



**ROSIMEIRE COURA BARCELOS**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE  
ANÁLOGOS DA GONIOTALAMINA, AZA-GONIOTALAMINA E PIPLARTINA**

**CAMPINAS  
2013**







**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**ROSIMEIRE COURA BARCELOS**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA DE  
ANÁLOGOS DA GONIOTALAMINA, AZA-GONIOTALAMINA E PIPLARTINA**

**ORIENTADOR: PROF. DR. RONALDO ALOISE PILLI**

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO  
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP PARA  
OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTORA EM CIÊNCIAS.**

**ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA  
POR ROSIMEIRE COURA BARCELOS, E ORIENTADA PELO PROF. DR. RONALDO ALOISE  
PILLI.**

---

**Assinatura do Orientador**

**CAMPINAS  
2013**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR DANIELLE DANTAS DE SOUSA -  
CRB8/6490 - BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

B235s Barcelos, Rosimeire Coura (1981-).  
Síntese e avaliação da atividade antiproliferativa de  
análogos da goniotalamina, aza-goniotalamina e  
piplartina / Rosimeire Coura Barcelos. – Campinas, SP:  
[s.n.], 2013.

Orientador: Ronaldo Aloise Pilli.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de  
Campinas, Instituto de Química.

1. Goniotalamina. 2. Aza-goniotalamina. 3. Piplartina.  
4. Atividade antiproliferativa. I. Pilli, Ronaldo Aloise. II.  
Universidade Estadual de Campinas. Instituto de  
Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em inglês:** Synthesis and evaluation of antiproliferative activity of analogs of  
goniothalamine, aza-goniothalamine and piplartine

**Palavras-chave em inglês:**

Goniothalamine  
Aza-goniothalamine  
Piplartine  
Antiproliferative activity

**Área de concentração:** Química Orgânica

**Titulação:** Doutora em Ciências

**Banca examinadora:**

Ronaldo Aloise Pilli [Orientador]  
Leticia Veras Costa Lotufo  
Adriano Defini Andricopulo  
Fernando Antonio Santos Coelho  
Lúcia Helena Brito Baptistella

**Data de defesa:** 26/04/2013

**Programa de pós-graduação:** Química



“A vida não é um corredor reto e tranquilo que  
nós percorremos livres e sem empecilhos,  
mas um labirinto de passagens,  
pelas quais nós devemos procurar nosso  
caminho, perdidos e confusos, de vez em quando  
presos em um beco sem saída.

Porém, se tivermos fé,  
uma porta sempre será aberta para nós,  
não talvez aquela sobre a qual  
nós mesmos nunca pensamos,  
mas aquela que definitivamente  
se revelará boa para nós.”

**A. J. Cronin**

“Os dias prósperos não vêm por acaso; nascem de muita fadiga e persistência.”

**Henry Ford**



Dedico essa tese aos meus amados pais,  
**Maria Perpetua Barcelos e Sebastião Coura Barcelos,**  
à minha adorada irmã **Roseane Coura**  
e aos meus irmãos **Ricardo Coura e Robson Coura.**

*“Sem Deus não há vida, sem família não há base  
e sem amigos não há mundo colorido.”*



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, presença imprescindível e inigualável em minha vida, por ter guiado meus passos e iluminado minha mente nessa árdua jornada. Obrigada por ter me dado sabedoria, força, perseverança e saúde para que esse trabalho fosse concretizado.

Agradeço a toda minha família pelo amor incondicional, incentivo, apoio e compreensão. Em especial aos meus pais Maria Perpetua e Sebastião, bem como à minha irmã Roseane pela presença nos momentos felizes e tristes. Os obstáculos sempre foram minimizados tendo vocês ao meu lado!

Ao Prof. Pilli pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa e pelo incentivo durante o desenvolvimento desse trabalho. Obrigada por compartilhar sua competência e sabedoria que muito contribuíram para a minha formação, para o meu amadurecimento pessoal e profissional.

Ao querido amigo Julio Pastre pela parceria e contribuição nesse trabalho.

Agradeço a todos que passaram pelo laboratório e que de alguma forma também colaboraram: Aline, Caio, Cilene, Ilton, Manoel, Marjorie, Pedro, Roberta, Valquírio e Vanessa. Em especial à Letícia, minha aluna de iniciação científica, bem como àqueles que atualmente fazem parte do grupo do prof. Pilli: Bruninho, Carol, Débora, Gilmar, Ismael, Julio Milan, Julio Pastre, Lucas, Luiz, Roberto, Rodrigo e Vânia. Obrigada a todos pela amizade, cumplicidade e bom convívio.

Aos amigos dos laboratórios dos professores Coelho, Dias e Roque pela companhia nos almoços, cafés, pelos reagentes e horários no RMN.

Agradeço especialmente ao Gilmar, Julio Pastre e ao Rodrigo pelas discussões e sugestões durante o desenvolvimento desse trabalho. À Carol, Débora, Gilmar, Karin, Rodrigo, Roberta e Vânia pelas leituras e correções.

Agradeço a Solange pela amizade e pelos anos agradáveis de convivência.

Ao meu querido Gilmar, amigo e companheiro de república, obrigada pelo incentivo e carinho. A sua presença e apoio foram de suma importância para o meu amadurecimento e crescimento profissional.



Aos amigos das aulas de dança (Bruna, Célio, Herlon, Jota, Tiago, Lícia, Lucas, Paty, Sato e Sol) e das corridas de rua (Débora, Gilmar, Lucas, Marcinha e Rodrigo) pelos agradáveis momentos. Muito obrigada também às queridas amigas Juliana, Lucimara, Marília, Pamyra, Raquel, Roberta e Walkyria.

À querida amiga Helena pelo apoio, incentivo e motivação, fundamentais na etapa final e decisiva desse trabalho.

Um agradecimento especial à Walkyria pela disponibilidade, atenção e dedicação às atividades do laboratório.

Aos professores Lúcia Helena Brito Baptistella, Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda e Wanda Pereira Almeida pelas contribuições no exame de qualificação.

Ao Instituto de Química pela oportunidade e infraestrutura. Agradeço aos técnicos e funcionários pela boa convivência, disponibilidade e companheirismo: Anderson, Aurélio, Bel, Cristiano, Edson, Gabriela, Márcia, Márcio, Miguel, ao “guarda” Moacir, Nestor, Paula, Rafa, Rita, Shima, Soninha e Walkyria.

Ao Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) e ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas. Em especial, à Profa. Carmen V. F. Halder, Prof. João Ernesto de Carvalho, Débora B. V. Costa e Karin J. P. Rocha pela colaboração nos ensaios de atividade antiproliferativa, pela paciência e disponibilidade nas discussões dos resultados. Obrigada por embarcarem nas idéias que tornaram esse trabalho uma realidade.

Aos membros da banca pela disponibilidade, pelos comentários e sugestões.

À Capes pela concessão da bolsa. Ao CNPq e à Fapesp pelo auxílio financeiro.

O meu sincero agradecimento a você, que me prestigia com a sua leitura!

## ***Curriculum Vitae Resumido***

### ***Formação e atividades acadêmicas***

**2009 - 2013** Doutorado em Ciências. Orientador: *Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli*. Título: Síntese e avaliação da atividade antiproliferativa de análogos da goniotalamina, azagoniotalamina e piplartina. Unicamp, Campinas - SP, 2013.

**2009 - 2013** Participação no projeto temático FAPESP: “Biologia Química: Novos Alvos Moleculares Naturais e Sintéticos contra o Câncer. Estudos Estruturais, Avaliação Biológica e Modo de Ação”. Coordenação: Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

**08/2010 - 12/2010** Participação no Programa de Estágio Docente - PED B - Atividades de Docência Parcial na disciplina QO650, Laboratório de Síntese Orgânica e Inorgânica sob a supervisão do Prof. Dr. Andre Luiz Barboza Formiga, do Instituto de Química da Unicamp, Campinas - SP.

**03/2010 - 06/2010** Participação no Programa de Estágio Docente - PED C - Atividades de Apoio à Docência Parcial na disciplina QO327, Química Orgânica II (Engenharia Química) sob a supervisão do Prof. Dr. Lauro Euclides Soares Barata, do Instituto de Química da Unicamp, Campinas - SP.

**2007 - 2009** Mestrado em Agroquímica. Orientadora: *Profa. Dra. Célia Regina Álvares Maltha*. Título: Síntese de 4-aril-3-bromo-5-arilidenofuran-2(5H)-onas análogas aos rubrolídeos. UFV, Viçosa - MG, 87p, 2009.

**2002 - 2007** Graduação em Química, Licenciatura e Bacharelado. UFV, Viçosa - MG.

**10/2006 - 03/2007** Estágio no Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas. Monitor I da disciplina QUI 112 (Química Analítica Aplicada). UFV, Viçosa - MG.

**8/2006 - 9/2006** Estágio no Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas. Monitor I da disciplina QUI 138 (Fundamentos de Química Orgânica). UFV, Viçosa - MG.

**8/2005 - 7/2006** Iniciação Científica. *Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais*, Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas, Departamento de Química - UFV. Orientador: *Prof. Dr. Gulab Newandram Jham*. Bolsista PIBIC/CNPq. Viçosa - MG.

**8/2004 - 7/2005** Iniciação Científica. *Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais*, Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas, Departamento de Química - UFV. Orientador: *Prof. Dr. Gulab Newandram Jham*. Bolsista PIBIC/CNPq. Viçosa - MG.

**9/2003 - 7/2004** Estágio no Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas e Tecnológicas. Monitor I das disciplinas QUI 106 (Química Tecnológica) e QUI 107 (Laboratório de Química Geral). UFV, Viçosa - MG.

**2000 - 2001** Curso Técnico em Química. Escola Municipal Governador Israel Pinheiro de 1º e 2º Graus. João Monlevade - MG.

**2001 - 2002** Vínculo empregatício com o Laboratório Médico Carlos Chagas, firmado após o término do estágio de conclusão do Curso de Técnico em Química, desempenhando a função de Auxiliar de Laboratório. João Monlevade - MG.

**4/2001 - 11/2001** Estágio obrigatório de conclusão do Curso de Técnico em Química, da Escola Municipal Governador Israel Pinheiro de 1º e 2º Graus, concedido pelo Laboratório Médico Carlos Chagas. Função desempenhada: Auxiliar de Laboratório. João Monlevade - MG.

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

1. **Barcelos, R. C.**; Pastre, J. C.; Caixeta, V.; Vendramini-Costa, D. B.; Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. Synthesis of methoxylated goniothalamine, aza-goniothalamine and  $\gamma$ -pirones and their *in vitro* evaluation against human cancer cells. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2012**, 20, 3635.

2. Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Lage, M. R.; **Barcelos, R. C.**; Doná, A.; Carneiro, J. W. M.; Forlani, G. Synthesis of Rubrolide Analogs as New Inhibitors of the Photosynthetic Electron Transport Chain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2012**, 60, 10555.

3. Freire, M. M.; Jham, G. N.; Dhingra, O. D.; Jardim, C. M.; **Barcelos, R. C.**; Valente, V. M. M. Composition, antifungal activity and main fungitoxic components of the essential oil of *Mentha piperita* L. *Journal of Food Safety* **2012**, 32, 29.

4. Dhingra, O. D.; Jham, G. N.; **Barcelos, R. C.**; Mendonça, F. A. Isolation and Identification of the Principal Fungitoxic Component of Turmeric Essential Oil. *The Journal of Essential Oil Research* **2007**, 19, 387.

### ***Orientações e Supervisões concluídas: Iniciação científica***

1. Letícia Araujo Soares da Cunha. Síntese e avaliação de derivados nitrogenados da gonioitalamina, **2011**. Iniciação científica (Engenharia Química) - UNICAMP. Bolsista FAPESP. Co-orientação sob supervisão do Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli.

*Para maiores informações, acesse:*

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.do?id=K4737746J3>

## RESUMO

Esse trabalho descreve a preparação de 48 compostos inéditos inspirados nas estruturas da goniotalamina (**23**) e da piplartina (**210**), bem como a avaliação da citotoxicidade *in vitro* desses derivados frente a uma variedade de linhagens de células tumorais humanas. Foram sintetizados 13 análogos da goniotalamina (**23**), os quais exibiram interessante perfil citotóxico, especialmente os compostos **144**, **146** e **148** apresentando grupos metoxila no anel aromático da goniotalamina (**23**). Ainda, o análogo **164** com o grupo hidroxila em *meta* reduziu a viabilidade celular do câncer de pâncreas em 50% em uma concentração duas vezes menor em relação à goniotalamina (**23**). Também foi feita a substituição do anel lactônico por uma lactama, sendo observada uma diminuição significativa da atividade citotóxica dos 9 aza-análogos sintetizados. Em seguida, foi realizado um breve estudo de relação estrutura-atividade da piplartina (**210**), no qual se evidenciou a importância da carbonila  $\alpha,\beta$ -insaturada endocíclica para a citotoxicidade dessa classe de compostos. Descreveu-se a preparação e a avaliação citotóxica *in vitro* de 21 derivados *N*-acilados dos aza-análogos. A *N*-acilação do nitrogênio lactâmico resultou em compostos ainda mais potentes do que a goniotalamina (**23**) e a piplartina (**210**) contra diversas linhagens de câncer, tal como o derivado **294** contendo o grupo *N*-crotonoíla. Além disso, essas moléculas apresentaram um perfil citotóxico promissor contra as células tumorais PANC-1, uma vez que todos os análogos *N*-acilados foram mais ativos do que a goniotalamina (**23**). A piplartina (**210**) e os derivados **269** e **309** foram os mais potentes, sendo que o híbrido goniotalamina-piplartina **269** apresentou o menor valor de IC<sub>50</sub>, validando a estratégia de hibridação molecular.



## ABSTRACT

This work describes the preparation of 48 novel compounds inspired on the structures of goniothalamine (**23**) and piplartine (**210**) as well as the *in vitro* assessment of their cytotoxicity against a variety of human tumor cell lines. Thirteen analogs of goniothalamine (**23**) were synthesized which exhibited interesting cytotoxic profiles, especially compounds **144**, **146** and **148** bearing aromatic methoxyl groups. Analog **164** presenting a *meta*-hydroxyl group reduced the cell viability of pancreatic cancer by 50% at a concentration twice as low as the goniothalamine (**23**). Subsequently, the lactonic ring was substituted by a lactam, however leading to a significant reduction of the cytotoxic activity of the corresponding 9 aza-analogs. A brief structure-activity relationships study was performed, in which the importance of  $\alpha,\beta$ -unsaturated endocyclic carbonyl group for cytotoxic activity of this class of compounds was demonstrated. The preparation and *in vitro* cytotoxic evaluation of 21 *N*-acylated aza-analogs derivatives is herein described. The *N*-acylation of the lactam nitrogen resulted in compounds that were more potent than goniothalamine (**23**) and piplartine (**210**) against diverse strains of cancer, such as compound **294** containing the *N*-crotonoyl group. Moreover, these molecules showed a promising cytotoxic profile against tumor cells PANC-1, since all the *N*-acylated analogs were more active than goniothalamine (**23**). Piplartine (**210**) and derivatives **269** and **309** were the most potent, and the goniothalamine-piplartine hybrid **269** displayed the lowest IC<sub>50</sub> value of all, thereby validating the strategy of molecular hybridization.



# SUMÁRIO

|                                                                                                                                          |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....                                                                                                       | xxiii  |
| <b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....                                                                                                           | xxvii  |
| <b>ÍNDICE DE ESQUEMAS</b> .....                                                                                                          | xxxiii |
| <b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....                                                                                                           | xxxv   |
| <b>ÍNDICE DE ESPECTROS</b> .....                                                                                                         | xxxvii |
| <b>Introdução Geral</b> .....                                                                                                            | 1      |
| <b>Capítulo 1</b> .....                                                                                                                  | 9      |
| 1. Introdução .....                                                                                                                      | 11     |
| 1.2. Objetivos .....                                                                                                                     | 23     |
| 1.3. Resultados e Discussão .....                                                                                                        | 25     |
| 1.3.1. <i>Síntese dos novos análogos da goniotalamina</i> .....                                                                          | 25     |
| 1.3.2. <i>Síntese dos aza-análogos</i> .....                                                                                             | 46     |
| 1.3.3. <i>Avaliação da atividade antiproliferativa em cultura de células dos análogos da goniotalamina (23) e dos aza-análogos</i> ..... | 54     |
| 1.4. Conclusões e Perspectivas .....                                                                                                     | 69     |
| <b>Capítulo 2</b> .....                                                                                                                  | 73     |
| 2.1. Introdução .....                                                                                                                    | 75     |
| 2.2. Objetivos .....                                                                                                                     | 87     |
| 2.3. Resultados e Discussão .....                                                                                                        | 89     |
| 2.3.1. <i>Síntese da piplartina e análogos</i> .....                                                                                     | 89     |
| 2.3.2. <i>Síntese dos análogos N-acilados da aza-goniotalamina</i> .....                                                                 | 95     |
| 2.3.3. <i>Avaliação da atividade antiproliferativa da piplartina, análogos e derivados N-acilados da aza-goniotalamina</i> .....         | 100    |
| 2.3.4. <i>Síntese dos análogos contendo o grupo N-crotonoíla</i> .....                                                                   | 108    |
| 2.3.5. <i>Atividade antiproliferativa dos derivados N-acilados. Efeito do substituinte no anel aromático do grupo estiril</i> .....      | 112    |
| 2.3.6. <i>Análise da viabilidade celular de câncer de pâncreas</i> .....                                                                 | 115    |
| 2.4. Conclusões e Perspectivas .....                                                                                                     | 121    |
| <b>Capítulo 3</b> .....                                                                                                                  | 125    |
| 3.1. Considerações Gerais .....                                                                                                          | 127    |



|                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.2. Procedimentos Sintéticos Referentes ao Capítulo 1 .....                                                           | 129 |
| 3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos aldeídos homologados <b>114, 115 e 123-127</b> .....                   | 129 |
| 3.2.2. Procedimento geral para a preparação dos aldeídos homologados <b>151-153</b> .....                              | 140 |
| 3.2.3. Procedimento para a preparação do (E)-3-(2,3-bis(t-butildimetilsililoxy)fenil)acrilaldeído ( <b>169</b> ) ..... | 146 |
| 3.2.4. Procedimento geral para a preparação dos álcoois <b>128-135, 154-156 e 170</b> .....                            | 149 |
| 3.2.5. Procedimento geral para a preparação dos ésteres <b>136-143, 157-159 e 171</b> .....                            | 166 |
| 3.2.6. Procedimento geral para a preparação das lactonas <b>31, 144-150, 160-162 e 172</b> .....                       | 184 |
| 3.2.7. Procedimento geral para a preparação das lactonas <b>163-165 e 173</b> .....                                    | 201 |
| 3.2.8. Procedimento para a preparação do (E)-6-(2,3-dimetoxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona ( <b>174</b> ) .....  | 207 |
| 3.2.9. Procedimento geral para a preparação das amidas <b>189-197</b> .....                                            | 209 |
| 3.2.10. Procedimento geral para a preparação das lactamas <b>66, 67 e 198-204</b> .....                                | 223 |
| 3.3. Ensaios <i>in vitro</i> .....                                                                                     | 237 |
| 3.3.1. Células .....                                                                                                   | 237 |
| 3.3.2. Cultivo celular .....                                                                                           | 238 |
| 3.3.3. Atividade antiproliferativa em um painel de cultura de células .....                                            | 239 |
| 3.3.4. Análise dos resultados .....                                                                                    | 242 |
| 3.3.5. Preparo e aplicação das amostras na linhagem PANC-1 .....                                                       | 242 |
| 3.4. Procedimentos Sintéticos Referentes ao Capítulo 2 .....                                                           | 260 |
| 3.4.1. Procedimento para a preparação do ácido (E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrílico ( <b>272</b> ) .....               | 260 |
| 3.4.2. Procedimento para a preparação da (E)-N-(but-3-enil)but-2-enamida ( <b>275</b> ) .....                          | 262 |
| 3.4.3. Procedimento para a preparação da 5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona ( <b>212</b> ) <sup>91</sup> .....              | 264 |

|                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.4.4. Procedimento para a preparação do ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoico (277).....                            | 266 |
| 3.4.5. Procedimento para a preparação do ácido (E)-3-(3,4-bis(t-butildimetilsililoxi)fenil)acrílico (282) .....         | 268 |
| 3.4.6. Procedimento para a preparação do ácido (E)-3-(4-(t-butildimetilsililoxi)-3-metoxifenil)acrílico (283) .....     | 270 |
| 3.4.7. Procedimento geral para a N-acilação das lactamas 212 e 278 .....                                                | 272 |
| 3.4.8. Procedimento geral para a preparação das lactamas 286 e 287 .....                                                | 280 |
| 3.4.9. Procedimento para a preparação da 1-(3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoil)piperidin-2-ona (276) <sup>76</sup> ..... | 284 |
| 3.4.10. Procedimento geral para a preparação das N-acil-lactamas 291, 292, 294-297 e 305-314 .....                      | 286 |
| 3.4.11. Procedimento geral para a preparação das N-acil-lactamas 269, 293 e 299-301 .....                               | 312 |
| 3.4.12. Procedimento geral para a preparação dos híbridos 302-304.....                                                  | 321 |



## LISTA DE ABREVIATURAS

$\delta$  - Deslocamento químico

**786-0** - Linhagem tumoral de células de rim

**A549** - Linhagem tumoral de células de pulmão

**atm** - Atmosfera

**cat.** - Catalítica

**CCD** - Cromatografia em camada delgada

**CG/EM** - Cromatógrafo a gás/ espectrômetro de massas

**CPQBA** - Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas

**CRM1** - *Chromosome maintenance region 1*

**Cys-269** - Resíduo de cisteína 269

**d** - Dupleto

**dd** - Duplo dupleto

**ddd** - Duplo duplo dupleto

**dddd** - Duplo duplo duplo dupleto

**DI** - Densidade de inoculação

**DIBAL-H** - Hidreto de di-*isobutil*alumínio

**DIPEA** - Di-*isopropil*etilamina

**dl** - Dupleto largo

**DMAP** - *N,N*-dimetilaminopiridina

**DMEM** - *Dulbecco's modified Eagle's medium*

**DMF** - Dimetilformamida

**DMSO** - Dimetilsulfóxido

**dq** - Duplo quarteto

**dt** - Duplo tripleto

**dtd** - Duplo tripleto duplo

**EDTA** - Ácido etilenodiaminotetracético

**ee** - Excesso enantiomérico

**EMAR** - Espectrometria de massas de alta resolução

**equiv.** - Equivalente

**EtOAc** - Acetato de etila

**eV** - Elétrons-volt

**FDA** - *Food and Drug Administration*

**HaCat** - Linhagem de células não-tumorais de queratinócitos humanos

**HF•pyr** - Fluoreto de hidrogênio•piridina

**HL-60** - Linhagem tumoral de leucemia promielocítica

**HMDS** - Hexametildissilazana

**HOMO** - *Highest occupied molecular orbital*

**HT-29** - Linhagem tumoral de células de cólon

**HWE** - Horner-Wadsworth-Emmons

**Hz** - Hertz

**IBA** - Iodosoareno

**IBX** - Ácido 2-iodoxibenzóico

**IC<sub>50</sub>** - Concentração necessária para inibição de 50% *in vitro*

**IE** - Impacto de elétrons

**INCA** - Instituto Nacional do Câncer

**IV** - Infravermelho

**J** - Constante de acoplamento

**KHMDS** - Hexametildissilazida de potássio

**L1210** - Linhagem tumoral de leucemia

**LDBBA** - Hidreto de di-*isobutil-t*-butoxialumínio e lítio

**LHMDS** - Hexametildissilazida de lítio

**LUMO** - *Lowest unoccupied molecular orbital*

**M** - Molar

**m** - Multiplete

**m/z** - Razão carga/massa

**MCF-7** - Linhagem tumoral de células de mama

**MTT** - Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio

**NCI** - *National Cancer Institute*

**NCI60** - Paineis de 60 linhagens tumorais humanas

**NCI-ADR/RES** - Linhagem tumoral de células de ovário com fenótipo de resistência multidrogas

**NCI-H460** - Linhagem tumoral de células de pulmão

**nm** - Nanômetro

**nM** - Nanomolar

**NOS** - NO sintase

**OMS** - Organização Mundial de Saúde

**OVCAR-03** - Linhagem tumoral de células de ovário

**P.F.** - Pontos de fusão

**P.M.** - Peneira molecular

**P388** - Linhagem tumoral de leucemia

**PANC-1** - Linhagem tumoral de células de pâncreas

**PBS** - *phosphate-buffered saline*

**PC-3** - Linhagem tumoral de células de próstata

**PP1** - Proteína serina/treonina fosfatase 1

**PP2A** - Proteína serina/treonina fosfatase 2A

**ppm** - Partes por milhão

**pRB** - *Retinoblastoma tumor suppressor protein*

**q** - Quarteto

**quint** - Quinteto

**RCM** - *Ring Closing Metathesis*

**RMN** - Ressonância Magnética Nuclear

**RMN de <sup>13</sup>C** - Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

**RMN de <sup>1</sup>H** - Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

**rpm** - Rotação por minuto

**RPMI** - *Roswell Park Memorial Institute*

**s** - Singleto

**SFB** - Soro fetal bovino

**sl** - Singleto largo

**SRB** - Corante protéico sulforrodamina B

**t** - Tripleto

**t.a.** - Temperatura ambiente

**TBS** - *t*-Butildimetilsilila

**TBSCI** - Cloreto de *t*-butildimetilsilila

**TCA** - Ácido tricloroacético

**td** - Tripleto duplo

**TGI** - *Total growth inhibition*

**THF** - Tetraidrofurano

**TMS** - Trimetilsilila

**U251** - Linhagem tumoral de glioma de sistema nervoso central

**UACC-62** - Linhagem tumoral de melanoma

**UV** - Luz ultravioleta

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Estruturas químicas de compostos naturais ou derivados <b>1-9</b> utilizados para o tratamento do câncer. ....                                                                 | 5  |
| <b>Figura 2.</b> Estruturas químicas dos produtos naturais <b>10</b> e <b>11</b> recentemente aprovados pelo FDA para o tratamento do câncer e dos compostos <b>12-15</b> em fase clínica. .... | 6  |
| <b>Figura 3.</b> Estruturas químicas da calistatina A ( <b>16</b> ) e da leptomicina B ( <b>17</b> ). ....                                                                                      | 11 |
| <b>Figura 4.</b> Estrutura química da fostriecina ( <b>18</b> ). ....                                                                                                                           | 12 |
| <b>Figura 5.</b> Estruturas químicas das anguinomicinas A-D ( <b>19-22</b> ). ....                                                                                                              | 13 |
| <b>Figura 6.</b> Estrutura química da ( <i>R</i> )-goniotalamina ( <b>23</b> ). ....                                                                                                            | 14 |
| <b>Figura 7.</b> Análogos da goniotalamina <b>28-36</b> preparados no grupo do prof. Pilli. ..                                                                                                  | 17 |
| <b>Figura 8.</b> Análogos da goniotalamina <b>72-83</b> preparados por Mu e colaboradores. ....                                                                                                 | 20 |
| <b>Figura 9.</b> Análogos da goniotalamina <b>84-91</b> preparados por Çağır e colaboradores. ....                                                                                              | 20 |
| <b>Figura 10.</b> Análogos da goniotalamina <b>92-96</b> preparados por Gademann e colaboradores. ....                                                                                          | 21 |
| <b>Figura 11.</b> Estruturas químicas de compostos com potencial atividade anticâncer. ....                                                                                                     | 25 |
| <b>Figura 12.</b> Estruturas químicas dos novos análogos da goniotalamina <b>31</b> , <b>144-150</b> , <b>163-165</b> , <b>173</b> e <b>174</b> . ....                                          | 45 |
| <b>Figura 13.</b> Estruturas químicas das epotilonas A ( <b>175</b> ) e B ( <b>176</b> ) e da ixabepilona ( <b>11</b> ). ....                                                                   | 46 |
| <b>Figura 14.</b> Estrutura dos catalisadores de Grubbs de primeira e de segunda geração. ....                                                                                                  | 52 |
| <b>Figura 15.</b> Estruturas químicas da aza-goniotalamina ( <b>66</b> ) e dos derivados <b>67</b> e <b>198-204</b> . ....                                                                      | 53 |
| <b>Figura 16.</b> Curvas de concentração-resposta para a) <b>208</b> e b) <b>23</b> . ....                                                                                                      | 55 |
| <b>Figura 17.</b> Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 7</b> . ....                                                             | 57 |



|                                                                                                                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 18.</b> Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 8</b> .....                                                                      | 61  |
| <b>Figura 19.</b> Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 9</b> .....                                                                      | 65  |
| <b>Figura 20.</b> Curvas de concentração-resposta na redução da viabilidade celular de PANC-1 tratada com goniotalamina ( <b>23</b> ) e análogos por 24 h. ....                                         | 66  |
| <b>Figura 21.</b> Requisitos estruturais para a citotoxicidade da goniotalamina ( <b>23</b> ).....                                                                                                      | 71  |
| <b>Figura 22.</b> Estrutura química da piplartina ( <b>210</b> ).....                                                                                                                                   | 75  |
| <b>Figura 23.</b> Estruturas químicas de análogos da piplartina <b>214-225</b> sintetizados por Schreiber e colaboradores. ....                                                                         | 79  |
| <b>Figura 24.</b> Núcleos estruturais da piplartina ( <b>210</b> ) a serem modificados por Rao e colaboradores. ....                                                                                    | 80  |
| <b>Figura 25.</b> Estruturas químicas de análogos da piplartina <b>220</b> e <b>226-262</b> sintetizados por Rao e colaboradores.....                                                                   | 81  |
| <b>Figura 26.</b> Exemplos de compostos híbridos <b>263</b> e <b>264</b> e suas unidades funcionais.....                                                                                                | 82  |
| <b>Figura 27.</b> Exemplos de compostos híbridos <b>265</b> e <b>266</b> e suas unidades funcionais.....                                                                                                | 83  |
| <b>Figura 28.</b> Estruturas químicas das NO-aspirinas <b>267</b> e <b>268</b> . ....                                                                                                                   | 84  |
| <b>Figura 29.</b> Estruturas químicas da piplartina ( <b>210</b> ), dos análogos <b>216</b> , <b>276</b> , <b>279</b> , <b>286</b> e <b>287</b> e do híbrido goniotalamina-piplartina <b>269</b> . .... | 95  |
| <b>Figura 30.</b> Estruturas químicas dos <i>N</i> -acil-aza-análogos <b>291-297</b> e <b>302-304</b> sintetizados.....                                                                                 | 100 |
| <b>Figura 31.</b> Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 13</b> .....                                                                     | 100 |
| <b>Figura 32.</b> Núcleos estruturais da piplartina ( <b>210</b> ) importantes para a citotoxicidade. ....                                                                                              | 102 |
| <b>Figura 33.</b> Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 14</b> .....                                                                     | 104 |
| <b>Figura 34.</b> Efeito do grupo <i>N</i> -acrilóila/ <i>N</i> -crotonóila e do substituinte metoxila na citotoxicidade. ....                                                                          | 108 |

|                                                                                                                                     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 35.</b> Estruturas químicas dos compostos <i>N</i> -acilados <b>305-314</b> .....                                         | 111 |
| <b>Figura 36.</b> Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 16</b> ..... | 112 |
| <b>Figura 37.</b> Estruturas químicas dos compostos avaliados quanto a redução da viabilidade celular do câncer de pâncreas. ....   | 116 |
| <b>Figura 38.</b> Requisitos estruturais necessários para a citotoxicidade dos aza-análogos <i>N</i> -acilados.....                 | 122 |
| <b>Figura 39.</b> Placa de 96 compartimentos utilizada nos testes de atividade antiproliferativa. ....                              | 240 |
| <b>Figura 40.</b> Curva de concentração-resposta da doxorrubicina ( <b>208</b> ).....                                               | 244 |
| <b>Figura 41.</b> Curva de concentração-resposta da goniotalamina ( <b>23</b> ).....                                                | 244 |
| <b>Figura 42.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>31</b> . ....                                                       | 245 |
| <b>Figura 43.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>144</b> . ....                                                      | 245 |
| <b>Figura 44.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>145</b> . ....                                                      | 246 |
| <b>Figura 45.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>146</b> . ....                                                      | 246 |
| <b>Figura 46.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>147</b> . ....                                                      | 247 |
| <b>Figura 47.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>148</b> . ....                                                      | 247 |
| <b>Figura 48.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>149</b> . ....                                                      | 248 |
| <b>Figura 49.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>150</b> . ....                                                      | 248 |
| <b>Figura 50.</b> Curva de concentração-resposta da aza-goniotalamina ( <b>66</b> ). ....                                           | 249 |
| <b>Figura 51.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>67</b> . ....                                                       | 249 |
| <b>Figura 52.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>198</b> . ....                                                      | 250 |
| <b>Figura 53.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>199</b> . ....                                                      | 250 |
| <b>Figura 54.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>200</b> . ....                                                      | 251 |
| <b>Figura 55.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>201</b> . ....                                                      | 251 |
| <b>Figura 56.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>202</b> . ....                                                      | 252 |
| <b>Figura 57.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>203</b> . ....                                                      | 252 |
| <b>Figura 58.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>204</b> . ....                                                      | 253 |
| <b>Figura 59.</b> Curva de concentração-resposta da doxorrubicina ( <b>208</b> ).....                                               | 254 |
| <b>Figura 60.</b> Curva de concentração-resposta da goniotalamina ( <b>23</b> ).....                                                | 254 |
| <b>Figura 61.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>163</b> . ....                                                      | 255 |

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 62.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>164</b> .                                                                                            | 255 |
| <b>Figura 63.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>165</b> .                                                                                            | 256 |
| <b>Figura 64.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>173</b> .                                                                                            | 256 |
| <b>Figura 65.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>174</b> .                                                                                            | 257 |
| <b>Figura 66.</b> Curva de concentração-resposta da goniotalamina ( <b>23</b> ) e dos análogos <b>31, 145, 147-150 e 163-165</b> , apresentados na <b>Tabela 9</b> . | 258 |
| <b>Figura 67.</b> Curva de concentração-resposta da goniotalamina ( <b>23</b> ) e dos análogos <b>144 e 146</b> .                                                    | 258 |
| <b>Figura 68.</b> Curva de concentração-resposta da goniotalamina ( <b>23</b> ) e dos aza-análogos <b>66, 67 e 198-204</b> .                                         | 259 |
| <b>Figura 69.</b> Curva de concentração-resposta da doxorrubicina ( <b>208</b> ).                                                                                    | 326 |
| <b>Figura 70.</b> Curva de concentração-resposta da goniotalamina ( <b>23</b> ).                                                                                     | 326 |
| <b>Figura 71.</b> Curva de concentração-resposta da piplartina ( <b>210</b> ).                                                                                       | 327 |
| <b>Figura 72.</b> Curva de concentração-resposta do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico ( <b>272</b> ).                                                                    | 327 |
| <b>Figura 73.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>269</b> .                                                                                            | 328 |
| <b>Figura 74.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>216</b> .                                                                                            | 328 |
| <b>Figura 75.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>279</b> .                                                                                            | 329 |
| <b>Figura 76.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>276</b> .                                                                                            | 329 |
| <b>Figura 77.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>286</b> .                                                                                            | 330 |
| <b>Figura 78.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>287</b> .                                                                                            | 330 |
| <b>Figura 79.</b> Curva de concentração-resposta da doxorrubicina ( <b>208</b> ).                                                                                    | 331 |
| <b>Figura 80.</b> Curva de concentração-resposta da goniotalamina ( <b>23</b> ).                                                                                     | 331 |
| <b>Figura 81.</b> Curva de concentração-resposta da piplartina ( <b>210</b> ).                                                                                       | 332 |
| <b>Figura 82.</b> Curva de concentração-resposta da aza-goniotalamina ( <b>66</b> ).                                                                                 | 332 |
| <b>Figura 83.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>291</b> .                                                                                            | 333 |
| <b>Figura 84.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>295</b> .                                                                                            | 333 |
| <b>Figura 85.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>292</b> .                                                                                            | 334 |
| <b>Figura 86.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>293</b> .                                                                                            | 334 |
| <b>Figura 87.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>294</b> .                                                                                            | 335 |
| <b>Figura 88.</b> Curva de concentração-resposta do ácido cafeico ( <b>280</b> ).                                                                                    | 335 |

|                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figura 89.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>302</b> .                                               | 336 |
| <b>Figura 90.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>303</b> .                                               | 336 |
| <b>Figura 91.</b> Curva de concentração-resposta do ácido ferúlico ( <b>281</b> ).                                      | 337 |
| <b>Figura 92.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>304</b> .                                               | 337 |
| <b>Figura 93.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>296</b> .                                               | 338 |
| <b>Figura 94.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>297</b> .                                               | 338 |
| <b>Figura 95.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>305</b> .                                               | 339 |
| <b>Figura 96.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>306</b> .                                               | 339 |
| <b>Figura 97.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>307</b> .                                               | 340 |
| <b>Figura 98.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>308</b> .                                               | 340 |
| <b>Figura 99.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>309</b> .                                               | 341 |
| <b>Figura 100.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>310</b> .                                              | 341 |
| <b>Figura 101.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>311</b> .                                              | 342 |
| <b>Figura 102.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>312</b> .                                              | 342 |
| <b>Figura 103.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>313</b> .                                              | 343 |
| <b>Figura 104.</b> Curva de concentração-resposta do composto <b>314</b> .                                              | 343 |
| <b>Figura 105.</b> Curva de concentração-resposta da Série I, cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 17</b> .   | 344 |
| <b>Figura 106.</b> Curva de concentração-resposta da Série II, cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 17</b> .  | 344 |
| <b>Figura 107.</b> Curva de concentração-resposta da Série III, cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 17</b> . | 345 |
| <b>Figura 108.</b> Curva de concentração-resposta da Série IV, cujos resultados são apresentados na <b>Tabela 17</b> .  | 345 |



## ÍNDICE DE ESQUEMAS

|                                                                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Esquema 1.</b> Rota de síntese para a ( <i>R</i> ) e ( <i>S</i> )-goniotalamina ( <b>23</b> ).....                      | 17 |
| <b>Esquema 2.</b> Análogos da goniotalamina <b>46-48</b> preparados no grupo do prof. Pilli.<br>.....                      | 18 |
| <b>Esquema 3.</b> Síntese de lactamas <b>66-71</b> análogas da goniotalamina. ....                                         | 19 |
| <b>Esquema 4.</b> Estruturas dos novos análogos de goniotalamina e dos aza-análogos.<br>.....                              | 23 |
| <b>Esquema 5.</b> Análise retrossintética para a preparação dos análogos de<br>goniotalamina.....                          | 27 |
| <b>Esquema 6.</b> Tentativa de preparação dos aldeídos <b>111-115</b> via olefinação de<br>Wittig. ....                    | 28 |
| <b>Esquema 7.</b> Tentativa de homologação do aldeído <b>108</b> utilizando-se o sal de<br>fosfônio <b>116</b> .....       | 29 |
| <b>Esquema 8.</b> Rota sintética para a preparação dos novos análogos da<br>goniotalamina <b>31</b> e <b>144-150</b> ..... | 30 |
| <b>Esquema 9.</b> Rota sintética para a preparação dos análogos fenólicos <b>163-165</b> . .                               | 32 |
| <b>Esquema 10.</b> Síntese do aldeído homologado <b>169</b> . ....                                                         | 33 |
| <b>Esquema 11.</b> Preparação do éster <b>175</b> através da olefinação de HWE.....                                        | 34 |
| <b>Esquema 12.</b> Proposta de mecanismo para a reação de olefinação de HWE. ....                                          | 35 |
| <b>Esquema 13.</b> Preparação do éster protegido <b>176</b> . ....                                                         | 36 |
| <b>Esquema 14.</b> Obtenção do álcool <b>177</b> a partir da redução do éster <b>176</b> .....                             | 36 |
| <b>Esquema 15.</b> Preparação do aldeído <b>151</b> a partir da oxidação com IBX. ....                                     | 37 |
| <b>Esquema 16.</b> Proposta de mecanismo para a oxidação com IBX. ....                                                     | 38 |
| <b>Esquema 17.</b> Preparação do álcool homoalílico <b>154</b> .....                                                       | 40 |
| <b>Esquema 18.</b> Preparação do acrilato <b>157</b> . ....                                                                | 41 |
| <b>Esquema 19.</b> Preparação da di-hidropiranona <b>160</b> . ....                                                        | 42 |
| <b>Esquema 20.</b> Mecanismo geral proposto para a reação de RCM. ....                                                     | 43 |
| <b>Esquema 21.</b> Obtenção do análogo de goniotalamina <b>163</b> . ....                                                  | 44 |
| <b>Esquema 22.</b> Obtenção do análogo de goniotalamina <b>174</b> . ....                                                  | 45 |
| <b>Esquema 23.</b> Análise retrossintética para a preparação dos aza-análogos. ....                                        | 47 |

|                                                                                                                                                                                         |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Esquema 24.</b> Síntese da aza-goniotalamina ( <b>66</b> ) e dos derivados <b>67</b> e <b>198-204</b> .                                                                              | 48  |
| <b>Esquema 25.</b> Obtenção do intermediário <b>196</b> por RCM.                                                                                                                        | 50  |
| <b>Esquema 26.</b> Síntese de aminas primárias descrita por Hart e colaboradores.                                                                                                       | 51  |
| <b>Esquema 27.</b> Obtenção do análogo lactâmico <b>203</b> por RCM.                                                                                                                    | 52  |
| <b>Esquema 28.</b> Redução celular do MTT em formazan.                                                                                                                                  | 65  |
| <b>Esquema 29.</b> Síntese da piplartina ( <b>210</b> ) efetuada por Hansen e colaboradores.                                                                                            | 76  |
| <b>Esquema 30.</b> Síntese do híbrido goniotalamina-piplartina <b>269</b> .                                                                                                             | 85  |
| <b>Esquema 31.</b> Identificação dos grupos farmacofóricos da piplartina ( <b>210</b> ).                                                                                                | 87  |
| <b>Esquema 32.</b> Síntese dos análogos <i>N</i> -acilados a partir dos aza-análogos.                                                                                                   | 87  |
| <b>Esquema 33.</b> Síntese do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico ( <b>272</b> ).                                                                                                             | 89  |
| <b>Esquema 34.</b> Síntese da piplartina ( <b>210</b> ).                                                                                                                                | 90  |
| <b>Esquema 35.</b> Síntese do análogo da piplartina <b>276</b> .                                                                                                                        | 91  |
| <b>Esquema 36.</b> Síntese do ácido carboxílico hydrogenado <b>277</b> .                                                                                                                | 91  |
| <b>Esquema 37.</b> Síntese da 8,9-di-hidropiplartina ( <b>216</b> ).                                                                                                                    | 92  |
| <b>Esquema 38.</b> Síntese da 3,4-di-hidropiplartina ( <b>279</b> ).                                                                                                                    | 92  |
| <b>Esquema 39.</b> Síntese dos ácidos carboxílicos <b>282</b> e <b>283</b> .                                                                                                            | 93  |
| <b>Esquema 40.</b> Síntese dos análogos hidroxilados da piplartina <b>286</b> e <b>287</b> .                                                                                            | 93  |
| <b>Esquema 41.</b> Síntese do cloreto de ácido <b>288</b> .                                                                                                                             | 94  |
| <b>Esquema 42.</b> Síntese do híbrido goniotalamina-piplartina <b>269</b> .                                                                                                             | 94  |
| <b>Esquema 43.</b> Síntese do cloreto de ácido <b>290</b> .                                                                                                                             | 96  |
| <b>Esquema 44.</b> Síntese dos derivados <i>N</i> -acilados da aza-goniotalamina <b>291-297</b> .                                                                                       | 96  |
| <b>Esquema 45.</b> Síntese do ácido carboxílico <b>298</b> .                                                                                                                            | 97  |
| <b>Esquema 46.</b> Síntese dos análogos <i>N</i> -acilados da aza-goniotalamina <b>293</b> e <b>299-301</b> .                                                                           | 98  |
| <b>Esquema 47.</b> Preparação dos compostos <b>302-304</b> .                                                                                                                            | 99  |
| <b>Esquema 48.</b> Planejamento da molécula quimérica <b>302</b> baseada nas estruturas do ácido cafeico ( <b>280</b> ), da goniotalamina ( <b>23</b> ) e da piplartina ( <b>210</b> ). | 107 |
| <b>Esquema 49.</b> <i>N</i> -acilação dos derivados metoxilados e trifluorometilados <b>67</b> e <b>198-204</b> .                                                                       | 109 |
| <b>Esquema 50.</b> Preparação dos derivados <b>313</b> e <b>314</b> .                                                                                                                   | 111 |

## ÍNDICE DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tabela 1.</b> Rendimentos obtidos na olefinação de Wittig dos aldeídos <b>106-110</b> ....                                                                                                                                          | 28  |
| <b>Tabela 2.</b> Preparação dos aldeídos <b>114, 115 e 123-127</b> .....                                                                                                                                                               | 31  |
| <b>Tabela 3.</b> Preparação dos aldeídos <b>151-153</b> .....                                                                                                                                                                          | 32  |
| <b>Tabela 4.</b> Síntese dos análogos da goniotalamina <b>31, 144-150, 160-162 e 172</b> ..                                                                                                                                            | 39  |
| <b>Tabela 5.</b> Preparação dos análogos da goniotalamina <b>163-165 e 173</b> .....                                                                                                                                                   | 43  |
| <b>Tabela 6.</b> Síntese da aza-goniotalamina ( <b>66</b> ) e dos aza-análogos <b>67 e 198-204</b> . 49                                                                                                                                |     |
| <b>Tabela 7.</b> Valores de TGI <sup>a</sup> (em µM) para a goniotalamina ( <b>23</b> ) e análogos.....                                                                                                                                | 58  |
| <b>Tabela 8.</b> Valores de TGI <sup>a</sup> (em µM) para a goniotalamina ( <b>23</b> ) e análogos <b>163-165, 173 e 174</b> .....                                                                                                     | 62  |
| <b>Tabela 9.</b> Análise da viabilidade das células tumorais de PANC-1 para a goniotalamina ( <b>23</b> ) e análogos.....                                                                                                              | 66  |
| <b>Tabela 10.</b> Preparação dos análogos <i>N</i> -acilados <b>291-297</b> .....                                                                                                                                                      | 97  |
| <b>Tabela 11.</b> Preparação dos análogos <i>N</i> -acilados <b>293 e 299-301</b> .....                                                                                                                                                | 98  |
| <b>Tabela 12.</b> Preparação dos análogos <i>N</i> -acilados <b>302-304</b> .....                                                                                                                                                      | 99  |
| <b>Tabela 13.</b> Valores de TGI <sup>a</sup> (em µM) para a piplartina ( <b>210</b> ) e análogos.....                                                                                                                                 | 101 |
| <b>Tabela 14.</b> Valores de TGI <sup>a</sup> (em µM) para os análogos <i>N</i> -acilados da aza-goniotalamina.....                                                                                                                    | 105 |
| <b>Tabela 15.</b> Rendimentos obtidos na <i>N</i> -acilação dos aza-análogos <b>67 e 198-204</b> .....                                                                                                                                 | 110 |
| <b>Tabela 16.</b> Valores de TGI <sup>a</sup> (em µM) para os compostos metoxilados e trifluorometilados <i>N</i> -acilados <b>305-314</b> .....                                                                                       | 113 |
| <b>Tabela 17.</b> Avaliação da viabilidade das células tumorais de pâncreas (IC <sub>50</sub> em µM) <sup>a</sup> para os compostos <i>N</i> -acilados da aza-goniotalamina ( <b>66</b> ) e análogos da piplartina ( <b>210</b> )..... | 117 |
| <b>Tabela 18.</b> Linhagens celulares tumorais e não-tumoral utilizadas nos ensaios de atividade antiproliferativa <i>in vitro</i> e suas DI*.....                                                                                     | 237 |





