DMP no rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em 15 mL de acetato de etila e essa fase orgânica foi lavada com solução aquosa de NaHCO₃ 5% (2 x 15 mL), H₂O destilada (2 x 15 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 15 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando alumina neutra como fase estacionária e como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 3%.

Rendimento: 214 mg (0,65 mmol); 86% (óleo levemente amarelado).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,03 (s, 1H); 6,98 (s, 1H); 5,98 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 5,96 (d, *J*= 1Hz, 1H); 5,73 (s, 1H); 4,90 (d, *J*= 1 Hz, 1H); 4,54 (dd, *J*₁= 14 Hz, *J*₂= 1Hz, 1H); 4,33 (m, 2H); 1,61 (s, 3H); 1,48 (s, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 147,9; 147,5; 143,1; 131,6; 114,1; 113,8; 111,8; 110,0; 109,2; 101,7; 99,9; 73,2; 64,4; 27,8; 21,2 ppm.

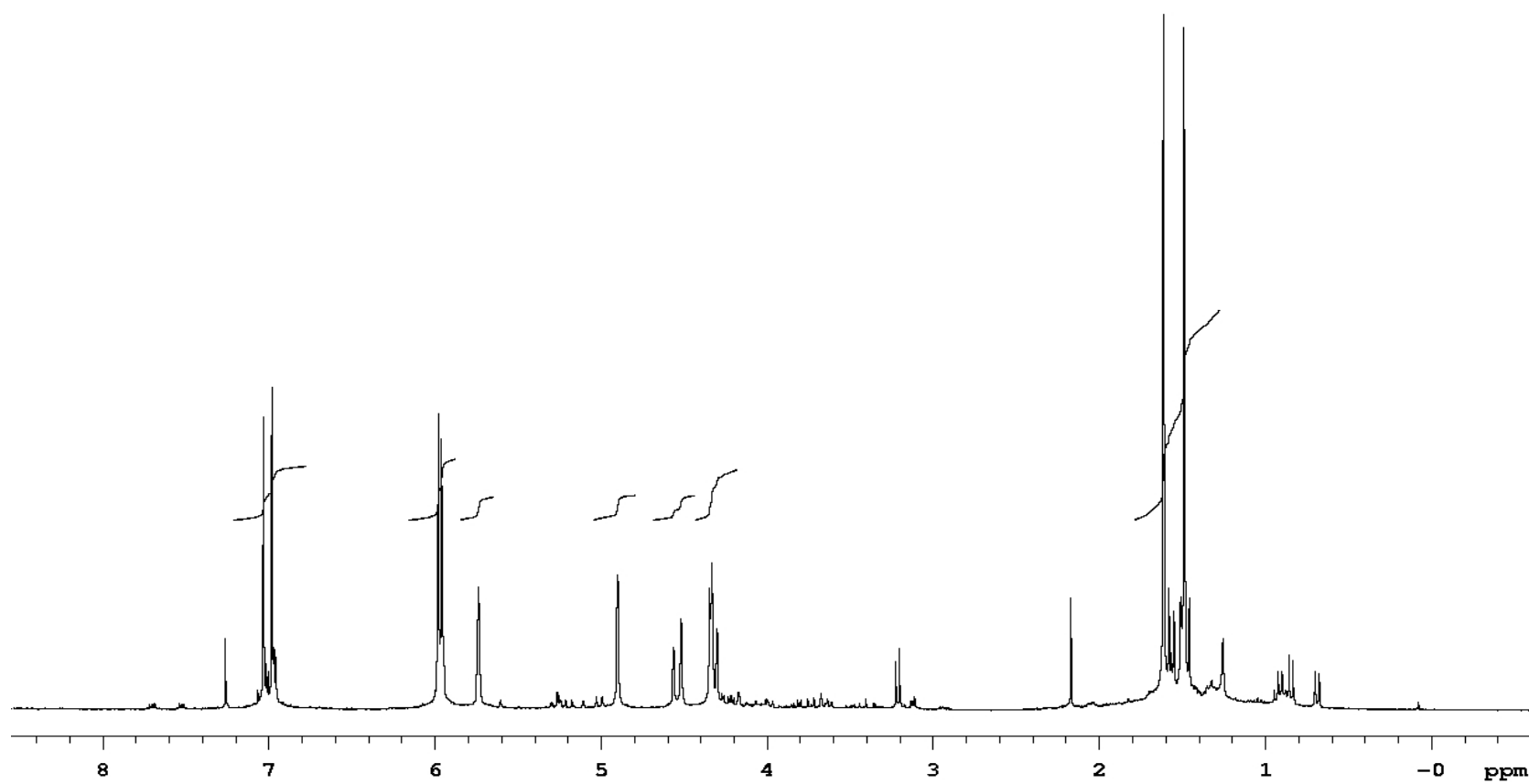


FIGURA 172. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **107**.

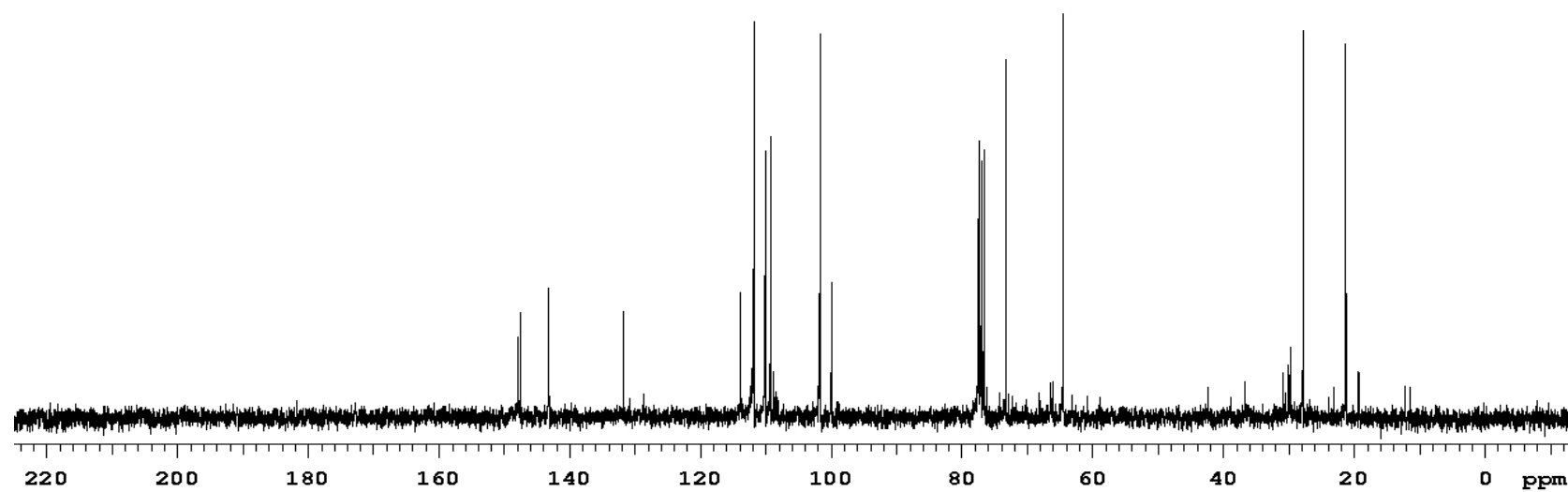
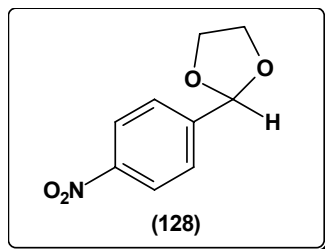


FIGURA 173. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **107**.

5.3.50. Preparação do 2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxolano (128).

Em um balão de 100 mL contendo 5,0 g (33,09 mmol) de 4-nitrobenzaldeído (**127**) dissolvido em 70 mL de tolueno, adicionou-se 5,6 mL (99,27 mmol) de etilenoglicol e 207 mg (1,09 mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico. Acoplou-se ao balão um sistema Dean-Stark e a mistura reacional foi refluxada por 3 horas. Em seguida, evaporou-se o tolueno e o resíduo foi dissolvido em 50 mL de acetato de etila. Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaHCO₃ (2 x 50 mL), H₂O destilada (2 x 50 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 50 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi recristalizado em hexano/CH₂Cl₂, lavado com hexano e seco em alto vácuo.

Rendimento: 6,0 g (30,77 mmol); 93% (sólido branco).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H); 7,65 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H); 5,89 (s, 1H); 4,10 (m, 4H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 144,7; 130,0; 127,2; 123,4; 102,1; 65,4 ppm.

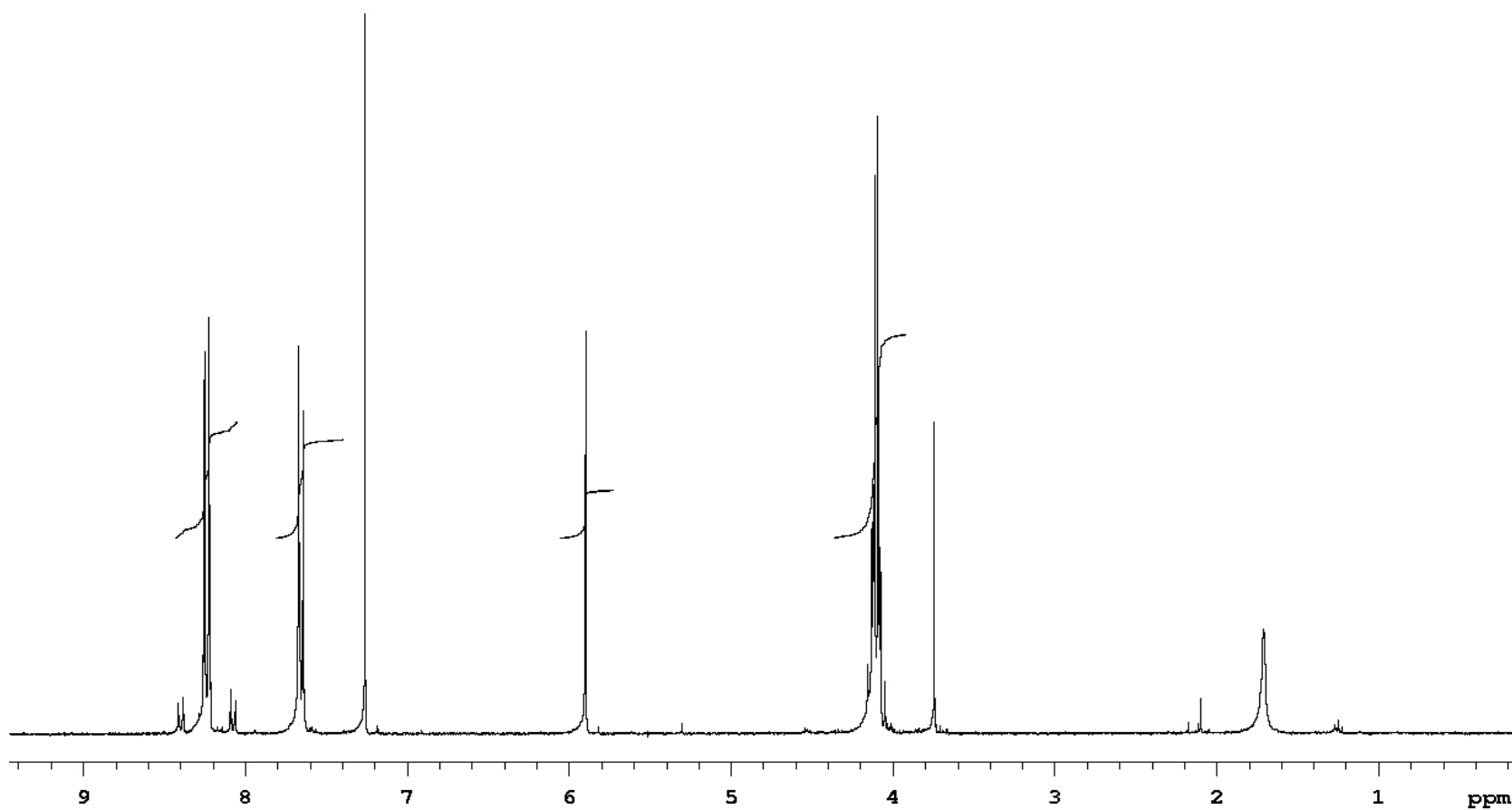


FIGURA 174. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **128**.

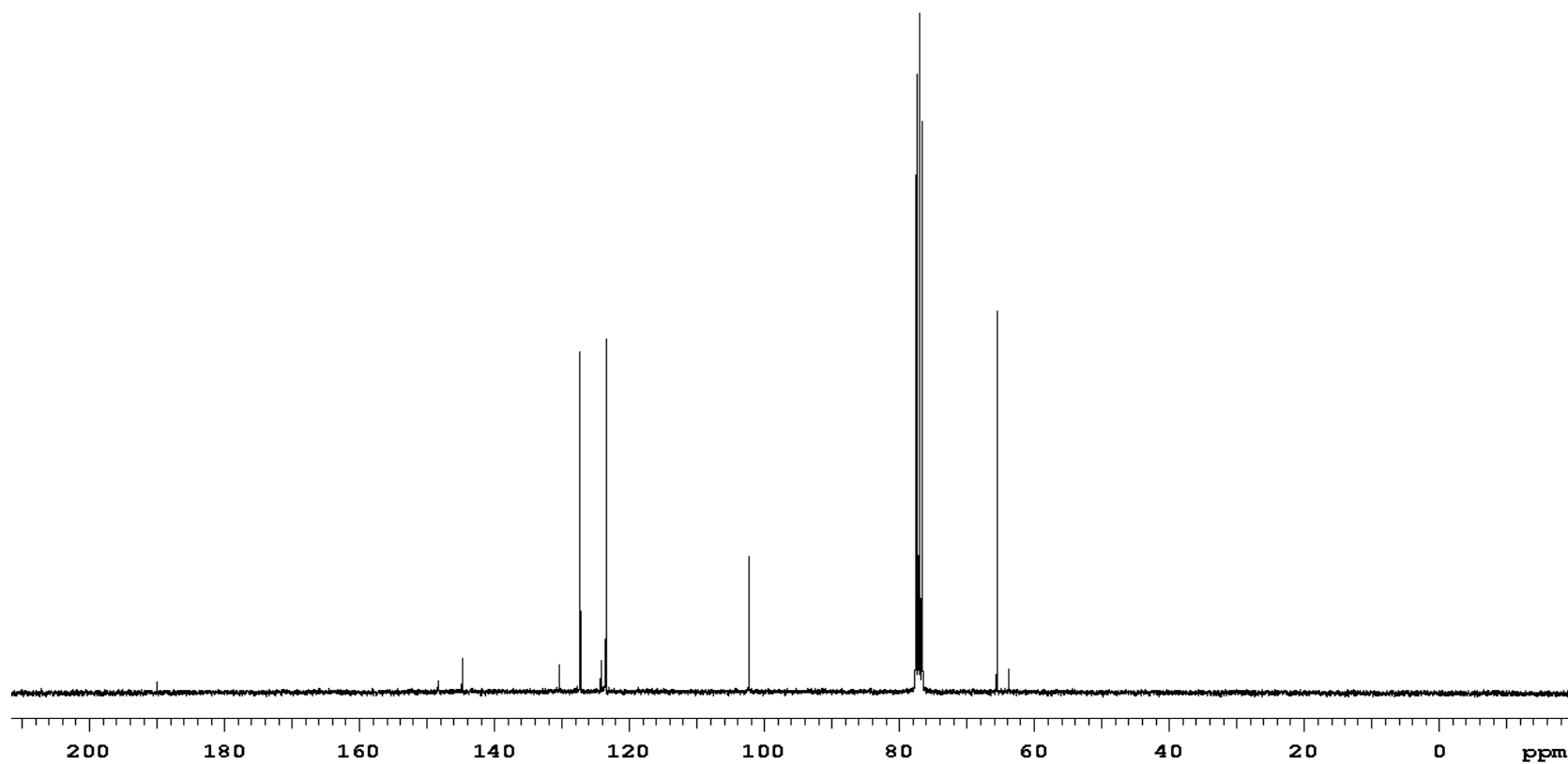
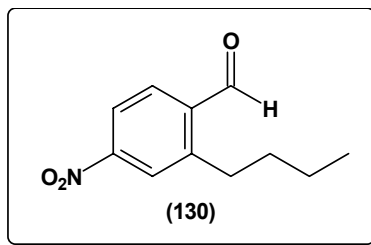


FIGURA 175. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **128**.