## ÍNDICE DE ESPECTROS

|                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Espectro 1.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>114</b> .....      | 133 |
| <b>Espectro 2.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>114</b> .....  | 133 |
| <b>Espectro 3.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>115</b> .....      | 134 |
| <b>Espectro 4.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>115</b> .....  | 134 |
| <b>Espectro 5.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>123</b> .....      | 135 |
| <b>Espectro 6.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>123</b> .....  | 135 |
| <b>Espectro 7.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>124</b> .....      | 136 |
| <b>Espectro 8.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>124</b> .....  | 136 |
| <b>Espectro 9.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>125</b> .....      | 137 |
| <b>Espectro 10.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>125</b> ..... | 137 |
| <b>Espectro 11.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>126</b> .....     | 138 |
| <b>Espectro 12.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>126</b> ..... | 138 |
| <b>Espectro 13.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>127</b> .....     | 139 |
| <b>Espectro 14.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>127</b> ..... | 139 |
| <b>Espectro 15.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>151</b> .....     | 143 |
| <b>Espectro 16.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>151</b> ..... | 143 |
| <b>Espectro 17.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>152</b> .....     | 144 |
| <b>Espectro 18.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>152</b> ..... | 144 |
| <b>Espectro 19.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>153</b> .....     | 145 |
| <b>Espectro 20.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>153</b> ..... | 145 |
| <b>Espectro 21.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>169</b> .....     | 148 |
| <b>Espectro 22.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>169</b> ..... | 148 |
| <b>Espectro 23.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>128</b> .....     | 154 |
| <b>Espectro 24.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>128</b> ..... | 154 |
| <b>Espectro 25.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>129</b> .....     | 155 |
| <b>Espectro 26.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>129</b> ..... | 155 |
| <b>Espectro 27.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>130</b> .....     | 156 |
| <b>Espectro 28.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>130</b> ..... | 156 |
| <b>Espectro 29.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>131</b> .....     | 157 |

|                     |                                                                                  |     |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Espectro 30.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>131</b> ..... | 157 |
| <b>Espectro 31.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>132</b> .....     | 158 |
| <b>Espectro 32.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>132</b> ..... | 158 |
| <b>Espectro 33.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>133</b> .....     | 159 |
| <b>Espectro 34.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>133</b> ..... | 159 |
| <b>Espectro 35.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>134</b> .....     | 160 |
| <b>Espectro 36.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>134</b> ..... | 160 |
| <b>Espectro 37.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>135</b> .....     | 161 |
| <b>Espectro 38.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>135</b> ..... | 161 |
| <b>Espectro 39.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>154</b> .....     | 162 |
| <b>Espectro 40.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>154</b> ..... | 162 |
| <b>Espectro 41.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>155</b> .....     | 163 |
| <b>Espectro 42.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>155</b> ..... | 163 |
| <b>Espectro 43.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>156</b> .....     | 164 |
| <b>Espectro 44.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>156</b> ..... | 164 |
| <b>Espectro 45.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>170</b> .....     | 165 |
| <b>Espectro 46.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>170</b> ..... | 165 |
| <b>Espectro 47.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>136</b> .....     | 172 |
| <b>Espectro 48.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>136</b> ..... | 172 |
| <b>Espectro 49.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>137</b> .....     | 173 |
| <b>Espectro 50.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>137</b> ..... | 173 |
| <b>Espectro 51.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>138</b> .....     | 174 |
| <b>Espectro 52.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>138</b> ..... | 174 |
| <b>Espectro 53.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>139</b> .....     | 175 |
| <b>Espectro 54.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>139</b> ..... | 175 |
| <b>Espectro 55.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>140</b> .....     | 176 |
| <b>Espectro 56.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>140</b> ..... | 176 |
| <b>Espectro 57.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>141</b> .....     | 177 |
| <b>Espectro 58.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>141</b> ..... | 177 |
| <b>Espectro 59.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>142</b> .....     | 178 |
| <b>Espectro 60.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>142</b> ..... | 178 |

|                     |                                                                                  |     |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Espectro 61.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>143</b> .....     | 179 |
| <b>Espectro 62.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>143</b> ..... | 179 |
| <b>Espectro 63.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>157</b> .....     | 180 |
| <b>Espectro 64.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>157</b> ..... | 180 |
| <b>Espectro 65.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>158</b> .....     | 181 |
| <b>Espectro 66.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>158</b> ..... | 181 |
| <b>Espectro 67.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>159</b> .....     | 182 |
| <b>Espectro 68.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>159</b> ..... | 182 |
| <b>Espectro 69.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>171</b> .....     | 183 |
| <b>Espectro 70.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>171</b> ..... | 183 |
| <b>Espectro 71.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>31</b> .....      | 189 |
| <b>Espectro 72.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>31</b> .....  | 189 |
| <b>Espectro 73.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>144</b> .....     | 190 |
| <b>Espectro 74.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>144</b> ..... | 190 |
| <b>Espectro 75.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>145</b> .....     | 191 |
| <b>Espectro 76.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>145</b> ..... | 191 |
| <b>Espectro 77.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>146</b> .....     | 192 |
| <b>Espectro 78.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>146</b> ..... | 192 |
| <b>Espectro 79.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>147</b> .....     | 193 |
| <b>Espectro 80.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>147</b> ..... | 193 |
| <b>Espectro 81.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>148</b> .....     | 194 |
| <b>Espectro 82.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>148</b> ..... | 194 |
| <b>Espectro 83.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>149</b> .....     | 195 |
| <b>Espectro 84.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>149</b> ..... | 195 |
| <b>Espectro 85.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>150</b> .....     | 196 |
| <b>Espectro 86.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>150</b> ..... | 196 |
| <b>Espectro 87.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>160</b> .....     | 197 |
| <b>Espectro 88.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>160</b> ..... | 197 |
| <b>Espectro 89.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>161</b> .....     | 198 |
| <b>Espectro 90.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>161</b> ..... | 198 |
| <b>Espectro 91.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>162</b> .....     | 199 |

|                                                                                                       |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Espectro 92.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>162</b> .....  | 199 |
| <b>Espectro 93.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>172</b> .....      | 200 |
| <b>Espectro 94.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>172</b> .....  | 200 |
| <b>Espectro 95.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, MeOD) do composto <b>163</b> .....                  | 203 |
| <b>Espectro 96.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, MeOD) do composto <b>163</b> .....              | 203 |
| <b>Espectro 97.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, MeOD) do composto <b>164</b> .....                  | 204 |
| <b>Espectro 98.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, MeOD) do composto <b>164</b> .....              | 204 |
| <b>Espectro 99.</b> RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, MeOD) do composto <b>165</b> .....                  | 205 |
| <b>Espectro 100.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, MeOD) do composto <b>165</b> .....             | 205 |
| <b>Espectro 101.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, acetona- $d_6$ ) do composto <b>173</b> .....      | 206 |
| <b>Espectro 102.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, acetona- $d_6$ ) do composto <b>173</b> .....  | 206 |
| <b>Espectro 103.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>174</b> .....     | 208 |
| <b>Espectro 104.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>174</b> ..... | 208 |
| <b>Espectro 105.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>189</b> .....     | 214 |
| <b>Espectro 106.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>189</b> ..... | 214 |
| <b>Espectro 107.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>190</b> .....     | 215 |
| <b>Espectro 108.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>190</b> ..... | 215 |
| <b>Espectro 109.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>191</b> .....     | 216 |
| <b>Espectro 110.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>191</b> ..... | 216 |
| <b>Espectro 111.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>192</b> .....     | 217 |
| <b>Espectro 112.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>192</b> ..... | 217 |
| <b>Espectro 113.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>193</b> .....     | 218 |
| <b>Espectro 114.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>193</b> ..... | 218 |
| <b>Espectro 115.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>194</b> .....     | 219 |
| <b>Espectro 116.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>194</b> ..... | 219 |
| <b>Espectro 117.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>195</b> .....     | 220 |
| <b>Espectro 118.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>195</b> ..... | 220 |
| <b>Espectro 119.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>196</b> .....     | 221 |
| <b>Espectro 120.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, I) do composto <b>196</b> .....                | 221 |
| <b>Espectro 121.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>197</b> .....     | 222 |
| <b>Espectro 122.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>197</b> ..... | 222 |

|                      |                                                                                  |     |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Espectro 123.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>66</b> .....      | 228 |
| <b>Espectro 124.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>66</b> .....  | 228 |
| <b>Espectro 125.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>67</b> .....      | 229 |
| <b>Espectro 126.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>67</b> .....  | 229 |
| <b>Espectro 127.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>198</b> .....     | 230 |
| <b>Espectro 128.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>198</b> ..... | 230 |
| <b>Espectro 129.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>199</b> .....     | 231 |
| <b>Espectro 130.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>199</b> ..... | 231 |
| <b>Espectro 131.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>200</b> .....     | 232 |
| <b>Espectro 132.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>200</b> ..... | 232 |
| <b>Espectro 133.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>201</b> .....     | 233 |
| <b>Espectro 134.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>201</b> ..... | 233 |
| <b>Espectro 135.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>202</b> .....     | 234 |
| <b>Espectro 136.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>202</b> ..... | 234 |
| <b>Espectro 137.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>203</b> .....     | 235 |
| <b>Espectro 138.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>203</b> ..... | 235 |
| <b>Espectro 139.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>204</b> .....     | 236 |
| <b>Espectro 140.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>204</b> ..... | 236 |
| <b>Espectro 141.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>272</b> .....     | 261 |
| <b>Espectro 142.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>272</b> ..... | 261 |
| <b>Espectro 143.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>275</b> .....     | 263 |
| <b>Espectro 144.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>275</b> ..... | 263 |
| <b>Espectro 145.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>212</b> .....     | 265 |
| <b>Espectro 146.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>212</b> ..... | 265 |
| <b>Espectro 147.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>277</b> .....     | 267 |
| <b>Espectro 148.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>277</b> ..... | 267 |
| <b>Espectro 149.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>282</b> .....     | 269 |
| <b>Espectro 150.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>282</b> ..... | 269 |
| <b>Espectro 151.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>283</b> .....     | 271 |
| <b>Espectro 152.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>283</b> ..... | 271 |
| <b>Espectro 153.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>210</b> .....     | 275 |

|                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Espectro 154.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>210</b> .....                                | 275 |
| <b>Espectro 155.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>216</b> .....                                    | 276 |
| <b>Espectro 156.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>216</b> .....                                | 276 |
| <b>Espectro 157.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>279</b> .....                                    | 277 |
| <b>Espectro 158.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>279</b> .....                                | 277 |
| <b>Espectro 159.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>284</b> .....                                    | 278 |
| <b>Espectro 160.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>284</b> .....                                | 278 |
| <b>Espectro 161.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>285</b> .....                                    | 279 |
| <b>Espectro 162.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>285</b> .....                                | 279 |
| <b>Espectro 163.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, acetona- $\text{d}_6$ + $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>286</b> .....     | 282 |
| <b>Espectro 164.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, acetona- $\text{d}_6$ + $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>286</b> ..... | 282 |
| <b>Espectro 165.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>287</b> .....                                    | 283 |
| <b>Espectro 166.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>287</b> .....                                | 283 |
| <b>Espectro 167.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>276</b> .....                                    | 285 |
| <b>Espectro 168.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>276</b> .....                                | 285 |
| <b>Espectro 169.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>291</b> .....                                    | 294 |
| <b>Espectro 170.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>291</b> .....                                | 294 |
| <b>Espectro 171.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>292</b> .....                                    | 295 |
| <b>Espectro 172.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>292</b> .....                                | 295 |
| <b>Espectro 173.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>294</b> .....                                    | 296 |
| <b>Espectro 174.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>294</b> .....                                | 296 |
| <b>Espectro 175.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>295</b> .....                                    | 297 |
| <b>Espectro 176.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>295</b> .....                                | 297 |
| <b>Espectro 177.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>296</b> .....                                    | 298 |
| <b>Espectro 178.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>296</b> .....                                | 298 |
| <b>Espectro 179.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>297</b> .....                                    | 299 |
| <b>Espectro 180.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>297</b> .....                                | 299 |
| <b>Espectro 181.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>305</b> .....                                    | 300 |
| <b>Espectro 182.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>305</b> .....                                | 300 |
| <b>Espectro 183.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>306</b> .....                                    | 301 |

|                      |                                                                                        |     |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Espectro 184.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>306</b> .....       | 301 |
| <b>Espectro 185.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>307</b> .....           | 302 |
| <b>Espectro 186.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>307</b> .....       | 302 |
| <b>Espectro 187.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>308</b> .....           | 303 |
| <b>Espectro 188.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>308</b> .....       | 303 |
| <b>Espectro 189.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>309</b> .....           | 304 |
| <b>Espectro 190.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>309</b> .....       | 304 |
| <b>Espectro 191.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>310</b> .....           | 305 |
| <b>Espectro 192.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>310</b> .....       | 305 |
| <b>Espectro 193.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>311</b> .....           | 306 |
| <b>Espectro 194.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>311</b> .....       | 306 |
| <b>Espectro 195.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>312</b> .....           | 307 |
| <b>Espectro 196.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>312</b> .....       | 307 |
| <b>Espectro 197.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>313</b> .....           | 308 |
| <b>Espectro 198.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>313</b> .....       | 308 |
| <b>Espectro 199.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>314</b> .....           | 309 |
| <b>Espectro 200.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>314</b> .....       | 309 |
| <b>Espectro 201.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>298</b> .....           | 311 |
| <b>Espectro 202.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>298</b> .....       | 311 |
| <b>Espectro 203.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>269</b> .....           | 316 |
| <b>Espectro 204.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>269</b> .....       | 316 |
| <b>Espectro 205.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>293</b> .....           | 317 |
| <b>Espectro 206.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>293</b> .....       | 317 |
| <b>Espectro 207.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>299</b> .....           | 318 |
| <b>Espectro 208.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>299</b> .....       | 318 |
| <b>Espectro 209.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>300</b> .....           | 319 |
| <b>Espectro 210.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>300</b> .....       | 319 |
| <b>Espectro 211.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>301</b> .....           | 320 |
| <b>Espectro 212.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>301</b> .....       | 320 |
| <b>Espectro 213.</b> | RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ) do composto <b>302</b> .....     | 323 |
| <b>Espectro 214.</b> | RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ) do composto <b>302</b> ..... | 323 |



|                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Espectro 215.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ) do composto <b>303</b> .....    | 324 |
| <b>Espectro 216.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, acetona $\text{d}_6$ ) do composto <b>303</b> ..... | 324 |
| <b>Espectro 217.</b> RMN de $^1\text{H}$ (250 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>304</b> .....          | 325 |
| <b>Espectro 218.</b> RMN de $^{13}\text{C}$ (62,5 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>304</b> .....      | 325 |

# ***Introdução Geral***

---



Câncer é o termo utilizado para discriminar um conjunto de doenças caracterizadas pela divisão e pelo crescimento desordenado de células. Estas são capazes de invadir outros tecidos e órgãos, espalhando-se para as diversas partes do corpo através de vasos sanguíneos e linfáticos. São conhecidos mais de 100 tipos diferentes de tumores malignos, existindo um vasto consenso segundo o qual o câncer é uma doença cuja origem e evolução decorrem do acúmulo de alterações genéticas.<sup>1</sup>

Os erros naturais que ocorrem durante a divisão e a proliferação celular favorecem o surgimento do câncer, assim como a hereditariedade, o ambiente físico e o estilo de vida. A grande maioria dos tumores malignos é causada por agentes externos ao corpo, sendo que dentre os fatores ambientais encontram-se o tabagismo, os hábitos alimentares, o alcoolismo, os hábitos sexuais e a exposição prolongada ao sol. Além disso, a incidência de neoplasias malignas tem relação direta com o aumento da expectativa de vida.<sup>1</sup>

O surgimento de um câncer geralmente leva décadas, sendo um processo complexo no qual as células normais progressivamente adquirem um fenótipo neoplásico através do acúmulo de mutações. As características adquiridas pelas células neoplásicas incipientes favorecem o desenvolvimento tumoral e assim a malignidade. Sozinhas, as células tumorais não desenvolvem a doença. Porém, elas recrutam e corrompem as células normais de seu microambiente a contribuir no processo.<sup>2,3</sup>

A célula cancerígena caracteriza-se pela perda de função em consequência da ausência de diferenciação, proliferação incontrolada, invasividade dos tecidos adjacentes e metástase, decorrente de alterações genéticas. Estas podem ser produzidas por diversos mecanismos, tais como a inativação de genes

---

<sup>1</sup> a) Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI-EUA). <http://www.cancer.gov> (acessado em 10/03/2013). b) Instituto Nacional do Câncer (INCA). <http://www.inca.gov.br> (acessado em 10/03/2013). c) World Health Organization (WHO). <http://www.who.int/en/> (acessado em 10/03/2013).

<sup>2</sup> a) Vendramini-Costa, D. B.; Carvalho, J. E. *Curr. Pharm. Des.* **2012**, *18*, 3831. b) Weinberg, R. A. *A biologia do câncer*. Porto Alegre: Artmed, **2008**.

<sup>3</sup> a) Hanahan, D.; Coussens, L. M. *Cancer Cell* **2012**, *21*, 309. b) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. *Cell* **2011**, *144*, 646.

supressores de tumor, ativação de oncogenes, inativação de genes responsáveis pela apoptose e mutações produzidas por agentes químicos, físicos e biológicos.<sup>4</sup>

O câncer representa a segunda causa de morte da população na maioria dos países desenvolvidos, superado somente pelas doenças do sistema cardiovascular. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) surgem a cada ano mais de 9 milhões de novos casos e mais de 7 milhões de pessoas vão a óbito em decorrência de tumores malignos, o que corresponde a 13% de todas as mortes. Projeta-se para 2030 que o número de mortes por câncer em todo o mundo continue a subir para mais de 13 milhões de óbitos.<sup>1c</sup>

No Brasil, estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2013 apontam para 518.510 novos casos, incluindo os casos de câncer de pele não melanoma, o que reforça a magnitude do problema no país. Sem os casos de câncer da pele não melanoma estima-se um total de 385 mil casos novos. Os tipos mais incidentes serão os tumores de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o sexo masculino, além dos carcinomas de pele não melanoma, mama, colo do útero, cólon e reto e glândula tireoide para o sexo feminino.<sup>1b</sup>

A mortalidade por câncer pode ser reduzida através da prevenção, da detecção precoce e do tratamento da doença, o qual inclui várias estratégias, tais como a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. Esta última desempenha um papel fundamental tanto na cura do câncer quanto prolongando e melhorando consideravelmente a qualidade de vida do paciente. No entanto, a resistência das células tumorais malignas a vários fármacos bem como a toxicidade dos quimioterápicos são as principais limitações para o sucesso da quimioterapia.<sup>1</sup>

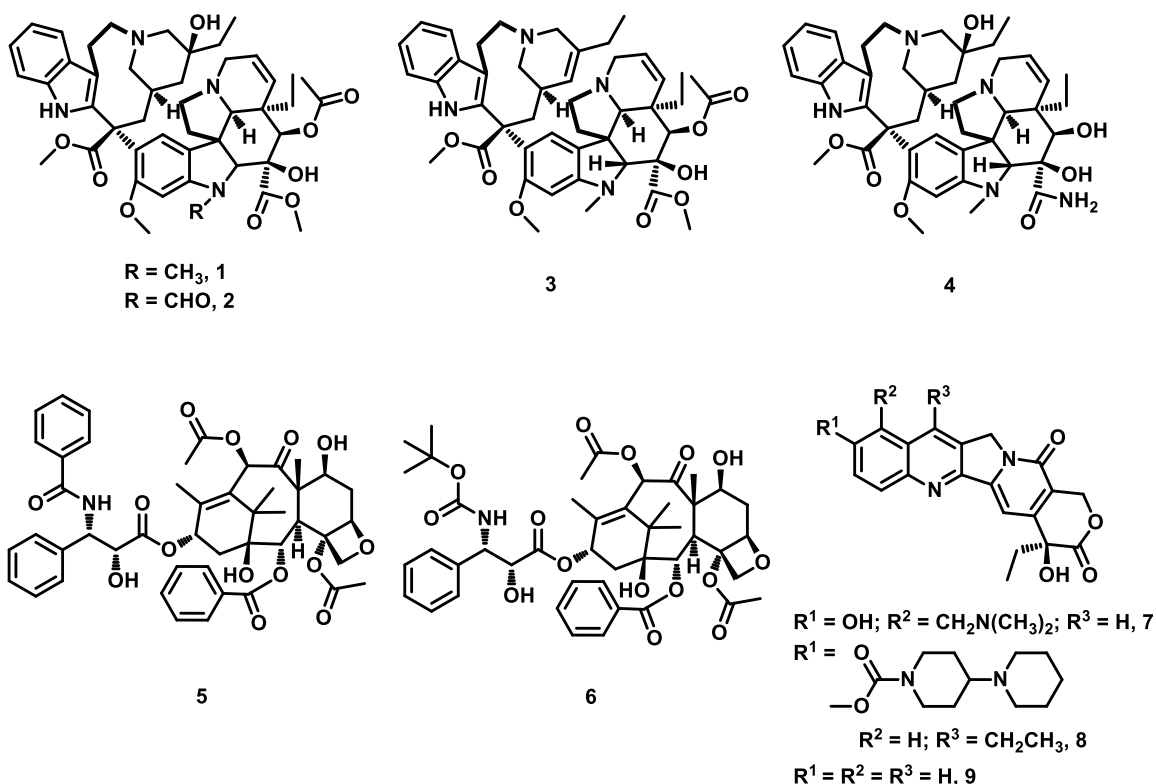
Neste contexto, os produtos naturais representam uma fonte privilegiada para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento do câncer. Esse interesse deriva das necessidades terapêuticas e da grande

---

<sup>4</sup> a) Neckers, L. J. *Biosci.* **2007**, 32, 517. b) Brentani, R. R.; Chammas, R.; Coelho, F. R. G.; *Mecanismos de invasão e metástases*. In: Brentani, M. N.; Coelho, F. R. G.; Iyeyasu, H.; Kowalski, L. P.; Ed. Bases da Oncologia. 1ª ed., São Paulo, Livraria e Editora Marina, p. 91-98, **1998**. c) Simpson, A. J. G.; Caballero, O. L.; Dani, S. U.; *Oncogenes e genes supressores*. In: Brentani, M. N.; Coelho, F. R. G.; Iyeyasu, H.; Kowalski, L. P., Ed. Bases da Oncologia. 1ª Ed., São Paulo, Livraria e Editora Marina, p. 53-70, **1998**.

diversidade dos compostos de origem natural, tanto em suas estruturas químicas quanto em suas atividades biológicas. Por sua vez, a química orgânica sintética complementa a natureza possibilitando que os compostos naturais sejam sintetizados em larga escala ou sirvam como protótipos para a síntese total ou semissíntese de novos e eficientes medicamentos.<sup>5</sup>

As estruturas químicas de alguns agentes antineoplásicos derivados de produtos naturais atualmente em uso clínico são mostradas na **Figura 1**.



**Figura 1.** Estruturas químicas de compostos naturais ou derivados **1-9** utilizados para o tratamento do câncer.

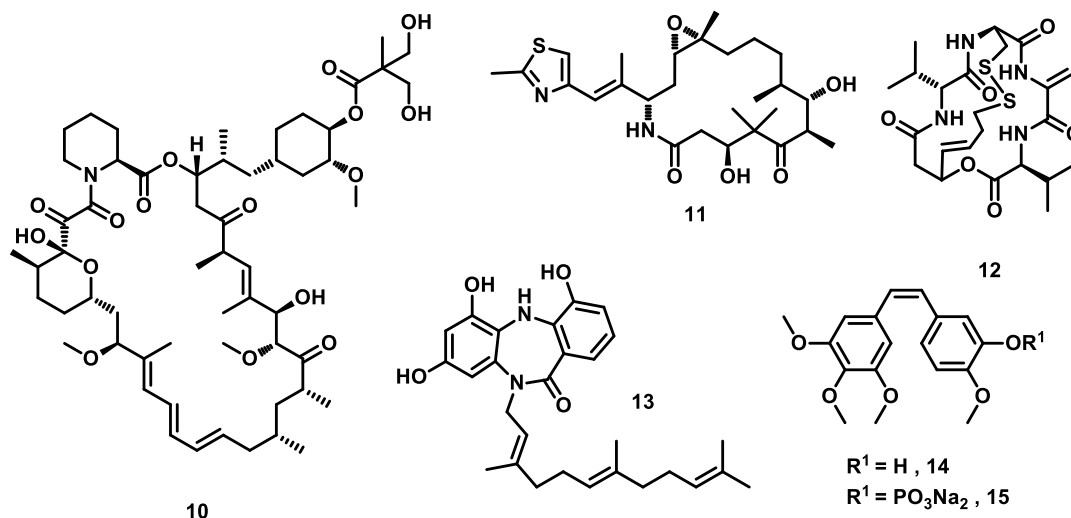
Os compostos vinblastina (**1**) e vincristina (**2**) foram isolados de *Catharanthus roseus* G. Don., sendo recentemente relatados os análogos

<sup>5</sup> a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 311. b) Harvey, A. L. *Drug Discov. Today* **2008**, 13, 894. c) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 461. d) Gordaliza, M. *Clin. Transl. Oncol.* **2007**, 9, 767. e) Balunas, M. J.; Jones, W. P.; Chin, Y.; Mi, Q.; Farnsworth, N. R.; Soejarto, D. D.; Cordell, G. A.; Swanson, S. M.; Pezzuto, J. M.; Chai, H.; Kinghorn, A. D. *Chem. Biodivers.* **2006**, 3, 897. f) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, 100, 72. g) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Ann. Appl. Biol.* **2003**, 143, 127.

semissintéticos vinorelbina (**3**) e vindesina (**4**). Essas substâncias são usadas em combinação com outros quimioterápicos para o tratamento de leucemias, de linfomas, de câncer de testículo avançado, de mama, de pulmão e de sarcoma de Kaposi.<sup>6</sup>

O paclitaxel (**5**), inicialmente isolado das cascas de *Taxus brevifolia*, é usado no tratamento do câncer de mama, de ovário, de pulmão e de sarcoma de Kaposi, enquanto o seu análogo semissintético docetaxel (**6**) é empregado no tratamento de câncer de mama e de pulmão. O topotecano (**7**) e o irinotecano (**8**) são derivados semissintéticos da camptotecina (**9**), isolada da árvore ornamental chinesa *Camptotheca acuminata* Decne. Esses compostos são mais efetivos que o seu precursor (**9**), sendo que **7** é usado para o tratamento de câncer de ovário e de mama, enquanto **8** é empregado para tratar o câncer colorretal.<sup>6</sup>

Em 2007, foram aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para a terapia do câncer o temsirolimus (**10**) e a ixabepilona (**11**), isolada do fungo *Sorangium cellulosum* (**Figura 2**).<sup>6</sup>



**Figura 2.** Estruturas químicas dos produtos naturais **10** e **11** recentemente aprovados pelo FDA para o tratamento do câncer e dos compostos **12-15** em fase clínica.

<sup>6</sup> a) Yue, Q.; Liu, X.; Guo, D. *Planta Med.* **2010**, 76, 1037. b) Nobili, S.; Lippi, D.; Witort, E.; Donnini, M.; Bausi, L.; Mini, E.; Capaccioli, S. *Pharmacol. Res.* **2009**, 59, 365. c) Cragg, G. M.; Newman, D. J. *Phytochem. Rev.* **2009**, 8, 313. d) Srivastava, V.; Negi, A. S.; Kumar, J. K.; Gupta, M. M.; Khanuja, S. P. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5892.

Além disso, mais de 30 compostos de origem natural encontram-se em estudos clínicos para o tratamento de diferentes tipos de tumores malignos, tais como a romidepsina (**12**), isolada de *Cromobacterium violaceum* e o dibenzodiazepínico ECO-4601 (**13**), obtido a partir da bactéria *Micromonospora* sp. (**Figura 2**).<sup>5d</sup> Por sua vez, as combretastatinas foram isoladas das cascas da árvore *Combretum caffrum*. A combretastatina A<sub>4</sub> (**14**) foi potente contra uma ampla variedade de linhagens de células de câncer humano, inclusive multirresistentes, ao passo que o seu análogo **15** mostrou-se promissor contra câncer de tireoide em ensaios clínicos (**Figura 2**).<sup>6</sup>





**Capítulo 1**  
***Síntese e avaliação da atividade  
antiproliferativa de análogos da  
goniotalamina e da aza-goniotalamina***

---

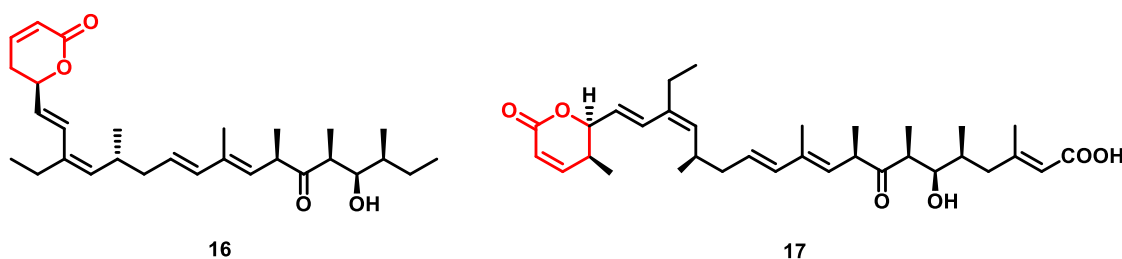
---



## 1. Introdução

As 5,6-di-hidropiran-2-onas, que são lactonas de seis membros  $\alpha,\beta$ -insaturadas, correspondem a uma classe de produtos naturais bioativos e importantes do ponto de vista farmacológico. O anel  $\delta$ -lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado é uma característica estrutural de potenciais agentes antibióticos, antifúngicos, anti-HIV, citotóxicos, antiproliferativos, imunossupressores e inibidores para diferentes enzimas, em especial proteínas fosfatases.<sup>7</sup>

As lactonas naturais calistatina A (**16**) e leptomicina B (**17**) foram clinicamente avaliadas como potentes compostos anticâncer (**Figura 3**).<sup>8</sup> A calistatina A (**16**) foi isolada da esponja marinha *Callyspongia truncata* por Kobayashi e colaboradores. Essa di-hidropiranona mostrou-se eficaz em teste de citotoxicidade contra células KB ( $IC_{50} = 0,01$  ng/mL).<sup>9</sup>



**Figura 3.** Estruturas químicas da calistatina A (**16**) e da leptomicina B (**17**).

<sup>7</sup> a) Ravichandran, V.; Mourya, V. K.; Agrawal, R. K. J. *Enzym. Inhib. Med. Ch.* **2011**, 26, 288. b) Sabitha, G.; Vangala, B.; Reddy, S. S. S.; Yadav, J. S. *Helv. Chim. Acta* **2010**, 93, 329. c) Marco, J. A.; Carda, M.; Murgab, J.; Falomir, E. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2929. d) Leßmann, T.; Leuenberger, M. G.; Menninger, S.; Lopez-Canet, M.; Müller, O.; Hümmel, S.; Bormann, J.; Korn, K.; Fava, E.; Zerial, M.; Mayer, T. U.; Waldmann, H. *Chem. Biol.* **2007**, 14, 443. e) Tian, Z.; Chen, S.; Zhang, Y.; Huang, M.; Shi, L.; Huang, F.; Fong, C.; Yang, M.; Xiao, P. *Phytomedicine* **2006**, 13, 181. f) Hamilton, H. W.; Tait, B. D.; Gajda, C.; Hagen, S. E.; Ferguson, D.; Lunney, E. A.; Pavlovsky, A.; Tummino, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 719. g) Dickinson, J. M. *Nat. Prod. Rep.* **1993**, 10, 71.

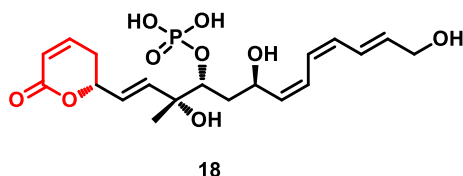
<sup>8</sup> Bonazzi, S.; Eidam, O.; Güttinger, S.; Wach, J.; Zemp, I.; Kutay, U.; Gademann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1432.

<sup>9</sup> a) Kobayashi, M.; Higuchi, K.; Murakami, N.; Tajima, H.; Aoki, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2859. b) Murakami, N.; Wang, W.; Aoki, S.; Kobayashi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5533.

Durante uma busca por novos antibióticos na década de 80, a leptomicina B (**17**) foi identificada por Hamamoto e colaboradores em cepas de *Streptomyces*. Essa di-hidropiranona apresentou forte atividade inibitória contra *Schizosaccharomyces* e *Mucor*,<sup>10</sup> bem como foi altamente citotóxica contra leucemia L1210 ( $IC_{50} = 0,3 \text{ nM}$ ) e exibiu atividade antitumoral em camundongos.<sup>11</sup>

O modo de ação da leptomicina B (**17**) envolve uma adição de Michael entre a cisteína 528 da CRM1 (*chromosome maintenance region 1*) e a porção lactônica  $\alpha,\beta$ -insaturada. A ligação covalente impede a formação do complexo proteína-proteína, essencial para o ciclo do transporte nucleocitoplasmático. A leptomicina B (**17**) e outros membros dessa família se tornaram alvo de inúmeras pesquisas. Embora os estudos desse composto tenham sido abandonados devido a sua toxicidade, o interesse clínico focou-se na geração de análogos menos tóxicos.<sup>8</sup>

Em 1983, pesquisadores de uma empresa farmacêutica americana isolaram a fostriecina (**18**) a partir de uma subespécie de *S. pulveraceus* (**Figura 4**). Essa di-hidropiranona também apresenta potencial antitumoral.<sup>12</sup>



**Figura 4.** Estrutura química da fostriecina (**18**).

A fostriecina (**18**) demonstrou atividade *in vitro* contra as linhagens de câncer de pulmão, de mama, de ovário e de leucemia L1210 ( $IC_{50} = 0,46 \text{ }\mu\text{M}$ ), assim como exibiu atividade antitumoral eficaz *in vivo* contra leucemia L1210 e P388. Estas atividades *in vitro* e *in vivo* da fostriecina (**18**) estão diretamente

<sup>10</sup> Hamamoto, T.; Gunji, S.; Tsuji, H.; Beppu, T. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 639.

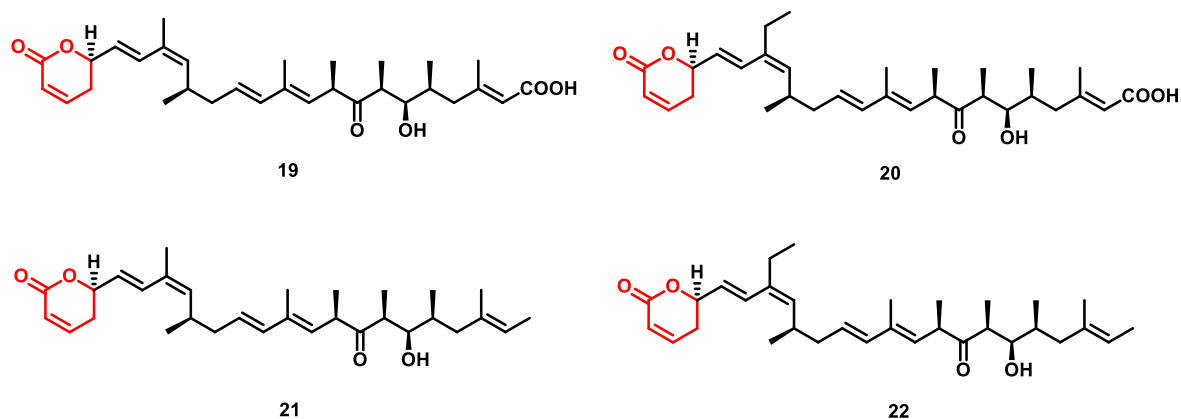
<sup>11</sup> Schaumberg, J. P.; Hokanson, G. C.; French, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1450.

<sup>12</sup> a) Tunac, J. B.; Graham, B. D.; Dobson, W. E. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1595. b) Stampwala, S. S.; Bunge, R. H.; Hurley, T. R.; Willmer, N. E.; Brankiewicz, A. J.; Steinman, C. E.; Smitka, T. A.; French, J. C. *J. Antibiot.* **1983**, *36*, 1601.

relacionadas à sua capacidade de inibir seletivamente a proteína serina/treonina fosfatase 2A (PP2A,  $IC_{50} = 1,5 \text{ nM}$ ) em relação à serina/treonina fosfatase 1 (PP1,  $IC_{50} = 45 \text{ } \mu\text{M}$ ).<sup>13</sup>

Estudos de relação estrutura-atividade da fostriecina (**18**) e análogos sugeriram que a adição do resíduo de Cys-269 do sítio ativo da PP2A ao núcleo lactônico  $\alpha,\beta$ -insaturado contribui fortemente para a inibição da PP2A, assim como as interações de natureza hidrofóbica realizadas pelo sistema triênico conjugado. A fostriecina (**18**) se encontrava em estudos clínicos no Instituto Nacional do Câncer dos EUA, mas estes foram suspensos devido a incertezas relacionadas à pureza e à estabilidade química desse produto natural.<sup>14</sup>

As anguinomicinas A (**19**) e B (**20**) também foram isoladas de cepas de *Streptomyces* durante um *screening* por novos antibióticos nos anos 80 (**Figura 5**). Esses compostos foram altamente citotóxicos contra a linhagem de leucemia P388 ( $IC_{50} = 0,1\sim 0,2 \text{ nM}$ ) e exibiram potente atividade antitumoral em camundongos.<sup>15</sup>



**Figura 5.** Estruturas químicas das anguinomicinas A-D (**19-22**).

<sup>13</sup> a) Lewy, D. S.; Gauss, C.; Soenen, D. R.; Boger, D. L. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 2005. b) Walsh, A. H.; Cheng, A.; Honkanen, R. E. *FEBS Letters* **1997**, 416, 230. c) Cheng, A.; Balczon, R.; Zuo, Z.; Koons, J. S.; Walsh, A. H.; Honkanen, R. E. *Cancer Res.* **1998**, 58, 3611.

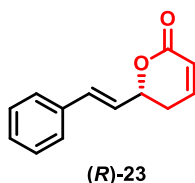
<sup>14</sup> a) Takeuchi, T.; Takahashi, N.; Ishi, K.; Kusayanagi, T.; Kuramochi, K.; Sugawara, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 8113. b) Swingle, M. R.; Amable, L.; Lawhorn, B. G.; Buck, S. B.; Burke, C. P.; Ratti, P.; Fischer, K. L.; Boger, D. L.; Honkanen, R. E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, 331, 45. c) Lê, L. H.; Erlichman, C.; Pillon, L.; Thiessen, J. J.; Day, A.; Wainman, N.; Eisenhauer, E. A.; Moore, M. J. *Invest. New Drugs* **2004**, 22, 159.

<sup>15</sup> Hayakawa, Y.; Adachi, K.; Komeshima, N. *J. Antibiot.* **1987**, 40, 1349.

Na década seguinte, as anguinomicinas C (**21**) e D (**22**) foram identificadas a partir das mesmas cepas (**Figura 5**). Observou-se que essas di-hidropiranonas induziram a morte celular de células pRB-inativadas e a interrupção do ciclo celular na fase G1 de células normais. A pRB (*retinoblastoma tumor supressor protein*) tem um papel fundamental no controle do ciclo celular, sendo inativada durante o desenvolvimento de uma ampla variedade de tumores humanos malignos.<sup>16</sup>

Diante da seletividade das anguinomicinas e da pequena variação estrutural em comparação com a calistatina A (**16**) e a leptomicina B (**17**), Gademann e colaboradores realizaram estudos de inibição do transporte nucleocitoplasmático. Foi observado que as anguinomicinas C (**21**) e D (**22**) inibiram o transporte entre o núcleo e o citoplasma em concentrações bem próximas às da leptomicina B (**17**).<sup>8</sup>

Há alguns anos, o laboratório do prof. Pilli vem colaborando com outros grupos de pesquisa na procura de novos compostos biologicamente ativos, sendo realizados ensaios de citotoxicidade, de atividade tripanocida e de inibição de fosfatases. O exemplo mais representativo desses esforços engloba os estudos sobre a (*R*)-goniotalamina (**23**) (**Figura 6**).



**Figura 6.** Estrutura química da (*R*)-goniotalamina (**23**).

Essa 5,6-di-hidropiran-2-ona foi isolada primeiramente da *Cryptocarya caloneura*, sendo encontrada também em plantas do gênero *Goniothalamus*, na *C. moschata* e na *Bryonopsis laciniosa*.<sup>17</sup> A goniotalamina (**23**) apresenta

<sup>16</sup> Hayakawa, Y.; Sohda, K.; Shin-Ya, K.; Hidaka, T.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 954.

<sup>17</sup> a) Kabir, K. E.; Khan, A. R.; Mosaddik, M. A. *J. Appl. Ent.* **2003**, *127*, 112. b) Lan, Y.; Chang, F.; Yu, J.; Yang, Y.; Chang, Y.; Lee, S.; Wu, Y. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 487. c) Cavalheiro, A. J.; Yoshida, M. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 811. d) Blázquez, M. A.; Bermejo, A.; Zafra-Polo, M. C.; Cortes, D. *Phytochem. Anal.* **1999**, *10*, 161. e) Ahmad, F. B.; Tukul, W. A.; Omar, S.; Sharif, A. M.

propriedades biológicas importantes, incluindo atividade antimicrobiana,<sup>18</sup> tripanocida,<sup>19</sup> larvicida<sup>17</sup> e inseticida.<sup>20</sup> Além disso, o grande interesse despertado por essa estirilactona decorre de sua simplicidade estrutural e de seu potencial anticâncer contra uma variedade de linhagens tumorais humanas, incluindo rim, próstata, mama, leucemia, pulmão e fígado.<sup>21</sup>

Muitos esforços têm sido feitos para elucidar o mecanismo de ação responsável pela citotoxicidade da goniotalamina (**23**). Estudos apontam que **23** pode atuar na atividade apoptótica de células tumorais por diversos mecanismos, dentre os quais o aumento da expressão das caspases -3, -7 e -9,<sup>22</sup> o aumento da expressão da proteína pró-apoptótica Bax,<sup>23</sup> a inibição da expressão e da atividade da NO sintase (NOS),<sup>24</sup> além da inibição do transporte núcleo-citoplasma mediado pelo CRM-1.<sup>25</sup> Recentemente, estudos *in vivo* realizados em camundongos no modelo de tumor de Ehrlich confirmaram a baixa toxicidade

---

*Phytochemistry* **1991**, 30, 2430. f) El-Zayat, A. E.; Ferrigni, N. R.; McCloud, T. G.; McKenzie, A. T.; Byrn, S. R.; Cassady, J. M.; Chang, C.; McLaughlin, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 955. g) Jewers, K.; Davis, J. B.; Dougan, J.; Manchada, A. H.; Blunden, G.; Kyi, A.; Wetchapinan, S. *Phytochemistry* **1972**, 11, 2025.

<sup>18</sup> a) Martins, C. V. B.; de Resende, M. A.; da Silva, D. L.; Magalhães, T. F. F.; Modolo, L. V.; Pilli, R. A.; de Fátima, Â. *J. Appl. Microb.* **2009**, 107, 1279. b) Martins, C. V. B.; de Resende, M. A.; Magalhães, T. F. F.; Lima, B. H. S.; Watanabe, G. A.; Ruiz, A. L. T. G.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A.; de Fátima, Â. *Lett. Drug Design Discov.* **2008**, 5, 74. c) Mosaddik, M. A.; Haque, M. E. *Phytother. Res.* **2003**, 17, 1157.

<sup>19</sup> de Fátima, Â.; Marquissolo, C.; de Albuquerque, S.; Carraro-Abrahão, A. A.; Pilli, R. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 1210.

<sup>20</sup> Senthil-Nathan, S.; Choi, M.; Paik, C.; Kalaivani, K. *Chemosphere* **2008**, 72, 1393.

<sup>21</sup> a) Chiu, C.; Liu, P.; Huang, K.; Wang, H.; Chang, K.; Chou, C.; Chang, F.; Chong, I.; Fang, K.; Chen, J.; Chang, H.; Wu, Y. *J. Agric. Food Chem.* **2011**, 59, 4288. b) Al-Qubaisi, M.; Rozita, R.; Yeap, S.; Omar, A.; Ali, A.; Alitheen, N. B. *Molecules* **2011**, 16, 2944. c) Inayat-Hussain, S.; Chan, K. M.; Rajab, N. F.; Din, L. B.; Chow, S. C.; Kizilors, A.; Farzaneh, F.; Williams, G. T. *Toxicol. Lett.* **2010**, 193, 108. d) de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 622. e) de Fátima, Â.; Kohn, L. K.; Antonio, M. A.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 2927. f) Rajab, N. F.; Hamid, Z. A.; Hassan, H.; Ali, A. M.; Din, L. B.; Inayat-Hussain, S. H. *Environ. Mutagen Res.* **2005**, 27, 161.

<sup>22</sup> a) Inayat-Hussain, S. H.; Annuar, B. O.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Ross, D. *Toxicol. In Vitro* **2003**, 17, 433. b) Inayat-Hussain, S. H.; Osman, A. B.; Din, L. B.; Ali, A. M.; Snowden, R. T.; MacFarlane, M.; Cain, K. *FEBS Lett.* **1999**, 456, 379.

<sup>23</sup> Pihie, A. H. L.; Stanlsas, J.; Bin Din, L. *Anticancer Res.* **1998**, 18, 1739.

<sup>24</sup> de Fátima, Â.; Zambuzzi, W. F.; Modolo, L. V.; Tarsitano, C. A. B.; Gadelha, F. R.; Hyslop, S.; de Carvalho, J. E.; Salgado, I.; Ferreira, C. V.; Pilli, R. A. *Chem. Biol. Interact.* **2008**, 176, 143.

<sup>25</sup> Wach, J.; Güttinger, S.; Kutay, U.; Gademann, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 2843.



aguda da goniotalamina (**23**) e sugeriram uma relação entre as suas atividades antitumoral e anti-inflamatória.<sup>26</sup>

Muitas abordagens de síntese total da (*R*)- e (*S*)-goniotalamina (**23**) e do racemato<sup>27</sup> estão descritas na literatura. De uma maneira geral, a configuração absoluta da di-hidropiranona é estabelecida empregando-se material de partida quiral,<sup>28</sup> boranas quirais,<sup>29</sup> reduções assimétricas de compostos carbonílicos promovida por microorganismos ou enzimas<sup>30</sup> e resolução química ou enzimática de álcoois,<sup>31</sup> sendo poucos os métodos catalíticos e assimétricos.<sup>32</sup>

Durante o seu doutoramento no laboratório do prof. Pilli, Ângelo de Fátima desenvolveu um método de síntese catalítica e assimétrica para a goniotalamina (**23**)<sup>33</sup> empregando como etapas-chave a alilação assimétrica catalítica desenvolvida por Maruoka e colaboradores<sup>34</sup> e a reação de metátese de olefinas para fechamento de anel<sup>35</sup> (**Esquema 1**).

<sup>26</sup> Vendramini-Costa, D.; de Castro, I. D. B.; Ruiz, A. L. T.; Marquissolo, C.; Pilli, R. A.; de Carvalho, J. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6742.

<sup>27</sup> Para as sínteses da forma racêmica da goniotalamina (**23**) ver: a) Chidambaram, N.; Satyanarayana, K.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2429. b) Fournier, L.; Kociński, P.; Pons, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1659. c) Fuganti, C.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Sarra, A.; Servi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1135.

<sup>28</sup> a) O'Connor, B.; Just, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5201. b) Rahman, S. S.; Wakefield, B. J.; Roberts, S. M.; Dowle, M. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 303. c) Tsubuki, M.; Kanai, K.; Honda, T. *Heterocycles* **1993**, *35*, 281.

<sup>29</sup> a) Reddy, M. V. R.; Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *624*, 239. b) Sato, M.; Sunami, S.; Sugita, Y.; Kaneko, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, *42*, 839. c) Ramachandran, P. V.; Reddy, M. V. R.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 583.

<sup>30</sup> a) Bennett, F.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4625. b) Bennett, F.; Knight, D. W.; Fenton, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 519. c) Job, A.; Wolberg, M.; Müller, M.; Enders, D. *Synlett* **2001**, 1796. d) Henkel, B.; Kunath, A.; Schick, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1992**, 809.

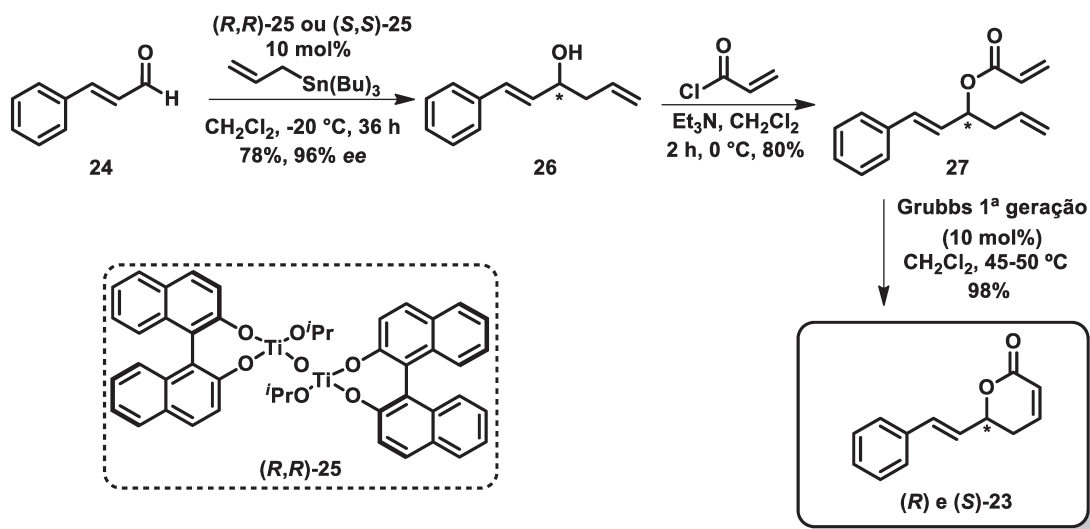
<sup>31</sup> a) Liu, Z. Y.; Ji, J. X.; Li, B. G. *J. Chem. Res. (S)* **2004**, *1*, 61. b) Honda, T.; Kametani, T.; Kanai, K.; Tatsuzaki, Y.; Tsubuki, M. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1990**, 1733. c) Sundby, E.; Perk, L.; Anthonsen, T.; Aasen, A. J.; Hansen, T. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 521. d) Fuganti, C.; Pedrocchi-Fantoni, G.; Sarra, A.; Servi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1135. e) Gruttadauria, M.; Meo, P. L.; Noto, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 83.

<sup>32</sup> a) Harsh, P.; O'Doherty, G. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5051. b) Quitschalle, M.; Christmann, M.; Bhatt, U.; Kalesse, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1263.

<sup>33</sup> de Fátima, Â.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8721.

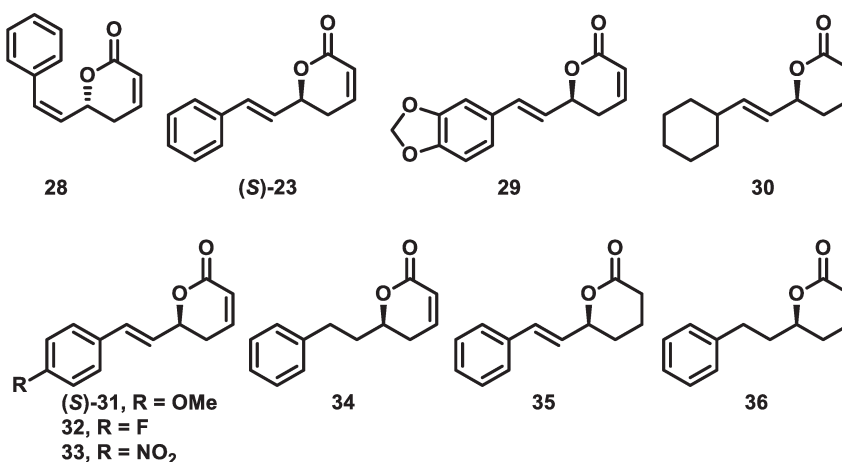
<sup>34</sup> Hanawa, H.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1708.

<sup>35</sup> Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.



**Esquema 1.** Rota de síntese para a (R) e (S)-goniotalamina (**23**).

Esta rota permitiu preparar ambas as formas enantioméricas da goniotalamina (**23**) em 3 etapas, em 61% de rendimento total e em 96% de excesso enantiomérico (ee) a partir do *trans*-cinamaldeído (**24**). Além disso, também foram sintetizados os análogos da goniotalamina mostrados na **Figura 7**.<sup>36, 21d,e</sup>



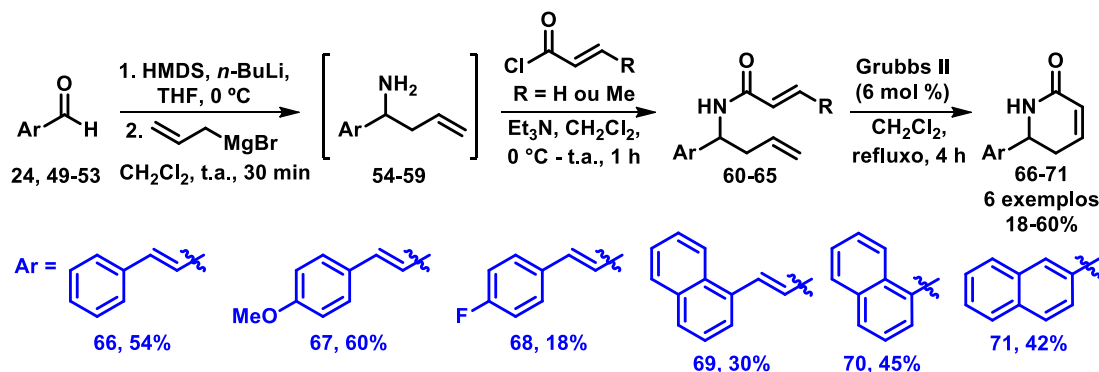
**Figura 7.** Análogos da goniotalamina **28-36** preparados no grupo do prof. Pilli.

<sup>36</sup> de Fátima, Â.; Modolo, L. V.; Conegero, L. S.; Pilli, R. A.; Ferreira, C. V.; Kohn, L. K.; de Carvalho, J. E. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3371.



observado que os compostos (*R*)- e (*S*)-**46** possuem uma citotoxicidade superior à goniotalamina (**23**) para algumas das linhagens estudadas, tais como UACC-62, 786-0 e NCI-H460.

Paralelamente a este trabalho de doutoramento, em sua pesquisa de mestrado Vanessa Caixeta preparou a aza-goniotalamina (**66**) e os 5 aza-análogos **67-71**. Os rendimentos globais variaram entre 18 e 60% (**Esquema 3**).<sup>38</sup>



**Esquema 3.** Síntese de lactamas **66-71** análogas da goniotalamina.

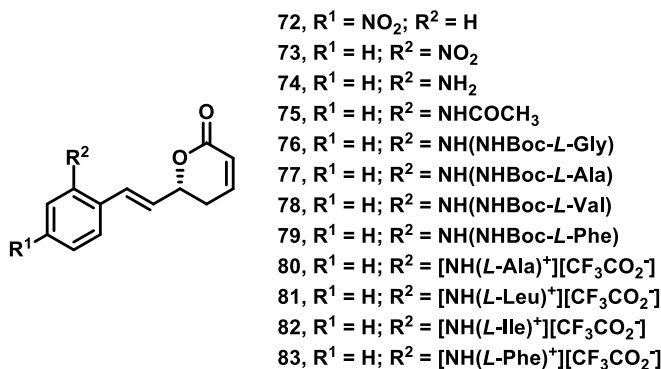
A avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* dos compostos **66-71** frente a um painel de 10 linhagens de células tumorais humanas mostrou que essas lactamas possuem uma citotoxicidade bem inferior se comparadas à goniotalamina (**23**). Na maioria dos casos, os valores de TGI obtidos para estes derivados foram superiores a maior concentração empregada nos ensaios (250 µg/mL).

Com relação às pesquisas realizadas por demais grupos, Mu e colaboradores descreveram a semissíntese de 19 derivados da (*R*)-goniotalamina (**23**).<sup>39</sup> Apenas os compostos mais ativos são apresentados na **Figura 8**, sendo os análogos 2- e 4-nitro-substituídos **72** e **73**, respectivamente, os mais promissores frente às células de leucemia promielocítica (HL-60) e de carcinoma de pulmão humano (A549). Por outro lado, a maioria dos derivados da goniotalamina **76-83**

<sup>38</sup> Caixeta, V. P. *Dissertação de Mestrado*, IQ - UNICAMP, **2011**.

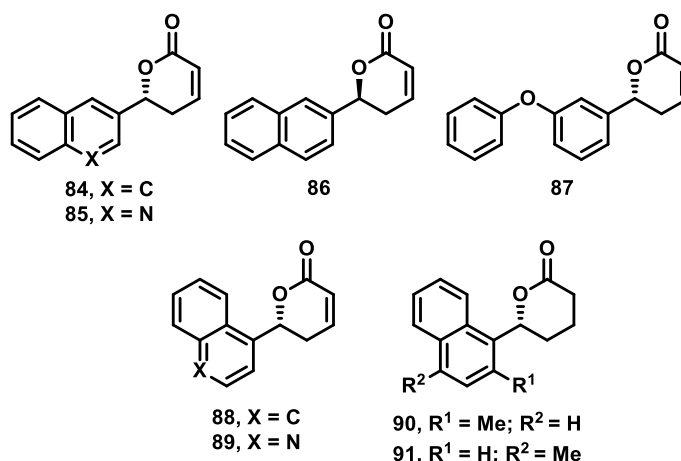
<sup>39</sup> Zhou, F. S.; Tang, W. D.; Mu, Q.; Yang, G. X.; Wang, Y.; Liang, G. L.; Lou, L. G. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *11*, 1387.

contendo resíduos de aminoácidos no anel aromático apresentaram uma baixa atividade antitumoral.<sup>39</sup>



**Figura 8.** Análogos da goniotalamina **72-83** preparados por Mu e colaboradores.

Buscando uma maior compreensão do papel da ligação dupla *exo* na atividade antiproliferativa, Çağır e colaboradores prepararam e avaliaram uma série de derivados contendo os substituintes 2-naftila e 3-quinoíla (**Figura 9**).<sup>40</sup>

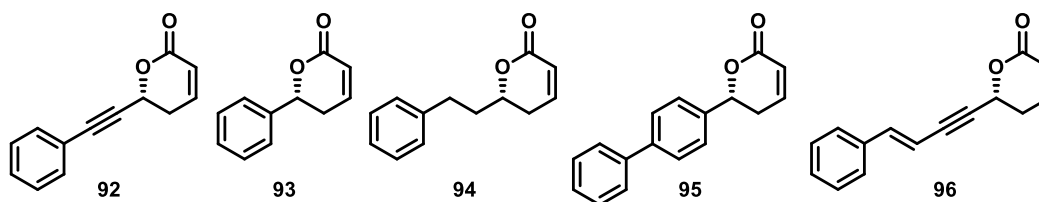


**Figura 9.** Análogos da goniotalamina **84-91** preparados por Çağır e colaboradores.

Observou-se que os análogos **90** e **91** apresentaram atividades antiproliferativas ligeiramente superiores frente às linhagens de células tumorais de próstata (PC-3) e de mama (MCF-7) em comparação com a goniotalamina (**23**).

O substituinte 1-naftila no anel da lactona melhorou significativamente a atividade citotóxica, em particular quando ele possui um grupo metila na posição 2 ou 4. Por exemplo, o análogo **91** foi cerca de 80 e 40 vezes mais potente do que a goniotalamina (**23**) frente às células de PC-3 e de MCF-7, respectivamente.<sup>40</sup>

Posteriormente, Gademann e colaboradores planejaram uma série de análogos da goniotalamina **92-96** para avaliar o impacto da distância entre o grupo fenila e a lactona na atividade biológica (**Figura 10**). Foram preparados os análogos da goniotalamina **92-94**, juntamente com os análogos **95** e **96** contendo uma fenila ou uma ligação tripla como espaçadores, respectivamente.<sup>25</sup>



**Figura 10.** Análogos da goniotalamina **92-96** preparados por Gademann e colaboradores.

Estes compostos foram avaliados na inibição do transporte nuclear dependente de CRM1 pela proteína quinase Rio2 em células HeLa, o que pode estar associado a um potente efeito antiproliferativo. De todos os análogos testados, apenas o análogo **92** apresentou atividade semelhante à goniotalamina (**23**), ao passo que os análogos **93-96** não exibiram inibição significativa do transporte nuclear.<sup>25</sup>

<sup>40</sup> Kasaplar, P.; Yilmazer, O.; Çağır, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 311.

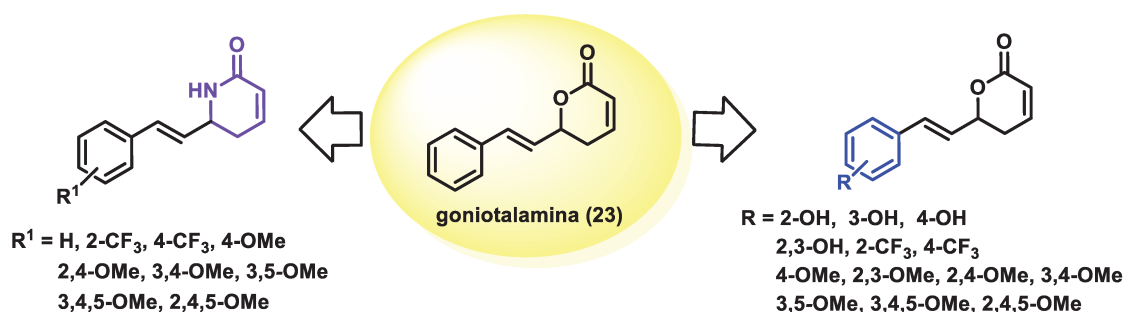


## 1.2. Objetivos

Diante da constante busca por protótipos mais ativos candidatos a futuros fármacos e tendo-se em vista as propriedades farmacológicas interessantes e promissoras já apresentadas pela di-hidropiranona natural goniotalamina (**23**), esse trabalho teve como objetivos:

- Sintetizar novos análogos racêmicos da goniotalamina com o anel aromático contendo grupos hidroxila, metoxila e trifluorometila como substituintes (**Esquema 4**).

- Preparar os derivados lactâmicos da goniotalamina, aqui denominados de aza-análogos (**Esquema 4**).



**Esquema 4.** Estruturas dos novos análogos de goniotalamina e dos aza-análogos.

- Avaliar a atividade citotóxica *in vitro* dos compostos sintetizados frente a linhagens de células de câncer, dentre elas glioma de sistema nervoso central (U251), mama (MCF-7), ovário com fenótipo de resistência multidrogas (NCI-ADR/RES), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), ovário (OVCAR-03), cólon (HT-29) e próstata (PC-3), bem como avaliar a citotoxicidade frente à linhagem não-tumoral de queratinócitos humanos (HaCat) em colaboração com o grupo da Divisão de Farmacologia e Toxicologia do Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e



Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP coordenado pelo Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho.

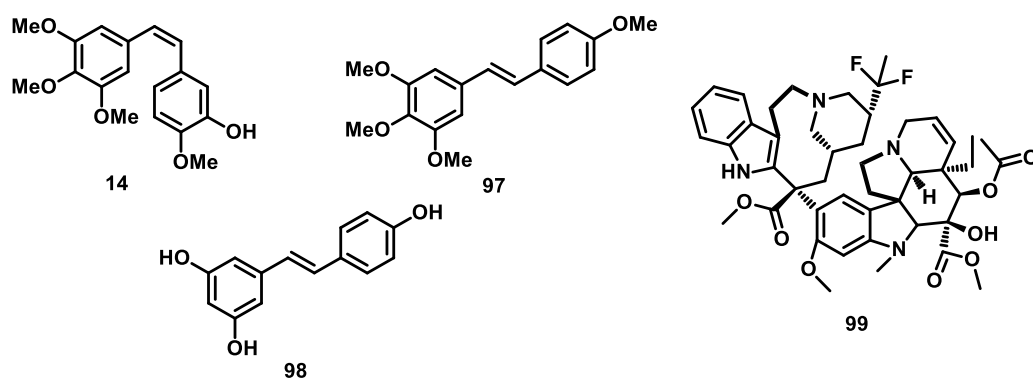
- Avaliar a atividade dos compostos sintetizados frente à viabilidade de células de câncer de pâncreas (PANC-1) em colaboração com o grupo coordenado pela Profa. Dra. Carmen Veríssima Ferreira Halder, do Instituto de Biologia da UNICAMP.

### 1.3. Resultados e Discussão

#### 1.3.1. Síntese dos novos análogos da goniotalamina

A fim de aperfeiçoar a atividade citotóxica e para melhor compreender o seu modo de ação, a síntese de novos derivados da goniotalamina (**23**) continua a atrair o interesse. Tais análogos podem ser úteis na elucidação da relação estrutura-atividade biológica, resultando no desenvolvimento de compostos mais potentes.

A literatura reporta um grande número de produtos naturais metoxilados e hidroxilados com atividades anticâncer relevantes, tais como a combretastatina A-4 (**14**), o DMU-212 (**97**) e o resveratrol (**98**) (**Figura 11**).<sup>6c,41</sup>



**Figura 11.** Estruturas químicas de compostos com potencial atividade anticâncer.

Adicionalmente, a incorporação do átomo de flúor na estrutura de compostos protótipos se tornou uma ferramenta comum em química medicinal

<sup>41</sup> a) Lee, H. S.; Ha, A. W.; Kim, W. K. *Nutr. Res. Pract.* **2012**, 6, 294. b) Fulda, S. *Anti-Cancer Agent Me* **2012**, 12, 874. c) Androutsopoulos, V. P.; Ruparelia, K. C.; Papakyriakou, A.; Filippakis, H.; Tsatsakis, A. M.; Spandidos, D. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 2586. d) Sun, B.; Hoshino, J.; Jermihov, K.; Marler, L.; Pezzuto, J. M.; Mesecar, A. D.; Cushman, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5352. e) Kingston, D. G. I. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 507. f) Ma, Z.; Molavi, O.; Haddadi, A.; Lai, R.; Gossage, R. A.; Lavasanifar, A. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2008**, 63, 27. g) Pinney, K. G.; Jelinek, C.; Edvardsen, K.; Chaplin, D. J.; Pettit, G. R. *In Anticancer Agents from Natural Products*. Cragg, G. M.; Kingston, D. G. I.; Newman, D. J. Eds. CRC Press: Boca Raton, FL, **2005**, 23. h) Sale, S.; Tunstall, R. G.; Ruparelia, K. C.; Potter, G. A.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Int. J. Cancer* **2005**, 115, 194. i) Sale, S.; Verschoyle, R. D.; Boocock, D.; Jones, D. J. L.; Wilsher, N.; Ruparelia, K. C.; Potter, G. A.; Farmer, P. B.; Steward, W. P.; Gescher, A. J. *Brit. J. Cancer* **2004**, 90, 736.

visando aperfeiçoar o perfil farmacológico de compostos bioativos. Estima-se que 30-40% dos agroquímicos e 20% dos fármacos no mercado contenham flúor.<sup>42</sup> A vinflunina (**99**) é um composto fluorado antitumoral da família dos alcaloides *Vinca* que se encontra em estudos clínicos (**Figura 11**). O seu análogo sem o flúor não demonstrou potência antitumoral similar, sugerindo a essencial contribuição dos átomos de flúor na atividade biológica.<sup>6a</sup>

O átomo de flúor é introduzido para melhorar a estabilidade metabólica e modular as propriedades físico-químicas de um composto, tais como sua lipofilicidade ou basicidade, devido à alta eletronegatividade do flúor e à inércia química da ligação carbono-flúor. O flúor pode substituir o átomo de hidrogênio em uma molécula para modificar suas propriedades farmacocinéticas, sendo que essa substituição não perturba o efeito estérico global e ainda altera as propriedades eletrônicas da molécula. Além disso, a ligação carbono-flúor é aceptora de ligação de hidrogênio muito fraca em relação ao oxigênio e nitrogênio. Dessa forma, a introdução de flúor modifica as propriedades eletrônicas da molécula sem aumentar as interações de ligação de hidrogênio intermoleculares.<sup>43</sup>

Além disso, em um estudo feito recentemente no grupo do prof. Pilli verificou-se que o racemato da goniotalamina (**23**) exibe um perfil de atividade antiproliferativa semelhante em comparação com ambos os enantiômeros frente às linhagens de células tumorais de U251, NCI-ADR/RES, 786-0, NCI-H460 e PC-3. Contudo, em analogia com a (*R*)-goniotalamina (**23**), a forma racêmica exibe maior potência frente às linhagens de células tumorais UACC-62, MCF-7, OVCAR-03 e HT-29 quando comparada com a (*S*)-goniotalamina (**23**).<sup>26</sup>

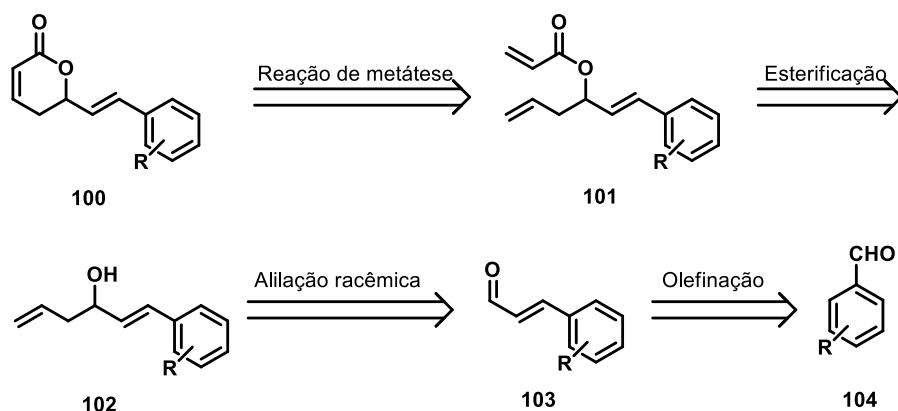
Dessa forma, a síntese de análogos metoxilados, hidroxilados e trifluorometilados da goniotalamina em sua forma racêmica nos pareceu uma abordagem promissora. Decidiu-se manter a unidade  $\delta$ -lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada,

<sup>42</sup> a) Ritter, S. K. *Chemical & Engineering News* **2012**, 90, 10. b) Chen, J.; Zheng, F.; Huang, Y.; Qing, F. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6525. c) Hao, L.; Yafei, J.; Jian, L.; Shilei, Z.; ChenGuang, Y.; Wei, W. *Sci. China Chem.* **2010**, 53, 135. d) Dumitrescu, L.; Huong, D. T. M.; Hung, N. V.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3213. e) Zhang, S.; Zhang, Y.; Ji, Y.; Li, H.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2009**, 4886. f) Mori, T.; Ujihara, K.; Matsumoto, O.; Yanagi, K.; Matsuo, N. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 128, 1174. g) You, Z.; Jiang, Z.; Wang, B.; Qing, F. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7261.

<sup>43</sup> Al-Maharik, N.; O'Hagan, D. *Aldrichimica Acta* **2011**, 44, 65.

pois esse núcleo pode atuar como aceptor de Michael em sistemas biológicos, o que possivelmente justifica a atividade já relatada para a goniotalamina e outras di-hidropiranonas.<sup>26,36,44</sup>

A rota sintética empregada para a preparação dos análogos da goniotalamina foi bastante similar à síntese total previamente reportada por nosso grupo de pesquisa. A análise retrossintética é apresentada no **Esquema 5**.



**Esquema 5.** Análise retrossintética para a preparação dos análogos de goniotalamina.

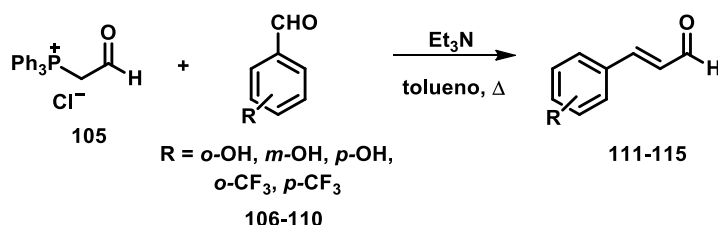
As di-hidropiranonas representadas por **100** seriam obtidas através da reação de metátese de olefinas para fechamento de anel a partir dos ésteres **101**. Por sua vez, estes seriam provenientes da esterificação dos álcoois homoalílicos **102**, os quais seriam oriundos da alilação racêmica dos aldeídos **103**. Os aldeídos homologados **103**, contendo ligação dupla com geometria  $E$ , poderiam ser obtidos por meio da olefinação dos aldeídos **104** disponíveis comercialmente.

Portanto, a primeira etapa da rota sintética consistiu na homologação em 2 carbonos da cadeia carbônica dos aldeídos. Optou-se inicialmente pela olefinação de Wittig, que é uma reação entre íldeos de fósforo e aldeídos ou cetonas, descoberta e desenvolvida por Georg F. K. Wittig na década de 60. Desde então, tornou-se um dos métodos mais usuais para a construção de ligação C=C em

<sup>44</sup> a) Bialy, L.; Waldmann, H. *Chem. Commun.* **2003**, 15, 1872. b) Buck, S. B.; Hardouin, C.; Ichikawa, S.; Soenen, D. R.; Gauss, C.; Hwang, I.; Swingle, M. R.; Bonness, K. M.; Honkanen, R. E.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15694.

compostos orgânicos. O mecanismo para a reação é extensamente estudado, sendo conhecido que a utilização de íldeos estabilizados favorece a formação de olefinas com geometria *E*.<sup>45</sup>

Dessa forma, visando à obtenção dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **111-115** realizou-se a reação de Wittig entre o íldeo de fósforo gerado a partir do cloreto de formilmetiltrifenilfosfônio **105** e os aldeídos **106-110** disponíveis comercialmente (**Esquema 6**).



**Esquema 6.** Tentativa de preparação dos aldeídos **111-115** via olefinação de Wittig.

A **Tabela 1** mostra os resultados observados na tentativa de homologação dos aldeídos **106-110**.

**Tabela 1.** Rendimentos obtidos na olefinação de Wittig dos aldeídos **106-110**.

| Entrada  | Aldeído comercial de partida                       | Rendimento (%) |
|----------|----------------------------------------------------|----------------|
| <b>1</b> | <i>o</i> -hidroxibenzaldeído ( <b>106</b> )        | 88             |
| <b>2</b> | <i>m</i> -hidroxibenzaldeído ( <b>107</b> )        | 89             |
| <b>3</b> | <i>p</i> -hidroxibenzaldeído ( <b>108</b> )        | 0              |
| <b>4</b> | <i>o</i> -trifluorometilbenzaldeído ( <b>109</b> ) | 40             |
| <b>5</b> | <i>p</i> -trifluorometilbenzaldeído ( <b>110</b> ) | 76             |

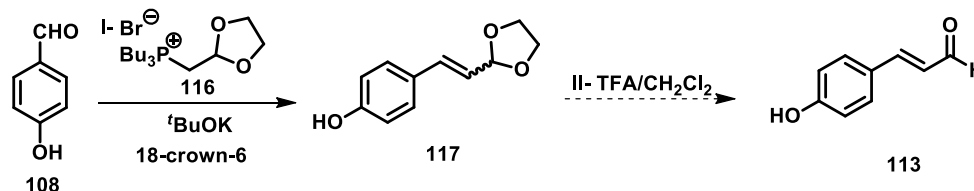
De uma forma geral foram obtidos bons rendimentos, excetuando-se nas entradas **3** e **4**. Na olefinação do 2-trifluorometilbenzaldeído (**109**) foi observado um baixo rendimento (40%, **entrada 4**), enquanto para o *p*-hidroxibenzaldeído

<sup>45</sup> a) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*. 1<sup>a</sup> ed. Academic Press, **2005**. b) Costa, P. R. R.; Pilli, R. A.; Pinheiro, S.; Vasconcelos, M. A. A. *Substâncias Carboniladas e Derivados*. Porto Alegre: Bookman, **2003**. c) Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654. d) Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318.

(**108**, **entrada 3**) não houve sequer o consumo do material de partida. Uma possível explicação para este último caso refere-se a menor reatividade da carbonila de **108** devido ao efeito doador de elétrons do grupo *p*-hidroxila, que se torna ainda mais pronunciado em função da retirada do próton fenólico pela trietilamina ou pelo próprio ílideo.

Além disso, os bons resultados observados em pequena escala não foram reproduzíveis quando esta foi aumentada, resultando em rendimentos muito baixos e subprodutos. Em tais situações observou-se pelo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  uma mistura entre o aldeído homologado em 2 carbonos e o produto duplamente homologado, resultante da reação entre o produto de interesse e o ílide de fósforo. Foram feitas variações nas condições reacionais, tais como mudança de solvente, proporção entre os reagentes e temperatura. Tentou-se ainda separar por cromatografia em coluna o produto de Wittig e o composto duplamente homologado, porém não foi obtido êxito.

Na busca de uma melhor alternativa para a olefinação decidiu-se aplicar a metodologia descrita por Mladenova e colaboradores,<sup>46</sup> a qual permite a preparação do aldeído homologado em duas etapas (**Esquema 7**). Utilizou-se o *p*-hidroxibenzaldeído (**108**) e o sal de fosfônio **116**, cujo preparo encontra-se descrito na literatura.<sup>47</sup>



**Esquema 7.** Tentativa de homologação do aldeído **108** utilizando-se o sal de fosfônio **116**.

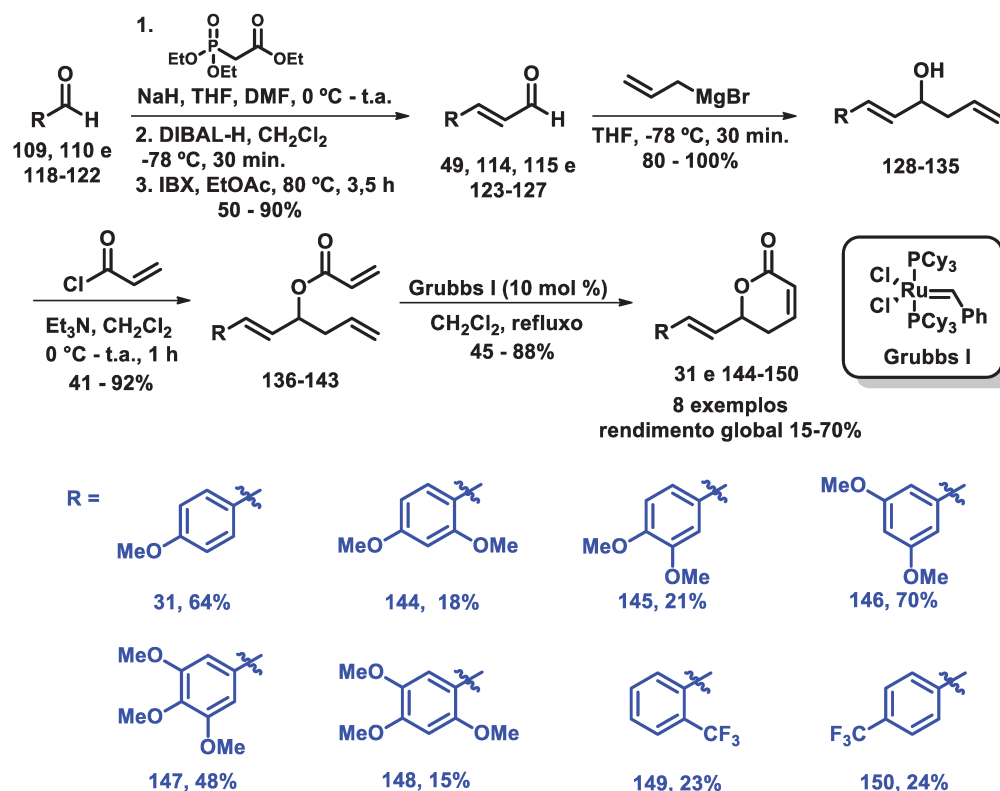
O intermediário acetal **117** foi isolado antes da realização da hidrólise com o ácido trifluoroacético e fez-se um espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Houve evidências da formação do produto, entretanto observou-se uma mistura de isômeros *cis* e *trans*,

<sup>46</sup> Mladenova, M.; Ventelon, L.; Blanchard-Desce, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6923.

<sup>47</sup> Spangler, C. W.; McCoy, R. K. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 51.

conforme análise dos sinais e cálculo das constantes de acoplamentos. Além disso, foi obtido um rendimento muito baixo, o que nos motivou a considerar outro método para a olefinação da cadeia carbônica.

Assim sendo, decidiu-se realizar a homologação dos aldeídos empregando-se uma síntese em 3 etapas por meio da reação de olefinação de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE), seguida de redução do éster e posterior oxidação. As etapas finais para a preparação dos novos análogos da goniotalamina **31** e **144-150** consistiram na alilação, esterificação e reação de metátese de olefinas para o fechamento do anel lactônico, conforme apresentado no **Esquema 8**.<sup>48</sup>



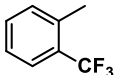
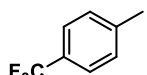
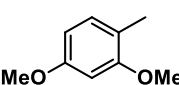
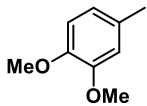
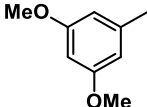
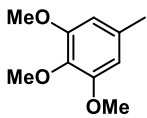
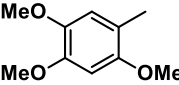
**Esquema 8.** Rota sintética para a preparação dos novos análogos da goniotalamina **31** e **144-150**.

Os rendimentos obtidos na preparação dos aldeídos **114**, **115** e **123-127** estão sumarizados na **Tabela 2**. Embora tenham sido necessárias 3 etapas

<sup>48</sup> Barcelos, R. C.; Pastre, J. C.; Caixeta, V.; Costa, D. B. V.; de Carvalho, J. E.; Pilli, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3635.

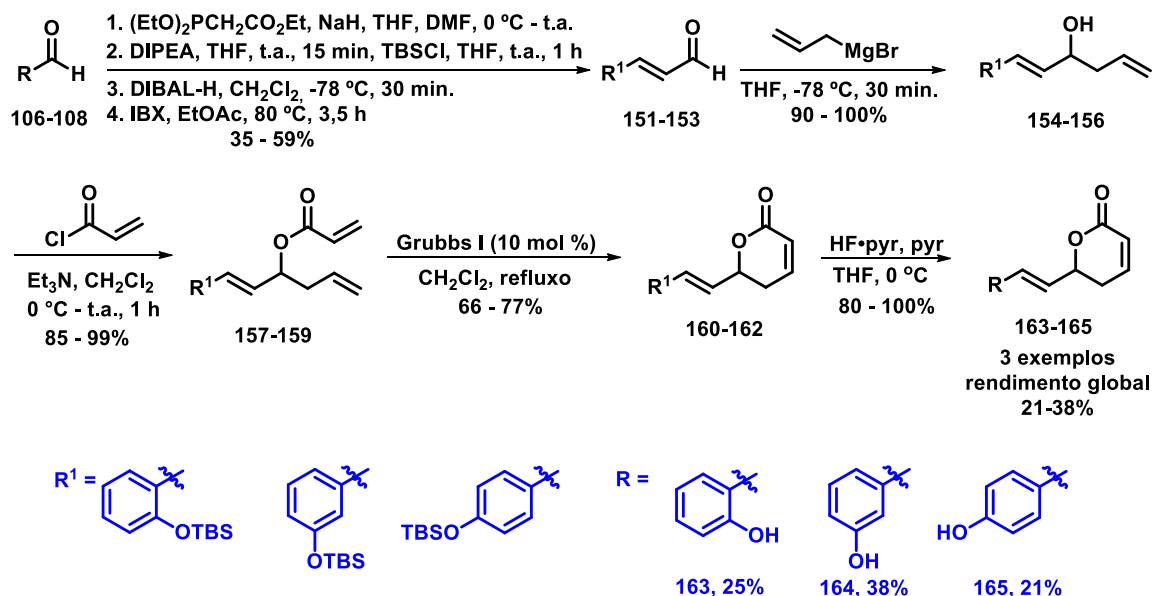
reacionais, os aldeídos de interesse foram obtidos em bons rendimentos globais (50-90%) e em quantidades suficientes para a continuidade da rota sintética.

**Tabela 2.** Preparação dos aldeídos **114**, **115** e **123-127**.

| $\text{RCHO} \xrightarrow{\text{a}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et} \xrightarrow{\text{b}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH} \xrightarrow{\text{c}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHO}$ <p>109,110 e 118-122 <span style="float: right;">114, 115 e 123-127</span></p> <p><i>Reagentes e condições:</i> a) <math>(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}</math>, NaH, THF, DMF, 0 °C - t.a.; b) DIBAL-H, <math>\text{CH}_2\text{Cl}_2</math>, -78 °C; c) IBX, EtOAc, 80 °C.</p> |                                                                                     |                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Entrada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | R                                                                                   | Produto (rendimento global) |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    | <b>114</b> (61%)            |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    | <b>115</b> (80%)            |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   | <b>123</b> (61%)            |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | <b>124</b> (81%)            |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | <b>125</b> (87%)            |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | <b>126</b> (90%)            |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  | <b>127</b> (50%)            |

Vale ressaltar que para a preparação dos análogos hidroxilados **163-165** foram inclusas as etapas de proteção da hidroxila fenólica com o grupo *t*-butildimetilsilila (TBS) e a remoção desse grupo protetor após a reação de metátese de olefinas. A rota sintética empregada pode ser visualizada no **Esquema 9**.

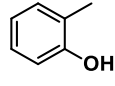
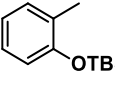
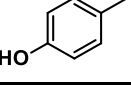
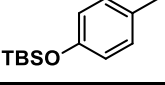




**Esquema 9.** Rota sintética para a preparação dos análogos fenólicos **163-165**.

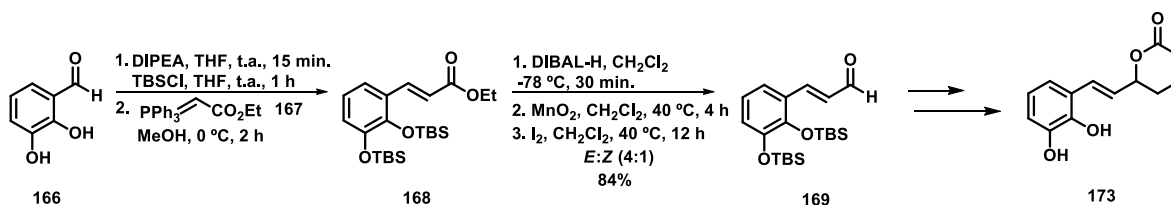
Assim sendo, a preparação dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **151-153** foi realizada em quatro etapas, incluindo-se a proteção da hidroxila fenólica. Os resultados obtidos são apresentados na **Tabela 3**.

**Tabela 3.** Preparação dos aldeídos **151-153**.

| Entrada | R                                                                                   | R <sup>1</sup>                                                                      | Produto (rendimento global) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1       |  |  | <b>151</b> (41%)            |
| 2       |  |  | <b>152</b> (59%)            |
| 3       |  |  | <b>153</b> (35%)            |

Novamente, foram obtidos rendimentos bons, os quais variaram entre 35% e 59% para quatro etapas.

A homologação do aldeído di-hidroxilado **166** não foi possível pela reação de HWE até então empregada, uma vez que o material de partida não foi consumido sob tais condições. Dessa forma, o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado **169** foi preparado conforme o **Esquema 10**.

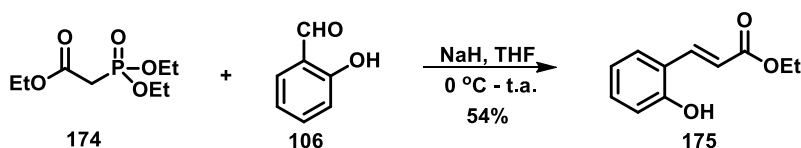


**Esquema 10.** Síntese do aldeído homologado **169**.

Inicialmente, as duas hidroxilas fenólicas foram protegidas com o grupo TBS. A seguir, este aldeído foi homologado em dois carbonos por meio da reação de Wittig com o ílideo do (2-etoxi-2-oxoetil)trifenilfosfônio **167**, seguida de redução do éster **168** com hidreto de di-*isobutil*alumínio (DIBAL-H) e posterior oxidação com  $\text{MnO}_2$ . O aldeído **169** foi obtido em 84% de rendimento em uma proporção de 4:1 (*E*: *Z*), sendo realizada a isomerização da ligação dupla empregando-se iodo molecular.

Os dados referentes à caracterização dos aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados **114**, **115**, **123-127**, **151-153** e **169** são descritos na parte experimental, Capítulo 3.

Uma vez que os análogos da goniotalamina **31**, **144-150**, **163-165** e **173** foram obtidos a partir de uma estratégia sintética similar será discutida apenas a obtenção e a caracterização do composto **163**, que é representativa para os demais. Iniciou-se a síntese de **163** por meio da olefinação de HWE utilizando-se o fosfonoacetato de trietila (**174**), que na presença de NaH em THF forneceu o ílideo de fósforo, o qual reagiu com o aldeído **106**. O éster **175** foi formado em 54% de rendimento (**Esquema 11**).

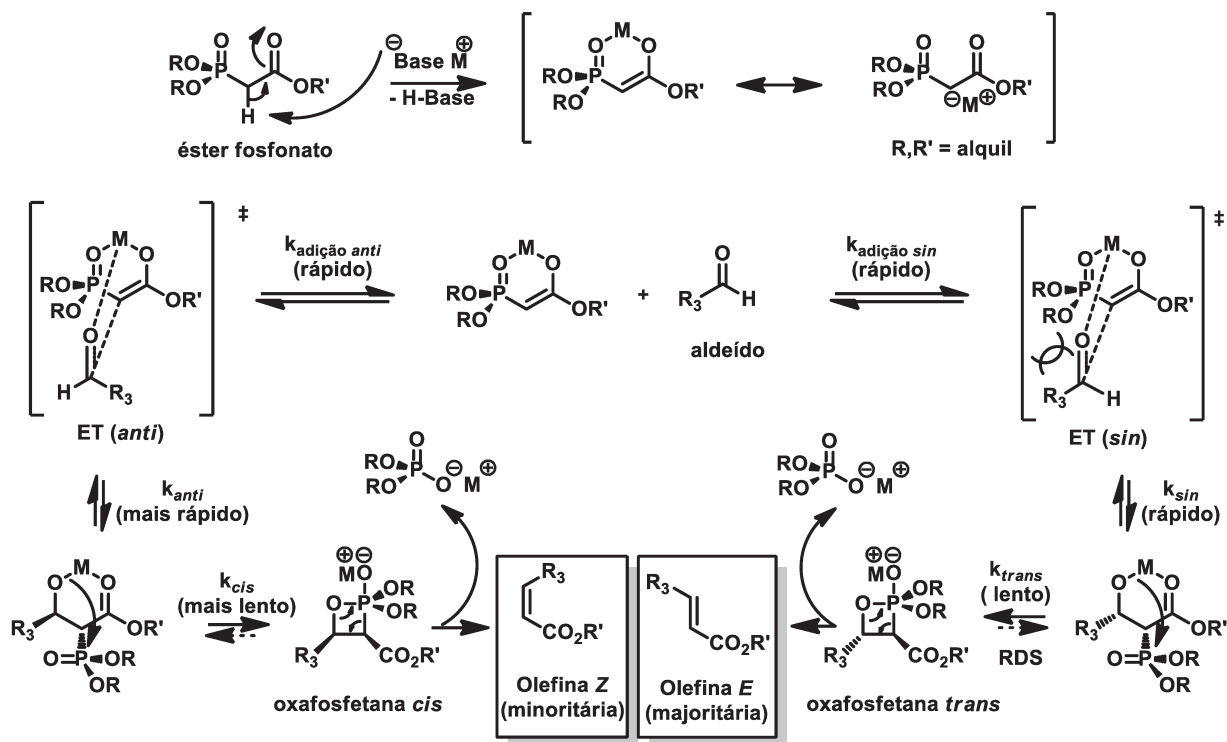


**Esquema 11.** Preparação do éster **175** através da olefinação de HWE.

O éster **175** foi caracterizado pela análise do seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , que apresentou os sinais em 6,67 ppm ( $\text{O}_2\text{CCHCH}$ ) e em 8,09 ppm ( $\text{O}_2\text{CCHCH}$ ) referentes aos hidrogênios da dupla ligação formada, ambos com  $J = 16,2$  Hz. Esse valor de constante de acoplamento é característico de hidrogênios em ligações  $\text{C}=\text{C}$  com configuração *trans*, sugerindo a estereoquímica da ligação dupla formada. Além disso, o espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou o sinal em 169,1 ppm referente à carbonila do éster, assim como os sinais em 141,3 ppm e em 117,9 ppm relativos aos átomos de carbono da ligação  $\text{C}=\text{C}$  formada. A utilização da técnica de massas com ionização electrospray evidenciou a presença do íon molecular correspondente ao produto esperado após protonação. A massa exata calculada para o íon  $[\text{M}+\text{H}^+]$  foi de  $m/z$  193,0865, sendo o valor experimental igual a  $m/z$  193,0875. No espectro de IV foi observada a banda de estiramento de ligação  $\text{C}=\text{O}$  em  $1677\text{ cm}^{-1}$ , característica de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados.

A olefinação de HWE é uma variação da reação de Wittig, diferindo desta pelo emprego de um fosfonato em vez de um sal de fosfônio. Conforme mostrado no **Esquema 12**, a HWE se inicia com a desprotonação do fosfonato, dando origem a um carbânion. A adição nucleofílica deste à carbonila de aldeídos leva à formação do intermediário oxafosfetana, o qual sofre eliminação originando o alqueno de interesse. Wadsworth e Emmons relataram em seu trabalho rendimentos variando de 21% a 84%.<sup>49</sup>

<sup>49</sup> Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 1733.



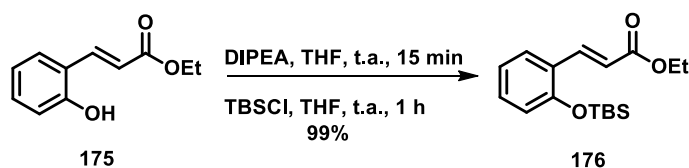
**Esquema 12.** Proposta de mecanismo para a reação de olefinação de HWE.

Em muitos casos, a olefinação de HWE apresenta maior estereosseletividade e melhores rendimentos do que a Wittig. Os carbânions oriundos dos fosfonatos são mais nucleofílicos que os correspondentes íldeos de sais de fosfônio, reagindo rapidamente com aldeídos e cetonas em condições mais brandas. Além disso, os subprodutos são facilmente removidos no tratamento aquoso da reação, facilitando a purificação. Normalmente, os produtos formados são olefinas com geometria *E*, uma vez que este é o produto termodinamicamente favorecido. Entretanto, também existem metodologias descritas para a obtenção de olefinas com geometria *Z*.<sup>50</sup>

O éster **175** possuía uma hidroxila fenólica, a qual reagiria com um equivalente do DIBAL-H durante a reação de redução, bem como consumiria um equivalente do reagente de Grignard na etapa de alilação. Além disso, existe o problema de quimiosseletividade frente às hidroxilas das funções álcool e fenol durante a esterificação. Dessa forma, decidiu-se proteger esse grupo funcional

<sup>50</sup> Ando, K. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1934.

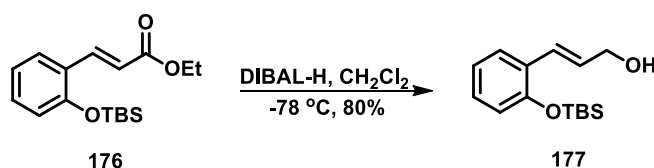
empregando-se o cloreto de *t*-butildimetilsilila (TBSCl), pois o grupo de proteção TBS resistiria às condições reacionais previstas nesse trabalho, como também poderia ser removido posteriormente em condições brandas (**Esquema 13**).<sup>51</sup>



**Esquema 13.** Preparação do éster protegido **176**.

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **176** indicou a incorporação do grupo TBS na molécula, pois foram observados os singletos em 1,05 ppm e em 0,23 ppm integrando para 9 e 6 hidrogênios, respectivamente. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou os sinais referentes ao TBS em 25,7 ppm, em 18,3 ppm e em -4,3 ppm. No espectro de massas foi observado o pico resultante da perda do *t*-butil em 249,0980, ao passo que a massa exata calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Si}$  foi 249,0947. No espectro de IV foi observada a banda relativa ao estiramento de ligação C=O em  $1713\text{ cm}^{-1}$ .

Posteriormente, fez-se a redução do éster **176** utilizando-se DIBAL-H, sendo o álcool **177** obtido em 80% de rendimento (**Esquema 14**).



**Esquema 14.** Obtenção do álcool **177** a partir da redução do éster **176**.

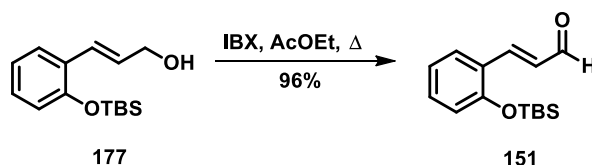
O duplete em 4,31 ppm ( $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  confirmou a formação do produto **177**, o que foi ratificado pela análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , onde se observou o desaparecimento dos sinais referentes ao éster em 167,1

<sup>51</sup> Para revisão sobre grupos de proteção ver: a) Kociński, P. J. Em *Protecting Groups*. 3<sup>rd</sup> ed.; Thieme: Stuttgart, **1994**. b) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. Em *Protective Groups in Organic Synthesis*. 4<sup>th</sup> ed.; Wiley: New York, **2007**. c) Todd, D.; Nelson, R.; Crouch, D. *Synthesis* **1996**, 1031. d) Lalonde, M.; Chan, T. H. *Synthesis* **1985**, 817.

ppm ( $\text{CHCO}_2$ ), em 60,2 ppm ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ) e em 14,3 ppm ( $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2$ ). O carbono carbinólico ( $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ) foi visto em 64,2 ppm. No espectro de massas foi identificado o pico em 246,1409 relativo à perda de água, sendo a massa exata calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{OSi}$  igual a 246,1440. No espectro de IV foi observada a banda em  $3397\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento de ligação O-H.

O emprego de DIBAL-H corresponde a uma condição clássica para a redução de ésteres. A espécie  $\text{Al}^{3+}$ , um ácido de Lewis, complexa com o oxigênio carbonílico tornando-o mais eletrofílico. A complexação do agente redutor com o oxigênio também aproxima o hidreto do carbono, facilitando a adição de 2 equivalentes de hidreto. Vale ressaltar que foi testado previamente o hidreto de di-*isobutil-t*-butoxialumínio e lítio (LDBBA), reagente comercialmente disponível e relatado na literatura como efetivo na redução parcial de ésteres etílicos, metílicos e benzílicos em bons rendimentos.<sup>52</sup> Entretanto, para o nosso substrato não foi obtido êxito.