5.3.51. Preparação do 2-Butil-4-nitrobenzaldeído (130).

Em um balão de 25 mL contendo 500 mg (2,56 mmol) do acetal **128**, dissolvido em 10 mL de éter etílico seco, sob atmosfera de argônio, agitação magnética e resfriado a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, adicionou-se 1,9 mL (2,94 mmol) de *t*-BuLi. Após 30 minutos, adicionou-se 0,2 mL (3,84 mmol) de Br_2 . A mistura reacional foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Em seguida, adicionou-se 5 mL de solução saturada de bissulfito de sódio. Extraíu-se o produto com acetato de etila (3 x 20 mL). Lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada (2 x 20 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O resíduo foi dissolvido em 10 mL de acetato de etila e adicionou-se 1 mL de HCl 1 mol/L. A mistura foi agitada por 8 horas a t.a. Em seguida, adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 até neutralização da solução. Extraíu-se o produto com acetato de etila (3 x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 5%.

Rendimento: 60 mg (0,77 mmol); 11% (óleo incolor).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10,05 (s, 1H); 7,78 (m, 3H); 2,90 (t, $J = 8\text{ Hz}$, 2H); 1,64 (m, 2H); 1,41 (st, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H); 0,94 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 190,2; 152,6; 138,2; 138,1; 132,6; 127,6; 124,8; 32,6; 32,2; 22,6; 13,8 ppm.

IV (filme, λ_{max}): 2959, 2932, 2872, 1704, 1609, 1586, 1460, 1349, 1227, 1150, 836 cm^{-1} .

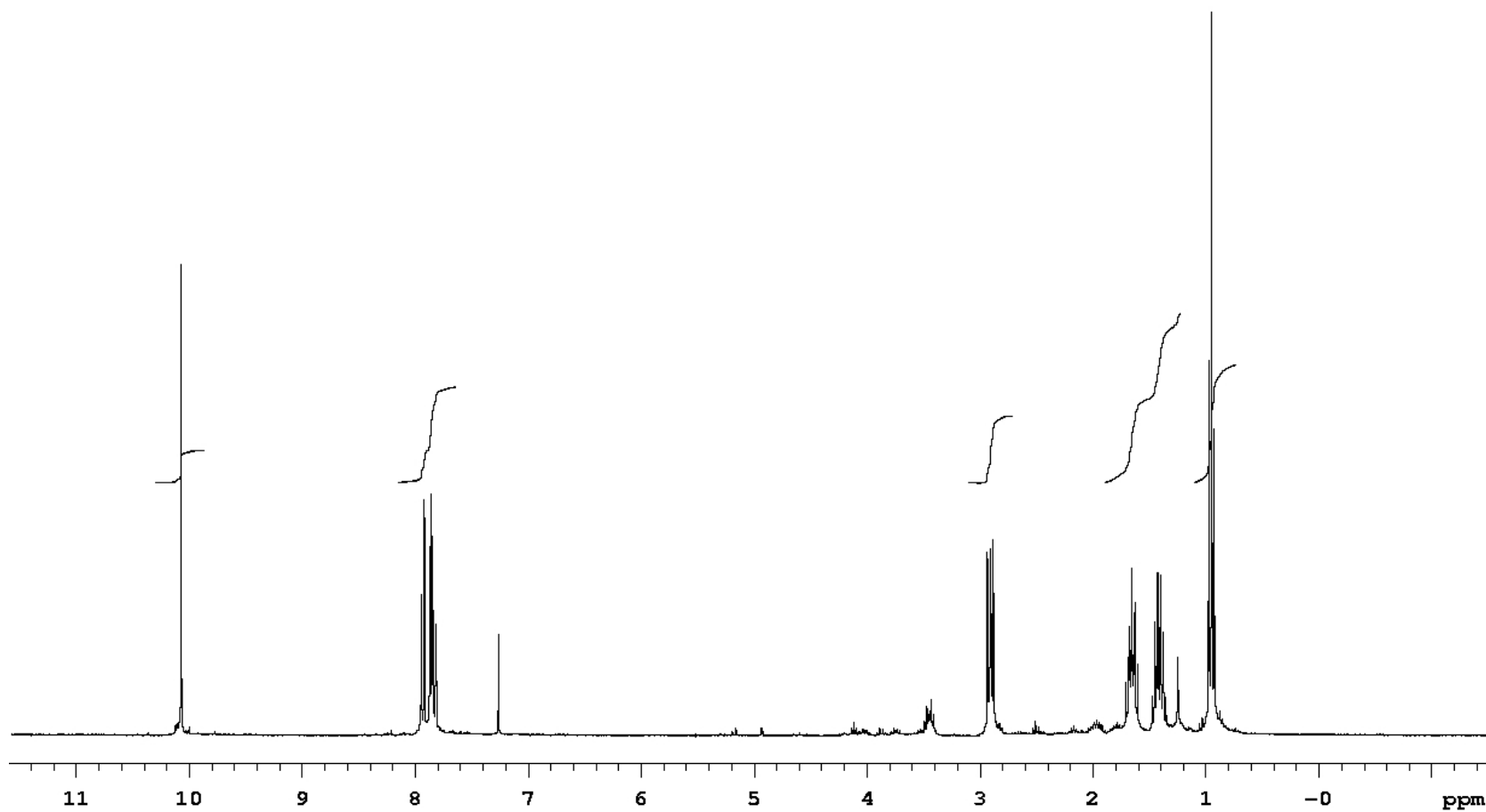


FIGURA 176. Espectro de RMN ^1H , 300 MHz, em CDCl_3 do composto **130**.

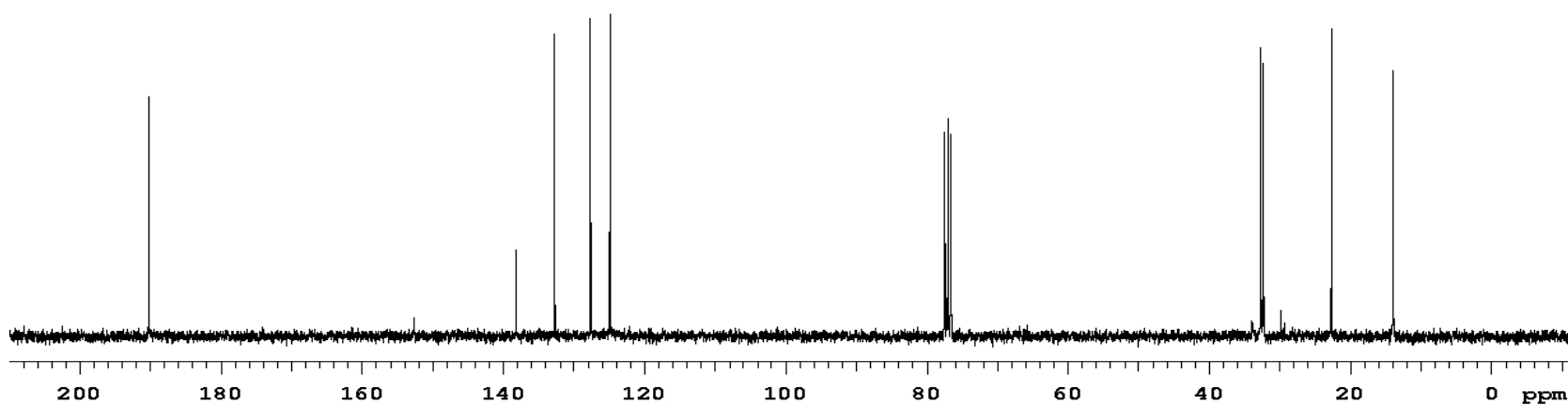
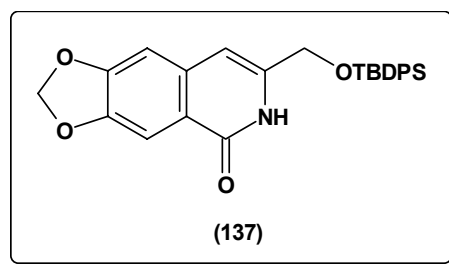


FIGURA 177. Espectro de RMN ^{13}C , 75 MHz, em CDCl_3 do composto **130**.

5.3.52. Preparação da 7-(*tert*-Butildifenilsililoximetil)-6*H*-[1,3]dioxolo [4,5-*g*]isoquinolin-5-ona (137).

Em um balão de 25 mL contendo 85 mg (0,14 mmol) do composto **122** dissolvido em 8 mL de tolueno, adicionou-se 53 mg (0,28 mmol) de ácido *p*-toluenossulfônico. Acoplou-se ao balão um condensador de refluxo e aqueceu-se a mistura reacional por 2 horas a 60 °C. Em seguida, evaporou-se o tolueno e dissolveu-se o resíduo em 15 mL de acetato de etila. Lavou-se com H₂O destilada (2 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e evaporou-se o solvente no rotaevaporador.

O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila 30%/THF 10%.

Rendimento: 55 mg (0,12 mmol); 83% (sólido amarelado).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,70 (m, 4H); 7,44 (m, 6H); 6,97 (s, 1H); 6,87 (s, 1H); 6,41 (s, 1H); 6,12 (s, 2H); 4,63 (s, 2H); 1,43 (s, 3H); 1,11 (s, 6H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 161,5; 153,4; 148,3; 137,3; 136,3; 135,7; 135,5; 135,4; 132,1; 130,3; 130,1; 128,0; 127,9; 125,5; 104,4; 103,9; 102,1; 101,5; 62,1; 30,2; 26,7; 19,2 ppm.

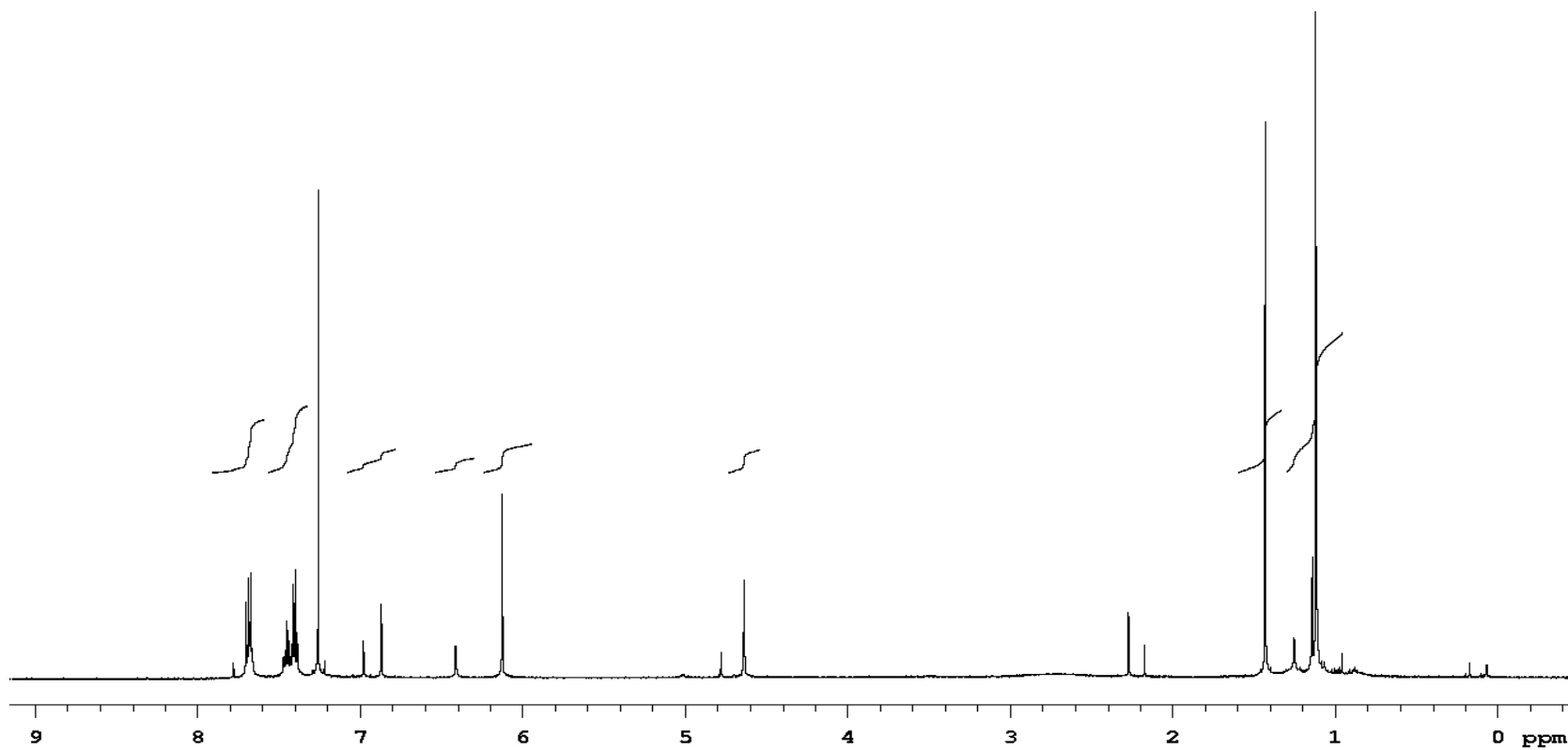


FIGURA 178. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em CDCl_3 do composto **137**.

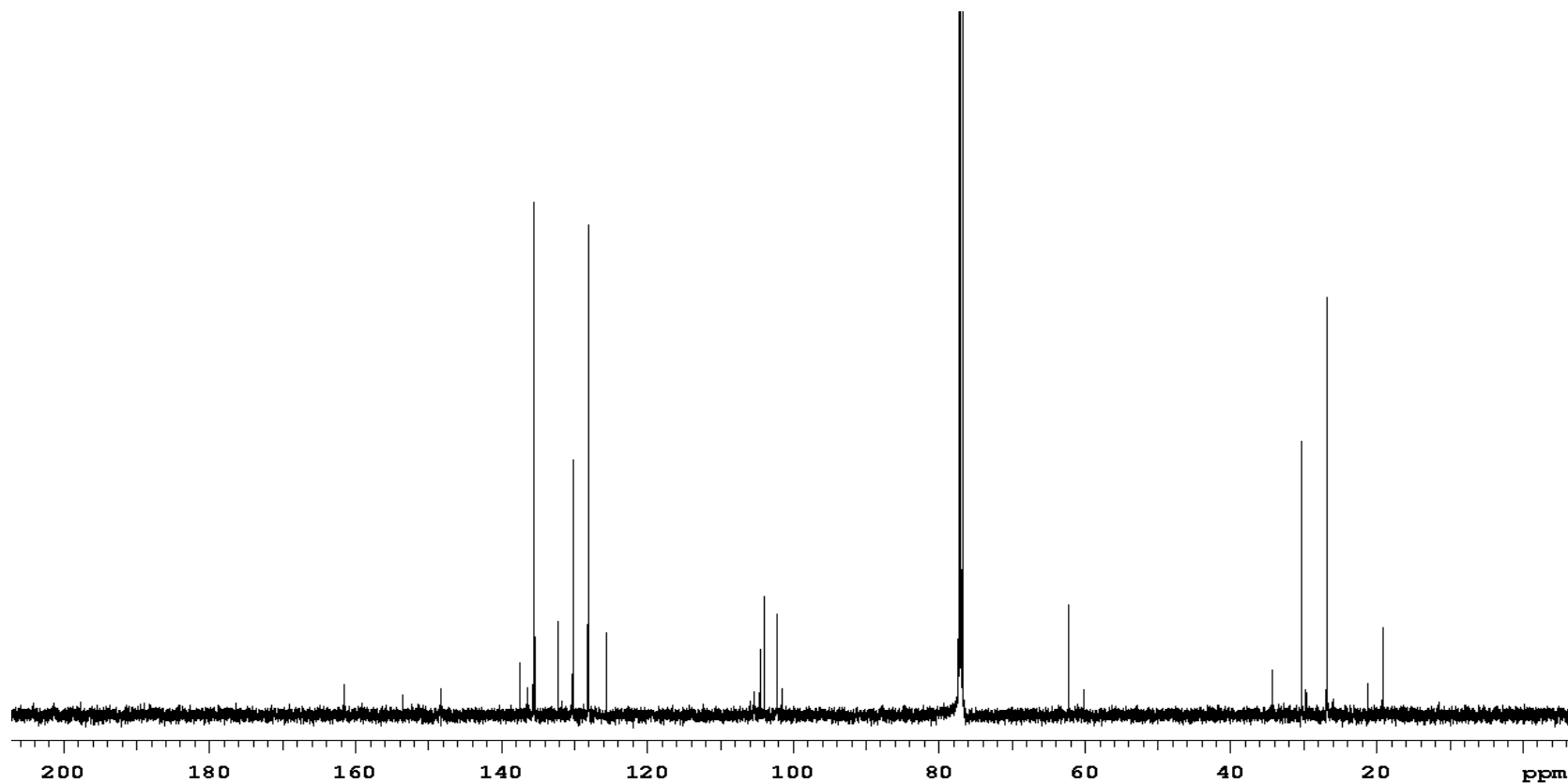
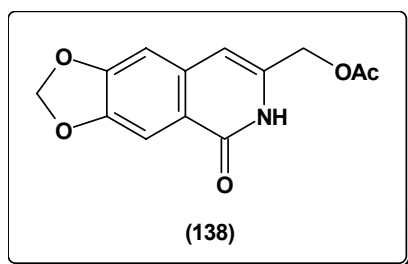


FIGURA 179. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **137**.