A próxima etapa da rota sintética consistia na oxidação do álcool ao aldeído. Desde 1980, oxidantes a base de iodo hipervalente têm encontrado inúmeras aplicações em síntese orgânica, realizando transformações em substratos bastante elaborados sob condições brandas de reação.<sup>53</sup> Dessa forma, na busca de um oxidante eficiente para o nosso sistema decidiu-se avaliar o ácido 2-iodoxibenzóico (IBX),<sup>54</sup> sendo o aldeído **151** obtido em 96% de rendimento (**Esquema 15**).<sup>55,56</sup>



**Esquema 15.** Preparação do aldeído **151** a partir da oxidação com IBX.

<sup>52</sup> Chae, M. J.; Song, J. I.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*, 2517.

<sup>53</sup> a) Uyanik, M.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2009**, 2086. b) Thoma, H.; Kita, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 111. c) Liu, Z.; Chen, Z.; Zheng, Q. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3321.

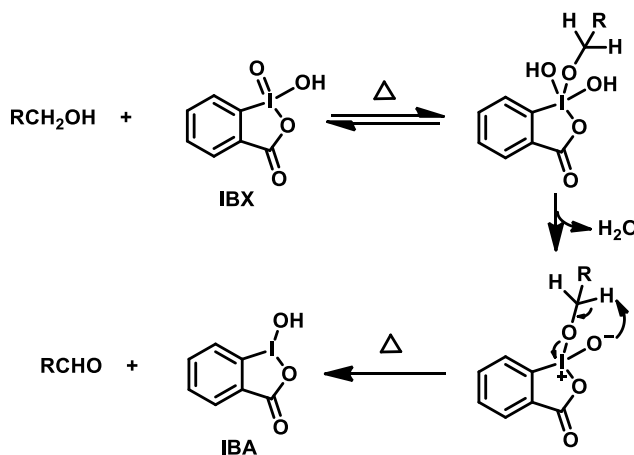
<sup>54</sup> a) Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2899. b) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

<sup>55</sup> More, J. D.; Finney, N. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3001.

<sup>56</sup> Schulze, A.; Giannis, A. *Synthesis* **2006**, *2*, 257.

A caracterização do aldeído **151** foi confirmada pelo sinal em 9,67 ppm (CHO) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , bem como pela observação do sinal em 194,0 ppm (CHO) no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . A massa exata calculada para o íon  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si} [\text{M}^+]$  foi de  $m/z$  262,1389, sendo o valor experimental igual a  $m/z$  262,1370. Além disso, no espectro de IV foi observada uma banda característica de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados em  $1681\text{ cm}^{-1}$  referente ao estiramento da ligação  $\text{C}=\text{O}$ .

O uso do agente oxidante IBX fica limitado a alguns solventes, tais como acetonitrila, DMSO e acetato de etila tendo-se em vista sua baixa solubilidade na maioria dos solventes orgânicos. O mecanismo da reação de oxidação com IBX está mostrado no **Esquema 16** onde se observa uma troca em equilíbrio dos ligantes (hidróxi-alcóxi) sobre o átomo de iodo, seguida de eliminação de água e posterior formação do aldeído e do iodosoareno (IBA).



**Esquema 16.** Proposta de mecanismo para a oxidação com IBX.

As etapas seguintes para a preparação dos análogos de goniotalamina envolveram a adição do brometo de alílmagnésio ao aldeído correspondente, conversão dos álcoois homoalílicos aos respectivos acrilatos e finalmente, a reação de metátese de olefinas para o fechamento da lactona. A **Tabela 4** apresenta os resultados obtidos em cada dessas 3 etapas finais da síntese dos compostos **31**, **144-150**, **160-162** e **172**.

**Tabela 4.** Síntese dos análogos da goniotalamina **31**, **144-150**, **160-162** e **172**.

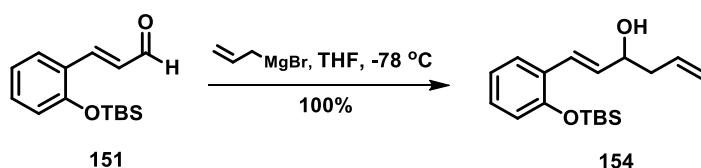
| <p> </p>                                                                                                                                                                                                                                                             |   |                      |                  |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|------------------|------------------|
| <p> <b>Reagentes e condições:</b> a) brometo de alilmagnésio, THF, -78 °C; b) cloreto de acrilóila, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; c) catalisador de Grubbs de primeira geração (10 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo.         </p> |   |                      |                  |                  |
| Entrada                                                                                                                                                                                                                                                              | R | Produto (rendimento) |                  |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                      |   | <i>Etapa a</i>       | <i>Etapa b</i>   | <i>Etapa c</i>   |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>128</b> (100%)    | <b>136</b> (86%) | <b>31</b> (74%)  |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>129</b> (100%)    | <b>137</b> (60%) | <b>144</b> (50%) |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>130</b> (94%)     | <b>138</b> (60%) | <b>145</b> (45%) |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>131</b> (100%)    | <b>139</b> (92%) | <b>146</b> (88%) |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>132</b> (92%)     | <b>140</b> (82%) | <b>147</b> (70%) |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>133</b> (80%)     | <b>141</b> (83%) | <b>148</b> (45%) |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>134</b> (90%)     | <b>142</b> (61%) | <b>149</b> (70%) |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>135</b> (99%)     | <b>143</b> (41%) | <b>150</b> (73%) |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                    |   | <b>154</b> (100%)    | <b>157</b> (85%) | <b>160</b> (77%) |
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                   |   | <b>155</b> (99%)     | <b>158</b> (99%) | <b>161</b> (66%) |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                   |   | <b>156</b> (97%)     | <b>159</b> (90%) | <b>162</b> (75%) |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                   |   | <b>170</b> (90%)     | <b>171</b> (88%) | <b>172</b> (70%) |



Os rendimentos obtidos na etapa de alilação foram excelentes, variando entre 80 e 100%. Já na esterificação foram observados baixos rendimentos em algumas situações, tal como na obtenção do acrilato **143** (41% de rendimento, **entrada 8**). Assim sendo, decidiu-se preparar o cloreto de acrilóila imediatamente antes do uso ou fazer a destilação do reagente comercial. A partir de então foram observados rendimentos variando de bons (60%) a excelentes (99%). As lactonas resultantes da reação de metátese de olefinas foram obtidas em rendimentos bons, variando entre 45 e 88%.

Os dados referentes à caracterização dos álcoois homoalílicos **128-135**, **154-156** e **170**, dos acrilatos **136-143**, **157-159** e **171**, bem como das lactonas **31**, **144-150**, **160-162** e **172** são descritos na parte experimental, no Capítulo 3.

Dando continuidade à discussão da síntese e caracterização dos intermediários para a preparação do análogo **163**, conforme mostrado no **Esquema 17**, o álcool homoalílico **154** foi obtido em rendimento quantitativo por meio da reação de alilação racêmica utilizando-se brometo de alilmagnésio. A complexação do  $Mg^{2+}$  com o oxigênio carbonílico baixa a energia do LUMO da carbonila, resultando em uma maior interação do HOMO do reagente de Grignard com o LUMO do substrato. Essa complexação também aproxima o grupo alila do carbono carbonílico, facilitando a adição nucleofílica.

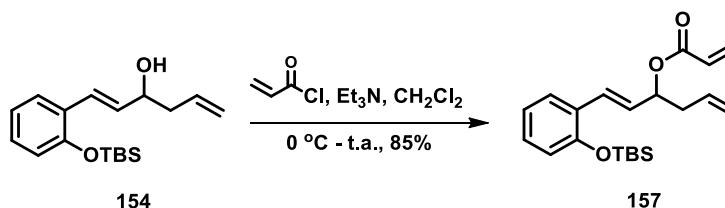


**Esquema 17.** Preparação do álcool homoalílico **154**.

No espectro de RMN de  $^1H$  do álcool homoalílico **154** observou-se um multipeto integrado para dois hidrogênios na região entre 2,45-2,38 ppm ( $CHCH_2COH$ ) relativo ao metileno alílico, assim como um sinal em 4,35 ppm ( $CHCH(OH)CH_2$ , q,  $J = 6,6$  Hz) referente ao hidrogênio carbinólico. O metileno terminal foi visto como um multipeto integrado para dois hidrogênios em 5,22-5,13

ppm, ao passo que o hidrogênio ( $\text{CHCH}_2\text{COH}$ ) surgiu como um duplo tripleto duplo em 5,88 ppm ( $J = 17,2; 10,2; 7,2$  e  $7,2$  Hz). Além disso, observou-se o hidrogênio da hidroxila como um singleto largo em 1,85 ppm. Tais observações indicaram a incorporação do grupo alila na molécula, sendo esse fato ratificado pela presença dos sinais em 41,9 ppm ( $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ), 72,2 ppm ( $\text{CHCH}(\text{OH})\text{CH}_2$ ), 117,9 ppm ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ) e em 134,2 ppm ( $\text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ) no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ . A massa exata calculada para o íon  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{OSi}$  [ $\text{M}+\text{H}^+ - 18$ ] foi de  $m/z$  287,1831, sendo observado experimentalmente um pico em 287,1942 relativo ao íon molecular protonado após perda de água. Além disso, a formação do álcool foi confirmada pelo espectro de IV, pois foi observada a banda larga de estiramento de ligação O-H em  $3411\text{ cm}^{-1}$ .

A seguir, o álcool **154** foi submetido à reação de esterificação com cloreto de acrilóila, na presença de trietilamina e utilizando-se diclorometano como solvente. O éster **157** foi obtido em 85% de rendimento (**Esquema 18**).

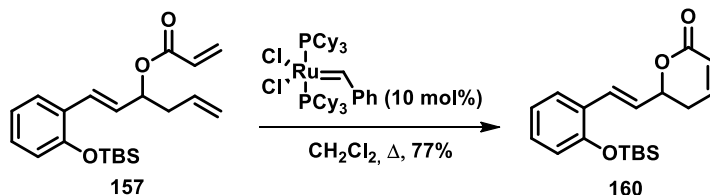


**Esquema 18.** Preparação do acrilato **157**.

O sinal do hidrogênio carbinólico do composto **157** foi observado no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em 5,61 ppm (q,  $J = 6,6$  Hz). No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  evidenciou-se a presença da carbonila em 165,3 ppm ( $\text{CHCHCO}_2$ ). A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a ocorrência do íon molecular protonado [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  em 359,2046, sendo a massa exata calculada para  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{Si}$  igual a 359,2043. A formação do éster **157** foi confirmada pelo espectro de IV, pois foi observada a banda referente ao estiramento de ligação C=O em  $1725\text{ cm}^{-1}$ .

Posteriormente, o éster **157** foi submetido à reação de metátese de olefinas para fechamento de anel. A di-hidropiranona **160** foi obtida em 77% de rendimento

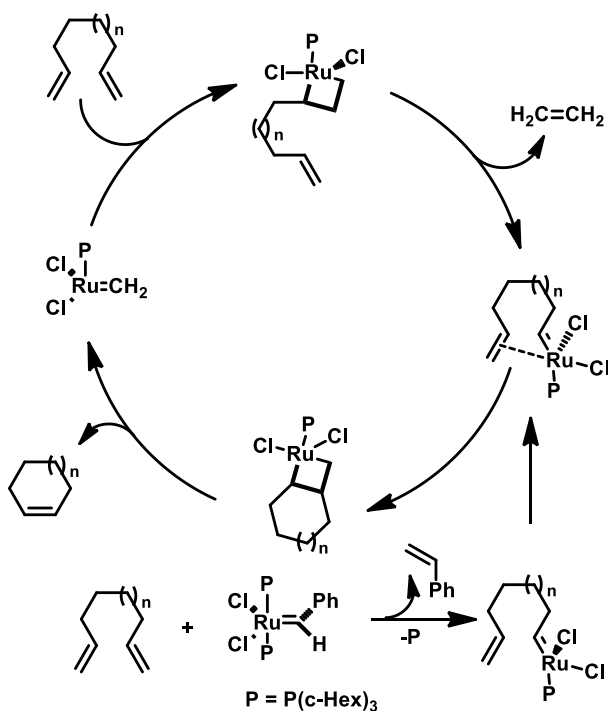
utilizando-se 10 mol% do catalisador de Grubbs de primeira geração (**Esquema 19**).



**Esquema 19.** Preparação da di-hidropiranona **160**.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da di-hidropiranona **160** apresentou os sinais característicos da formação da ligação dupla da lactona  $\alpha,\beta$ -insaturada em 6,08 ppm ( $\text{CH}_2\text{CHCHCO}_2$ , dt,  $J = 9,8$  e  $1,7$  Hz) e em 6,96-6,87 ppm (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHCHCO}_2$ , juntamente com um hidrogênio aromático). O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentou os 16 sinais esperados para a estrutura de **160**. Os átomos de carbono  $\text{sp}^2$  do anel lactônico foram observados em 121,5 ppm ( $\text{O}_2\text{CCHCH}$ ) e em 144,5 ppm ( $\text{CHCHCH}_2$ ), sendo o sinal em 163,6 ppm ( $\text{OCOCH}$ ) referente à carbonila da lactona. A análise do espectro de massas de alta resolução indicou a ocorrência do íon molecular protonado  $[\text{M}+\text{H}^+]$  em 331,1703, sendo a massa exata calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$  igual a 331,1729. A banda referente ao estiramento de ligação  $\text{C}=\text{O}$  foi vista no espectro de IV em  $1724\text{ cm}^{-1}$ .

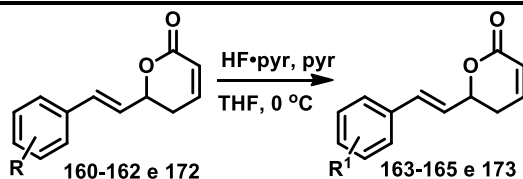
A reação de metátese de olefinas, do inglês *Ring Closing Metathesis* (RCM), é um método altamente eficiente para a construção de sistemas cíclicos bastante utilizado no grupo do prof. Pilli. Em termos gerais, o processo envolve o intercâmbio de um grupo alquilideno por um alqueno promovido por um metal. O ciclo catalítico proposto envolve uma cicloadição do tipo  $[2+2]$  entre o alquilideno metálico (pré-catalisador) e uma ligação insaturada do substrato, formando um intermediário metalaciclobutano. A eliminação da olefina e a permanência do metal na cadeia do substrato podem levar à formação de um metalaciclo, em um processo intramolecular, que após eliminar a olefina (produto de reação) regenera o catalisador (**Esquema 20**).



**Esquema 20.** Mecanismo geral proposto para a reação de RCM.

Finalmente, os análogos fenólicos **163-165** e **173** foram obtidos após a remoção do grupo de proteção TBS empregando-se uma solução de HF·pyr. A **Tabela 5** mostra os resultados obtidos em tal procedimento.

**Tabela 5.** Preparação dos análogos da goniotalamina **163-165** e **173**.

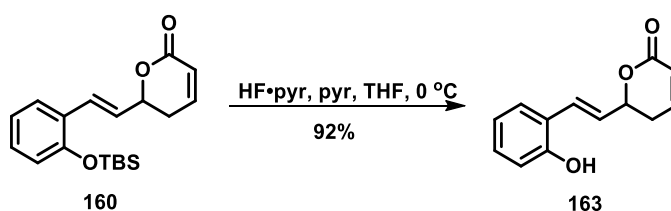


| Entrada | R        | R <sup>1</sup> | Produto (rendimento) |
|---------|----------|----------------|----------------------|
| 1       | 2-OTBS   | 2-OH           | <b>163</b> (92%)     |
| 2       | 3-OTBS   | 3-OH           | <b>164</b> (100%)    |
| 3       | 4-OTBS   | 4-OH           | <b>165</b> (91%)     |
| 4       | 2,3-OTBS | 2,3-OH         | <b>173</b> (80%)     |

A etapa de desproteção foi efetivada com sucesso, observando-se rendimentos excelentes variando entre 80% e quantitativo.

Os dados referentes à caracterização das lactonas **163-165** e **173** são descritos na parte experimental, no Capítulo 3.

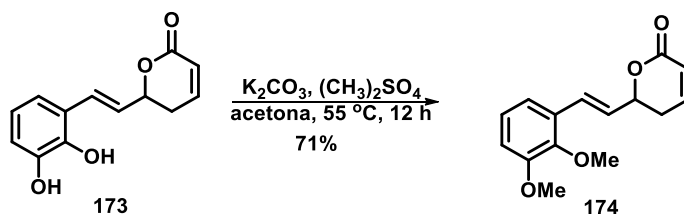
Finalizando-se a discussão da síntese do análogo de goniotalamina **163**, este foi obtido em 92% de rendimento pela remoção do grupo TBS empregando-se HF•pyr (**Esquema 21**). Essa reação baseia-se na formação de uma ligação Si-F, que possui energia de formação alta.



**Esquema 21.** Obtenção do análogo de goniotalamina **163**.

A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **163** mostrou o desaparecimento dos 2 singletos referentes às metilas do grupo TBS em 1,02 ppm e em 0,21 ppm. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também não foram observados os sinais relativos a esse grupo de proteção em 25,8 ppm, 18,3 ppm e em -4,2 ppm, presentes anteriormente na molécula **160**. A massa exata calculada para o íon molecular protonado  $[\text{M}+\text{H}^+]$  foi igual a 217,0865, sendo observado no espectro de massas de alta resolução um valor correspondente a 217,0949 para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$ . Além disso, a remoção do grupo TBS foi confirmada pelo espectro de IV, uma vez que foi observada a banda de estiramento de ligação O-H de fenol em  $3285\text{ cm}^{-1}$ . A banda de estiramento da ligação C=O de lactona surgiu em  $1679\text{ cm}^{-1}$ .

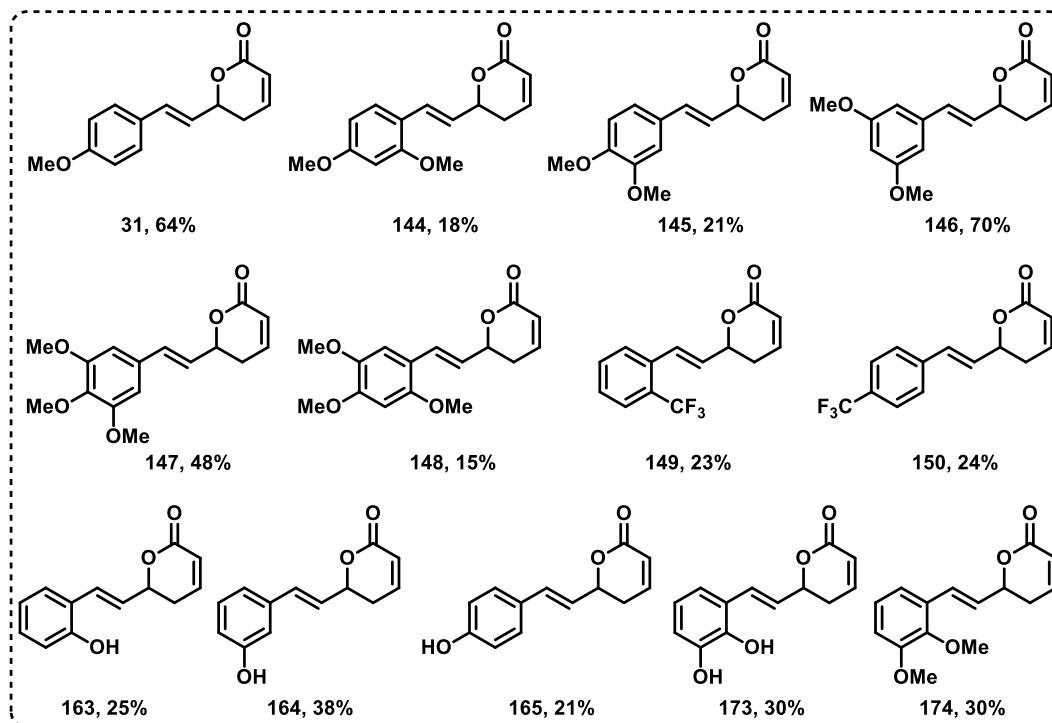
Visando avaliar nos ensaios de citotoxicidade *in vitro* a influência das metoxilas comparativamente às hidroxilas em mesma posição no anel aromático também foi preparado o análogo da goniotalamina **174**. Este foi obtido em 71% de rendimento a partir da metilação do composto **173**, conforme mostrado no **Esquema 22**.



**Esquema 22.** Obtenção do análogo de goniotalamina **174**.

A formação de **174** foi evidenciada pela análise do seu espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , pois foram observados 2 singletos referentes às metoxilas em 3,83 ppm e em 3,78 ppm. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  também foram observados os sinais relativos a esses grupos em 60,8 ppm e em 55,7 ppm. A massa exata calculada para o íon molecular protonado foi igual a 261,1127, sendo observado no espectro de massas de alta resolução um valor correspondente a 261,1066 para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$ .

As estruturas químicas de todos os análogos da goniotalamina **31**, **144-150**, **163-165**, **173** e **174** sintetizados, bem como os rendimentos globais em que os mesmos foram obtidos estão sumarizados na **Figura 12**.



**Figura 12.** Estruturas químicas dos novos análogos da goniotalamina **31**, **144-150**, **163-165**, **173** e **174**.

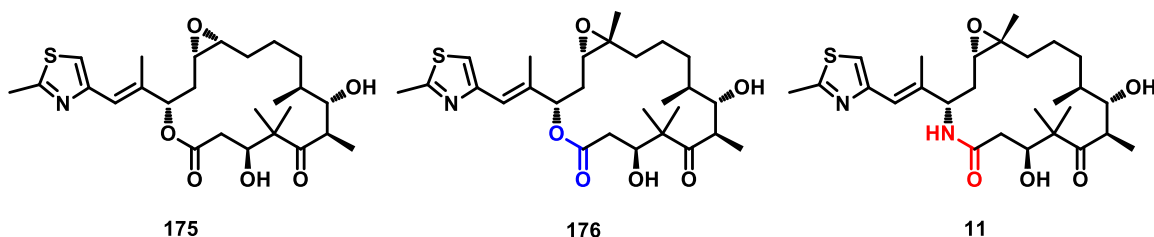
Os compostos **31**, **144-150**, **163-165**, **173** e **174** foram obtidos em rendimentos globais que variaram entre 15-70%. Vale ressaltar que o composto **31** foi preparado por meio de uma rota sintética constituída por 3 etapas, enquanto os compostos **144-150** foram obtidos em 6 etapas. Por sua vez, a preparação dos análogos **163-165** foi feita em 8 etapas, ao passo que os compostos **173** e **174** foram obtidos em 9 e 10 etapas, respectivamente.

Os derivados de goniotalamina, bem como os intermediários correspondentes foram purificados por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel e caracterizados por análises de IV, RMN, EMAR e por ponto de fusão no caso de compostos sólidos.

### 1.3.2. Síntese dos aza-análogos

Nesse trabalho também foi proposta a substituição da unidade estrutural lactônica por uma lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada. A síntese de aza-análogos consiste em uma estratégia interessante para se preparar compostos com uma maior estabilidade química, sendo a substituição de um átomo de oxigênio (O) por um átomo de nitrogênio ligado a um hidrogênio (NH) já relatada na literatura.

As epotilonas A (**175**) e B (**176**) foram os primeiros membros de uma família de macrolídeos citotóxicos e antifúngicos isolados via fermentação da bactéria *Sorangium cellulosum* (**Figura 13**). Durante uma triagem em busca de novos compostos naturais com atividade antitumoral, verificou-se que a epotilona B (**176**) foi aproximadamente 10 vezes mais ativa que a epotilona A (**175**), sendo ainda mais ativa que o paclitaxel (**5**) em ensaios de polimerização de tubulina.<sup>57</sup>

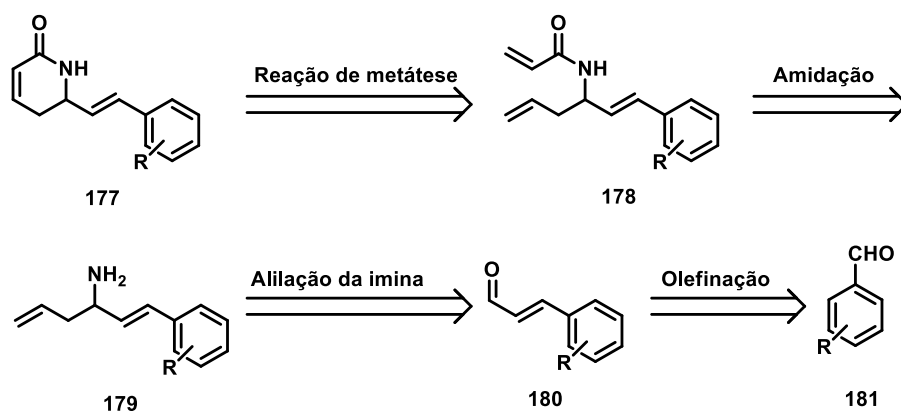


**Figura 13.** Estruturas químicas das epotilonas A (**175**) e B (**176**) e da ixabepilona (**11**).

<sup>57</sup> a) Mulzer, J.; Altmann, K.; Höfle, G.; Müller, R.; Prantz, K. *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 1336. b) Patente DE 91-4138042, Alemanha, **1993**.

Posteriormente, foi obtido um composto com estabilidade metabólica significativamente maior fazendo-se a substituição isostérica do átomo de oxigênio (lactona) pelo átomo de nitrogênio ligado a um hidrogênio (lactama). A ixabepilona (**11**) recebeu em 2007 a aprovação do FDA para seu uso no tratamento de câncer de mama em estágios avançados e de metástase.<sup>6a,58</sup>

Assim sendo, no presente trabalho fez-se a substituição da lactona por uma lactama e variou-se também a porção aromática da estrutura original da goniotalamina (**23**). A análise retrossintética é mostrada no **Esquema 23**.



**Esquema 23.** Análise retrossintética para a preparação dos aza-análogos.

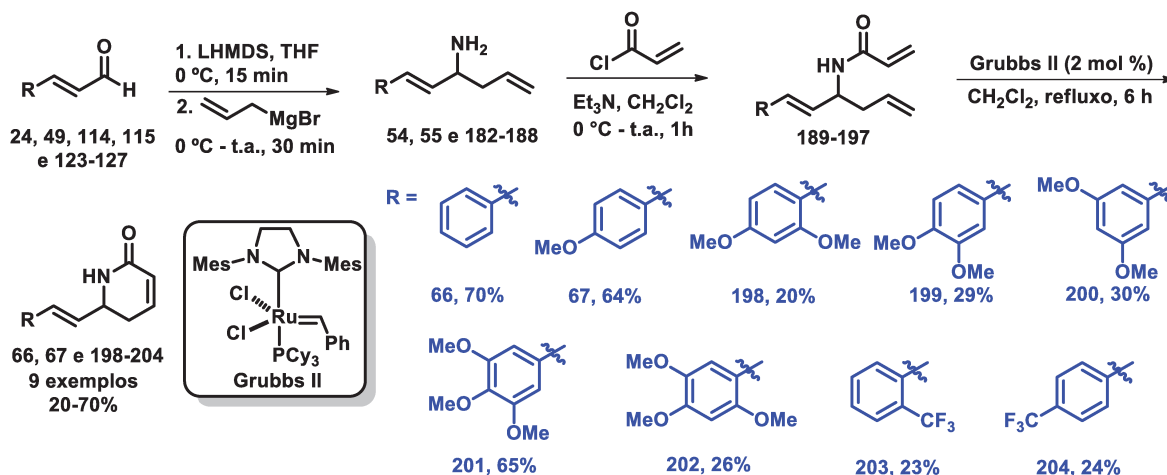
As lactamas representadas por **177** seriam obtidas através da reação de metátese de olefinas para fechamento de anel a partir das amidas **178**. Por sua vez, estas seriam provenientes da amidação das aminas **179**, as quais seriam oriundas da alilação das iminas geradas *in situ* a partir dos aldeídos **180**. Os aldeídos homologados **180**, contendo ligação dupla com geometria *E*, poderiam ser obtidos por meio da olefinação dos aldeídos comerciais **181**.

O **Esquema 24** apresenta a rota sintética geral para a preparação da aza-goniotalamina (**66**) e dos derivados **67** e **198-204**. A síntese das lactamas iniciou-se com a reação entre o aldeído  $\alpha,\beta$ -insaturado e a base hexametildisilazida de lítio (LHMDS). A imina gerada *in situ* foi submetida à alilação com brometo de

<sup>58</sup> <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-ixabepilone> (acessado em 20/10/2012).



alilmagnésio, levando à obtenção de uma amina primária. Esta foi dissolvida em diclorometano e tratada com cloreto de acrilóila, na presença de trietilamina. A amida resultante foi submetida à reação de metátese de olefinas para fechamento do anel lactâmico.<sup>48</sup>



A análise do bruto reacional por RMN de  $^1\text{H}$  das aminas **54**, **55** e **182-188** permitiu seguir com a rota sem prévia purificação. As aminas primárias foram submetidas à reação de amidação com cloreto de acrilóila, na presença de trietilamina, para fornecer as amidas **189-197** em 50-87% de rendimento. Os rendimentos para as 2 etapas na síntese das amidas intermediárias **189-197**, bem como os rendimentos da RCM para a obtenção da aza-goniotalamina (**66**) e dos aza-análogos **67** e **198-204** encontram-se sumarizados na **Tabela 6**.

Os dados referentes à caracterização dos compostos **189-197** estão descritos na parte experimental, no Capítulo 3.

**Tabela 6.** Síntese da aza-goniotalamina (**66**) e dos aza-análogos **67** e **198-204**.

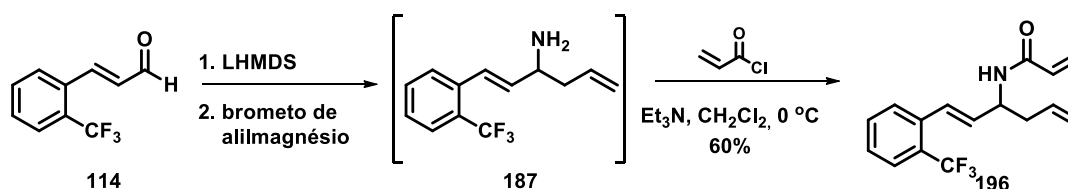
| $  \begin{array}{ccccc}  \text{RCHO} & \xrightarrow{\text{a}} & \text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}=\text{CH}_2 & \xrightarrow{\text{b}} & \text{R}-\text{CH}(\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2)-\text{CH}=\text{CH}_2 & \xrightarrow{\text{c}} & \text{R}-\text{CH}(\text{NH})-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}_2 \\  \text{24, 49, 114, 115 e} & & \text{54, 55 e 182-188} & & \text{189-197} & & \text{66, 67 e 198-204} \\  \text{123-127} & & & & & &   \end{array}  $ |   |                      |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------|------------------|
| <p><b>Reagentes e condições:</b> a) 1. LHMDs, THF, 0 °C; 2. brometo de alilmagnésio, THF, -78 °C; b) cloreto de acrilóila, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; c) catalisador de Grubbs de segunda geração (2 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, refluxo.</p>                                                                                                                                                                                                                           |   |                      |                  |
| Entrada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | R | Produto (rendimento) |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   | Etapas a, b          | Etapas c         |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>189</b> (85%)     | <b>66</b> (82%)  |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>190</b> (84%)     | <b>67</b> (76%)  |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>191</b> (50%)     | <b>198</b> (64%) |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>192</b> (60%)     | <b>199</b> (60%) |
| 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>193</b> (50%)     | <b>200</b> (70%) |
| 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>194</b> (75%)     | <b>201</b> (97%) |
| 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>195</b> (87%)     | <b>202</b> (60%) |
| 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>196</b> (60%)     | <b>203</b> (64%) |
| 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   | <b>197</b> (50%)     | <b>204</b> (60%) |

A seguir, as amidas **189-197** foram submetidas à reação de metátese de olefinas para fechamento de anel empregando-se o catalisador de Grubbs de

segunda geração (2 mol%), sendo os aza-análogos **66**, **67** e **198-204** obtidos em rendimentos entre 60% e 97%.

Os dados referentes à caracterização das lactamas **66**, **67** e **198-204** são descritos na parte experimental, no Capítulo 3.

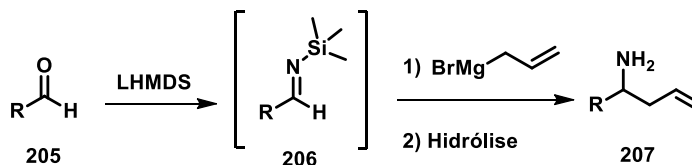
Uma vez que os aza-análogos **66**, **67** e **198-204** foram obtidos a partir de uma estratégia sintética similar será discutida apenas a obtenção e a caracterização do composto **203**, que é representativa para os demais. Assim sendo, iniciou-se a síntese da lactama **203** com a alilação da imina gerada *in situ* a partir do aldeído **114**, levando à formação da amina primária **187**. A próxima etapa da síntese consistiu no tratamento da amina **187** com cloreto de acrilóila, em presença de trietilamina e diclorometano (**Esquema 25**).



**Esquema 25.** Obtenção do intermediário **196** por RCM.

A amida **196** foi obtida em 60% de rendimento, sendo a sua formação evidenciada por sinais característicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , tais como o duplo duplete em 6,31 ppm ( $\text{CH}_2\text{CHCONH}$ , dd,  $J = 17,0$  e  $1,6$  Hz), além dos hidrogênios do grupo metileno terminal em 5,67 ppm (dd,  $J = 10,0$  e  $1,6$  Hz) e no multiplete compreendido entre 6,22-6,07 ppm. A presença da carbonila de amida foi caracterizada pelo sinal em 164,9 ppm no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$ , bem como o sinal na região de 50 ppm corroborou com a formação de uma ligação C-N. A obtenção de **196** também foi confirmada pela análise do espectro de IV devido ao surgimento de uma banda em  $1658\text{ cm}^{-1}$ , característica de estiramento de ligação  $\text{C}=\text{O}$  de carbonila de amida, assim como pela banda larga na região de  $3271\text{ cm}^{-1}$  relativa ao estiramento de ligação N-H de amidas. Além disso, no espectro de massas foi encontrado o pico referente ao íon molecular protonado em 296,1331, ao passo que o valor teórico para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  corresponde a 296,1262.

A utilização de LHMDs corresponde a um método para a formação de iminas **206** a partir de aldeídos **205**. Esta metodologia foi descrita para a síntese de amins primárias a partir de *N*-trimetilsililiminas, as quais sofrem a adição de reagentes organometálicos (**Esquema 26**).<sup>59</sup> A imina gerada *in situ* pode ser submetida à alilação levando à formação de uma amina primária **207** após hidrólise do grupo TMS, conforme relatado por Hart e colaboradores.<sup>60</sup>



**Esquema 26.** Síntese de amins primárias descrita por Hart e colaboradores.

A etapa final para a síntese dos aza-análogos **66**, **67** e **198-204** consistia na reação de metátese de olefinas para o fechamento da lactama. Cardona e colaboradores relataram a síntese de análogos da passifloricina realizando a metátese de olefinas para o fechamento de uma piridona bastante similar ao que propusemos fazer. Para tanto, foi utilizado 10 mol% de catalisador de Grubbs de primeira geração, obtendo-se um rendimento de 82%.<sup>61</sup>

Entretanto, Fiorelli e Savoia reportaram a síntese assimétrica de  $\delta$ -lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas por meio da reação de RCM e relataram dificuldades experimentais utilizando-se o catalisador de Grubbs de primeira geração. Um estudo metodológico foi realizado e observou-se que a reação prosseguia bem com o catalisador de Grubbs de segunda geração.<sup>62</sup>

Além disso, no grupo do prof. Pilli a reação de metátese de olefinas para fechamento de anel da amida **60** foi conduzida com 10 mol% do catalisador de Grubbs de primeira geração. Contudo, a reação demorou três dias para ocorrer e não houve consumo de todo material de partida, conforme análise por CCD. A

<sup>59</sup> Hart, D. J.; Kanai, K. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 1555.

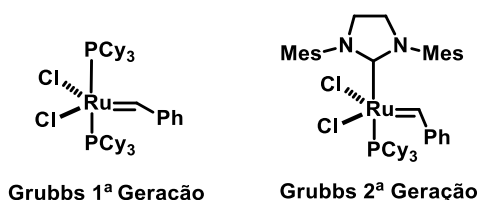
<sup>60</sup> Hart, D. J.; Kanai, K.; Thomas, D. G.; Yang, T. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 289.

<sup>61</sup> Cardona, W.; Quioñes, W.; Robledo, S.; Vélez, I. D.; Murga, J.; García-Fortanet, J.; Carda, M.; Cardona, D.; Echeverri, F. *Tetrahedron* **2006**, 62, 4086.

<sup>62</sup> Fiorelli, C.; Savoia, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6022.

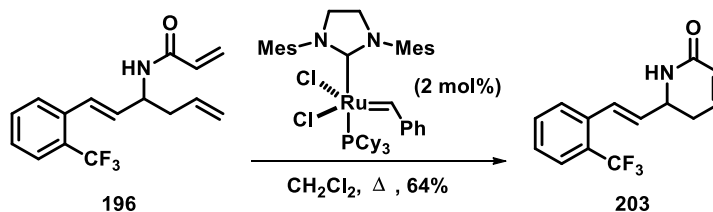
aza-goniotalamina (**66**) foi obtida em 41% de rendimento. Posteriormente, obteve-se um rendimento de 82% na metátese quando foi feita a adição de 2 porções de 3 mol% do catalisador de Grubbs de segunda geração.<sup>38</sup>

A estrutura do substrato é um fator determinante nas reações de RCM. As olefinas terminais mono-substituídas são mais reativas, sendo que a presença de grupos polares e efeitos conformacionais podem dificultar e até impedir a reação.<sup>63</sup> Quando as reações com o catalisador de primeira geração não ocorrem bem, geralmente utiliza-se Grubbs de segunda geração, pois este é mais reativo se comparado ao de primeira geração (**Figura 14**). A maior reatividade está relacionada com a presença de ligantes  $\sigma$ -doadores, tais como os carbenos *N*-heterocíclicos, que estabilizam a espécie reativa.<sup>64</sup>



**Figura 14.** Estrutura dos catalisadores de Grubbs de primeira e de segunda geração.

Assim sendo, decidiu-se submeter o intermediário **196** à reação de RCM utilizando-se o catalisador de Grubbs de segunda geração (2 mol%). O aza-análogo **203** foi obtido em 64% de rendimento (**Esquema 27**).



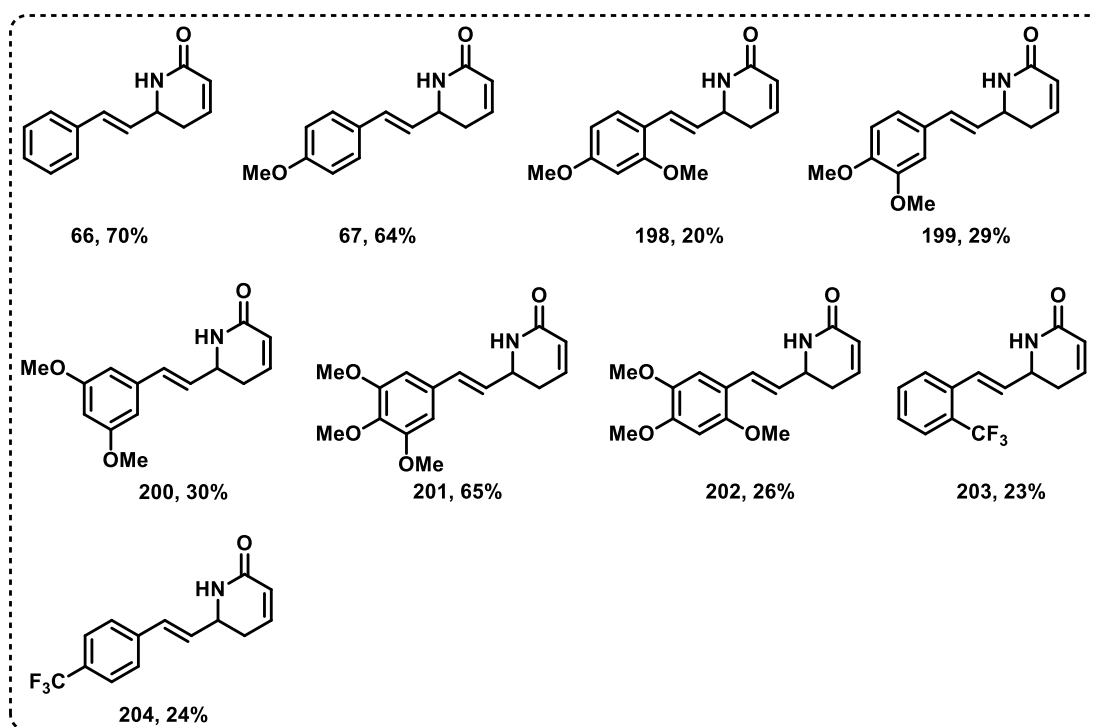
**Esquema 27.** Obtenção do análogo lactâmico **203** por RCM.

<sup>63</sup> Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J. *Quim. Nova* **2005**, *28*, 692.

<sup>64</sup> a) Deshmukh, P. H.; Blechert, S. *Dalton Trans.* **2007**, 2479. b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.

Os sinais referentes à formação da ligação dupla da lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **203** foram observados no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  em 6,63 ppm ( $\text{CH}_2\text{CHCHCO}_2$ , ddd,  $J = 10,0; 4,9$  e  $3,5$  Hz) e em 5,97 ppm ( $\text{CH}_2\text{CHCHCO}_2$ , dq,  $J = 10,0$  e  $2,0$  Hz). A carbonila lactâmica foi caracterizada pelo sinal em 166,0 ppm no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  e pela banda em  $1681\text{ cm}^{-1}$  no espectro de IV referente ao estiramento de ligação  $\text{C}=\text{O}$  de amida. Além disso, o espectro de massas de alta resolução continha o íon molecular protonado  $[\text{M}+\text{H}^+]$  268,1034, sendo a massa exata calculada para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$  igual a 268,0949.

As estruturas químicas da aza-goniotalamina (**66**) e dos aza-análogos **67** e **198-204**, bem como os rendimentos globais em que os mesmos foram obtidos são apresentados na **Figura 15**.



**Figura 15.** Estruturas químicas da aza-goniotalamina (**66**) e dos derivados **67** e **198-204**.

Os compostos **66**, **67** e **198-204** foram obtidos em rendimentos globais que variaram entre 20-70%. Vale ressaltar que a aza-goniotalamina (**66**) e o composto **67** foram preparados por meio de uma rota sintética constituída por quatro etapas, enquanto os compostos **198-204** foram obtidos em sete etapas.

Os derivados de aza-goniotalamina, bem como os intermediários correspondentes foram purificados por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel e caracterizados por análises de IV, RMN, EMAR e por ponto de fusão no caso de compostos sólidos.

### **1.3.3. Avaliação da atividade antiproliferativa em cultura de células dos análogos da goniotalamina (23) e dos aza-análogos**

#### **1.3.3.1. Ensaios *in vitro* em painel de células tumorais humanas**

Realizou-se a avaliação da atividade antiproliferativa dos análogos da goniotalamina **31**, **144-150**, **163-165**, **173** e **174** e dos aza-análogos **66**, **67** e **198-204** em colaboração com o Prof. João Ernesto de Carvalho, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP. Os ensaios foram realizados pela Dra. Débora B. V. Costa. Para a metodologia empregada veja o Capítulo 3.

Considerando-se que um mesmo composto pode apresentar diferentes perfis de atividade a depender da linhagem celular foram utilizadas neste estudo linhagens tumorais humanas de diferentes origens histológicas e genéticas, tais como endodérmicas (NCI-H460/pulmão, HT-29/cólon), ectodérmicas (UACC-62/melanoma, MCF-7/mama, U251/glioma) e mesodérmicas (OVCAR-03/ovário, NCI-ADR/RES/ovário com fenótipo de resistência a múltiplos fármacos, PC-3/próstata, 786-0/rim). Além disso, averiguou-se a toxicidade em células com fenótipo não-tumoral de origem ectodérmica (HaCat/queratinócito humano).<sup>65</sup>

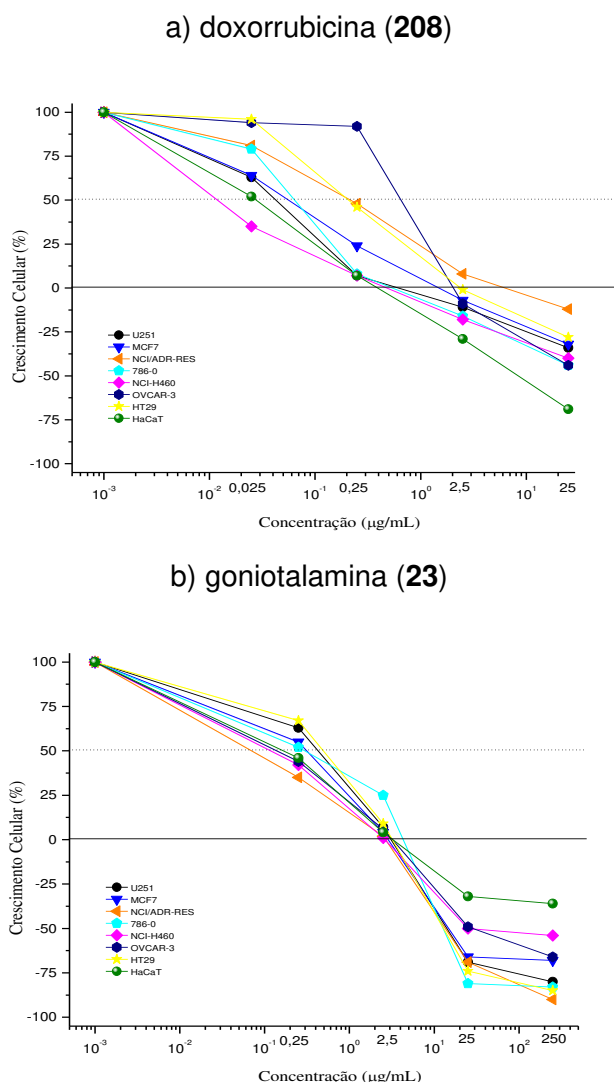
A doxorubicina (**208**) foi empregada como o controle positivo, sendo a goniotalamina (**23**) o composto de referência. A goniotalamina (**23**) e os seus análogos foram empregados em concentrações entre 0,25-250 µg/mL e a doxorubicina (**208**) em 0,025-25 µg/mL, sendo a porcentagem do crescimento celular determinada após 48 h do tratamento das células. O crescimento celular foi determinado por espectrofotometria utilizando-se o corante protéico sulforrodamina B (SRB). As análises foram feitas baseadas na metodologia de

---

<sup>65</sup> Nem todas as células estavam presentes nos diferentes ensaios, pois dependiam da disponibilidade.

triagem *in vitro* para drogas anticâncer realizada pelo *National Cancer Institute* (NCI), que utiliza um painel de 60 linhagens tumorais humanas (NCI60).<sup>66</sup> O ensaio com SRB permite a determinação da densidade celular no tempo 0 (momento de adição das amostras), o que possibilita o cálculo da concentração que inibe totalmente o crescimento celular.<sup>66b</sup>

Os gráficos gerados relacionam a porcentagem de crescimento celular e a concentração das amostras testadas. As curvas de concentração-resposta para a doxorrubicina (**208**) e para a goniotalamina (**23**) são apresentadas na **Figura 16**.



**Figura 16.** Curvas de concentração-resposta para a) **208** e b) **23**.

<sup>66</sup> a) Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Nat. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757. b) Shoemaker, R. H. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, 6, 813.



Os valores entre 100% e 0 representam inibição de crescimento, sendo a linha 0 o marco para a inibição total de crescimento, ou seja, quando a quantidade de células ao final do experimento é a mesma do início do experimento, determinada pela placa  $T_0$ . Já os valores negativos representam a morte celular, pois a quantidade de células, ou seja, a dosagem de proteínas coradas por absorbância inferida sobre a quantidade de células ao final do experimento nesse caso é menor do que aquela que iniciou o experimento, isto é, a quantidade de células analisadas na placa  $T_0$ .