5.3.53. Preparação do Acetato de 5-oxo-5,6-diidro[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-7-ilmetila (138).

Em um balão de 50 mL contendo 130 mg (0,28 mmol) do composto **137** dissolvido em 10 mL de THF seco, sob atmosfera de argônio e a 0 °C, adicionou-se 1,1 mL (1,08 mmol) de fluoreto de tetrabutylamônio (TBAF) – 1 mol/L. Após adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi agitada a t.a. por 2 horas. Em seguida, adicionou-se 10 mL de H₂O destilada e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se no rotaevaporador. O resíduo formado foi dissolvido em 10 mL de CH₂Cl₂ seco, e sob atmosfera de argônio, resfriado a 0 °C, adicionou-se 0,23 mL (1,68 mmol) de Et₃N, seguido de 0,12 mL (1,68 mmol) de cloreto de acetila. Após a adição, o banho de gelo foi removido e a reação foi agitada magneticamente por 17 horas. Adicionou-se H₂O à reação (10 mL) e extraiu-se o produto com acetato de etila (3 x 10 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl, secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se. O produto foi purificado por cromatografia em coluna “flash” (sílica gel 230-400 mesh), usando como eluente a mistura de solventes hexano/acetato de etila/metanol (6:3:1).

Rendimento: 68 mg (0,26 mmol); 92% (sólido branco).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,47 (s, 1H); 7,14 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,15 (s, 2H); 4,85 (s, 2H); 2,08 (s, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 170,0; 161,3; 151,6; 147,4; 134,8; 134,4; 120,6; 104,3; 104,2; 104,0; 101,9; 62,1; 20,6 ppm.

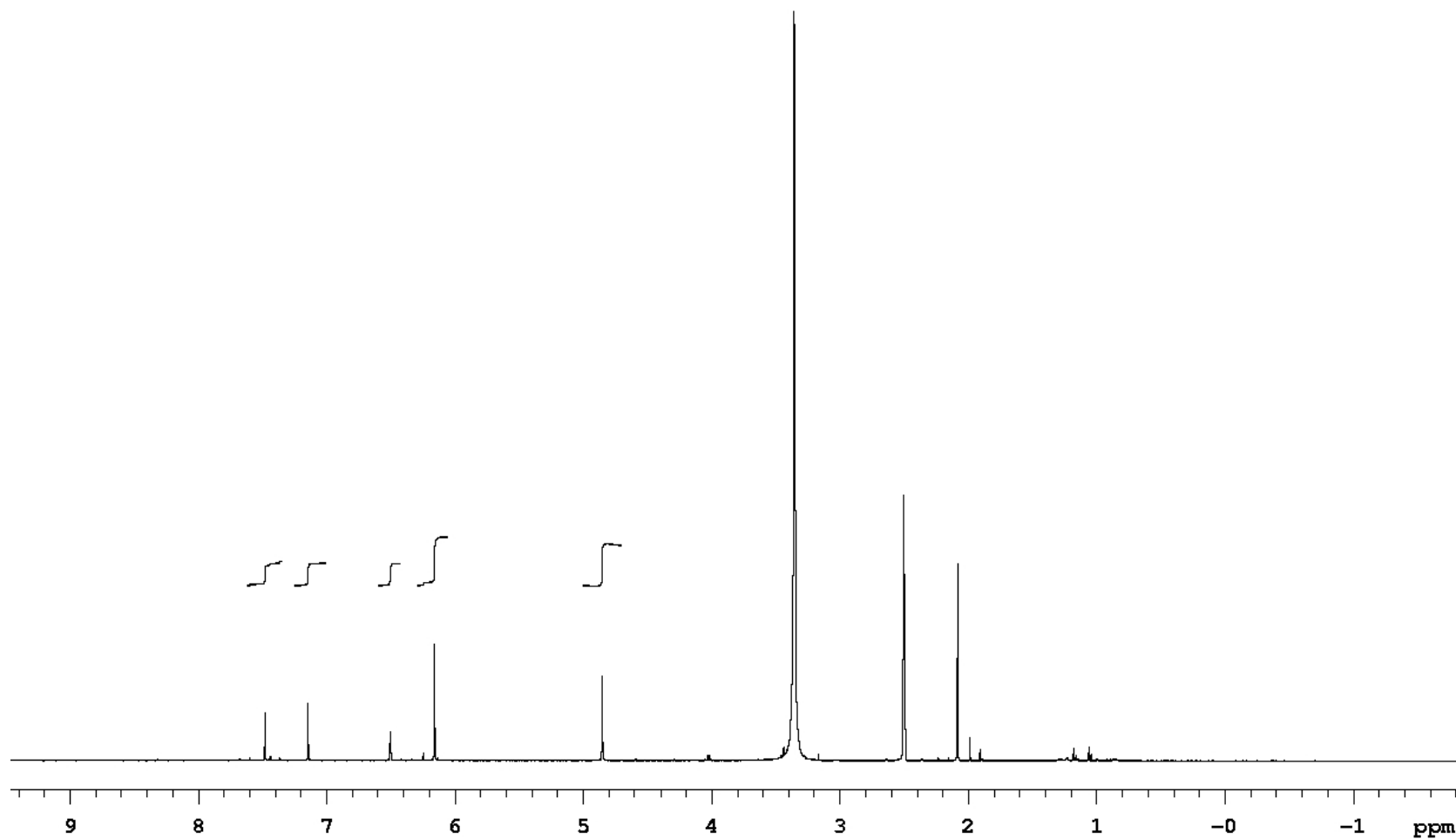


FIGURA 180. Espectro de RMN ^1H , 500 MHz, em CDCl_3 do composto **138**.

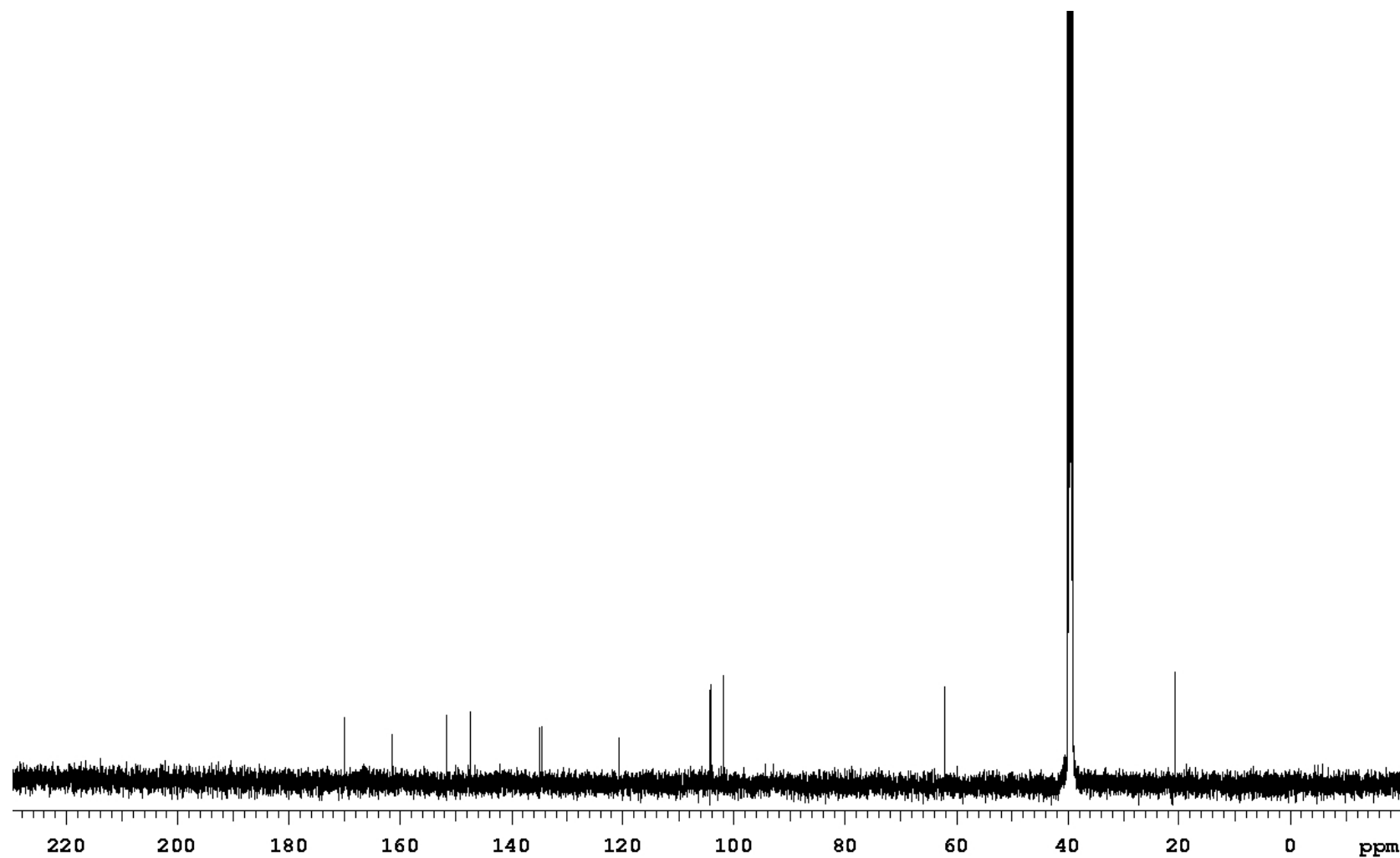


FIGURA 181. Espectro de RMN ^{13}C , 125 MHz, em CDCl_3 do composto **138**.

- Anexo -

Trabalhos Publicados



An approach to substituted dihydroisoquinolin-1(2*H*)-ones from Baylis–Hillman adducts

Fernando Coelho,* Demetrius Veronese, Elizandra C. S. Lopes and Rodrigo C. Rossi

DQO, IQ/Unicamp, PO Box 6154, 13084-971 Campinas, São Paulo, Brazil

Received 14 February 2003; revised 23 May 2003; accepted 26 May 2003

Abstract—In this communication we describe an easy and straightforward alternative method for the preparation of 3,4-substituted isoquinolin-1(2*H*)-ones, using Baylis–Hillman adducts as starting material.

© 2003 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Isoquinolinones are important compounds from both the synthetic and applied points of view. Their structures are incorporated in several alkaloids¹ and other pharmacologically important compounds.² Isoquinolinones have already been employed as useful intermediates in the synthesis of indenoisoquinolines,³ protoberberines,^{4,5} and dibenzoquinolizines⁵ and are also of interest in medicinal chemistry.⁶

Due to their biological and pharmacological importances, several methods have been reported for the synthesis of isoquinolinones.^{1d} Most of these methods involve the use of either a preformed isoquinoline or homophthalic acid, which is in turn obtained by a several step sequence.⁷ Isoquinolines are converted into isoquinolinones by a further two-step sequence either through isoquinolium salts and their oxidation with different reagents,⁸ or by photolysis of isoquinoline N-oxide.⁹ Homophthalic acids are transformed into isoquinolinones via isocoumarins or isoquinolone-4-carboxylic acid,⁷ or via homophthalimide.^{7f,10}

Lithiated phthalides undergo cyclocondensation reactions with benzaldimines to give isoquinolinones with good chemical yields. This strategy has been used to prepare a mixture of *cis/trans* 3,4-disubstituted dihydroisoquinolinones.¹¹ Intermolecular Diels–Alder reactions were also used as the key step for the preparation of substituted isoquinolinones.^{11c,d}

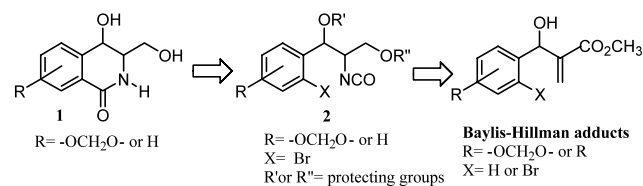
In an ongoing research program directed to the utilisation of Baylis–Hillman adducts as versatile starting

materials for the synthesis of different classes of natural and non-natural products¹² we envisaged developing an alternative strategy to prepare substituted isoquinolinones.

The widespread occurrence of the isoquinolinone unit in several classes of alkaloids, associated with the medicinal interest in this class of compounds, easily justifies the need for new approaches for the synthesis of isoquinolinones. In this communication, we describe an alternative, easy and direct method for the preparation of 3,4-disubstituted isoquinolinones from Baylis–Hillman adducts.

The reaction sequence to achieve our target is outlined in Scheme 1. 3,4-Disubstituted dihydroisoquinolinones such as **1** could be easily prepared via an intramolecular acylation with isocyanate **2**, which in turn could be readily produced from a Baylis–Hillman adduct in a 6 steps sequence.

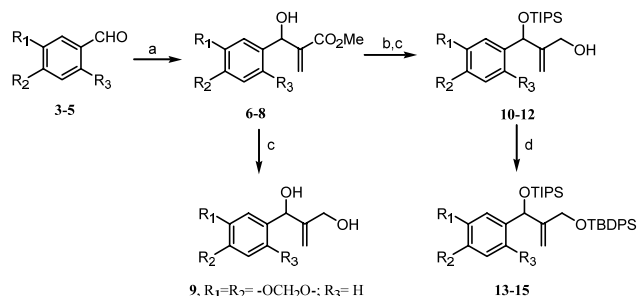
The Baylis–Hillman reaction¹³ of piperonal (**3**), 6-bromopiperonal (**4**) and 2-bromobenzaldehyde (**5**) with methyl acrylate, in the presence of ultrasound¹⁴ provides the adducts **6**, **7** and **8**, with good chemical yields (Scheme 2 and Table 1). In the next step of our



Scheme 1. Retrosynthetic analysis towards the dihydroisoquinolinone core.

Keywords: Baylis–Hillman; dihydroisoquinolinone; heterocycles.

* Corresponding author. Tel.: 55 19 3788-3085; fax: 55 19 37883023; e-mail: coelho@iqm.unicamp.br

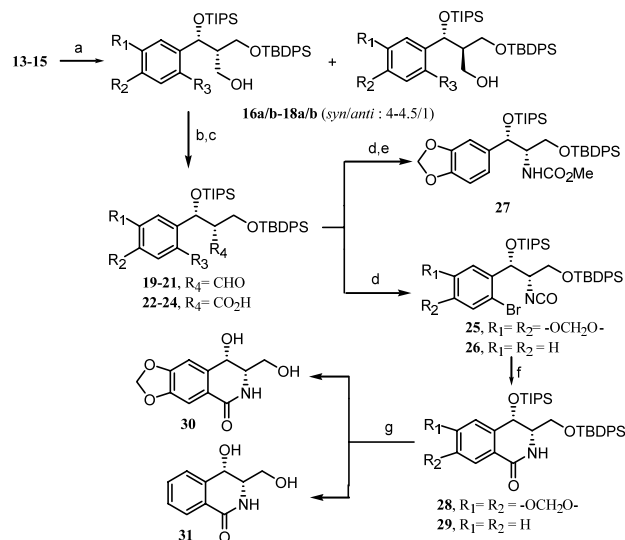


Scheme 2. Preparation of the Baylis–Hillman adducts. *Reagents and conditions:* (a) methyl acrylate, ultrasound, rt, 24–72 h; (b) TIPSOTf, Et₃N, CH₂Cl₂ or 2,6-lutidine, rt, 2 h; (c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, –78°C, 2 h; (d) TBDPSCl, DMF, imidazole, rt, 14 h.

sequence, the methyl ester group of Baylis–Hillman adducts were chemoselectively reduced. Attempts to run this reduction with DIBAL-H without protection of the secondary hydroxyl groups furnished the desired diol **9**, however with only a 50% chemical yield (Scheme 2). This problem was easily solved by protecting the secondary hydroxyl group as a silyl ether (triisopropylsilyl). Subsequent reduction with DIBAL-H provided the allyl alcohols **10**, **11** and **12**, with very good overall chemical yields (Table 1).

The preparation of the lactam ring exhibited in the isoquinolinone structures could be readily secured by an intramolecular acylation reaction using a carbamate or an isocyanate as acylating agent.^{8a} Then, the allyl alcohols **10–12** were treated with *t*-butyldiphenylsilyl chloride in the presence of DMF to give the silyl ethers **13**, **14** and **15** (Scheme 2 and Table 1 for yields).

Subsequent hydroboration reaction of the double bond of these silyl ethers with 9-BBN gave alcohols **16a/b**, **17a/b** and **18a/b** (Scheme 3 and Table 1), as a mixture of diastereoisomers, in which the *syn* is always the major one.^{12c} After separation,¹⁵ the alcohols (**16a**, **17a** and **18a**) were treated with TPAP in the presence of NMO¹⁶ to furnish the corresponding aldehydes **19–21**, which were treated with sodium chlorite to provide the acids **22–24** in a very good overall chemical yields (see



Scheme 3. Synthesis of dihydroisoquinolinones. *Reagents and conditions:* a. (i) 9-BBN, THF, 0°C→rt, 16–18 h; (ii) NaOH 3 mol/L, 30% H₂O₂, 0°C→rt, 1.5 h; b. TPAP, NMO, CH₂Cl₂, MS 4 Å, rt, 1 h; c. NaClO₂, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-methylbut-2-ene, 0°C→rt, 4 h; d. (i) ethyl chloroformate, acetone, Et₃N, 0°C, 45 min; (ii) NaN₃, rt, 2 h; (iii) refluxing toluene, 2 h; e. refluxing methanol, 12 h; f. *t*-BuLi, THF, –78°C, 30 min; g. TBAF, THF, rt, 2 h.

Table 1. Chemical yields for the preparation of the dihydroisoquinolinones.

R ₁ –R ₃		R ₁ =R ₂ =CH ₂ OCH ₂ ; R ₃ =H	R ₁ =R ₂ =CH ₂ OCH ₂ ; R ₃ =Br	R ₁ =R ₂ =H; R ₃ =Br
Baylis–Hillman reaction	Product	6	7	8
	Yield (%) ^a	73	80	78
DIBAL-H reduction	Product	10	11	12
	Yield (%) ^{a,b}	86	83	88
TBDPSCl protection	Product	13	14	15
	Yield (%) ^a	90	91	94
Hydroboration reaction	Product	16a/b	17a/b	18a/b
	Yield (%) ^a	<i>syn:anti</i> 89	<i>syn:anti</i> 77	<i>syn:anti</i> 77
Oxidation reactions	Product	22	23	24
	Yield (%) ^{a,c}	86	81	88
Carbamate/isoquinolinone formation	Product	27	28	29
	Yield (%) ^a	60 ^d	40 ^e	40 ^e

^a All yields are for isolated and purified products.

^b Yield for two steps (TIPS protection and reduction).

^c Yields for two oxidation steps.

^d Preparation of carbamate, overall yield for 4 steps.

^e Overall yield for the preparation of the dihydroisoquinolinones, 4 steps.

Table 1 and Scheme 3).^{12c,17} Attempts to perform the oxidation directly to the corresponding carboxylic acids failed.^{12c}

The acids **22–24** were then submitted to a Curtius rearrangement^{18,19} in order to incorporate the nitrogen atom exhibited by the isoquinolinone unit. Thus, treatment of acids **22–24** successively with ethyl chloroformate and sodium azide gave the acylazide intermediates, which were rearranged to the corresponding isocyanates (not isolated) by refluxing in toluene.

After evaporation of the toluene, isocyanates **25** and **26** were treated in situ with *t*-butyl lithium in ethyl ether at -78°C to furnish the products **28** and **29**, with overall yields of 40% from the acids **23/24** (4 steps, Table 1). Removal of the protective groups with TBAF in THF at room temperature gave the 3,4-disubstituted dihydroisoquinolin-1(2*H*)-ones **30** and **31** in 76% yields (Scheme 3).²⁰

Alternatively, the isocyanate generated from acid **22** was treated in refluxing methanol to give the carbamate **27** with an overall yield of 60% from the corresponding acid (4 steps). To promote the internal acylation, carbamate **27** was then treated with triflic anhydride in the presence of DMAP.^{21f} The only product detected in this reaction was the disubstituted oxazolin-2-one (**32**) (Scheme 4, Part A).

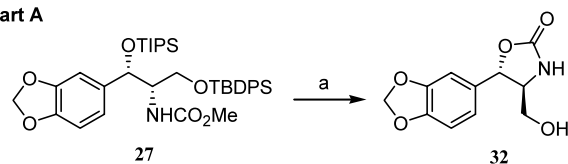
To drive this reaction in the direction of the protected dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one (**28**) we tried several different Bischler–Napieralski^{12c} experimental protocols (e.g. POCl_3/py , $\text{POCl}_3/\text{toluene}$; $\text{P}_2\text{O}_5/\text{POCl}_3$, etc), how-

ever we were unable to detect the formation of compound **28**. Due to the lability of the silyl group in the Bischler–Napieralski protocols, we decided to change the secondary hydroxyl protective group. Instead of a silyl ether, the secondary hydroxyl of the Baylis–Hillman adduct **6** was protected as a PMB-ether (**33**). Using the same reaction sequence described above, PMB-ether (**33**) was transformed into the carbamate **34**. Attempts to perform the Bischler–Napieralski reaction with **34** gave as the only product the isoquinolol **35**, in a chemical yield of 42% (Scheme 4, Part B).

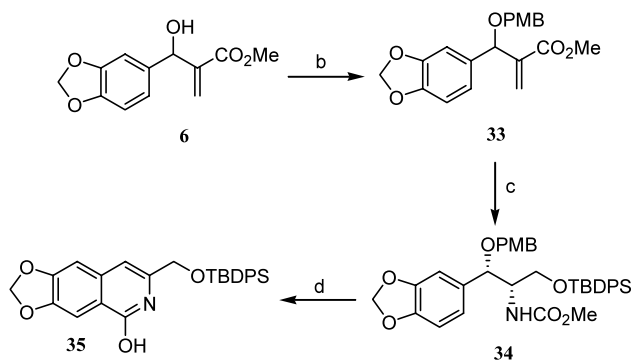
These results clearly demonstrate that it is possible to prepare disubstituted dihydroisoquinolin-1(2*H*)-ones from the Baylis–Hillman adducts **7** and **8**. The sequence is very simple, however it shows a poor to reasonable diastereoselectivity. The preliminary results obtained in our laboratory also demonstrate that this sequence can be easily scaled up. On an experimental scale, reactions with 3–10 g can be conveniently carried out. The 3,4-disubstituted dihydroisoquinolin-1(2*H*)-ones **30** and **31** were prepared in 9 steps using a multistep sequence in an overall yield of 14%.

As far as we know this is also the first report relating to the preparation of 3,4-disubstituted dihydroisoquinolin-1(2*H*)-ones from a Baylis–Hillman adduct.²² An additional reductive step on the carbonyl group of **30** and **31** could also permit access to dihydroisoquinolines using the same sequence. Efforts to optimize some steps of this sequence are ongoing in our laboratory. Applications toward specific natural products and the further development of an asymmetric version of this strategy are currently underway and will be reported in due course.

Part A



Part B



Scheme 4. Oxazolidinone and isoquinolol syntheses. *Reagents and conditions:* a. (i) TiF_2O , DMAP, CH_2Cl_2 , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{rt}$, 18 h; (ii) HCl, dioxane, rt 10 h, 45%; b. PMB trichloroacetimidate, CSA, CH_2Cl_2 , 12 h, rt, 76%; c. see conditions in Schemes 2 and 3; d. POCl_3/Py , toluene, reflux, 1 h, 42%.

Acknowledgements

The authors thank FAPESP for grants to ECSL (# 00/07938-4) and RCR (98/13779-9) and for financial support (98/14640-0 and 02/00461-3). The authors also thank CNPq for grants to FC (31369/87-9) and to DV (140568/2000-0). We thank Professor C. H. Collins for the revision of this text.

References

- (a) Bentley, K. B. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 247; (b) Hoshino, O. In *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; AC Press: San Diego, 1998; Vol. 51, pp. 323–424; (c) Martin, S. F. In *The Alkaloids*; Brossi, A., Ed.; AC Press: San Diego, 1987; Vol. 39, pp. 251–376; (d) Shamma, M. In *Isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology*; Academic Press: New York, 1972.
- (a) Ito, N. Japan Patent 25971, **1968**; *Chem. Abstr.* **1969**, 70, 57685b; (b) Muller, G. *French Patent M.* 5415, **1967**; *Chem. Abstr.* **1969**, 71, 91735y.
- (a) Jayaraman, M.; Fox, B. M.; Hollingshead, M.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y.; Cushman, M. *J. Med. Chem.* **2002**, 44, 242 and reference cited therein; (b)

- Cushman, M.; Jayaraman, M.; Vroman, J. A.; Fukunaga, A. K.; Fox, B. M.; Kohlhagen, G.; Strumberg, D.; Pommier, Y. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3688 and reference cited therein.
4. (a) Reimann, E.; Erdle, W.; Weigl, C.; Polborn, K. *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 313; (b) Warrenner, R. N.; Liu, L. G.; Russell, R. A.; Tiekink, E. R. T. *Synlett* **1998**, *4*, 387; (c) Warrenner, R. N.; Liu, L. G.; Russell, R. A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7485; (d) Vicente, T.; Dominguez, E.; Villa, M. J. *Heterocycles* **1998**, *48*, 243 and reference cited therein.
5. Kaldor, I.; Feldman, P. L.; Mook, R. A.; Ray, J. A.; Samano, V.; Seffler, A. M.; Thompson, J. B.; Travis, B. R.; Boros, E. E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3495 and reference cited therein.
6. (a) Snow, R. J.; Cardozo, M. G.; Morwick, T. M.; Busacca, C. A.; Dong, Y.; Eckner, R. J.; Jacober, S.; Jakes, S.; Kapadia, S.; Lukas, S.; Panzenbeck, M.; Peet, G. W.; Peterson, J. D.; Prokopowicz, A. S., III; Sellati, R.; Tolbert, R. M.; Tschantz, M. A.; Moss, N. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3394; (b) Wills, J. G.; Tao, M.; Josef, K. A.; Bihovsky, R. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3488 and reference cited therein.
7. (a) Kozekov, I. D.; Koleva, R. I.; Palamareva, M. D. *J. Heterocyclic Chem.* **2002**, *39*, 229 and reference cited therein; (b) Yu, N. F.; Poulain, R.; Gesquiere, J. C. *Synlett* **2000**, 355; (c) Xu, X. Y.; Qin, G. W.; Xu, R. S.; Zhu, X. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14179; (d) Banik, B. K.; Raju, V. S.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Heterocycles* **1998**, *47*, 639; (e) Yu, N. F.; Bourel, L.; Deprez, B.; Gesquiere, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 829; (f) Heaney, H.; Taha, M. O. *Synlett* **1996**, 820.
8. (a) Briet, N.; Brookes, M. H.; Davenport, R. J.; Galvin, F. C. A.; Gilbert, P. J.; Mack, S. R.; Sabin, V. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5761 and reference cited therein; (b) Anderson, J. C.; Smith, S. C. *Synlett* **1990**, 107.
9. Ishikawa, M.; Yamada, S.; Hotta, H.; Kaneko, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1966**, *14*, 1102.
10. Iida, H.; Kawano, K.; Kikuchi, T.; Yoshimizu, F. *Yakugaku Zasshi* **1976**, *96*, 176; *Chem. Abstr.* **1976**, *84*, 135898b.
11. (a) Clark, R. D.; Jahangir, A. *Org. React.* **1995**, *47*, 1; (b) Derdau, V.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1992 and reference cited therein; (c) Padwa, A.; Roger, T. S. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 749; (d) Jankowski, C. K.; LeClair, G.; Belazer, J. M. R.; Pare, J. R. J.; Van Calsteren, M. R. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1906.
12. (a) Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901; (b) Masunare, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2127; (c) Coelho, F.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2787; (d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 937.
13. (a) For reviews see: Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653; (b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001; (c) Ciganek, E., In *Organic Reactions*; John Wiley: New York, **1997**, Vol. 51, Chapter 2, p. 201; (d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98; *Chem. Abstr.* **2000**, *132*, 236532e; (e) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811.
14. (a) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609; (b) Coelho, F.; Almeida, W. P.; Veronese, D.; Lopes, E. C. S.; Silveira, G. P. C.; Rossi, R. C.; Pavam, C. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7437.
15. For this racemic version the separation of the diastereoisomers was not necessary. However, we carried out the chromatographic separation in order to determine the relative configuration of the diastereoisomers.
16. Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639.
17. (a) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091; (b) Dalcanele, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567; (c) Lindgren, B. O.; Nilsson, T. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.
18. (a) Braibante, M. E. F.; Braibante, H. S.; Costenaro, E. R. *Synthesis* **1999**, 943; (b) Umezawa, B.; Hoshimo, O.; Sawaki, S.; Sashida, H.; Mori, K. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1783; (c) Rewcastle, G. W.; Denny, W. A. *Synthesis* **1985**, 217; (d) Pfister, J. R.; Wymann, W. E. *Synthesis* **1983**, 38; (e) Khokhi, M.; Vaultier, M.; Benalil, A.; Carboni, B. *Synthesis* **1996**, 483; (f) Pires, R.; Burger, R. *Synthesis* **1996**, 1277; (g) Sibi, M. P.; Lu, J.; Edwards, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5864; (h) Burgess, K.; Lim, D.; Ho, K. K.; Ke, C. Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2179; (i) Dekimpe, N.; Boeykens, M.; Tehrani, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8215; (j) Thornton, T. J.; Jarman, M. *Synthesis* **1990**, 295; (k) Leenders, R. G. G.; Ruytenbeck, R.; Damen, E. W. P.; Scheeren, H. W. *Synthesis* **1996**, 1309; (l) Smith, P. A. S. *Org. React.* **1946**, *3*, 337; (m) Shioiri, T.; Yamada, S.; Ninomiya, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.
19. Showalter, H. D. H.; Sercel, A. D.; Shier, M. A.; Turner, W. R. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 961–964.
20. All the spectral data recorded for **30/31** are compatible with the proposed structure. (*syn* diastereoisomer). **30**: IR (film, $\nu_{\max}$) 3423, 3196, 1669, 1611 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.1 (s, 2H, CH_2OCH_2), 4.61 (d, $J=4.76$ Hz, 1H), 3.63 (br s, 2H), 3.34–3.7 (m, 1H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.6, 150.9, 147.6, 137.2, 122.8, 107.9, 107.0, 102.3, 65.6, 62.3, 59.7; HRMS (70 eV, m/z) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ 237.063722; Found 237.06371; **31**: IR (film, $\nu_{\max}$) 3417, 2956, 2922, 2850, 1660, 1026, 825, 764 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 5.71 (d, $J=6$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J=4$ Hz, 1H), 3.50 (m, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.9, 140.84, 140.80, 131.99, 131.92, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7; 127.2, 126.8, 126.84, 64.76; 64.63, 59.94, 58.85; HRMS (70 eV, m/z) calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ 193.2027; Found 193.1981.
21. (a) For a review of the Bischler–Napieralski reaction see: Whaley, W. M.; Govindachari, T. R. *Org. React.* **1954**, *6*, 74; (b) Fordor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1279; (c) see also: Nicoletti, M.; O'Hagan, D.; Slawin, A. M. Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 116; (d) Yoshida, M.; Watanabe, T.; Ishikawa, T. *Heterocycles* **2001**, *54*, 433; (e) Saito, T.; Yoshida, M.; Ishikawa, T. *Heterocycles* **2001**, *54*, 437; (f) Banwell, M. G.; Harvey, J. E.; Hockless, D. C. R.; Wu, A. W. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4241; (g) Itoh, N.; Sugawara, S. *Tetrahedron* **1959**, *6*, 16.
22. For recent examples of heterocycles synthesis using Baylis–Hillman adducts as starting material, see: (a) Lee, K. Y.; Kim, J. M.; Kim, K. N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 385 and references cited therein; (b) Trost, B. M.; Thiel, O.