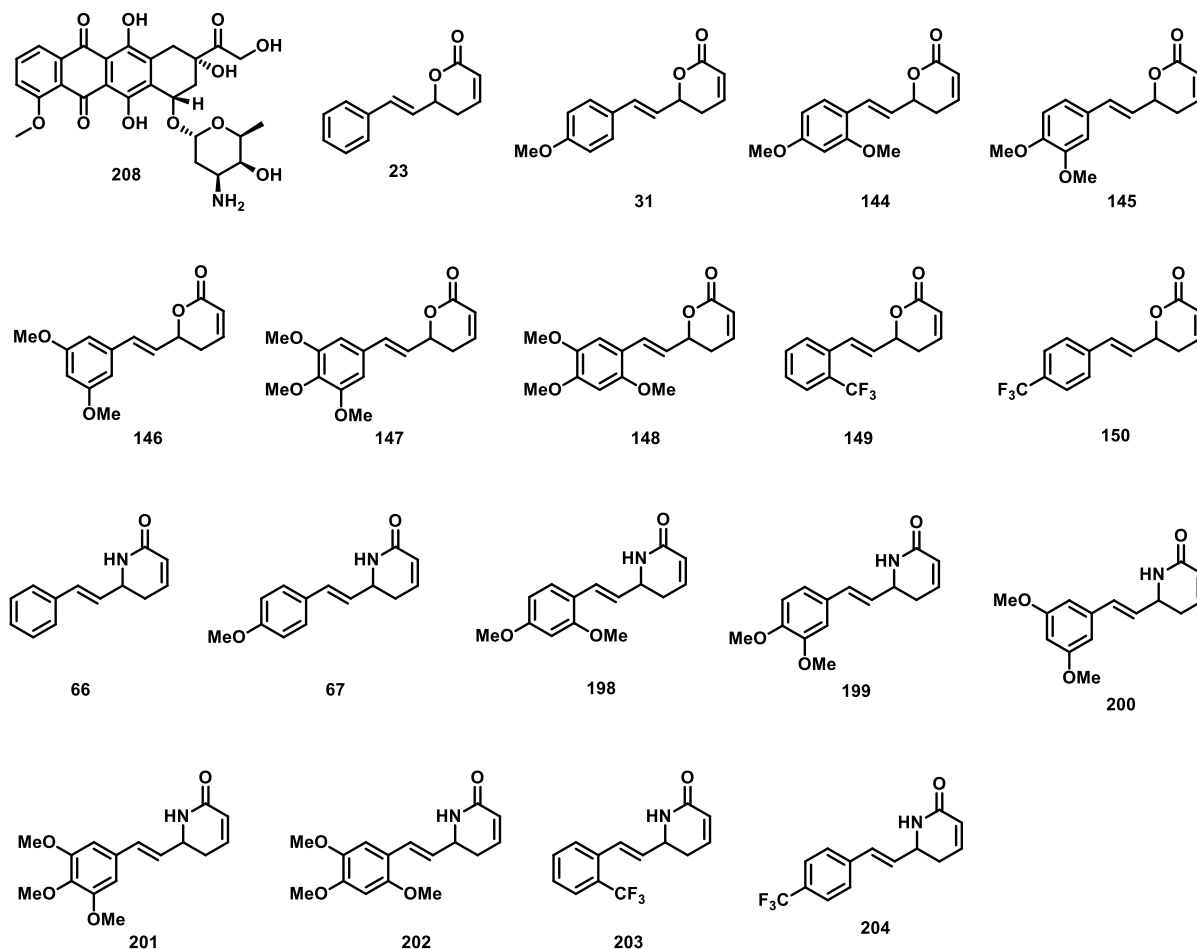
Os resultados foram expressos em valores de TGI (*total growth inhibition*), que corresponde à concentração de amostra necessária para inibir totalmente o crescimento celular em 48 h de tratamento. O TGI pode ser obtido diretamente dos gráficos de curva concentração-resposta, além de representar o menor erro para estudos de estrutura-atividade.

Os valores médios de TGI apresentados nas tabelas no decorrer do texto foram calculados pela média dos valores de inibição de crescimento para cada concentração da amostra, por meio da leitura de triplicata em um mesmo experimento.

A triagem *in vitro* inicial possibilita a seleção dos melhores candidatos aos estudos em modelos experimentais de câncer utilizando-se animais de experimentação. É uma técnica que permite a avaliação da atividade antiproliferativa com maior especificidade, rapidez, eficiência e reprodutibilidade.<sup>66a</sup>

Cabe ressaltar que cada tabela apresentada no decorrer desse trabalho apresenta os valores de TGI obtidos para os compostos avaliados em um mesmo experimento.

Inicialmente realizou-se a avaliação da atividade antiproliferativa dos análogos da goniotalamina **31** e **144-150**, bem como dos aza-análogos **66**, **67** e **198-204**. As estruturas químicas dos compostos avaliados nesse experimento são apresentadas na **Figura 17**.



**Figura 17.** Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na **Tabela 7**.

A **Tabela 7** apresenta os valores de TGI para a doxorubicina (**208**), goniotalamina (**23**), análogos **31**, **144-150**, aza-goniotalamina (**66**) e aza-análogos **67** e **198-204**.<sup>48</sup>

**Tabela 7.** Valores de TGI<sup>a</sup> (em  $\mu\text{M}$ ) para a goniotalamina (**23**) e análogos.

| TGI        | U251              | MCF7              | NCI-ADR/RES       | 786-0             | NCI-H460          | OVCAR-03          | HT-29             | HaCat             |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>208</b> | 2,4 $\pm$ 0,1     | 3,7 $\pm$ 0,1     | 13,5 $\pm$ 1,0    | 2,1 $\pm$ 0,1     | 1,3 $\pm$ 0,2     | 6,3 $\pm$ 0,8     | 7,1 $\pm$ 0,6     | 0,8 $\pm$ 0,1     |
| <b>23</b>  | 13,7 $\pm$ 0,8    | 12,7 $\pm$ 0,1    | 8,0 $\pm$ 0,8     | 14,8 $\pm$ 0,7    | 13,6 $\pm$ 0,7    | 14,2 $\pm$ 0,7    | 13,9 $\pm$ 0,8    | 27,7 $\pm$ 1,4    |
| <b>31</b>  | 20,6 $\pm$ 1,3    | 25,5 $\pm$ 1,0    | 17,3 $\pm$ 1,2    | 21,6 $\pm$ 0,9    | 28,3 $\pm$ 0,8    | 61,5 $\pm$ 2,4    | 33,7 $\pm$ 0,1    | 58,8 $\pm$ 2,7    |
| <b>144</b> | 4,6 $\pm$ 0,6     | 5,4 $\pm$ 0,6     | 8,8 $\pm$ 0,7     | 4,1 $\pm$ 0,6     | 6,0 $\pm$ 0,4     | 5,6 $\pm$ 1,0     | 6,6 $\pm$ 0,8     | 15,8 $\pm$ 0,9    |
| <b>145</b> | 23,9 $\pm$ 2,4    | 7,8 $\pm$ 0,5     | 11,6 $\pm$ 0,9    | 10,9 $\pm$ 1,0    | 14,6 $\pm$ 1,4    | 16,8 $\pm$ 1,0    | 17,2 $\pm$ 0,9    | 63,0 $\pm$ 2,4    |
| <b>146</b> | 8,1 $\pm$ 0,7     | 9,5 $\pm$ 0,9     | 8,9 $\pm$ 0,9     | 10,6 $\pm$ 0,7    | 9,0 $\pm$ 0,8     | 19,1 $\pm$ 1,4    | 8,2 $\pm$ 0,6     | 8,8 $\pm$ 0,4     |
| <b>147</b> | 25,1 $\pm$ 0,8    | 15,3 $\pm$ 0,8    | 35,1 $\pm$ 3,1    | 18,5 $\pm$ 1,0    | 28,8 $\pm$ 1,9    | 44,9 $\pm$ 2,8    | 18,8 $\pm$ 1,5    | 21,6 $\pm$ 0,4    |
| <b>148</b> | 11,5 $\pm$ 0,4    | 3,8 $\pm$ 0,2     | 9,4 $\pm$ 0,5     | 6,0 $\pm$ 0,3     | 9,8 $\pm$ 0,3     | 7,2 $\pm$ 0,4     | 15,9 $\pm$ 0,9    | 46,9 $\pm$ 0,6    |
| <b>149</b> | 43,4 $\pm$ 2,5    | 50,4 $\pm$ 3,2    | 75,5 $\pm$ 2,4    | 52,3 $\pm$ 2,1    | 241,5 $\pm$ 6,4   | 195,6 $\pm$ 5,9   | 71,7 $\pm$ 4,6    | 82,7 $\pm$ 12,8   |
| <b>150</b> | 36,8 $\pm$ 3,2    | 51,0 $\pm$ 9,0    | 54,8 $\pm$ 2,2    | 44,5 $\pm$ 1,0    | 476,9 $\pm$ 11,0  | 167,2 $\pm$ 3,2   | 36,2 $\pm$ 0,8    | 69,7 $\pm$ 5,8    |
| <b>66</b>  | 797,6 $\pm$ 23,4  | 607,4 $\pm$ 36,9  | 966,6 $\pm$ 56,1  | N.C. <sup>b</sup> | 928,5 $\pm$ 38,9  | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> |
| <b>67</b>  | 981,3 $\pm$ 52,0  | N.C.              | 841,7 $\pm$ 40,5  | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | 786,8 $\pm$ 46,1  | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> |
| <b>198</b> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> |
| <b>199</b> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> |
| <b>200</b> | 169,9 $\pm$ 19,9  | 146,4 $\pm$ 24,0  | 203,2 $\pm$ 11,8  | 173,4 $\pm$ 11,8  | 145,5 $\pm$ 3,4   | 232,1 $\pm$ 10,2  | 196,6 $\pm$ 3,1   | 211,9 $\pm$ 5,6   |
| <b>201</b> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> |
| <b>202</b> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> |
| <b>203</b> | 69,9 $\pm$ 1,0    | 120,2 $\pm$ 0,6   | 40,6 $\pm$ 1,0    | 123,4 $\pm$ 2,8   | 194,7 $\pm$ 2,5   | 329,3 $\pm$ 3,8   | 195,4 $\pm$ 2,6   | 249,1 $\pm$ 3,2   |
| <b>204</b> | 130,3 $\pm$ 2,1   | 149,5 $\pm$ 1,0   | 71,8 $\pm$ 0,7    | 127,8 $\pm$ 0,8   | 150,4 $\pm$ 0,9   | 126,0 $\pm$ 1,2   | 139,2 $\pm$ 2,4   | 173,7 $\pm$ 0,9   |

<sup>a</sup> Concentração que provoca a inibição total do crescimento (TGI) foi determinada a partir de análise de regressão não-linear usando o ORIGIN 8.0® (OriginLab Corporation).

<sup>b</sup> N.C. Não calculável. O composto não foi ativo na maior concentração (250  $\mu\text{g/mL}$ ) avaliada no ensaio.

<sup>c</sup> Os valores médios de TGI foram calculados pela média dos valores de inibição de crescimento para cada concentração da amostra, por meio da leitura de triplicata em um mesmo experimento.

O anel aromático metoxilado provou ser benéfico para a atividade antiproliferativa *in vitro* dos análogos da goniotalamina (**23**). Analisando-se o grau de metoxilação, os compostos dimetoxilados **144**, **145** e **146**, assim como os trimetoxilados **147** e **148** foram mais potentes do que o análogo monometoxilado **31** diante de quase todas as linhagens de câncer estudadas.

O análogo 2,4-dimetoxilado **144** demonstrou alta potência frente todas as 7 linhagens de câncer avaliadas, com os valores de TGI 2 ou 3 vezes menores do que a goniotalamina (**23**). Somente contra a linhagem de ovário resistente (NCI-ADR/RES) a goniotalamina (**23**) foi tão ativa quanto o composto 2,4-dimetoxilado **144**.

O composto **144** foi mais seletivo para as células tumorais, uma vez que o seu índice de seletividade (IS) variou entre 1,8 e 3,9 para as linhagens estudadas. O IS consiste na razão entre o TGI da célula normal e o TGI da célula tumoral. Quando o valor encontrado é maior do que 1 significa que o composto testado é mais seletivo contra a célula tumoral, ao passo que um valor de IS abaixo de 1 representa uma maior seletividade contra a célula normal.

O análogo 3,5-dimetoxilado **146** demonstrou maior potência do que a goniotalamina (**23**) frente às células tumorais de glioma, de mama, de rim, de pulmão e de cólon. Entretanto, o IS do composto **146** para tais linhagens variou entre 0,8 e 1,1, enquanto o IS da goniotalamina (**23**) foi superior a 1,0 para todas essas linhagens.

O composto 2,4,5-trimetoxilado **148** também se destacou, uma vez que apresentou maior potência frente às linhagens de câncer de mama, de rim e de ovário com valores de TGI aproximadamente 2 ou 3 vezes menores do que a goniotalamina (**23**), sendo também menos tóxico às células HaCat. O IS de **148** para tais linhagens correspondeu a 12,3; 7,8 e 6,5, respectivamente, indicando uma maior seletividade desse composto contra essas células tumorais.

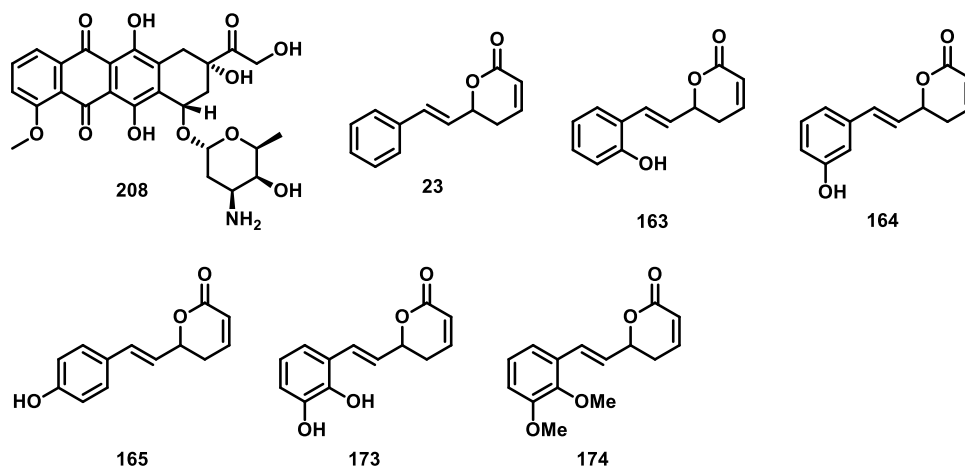
Por sua vez, os compostos **149** e **150** contendo o substituinte trifluorometila não apresentaram uma atividade antiproliferativa *in vitro* comparável à goniotalamina (**23**).

Os dados evidenciaram que a introdução do anel lactâmico reduziu significativamente a atividade antiproliferativa dessa classe de compostos. A aza-goniotalamina (**66**) não apresentou qualquer atividade citotóxica contra as várias linhagens de células de câncer, embora também não tenha sido tóxica à linhagem HaCat. Todos os análogos de aza-goniotalamina investigados não foram citotóxicos, exceto o derivado 3,5-dimetoxilado **200**, que mostrou atividade citotóxica apenas na maior concentração empregada no ensaio. O análogo *orto*-trifluorometilado **203** exibiu valores de TGI correspondentes a  $40,6 \pm 1,0$  e  $69,9 \pm 1,0$   $\mu\text{M}$ , respectivamente, para as células de ovário resistente e de glioma.<sup>48</sup>

Pela análise dos resultados pode-se inferir que a densidade eletrônica no carbono  $\beta$  do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado seja importante para a atividade citotóxica desses compostos. A substituição do átomo de oxigênio por um nitrogênio aumentou a densidade eletrônica da carbonila devido à ressonância com o par eletrônico do átomo de nitrogênio. Dessa forma, supondo-se que a atividade biológica decorra da interação covalente entre a piridina-2-ona e o receptor, essas substâncias foram menos citotóxicas pois o carbono  $\beta$  da lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada é menos deficiente em elétrons e, conseqüentemente, menos suscetível ao ataque nucleofílico em uma adição de Michael. Cabe ressaltar que os análogos da goniotalamina sem a dupla ligação endocíclica da lactona preparados anteriormente em nosso laboratório não foram citotóxicos, corroborando com nossas observações.

Com relação aos análogos fenólicos **163-165** e **173** o intuito foi comparar o efeito da presença de 1 ou de 2 hidroxilas no anel aromático da goniotalamina (**23**) e verificar se esses substituintes resultariam em uma maior citotoxicidade. Além disso, também foi alvo de estudos a influência das hidroxilas comparativamente às metoxilas, sendo preparado o análogo 2,3-dimetoxilado **174** visando avaliar a sua potência em relação à do análogo di-hidroxilado **173**, que continha hidroxilas nas mesmas posições do anel aromático.

Dessa forma, os análogos **163-165**, **173** e **174** também foram avaliados quanto à atividade antiproliferativa *in vitro*. As estruturas químicas dos compostos envolvidos nesse experimento são apresentadas na **Figura 18**.



**Figura 18.** Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na **Tabela 8**.

Os valores de TGI da doxorubicina (**208**), da goniotalamina (**23**) e dos análogos **163-165**, **173** e **174** são apresentados na **Tabela 8**.

**Tabela 8.** Valores de TGI<sup>a</sup> (em  $\mu\text{M}$ ) para a goniotalamina (**23**) e análogos **163-165**, **173** e **174**.

| TGI        | U251               | MCF7            | NCI-<br>ADR/RES | 786-0           | NCI-H460         | PC-3            | OVCAR-<br>03     | HT-29            | HaCat            |
|------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>208</b> | 5,6 $\pm$ 0,1      | 1,2 $\pm$ 0,1   | 66,3 $\pm$ 5,9  | 9,0 $\pm$ 0,1   | 20,4 $\pm$ 0,4   | 0,8 $\pm$ 0,1   | 11,9 $\pm$ 0,1   | 61,7 $\pm$ 2,7   | 6,3 $\pm$ 0,6    |
| <b>23</b>  | 24,7 $\pm$ 2,1     | 76,1 $\pm$ 2,3  | 72,5 $\pm$ 4,4  | 21,0 $\pm$ 2,9  | 22,6 $\pm$ 3,3   | 17,2 $\pm$ 0,8  | 20,2 $\pm$ 1,5   | 34,7 $\pm$ 4,8   | 49,0 $\pm$ 14,7  |
| <b>163</b> | 74,3 $\pm$ 9,8     | 32,3 $\pm$ 2,9  | 52,6 $\pm$ 16,7 | 30,9 $\pm$ 10,2 | 33,8 $\pm$ 3,9   | 50,0 $\pm$ 6,3  | 56,5 $\pm$ 6,1   | 266,6 $\pm$ 5,1  | 218,5 $\pm$ 7,1  |
| <b>164</b> | 36,6 $\pm$ 1,0     | 27,5 $\pm$ 0,8  | 52,4 $\pm$ 1,1  | 28,3 $\pm$ 1,3  | 37,6 $\pm$ 3,5   | 52,8 $\pm$ 8,9  | 20,5 $\pm$ 1,9   | 36,5 $\pm$ 6,2   | 53,2 $\pm$ 0,6   |
| <b>165</b> | 123,9 $\pm$ 1,1    | 33,2 $\pm$ 2,5  | 82,1 $\pm$ 6,6  | 72,2 $\pm$ 3,2  | 101,8 $\pm$ 4,9  | 76,3 $\pm$ 14,1 | 174,0 $\pm$ 6,8  | 411,0 $\pm$ 43,6 | 511,1 $\pm$ 6,1  |
| <b>173</b> | 1239,7 $\pm$ 100,8 | 71,9 $\pm$ 8,0  | 146,1 $\pm$ 3,3 | 75,3 $\pm$ 19,0 | 101,2 $\pm$ 11,5 | 71,1 $\pm$ 12,2 | 226,08 $\pm$ 7,2 | 503,5 $\pm$ 55,0 | 528,4 $\pm$ 10,4 |
| <b>174</b> | 43,0 $\pm$ 4,6     | 48,8 $\pm$ 10,6 | 64,9 $\pm$ 1,5  | 31,3 $\pm$ 3,9  | 63,6 $\pm$ 11,6  | 28,7 $\pm$ 5,0  | 62,8 $\pm$ 7,0   | 110,0 $\pm$ 15,9 | 92,1 $\pm$ 2,1   |

<sup>a</sup> Concentração que provoca a inibição total do crescimento (TGI) foi determinada a partir de análise de regressão não-linear usando o ORIGIN 8.0® (OriginLab Corporation).

<sup>b</sup> Os valores médios de TGI foram calculados pela média dos valores de inibição de crescimento para cada concentração da amostra, por meio da leitura de triplicata em um mesmo experimento.

De uma forma geral, a presença de hidroxilas no anel aromático da goniotalamina (**23**) não resultou em uma melhora significativa na potência. Em particular, a hidroxila em *para* pareceu ser prejudicial para a atividade antiproliferativa *in vitro*, uma vez que para o composto **165** foram observados os maiores valores de TGI para todas as linhagens em comparação com os análogos *orto* e *meta* substituídos **163** e **164**, respectivamente.

Entretanto, os análogos mono-hidroxilados **163-165** foram mais ativos do que a goniotalamina (**23**) contra a linhagem tumoral de mama (MCF-7). O IS dos compostos **163-165** para tal linhagem correspondeu a 6,8; 1,9 e 15,4, respectivamente. Além disso, **163** e **164** apresentaram maior potência do que a goniotalamina (**23**) contra a linhagem de ovário resistente (NCI-ADR/RES), com IS correspondente a 4,2 e 1,0, respectivamente.

A presença de 2 hidroxilas no anel aromático da goniotalamina (**23**) pareceu ser desfavorável para a citotoxicidade, já que o análogo 2,3-di-hidroxilado **173** foi menos potente do que a goniotalamina (**23**). Ainda, comparando-se o efeito de 2 hidroxilas em relação às metoxilas, o análogo 2,3-di-hidroxilado **173** demonstrou menor potência do que o 2,3-dimetoxilado **174** contra todas as células tumorais avaliadas.

### 1.3.3.2. Análise da viabilidade celular de câncer de pâncreas

Existe grande interesse na descoberta de compostos que possam induzir a morte de células tumorais, em especial o câncer de pâncreas,<sup>67</sup> que é uma das mais comuns neoplasias do trato gastrointestinal. Apesar dos avanços na terapia, o tratamento de pacientes com câncer de pâncreas ainda é um desafio devido à dificuldade de se obter diagnóstico precoce. Além disso, o prognóstico para pacientes com este tipo de câncer em estágio avançado permanece ruim em função da alta recorrência e metástase,<sup>68</sup> o que justifica a elevada taxa de mortalidade, que praticamente se iguala à incidência do câncer de pâncreas.<sup>67</sup>

<sup>67</sup> Siegel, R.; Naishadham, D. M. A.; Jemal, A. D. V. M. *CA Cancer J. Clin.* **2012**, 62, 10.

<sup>68</sup> Hidalgo, M. *The New England Journal of Medicine* **2010**, 362, 1605.



Até o momento, a cirurgia para retirada do tumor continua sendo o único tratamento que oferece alguma vantagem em termos de sobrevida, com um intervalo de sobrevida de cinco anos para 15-25% dos casos. No entanto, na maioria dos casos (80-90%) já não é mais possível se realizar cirurgia quando a doença se manifesta clinicamente. Nesse momento, a quimioterapia combinada com a radioterapia é a única opção de tratamento visando à inibição da progressão tumoral e a redução dos efeitos colaterais.<sup>69</sup>

Diante da agressividade deste câncer, a grande maioria dos pacientes depende de um tratamento paliativo com quimioterápicos convencionais, tais como a gemcitabina e o 5-fluorouracil, que apesar de fornecerem uma melhora na qualidade de vida podem resultar em uma sobrevida média de apenas alguns meses.<sup>70</sup> As células de câncer de pâncreas são altamente agressivas e resistentes a quimioterápicos tradicionais.<sup>71</sup>

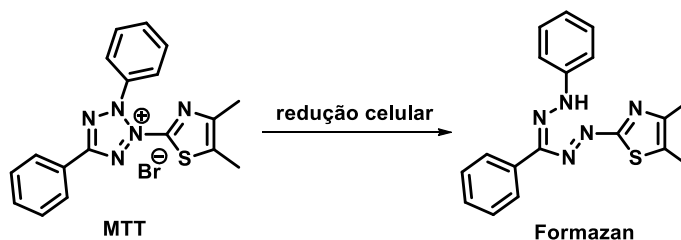
Assim sendo, alguns análogos da goniotalamina (**23**) e os aza-análogos também foram avaliados frente à viabilidade de células tumorais de pâncreas (PANC-1) pelo ensaio de redução do brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT), em colaboração com a Profa. Dra. Carmen V. F. Halder do Instituto de Biologia da UNICAMP. O quimioterápico gemcitabina (**209**) foi usado como o composto de referência. Esses estudos foram realizados pela doutoranda Karin J. P. Rocha. Para a metodologia empregada veja o Capítulo 3.

O ensaio consiste na avaliação da capacidade das células viáveis em reduzir o MTT em formazan, em uma reação catalisada pela enzima succinato desidrogenase presente na membrana mitocondrial de células viáveis (**Esquema 28**).

<sup>69</sup> Gillen, S.; Schuster, T.; Buschenfelde, C. M.; Friess, H.; Kleeff, J. *PLoS Med.* **2010**, 7, 1.

<sup>70</sup> Stathis, A.; Moore, M. J. *Nat. Rev. Clin. Onco.* **2010**, 7, 163.

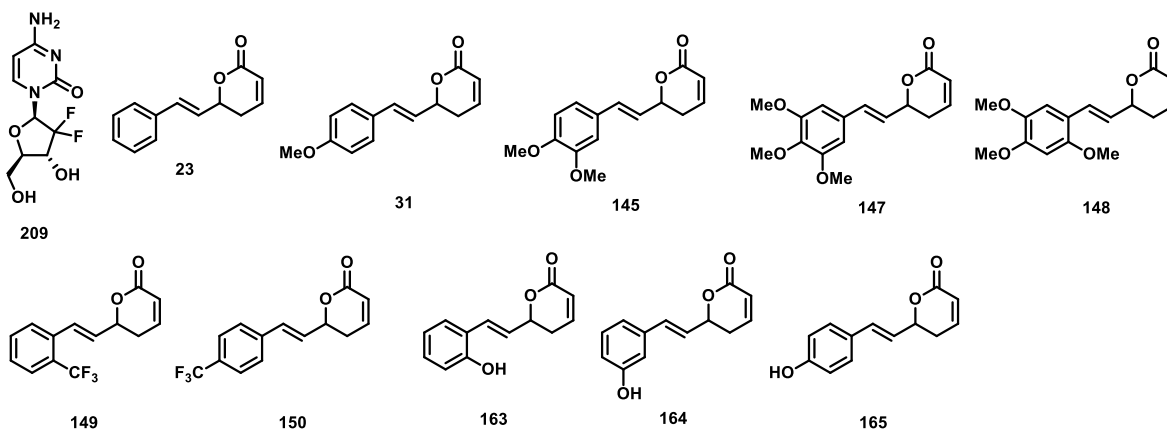
<sup>71</sup> Hong, S. P.; Wen, J.; Bang, S.; Park, S.; Song, S. Y. *Int. J. Cancer* **2009**, 125, 2323.



**Esquema 28.** Redução celular do MTT em formazan.

O formazan azul é um pigmento insolúvel que não pode atravessar a membrana plasmática das células. Quando solubilizado em etanol, o formazan é extraído e quantificado espectrofotometricamente ( $\lambda = 570 \text{ nm}$ ).<sup>72</sup> Em seguida, os valores são expressos em porcentagem de redução do MTT em relação ao controle (100% de viabilidade celular - células não-tratadas com os compostos), sendo que uma curva concentração-resposta é construída. A partir dessa curva é calculado o valor de  $\text{IC}_{50}$ , que corresponde a concentração necessária para reduzir a viabilidade celular em 50%.

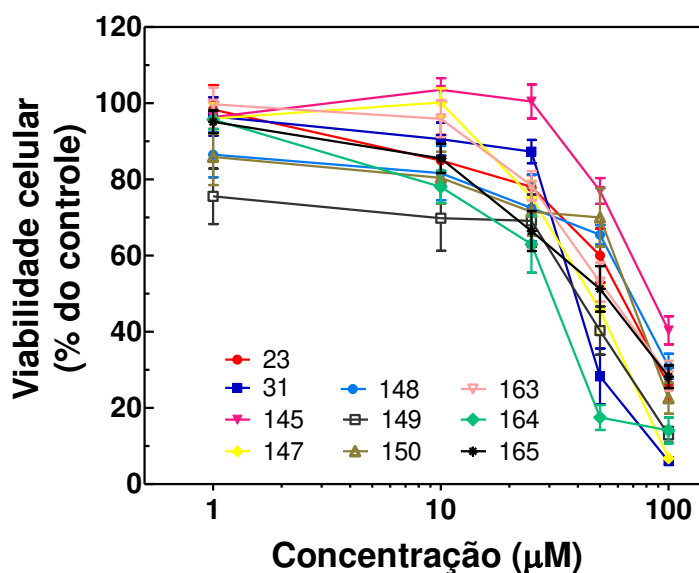
As estruturas químicas dos compostos avaliados nesse experimento são mostradas na **Figura 19**.



**Figura 19.** Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na **Tabela 9**.

<sup>72</sup> Mosmann, T. *Journal of Immunological Methods* **1983**, 65, 55.

As curvas de concentração-resposta (**Figura 20**) demonstraram que a goniotalamina (**23**) e os seus análogos **31**, **145**, **147-150** e **163-165** apresentam efeito concentração dependente a partir de 10  $\mu\text{M}$ .



**Figura 20.** Curvas de concentração-resposta na redução da viabilidade celular de PANC-1 tratada com goniotalamina (**23**) e análogos por 24 h.

Os valores de  $\text{IC}_{50}$  para os análogos da goniotalamina **31**, **145**, **147-150** e **163-165**, bem como para a goniotalamina (**23**) são apresentados na **Tabela 9**.

**Tabela 9.** Análise da viabilidade das células tumorais de PANC-1 para a goniotalamina (**23**) e análogos.

| Composto   | $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) <sup>a</sup> |
|------------|-------------------------------------------------|
| <b>23</b>  | $65 \pm 14$                                     |
| <b>31</b>  | $41 \pm 8$                                      |
| <b>145</b> | $83 \pm 10$                                     |
| <b>147</b> | $56 \pm 20$                                     |
| <b>148</b> | $68 \pm 6$                                      |
| <b>149</b> | $35 \pm 18$                                     |
| <b>150</b> | $60 \pm 13$                                     |
| <b>163</b> | $45 \pm 12$                                     |
| <b>164</b> | $30 \pm 7$                                      |
| <b>165</b> | $45 \pm 18$                                     |

<sup>a</sup> A gemcitabina (**209**) apresentou valor de  $\text{IC}_{50}$  maior do que 2000  $\mu\text{M}$  e igual a 170  $\mu\text{M}$  após 24 h e 48 h de experimento, respectivamente.

A presença da hidroxila em *meta* demonstrou ser benéfica e resultou em um composto com maior citotoxicidade do que a goniotalamina (**23**). O análogo **164** reduziu a viabilidade das células de câncer de pâncreas em 50% com apenas metade da concentração necessária para a goniotalamina (**23**), sendo que 80% das células não estavam mais viáveis a 50  $\mu$ M do composto **164**. Os análogos da goniotalamina **144** e **146**, bem como os aza-análogos **66**, **67** e **198-204** também foram avaliados, entretanto apresentaram um IC<sub>50</sub> superior a 100  $\mu$ M. As curvas de concentração-resposta para esses compostos são apresentadas na parte experimental, Capítulo 3.



## 1.4. Conclusões e Perspectivas

O presente trabalho descreveu a preparação de 13 análogos lactônicos da goniotalamina inéditos. A rota sintética empregada baseou-se na homologação dos aldeídos comerciais empregando-se a olefinação de HWE, seguida de redução do éster e posterior oxidação. As etapas finais da síntese consistiram na alilação, esterificação e reação de metátese de olefinas para fechamento do anel lactônico. Dentre as lactonas sintetizadas encontram-se 3 derivados mono-hidroxilados (21-38% de rendimentos globais), 1 análogo di-hidroxilado (30% de rendimento global), 2 compostos trifluorometilados (23 e 24% de rendimentos globais) e 7 análogos apresentando diferentes graus de metoxilação no anel aromático (rendimentos globais entre 30-70%). Esses compostos foram avaliados *in vitro* contra uma variedade de linhagens de células humanas de câncer.

O grau de metoxilação do anel aromático da goniotalamina (**23**) influenciou na atividade antiproliferativa *in vitro* desses compostos, sendo os análogos polimetoxilados **144-148** mais potentes do que o derivado monometoxilado **31** diante de várias das linhagens de câncer estudadas. Além disso, a metoxilação do anel aromático resultou em alguns compostos mais ativos do que a goniotalamina (**23**), especialmente os análogos **144**, **146** e **148**. Este último também apresentou menor toxicidade do que a goniotalamina (**23**) frente à linhagem não-tumoral HaCat. Por sua vez, a presença do grupo trifluorometila no anel aromático da goniotalamina (**23**) resultou em perda da citotoxicidade.

O composto **144** foi mais citotóxico do que a goniotalamina (**23**) frente às linhagens de câncer de glioma, mama, rim, pulmão, ovário e cólon, sendo também mais seletivo para as células tumorais do que para as células normais HaCat. Ainda, o análogo **148** foi mais ativo do que a goniotalamina (**23**) contra o câncer de mama, rim e ovário, além de ser bem menos citotóxico à HaCat.

Com relação aos análogos fenólicos **163-165** e **173**, de uma forma geral a presença de grupos hidroxila no anel aromático da goniotalamina (**23**) não resultou em uma melhora significativa na potência, exceto para as linhagens de mama (MCF-7) e de ovário resistente (NCI-ADR/RES). Os análogos **163-165** foram mais

ativos do que a goniotalamina contra a linhagem MCF-7, bem como **163** e **164** apresentaram maior potência do que a goniotalamina (**23**) contra NCI-ADR/RES.

No ensaio de inibição da viabilidade das células de câncer de pâncreas, o grupo hidroxila presente na posição *meta* no anel aromático novamente demonstrou-se benéfico para a atividade antiproliferativa *in vitro*, pois o composto **164** reduziu a viabilidade celular do tumor de pâncreas em 50% com apenas metade da concentração necessária para a goniotalamina (**23**).

Os estudos de mecanismo de ação da goniotalamina (**23**) e do análogo **164** na linhagem PANC-1 estão sendo conduzidos no laboratório da Profa. Carmen V. F. Halder. Dessa forma, pretende-se definir o mecanismo de morte através da investigação da modulação de importantes proteínas e análise de citometria de fluxo, resultados esses que vão compor a tese de Karin J. P. Rocha.

Além disso, foram sintetizados análogos da goniotalamina (**23**) pela substituição isostérica do anel lactônico por uma lactama. A síntese dos aza-análogos baseou-se na reação entre os aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e LHMDs, com a geração de iminas *in situ*. Estas foram submetidas à alilação com brometo de alilmagnésio, levando à obtenção de aminas primárias. As etapas finais consistiram na amidação com o cloreto de acrilóila e na metátese de olefinas para fechamento do anel lactâmico. Fez-se a preparação da aza-goniotalamina (**66**) em 70% de rendimento global e de 8 aza-análogos (rendimentos globais entre 20 e 65%).

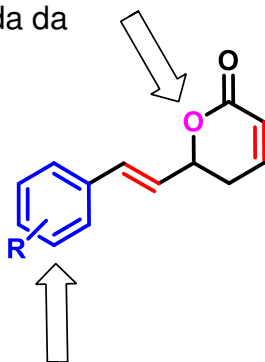
A introdução do anel lactâmico reduziu significativamente a atividade antiproliferativa para todas as linhagens de células de câncer avaliadas. A aza-goniotalamina (**66**) não apresentou qualquer citotoxicidade contra as diversas linhagens, mas também não foi tóxica aos queratinócitos humanos não-tumorais.

A complexidade da biologia dos tumores dita que a resposta a drogas em cultura pura de células tumorais se proliferando *in vitro* muitas vezes falha em prever a sua resposta em tumores em crescimento *in vivo*. Uma substância que não seja ativa *in vitro* não reflete necessariamente em um mesmo perfil *in vivo* e vice-versa. Assim sendo, um estudo combinado desses 2 modelos seria mais indicado para uma melhor conclusão a respeito do potencial anticâncer de uma

substância. Dada a maior estabilidade química de lactamas à hidrólise, possivelmente essa classe de compostos pode resultar em uma maior atividade *in vivo*. Para confirmar tal hipótese, estudos *in vivo* com a aza-goniotalamina (**66**) estão sendo realizados no laboratório do Prof. João Ernesto de Carvalho.

Em resumo, a importância das duas ligações duplas para a citotoxicidade da goniotalamina (**23**) já foi averiguada anteriormente no grupo do prof. Pilli durante o doutorado de Ângelo de Fátima. Além disso, no presente estudo outros requisitos estruturais necessários para a atividade citotóxica da goniotalamina (**23**) também foram estudados, estando indicados na **Figura 21**.

A substituição do átomo de oxigênio por  
um grupo NH resultou em perda da  
citotoxicidade



A presença de grupos metoxila e hidroxila foi  
benéfica para a atividade citotóxica  
R = 2,4-OMe, 2,4,5-OMe, 2-OH, 3-OH

**Figura 21.** Requisitos estruturais para a citotoxicidade da goniotalamina (**23**).

A presença dos substituintes metoxila (R = 2,4-OMe e 2,4,5-OMe) e hidroxila (2-OH, 3-OH) no anel aromático demonstrou-se favorável para a citotoxicidade, resultando em compostos mais potentes do que a goniotalamina (**23**) contra diversas linhagens de câncer. Em contrapartida, a substituição do átomo de oxigênio por um nitrogênio ligado ao hidrogênio foi desfavorável, uma vez que houve perda da atividade citotóxica.





## Capítulo 2

### ***Síntese e avaliação da atividade antiproliferativa de análogos N-acilados da aza-goniotalamina. Preparação da piplartina e análogos***

---

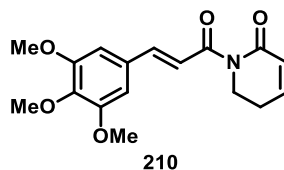
---



## 2.1. Introdução

As fontes de produtos naturais estão disponíveis em abundância e oferecem boas possibilidades para se encontrar substâncias de interesse terapêutico.<sup>94</sup> Nesse contexto, espécies do gênero *Piper* encontram-se amplamente distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais do mundo, tendo sido usadas para fins curativos em diversas culturas.<sup>73</sup> Em algumas comunidades do nordeste do Brasil a espécie *P. tuberculatum*, popularmente conhecida como "Jaborandi falso" ou "pimenta Darta", é utilizada na medicina popular como analgésico, sedativo e antídoto para picada de cobra.<sup>74</sup>

A piplartina (**210**), também conhecida como piperlongumina (**Figura 22**),<sup>75</sup> tem atraído a atenção de pesquisadores no cenário mundial na busca de compostos para o tratamento do câncer. A piplartina (**210**) foi isolada de diferentes espécies de *Piper*, tais como *P. tuberculatum*,<sup>73,74,76,86</sup> *P. longum*,<sup>77</sup> *P. cenocladum*,<sup>78</sup> *P. sylvaticum*,<sup>79</sup> *P. retrofractum*,<sup>80</sup> *P. arborescens*,<sup>81</sup> *P. chaba*,<sup>82</sup> *P. puberullum*<sup>83</sup> e *P. alatabaccum*.<sup>84,86</sup>



**Figura 22.** Estrutura química da piplartina (**210**).

<sup>73</sup> Facundo, V. A.; Polli, A. R.; Rodrigues, R. V.; Militão, J. S. L. T.; Stabelli, R. Gu.; Cardoso, C. T. *Acta Amazonica* **2008**, *38*, 733.

<sup>74</sup> Rodrigues, R. V.; Lanznaster, D.; Longhibalbinot, D. T.; Gadotti, V. M.; Facundo, V. A.; Santos, A. R. S. *Biol. Pharm. Bull.* **2009**, *32*, 1809.

<sup>75</sup> a) Banerjee, T.; Chaudhuri, S. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 876. b) Prabhu, B. R.; Mulchandani, N. B. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 2589.

<sup>76</sup> Capron, M. A.; Wiemer, D. F. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 794.

<sup>77</sup> Joshi, B. S.; Kamat, V. N.; Sakmena, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2395.

<sup>78</sup> Dodson, C. D.; Dyer, L. A.; Searcy, J.; Wright, Z.; Letourneau, D. K. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 51.

<sup>79</sup> Banerji, J.; Dhara, K. P. *Phytochemistry* **1974**, *13*, 2327.

<sup>80</sup> Bodiwala, H. S.; Singh, G.; Singh, R.; Dey, C. S.; Sharma, S. S.; Bhutani, K. K.; Singh, I. P. *J. Nat. Med.* **2007**, *61*, 418.

<sup>81</sup> a) Duh, C. Y.; Wu, Y. C.; Wang, S. K. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2689. b) Duh, C.; Wu, Y. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1575.

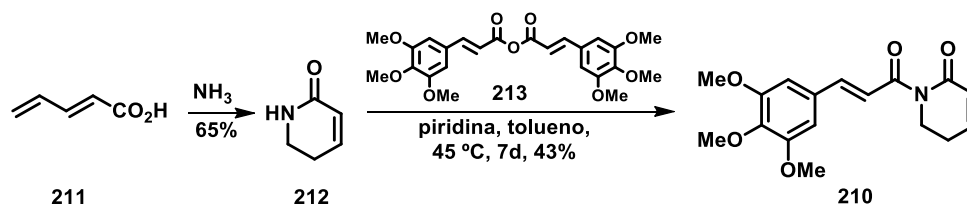
<sup>82</sup> Mishra, S. S.; Tewari, J. P. *J. Pharm. Sci-US* **1964**, *53*, 1423.

<sup>83</sup> Wu, Q.; Wang, S.; Tu, G.; Feng, Y.; Yang, J. *Phytochemistry* **1997**, *44*, 727.

<sup>84</sup> Facundo, V. A.; da Silveira, A. S. P.; Morais, S. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2005**, *33*, 753.

Com relação ao seu potencial biológico, a piplartina (**210**) apresenta diversas atividades, tais como tripanocida,<sup>85</sup> leishmanicida,<sup>80</sup> larvicida,<sup>86</sup> antifúngica,<sup>87</sup> esquistossomicida,<sup>88</sup> anti-aterosclerose,<sup>89</sup> efeitos antinociceptivo,<sup>74</sup> ansiolítico e antidepressivo,<sup>90</sup> bem como atividade anti-agregação plaquetária.<sup>91</sup>

A primeira síntese da piplartina (**210**) foi efetuada por Hanssen e colaboradores objetivando a confirmação da sua estrutura, uma vez que havia dúvidas com relação à posição exata da ligação dupla endocíclica.<sup>92</sup> A síntese foi efetuada em 2 etapas e consistiu no tratamento do ácido vinilacrílico (**211**) com amônia levando a formação da lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **212**, a qual foi posteriormente acilada com o anidrido do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**213**) (Esquema 29).



**Esquema 29.** Síntese da piplartina (**210**) efetuada por Hansen e colaboradores.

<sup>85</sup> Cotinguiba, F.; Regasini, L. O.; Bolzani, V. S.; Deboni, H. M.; Passerini, G. D.; Cicarelli, R. M. B.; Kato, M. J.; Furlan, M. *Med. Chem. Res.* **2009**, *18*, 703.

<sup>86</sup> Trindade, F. T. T.; Stabeli, R. G.; Facundo, V. A.; Cardoso, C. T.; da Silva, M. A.; Gil, L. H. S.; Silva-Jardim, I.; de Almeida e Silva, A. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* **2012**, *22*, 979.

<sup>87</sup> a) da Silva, R. V.; Navickiene, H. M. D.; Kato, M. J.; Bolzani, V. S.; Méda, C. I.; Young, M. C. M.; Furlana, M. *Phytochemistry* **2002**, *59*, 521. b) Navickiene, H. M. D.; Alécio, A. C.; Kato, M. J.; Bolzani, V. S.; Young, M. C. M.; Cavalheiro, A. J.; Furlan, M. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 621.

<sup>88</sup> a) de Moraes, J.; Kleiser, J.; Ingram, K.; Nascimento, C.; Yamaguchi, L. F.; Bittencourt, C. R.; Bemquerer, M. P.; Leite, J. R.; Kato, M. J.; Nakano, E. *Curr. Med. Chem.* **2013**, *20*, 301. b) de Moraes, J.; Nascimento, C.; Yamaguchi, L. F.; Kato, M. J.; Nakano, E. *Exp. Parasitol.* **2012**, *132*, 222. c) de Moraes, J.; Nascimento, C.; Lopes, P. O. M. V.; Nakano, E.; Yamaguchi, L. F.; Katoc, M. J.; Kawano, T. *Exp. Parasitol.* **2011**, *127*, 357.

<sup>89</sup> Son, D. J.; Kim, S. Y.; Han, S. S.; Kim, C. W.; Kumar, S.; Park, B. S.; Lee, S. E.; Yun, Y. P.; Jo, H.; Park, Y. H. *Biochem. Bioph. Res. Co.* **2012**, *427*, 349.

<sup>90</sup> Felipe, F. C. B.; Filho, J. T. S.; Souza, L. E. O.; Silveira, J. A.; Uchoa, D. E. A.; Silveira, E. R.; Pessoa, O. D. L.; Viana, G. S. B. *Phytomedicine* **2007**, *14*, 605.

<sup>91</sup> a) Lee, S.; Park, B.; Huh, T.; Lee, E.; Yum, J. H. *Mol. Cell Toxicol.* **2010**, *6*, 295. b) Fontenele, J. B.; Leal, L. K. A. M.; Silveira, E. R.; Felix, F. H.; Felipe, C. F. B.; Viana, G. S. B. *J. Pharm. Pharmacol.* **2009**, *61*, 511. c) Park, B.; Son, D.; Choi, W.; Takeoka, G. R.; Han, S. O.; Kim, T.; Lee, S. *Phytother. Res.* **2008**, *22*, 1195. d) Park, B.-S.; Son, D.-J.; Park, Y.-H.; Kim, T.W.; Lee, S.-E. *Phytomedicine* **2007**, *14*, 853. e) Tsai, I.; Lee, F.; Wu, C.; Duh, C.; Ishikawa, T.; Chen, J.; Chen, Y.; Seki, H.; Chen, I. *Planta Med.* **2005**, *71*, 535.

<sup>92</sup> Boll, P. M.; Oll, Hansen, J.; Simonsen, O.; Thorup, N. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 171.

O Laboratório Nacional de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará, coordenado pela Profa. Letícia Veras Costa-Lotufo, estabeleceu um programa visando avaliar o potencial anticâncer de compostos obtidos da Caatinga, Mata Atlântica, Amazônia, Cerrado e Ecossistemas Marinhos, além de substâncias de origem sintética. Esses estudos baseiam-se na determinação da atividade antitumoral *in vitro* e *in vivo*, sendo que a piplartina (**210**)<sup>93</sup> foi uma das moléculas selecionadas para a continuidade dos estudos dentre as 5166 amostras avaliadas no período de 2000 a 2007.<sup>94</sup>

As pesquisas da piplartina (**210**) foram realizadas pelo grupo da Profa. Letícia em colaboração com o grupo do Prof. Edilberto Rocha Silveira, do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da UFC. A piplartina (**210**) foi obtida das raízes de *P. tuberculatum* em um procedimento envolvendo 2 etapas, com 10% de rendimento.<sup>94</sup> A piplartina (**210**) é disponível comercialmente a um preço consideravelmente elevado (25 mg \$1.600,00).

A piplartina (**210**) demonstra citotoxicidade significativa contra várias linhagens de células tumorais,<sup>81,95</sup> sendo que o potencial anticancerígeno dessa molécula conduziu à sua avaliação pré-clínica. Estudos *in vivo* utilizando tumores murinos demonstraram que apesar de uma atividade anticâncer moderada, a piplartina (**210**) tem fracos efeitos colaterais.<sup>96</sup>

Além disso, a piplartina (**210**) aumenta a eficácia anticancerígena do 5-fluorouracil ao mesmo tempo em que reduz os efeitos colaterais quimioterapêuticos, uma vez que a leucopenia observada após tratamento dos animais com o 5-fluorouracil foi prevenida pela combinação com a piplartina

<sup>93</sup> Bezerra, D. P.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Saker-Neto, N.; Silveira, E. R.; Costa-Lotufo, L. V. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2013**, *48*, 453.

<sup>94</sup> Costa-Lotufo, L. V.; Montenegro, R. C.; Alves, A. P. N. N.; Madeira, Socorro, V. F.; Pessoa, C.; de Moraes, M. E. A.; de Moraes, M. O. *Revista Virtual de Química* **2010**, *2*, 47.