R.; Tsui, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11616; (c) Kim, J. N.; Chung, Y. M.; Im, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6209; (d) Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4301; (e) Basavaiah, D.; Reddy, R. M.; Kumaragunibaran, N.; Sharada, D. S.

Tetrahedron **2002**, 58, 3693; (f) Kaye, P. T.; Musa, M. A. *Synthesis* **2002**, 2701; (g) Sammelson, R. E.; Gurusinghe, C. D.; Kurth, J. M.; Olmstead, M. M.; Kurth, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 876; (h) Kaye, P. T.; Nocanda, X. W. *Synthesis* **2001**, 2389.

Ultrasound in Baylis–Hillman reactions with aliphatic and aromatic aldehydes: scope and limitations

Fernando Coelho,^{a,*} Wanda P. Almeida,^{b,*} Demetrius Veronese,^a Cristiano R. Mateus,^a Elizandra C. Silva Lopes,^a Rodrigo C. Rossi,^a Gabriel P. C. Silveira^a and César H. Pavam^a

^aDepto. de Química Orgânica, IQ-UNICAMP, P.O. Box 6154, 13083-970 Campinas, SP, Brazil

^bInstituto de Ciências da Saúde, Universidade Paulista, 13043-0045 Campinas, SP, Brazil

Received 31 January 2002; accepted 11 July 2002

Abstract—The utilization of ultrasound radiation in the Baylis–Hillman reaction with several aldehydes (aromatics and aliphatics) and different α,β -unsaturated reactants is described. For all aldehydes tested, the utilization of ultrasound sources augmented the reaction rate and the chemical yields. The use of ultrasound with two different catalysts (tri-*n*-butylphosphine and 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane [DABCO]) was also investigated. It was clearly demonstrated that DABCO is much more effective for catalyzing a Baylis–Hillman reaction under the influence of ultrasound than is tri-*n*-butylphosphine. No effect on reaction rate was observed when the concentration of DABCO was increased. © 2002 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

In the last few years the Baylis–Hillman reaction has attracted the attention of many organic chemists,¹ because it is a simple and straightforward method to generate a new C–C σ bond. This reaction may be broadly defined as a condensation between the α -position of activated double bond (I) with carbon electrophiles containing an electron-deficient sp^2 carbon atom (II) under the influence of suitable catalysts, such as phosphines or tertiary amines, producing multifunctional molecules with high synthetic potential (Scheme 1).^{1c,2,3}

Besides the synthetic potential, the Baylis–Hillman reaction is a totally atom-efficient process, since all the carbon atoms from the reagents are incorporated in the end product, thus being an inherently green transformation.³

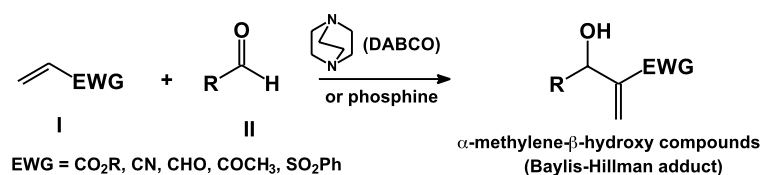
Aldehydes are the most used carbon electrophiles in this reaction. However, aromatic aldehydes are reluctant to serve as substrates for the Baylis–Hillman reaction under the usual relatively mild conditions. When aromatic

aldehydes are used, under standard conditions (room temperature or solvent reflux), the major drawbacks from this reaction are its relative slowness (typically 1 to 4 weeks to be completed) associated with very low chemical yields (5–10%).

Due to the synthetic potentiality of Baylis–Hillman adducts obtained from aromatic aldehydes,⁴ various modifications of the experimental protocol have been proposed, e.g. the use of microwaves,⁵ salts and metals,⁶ ionic liquids⁷ and an aqueous medium.⁸

In a preliminary communication, we demonstrated that the use of ultrasound dramatically accelerates the rate and increases the chemical yield of the Baylis–Hillman reaction, especially when aromatic aldehydes are used as electrophile.⁹ Roos et al.¹⁰ have already reported the use of ultrasound in the Baylis–Hillman reaction. However, their attention was focused on the association of temperature with ultrasound and little attention was paid to the substrate.

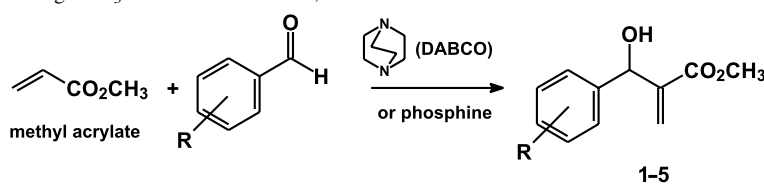
In a current research program directed towards the



Scheme 1. Formation of α -methylene- β -hydroxy compounds by the Baylis–Hillman reaction.

Keywords: Baylis–Hillman reaction; α,β -unsaturated compounds; 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO).

* Corresponding author. Tel.: +55-19-3788-3085; fax: +55-19-3788-3023; e-mail: coelho@iqm.unicamp.br; wpalmeida@ig.com.br

Table 1. Baylis–Hillman reaction using *n*-Bu₃P or DABCO as bases, without and with ultrasound

Entry	Aldehydes	Without ultrasound				With ultrasound ^a		
		Bases	Time (h) ^b	Product	(%) ^c	Time (h) ^b	Product	% ^c
1	R=H (Benzaldehyde)	<i>n</i> -Bu ₃ P	96	1	–	96 ^a	1	<30 ^d
		DABCO	144	1	25	96 ^b	1	74
2	R=4-OCH ₃ (<i>p</i> -Anisaldehyde)	<i>n</i> -Bu ₃ P	96	2	–	96	2	32 ^d
		DABCO	240	2	25	96 ^b	2	90 ^e
3	R=3,4-OCH ₂ O- (Piperonal)	<i>n</i> -Bu ₃ P	504	3	–	504	3	–
		DABCO	480	3	30	96	3	73 ^e
4	R=4-Cl, (<i>p</i> -Chlorobenzaldehyde)	<i>n</i> -Bu ₃ P	96	4	–	96	4	22 ^d
		DABCO	192	4	74	48	4	87
5	R=4-NO ₂ (<i>p</i> -Nitrobenzaldehyde)	<i>n</i> -Bu ₃ P	96	5	–	96 ^c	5	40 ^d
		DABCO	72	5	45	16	5	88 ^f

^a Ultrasonic source: 1000 W, 25 kHz.^b Time after which the composition of the reaction mixture no longer evolved.^c Isolated yield.^d Determined by GC (HP-5 column).^e Yield based on recovered aromatic aldehyde.^f With 4-nitrobenzaldehyde the solvent (methanol) was replaced by dichloromethane, because we observed the formation of a byproduct (≈30–40%) coming from the 1,4-addition of methanol to the double bond of the Baylis–Hillman adduct.

preparation of intermediates for the synthesis of natural products,² we needed to prepare several Baylis–Hillman adducts from aromatic and aliphatic aldehydes, on a large scale. To achieve this we studied the use of ultrasound radiation while performing these reactions. Our intention was on establishing when the utilization of this type of radiation would be more indicated.

To our surprise, a careful search of the literature revealed that there is no systematic study in situations where the use of ultrasound radiation could be advantageous.

Having these objectives in mind, we describe herein a complementary study focused on the determination of the scope and limitations of use of the ultrasound technique on the Baylis–Hillman reaction with aliphatic and aromatic aldehydes and different α,β-unsaturated reactants. In this study, the main emphasis was given to aromatic aldehydes, because they are harder to react in Baylis–Hillman than aliphatic one.

Our interest was centered on evaluating the influence of the association of different catalysts with ultrasound on the rate of the Baylis–Hillman reaction. Moreover, the influence of the substituents incorporated into the structure of the aromatic aldehydes on the rate of this reaction was also investigated. No special attention was paid in verifying the influence of the temperature associated with the use of ultrasound on the rate of the Baylis–Hillman reaction, because a study of these effects has already been published by Roos et al.¹⁰

2. Results and discussions

We initiated our study using only aromatic aldehydes (three

different types). Our choices were based on the influence of the substituents on the electrophilicity of the carbon atom of the carbonyl group. Thus, we investigated one aldehyde without any substituents on the aromatic ring (**1**, benzaldehyde), two substituted with electron donating groups (OCH₃ and 3,4-methylenedioxy, **2** and **3**, respectively) and two substituted with electron-withdrawing groups (Cl and NO₂, **4** and **5**). Initially, the reactions were performed without the presence of ultrasound.

The literature reports the use of phosphines in the Baylis–Hillman reaction (mainly triphenyl- and tri-cyclohexylphosphines).¹¹ For all aldehydes we tested in our study we employed either tri-*n*-butylphosphine or 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octane (DABCO), as the catalyst. As standard experimental conditions, we established the following concentration ratio: aldehyde (1.0)/DABCO or phosphine (0.65)/methyl acrylate (1.3). All reactions were performed at room temperature. The first set of reactions (with each of the five aldehydes) was carried out with magnetic stirring. The second set (same five aldehydes) was carried out in the presence of an ultrasound source. The results are summarized in Table 1.

2.1. The ultrasound effect

Without the presence of the ultrasound radiation, only poor to moderate yields (25–74%) were obtained when DABCO was used. Moreover, the reaction times are completely unsuitable for synthetic purposes (Table 1). In addition, in all cases where tri-*n*-butylphosphine was used as catalyst, the formation of the Baylis–Hillman adducts could be only detected in very low yields (by GC/HP5 column). On the other hand, we were able to detect (by TLC and GC) a large amount of degradation products. The reaction medium immediately became dark when phosphine was added to the

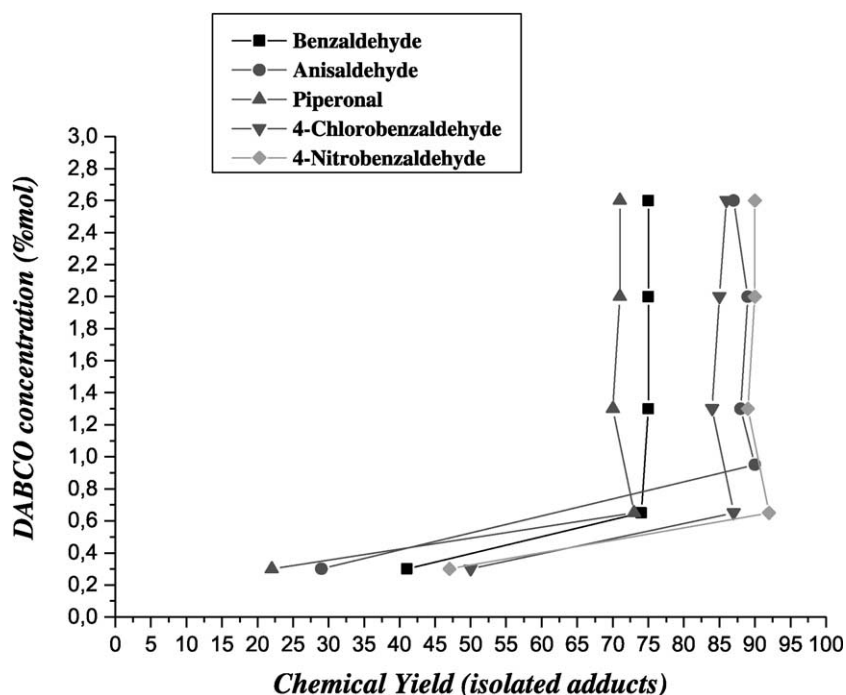


Figure 1. Chemical yield as a function of the DABCO concentration used in the Baylis–Hillman reaction in the presence of ultrasound.

aldehyde and acrylate mixture. We attempted to overcome these unexpected results by performing these reactions at low temperature (0°C), for longer times (5–10 days) or by changing the addition sequence of the reagents. Unfortunately, in all situations, the reaction worked very badly. The tendency of phosphines (especially tri-*n*-butylphosphine) to catalyze the dimerization reaction of acrylate derivatives has already been reported.¹² This dimerization tendency can probably explain the results we had.

The effect caused by ultrasound radiation in organic media is well documented.^{13,14} Due to the cavitation effect, it is possible to transfer locally a huge amount of energy, which can effectively contribute to produce a dramatic acceleration of the reaction rate of several organic processes.¹⁴ Thus, we decided to repeat these reactions under the influence of an ultrasound source, using the same experimental conditions as before. The results obtained under these conditions are also shown in Table 1.

The results clearly show that when DABCO is used, associated with ultrasound, a remarkable augmentation of the rate and of the chemical yield of the reaction is observed (Table 1). Under the influence of ultrasound radiation it was possible to obtain moderate to good yields (70–90%) of the Baylis–Hillman adducts associated with a dramatic decrease in the reaction time (all reactions were at least 50% faster). However, these observations were not duplicated with tri-*n*-butylphosphine and ultrasound radiation. For these cases, TLC and GC (HP-5 column) indicated that the reaction is very sluggish and still gives several by-products, as commented above.

Based on these data, we decided to give up the use of tri-*n*-butylphosphine, because it was not adequate for our purposes. Thus, we concentrated our attention on deter-

mining the influence of the DABCO concentration on the rate of the reaction.

To evaluate this influence, we established four different experimental conditions, in which the DABCO concentration was varied relative to the concentration of acrylate, which remained constant. In the first set of experiments, we decreased the ratio DABCO/acrylate to 0.3:1.3. In the second set, we increased the ratio to 1.3:1.3. In the third and fourth sets, the amount of DABCO was progressively increased to ratios of 2.0/1.3 and 2.6/1.3, respectively.

All reactions were carried out using ultrasound without external heating. The ultrasonic bath temperature stayed at 35–40°C. The results are plotted in Fig. 1.