<sup>95</sup> a) Golovine, K. V.; Makhov, P. B.; Teper, E.; Kutikov, A.; Canter, D.; Uzzo, Robert G.; Kolenko, V. M. *The Prostate* **2013**, *73*, 23. b) Jyothi, D.; Vanathi, P.; Gowri, P. M.; Rao, V. R. S.; Rao, J. M.; Sreedhar, A. S. *Toxicol. in Vitro* **2009**, *23*, 1085. c) Kong, E. H.; Kim, Y. J.; Kim, Y. J.; Cho, H. J.; Yu, S. N.; Kim, K. Y.; Chang, J. H.; Ahn, S. C. *Oncol. Rep.* **2008**, *20*, 785. d) Bezerra, D. P.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Silveira, E. R.; Lima, M. A. S.; Elmiro, F. J. M.; Lotufo, L. V. C. *Z. Naturforsch.[C]*, **2005**, *60*, 539.

<sup>96</sup> Bezerra, D. P.; Castro, F. O.; Alves, A. P. N. N.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Silveira, E. R.; Lima, M. A. S.; Elmiro, F. J. M.; Lotufo, L. V. C. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2006**, *39*, 801.

(210).<sup>97</sup> Estes dados sugerem que a piplartina (210) é um composto anticâncer promissor para ser utilizado em combinação com agentes antineoplásicos já conhecidos.<sup>97,98</sup>

Estudos para desvendar o mecanismo de ação da piplartina (210) também foram efetuados pelo grupo da Profa. Letícia, sendo que a piplartina (210) induziu apoptose em células leucêmicas HL-60 com participação da via intrínseca e de maneira dependente da concentração. Na análise do ciclo celular, observou-se bloqueio na fase G2, além da indução de dano ao DNA em células V79.<sup>99</sup>

O grupo de pesquisas do Prof. Schreiber mais recentemente também tem se dedicado aos estudos sobre a atividade citotóxica da piplartina (210). A realização de uma triagem de moléculas pequenas *in vitro* e uma abordagem proteômica quantitativa resultou na identificação da piplartina (210), que aumentou o nível de espécies reativas de oxigênio (ROS) e induziu a morte celular por apoptose tanto em células tumorais quanto em células normais modificadas para apresentarem um genótipo tumoral. Contudo, a piplartina (210) teve pouco efeito sobre as células primárias normais.<sup>100</sup>

Um efeito antitumoral *in vivo* significativo foi observado quando camundongos apresentando tumores enxertados foram tratados com a piplartina (210), a qual não apresentou toxicidade aparente em indivíduos saudáveis. A piplartina (210) também inibiu o crescimento de tumores malignos de mama formados espontaneamente, bem como a sua metástase em ratos.<sup>100</sup>

Recentemente, enquanto o presente trabalho já estava em andamento, esse mesmo grupo descreveu a síntese de 80 análogos da piplartina (210) explorando modificações estruturais para reter ou melhorar os efeitos nas células, incluindo a elevação de ROS, a morte das células cancerígenas, bem como a

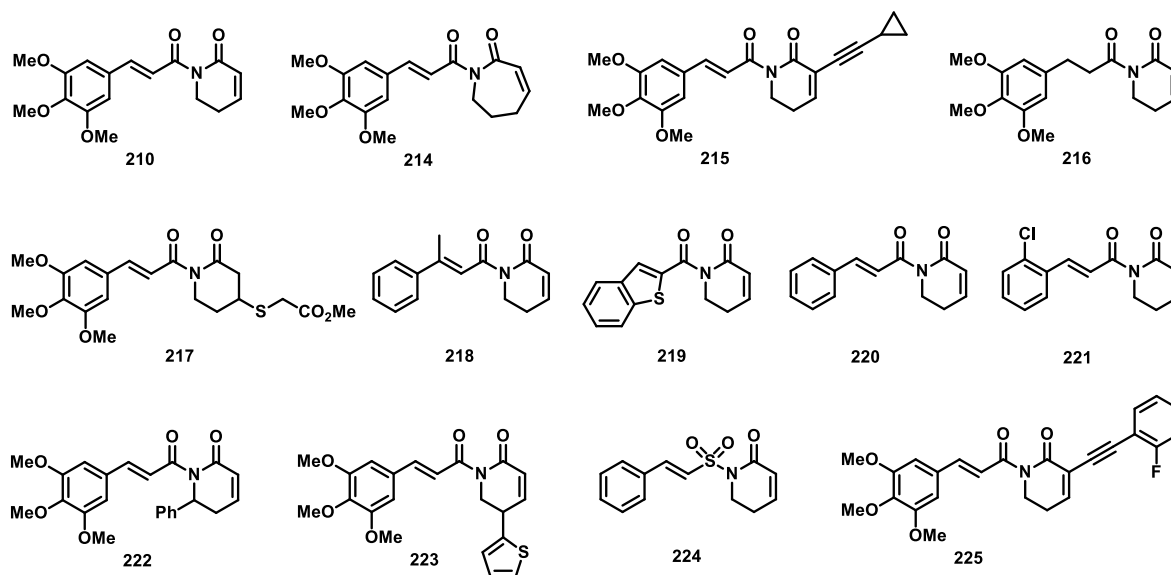
<sup>97</sup> Bezerra, D. P.; Castro, F. O.; Alves, A. P. N. N.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Silveira, E. R.; Lima, M. A. S.; Elmiro, F. J. M.; Alencar, N. M. N.; Mesquita, R. O.; Lima, M. W.; Costa-Lotufo, L. V. *J. Appl. Toxicol.* **2008**, *28*, 156.

<sup>98</sup> Schaab, E. H.; Crotti, A. E. M.; Iamamoto, Y.; Kato, M. J.; Lotufo, L. V. C. L.; Lopes, N. P. *Biol. Pharm. Bull.* **2010**, *33*, 912.

<sup>99</sup> Bezerra, D. P.; Militão, G. C. G.; Castro, F. O.; Pessoa, C.; Moraes, M. O.; Silveira, E. R.; Lima, M. A. S.; Elmiro, F. J. M.; Costa-Lotufo, L. V. *Toxicol. in Vitro* **2007**, *21*, 1.

<sup>100</sup> Raj, L.; Ide, T.; Gurkar, A. U.; Foley, M.; Schenone, M.; Li, X.; Tolliday, N. J.; Golub, T. R.; Carr, S. A.; Shamji, A. F.; Stern, A. M.; Mandinova, A.; Schreiber, S. L.; Lee, S. W. *Nature* **2011**, *475*, 231.

seletividade para estas. As estruturas químicas de algumas das moléculas que foram sintetizadas e avaliadas em duas linhagens de células de câncer (pulmão - H1703 e Hela) são apresentadas na **Figura 23**.<sup>101</sup>



**Figura 23.** Estruturas químicas de análogos da plipartina **214-225** sintetizados por Schreiber e colaboradores.

A eletrofilicidade da plipartina (**210**) tem papel fundamental em sua bioatividade. A remoção da olefina C7-C8, que resultou no composto **216**, levou a uma redução na toxicidade, mas não diminuiu a elevação de ROS. A presença da olefina C2-C3 foi suficiente para a elevação de ROS, sendo que ambas as olefinas foram necessárias para a toxicidade celular da plipartina (**210**). Entretanto, modificações podem ser feitas em posições distantes das olefinas C2-C3 e C7-C8 sem afetar grandemente a potência desses compostos, conforme observado para os análogos **220**, **221**, **223** e **224**.

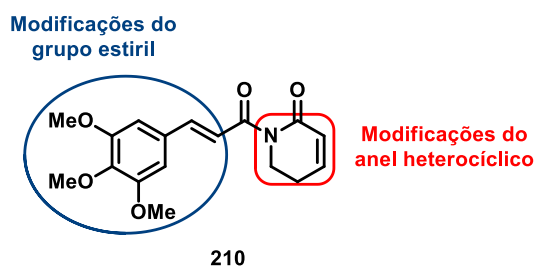
Nesse momento, foi proposto que outros mecanismos independentes da elevação de ROS também devem contribuir para a indução de apoptose pela plipartina (**210**). Em particular, foi identificado que a adição de glutathiona ao núcleo

<sup>101</sup> Adams, D. J.; Dai, M.; Pellegrino, G.; Wagner, B. K.; Stern, A. M.; Shamji, A. F.; Schreiber, S. L. *PNAS* **2012**, *109*, 15115.



lactâmico  $\alpha,\beta$ -insaturado endocíclico corresponde a um processo associado com a toxicidade celular.

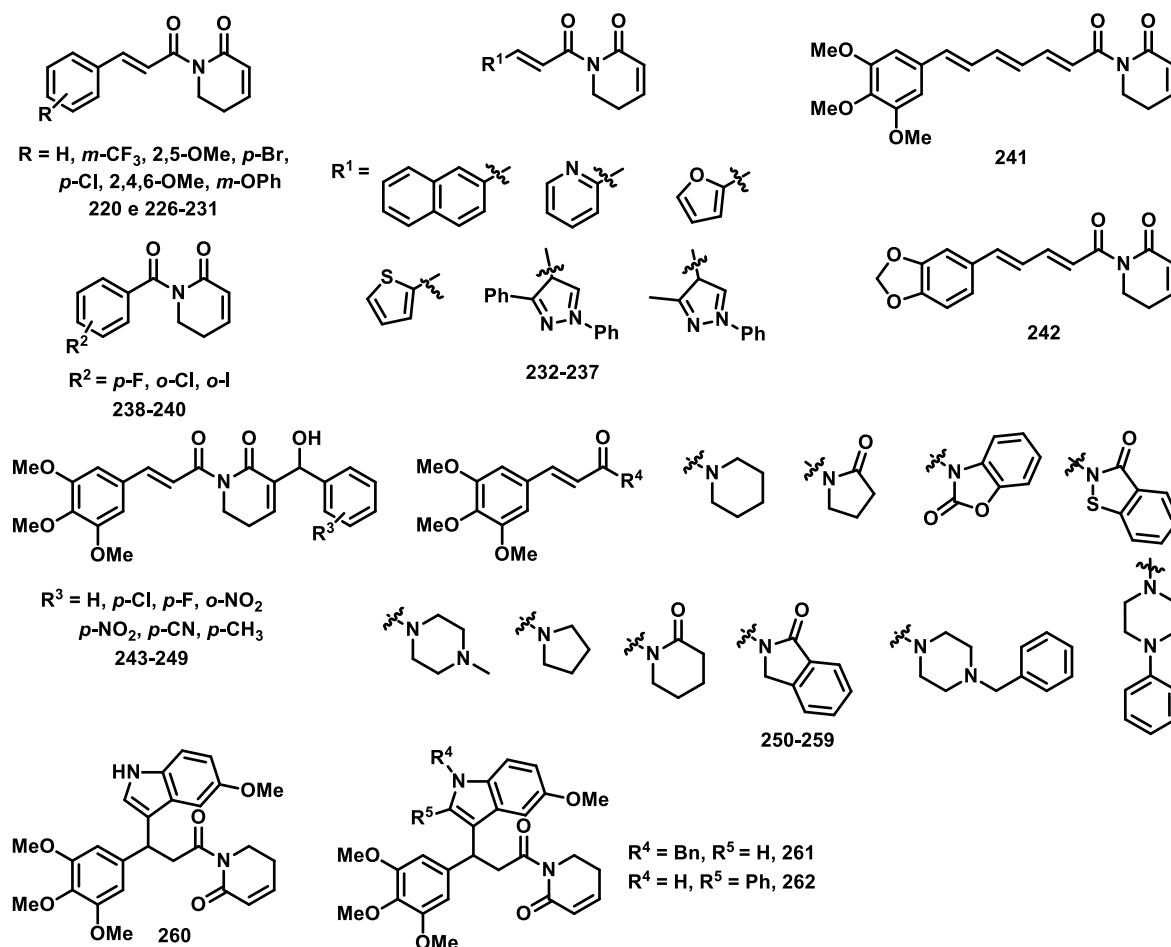
Ainda, durante uma busca de agentes antidiabéticos proveniente de fontes naturais identificou-se que a piplartina (**210**) inibe a aldose redutase humana ALR2 com um  $IC_{50}$  de 160  $\mu$ M. Foram propostas modificações no grupo estiril e no anel heterocíclico da piplartina (**210**) buscando melhorar a eficácia desse composto (**Figura 24**).<sup>102</sup>



**Figura 24.** Núcleos estruturais da piplartina (**210**) a serem modificados por Rao e colaboradores.

Dessa forma, uma série de análogos da piplartina (**210**) foram sintetizados e avaliados quanto à inibição da ALR2. As estruturas químicas desses compostos são apresentadas na **Figura 25**, sendo que os análogos **260-262** exibiram uma potente atividade.

<sup>102</sup> Rao, V. R.; Muthenna, P.; Shankaraiah, G.; Akileshwari, C.; Babu, K. H.; Suresh, G.; Babu, K. S.; Kumar, R. S. C.; Prasad, K. R.; Yadav, P. A.; Petrash, J. M.; Reddy, G. B.; Rao, J. M. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2012**, 57, 344.



**Figura 25.** Estruturas químicas de análogos da piplartina **220** e **226-262** sintetizados por Rao e colaboradores.

### 2.1.1. Síntese de moléculas híbridas

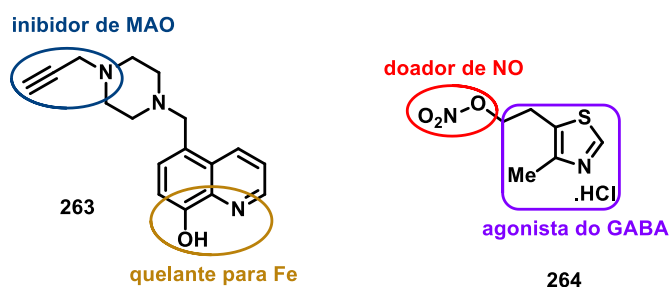
A pesquisa em química medicinal procura constantemente melhorar a eficiência dos fármacos. Uma das abordagens envolve a utilização dos chamados fármacos híbridos, do inglês *hybrid drugs*, que compreende a incorporação do grupo farmacofórico de dois fármacos em uma única molécula com a intenção de que esta nova entidade exerça uma ação dupla.<sup>103</sup>

Uma das partes do híbrido pode ser incorporada para contrabalancear os efeitos colaterais associados com a outra parte do híbrido ou para amplificar o seu

<sup>103</sup> a) Morphy, R.; Kay, C.; Rankovic, Z. *Drug Discovery Today* **2004**, 9, 641. b) Corson, T. W.; Aberle, N.; Crews, C. M. *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3, 677.

efeito agindo em um alvo biológico distinto. Algumas moléculas híbridas têm sido concebidas para interagir com alvos múltiplos como uma única molécula, ao passo que outras requerem uma desintegração prévia para liberar os componentes ativos do híbrido. Nesta última abordagem, o híbrido funcionaria como uma espécie de pró-fármaco.

Em decorrência do mal de Parkinson, os níveis de ferro e da atividade da enzima monoamino oxidase (MAO) são consideravelmente aumentados. Explorando a constatação de que a neuroproteção pode ser obtida a partir de quelantes para o ferro baseados na 8-hidroxiquinolina, bem como a partir de propargilaminas inibidoras da MAO, Youdim e colaboradores combinaram estes dois componentes em uma série de moléculas.<sup>104</sup> Os melhores resultados foram obtidos com o híbrido **263** (**Figura 26**), o qual exibiu bons níveis de quelação com ferro *in vitro* e forneceu neuroproteção contra o estresse oxidativo em células P19, apesar de uma capacidade relativamente fraca para inibir a atividade da MAO.



**Figura 26.** Exemplos de compostos híbridos **263** e **264** e suas unidades funcionais.

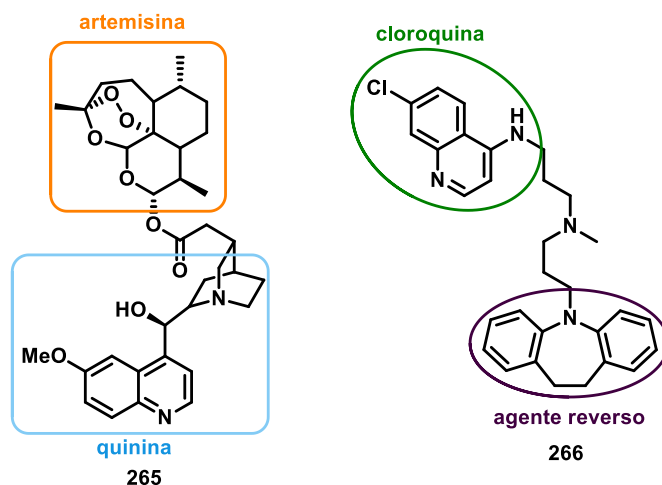
Da mesma forma, um trabalho recente com a doença de Alzheimer combinou o potencial de um doador de óxido nítrico (NO) com o anel heterocíclico presente na estrutura do neuroprotetor clometiazol, um agonista do receptor do ácido  $\gamma$ -butírico (GABA).<sup>105</sup> A sinalização mediada pelo óxido nítrico controla

<sup>104</sup> a) Zheng, H.; Weiner, L. M.; Bar-Am, O.; Epsztejn, S.; Cabantchik, Z. I.; Warshawsky, A.; Youdim, M. B. H.; Fridkin, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 773. b) Youdim, M. B.; Fridkin, M.; Zheng, H. *Mech. Ageing Dev.* **2005**, 126, 317.

<sup>105</sup> a) Thatcher, G. R.; Bennett, B. M.; Reynolds, J. N. *Curr. Alzheimer Res.* **2006**, 3, 237. b) Bennett, B. M.; Reynolds, J. N.; Prusky, G. T.; Douglas, R. M.; Sutherland, R. J.; Thatcher, G. R. J. *Neuropsychopharmacology* **2007**, 32, 505.

muitos processos no sistema nervoso central, sendo um fator importante em doenças neurodegenerativas. O híbrido GT 1061 (**264**) (**Figura 26**), disponível oralmente e capaz de cruzar a barreira hematoencefálica, foi aprovado para os testes clínicos de Fase I para o mal de Alzheimer.

Alguns exemplos de moléculas híbridas para o tratamento de malária, para a qual a resistência aos medicamentos disponíveis é uma barreira ao tratamento eficaz, foram recentemente relatados na literatura.<sup>106</sup> Estes híbridos atuam como moléculas bifuncionais com dois alvos diferentes. Nesse contexto, Walsh e colaboradores exploraram a sinergia entre a ação rápida da artemisinina e a ação lenta da quinina desenvolvendo o híbrido **265** (**Figura 27**), que apresentou um IC<sub>50</sub> inferior ao de que qualquer molécula isolada ou mesmo quando ambas foram administradas em conjunto frente a duas linhagens diferentes do parasita *Plasmodium falciparum*.<sup>107</sup>



**Figura 27.** Exemplos de compostos híbridos **265** e **266** e suas unidades funcionais.

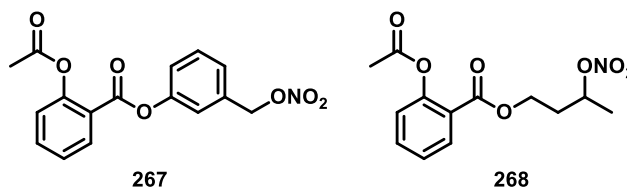
Peyton e colaboradores também planejaram um híbrido conectando a unidade quinolina do antimalárico cloroquina ao chamado agente reverso. Por sua vez, este é baseado na estrutura do antidepressivo imipramina, o qual atua

<sup>106</sup> Arnaud, C. H. *Chem. Eng. News* **2007**, 85, 46.

<sup>107</sup> a) Walsh, J. J.; Coughlan, D.; Heneghan, N.; Gaynor, C.; Bell, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3599. b) Walsh, J. J.; Bell, A. *Curr. Pharm. Des.* **2009**, 15, 2970.

bloqueando um canal de membrana responsável pelo transporte da cloroquina para fora do sistema digestivo do parasita, que é o seu local de ação.<sup>108</sup> Como resultado, o híbrido **266** (**Figura 27**) apresentou uma potente inibição *in vitro* do crescimento do *P. falciparum*, com resultados preliminares promissores em ratos.

A hibridação de porções liberadoras de NO em fármacos disponíveis comercialmente tem sido uma estratégia recorrente, pois pode reduzir a toxicidade e ainda potencializar a atividade biológica. Nesse sentido, já foram desenvolvidos alguns fármacos híbridos com porções doadoras de NO, tais como os compostos NCX-4016 (**267**) e o NCX-4215 (**268**) (**Figura 28**), desenvolvidos pela companhia farmacêutica NICOX.<sup>109</sup>



**Figura 28.** Estruturas químicas das NO-aspirinas **267** e **268**.

Além de não apresentarem gastrotoxicidade, estas NO-aspirinas também tem a sua atividade antitrombótica de inibição da agregação plaquetária potencializada devido ao efeito sinérgico do NO liberado e à inibição da síntese de tromboxana. Em função dessas propriedades, estas substâncias são altamente recomendáveis para o uso terapêutico de longa duração na prevenção de infarto do miocárdio e no caso de pacientes que devem fazer uso crônico de anti-inflamatórios não esteroidais, tais como os portadores de artrite reumatoide.

A aplicação de moléculas híbridas no tratamento do HIV<sup>110</sup> e o desenvolvimento de híbridos para o tratamento do câncer, onde pelo menos uma das partes tem como alvo a tubulina<sup>111</sup> foram revisados recentemente.

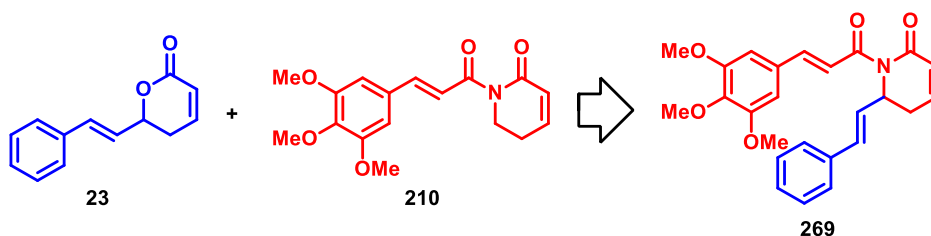
<sup>108</sup> Burgess, S. J.; Selzer, A.; Kelly, J. X.; Smilkstein, M. J.; Riscoe, M. K.; Peyton, D. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5623.

<sup>109</sup> Momi, S.; Emerson, M.; Paul, W.; Leone, M.; Mezassoma, A. M.; Del Soldato, P.; Page, C. P.; Gresele, P. *Eur. J. Pharmacol.* **2000**, *397*, 177.

<sup>110</sup> Muhanji, C. I.; Hunter, R. *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 1207.

Até o momento nenhum fármaco híbrido foi aprovado para uso como medicamento, ainda que muitas vezes este resulte de combinações de fármacos aprovados. Embora não se tenha conhecimento se os híbridos permanecem intactos após a sua administração, eles podem ter vantagens em relação à administração de dois medicamentos individuais que tenham a mesma ação farmacológica. Por exemplo, (i) diferentes velocidades de metabolização relativas entre pacientes podem resultar em relações farmacocinéticas e farmacodinâmicas altamente complexas para fármacos multicomponentes, levando a uma variabilidade imprevisível entre pacientes, o que requer um extenso e dispendioso acompanhamento clínico para cada fármaco;<sup>112</sup> (ii) há um menor risco de interações medicamentosas em comparação com coquetéis ou fármacos multicomponentes; (iii) a adesão do paciente ao tratamento pode ser melhor por ter que ingerir apenas um medicamento e (iv) existe o potencial para melhorar a eficácia e a segurança do fármaco.

Assim sendo, tendo-se em vista o contexto apresentado abrangendo fármacos híbridos, bem como diante da atuação da goniotalamina (**23**) e da piplartina (**210**) frente a células tumorais, a síntese de moléculas híbridas goniotalamina-piplartina nos pareceu uma estratégia bastante promissora (**Esquema 30**). Os híbridos reuniriam componentes estruturais dessas duas moléculas, podendo resultar em compostos ainda mais potentes, mais seletivos e com melhores propriedades farmacodinâmicas/cinéticas.



**Esquema 30.** Síntese do híbrido goniotalamina-piplartina **269**.

<sup>111</sup> Breen, E. C.; Walsh, J. J. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 609.

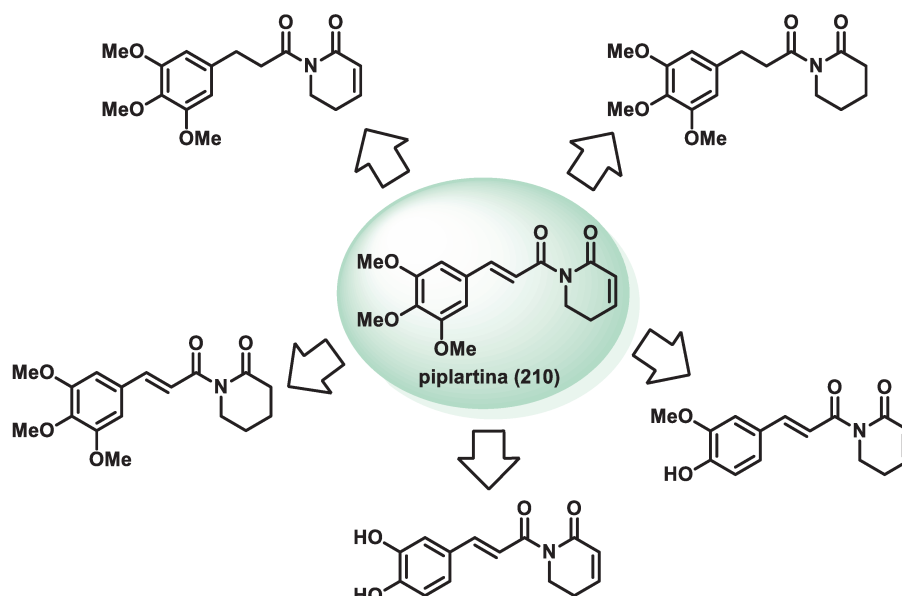
<sup>112</sup> Morphy, R.; Rankovic, Z. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523.



## 2.2. Objetivos

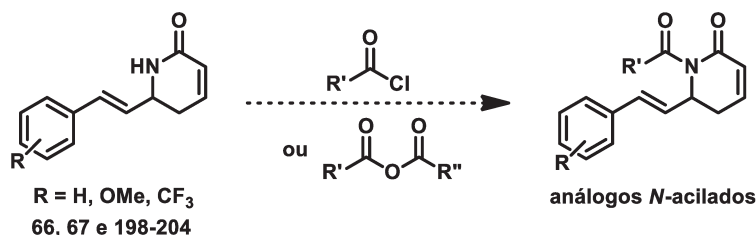
Diante dos relatos do perfil citotóxico promissor da piplartina (**210**) e da ausência de atividade antiproliferativa *in vitro* demonstrada pelos aza-análogos (**66**, **67** e **198-204**) apresentados no Capítulo 1 frente às diversas linhagens de células de câncer avaliadas, foram objetivos na continuidade do presente trabalho:

- Sintetizar a piplartina (**210**) e uma série de análogos a fim de identificar os grupos farmacofóricos necessários para a atividade citotóxica (**Esquema 31**).



**Esquema 31.** Identificação dos grupos farmacofóricos da piplartina (**210**).

- Sintetizar diferentes derivados *N*-acilados a partir dos aza-análogos **66**, **67** e **198-204** (**Esquema 32**).



**Esquema 32.** Síntese dos análogos *N*-acilados a partir dos aza-análogos.



- Avaliar a atividade citotóxica *in vitro* dos compostos sintetizados frente a linhagens de células de câncer, dentre elas melanoma (UACC-62), glioma de sistema nervoso central (U251), mama (MCF-7), ovário com fenótipo de resistência multidrogas (NCI-ADR/RES), rim (786-0), pulmão (NCI-H460), ovário (OVCAR-03), cólon (HT-29) e próstata (PC-3), bem como avaliar a citotoxicidade frente à linhagem não-tumoral de queratinócitos humanos (HaCat) em colaboração com o grupo da Divisão de Farmacologia e Toxicologia do Centro de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP, coordenado pelo Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho.

- Avaliar a atividade dos compostos sintetizados frente à viabilidade de células de câncer de pâncreas (PANC-1) em colaboração com o grupo coordenado pela Profa. Dra. Carmen Veríssima Ferreira Halder, do Instituto de Biologia da UNICAMP.

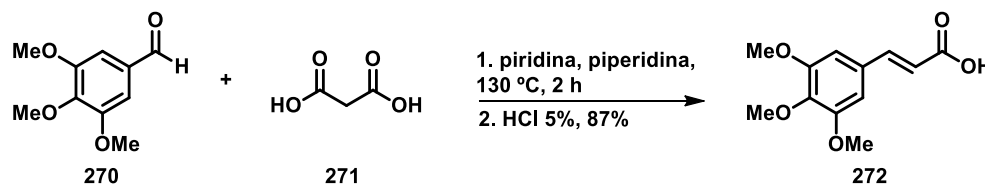
## 2.3. Resultados e Discussão

### 2.3.1. Síntese da piplartina e análogos

Devido ao potencial biológico da piplartina (**210**), uma molécula relativamente simples, em especial a sua atividade citotóxica, voltou-se a atenção para a síntese dessa  $\delta$ -lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada e de alguns derivados<sup>113</sup> para se averiguar os requerimentos estruturais necessários para a atividade antiproliferativa *in vitro*.

A síntese da piplartina (**210**) empregando uma rota sintética eficiente e que permita a sua preparação em grande escala é altamente desejável. Isto se torna ainda mais importante quando se considera os estudos mais avançados de fase pré-clínica e clínica, que normalmente exigem grandes quantidades de amostra.

Assim sendo, visando a obtenção da piplartina (**210**), a princípio o ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**272**) foi preparado pela reação de Knoevenagel-Dobner empregando-se condições modificadas da literatura.<sup>114</sup> Para tanto, refluxou-se uma solução do 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (**270**) e do ácido malônico (**271**) em piridina, na presença de piperidina catalítica. Após o devido tratamento ácido, o ácido carboxílico **272** foi obtido em 87% de rendimento (**Esquema 33**).

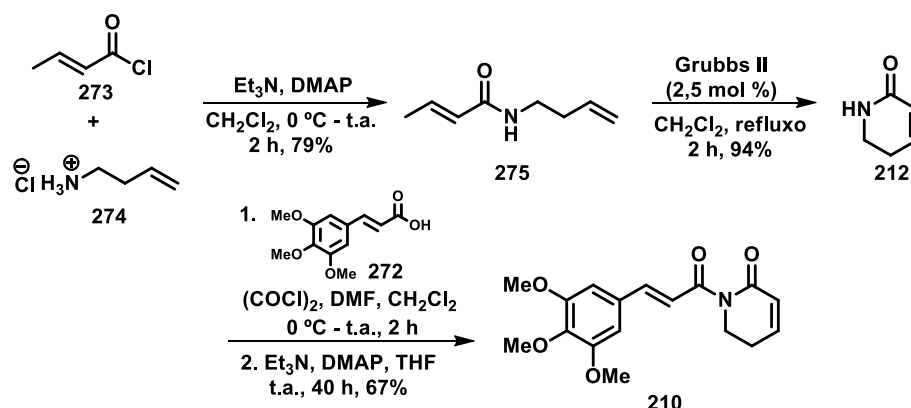


**Esquema 33.** Síntese do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**272**).

Em seguida, a piplartina (**210**) foi preparada em 4 etapas empregando-se a sequência reacional descrita no **Esquema 34**.

<sup>113</sup> Em colaboração com o Dr. Julio Cezar Pastre, Instituto de Química, UNICAMP.

<sup>114</sup> McNulty, J.; Steere, J. A.; Wolf, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8013.

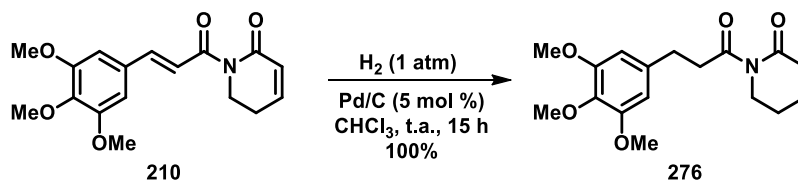


**Esquema 34.** Síntese da piplartina (**210**).

O tratamento do cloreto de crotonoíla (**273**) com o cloridrato de 3-butenilamina (**274**) em meio básico levou à formação da amida **275** em 79% de rendimento. Esta foi submetida à reação de metátese de olefinas para o fechamento do anel lactâmico empregando-se o catalisador de Grubbs de segunda geração, obtendo-se a  $\delta$ -lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **212** em 94% de rendimento. Por fim, a *N*-acilação dessa lactama com o cloreto de 3,4,5-trimetoxicinamoíla, preparado *in situ* pelo tratamento do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**272**) com o cloreto de oxalila levou à formação da piplartina (**210**) em 67% de rendimento. Os dados espectroscópicos estavam de acordo com aqueles reportados na literatura.<sup>92</sup>

Posteriormente, decidiu-se reduzir uma e/ou as duas ligações duplas presentes na estrutura da piplartina (**210**) visando principalmente explorar a importância da ligação dupla *endo* para a atividade antiproliferativa *in vitro*. Também foi proposta a preparação de análogos para se avaliar o efeito das metoxilas para a citotoxicidade fazendo-se a sua substituição por 1 ou 2 grupos hidroxila.

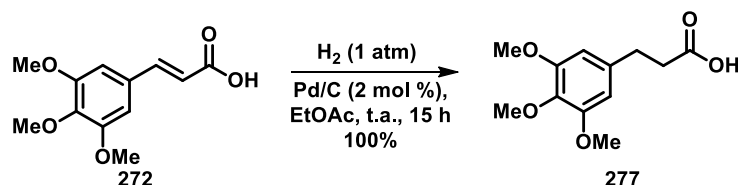
Dessa forma, o composto **276** foi obtido em rendimento quantitativo pela reação de hidrogenação catalítica da piplartina (**210**) empregando-se paládio sob carvão em atmosfera de hidrogênio (**Esquema 35**).<sup>77</sup>



**Esquema 35.** Síntese do análogo da piplartina **276**.

O sucesso na hidrogenação das 2 ligações duplas presentes na estrutura da piplartina (**210**) foi confirmado com base na análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , o qual evidenciou o desaparecimento dos sinais relativos aos hidrogênios ligados aos átomos de carbono  $\text{sp}^2$ .

A síntese do análogo da piplartina **216** sem a dupla ligação *exo* exigiu a preparação prévia do ácido 3,4,5-trimetoxi-hidrocinâmico (**277**), o qual foi sintetizado em rendimento quantitativo pela reação de hidrogenação catalítica do ácido **272** mediada por paládio sob carvão em atmosfera de hidrogênio (**Esquema 36**).<sup>115</sup>

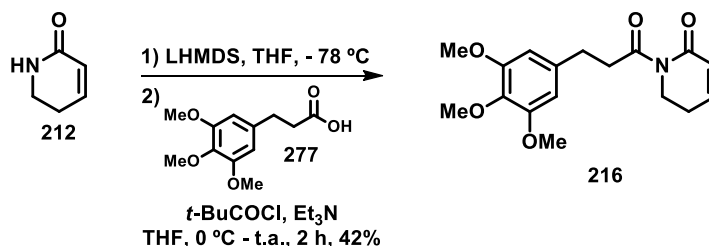


**Esquema 36.** Síntese do ácido carboxílico hidrogenado **277**.

Em seguida, preparou-se a 8,9-di-hidropiplartina (**216**) a partir da reação entre o ânion de lítio derivado da lactama **212**, obtido após a desprotonação com LHMDs e o anidrido misto gerado *in situ* pela reação entre o ácido **277** e o cloreto de pivaloíla. Obteve-se um rendimento de 42% (**Esquema 37**).<sup>116</sup>

<sup>115</sup> Rapoport, H.; Campion, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2239.

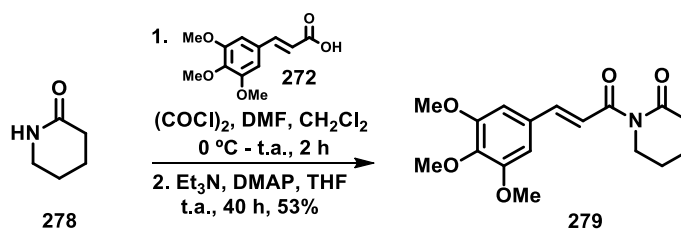
<sup>116</sup> Maxwell, A.; Rampersad, D. *J. Nat. Prod.* **1991**, 54, 1150.



**Esquema 37.** Síntese da 8,9-di-hidropiartina (**216**).

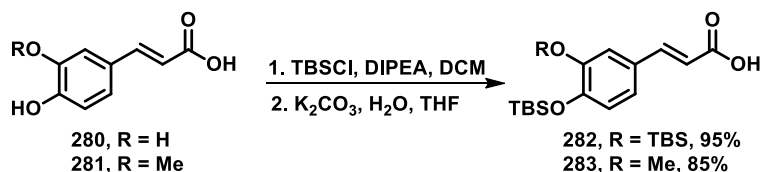
A literatura reporta o isolamento da 8,9-di-hidropiartina (**216**) a partir das folhas de *P. puberullum*,<sup>83</sup> *P. alatabaccum*,<sup>84</sup> *P. tuberculatum*<sup>73,74</sup> e *P. rugosum*,<sup>116</sup> existindo relatos de sua atividade antifúngica.<sup>87</sup>

Sintetizou-se o análogo da piartina **279** sem a dupla ligação *endo* a partir de condições da literatura modificadas. Inicialmente, o cloreto de 3,4,5-trimetoxicinamoíla foi preparado pelo tratamento do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**272**) com o cloreto de oxalila (**Esquema 38**). Em seguida, a *N*-acilação da  $\delta$ -valerolactama (**278**) empregando-se este cloreto de ácido na presença de trietilamina e *N,N*-dimetilaminopiridina catalítica foi efetuada levando à formação da 3,4-di-hidropiartina (**279**) em 53% de rendimento.



**Esquema 38.** Síntese da 3,4-di-hidropiartina (**279**).

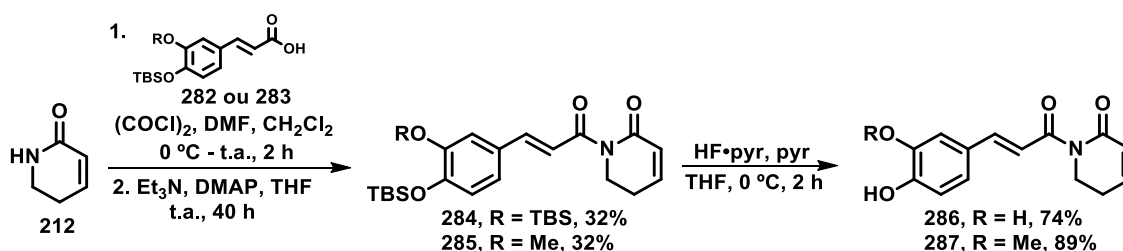
Finalmente, sintetizaram-se os análogos da piartina contendo uma ou duas hidroxilas fenólicas. Para tanto, os ácidos carboxílicos **282** e **283** necessários para a preparação desses derivados foram obtidos previamente de acordo com as condições descritas no **Esquema 39**.



**Esquema 39.** Síntese dos ácidos carboxílicos **282** e **283**.

Efetuiu-se a proteção das hidroxilas fenólicas dos ácidos cafeico (**280**) e ferúlico (**281**) na forma de éteres de silício pelo tratamento com cloreto de *t*-butildimetilsilila na presença da base di-*is*propiletilamina, seguida pela hidrólise do éster de silício em meio básico. Os ácidos mono- e diprotetados **282** e **283** foram obtidos em 95 e 85% de rendimento, respectivamente.

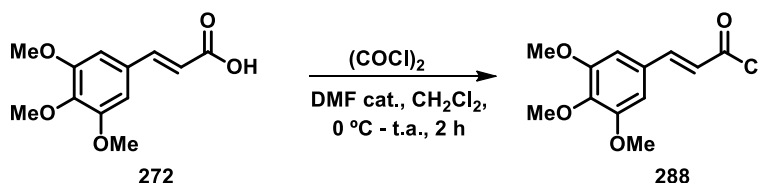
Em seguida, as *N*-acil-lactamas intermediárias **284** e **285** foram preparadas em 32% de rendimento em condições similares às descritas anteriormente tratando-se os cloretos de ácido derivados dos ácidos **282** e **283** com a lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **212**. Os grupos protetores de silício foram removidos na presença de HF•pyr, sendo os derivados fenólicos da piplartina **286** e **287** obtidos em 74% e 89% de rendimento, respectivamente (**Esquema 40**).



**Esquema 40.** Síntese dos análogos hidroxilados da piplartina **286** e **287**.

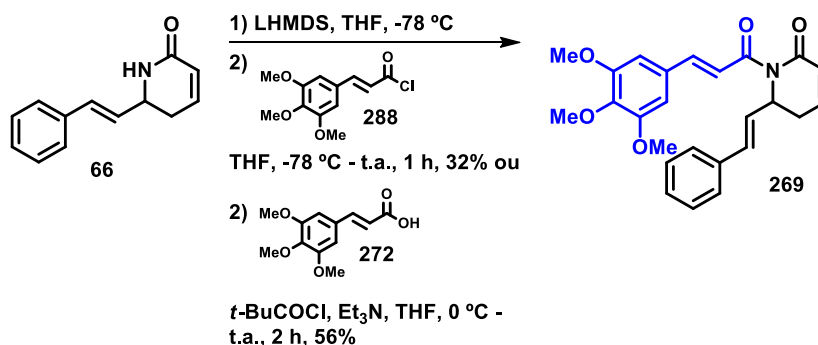
Por fim, dois métodos foram empregados para a preparação do análogo **269**, os quais consistiram em uma síntese partindo-se diretamente do cloreto de ácido ou então pela geração de um anidrido misto *in situ* a partir do ácido carboxílico correspondente e do cloreto de pivalóila.

Para tanto, preparou-se o cloreto de ácido **288** pelo tratamento do ácido carboxílico **272** com o cloreto de oxalila em diclorometano, na presença de *N,N*-dimetilformamida catalítica (**Esquema 41**). Após a remoção do solvente em evaporador rotatório, o cloreto de ácido **288** foi empregado na reação de *N*-acilação sem purificação adicional.



**Esquema 41.** Síntese do cloreto de ácido **288**.

Conforme mostrado no **Esquema 42**, efetuando-se a síntese do composto **269** a partir do cloreto de ácido **288** foi obtido um rendimento de 32%, ao passo que pela geração do anidrido misto *in situ* foi observada a formação de **269** em 56% de rendimento.

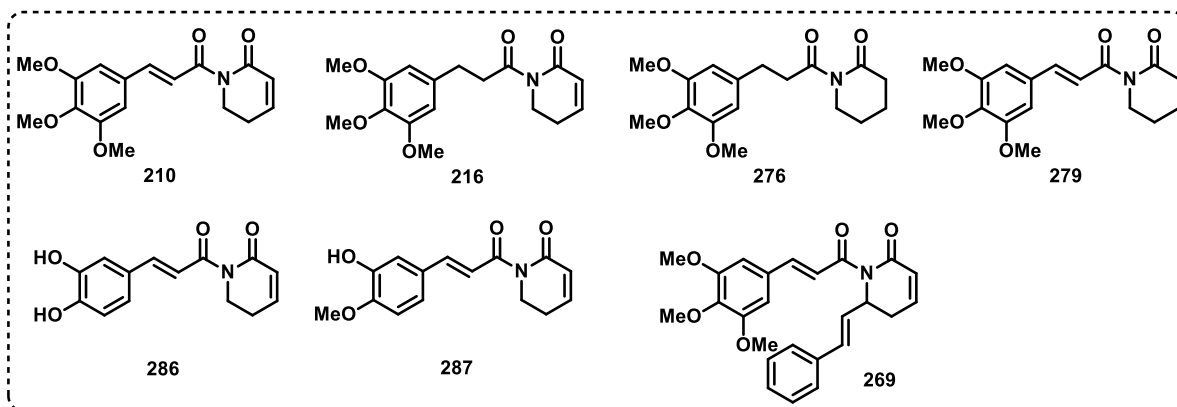


**Esquema 42.** Síntese do híbrido goniotalamina-piartina **269**.

O composto **269** representa um híbrido entre a goniotalamina (**23**) e a piartina (**210**), já que essa nova molécula reuniu os elementos estruturais peculiares a esses dois compostos: uma unidade *N*-acil-lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada

observada na estrutura da piplartina (**210**), bem como a cadeia estirênica presente na goniotalamina (**23**).

As estruturas químicas da piplartina (**210**), dos análogos **216**, **276**, **279**, **286** e **287** e do híbrido goniotalamina-piplartina **269** são apresentadas na **Figura 29**.



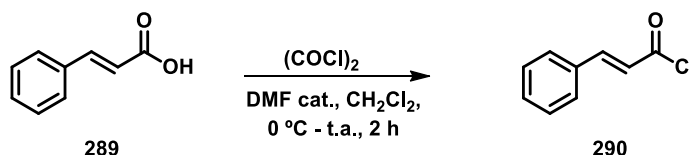
**Figura 29.** Estruturas químicas da piplartina (**210**), dos análogos **216**, **276**, **279**, **286** e **287** e do híbrido goniotalamina-piplartina **269**.

### 2.3.2. Síntese dos análogos *N*-acilados da aza-goniotalamina

Tendo-se em vista o fato de que a série aza-goniotalamina apresentada no Capítulo anterior foi inativa frente às diversas linhagens de células de câncer avaliadas, o potencial citotóxico da piplartina (**210**) nos motivou a realizar a acilação do nitrogênio dessas lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, o que possivelmente poderia restabelecer a atividade antiproliferativa dos aza-análogos.

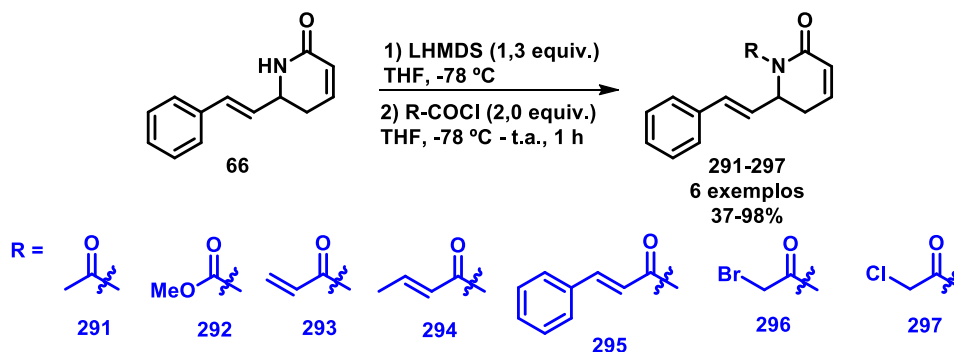
Para tanto, o cloreto de ácido **290** foi obtido pelo tratamento do ácido carboxílico **289** com o cloreto de oxalila em diclorometano, na presença de *N,N*-dimetilformamida catalítica (**Esquema 43**). Após a remoção do solvente em evaporador rotatório, o cloreto de ácido **290** foi empregado na reação de *N*-acilação sem purificação adicional.





**Esquema 43.** Síntese do cloreto de ácido **290**.

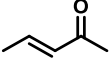
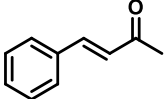
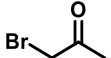
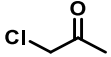
A preparação dos análogos *N*-acilados da aza-goniotalamina **291-297** foi realizada tratando-se a lactama **66** com LHMDs e adicionando-se o cloreto de ácido de interesse ou o cloroformiato de metila (**Esquema 44**).



**Esquema 44.** Síntese dos derivados *N*-acilados da aza-goniotalamina **291-297**.

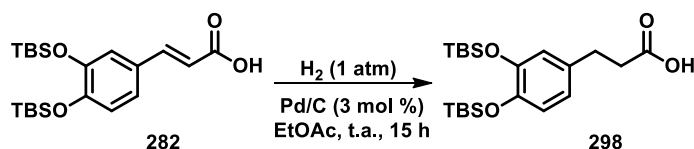
Os rendimentos obtidos na síntese dos análogos *N*-acilados **291-297** variaram entre 37 e 98% (**Tabela 10**). Embora o derivado **293** tenha sido preparado em quantidade suficiente para a realização dos ensaios *in vitro* preliminares, tentou-se melhorar o baixo rendimento observado (37%, **entrada 3**). Para tanto, inverteu-se a ordem de adição dos reagentes, utilizaram-se diferentes bases ( $\text{Et}_3\text{N}$ , KHMDS e NaH), bem como gerou-se *in situ* LHMDs a partir de HMDS e *n*-BuLi. Entretanto, não houve um aumento significativo no rendimento.

**Tabela 10.** Preparação dos análogos *N*-acilados **291-297**.

| Entrada | R                                                                                   | Produto (rendimento) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1       |    | <b>291</b> (85%)     |
| 2       |    | <b>292</b> (98%)     |
| 3       |    | <b>293</b> (37%)     |
| 4       |    | <b>294</b> (63%)     |
| 5       |   | <b>295</b> (67%)     |
| 6       |  | <b>296</b> (58%)     |
| 7       |  | <b>297</b> (68%)     |

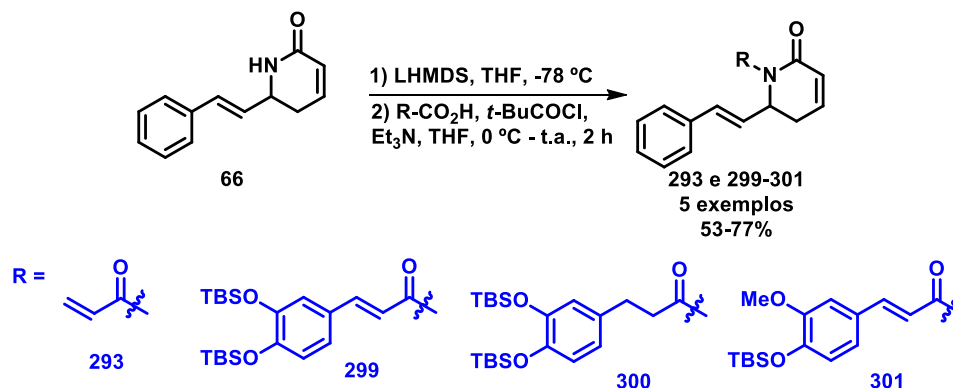
Posteriormente, foi testada a abordagem consistindo na geração do anidrido misto *in situ* para a síntese do composto **293** e dos novos análogos *N*-acilados.

Para tanto, o ácido **298** necessário para a síntese de um dos derivados foi previamente preparado a partir da hidrogenação do ácido **282** empregando-se paládio sob carvão em atmosfera de hidrogênio. O ácido di-hidrocafeico protegido **298** foi obtido em 99% de rendimento (**Esquema 45**).



**Esquema 45.** Síntese do ácido carboxílico **298**

Em seguida, a *N*-acilação foi testada baseando-se na reação entre o ânion proveniente da desprotonação da aza-goniotalamina (**66**) com LHMDs e o anidrido misto gerado *in situ* após o tratamento do ácido carboxílico de interesse com o cloreto de pivaloila, conforme apresentado no **Esquema 46**.



**Esquema 46.** Síntese dos análogos *N*-acilados da aza-goniotalamina **293** e **299-301**.

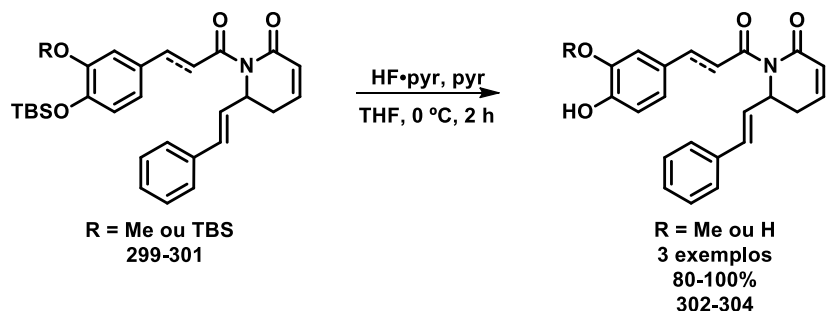
Os rendimentos obtidos na preparação dos análogos *N*-acilados **293** e **299-301**, variando entre 53% e 77%, estão sumarizados na **Tabela 11**.

**Tabela 11.** Preparação dos análogos *N*-acilados **293** e **299-301**.

| Entrada | R | Produto (rendimento) |
|---------|---|----------------------|
| 1       |   | <b>293</b> (53%)     |
| 2       |   | <b>299</b> (74%)     |
| 3       |   | <b>300</b> (76%)     |
| 4       |   | <b>301</b> (77%)     |

As condições reacionais agora empregadas possibilitaram a obtenção do composto **293** em 53% de rendimento (**entrada 1**), sendo tal valor superior ao observado com a metodologia anterior. Além disso, foram também preparados os novos análogos **299-301** em rendimentos variando entre 63% e 77%.

Por fim, efetuou-se a remoção dos grupos protetores de silício dos análogos *N*-acilados **299-301** empregando-se uma solução de HF•pyr (**Esquema 47**).



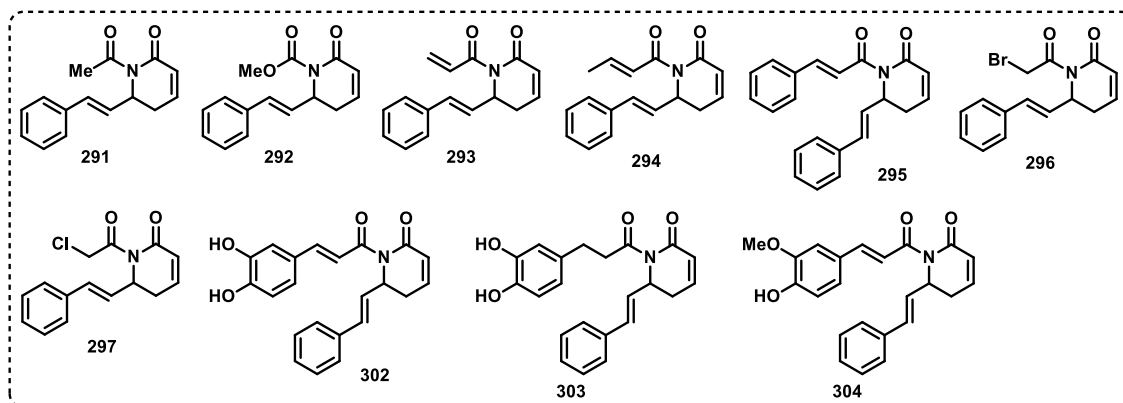
**Esquema 47.** Preparação dos compostos **302-304**.

Os derivados fenólicos **302-304** foram obtidos em bons a ótimos rendimentos (**Tabela 12**), os quais variaram entre 80% e 94%.

**Tabela 12.** Preparação dos análogos *N*-acilados **302-304**.

| Entrada | R <sub>1</sub> | Produto (rendimento) |
|---------|----------------|----------------------|
| 1       |                | <b>302</b> (83%)     |
| 2       |                | <b>303</b> (80%)     |
| 3       |                | <b>304</b> (94%)     |

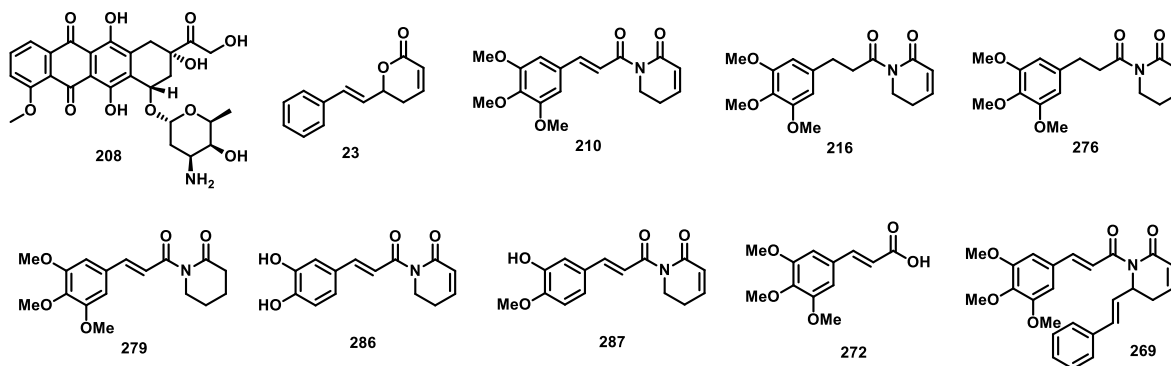
A **Figura 30** mostra as estruturas químicas dos análogos *N*-acilados **291-297** e **302-304** sintetizados.



**Figura 30.** Estruturas químicas dos *N*-acil-aza-análogos **291-297** e **302-304** sintetizados.

### 2.3.3. Avaliação da atividade antiproliferativa da piplartina, análogos e derivados *N*-acilados da aza-goniotalamina

A piplartina (**210**) e seus análogos **216**, **276**, **279**, **286** e **287**, bem como o híbrido goniotalamina-piplartina **269** e o ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**272**) foram avaliados *in vitro* frente a um painel de 8 linhagens de células humanas de câncer e 1 linhagem de células não-tumorais, em colaboração com o Prof. João Ernesto de Carvalho do CPQBA - UNICAMP. A doxorrubicina (**208**) foi utilizada como o controle positivo e a goniotalamina (**23**) foi incluída como o composto de referência. As estruturas químicas dos compostos avaliados nesse experimento estão apresentadas na **Figura 31**.



**Figura 31.** Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na **Tabela 13**.

Os valores de TGI obtidos na avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* para essa série de compostos podem ser vistos na **Tabela 13**.

**Tabela 13.** Valores de TGI<sup>a</sup> (em  $\mu\text{M}$ ) para a piplartina (**210**) e análogos.

| TGI        | U251              | UACC-62           | MCF7              | NCI-<br>ADR/RES   | 786-0             | NCI-H460          | PC-3              | HT-29             | HaCat             |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>208</b> | 4,9 $\pm$ 0,1     | 1,4 $\pm$ 0,1     | 6,6 $\pm$ 0,1     | 46,0 $\pm$ 1,3    | 3,0 $\pm$ 0,1     | 46,0 $\pm$ 2,1    | 2,7 $\pm$ 0,1     | 46,0 $\pm$ 0,9    | 26,8 $\pm$ 0,1    |
| <b>23</b>  | 14,2 $\pm$ 0,1    | 37,0 $\pm$ 0,1    | 33,5 $\pm$ 0,1    | 88,6 $\pm$ 1,2    | 43,5 $\pm$ 0,9    | 573,8 $\pm$ 10,7  | 4,7 $\pm$ 0,1     | 195,3 $\pm$ 9,1   | 555,8 $\pm$ 20,1  |
| <b>210</b> | 9,0 $\pm$ 0,1     | 32,4 $\pm$ 0,6    | 2,8 $\pm$ 0,1     | 5,6 $\pm$ 0,1     | 12,9 $\pm$ 0,1    | 34,1 $\pm$ 0,1    | 4,8 $\pm$ 0,1     | 38,8 $\pm$ 0,2    | 316,0 $\pm$ 13,2  |
| <b>216</b> | 18,8 $\pm$ 0,1    | 46,6 $\pm$ 2,1    | 21,5 $\pm$ 1,0    | 19,8 $\pm$ 1,3    | 33,9 $\pm$ 2,1    | 450,5 $\pm$ 33,7  | 24,6 $\pm$ 1,0    | 170,6 $\pm$ 16,5  | 247,3 $\pm$ 9,8   |
| <b>276</b> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> |
| <b>279</b> | 110,0 $\pm$ 5,4   | 185,7 $\pm$ 6,3   | 64,1 $\pm$ 1,4    | 325,2 $\pm$ 13,8  | 289,3 $\pm$ 15,9  | 782,8 $\pm$ 36,2  | 24,1 $\pm$ 1,0    | 547,2 $\pm$ 43,1  | 481,8 $\pm$ 46,8  |
| <b>286</b> | 16,4 $\pm$ 0,7    | 39,6 $\pm$ 2,6    | 6,2 $\pm$ 1,0     | 256,6 $\pm$ 10,4  | 19,6 $\pm$ 1,4    | 330,0 $\pm$ 23,7  | 7,8 $\pm$ 0,9     | 243,2 $\pm$ 21,3  | 419,5 $\pm$ 15,4  |
| <b>287</b> | 10,2 $\pm$ 0,1    | 12,8 $\pm$ 0,6    | 3,2 $\pm$ 0,1     | 228,8 $\pm$ 10,5  | 86,2 $\pm$ 1,7    | 35,1 $\pm$ 0,3    | 7,4 $\pm$ 0,4     | 103,1 $\pm$ 1,6   | 503,8 $\pm$ 26,7  |
| <b>272</b> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> | N.C. <sup>b</sup> |
| <b>269</b> | 12,4 $\pm$ 0,7    | 183,1 $\pm$ 12,3  | 2,3 $\pm$ 0,1     | 177,5 $\pm$ 2,2   | 266,7 $\pm$ 6,9   | 445,0 $\pm$ 23,6  | 3,7 $\pm$ 1,0     | 270,9 $\pm$ 13,3  | 234,1 $\pm$ 16,9  |

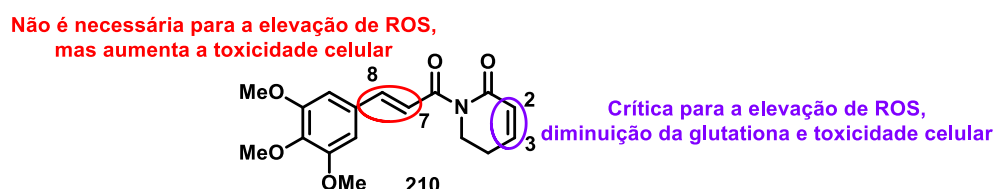
<sup>a</sup> A concentração que provoca a inibição total do crescimento (TGI) foi determinada a partir da análise da regressão não-linear usando-se o programa ORIGIN 8.0® (OriginLab Corporation).

<sup>b</sup> N.C. Não calculável. O composto não foi ativo na maior concentração (250  $\mu\text{g/mL}$ ) avaliada no ensaio.

<sup>c</sup> Os valores médios de TGI foram calculados pela média dos valores de inibição de crescimento para cada concentração da amostra, por meio da leitura de triplicata em um mesmo experimento, mais ou menos o desvio padrão de cada leitura.

Observou-se uma diminuição da citotoxicidade do composto **216**, o qual teve a ligação dupla exocíclica reduzida em relação à piplartina (**210**). Em particular, houve uma perda ainda maior da atividade antiproliferativa *in vitro* para o derivado **279**, que teve a dupla ligação endocíclica ao anel lactâmico hidrogenada. Por sua vez, o análogo **276** apresentando ambas as ligações duplas reduzidas foi inativo mediante todas as linhagens de câncer avaliadas. Assim sendo, a importância das ligações duplas foi confirmada em tal ensaio.

Estes resultados estão de acordo com os estudos realizados por Schreiber e colaboradores, os quais sugeriram que a olefina C2-C3 (**Figura 32**) é fundamental para os efeitos citotóxicos da piplartina (**210**). Segundo essa pesquisa, os análogos sem a olefina C7-C8 elevaram o nível de ROS, mas mostraram reduzida morte das células de câncer, sugerindo um mecanismo independente da ROS. Dessa forma, os dois sítios reativos são importantes para o mecanismo de ação da piplartina (**210**).<sup>117</sup>



**Figura 32.** Núcleos estruturais da piplartina (**210**) importantes para a citotoxicidade.

Com relação às modificações no anel aromático, a presença de 2 hidroxilas no composto **286** em substituição as 3 metoxilas da piplartina (**210**) mostrou-se desfavorável para a atividade antiproliferativa *in vitro*, uma vez que os valores de TGI foram maiores para todas as linhagens. O composto **287**, o qual apresentava uma metoxila bem como uma hidroxila no anel aromático, exibiu um perfil citotóxico similar à piplartina (**210**) para as linhagens de glioma, de mama e de pulmão. Porém, o derivado **287** foi mais seletivo para essas linhagens tumorais do que a piplartina (**210**), uma vez que o IS de **287** foi igual a 49,4; 157,4 e 14,4 para

<sup>117</sup> Nota: O trabalho sintético abordado nesse capítulo estava em andamento quando Schreiber *et al.* publicaram os primeiros estudos da atividade citotóxica da piplartina (**210**).<sup>101</sup>

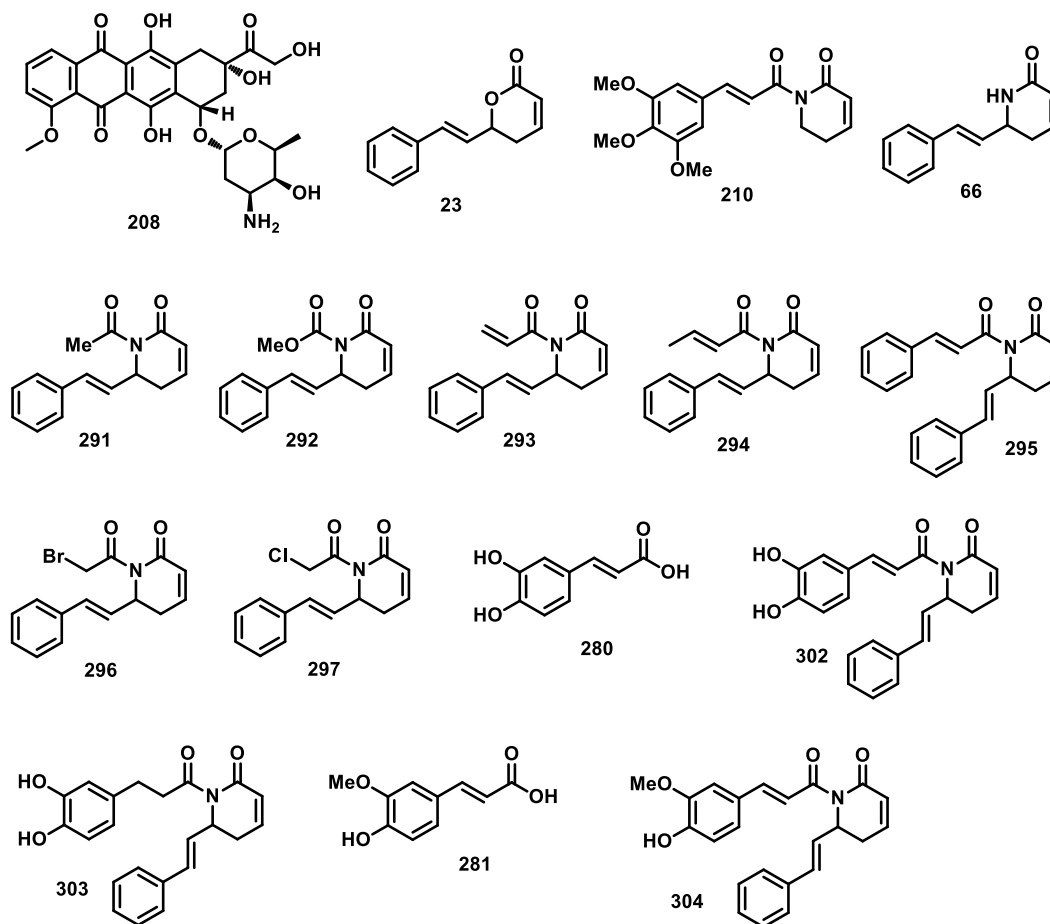
glioma, mama e pulmão, respectivamente, ao passo que a piplartina (**210**) apresentou valores correspondentes a 35,1; 112,9 e 9,3. Além disso, o composto **287** foi mais potente do que a piplartina (**210**) contra a linhagem de melanoma (IS = 39,4).

Por sua vez, o híbrido goniotalamina-piplartina **269** apresentou valores de TGI similares à piplartina (**210**) para as células tumorais de próstata e de mama, sendo porém seletivo para tais linhagens, além de apresentar uma baixa citotoxicidade frente as células de queratinócitos humanos. O índice de seletividade do composto **269** para as linhagens de câncer de mama e de próstata correspondeu a 101,8 e 63,3, respectivamente. Esses valores foram similares aos apresentados pela piplartina (**210**), os quais foram iguais a 112,9 e 65,8 para as mesmas linhagens.

O ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**272**) também foi avaliado e não apresentou citotoxicidade, indicando que o anel aromático trimetoxilado é efetivo quando associado a outros núcleos. De acordo com a literatura este é essencial para a atividade biológica de algumas substâncias de origem natural, tais como as combretastatinas, sendo que a grande maioria dos análogos ativos conservaram esta característica estrutural.

Por sua vez, os derivados *N*-acilados da aza-goniotalamina **291-297** e **302-304**, bem como os ácidos cafeico (**280**) e ferúlico (**281**) também foram avaliados *in vitro* frente a um painel de 8 linhagens de células humanas de câncer e 1 linhagem de célula não-tumoral. A doxorrubicina (**208**) foi utilizada como o controle positivo e a goniotalamina (**23**) foi incluída como o composto de referência. As estruturas químicas da série de compostos avaliados nesse experimento são apresentadas na **Figura 33**.





**Figura 33.** Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na **Tabela 14**.

Os valores de TGI obtidos para essa série de compostos podem ser vistos na **Tabela 14**.

**Tabela 14.** Valores de TGI<sup>a</sup> (em  $\mu\text{M}$ ) para os análogos *N*-acilados da aza-goniotalamina.

| TGI        | U251             | MCF7            | NCI-<br>ADR/RES  | 786-0           | NCI-<br>H460    | PC-3             | OVCAR-<br>03    | HT-29            | HaCat            |
|------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------------------|
| <b>208</b> | 5,6 $\pm$ 0,0    | 1,2 $\pm$ 0,0   | 66,3 $\pm$ 5,9   | 9,0 $\pm$ 0,1   | 20,4 $\pm$ 0,4  | 0,8 $\pm$ 0,1    | 11,9 $\pm$ 0,1  | 61,7 $\pm$ 2,6   | 6,3 $\pm$ 0,6    |
| <b>23</b>  | 24,7 $\pm$ 2,1   | 76,1 $\pm$ 2,3  | 72,5 $\pm$ 4,4   | 21,0 $\pm$ 2,9  | 22,6 $\pm$ 3,3  | 17,2 $\pm$ 0,8   | 20,2 $\pm$ 1,5  | 34,7 $\pm$ 4,8   | 49,0 $\pm$ 14,7  |
| <b>210</b> | 18,6 $\pm$ 2,5   | 55,9 $\pm$ 0,5  | 22,8 $\pm$ 2,7   | 15,4 $\pm$ 1,1  | 31,4 $\pm$ 2,7  | 22,2 $\pm$ 2,6   | 25,5 $\pm$ 1,3  | 15,8 $\pm$ 1,9   | 120,2 $\pm$ 6,4  |
| <b>66</b>  | 942,5 $\pm$ 11,4 | N.C.            | N.C.             | N.C.            | N.C.            | N.C.             | N.C.            | N.C.             | 1255,2 $\pm$ 1,0 |
| <b>291</b> | 48,8 $\pm$ 3,9   | 95,8 $\pm$ 6,6  | 288,9 $\pm$ 0,5  | 23,8 $\pm$ 4,9  | 32,3 $\pm$ 1,9  | 48,8 $\pm$ 2,8   | 50,3 $\pm$ 0,2  | 66,3 $\pm$ 8,1   | 110,2 $\pm$ 2,8  |
| <b>292</b> | 67,6 $\pm$ 2,3   | 113,6 $\pm$ 4,0 | 488,2 $\pm$ 11,3 | 64,1 $\pm$ 1,98 | 58,1 $\pm$ 0,2  | 148,5 $\pm$ 9,2  | 159,6 $\pm$ 3,6 | 285,4 $\pm$ 57,6 | 103,0 $\pm$ 3,2  |
| <b>293</b> | 15,9 $\pm$ 0,5   | 11,3 $\pm$ 0,2  | 41,7 $\pm$ 7,0   | 6,2 $\pm$ 2,8   | 44,3 $\pm$ 4,7  | 17,4 $\pm$ 3,0   | 37,4 $\pm$ 8,4  | 47,6 $\pm$ 4,4   | 45,3 $\pm$ 2,6   |
| <b>294</b> | 10,9 $\pm$ 1,3   | 11,0 $\pm$ 0,9  | 61,8 $\pm$ 6,5   | 3,9 $\pm$ 0,5   | 25,1 $\pm$ 4,9  | 7,2 $\pm$ 2,3    | 15,5 $\pm$ 2,9  | 21,5 $\pm$ 0,7   | 150,2 $\pm$ 5,8  |
| <b>295</b> | 72,5 $\pm$ 2,2   | 44,1 $\pm$ 8,6  | 524,3 $\pm$ 18,1 | 41,1 $\pm$ 6,7  | 130,1 $\pm$ 7,4 | 53,4 $\pm$ 14,2  | 96,8 $\pm$ 13,1 | 183,2 $\pm$ 2,4  | 131,1 $\pm$ 1,5  |
| <b>296</b> | 27,3 $\pm$ 1,5   | 26,6 $\pm$ 0,3  | 128,1 $\pm$ 23,7 | 16,2 $\pm$ 4,4  | 39,1 $\pm$ 0,2  | 20,7 $\pm$ 2,9   | 55,7 $\pm$ 10,8 | 87,6 $\pm$ 4,8   | 369,6 $\pm$ 1,7  |
| <b>297</b> | 25,7 $\pm$ 6,4   | 31,4 $\pm$ 2,9  | 78,3 $\pm$ 6,1   | 36,6 $\pm$ 1,0  | 43,0 $\pm$ 2,9  | 32,9 $\pm$ 5,9   | 46,6 $\pm$ 7,8  | 74,7 $\pm$ 2,6   | 97,8 $\pm$ 19,6  |
| <b>280</b> | N.C.             | N.C.            | N.C.             | N.C.            | N.C.            | N.C.             | N.C.            | N.C.             | N.C.             |
| <b>302</b> | 35,9 $\pm$ 2,1   | 41,3 $\pm$ 4,7  | 37,3 $\pm$ 0,5   | 29,8 $\pm$ 4,6  | 37,1 $\pm$ 2,6  | 35,8 $\pm$ 7,5   | 58,0 $\pm$ 0,8  | 49,8 $\pm$ 0,6   | 40,8 $\pm$ 4,9   |
| <b>303</b> | 24,6 $\pm$ 3,3   | 26,6 $\pm$ 3,0  | 20,6 $\pm$ 0,6   | 36,5 $\pm$ 0,6  | 60,7 $\pm$ 3,8  | 36,9 $\pm$ 2,2   | 45,7 $\pm$ 2,0  | 44,9 $\pm$ 2,0   | 63,3 $\pm$ 0,1   |
| <b>281</b> | N.C.             | N.C.            | N.C.             | N.C.            | N.C.            | N.C.             | N.C.            | N.C.             | N.C.             |
| <b>304</b> | 88,1 $\pm$ 3,6   | 37,8 $\pm$ 4,9  | 869,7 $\pm$ 74,0 | 57,8 $\pm$ 5,6  | 100,9 $\pm$ 4,6 | 161,3 $\pm$ 12,3 | 222,7 $\pm$ 5,4 | 39,4 $\pm$ 4,2   | 300,8 $\pm$ 9,7  |

<sup>a</sup> A concentração que provoca a inibição total do crescimento (TGI) foi determinada a partir da análise da regressão não-linear usando-se o programa ORIGIN 8.0® (OriginLab Corporation).

<sup>b</sup> N.C. Não calculável. O composto não foi ativo na maior concentração (250  $\mu\text{g/mL}$ ) avaliada no ensaio.

<sup>c</sup> Os valores médios de TGI foram calculados pela média dos valores de inibição de crescimento para cada concentração da amostra, por meio da leitura de triplicata em um mesmo experimento, mais ou menos o desvio padrão de cada leitura.

Os compostos **291** e **292** foram preparados visando-se avaliar a importância do núcleo aceptor de Michael para a atividade citotóxica, pois a acilação do nitrogênio com o grupo acetila ou na forma de um carbamato diminui a ressonância do par de elétrons do nitrogênio com a carbonila do anel lactâmico, pois esse par eletrônico também está agora comprometido na ressonância com a carbonila oriunda da acilação. Consequentemente, o sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado tornou-se mais deficiente em elétrons, podendo atuar como um melhor aceptor de Michael em sistemas biológicos.

Ainda, a presença dos grupos acrilóila, crotonóila e cinamoíla proporcionou outro núcleo aceptor de Michael para as moléculas **293-295**, **302** e **304**. Por sua vez, os compostos alfa-halogenados **296** e **297** constituem excelentes substratos para as reações de substituição nucleofílicas. Logo, espera-se que a atividade citotóxica desses derivados seja potencializada.

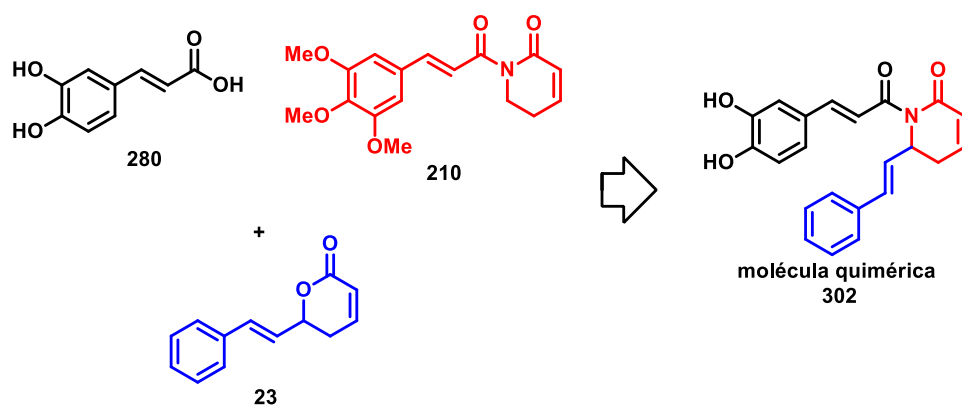
Comparando-se a atividade antiproliferativa *in vitro* apresentada pela goniotalamina (**23**) e pela piplartina (**210**) foi observado que de uma forma geral estes compostos demonstraram um perfil citotóxico similar, excetuando-se a maior potência da piplartina (**210**) frente às linhagens de ovário resistente (NCI-ADR/RES) e de cólon (HT-29).

Analisando-se os valores de TGI apresentados na **Tabela 14**, observou-se que a simples acilação do átomo de nitrogênio do anel lactâmico com um grupo acetila (**291**) ou na forma de um carbamato (**292**) restabeleceu a atividade para a aza-goniotalamina (**66**). Estes resultados corroboram a hipótese segundo a qual a atividade citotóxica da aza-goniotalamina (**66**) foi reduzida em função da menor deficiência eletrônica do sistema  $\alpha,\beta$ -insaturado, reforçando a importância deste núcleo aceptor de Michael para a atividade da goniotalamina (**23**).

Os compostos **293** e **294**, os quais apresentavam um segundo sítio aceptor de Michael, apresentaram resultados interessantes. O análogo **293** apresentou um perfil similar à piplartina (**210**) para as linhagens de câncer de glioma e de próstata, sendo ainda mais potente contra as células tumorais de mama e de rim, com um IS de 4,0 e 7,3, respectivamente. Já o composto **294** foi mais citotóxico do que a piplartina (**210**) frente às linhagens tumorais de mama, de rim e de próstata,

sendo o IS para tais linhagens correspondente a 13,7; 38,5 e 20,9, respectivamente.

A incorporação dos ácidos cafeico (**280**) e ferúlico (**281**) na estrutura destes novos compostos foi incentivada com base no conhecimento prévio da atividade antitumoral destes ácidos.<sup>118</sup> A síntese do análogo **302** resultou na formação de uma molécula quimérica, pois reuniu os elementos estruturais de três precursores com atividade antitumoral reconhecida: a goniotalamina (**23**), a piplartina (**210**) e o ácido cafeico (**280**) (**Esquema 48**).



**Esquema 48.** Planejamento da molécula quimérica **302** baseada nas estruturas do ácido cafeico (**280**), da goniotalamina (**23**) e da piplartina (**210**).

Dentre os análogos **295** e **302-304**, os compostos **302** e **303** apresentaram os mais baixos valores de TGI para todas as linhagens de câncer avaliadas. Em especial, **303** foi mais potente do que a piplartina (**210**) e a goniotalamina (**23**) frente à linhagem de câncer de mama (IS = 2,4), sendo também mais ativo do que a goniotalamina (**23**) contra a linhagem de ovário resistente (IS = 3,1).

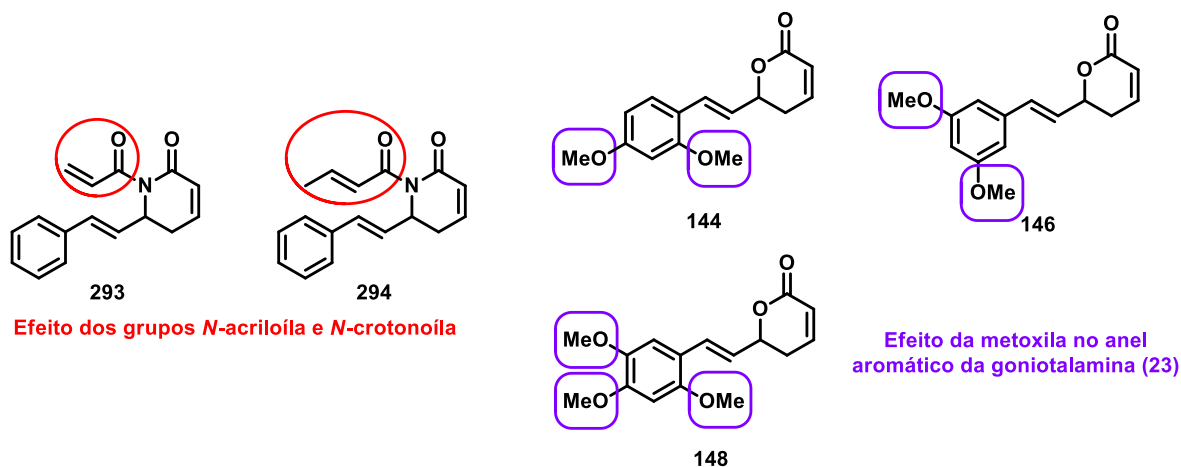
Os ácidos cafeico (**280**) e ferúlico (**281**) foram inativos para todas as células tumorais avaliadas, demonstrando que a citotoxicidade não resulta dessas estruturas isoladamente.

<sup>118</sup> a) Gomes, C. A.; da Cruz, T. G.; Andrade, J. L.; Milhazes, N.; Borges, F.; Marques, P. M. M. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5395. b) Jung, J. E.; Kim, H. S.; Lee, C. S.; Park, D.; Kim, Y.; Lee, M.; Lee, J. W.; Park, J.; Kim, M.; Ye, S. K.; Chung, M. *Carcinogenesis* **2007**, 28, 1780.

Os derivados alfa-halogenados **296** e **297** demonstraram que a *N*-acilação restituiu significativamente a citotoxicidade da aza-goniotalamina (**66**). Particularmente, esses compostos apresentaram maior potência do que a goniotalamina (**23**) e a piplartina (**210**) frente à linhagem de câncer de mama, sendo que o IS de **296** e **297** para tal linhagem foi igual a 13,9 e 3,1, respectivamente. O derivado alfa-bromado **296** destacou-se ainda por sua toxicidade bastante inferior frente a linhagem HaCat, apresentando citotoxicidade similar à piplartina (**210**) contra as linhagens de rim, de pulmão e de próstata, mas com valores de IS muito superiores (22,8; 9,5 e 17,9, respectivamente) aqueles observados para a piplartina (**210**), respectivamente de 7,8; 3,8 e 5,4 para tais linhagens.

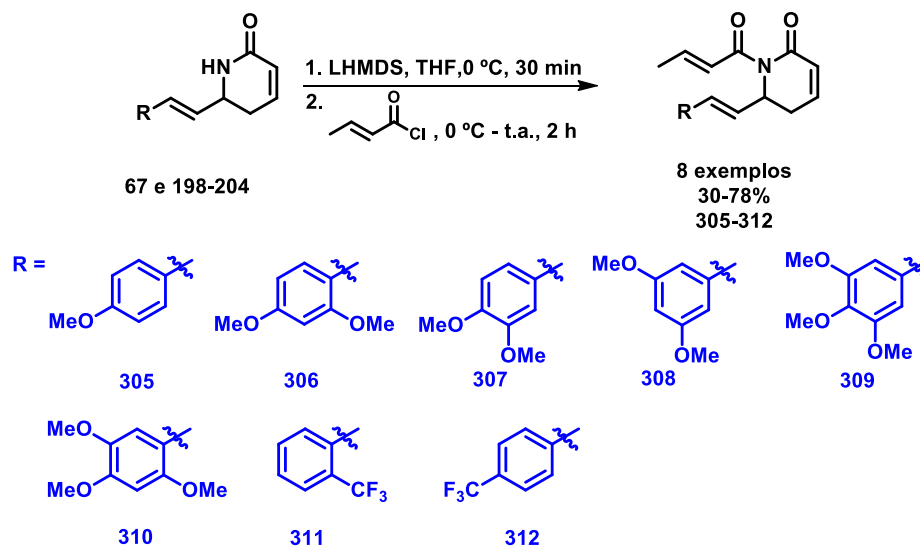
#### 2.3.4. Síntese dos análogos contendo o grupo *N*-crotonoíla

Os resultados da avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* mostrados no item anterior indicaram um perfil citotóxico promissor para os compostos **293** e **294**, os quais continham os grupos *N*-acrilóila e *N*-crotonoíla, respectivamente. Além disso, nosso estudo prévio indicou um aumento na potência de análogos da goniotalamina **144**, **146** e **148** contendo grupos metoxila no anel aromático (**Figura 34**).<sup>48</sup>



**Figura 34.** Efeito dos grupos *N*-acrilóila/ *N*-crotonoíla e do substituinte metoxila na citotoxicidade.

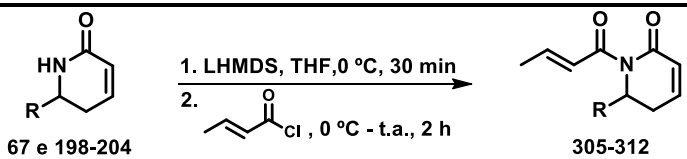
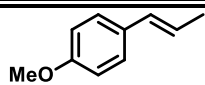
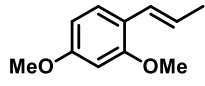
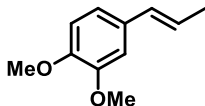
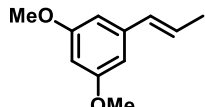
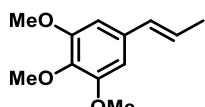
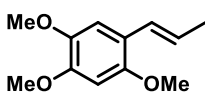
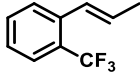
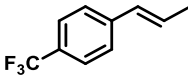
Dessa forma, decidiu-se avaliar um possível efeito sinérgico entre esses dois fatores, o que poderia levar a compostos ainda mais potentes. Para tanto, fez-se a reação de *N*-acilação dos derivados metoxilados e trifluorometilados da azagionotalamina **67** e **198-204**. Conforme apresentado no **Esquema 49**, novamente gerou-se o ânion pelo tratamento dessas lactamas com a base LHMDS, com posterior adição do cloreto de crotonoíla.



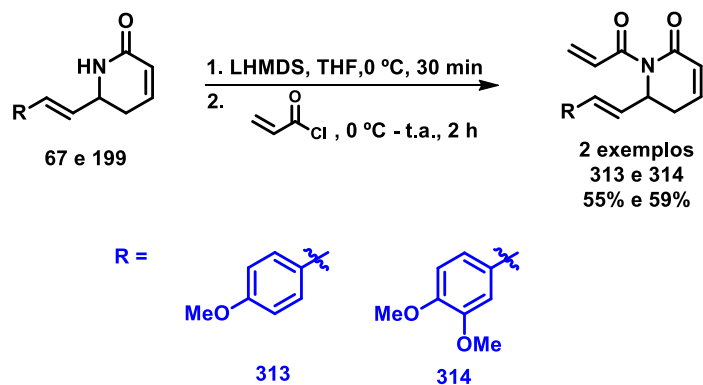
**Esquema 49.** *N*-acilação dos derivados metoxilados e trifluorometilados **67** e **198-204**.

A **Tabela 15** mostra os rendimentos obtidos na *N*-acilação dos compostos **67** e **198-204**, os quais variaram entre 51% e 78%.

**Tabela 15.** Rendimentos obtidos na *N*-acilação dos aza-análogos **67** e **198-204**.

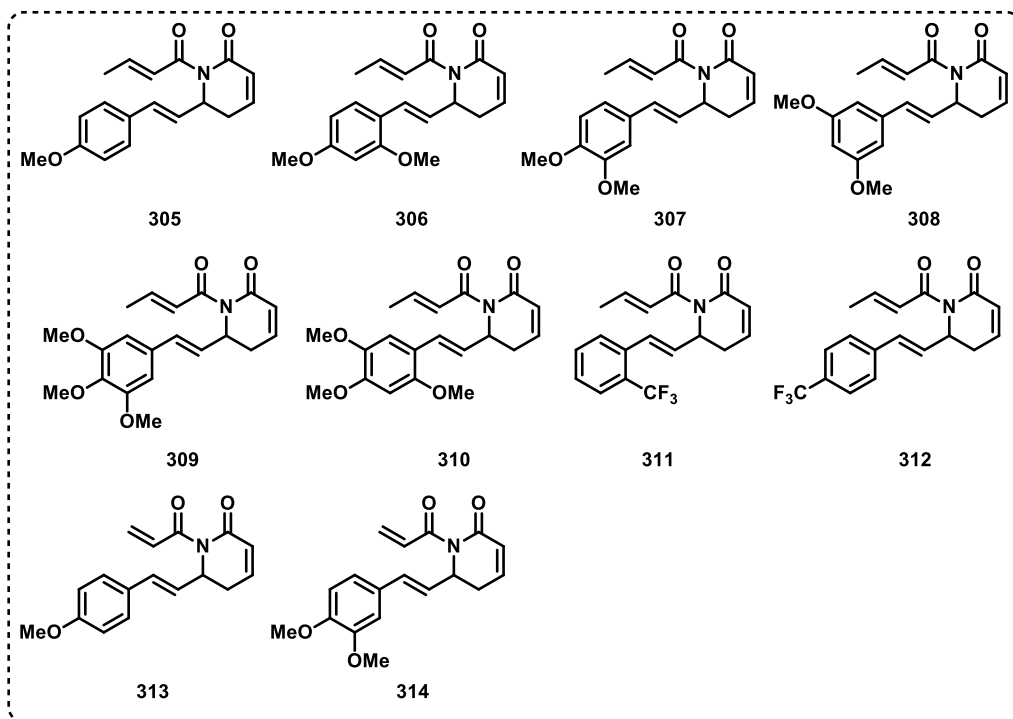
| <div style="text-align: center;">  <p>67 e 198-204 <span style="margin-left: 150px;"></span> 305-312</p> </div> |                                                                                     |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Entrada                                                                                                                                                                                           | R                                                                                   | Produto (rendimento) |
| 1                                                                                                                                                                                                 |    | <b>305</b> (55%)     |
| 2                                                                                                                                                                                                 |    | <b>306</b> (63%)     |
| 3                                                                                                                                                                                                 |    | <b>307</b> (51%)     |
| 4                                                                                                                                                                                                 |    | <b>308</b> (70%)     |
| 5                                                                                                                                                                                                 |   | <b>309</b> (78%)     |
| 6                                                                                                                                                                                                 |  | <b>310</b> (53%)     |
| 7                                                                                                                                                                                                 |  | <b>311</b> (71%)     |
| 8                                                                                                                                                                                                 |  | <b>312</b> (67%)     |

Também foram preparados os análogos **313** e **314** contendo o grupo *N*-acrilóila, já que o composto **293** também tinha exibido um perfil citotóxico interessante nos ensaios mostrados anteriormente (**Esquema 50**). Os derivados *N*-acilados foram obtidos em 55% e em 59% de rendimento, respectivamente.



**Esquema 50.** Preparação dos derivados **313** e **314**.

As estruturas químicas de todos os *N*-acil derivados **305-314** contendo os substituintes metoxila e trifluorometila no anel aromático estão mostradas na **Figura 35**.

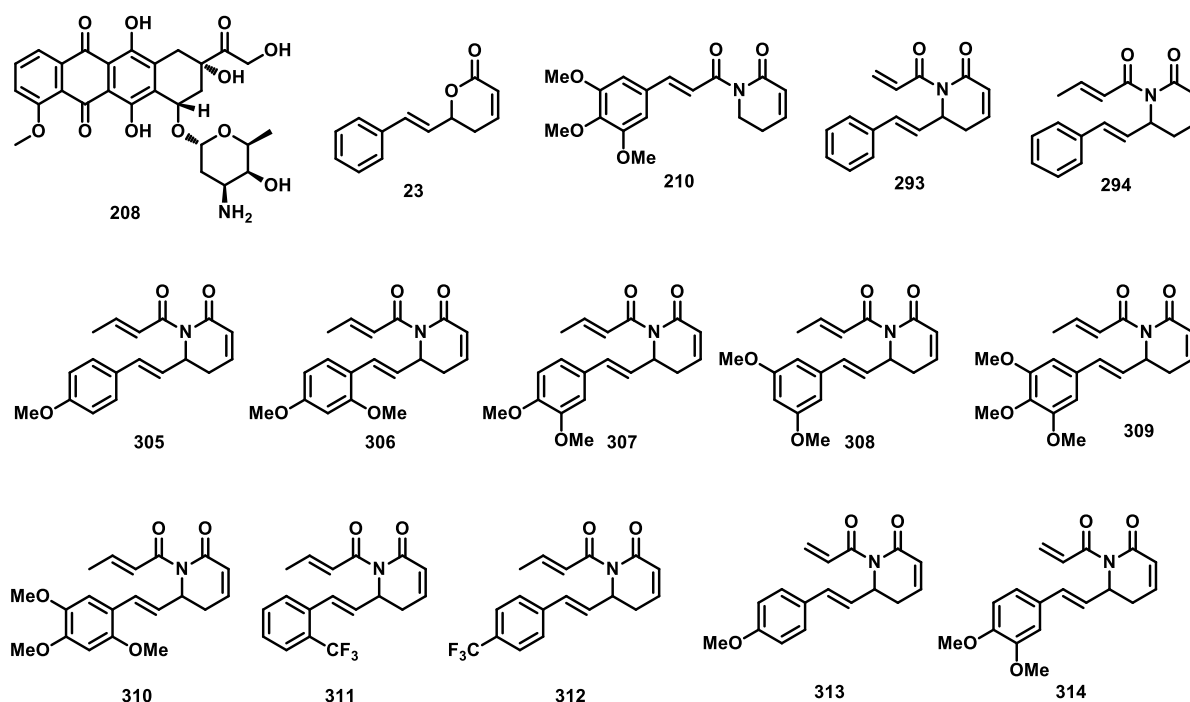


**Figura 35.** Estruturas químicas dos compostos *N*-acilados **305-314**.



### 2.3.5. Atividade antiproliferativa dos derivados *N*-acilados. Efeito do substituinte no anel aromático do grupo estiril

Os compostos contendo o grupo *N*-crotonoíla **305-312** ou *N*-acrilóila **313** e **314** foram avaliados *in vitro* frente a um painel de 8 linhagens de células humanas de câncer e 1 linhagem de célula não-tumoral, em colaboração com o Prof. João Ernesto de Carvalho do CPQBA - UNICAMP. A doxorrubicina (**208**) foi utilizada como o controle positivo e a goniotalamina (**23**) foi incluída como o composto de referência. As estruturas químicas dos compostos avaliados nesse experimento são apresentadas na **Figura 36**.



**Figura 36.** Estruturas químicas dos compostos relativos ao ensaio cujos resultados são apresentados na **Tabela 16**.

Os valores de TGI obtidos na avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* para essa série de compostos podem ser vistos na **Tabela 16**.