In order to compare all the reactions under the same experimental conditions, we stopped the Baylis–Hillman reactions after 96 h, the only exception being the reaction with 4-nitrobenzaldehyde which was complete after 16 h (no starting material detected). This decision was based on preliminary experimental observations that, after this time, no significant increases of the chemical yields are perceived.

As can be seen in Fig. 1, augmentation of DABCO concentration had little influence on either the rate or the chemical yield of the reaction. In other words, with a ratio of 0.65:1 (DABCO/acrylate) it is possible to achieve a reasonable chemical yield for all these reactions. No effect was observed on the rate of the reaction when we increased the DABCO concentration during the reaction (starting with 0.65 and increasing the concentration ratio to 2.6, after 96 h).

From our point of view, at this stage of the work we had optimized experimental conditions. Now our interest was focused on determining for which cases the utilization of

Table 2. Use of aromatic and aliphatic aldehydes in the Baylis–Hillman reaction in the presence of an ultrasound source

Entry	Aldehydes	B–H adduct	Time without ultrasound (h) ^a	Time with ultrasound (h)	Yield without ultrasound (%) ^b	Yield with ultrasound (%) ^b
1	3-Bromobenzaldehyde	6	192	48	71	88
2	4-Hydroxybenzaldehyde	7	480	96	12	54
3	4-Trifluoromethoxybenzaldehyde	8	170	48	73	80
4	4-Dimethylaminobenzaldehyde	9	480	480	0	0
5	4-Methylsulphonylbenzaldehyde	10	144	60	40	70
6	3-Methoxy-4-hydroxybenzaldehyde	11	480	192	0	54
7	3-Methoxy-4-hydroxy-5-iodobenzaldehyde ^c	12	480	480	0 ^d	<5 ^d
8	6-Bromo-1,3-benzodioxole-5-carbaldehyde ^c	13	480	32	0	75
9	7-Methoxy-1,3-benzodioxole-5-carbaldehyde ^f	14	480	60	0	52 ^g
10	3-Hydroxy-4-methoxybenzaldehyde	15	480	96	0	51 ^g
11	3,4,5-Trimethoxybenzaldehyde	16	192	72	34	72
12	2-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde	17	192	96	20	67 ^h
13	2-Fluorobenzaldehyde	18	96	16	50	100 ^g
14	2-Bromobenzaldehyde	19	102	26	12	73 ^g
15	4-Methylbenzaldehyde	20	196	72	15	79
16	Formaldehyde	21	240	120	66 ⁱ	74
17	Acetaldehyde	22	168	96	88 ⁱ	90
18	Propionaldehyde	23	120	72	71 ⁱ	72
19	<i>n</i> -Butyraldehyde	24	168	72	85 ⁱ	85
20	<i>n</i> -Pentanaldehyde	25	168	48	74 ⁱ	82

^a All reactions were carried out using standard conditions (see text).^b Isolated yield.^c Commercial product or prepared according the procedure described in Ref. 15.^d Determined by GC.^e Prepared according Ref. 16.^f See Ref. 17 for the preparation of this aldehyde from 3-methoxy-4-hydroxy-5-iodobenzaldehyde.^g Yield based on recovered aldehyde.^h A chromene derivative was produced by a S_N2' mechanism involving the participation of the phenolic hydroxyl group, see Ref. 18.ⁱ See Ref. 19a–d.

ultrasound could be considered a valuable tool to accelerate the rate of the Baylis–Hillman reaction with aromatic and aliphatic aldehydes.

2.2. Generalization of the method

2.2.1. Aliphatics and substituted aromatic aldehydes.

To answer these questions, various additional aldehydes (aliphatics and aromatics) were tested. For aromatic ones our preference was clearly directed to aldehydes substituted with electron donating groups, because this type of aldehyde is more resistant to undergoing the Baylis–Hillman reaction.

As expected, the presence of electron withdrawing groups on the aromatic ring accelerates the rate of the reaction, while the presence of an electron donating group causes a decrease in the rate. However, it is not clear to us which substitution pattern on the aromatic ring could be successfully used under the influence of ultrasonic radiation. The results obtained are summarized in Table 2.

For majority of the cases, ultrasound radiation increased enormously the efficiency of the reaction. For aldehydes with electron-withdrawing groups, the utilization of ultrasound certainly increases the rate of the reaction, however no substantial increase in the chemical yield was observed. Otherwise, the effect of ultrasound is more remarkable when aldehydes with electron-donating groups are used.

In most cases, we observed a considerable increase in chemical yield as well as a decrease in reaction time. For

some cases (see Table 2, entries 6–10), we have dramatically altered the situation, since without ultrasound the reaction did not go at all.

Even in the presence of ultrasound radiation, some aromatic aldehydes are quite reluctant to react. The presence of an amino group on the ring changes completely the chemical profile of this reaction (entry 4). It is worth mentioning that this reaction normally is very clean. However, with this aldehyde (entry 4) the reaction is dirty and several by-products were observed by TLC and GC. Several experimental modifications were tried (use of acetonitrile as solvent instead of methanol, use of methyl acrylate as solvent, both increasing and decreasing the temperatures), however no effect on the rate of the reaction was perceived. Probably, the tertiary amine group is in competition with DABCO for the acrylate.

A similar behavior was observed when an iodine atom was conjugated with other electron donating groups (entry 7). In this case we are able to detect by gas chromatography the presence of the Baylis–Hillman adduct in the reaction medium, in approximately 5–10% yield, after 480 h. However, in general, even for aldehydes with several electron donating substituents on ring, the reaction worked quite well (entries 8–11). These results demonstrate that ultrasound accelerates the Baylis–Hillman reaction with most, but not all, aromatic aldehydes.

However, for all aliphatic aldehydes tested (entries 16–20), we observed a dramatic decrease in reaction time associated with an increase in the chemical yields of the reaction.

Table 3. Use of aromatic heterocyclic aldehydes in the Baylis–Hillman reaction in the presence of an ultrasound sources

Entry	Aldehydes	B–H adduct	Time without ultrasound (h) ^a	Yield (%) without ultrasound ^b	Time with ultrasound (h) ^a	Yield (%) with ultrasound ^b
1	2-Furancarboxaldehyde	26	24 ^c	76	6	80
2	2-Pyridinecarboxaldehyde	27	16	97	4	98
3	3-Pyridinecarboxaldehyde	28	4 ^d	<82	2	97
4	2-Thiophenecarboxaldehyde	29	72 ^d	97	8	100
5	2-Thiazolecarboxaldehyde	30	1	86	0.25	92

^a All reactions were carried out using standard conditions (see text and Section 4).^b Isolated yield.^c See Ref. 20.^d See Ref. 21.

2.2.2. Aromatic heterocyclic aldehydes. To evaluate the generality of this method we decided to test the use of ultrasound radiation in a Baylis–Hillman reaction using as electrophiles some aromatic heterocyclic aldehydes. Thus, 2- and 3-pyridinecarboxaldehyde, 2-thiophenebenzaldehyde, furfural and 2-thiazolecarboxaldehyde were submitted to the same experimental conditions described previously. Unfortunately, when the reactions were performed using methanol or dichloromethane as solvent, in the presence of ultrasound, we observed no significant enhancement in the chemical yield or/and in the rate of the reaction.

Aiming to circumvent these problems, we decided to remove the solvent (methanol) and perform the reactions without any additional solvent when in the presence of ultrasound. This condition has already been tested with the aromatic non-heterocyclic aldehydes, however no enhancement of the reaction parameters was observed with these substrates.

To our surprise, under this new experimental protocol, we observed an augmentation in the chemical yields and a large decrease in the reaction time in those cases where ultrasound radiation was used. The results are summarized in Table 3.

Some results are worth special comment. For all cases where heterocyclic aromatic aldehydes were used in the presence of ultrasound, we perceived a reasonable decrease in the reaction time, compared with those described in the

literature. For some cases (entries 3 and 5), we also observed an increase in the chemical yield of the reaction. For one aldehyde, e.g. thiazolecarboxaldehyde (Table 3, entry 5) the reaction is complete in only 15 min, with a quite good chemical yield. Undoubtedly, the utilization of ultrasound radiation to perform the Baylis–Hillman reaction with aliphatic and aromatic aldehydes is really advantageous.

2.2.3. Other α,β -unsaturated reactants. In order to demonstrate that the utilization of ultrasound radiation was compatible with different situations, we performed some additional experiments using other α,β -unsaturated reactants commonly employed in the Baylis–Hillman reaction. We selected acrylonitrile and methyl vinyl ketone, based on two features of these compounds: they are prone to polymerize; normally their reactions require special attention; they provide synthetically interesting Baylis–Hillman adducts. In Table 4 we summarize the results obtained.

Once again, the utilization of ultrasound radiation demonstrated its usefulness. For all combinations (aromatic aldehydes and α,β -unsaturated reactants) the results obtained are quite reasonable. It was possible to shorten the reaction time and increase, or at least maintain the chemical yield. For one case (entry 1, Table 4), we observed a decrease in the reaction rate associated with a decrease in the chemical yield. This reaction was specially not clear-cut and the formation of several by-products was observed.

However, in general, when we compare the results obtained

Table 4. Use of different α,β -unsaturated compounds in the Baylis–Hillman reaction in the presence of an ultrasound sources

Entry	Aldehydes/ α,β -unsaturated compounds	B–H adduct	Time without ultrasound (h) ^a	Yield without ultrasound (%) ^b	Time with ultrasound (h) ^a	Yield with ultrasound (%) ^b
1	Piperonal/acrylonitrile	31	48 ^c	95 ^c	15	78
2	4-Chlorobenzaldehyde/methyl vinylketone	32	192 ^d	61 ^d	48	60
3	4-Nitrobenzaldehyde/methyl vinyl ketone	33	50	54	24	73
4	2-Pyridinecarboxaldehyde/acrylonitrile	34	24 ^c	92 ^c	3/4	98
5	2-Pyridinecarboxaldehyde/methyl vinyl ketone	35	24 ^c	81 ^c	3/4	90
6	Propionaldehyde/acrylonitrile	36	40	81 ^f	8	80
7	Propionaldehyde/methyl vinyl ketone	37	24	84 ^g	5	82

^a All reactions were carried out using standard conditions (see text and Section 4).^b Isolated yield.^c See Ref. 22.^d See Ref. 23.^e See Ref. 24.^f See Ref. 25.^g See Ref. 26.

with the Baylis–Hillman reaction carried out in the presence of ultrasound radiation, with those obtained without it, it is obvious that ultrasound radiation should be seriously taken into consideration while performing this type of condensation reaction.

3. Conclusion

Our results demonstrate unambiguously the great influence of ultrasound radiation on the Baylis–Hillman reaction with several substituted aromatic and aliphatic aldehydes. For most cases tested, a moderate to quite good chemical yield was obtained. Without ultrasound radiation, many of these Baylis–Hillman reactions did not work at all or required a long reaction times before observing the formation of the adduct, normally in very low yield. For most aldehydes employed, we observed a remarkable increase of the rate of the reaction accompanying the increase in the chemical yield.

It was also pointed out that the utilization of ultrasound is compatible with other α,β -unsaturated reactants normally employed in the Baylis–Hillman process as nucleophiles. Unfortunately, some aromatic aldehydes are reluctant to react even under the influence of ultrasound radiation. Finally, these results properly demonstrate that ultrasound radiation should be seriously taken in consideration, as a good alternative to perform a Baylis–Hillman reaction, specially when aromatic aldehydes are employed as electrophiles.

4. Experimental

4.1. General

The ^1H and ^{13}C spectra were recorded on a Varian GEMINI BB-300 at 300 and 75.4 MHz, respectively, or on an Inova instrument at 500 and 125 MHz, respectively. The mass spectra were recorded using a HP model 5988A GC/MS with a High Resolution Autospec-Micromass/EBE. IR were obtained with a Nicolet model Impact 410. Melting points were measured in open capillary tubes using an Electro-thermal apparatus model 9100, and are uncorrected. Yields were determined from GC analyses on a HP6890 equipment with a flame ionization detector, using a HP-5 capillary (crosslinked 5% PH ME Siloxane, 28 m) column. Manipulations and reactions were not performed under dry atmospheres or employing dry solvents, unless otherwise specified. Purification and separations by column chromatography were performed on silica gel, using normal or flash chromatography. TLC visualization was achieved by spraying with 5% ethanolic phosphomolybdic acid and heating. All Baylis–Hillman reactions were sonicated in an ultrasonic cleaner UNIQUE model GA 1000 (1000 W, 25 kHz). Ice was added occasionally to avoid increasing the temperature of the water bath of the ultrasonic cleaner, which was maintained between 30 and 40°C. Aromatic aldehydes were purchased from Aldrich, Acros or Lancaster and were used without previous purification.

4.2. General procedure for the preparation of Baylis–Hillman adducts 1–5, 6–20 (aromatic aldehydes) and 21–25 (aliphatic aldehydes)

A mixture of the aliphatic or aromatic aldehyde (18–20 mmol), methyl acrylate (1.3 equiv.) and DABCO (0.65 equiv.) in methanol, dichloromethane or acetonitrile (2 cm³/mmol, indicated for each aldehyde), was sonicated for 16–120 h. In some cases where no Baylis–Hillman adduct was detected after this time, the mixture was sonicated for 504 h (the reaction time for each aldehyde has been indicated together with the spectral data). Ultrasound bath temperature was constantly monitored and kept at 30–40°C during the reaction, through ice addition or by using a refrigerated recirculator. After the reaction time, the mixture was diluted with dichloromethane (50 cm³). The organic solution was washed with 10% aqueous HCl (2×20 cm³), concentrated under reduced pressure and dried over MgSO₄. After filtration and solvent removal, the residue was filtered through a pad of silica gel (eluent indicated for each adduct).

4.2.1. (±)-Methyl 2-[hydroxy(phenyl)methyl]acrylate (1). Reaction time: 96 h, dichloromethane solvent; 74% of a colorless viscous oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 65:35); IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3482, 3062, 1714, 1336 (film); ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.4–7.2 (m, 5H, aromatic), 6.33 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.14 (br s, 1H, exchangeable with D₂O); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 142.1, 141.4, 128.5, 127.9, 126.7, 126.1, 73.2, 51.9; MS (70 eV, *m/e*, %) 192 (M⁺, 34), 191 (30), 160 (30), 159 (12), 132 (56), 115 (32), 105 (100), 91 (10), 79 (40), 77 (50), 55 (28). Anal. calcd for C₁₁H₁₂O₃: C, 68.74%; H, 6.29%. Found C, 68.69%; H, 6.30%.

4.2.2. (±)-Methyl 2-[hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl]acrylate (2). Reaction time: 96 h, methanol solvent; 90% of a white solid (yield based on recovered aldehyde) purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20); mp 54–56°C; IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3073, 2960, 2924, 2871, 2353, 1706, 1634, 1456, 1385, 1319, 1141, 1034, 909, 808 (film); ^1H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 5.80–5.66 (m, 1H), 5.07–5.00 (m, 2H), 2.52 (dd, *J*=14.0, 8.4 Hz, 1H), 2.47–2.28 (m, 2H), 2.17 (dd, *J*=14.0, 8.4 Hz), 2.0–1.87 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 1H), 1.74–1.65 (m, 1H), 1.64–1.50 (m, 1H), 1.0 (s, 3H), 0.91 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 216.2, 135.4, 117.6, 52.3, 40.8, 38.5, 38.4, 29.1, 24.3, 18.9, 15.2; MS (70 eV, *m/e*, %) 222 (M⁺, 25), 190 (16), 162 (18), 135 (100), 108 (46), 94 (20), 77 (33). Anal. calcd for C₁₂H₁₄O₄: C, 64.85%; H, 6.35%. Found C, 64.82%; H, 6.30%.

4.2.3. (±)-Methyl 2-[1,3-benzodioxol-5-yl(hydroxy)-methyl]acrylate (3). Reaction time: 96 h, methanol solvent; 73% yield of a white solid (yield based on recovered aldehyde) purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 75:25); mp 40–41°C; IR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3492, 3119, 1706, 1620; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (dd, *J*=1.9, 0.46 Hz, 1H), 6.84 (ddd, *J*=7.96, 1.74, 0.55 Hz, 1H), 6.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.3 (s, H), 5.9 (s, OCH₂O), 5.85 (m, H), 5.45 (d, CH, *J*=5 Hz), 3.7 (s, CH₃), 3.0 (d, OH, *J*=5 Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ

166.7, 147.7, 147.2, 141.9, 135.2, 125.9, 120.1, 108.1, 107.1, 101.0, 72.9, 51.9; MS (70 eV, *m/e*, %) 236 (M^+ , 84), 204 (30), 176 (27), 151 (40), 149 (100), 93 (55), 65 (44); HRMS (M^+) calcd for $C_{12}H_{12}O_5$ 236.06847. Found 236.06849. Anal. calcd for $C_{12}H_{12}O_5$: C, 61.01%; H, 5.12%. Found C, 60.81%; H, 4.93%.

4.2.4. (±)-Methyl 2-[(4-chlorophenyl)(hydroxy)methyl]acrylate (4). Reaction time: 48 h, methanol solvent, 87% yield of a white solid purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); mp 42°C, lit.¹¹ 42°C; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3512, 2992, 1724, 1634; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (s, 4H, aromatics), 6.33 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.51 (d, 1H, $J=5.86$ Hz, CHOH), 3.72 (s, 3H), 3.15 (d, $J=5.89$ Hz, 1H, exchangeable with D_2O); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 116.4, 141.8, 139.9, 133.7, 128.7, 128.1, 126.4, 72.7, 52.0; MS (70 eV, *m/e*, %) 226 (M^+ , 28), 194 (21), 166 (50), 137 (52), 139 (100), 77 (80), 55 (35). Anal. calcd for $C_{11}H_{11}\text{ClO}_3$: C, 58.29%; H, 4.89%. Found C, 58.27%; H, 4.88%.

4.2.5. (±)-Methyl 2-[hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]acrylate (5). Reaction time: 16 h, dichloromethane solvent, 88% yield of a yellow tinged solid purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); mp 73–74°C, lit.¹¹ 74°C; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3512, 2992, 1724, 1634; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.71 (d, $J=8.79$ Hz, 2H, aromatics), 7.56 (d, $J=8.79$ Hz, 2H, aromatics), 6.40 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.64 (d, $J=5.86$ Hz, 1H, CHOH), 3.75 (s, 3H), 3.40 (d, $J=6.34$ Hz, 1H, exchangeable with D_2O); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 148.7, 147.6, 141.1, 127.48, 127.4, 123.7, 72.8, 72.7, 61.3, 52.2; MS (70 eV, *m/e*, %) 237 (M^+ , 20), 220 (58), 205 (40), 177 (90), 155 (100), 131 (22), 115 (30), 104 (25), 77 (73), 55 (80). Anal. calcd for $C_{11}H_{11}\text{NO}_5$: C 55.70% H 4.67%. Found C, 55.67%; H, 4.63%.

4.2.6. (±)-Methyl 2-[(3-bromophenyl)(hydroxy)methyl]acrylate (6). Reaction time: 72 h, methanol solvent, 88% yield of a viscous colorless oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3467, 3082, 3001, 2951, 1716, 1631, 1570, 1439, 1292, 1192, 1153, 1045, 960, 787; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.5 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.4 (dt, $J=1.1$, 8.0 Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (t, $J=7.7$ Hz), 6.3 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.8 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.5 (br s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.2 (br s, 1H, exchangeable with D_2O); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 143.5, 141.1, 130.7, 129.8, 129.5, 126.4, 125.1, 122.4, 72.5, 52.0; MS (70 eV, *m/e*, %) 271 (M^+ , 45), 238 (25), 211 (25), 184 (60), 156 (48), 115 (100), 77 (90); HRMS (M^+) calcd for $C_{11}H_{11}\text{BrO}_3$ 269.98915. Found 269.98907.

4.2.7. (±)-Methyl 2-[hydroxy(4-hydroxyphenyl)methyl]acrylate (7). Reaction time: 96 h, methanol solvent, 54% yield of a colorless oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3470, 3001, 1716, 1632; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.7 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.61 (br s, 1H), 5.86 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 155.4, 141.6, 132.6, 128.0, 125.7, 115.3, 72.7, 52.1. Anal. calcd for $C_{11}H_{12}\text{O}_4$ C, 63.45%; H 5.81%. Found C, 63.39%; H, 5.79%.

4.2.8. (±)-Methyl 2-[hydroxy[4-(trifluoromethoxy)phenyl]methyl]acrylate (8). Reaction time: 48 h, methanol solvent, 80% yield of a viscous colorless oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3467, 3039, 3005, 2958, 2908, 1712, 1631, 1508, 1442, 1273, 1227, 1181, 1045, 849; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.4 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.2 (d, $J=8.8$ Hz, 2H); 6.3 (t, $J=0.73$ Hz, 1H), 5.8 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.5 (br s, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.0 (br s, 1H, changeable with D_2O); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 148.5, 141.5, 139.8, 127.9, 126.2, 120.7, 72.5, 52.0; MS (70 eV, *m/e*, %) 276 (M^+ , 18), 259 (10), 244 (18), 216 (40), 189 (100), 115 (10), 95 (12), 77 (47), 55 (20); HRMS (M^+) calcd for $C_{12}H_{11}\text{F}_3\text{O}_4$ 276.0609. Found 276.06104.

4.2.9. (±)-Methyl 2-[hydroxy[4-(methylsulfonyl)phenyl]methyl]acrylate (10). Reaction time: 60 h, methanol solvent, 70% yield of a viscous oil-purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3494, 3020, 2954, 2927, 1712 (C=O), 1631, 1439, 1296, 1146, 1049, 980; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.8 (d, $J=7.68$ Hz, 2H, aromatics), 7.5 (d, $J=8.42$ Hz, 2H, aromatics), 6.3 (s, 1H), 5.9 (s, 1H), 5.6 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.5 (d, $J=5.4$ Hz, 1H, exchangeable with D_2O), 3.0 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 147.5, 140.9, 139.5, 127.36, 127.3, 126.8, 72.5, 52.1, 44.4; MS (70 eV, *m/e*, %) 270 (M^+ , 37), 253 (12), 238 (10), 210 (45), 183 (93), 158 (20), 157 (18), 131 (45), 130 (43), 103 (55), 77 (100), 55 (63), 52 (50); HRMS (M^+) calcd for $C_{12}H_{14}\text{O}_5\text{S}$ 270.05619. Found 270.05515.

4.2.10. (±)-Methyl 2-[hydroxy(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)methyl]acrylate (11). Reaction time: 96 h, methanol solvent, 54% yield of a viscous yellow tinged oil-purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3460, 1716, 1632; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.9 (s, 1H, aromatics), 6.8 (dd, $J=13.9$, 8.0 Hz, 2H, aromatics), 6.3 (bs, 2H, one hydrogen exchangeable with D_2O , OH phenolic), 5.85 (t, $J=1.09$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 3.7 (s, 3H, OCH_3 ester), 3.2 (bs, 1H, exchangeable with D_2O); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 161.1, 146.5, 145.2, 142.0, 133.2, 125.8, 119.6, 114.1, 109.1, 73.0, 55.9, 51.9. Anal. calcd for $C_{12}H_{14}\text{O}_5$: C, 60.5%; H, 5.92%. Found C, 60.43%; H, 5.89%.

4.2.11. (±)-Methyl 2-[(6-bromo-1,3-benzodioxol-5-yl)(hydroxy)methyl]acrylate (13). Reaction time: 32 h methanol solvent, 75% yield of a viscous yellow tinged oil purified by silica gel column chromatography, eluting with hexane/ethyl acetate 80:20; IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3483, 2954, 2920, 2854, 1720, 1631, 1477, 1261, 1234, 1038; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.91 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C NMR (125.4 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 147.9, 147.6, 140.6, 133.1, 126.8, 113.6, 112.6, 108.2, 101.8, 71.4, 52.1; MS (70 eV, *m/e*, %) 315 (M^+ , 17), 313 (M^+ , 15), 235 (87), 203 (43), 175 (24), 149 (100), 122 (81), 113 (66), 63 (60); HRMS (M^+) calcd for $C_{12}H_{11}\text{BrO}_5$ 313.97898. Found 313.97930.

4.2.12. (±)-Methyl 2-[hydroxy(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]acrylate (14). Reaction time: 60 h,

methanol solvent, 52% yield of a viscous colorless oil (based on recovered aldehyde) purified by silica gel column chromatography, eluting with hexane/ethyl acetate 70:30) IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3467, 3001, 2920, 1712, 1631, 1504, 1431, 1311, 1122, 1034; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.59 (d, $J=0.78$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=1.22$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.84 (t, $J=0.78$ Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 148.8, 143.5, 141.7, 135.9, 134.7, 126.1, 106.1, 101.5, 100.8, 73.1, 56.5, 52.0. Anal. calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$: C, 58.65%; H, 5.30%. Found C, 58.60%; H, 5.27%.

4.2.13. (±)-Methyl 2-[hydroxy(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)methyl]acrylate (15). Reaction time: 96 h, methanol solvent, 51% yield of a viscous colorless oil purified by silica gel column chromatography, (eluting hexane/ethyl acetate 70:30); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3433, 3005, 2954, 1712, 1628, 1593, 1508, 1439, 1273; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.90–6.78 (m, 3H), 6.31 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.46 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 146.0, 145.3, 134.4, 125.6, 118.2, 112.8, 110.3, 72.7, 55.9, 51.9; MS (70 eV, m/e , %) 238 (M^+ , 55), 207 (20), 178 (20), 151 (100), 124 (15), 93 (28), 65 (12); HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_5$ 238.0841. Found 238.0840.

4.2.14. (±)-Methyl 2-[hydroxy(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl]acrylate (16). Reaction time: 72 h, dichloromethane solvent, 72% yield of a viscous colorless oil purified by silica gel column chromatography eluting with hexane/ethyl acetate 70:30) IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3491, 2997, 2943, 1716, 1631, 1593, 1504, 1327, 1234; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.58 (br s, 2H), 6.32 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.85 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.49 (br s, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 152.9, 141.6, 137.1, 136.7, 125.8, 103.4, 72.9, 60.7, 55.9, 51.9; MS (70 eV, m/e , %) 282 (M^+ , 100), 250 (47), 222 (22), 195 (60), 169 (30), 138 (12), 113 (6); HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ 282.11033. Found 282.10639.

4.2.15. Methyl 8-methoxy-2H-chromene-3-carboxylate (17). Reaction time: 96 h, methanol solvent, 67% yield of a viscous yellow tinged oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 85:15); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2997, 2951, 2839, 1705, 1639, 1577, 1481, 1265, 1211, 1111; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.39 (t, $J=1.47$ Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.74 (m, 1H), 5.0 (br s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 147.4, 143.5, 133.2, 121.0, 120.5, 114.1, 64.4, 55.7, 51.6; HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$ 220.0735. Found 220.0730.

4.2.16. (±)-Methyl 2-[(2-fluorophenyl)(hydroxy)methyl]acrylate (18). Reaction time: 16 h, methanol solvent, 100% yield of a viscous colorless oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3437, 2954, 1721, 1588, 1491, 1456, 1439, 1399, 1226, 1152, 1042; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.4 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.34 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (br s, 1H, exchangeable with D_2O); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 161.4, 158.1, 140.5, 129.4, 129.3, 127.9, 126.3,

124.1, 124.0, 115.3, 115.0, 67.0, 52.0; HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ 210.0692. Found 210.0690.

4.2.17. (±)-Methyl 2-[(2-bromophenyl)(hydroxy)methyl]acrylate (19). Reaction time: 26 h, methanol solvent, 73% yield of a viscous colorless oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3437, 3062, 3000, 2951, 1717, 1590, 1568, 1468, 1438, 1400, 1269, 1195, 1147, 1052, 962, 758; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (dd, $J=1.4$, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.35 (d, $J=0.74$ Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 5.57 (t, $J=1.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.95 (br s, 1H, exchangeable with D_2O); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 140.4, 139.6, 132.6, 129.1, 128.2, 127.5, 126.9, 122.9, 71.4, 52.1; HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrO}_3$ 269.9891. Found 269.9889.

4.2.18. (±)-Methyl 2-[hydroxy(4-methylphenyl)methyl]acrylate (20). Reaction time: 72 h, methanol solvent, 79% yield of a viscous colorless oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); IR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 3447, 3024, 2951, 2922, 1722, 1629, 1512, 1438, 1397, 1275, 1195, 1149, 1040, 957; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 142.2, 138.5, 137.6, 129.2, 126.6, 125.9, 73.0, 51.8, 20.9; HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 206.0942. Found 206.0938.

4.2.19. (±)-Methyl 3-hydroxy-2-methylene-propanoate (21). Reaction time 120 h, no additional solvent, 74% yield of a pale yellow oil purified by distillation under reduced pressure; bp 65–70°C (1 mm Hg); IR ($\nu_{\max}/\text{neat}$) 3446, 2999, 2902, 1720, 1635 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.26 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.4–3.2 (br s, 1H, exchangeable with D_2O); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ 167, 139.5, 125.5, 62, 52; MS (70 eV, m/e , %) 116 (M^+ , 2), 115 (2), 87 (100), 85 (75), 84 (86), 55 (65).

4.2.20. (±)-Methyl 3-hydroxy-2-methylenebutanoate (22). Reaction time: 96 h, no additional solvent, 90% yield of a yellow tinged oil purified by distillation under reduced pressure; bp 94–95°C (15 mm Hg); IR ($\nu_{\max}/\text{neat}$) 3470, 2937, 1712, 1635 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.16 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 5.8 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.0 (br d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.22 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ . Other spectral data were identical to those previously reported.^{19b}

4.2.21. (±)-Methyl 3-hydroxy-2-methylene-pentanoate (23). Reaction time: 72 h, no additional solvent, 72% yield of a pale yellow oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20); IR ($\nu_{\max}/\text{neat}$) 3473, 2966, 2937, 2879, 1716, 1633, 1441 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.2 (br s, 1H), 5.7 (br s, 1H), 4.3 (t, $J=7$ Hz, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (br s, 1H), 1.8–1.3 (m, 2H), 0.9 (t, $J=7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ 166.6 (C=O), 142.1, 124.6, 72.3, 51.5, 29.0, 9.8. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$ C 58.34; H 8.33%. Found C, 58.30%; H, 8.32%.

4.2.22. (±)-Methyl 3-hydroxy-2-methylene-hexanoate (24). Reaction time: 72 h, no additional solvent, 85%

yield of a pale yellow oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{neat}$) 3600, 3500, 2980, 2940, 2850, 2100, 1700, 1620, 1430 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.22 (t, $J=1$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J=1$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J=7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.72 (br d, $J=6.5$ Hz, 1H, OH), 1.75–1.2 (m, 4H), 0.9 (t, $J=7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ 166.7 (C=O), 142.4, 124.6, 71.2, 60.3, 38.3, 19.0, 13.8. Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$ C, 60.74%; H, 8.92%. Found C, 60.68%; H, 8.90%.

4.2.23. Methyl 3-hydroxy-2-methylene-heptanoate (25). Reaction time: 48 h, no additional solvent, 85% yield of a pale yellow oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{neat}$) 3600 (O–H), 3500, 2980, 2850, 2100, 1705 (C=O), 1620 (C=C), 1430 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.22 (t, $J=1$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J=1$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.70 (br s, 1H, OH), 1.75–1.2 (m, 4H), 0.9 (t, $J=6.9$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ 166.7, 142.4, 124.7, 71.5, 51.8, 35.9, 27.9, 22.5, 14.0. Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$ C, 62.77%; H, 9.36%. Found C, 62.72%; H, 9.35%.

4.3. General procedure for preparation of Baylis–Hillman adducts 26–30 (aromatic heterocyclic aldehydes)

A mixture of the aromatic heterocyclic aldehyde (4.4–4.8 mmol), methyl acrylate (1.3 equiv.) and DABCO (0.65 equiv.) was sonicated (the reaction time for each aldehyde has been indicated together with the spectral data). Ultrasound bath temperature was constantly monitored and kept at 30–40°C during the reaction, through ice addition or by using a refrigerated recirculator. After the reaction time (monitored by TLC), the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was dissolved in ethyl acetate (40 mL). The organic layer was washed with distilled water (40 mL). The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4×40 mL). The combined organic phases were washed with brine (40 mL), dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to furnish the Baylis–Hillman adducts. For some cases, no chromatographic purification is needed.

4.3.1. (±)-Methyl 2-[2-furyl(hydroxy)methyl]acrylate (26). Reaction time: 6 h; no additional solvent, 80% yield of a viscous oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 90:10); IR (Film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3467, 3120, 3001, 2954, 2850, 1716, 1635, 1504, 1450, 1284, 1146, 1041, 952, 820, 747; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.30 (dd, $J=3.3$, 1.83 Hz, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.70 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 154, 142.2, 139.3, 126.6, 110.2, 107, 110.2, 107, 66.9, 51.9. Other spectral data were identical to those previously reported.²⁰

4.3.2. (±)-Methyl 2-[hydroxy(pyridin-2-yl)methyl]acrylate (27). Reaction time: 4 h; no additional solvent, 98% yield of a yellowish viscous solid, no purification needed; mp 102–105°C, lit.^{21b} 102°C; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3418, 3125, 2959, 2850, 1712, 1605, 1564, 1441, 1417, 1341, 1290, 1225, 1191, 1141, 816; ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD)

δ 3.68 (3H, s); 5.78 (1H, s); 6.05 (1H, s); 6.36 (1H, s); 7.43 (2H, d, $J=4.58$ Hz); 8.45 (2H, d, $J=4.58$ Hz); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 52.3, 71.7, 123.6, 126.5, 143.8, 149.9, 154.3, 167.3; MS (70 eV, m/e , %) 193 (M^+ , 55), 192 (35), 161 (100), 133 (94), 118 (25), 117 (23), 106 (82), 83 (45), 55 (42); HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 193.07389. Found 193.07377.

4.3.3. (±)-Methyl 2-[hydroxy(pyridin-3-yl)methyl]acrylate (28). Reaction time: 2 h; no additional solvent, 97% yield of a yellow tinged amorphous solid purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate/methanol 60:40:0.02); mp 99–101°C; lit.^{21b} 100°C; IR (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3422, 3125, 2954, 2850, 1716, 1629, 1593, 1439, 1330, 1297, 1150, 1061, 977; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=4.76$, 1.47 Hz, 1H), 7.78 (dt, $J=8.0$, 1.83 Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=7.3$, 5.1 Hz, 1H), 6.35 (bs, 1H), 6.11 (bs, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.86 (bs, 1H, exchangeable with D_2O), 3.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 149.0, 148.9, 143.8, 140.1, 136.7, 125.5, 124.9, 70.7, 52.2; HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 193.07389. Found 193.07377.

4.3.4. (±)-Methyl 2-[hydroxy(thien-2-yl)methyl]acrylate (29). Reaction time: 8 h; no additional solvent, 100% yield of a yellow tinged viscous oil, no purification needed; IR (Film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3485, 3106, 2951, 2877, 1714, 1631, 1620, 1439, 1277, 1151, 1040, 990, 794; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J=1$, 4 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.48 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 3.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 145.7, 141.3, 126.5, 125.7, 124.9, 124.5, 69.1, 51.9. Other spectral data were identical with those previously reported.²⁰

4.3.5. (±)-Methyl 2-[hydroxy(1,3-thiazol-2-yl)methyl]acrylate (30). Reaction time: 0.25 h; no additional solvent, 92% yield of a viscous oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 60:40). IR (Film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3228, 3122, 2952, 1728, 1633, 1504, 1445, 1333, 1259, 1155, 1045, 964, 930, 818; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.3 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.41 (bs, 1H), 6.0 (br s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.53 (br s, 1H, exchangeable with D_2O), 3.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 166, 141.8, 139.4, 127.7, 119.7, 71.1, 52.1; MS (70 eV, m/e , %) 199 (M^+ , 2), 182 (8), 167 (40), 139 (100), 123 (25), 111 (55), 86 (82), 57 (87); HRMS (M^+) calcd for $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ 199.03032. Found 199.03034.

4.4. General procedure for preparation of Baylis–Hillman adducts 31–35 (methyl vinyl ketone and acrylonitrile as nucleophiles)

A mixture of the aromatic aldehyde (4–10 mmol), DABCO (0.65 equiv.) and acrylate derivative (1.3 equiv.) in methanol, dichloromethane (2 cm^3/mmol , indicated for each aldehyde) or without any additional solvent, was sonicated (the reaction time for each aldehyde has been indicated together with the spectral data). Ultrasound bath temperature was constantly monitored and kept at 30–40°C during the reaction, through ice addition or by using a refrigerated recirculator. After the reaction time (monitored by TLC),

the mixture was diluted with dichloromethane (50 cm³). The organic solution was washed with 10% aqueous HCl (2×20 cm³), concentrated under reduced pressure and dried over MgSO₄. After filtration and solvent removal, the residue was filtered through a pad of silica gel (eluent indicated for each adduct).

4.4.1. 2-[1,3-Benzodioxol-5-yl(hydroxy)methyl]acrylonitrile (31). Reaction time: 15 h, no additional solvent, 78% yield of a colorless viscous oil no purification needed; IR (Film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3458, 2989, 2901, 2232, 1610, 1504, 1489, 1445, 1248, 1099, 1038, 932; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.81–6.76 (m, 3H), 6.1 (d, $J=1.46$ Hz, 1H), 6.0 (d, $J=1.47$ Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.17 (s, 1H), 2.6 (br s, 1H, exchangeable with D₂O); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 147.9, 147.8, 132.9, 129.4, 126, 120.2, 108.2, 106.7, 101.2, 73.7; MS (70 eV, %) 203 (M⁺, 65), 172 (2), 151 (100), 121 (5), 93 (55), 65 (35); HRMS (M⁺) calcd for C₁₁H₉NO₃ 203.05824. Found 203.05734.

4.4.2. (±)-[(4-Chlorophenyl)(hydroxy)methyl]buten-3-en-2-one (52). Reaction time: 48 h, dichloromethane used as solvent, 60% yield of a colorless viscous oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); IR (film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3423, 1674; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 4H), 6.19 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.31 (s, 3H); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 200, 149.6, 140.1, 133.2, 128.4, 127.8, 126.7, 71.8, 26.3; MS (70 eV, m/e , %) 212 (30), 210 (100), 195 (20), 175 (80), 157 (10), 139 (18), 77 (4 5); HRMS (M⁺) calcd for C₁₁H₁₁ClO₂ 210.04476. Found 210.04474.

4.4.3. (±)-3-[Hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]but-3-en-2-one (33). Reaction time: 24 h, dichloromethane used as solvent, 73% yield of a colorless viscous oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 70:30); IR (film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3425, 1678; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (d, $J=1.83$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=1.83$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.38 (br s, 1H, exchangeable with D₂O), 2.35 (s, 3H); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 199.9, 149.0, 148.9, 147.1, 127.6, 127.2, 123.4, 71.8, 26.2; MS (70 eV, m/e , %) 221 (5), 220 (15), 204 (100), 174 (85), 131 (33), 115 (28), 77 (18); HRMS (M⁺) calcd for C₁₁H₁₁NO₄ 221.06881. Found 221.06882.

4.4.4. (±)-2-[Hydroxy(pyridin-2-yl)methyl]acrylonitrile (34). Reaction time: 3/4 h, no additional solvent, 98% yield of a yellow amorphous solid purified by silica gel column chromatography (eluting with dichloromethane); mp 66–67°C, lit.²³ 66–67°C; IR (Film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3200, 2225, 1600; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.27 (s, 1H); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 156, 148.5, 137.5, 130.9, 125.8, 123.7, 121.2, 116.7, 72.8. Other spectral data were identical with those previously reported.²³

4.4.5. (±) 3-[Hydroxy(pyridin-2-yl)but-3-en-2-one (35). Reaction time: 3/4 h, no additional solvent used, 98% yield of a viscous oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate/methanol 70:20:10); IR (film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3350, 1685; ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J=1.8, 7.7$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J=5.0, 7.3$ Hz, 1H), 6.1 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 5.6 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H, exchangeable with D₂O), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 199.3, 159.9, 149.7, 136.5, 126.4, 122.2, 121.2, 70.9, 26.1. Other spectral data were identical with those previously reported.²³

4.4.6. (±)-2-(1-Hydroxypropyl)acrylonitrile (36). Reaction time: 8 h, no additional solvent used, 80% yield of a pale yellow oil purified by distillation under reduced pressure: bp 64–65°C (1 mm Hg); IR (film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3460, 220, 1620; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.95 (s, 2H), 4.1 (t, 1H), 3.4 (br s, 1H), 1.67 (q, 2H), 0.91 (t, 3H); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 130.3, 126.9, 117, 73, 29.1, 9.0. Other spectral data were identical with those previously reported.²⁵

4.4.7. (±)-3-(1-Hydroxypropyl)but-3-en-2-one (37). Reaction time: 5 h, no additional solvent used, 82% yield of a colorless oil purified by silica gel column chromatography (eluting with hexane/ethyl acetate 90:10); IR (film) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3450, 1683, 1661; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 2.68 (br s, exchangeable with D₂O), 2.17 (s, 3H), 1.67 (q, 2H), 0.97 (t, 3H); ¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ 199.5, 145.4, 126.1, 69.9, 28.2, 26.5, 7.7. Other spectral data were identical with those previously reported.²⁶

Acknowledgments

The authors thank FAPESP for financial support (#98/14640-0) and for fellowships to RCR (#98/13779-4) and CRM (#01/01558-8 and #98/13424-1). F. C. and D. V. thank CNPq for fellowships. We also thank Professor C. H. Collins for the revision of this text.

References

- For reviews see: (a) Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653–4670. (b) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8001–8062. (c) Ciganek, E. *Organic Reactions*, Wiley: New York, 1997; Vol. 51. Chapter 2, p 201. (d) Almeida, W. P.; Coelho, F. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 98–101.
- (a) Mateus, C. R.; Feltrin, M. P.; Costa, A. M.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6901–6908. (b) Masunare, A.; Ishida, E.; Trazzi, G.; Almeida, W. P.; Coelho, F. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2127–2136.
- Langer, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049–3052.
- Basavaiah, D.; Bakthadoss, M.; Reddy, G. J. *Synthesis* **2001**, *6*, 919–923.
- (a) Basavaiah, D.; Sreenivasulu, B.; Reddy, R. M.; Muthukumar, K. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2987–2995. (b) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Madan, C. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 1114–1117. (c) Shanmugam, P.; Singh, P. R. *Synlett* **2001**, *8*, 1314–1316. (d) Ravichandran, S. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2055–2057. (e) Shi, M.; Feng, Y. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 406–411. (f) Micuch, P.; Fisera, L.; Cyranski, M. K.; Krygowski, T. M.; Krajcik, J. *Tetrahedron* **2000**, *56*,

- 5465–5472. (g) Kataoka, T.; Kinoshita, H.; Kinoshita, S.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2358–2360. (h) Micuch, P.; Fisera, L.; Cyranski, M. K.; Krygowski, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 167–170. (i) Iwama, T.; Tsujiyama, S.; Kinoshita, H.; Kanematsu, K.; Tsurukami, Y.; Iwamura, T.; Watanabe, S.; Kataoka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 956–961. (j) Basavaiah, D.; Muthukumaran, K.; Sreenivasulu, B. *Synlett* **1999**, *8*, 1249–1250. (k) Iwama, T.; Kinoshita, H.; Kataoka, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3741–3744. (l) Kundu, M. K.; Mukherjee, S. B.; Balu, N.; Padmakumar, R.; Bhat, S. V. *Synlett* **1994**, *6*, 444. (m) Cablewski, T.; Faux, A. F.; Strauss, C. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3408–3412.
6. (a) Shi, M.; Jiang, J. K.; Cui, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7343–7347. (b) Akiyama, H.; Fujimoto, T.; Ohshima, K.; Hoshino, K.; Saito, Y.; Okamoto, A.; Yamamoto, I.; Kakehi, A.; Iriye, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *12*, 2265–2272. (c) Comins, D. L.; Hiebel, A. C.; Huang, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 769–771. (d) Shi, M.; Feng, Y. S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 406–411. (e) Kataoka, T.; Kinoshita, H.; Kinoshita, S.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2358–2360. (f) Akiyama, H.; Fujimoto, T.; Ohshima, K.; Hoshino, K.; Yamamoto, I.; Iriye, R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 427–430. (g) Aggarwal, V. K.; Mereu, A.; Tarver, G. J.; McCague, R. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7183–7189.
7. Rosa, J. N.; Afonso, C. A. M.; Santos, A. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4189–4193.
8. (a) Yu, C. Z.; Liu, B.; Hu, L. Q. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5413–5418. (b) Augé, J.; Lubin, N.; Lubineau, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7947–7948.
9. Almeida, W. P.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8609–8612.
10. Roos, G. H. P.; Rampereadh, P. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1261–1266.
11. (a) Morita, K.; Suzuki, K.; Hirose, H. *Bull. Soc. Chem. Jpn* **1968**, *41*, 2815. (b) Lu, X. Y.; Zhang, C. M.; Xu, Z. R. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 535–544. (c) Hayase, T.; Shibata, T.; Soai, K.; Wakatsuki, Y. *Chem. Commun.* **1998**, *12*, 1271–1272.
12. Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3091–3094.
13. (a) Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis. Series: Reactivity and Structure*. Springer: New York, 1989. (b) Suslick, K. S. *Ultrasound: Its Chemical, Physical, and Biological Effects*. VCH: New York, 1988.
14. (a) Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443–451. (b) Davidson, R. S.; Safdar, A.; Spencer, J. D.; Robinson, B. *Ultrasonics* **1987**, *25*, 35–39.
15. (a) Thorn, D. G.; Purves, C. B. *Can. J. Chem.* **1954**, *32*, 373–387. (b) Nishinaga, A.; Matsuura, T. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1812–1817.
16. Meyers, A. J.; Flisak, J. R.; Aitken, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5446–5452.
17. (a) Schneiders, G. E.; Stevenson, R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2969–2971. (b) Banerjee, S. K.; Manolopoulo, M.; Pepper, J. M. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 2175–2177. (c) Crawford, L. W.; Eaton, E. O.; Pepper, J. M. *Can. J. Chem.* **1956**, *34*, 1562–1566.
18. Kaye, P. T.; Nocanda, X. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **2000**, 1331–1332.
19. (a) Mathias, L. J.; Kosefoglu, S. H. US Patent 4,889,948, 1989; CAS **1990**, *112*, 236009s. (b) Roush, W. R.; Brown, B. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2151–2161. (c) Perlmutter, P.; Tabone, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6515–6522. (d) Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Chem. Res. (S)* **1988**, 330–331. (e) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3849–3854.
20. (a) Foucaud, A.; El Guemmout, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989**, 403–408. (b) Fort, Y.; Berth, M. C.; Caubere, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6371–6384.
21. (a) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795–796. (b) Ameer, F.; Drewes, S. E.; Freese, S.; Kaye, P. T. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 495–500.
22. Becker, A. French Demande FR 2602507, 1988; *Chem. Abstr.* **1988**, *110*, 75549j; US Patent 4789743, 1988.
23. Basavaiah, D.; Gowriswari, V. V. L.; Dharma Rao, P.; Bharathi, T. K. *J. Chem. Res. (M)* **1995**, 1656–1673.
24. Bode, M. L.; Kaye, P. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1993**, 1809–1813.
25. Basavaiah, D.; Gowriswari, V. V. L. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 587–591.
26. Hoffmann, H. M. R.; Eggert, U.; Poly, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1015–1017.