**Tabela 16.** Valores de TGI<sup>a</sup> (em  $\mu\text{M}$ ) para os compostos metoxilados e trifluorometilados *N*-acilados **305-314**.

| <b>TGI</b> | <b>U251</b>      | <b>MCF7</b>     | <b>NCI-<br/>ADR/RES</b> | <b>786-0</b>    | <b>NCI-<br/>H460</b> | <b>PC-3</b>    | <b>OVCAR-<br/>03</b> | <b>HT-29</b>    | <b>HaCat</b>     |
|------------|------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|----------------------|----------------|----------------------|-----------------|------------------|
| <b>208</b> | 5,6 $\pm$ 0,1    | 1,2 $\pm$ 0,1   | 66,3 $\pm$ 5,9          | 9,0 $\pm$ 0,1   | 20,4 $\pm$ 0,4       | 0,9 $\pm$ 0,1  | 11,9 $\pm$ 0,1       | 61,7 $\pm$ 2,6  | 6,3 $\pm$ 0,6    |
| <b>23</b>  | 24,7 $\pm$ 2,1   | 76,1 $\pm$ 2,3  | 72,5 $\pm$ 4,4          | 21,0 $\pm$ 2,9  | 22,6 $\pm$ 3,3       | 17,2 $\pm$ 0,8 | 20,2 $\pm$ 1,5       | 34,7 $\pm$ 4,8  | 49,0 $\pm$ 14,7  |
| <b>210</b> | 18,6 $\pm$ 2,5   | 55,9 $\pm$ 0,5  | 22,8 $\pm$ 2,7          | 15,4 $\pm$ 1,1  | 31,4 $\pm$ 2,7       | 22,2 $\pm$ 2,6 | 25,5 $\pm$ 1,3       | 15,8 $\pm$ 1,9  | 120,2 $\pm$ 6,4  |
| <b>293</b> | 15,9 $\pm$ 0,5   | 11,3 $\pm$ 0,2  | 41,7 $\pm$ 7,0          | 6,2 $\pm$ 2,8   | 44,3 $\pm$ 4,7       | 17,4 $\pm$ 3,0 | 37,4 $\pm$ 8,4       | 47,6 $\pm$ 4,4  | 45,3 $\pm$ 3,6   |
| <b>294</b> | 10,9 $\pm$ 1,3   | 11,0 $\pm$ 0,9  | 61,8 $\pm$ 6,5          | 3,9 $\pm$ 0,5   | 25,1 $\pm$ 4,9       | 7,2 $\pm$ 2,3  | 15,5 $\pm$ 2,9       | 21,5 $\pm$ 0,7  | 150,2 $\pm$ 5,8  |
| <b>305</b> | 170,5 $\pm$ 15,7 | 28,6 $\pm$ 11,0 | 664,8 $\pm$ 41,3        | 25,0 $\pm$ 2,2  | 88,5 $\pm$ 19,5      | 33,9 $\pm$ 5,6 | 102,3 $\pm$ 29,6     | 70,4 $\pm$ 17,4 | 183,1 $\pm$ 1,2  |
| <b>306</b> | 30,2 $\pm$ 5,5   | 7,3 $\pm$ 1,0   | 19,1 $\pm$ 1,1          | 6,8 $\pm$ 1,2   | 41,8 $\pm$ 6,2       | 13,4 $\pm$ 1,3 | 7,9 $\pm$ 2,0        | 7,0 $\pm$ 0,2   | 23,5 $\pm$ 6,1   |
| <b>307</b> | 58,0 $\pm$ 4,8   | 19,8 $\pm$ 0,4  | 318,0 $\pm$ 1,7         | 16,2 $\pm$ 3,0  | 49,9 $\pm$ 4,2       | 17,2 $\pm$ 0,5 | 27,3 $\pm$ 0,6       | 17,4 $\pm$ 4,0  | 37,4 $\pm$ 0,3   |
| <b>308</b> | 48,3 $\pm$ 12,0  | 5,8 $\pm$ 1,9   | 35,9 $\pm$ 1,6          | 5,3 $\pm$ 2,0   | 19,2 $\pm$ 8,0       | 6,8 $\pm$ 3,8  | 12,3 $\pm$ 3,3       | 12,3 $\pm$ 4,1  | 27,6 $\pm$ 5,6   |
| <b>309</b> | 38,7 $\pm$ 3,9   | 28,5 $\pm$ 0,8  | 56,6 $\pm$ 1,4          | 14,6 $\pm$ 1,3  | 31,8 $\pm$ 4,3       | 22,0 $\pm$ 3,8 | 15,8 $\pm$ 1,1       | 14,8 $\pm$ 2,0  | 88,0 $\pm$ 13,7  |
| <b>310</b> | 113,3 $\pm$ 0,6  | 30,0 $\pm$ 0,3  | 135,0 $\pm$ 1,8         | 223,3 $\pm$ 3,6 | 65,2 $\pm$ 1,0       | 71,9 $\pm$ 3,1 | 37,8 $\pm$ 0,5       | 30,4 $\pm$ 3,0  | 88,0 $\pm$ 13,6  |
| <b>311</b> | 17,2 $\pm$ 1,6   | 34,2 $\pm$ 0,3  | 95,4 $\pm$ 1,6          | 7,5 $\pm$ 0,9   | 23,7 $\pm$ 1,3       | 23,9 $\pm$ 0,6 | 46,1 $\pm$ 2,8       | 31,3 $\pm$ 2,8  | 77,4 $\pm$ 6,2   |
| <b>312</b> | 25,4 $\pm$ 3,6   | 23,0 $\pm$ 2,6  | 60,2 $\pm$ 1,1          | 23,8 $\pm$ 1,9  | 22,8 $\pm$ 0,8       | 18,3 $\pm$ 1,8 | 11,8 $\pm$ 4,2       | 43,5 $\pm$ 3,2  | 86,2 $\pm$ 6,0   |
| <b>313</b> | 78,2 $\pm$ 11,5  | 74,7 $\pm$ 5,8  | 113,5 $\pm$ 5,1         | 58,1 $\pm$ 4,3  | 109,9 $\pm$ 3,2      | 71,4 $\pm$ 6,6 | 58,5 $\pm$ 6,0       | 88,3 $\pm$ 2,7  | 454,8 $\pm$ 3,2  |
| <b>314</b> | 62,8 $\pm$ 5,8   | 22,4 $\pm$ 2,6  | 50,4 $\pm$ 4,8          | 7,1 $\pm$ 2,5   | 123,3 $\pm$ 7,6      | 31,4 $\pm$ 3,4 | 82,6 $\pm$ 2,0       | 64,3 $\pm$ 3,8  | 315,5 $\pm$ 11,7 |

<sup>a</sup> A concentração que provoca a inibição total do crescimento (TGI) foi determinada a partir da análise da regressão não-linear usando-se o programa ORIGIN 8.0® (OriginLab Corporation).

<sup>b</sup> Os valores médios de TGI foram calculados pela média dos valores de inibição de crescimento para cada concentração da amostra, por meio da leitura de triplicata em um mesmo experimento, mais ou menos o desvio padrão de cada leitura.

A *N*-acilação dos aza-análogos **67** e **198-204** com o cloreto de crotonoíla ou acrilóíla restituiu significativamente a citotoxicidade de tais compostos. De certa forma, os substituintes do anel aromático demonstraram algum efeito benéfico na atividade antiproliferativa *in vitro*, especialmente para os compostos 2,4-dimetoxilado **306** e 3,5-dimetoxilado **308**. Vale ressaltar que havia sido observada essa mesma tendência para os análogos metoxilados da goniotalamina em nosso trabalho anterior.<sup>48</sup>

Foram obtidos valores menores de TGI frente as linhagens de câncer de ovário resistente, de ovário e de cólon para o composto 2,4-dimetoxilado **306** em relação ao análogo **294**, o qual continha o anel aromático sem substituintes. Os valores de IS do composto **306** para tais linhagens corresponderam a 1,2; 3,0 e 3,4, respectivamente. O análogo 3,5-dimetoxilado **308** também foi mais ativo que o composto **294** contra as células tumorais de mama, de ovário resistente e de cólon, com valores de IS iguais a 4,8; 0,8 e 2,2 para essas respectivas linhagens.

Além disso, vale ressaltar a maior potência dos compostos **305-312** e **314** em relação à goniotalamina (**23**) e à piplartina (**210**) para a linhagem de mama, especialmente os análogos **306** e **308**, os quais apresentaram os valores de TGI iguais a  $7,3 \pm 1,0 \mu\text{M}$  (IS = 3,2) e  $5,8 \pm 1,9 \mu\text{M}$  (IS = 4,8), respectivamente. Ainda, os derivados **306**, **308**, **311** e **314** apresentaram maior atividade antiproliferativa *in vitro* do que a goniotalamina (**23**) e a piplartina (**210**) contra a linhagem de rim.

Com relação à linhagem de próstata, novamente destacaram-se os compostos **306** e **308**, os quais foram mais potentes do que a goniotalamina (**23**) e a piplartina (**210**). Os valores de IS de **306** e **308** para a linhagem PC-3 foram correspondentes a 1,8 e 4,1, respectivamente.

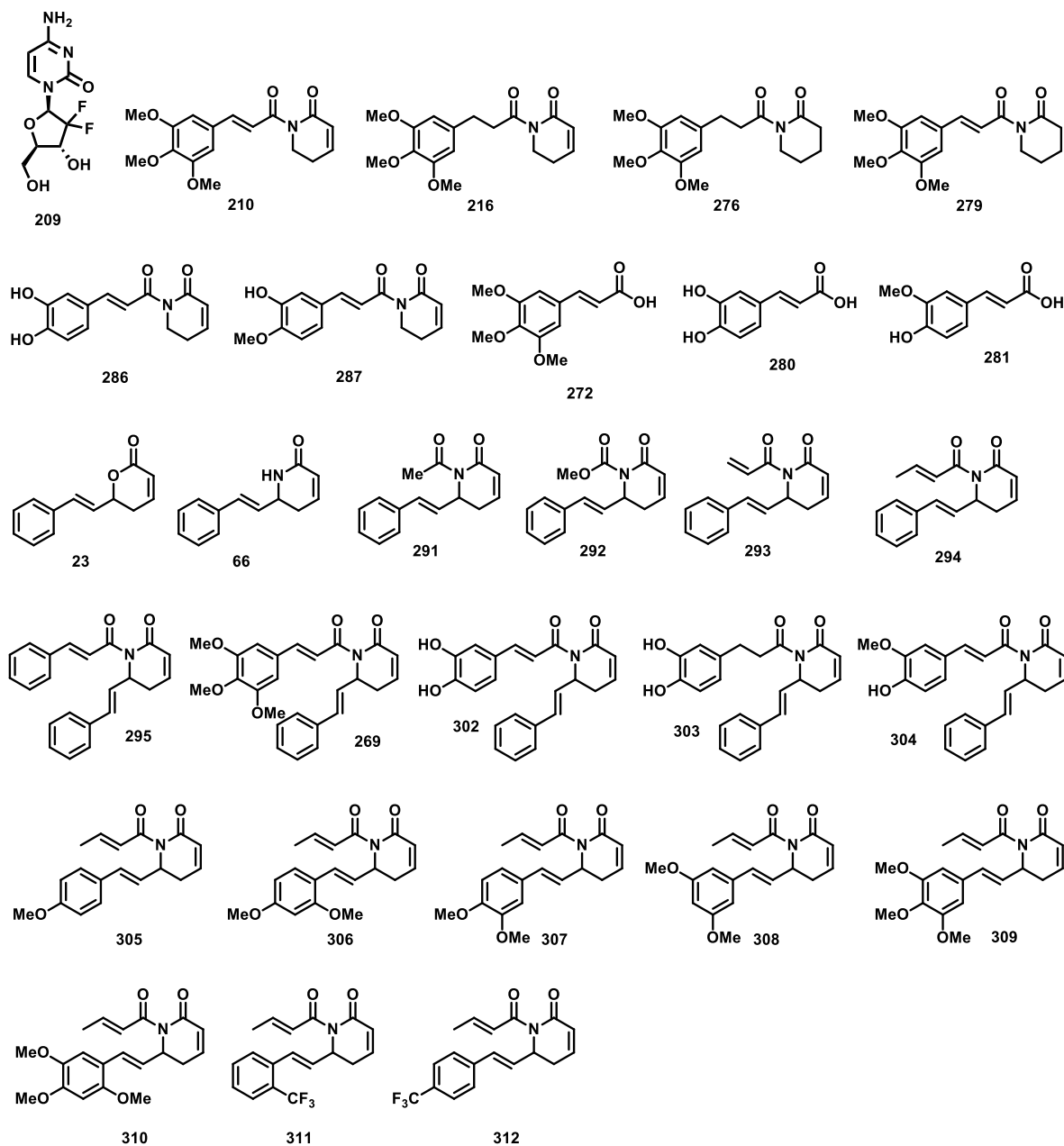
Para a linhagem tumoral de ovário foi observada uma maior atividade antiproliferativa *in vitro* dos compostos **306**, **308** e **312** se comparados à goniotalamina (**23**) e à piplartina (**210**). Em especial, o derivado **312** apresentou um IS igual a 7,3. Por fim, o derivado **306** se destacou com relação à linhagem de cólon, apresentando o mais baixo valor de TGI, o qual correspondeu a  $7,0 \pm 0,2 \mu\text{M}$  (IS = 3,4).

Com relação aos derivados metoxilados contendo o grupo *N*-acrilóila merece destaque o composto **314**. Embora para a linhagem de câncer de rim **314** demonstre uma potência similar ao composto **293**, o qual não apresentava substituinte no anel aromático, a sua toxicidade contra a linhagem HaCat é bem menor, sendo o valor do IS igual a 44,4. Ainda, os valores de TGI de **314** são menores do que os da goniotalamina (**23**) e da piplartina (**210**) para essa linhagem tumoral.

### ***2.3.6. Análise da viabilidade celular de câncer de pâncreas***

Existe grande interesse na descoberta de compostos que possam induzir a morte de células tumorais, em especial o câncer de pâncreas. As células de câncer de pâncreas são altamente agressivas e resistentes a quimioterápicos tradicionais. A grande maioria dos pacientes depende de um tratamento paliativo com quimioterápicos convencionais, tais como a gemcitabina e o 5-fluorouracil, que apesar de fornecerem uma melhora na qualidade de vida podem resultar em uma sobrevida média de apenas alguns meses.

Nesse contexto, os análogos *N*-acilados preparados foram avaliados frente ao efeito na viabilidade das células tumorais de pâncreas (PANC-1), em colaboração com a Profa. Carmen V. F. Halder, do Instituto de Biologia da UNICAMP. As estruturas químicas dos compostos relativos a esse experimento são mostradas na **Figura 37**.



**Figura 37.** Estruturas químicas dos compostos avaliados quanto a redução da viabilidade celular do câncer de pâncreas.

A **Tabela 17** apresenta os valores de  $IC_{50}$  observados na redução da viabilidade celular de câncer de pâncreas para essa série de compostos.

**Tabela 17.** Avaliação da viabilidade das células tumorais de pâncreas ( $IC_{50}$  em  $\mu M$ )<sup>a</sup> para os compostos *N*-acilados da aza-goniotalamina (**66**) e análogos da piplartina (**210**).

| Série | Composto   | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
|-------|------------|-----------------------|
| I     | <b>210</b> | $3,2 \pm 0,3$         |
|       | <b>216</b> | $18,7 \pm 0,6$        |
|       | <b>276</b> | $>100$                |
|       | <b>279</b> | $56 \pm 21$           |
|       | <b>286</b> | $7 \pm 5$             |
|       | <b>287</b> | $3,1 \pm 0,6$         |
| II    | <b>272</b> | $>100$                |
|       | <b>280</b> | $>100$                |
|       | <b>281</b> | $>100$                |
| III   | <b>23</b>  | $65 \pm 14$           |
|       | <b>66</b>  | $>100$                |
|       | <b>291</b> | $42 \pm 15$           |
|       | <b>292</b> | $48 \pm 18$           |
|       | <b>293</b> | $9 \pm 5$             |
|       | <b>294</b> | $4 \pm 1$             |
|       | <b>295</b> | $16 \pm 1$            |
|       | <b>269</b> | $2,7 \pm 0,5$         |
|       | <b>302</b> | $5 \pm 1$             |
|       | <b>303</b> | $8 \pm 3$             |
|       | <b>304</b> | $15 \pm 4$            |
| IV    | <b>305</b> | $12 \pm 3$            |
|       | <b>306</b> | $6 \pm 4$             |
|       | <b>307</b> | $12 \pm 3$            |
|       | <b>308</b> | $5 \pm 1$             |
|       | <b>309</b> | $3,6 \pm 0,3$         |
|       | <b>310</b> | $7 \pm 3$             |
|       | <b>311</b> | $11 \pm 4$            |
|       | <b>312</b> | $13 \pm 4$            |

<sup>a</sup> A gemcitabina (**209**) apresentou valor de  $IC_{50}$  maior do que  $2000 \mu M$  e igual a  $170 \mu M$  após 24 h e 48 h de experimento, respectivamente.

Para facilitar a discussão dos resultados, os compostos foram agrupados em 4 séries. A avaliação dos análogos da piplartina (**210**), denominada de série I na **Tabela 17**, permitiu identificar os elementos estruturais importantes para a elevada citotoxicidade da piplartina (**210**), cujo  $IC_{50}$  foi de  $3,2 \pm 0,3 \mu M$ .

As ligações duplas demonstraram-se essenciais para a atividade biológica da piplartina (**210**), uma vez que o  $IC_{50}$  do composto **276** com as duas ligações duplas hidrogenadas foi cerca de 30 vezes superior ao  $IC_{50}$  da piplartina (**210**). Os derivados que não apresentaram uma das ligações duplas foram bem menos potentes do que a piplartina (**210**), sendo a ligação dupla endocíclica crucial para a atividade citotóxica, visto que a 3,4-di-hidropiplartina (**279**) foi pelo menos 10 vezes menos ativa do que a piplartina (**210**). Com relação aos derivados fenólicos observou-se que o composto **287** exibiu atividade similar à piplartina (**210**), com valor de  $IC_{50}$  igual a  $3,1 \pm 0,6 \mu M$ .

A série II foi composta pelos ácidos cinâmicos **272**, **280** e **281**, os quais apresentaram valores de  $IC_{50}$  superiores a  $100 \mu M$  independentemente do grau de metoxilação do anel aromático, demonstrando que a citotoxicidade não provém dessas estruturas isoladas.

A série III resultou da acilação da aza-goniotalamina (**66**) com diferentes agentes acilantes, incluindo os ácidos cafeico (**280**), ferúlico (**281**) e 3,4,5-trimetoxicinâmico (**272**). Novamente, observou-se que a acilação do nitrogênio da lactama restituiu a atividade da aza-goniotalamina (**66**), já que os compostos **291** e **292** apresentam valores de  $IC_{50}$  da mesma ordem de grandeza da goniotalamina (**23**). Vale ressaltar que todos os demais derivados *N*-acilados foram bem mais potentes do que a goniotalamina (**23**) contra a linhagem de câncer de pâncreas, sendo que o híbrido goniotalamina-piplartina **269** apresentou o menor valor de  $IC_{50}$  ( $2,7 \pm 0,5 \mu M$ ).

Avaliou-se também o grau de metoxilação e a presença do grupo trifluorometila no anel aromático da cadeia estirênica dos derivados *N*-acilados **305-312**, denominados de série IV. O composto trimetoxilado **309** foi o mais ativo apresentando valor de  $IC_{50}$  igual a  $3,6 \pm 0,3 \mu M$ , demonstrando dessa forma um perfil similar ao da piplartina (**210**).

Vale mencionar que esses derivados foram bem mais ativos do que o composto **164**, o mais potente análogo da goniotalamina contra a linhagem de PANC-1 apresentado no Capítulo 1, cujo IC<sub>50</sub> foi igual a  $30 \pm 7 \mu\text{M}$ .





## 2.4. Conclusões e Perspectivas

A síntese da piplartina (**210**) foi realizada em 4 etapas e com 50% de rendimento global, sendo também preparados 5 análogos dessa lactama para estudos dos requisitos estruturais necessários para a citotoxicidade. Os ensaios de atividade antiproliferativa *in vitro* evidenciaram alguns parâmetros-chave para a atividade citotóxica, mostrando que as ligações duplas são essenciais para a citotoxicidade da piplartina (**210**), em especial o sistema endocíclico  $\alpha,\beta$ -insaturado, bem como substituintes metoxila no anel aromático também são importantes.

Além disso, uma pequena biblioteca de 19 *N*-acil-lactamas derivadas da goniotalamina (**23**) foi preparada a partir da *N*-acilação da aza-goniotalamina (**66**) e de aza-análogos por meio de 2 metodologias. A primeira delas baseou-se na *N*-acilação com o emprego de cloretos de ácido e de LHMDs, sendo os análogos obtidos em rendimentos que variaram de baixos (32%) a excelentes (98%). Alternativamente, alguns compostos foram obtidos empregando-se anidridos mistos gerados *in situ*, com os rendimentos variando entre 53% e 77%.

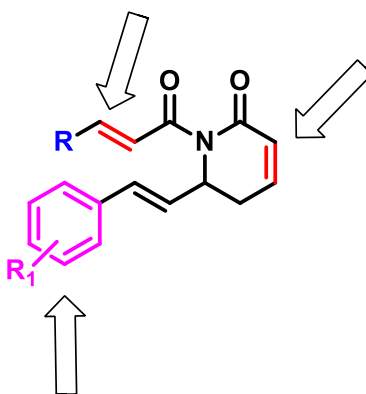
A *N*-acilação do nitrogênio lactâmico restaurou a potência dos aza-análogos, resultando em compostos ainda mais potentes do que a goniotalamina (**23**) e a piplartina (**210**) frente algumas linhagens de câncer, tal como o derivado **294** contendo o grupo *N*-crotonoíla. Os híbridos goniotalamina-piplartina **269** e goniotalamina-ácido cafeico **302**, os quais apresentavam um segundo sítio aceptor de Michael, também exibiram um interessante perfil citotóxico.

Desde que os derivados **293** e **294** apresentaram um perfil citotóxico promissor, também foram sintetizados novos compostos a partir da *N*-acilação dos aza-análogos metoxilados e trifluorometilados **67** e **198-204** com os cloretos de crotonoíla e acrilóila. De alguma forma, as metoxilas também foram benéficas para a atividade antiproliferativa *in vitro* desses compostos, em especial para os derivados 2,4-dimetoxilado **306** e 3,5-dimetoxilado **308**. Estes foram mais potentes do que o derivado **294**, goniotalamina (**23**) e piplartina (**210**) contra várias das linhagens de câncer estudadas.

A avaliação dos compostos em ensaios da viabilidade de células tumorais PANC-1 resultou na identificação de moléculas bastante promissoras, sendo que todos os derivados *N*-acilados foram mais potentes do que a goniotalamina (**23**). A piplartina (**210**) e os derivados **269**, **287** e **309** foram os mais potentes, sendo que o híbrido goniotalamina-piplartina **269** apresentou o menor valor de IC<sub>50</sub>, validando a estratégia de hibridação molecular.

Em síntese, os requisitos estruturais necessários para a citotoxicidade dos aza-análogos *N*-acilados são apresentados na **Figura 38**.

Ambas as ligações duplas são importantes para a citotoxicidade. Quando R é um anel aromático, a presença de metoxilas e hidroxilas também aumenta a atividade citotóxica



A presença de grupos metoxila foi benéfica para a atividade citotóxica

**Figura 38.** Requisitos estruturais necessários para a citotoxicidade dos aza-análogos *N*-acilados.

Observou-se que ambas as ligações duplas indicadas são essenciais para a atividade citotóxica. Além disso, quando R correspondeu a um anel aromático, a presença dos substituintes metoxila demonstrou ser benéfica para a citotoxicidade, assim como as metoxilas no anel aromático do grupo estiril (R<sub>1</sub> = OMe).

Uma vez que as amidas e as lactamas são mais resistentes à hidrólise quando comparadas com os ésteres e as lactonas, os análogos *N*-acilados da aza-goniotalamina (**66**) devem exibir uma melhor estabilidade química no meio biológico. Desta forma, espera-se que estes compostos apresentem uma melhor biodisponibilidade, o que deverá se refletir em uma menor dose a ser aplicada em ensaios com animais.

O estudo de mecanismo de ação da goniotalamina (**23**) e dos compostos **269** e **294** na linhagem PANC-1 estão sendo conduzidos no laboratório da Profa. Carmen V. F. Halder. Dessa forma, pretende-se definir o mecanismo de morte através da investigação da modulação de importantes proteínas e análise de citometria de fluxo, resultados esses que vão compor a tese de Karin J. Pelizzaro Rocha. Além disso, Débora B. V. Costa está realizando estudos *in vivo* e de citometria de fluxo com os derivados *N*-acilados **269** e **294**, no laboratório do Prof. João Ernesto de Carvalho, empregando-se a linhagem de próstata (PC-3).



## **Capítulo 3**

### ***Parte Experimental***

---



### 3.1. Considerações Gerais

Os reagentes e os solventes empregados no decorrer do trabalho foram obtidos comercialmente através de diversas empresas fornecedoras, tais como Merck, Acros, Aldrich, Fluka, Synth, Vetec, dentre outras. Exceto quando mencionado, os mesmos foram utilizados sem tratamento prévio.

A trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ), o clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ), a piridina, a piperidina e o diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foram destilados sob hidreto de cálcio. O tetraidrofurano (THF) foi inicialmente destilado sob hidreto de cálcio e redestilado na presença de fitas de sódio metálico/benzofenona.<sup>119</sup>

A dimetilformamida anidra, bem como os catalisadores de Grubbs de primeira e de segunda geração foram adquiridos da Sigma Aldrich. A doxorubicina foi obtida da Europharma. A goniotalamina racêmica (**23**) foi preparada segundo uma metodologia previamente descrita, excetuando-se a utilização de brometo de alílmagnésio em substituição à etapa de alilação enantiosseletiva.

As reações foram realizadas sob agitação magnética através de barras magnéticas recobertas de teflon e placas agitadoras magnéticas com aquecimento, da Corning ou Fisaton. Para as reações envolvendo reagentes sensíveis à umidade e ao oxigênio, a vidraria foi seca em estufa a 160 °C, resfriada em dessecadores contendo sílica gel com indicador de umidade e então conduzidas sob atmosfera de nitrogênio, em balão previamente flambado.

O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia em camada delgada (CCD), em cromatofolhas com sílica gel 60 F<sub>254</sub> suportada em placa de alumínio Merck. A visualização dos compostos ocorreu através dos seguintes reveladores: lâmpada de UV, vapor de iodo, ácido fosfomolibdico 15% em etanol, *p*-anisaldeído, solução aquosa de permanganato de potássio ou com o reagente de Dragendorff.

As separações cromatográficas foram efetuadas empregando-se sílica gel Aldrich (70-230 mesh (*flash*) e 230-400 mesh). Os eluentes empregados estão

<sup>119</sup> Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Elsevier, 5<sup>rd</sup> Ed, **2003**.



descritos nas respectivas preparações. Os solventes foram removidos em evaporadores rotatórios sob pressão reduzida e o solvente residual em bombas de alto vácuo.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos nos equipamentos Varian Inova 500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) ou Bruker Avance DPX 250 (250 MHz para  $^1\text{H}$  e 62,5 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e referenciados pelo sinal residual do clorofórmio em 7,26 ppm para  $^1\text{H}$  e 77,0 ppm para  $^{13}\text{C}$ . A multiplicidade dos sinais dos hidrogênios nos espectros de  $^1\text{H}$  foi indicada segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (duplete), dl (duplete largo), t (triplete), dt (duplo triplete), td (triplete duplo), dtd (duplo triplete duplo), q (quarteto), dq (duplo quarteto), dd (duplo duplete), ddd (duplo duplo duplete), dddd (duplo duplo duplo duplete), quint (quinteto) e m (multiplete). A constante de acoplamento ( $J$ ) foi dada em Hertz (Hz).

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos nos aparelhos Thermo Nicolet IR200 ou iS5, onde as amostras foram aplicadas como filme diretamente sobre o cristal de Ge, ou Perkin-Elmer 1600 FT-IR ou Perkin-Elmer FT-IR 1725X, utilizando-se pastilhas de KBr ou janelas de NaCl. As frequências de absorção foram expressas em  $\text{cm}^{-1}$ .

Os espectros de massas de alta resolução (EMAR) foram obtidos em um espectrômetro de massas Waters XEVO Q-TOF (ESI) ou em um CG/EM TOF GCT-Waters, com ionização por IE (70 eV).

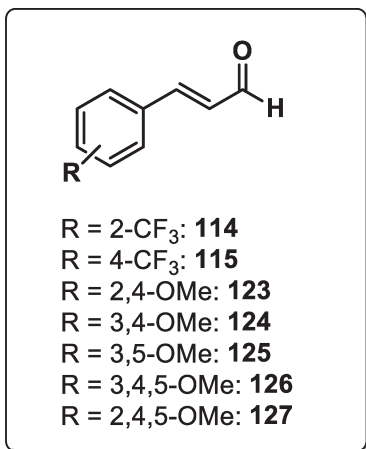
Os pontos de fusão (P.F.) foram medidos nos equipamentos Electrothermal 9100 ou Perkin Elmer 341. Os valores não foram corrigidos.

A nomenclatura dos compostos foi feita utilizando-se o programa ChemDraw Ultra 10.0.

A seguir, serão detalhados os procedimentos experimentais e as caracterizações.

## 3.2. Procedimentos Sintéticos Referentes ao Capítulo 1

### 3.2.1. Procedimento geral para a preparação dos aldeídos homologados 114, 115 e 123-127



A uma suspensão de NaH 60% em óleo mineral (1,5 equiv.) em uma mistura de THF (50,0 mL) e DMF (4,0 mL) anidros, sob atmosfera de N<sub>2</sub> e resfriado a 0 °C, foi adicionado fosfonoacetato de trietila (1,3 equiv.). A mistura reacional foi mantida em agitação sob estas condições por 15 min. Posteriormente, uma solução dos aldeídos **109**, **110** e **118-122** (1,0 equiv.) em THF anidro (10,0 mL) foi adicionada gota a gota e removeu-se o banho de gelo. Após total consumo do material de partida (análise por CCD), a mistura reacional foi filtrada em sílica gel sob pressão reduzida e o sólido foi lavado com AcOEt. Concentrou-se a solução sob vácuo e o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 2:1, 1:1 v/v). O éster intermediário obtido foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (107,0 mL) e a solução resultante foi resfriada a -78 °C, sob atmosfera de N<sub>2</sub> e agitação magnética. A seguir, DIBAL-H (2,5 equiv.) foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob estas condições até o seu término, em aproximadamente 30 min. Após este período, a temperatura foi elevada a 0 °C e adicionou-se AcOEt (15 mL) cuidadosamente, seguido por HCl 1M (90 mL). A emulsão remanescente foi submetida a forte agitação magnética até completa separação de fases. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL) e a fase orgânica seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 1:1 v/v) e o álcool alílico obtido foi dissolvido em AcOEt (77 mL). A seguir, adicionou-se 3,0 equivalentes de IBX e a suspensão resultante foi imersa em um banho a 80 °C, sob atmosfera aberta e agitação vigorosa por aproximadamente 3,5 h. A mistura reacional foi resfriada a t.a., filtrada em celite sob vácuo e o sólido lavado com AcOEt (3x20 mL). Os filtrados foram combinados

e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 2:1, 1:1 v/v) para fornecer os aldeídos homologados **114**, **115** e **123-127**.

**3.2.1.1. (E)-3-(2-(Trifluorometil)fenil)acrilaldeído (114).** Preparado em 61% de rendimento para três etapas (sólido amarelo). **P.F.:** 39,0-41,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3079, 1689, 1631, 1603, 1577, 1489, 1315, 1166, 1122, 1061, 1037, 974, 768; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,80 (dd, *J* = 15,8 e 1,8 Hz, 1H); 7,68 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,60-7,40 (m, 2H); 6,62 (dd, *J* = 15,8 e 7,6 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193,0 (CH); 147,1 (q, *J* = 2,0 Hz, CH); 132,5 (q, *J* = 1,4 Hz, C<sub>0</sub>); 132,1 (CH); 131,8 (CH); 130,3 (CH); 128,6 (q, *J* = 30,4 Hz, C<sub>0</sub>); 127,8 (CH); 126,1 (q, *J* = 5,7 Hz, CH); 123,7 (q, *J* = 274,2 Hz, C<sub>0</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>O [M+H<sup>+</sup>]: 201,0527; observado: 201,0619.

**3.2.1.2. (E)-3-(4-(Trifluorometil)fenil)acrilaldeído (115).** Preparado em 80% de rendimento para três etapas (sólido amarelo). **P.F.:** 59,0-61,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2819, 2721, 1680, 1629, 1574, 1421, 1322, 1171, 1122, 1065, 981, 821, 760; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,70-7,67 (m, 4H); 7,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,77 (dd, *J* = 16,0 e 7,6 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193,0 (CH); 150,0 (CH); 137,2 (C<sub>0</sub>); 132,0 (q, *J* = 32,9 Hz, C<sub>0</sub>); 130,2 (CH); 128,3 (2xCH); 125,7 (q, *J* = 3,9 Hz, 2xCH); 123,5 (q, *J* = 272,5 Hz, C<sub>0</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>O [M+H<sup>+</sup>]: 201,0527; observado: 201,0619.

**3.2.1.3. (E)-3-(2,4-Dimetoxifenil)acrilaldeído (123).** Preparado em 61% de rendimento para três etapas (sólido amarelo). **P.F.:** 99,0-100,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2970, 2922, 2845, 2767, 1668, 1610, 1573, 1503, 1469, 1455, 1427, 1327, 1278, 1168, 1110, 971, 843, 785; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,59 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,71 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 7,46 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H); 6,67 (dd, *J* = 15,9 e 7,9 Hz, 1H); 6,51 (dd, *J* = 8,6 e 2,3 Hz, 1H); 6,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 194,5 (CH); 163,7 (C<sub>0</sub>); 159,9 (C<sub>0</sub>); 148,3 (CH); 130,4 (CH); 126,7 (CH); 116,1 (C<sub>0</sub>); 105,6 (CH); 98,3 (CH); 55,5 (OCH<sub>3</sub>);

55,4 (OCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 193,0865; observado: 193,0950.

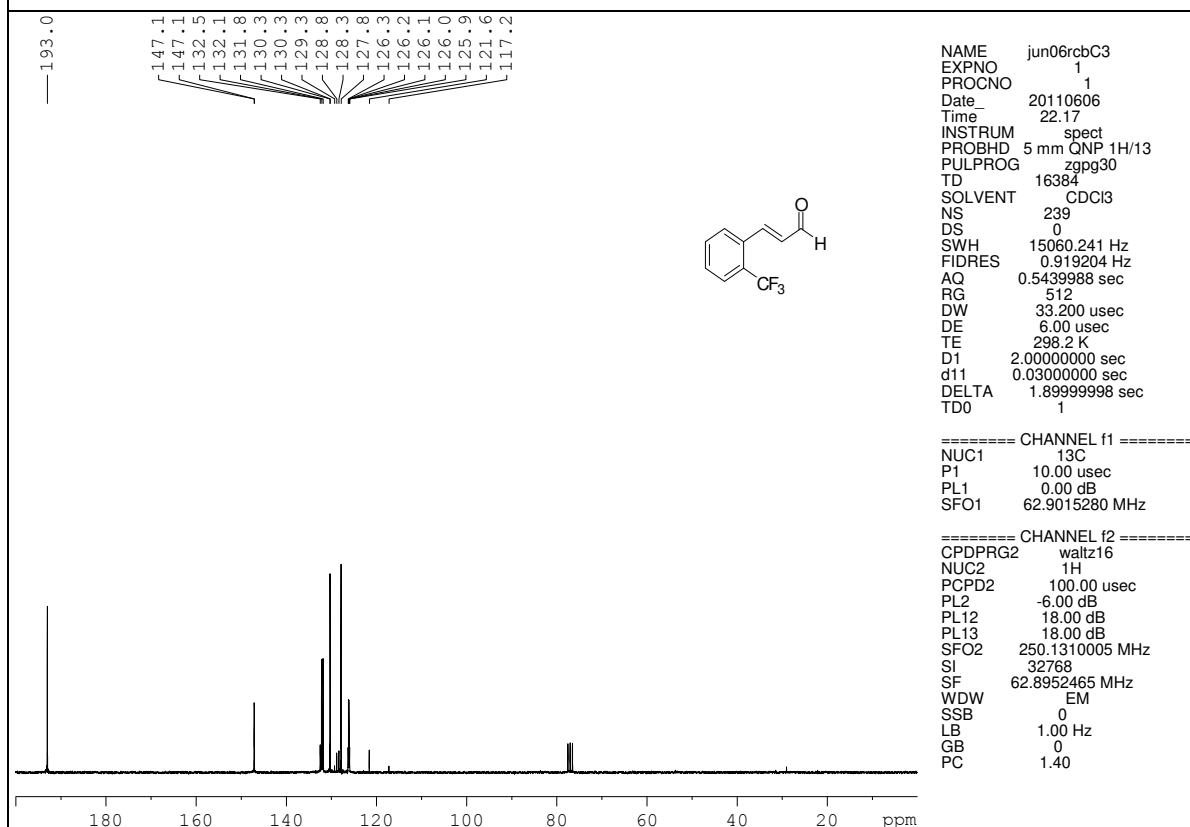
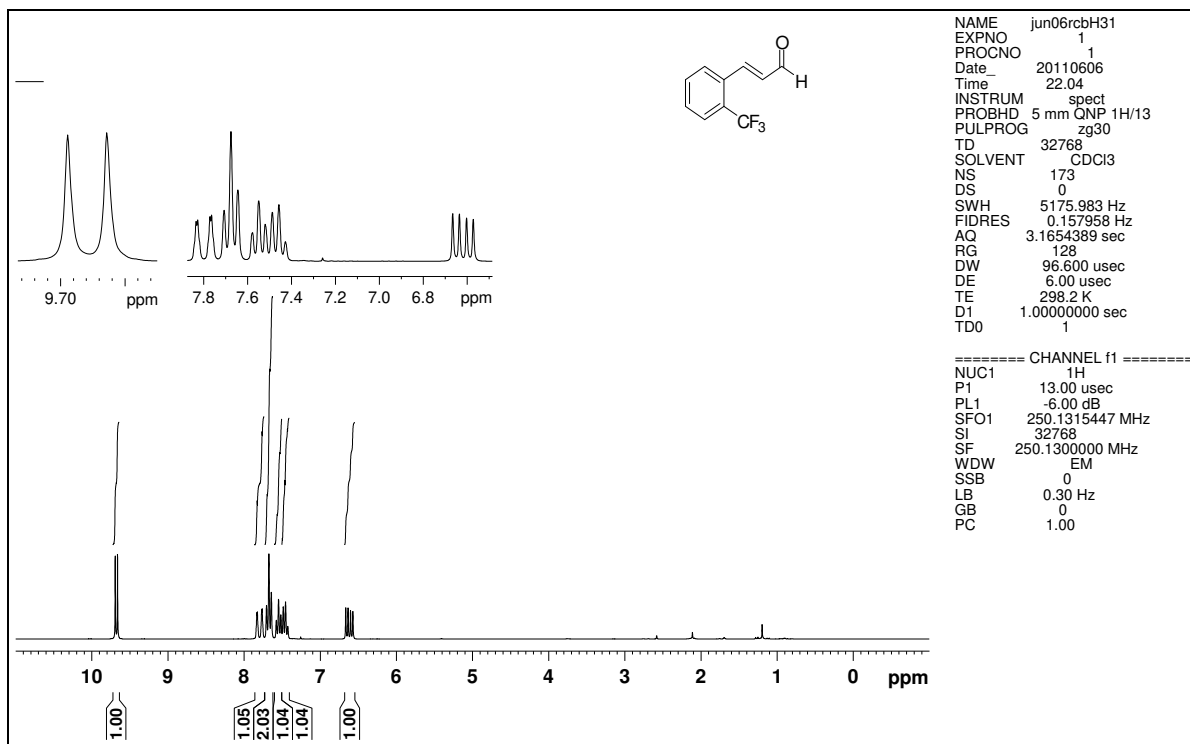
**3.2.1.4. (E)-3-(3,4-Dimetoxifenil)acrilaldeído (124).** Preparado em 81% de rendimento para três etapas (sólido amarelo). **P.F.:** 80,0-81,5 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3014, 2974, 2923, 2841, 2806, 2749, 1673, 1621, 1596, 1513, 1421, 1266, 1226, 1138, 1131, 1017, 878, 800, 742; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,66 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,41 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,16 (dd, *J* = 8,3 e 1,8 Hz, 1H); 7,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 6,90 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,61 (dd, *J* = 15,8 e 7,7 Hz, 1H); 3,93 (s, 3H); 3,92 (s, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193,3 (CH); 152,7 (CH); 151,8 (C<sub>0</sub>); 149,2 (C<sub>0</sub>); 126,9 (C<sub>0</sub>); 126,5 (CH); 123,3 (CH); 111,0 (CH); 109,8 (CH); 55,8 (OCH<sub>3</sub>); 55,7 (OCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 193,0865; observado: 193,0866.

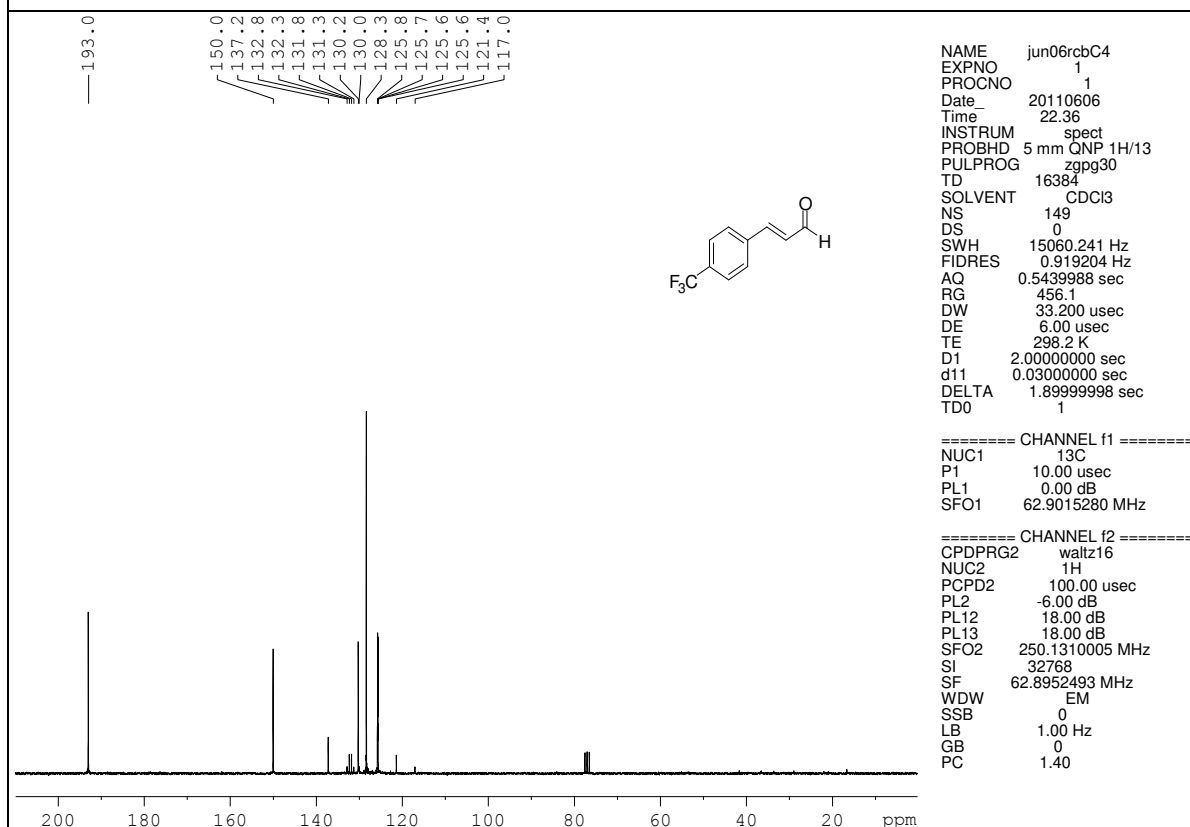
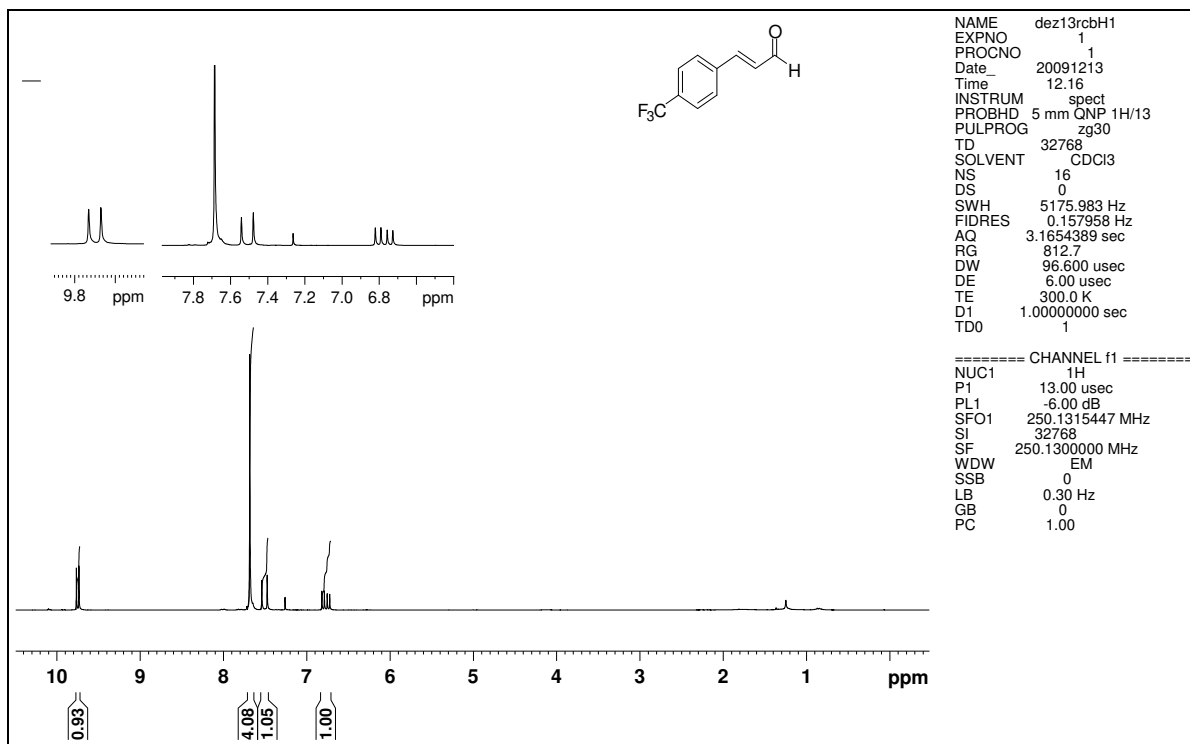
**3.2.1.5. (E)-3-(3,5-Dimetoxifenil)acrilaldeído (125).** Preparado em 87% de rendimento para três etapas (sólido amarelo). **P.F.:** 78,5-80,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3090, 2994, 2968, 2846, 2814, 2730, 1674, 1590, 1446, 1424, 1349, 1299, 1264, 1209, 1193, 1152, 1126, 1058, 970, 832, 819; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,67 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,37 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,68 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H); 6,65 (dd, *J* = 15,9 e 7,7 Hz, 1H); 6,53 (t, *J* = 2,2 Hz, 1H); 3,80 (s, 6H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193,5 (CH); 161,1 (2xC<sub>0</sub>); 152,6 (CH); 135,8 (C<sub>0</sub>); 128,9 (CH); 106,3 (2xCH); 103,3 (CH); 55,4 (2xOCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 193,0865; observado 193,0950.

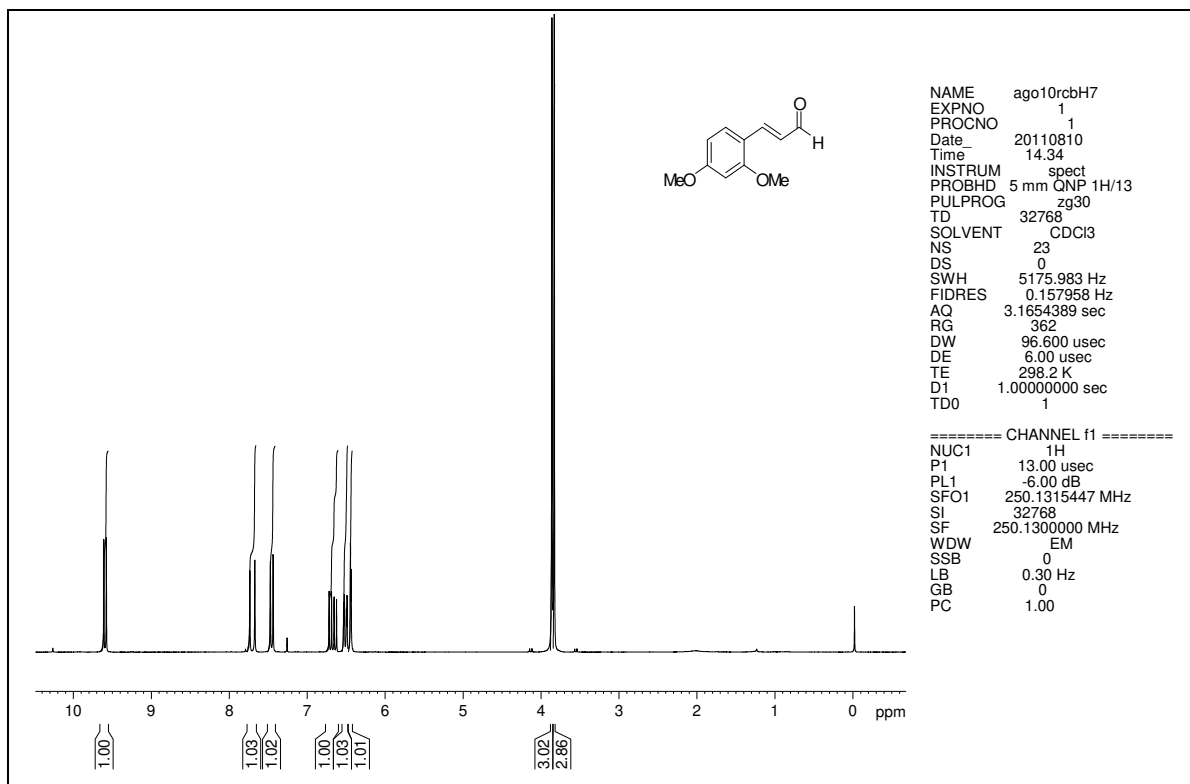
**3.2.1.6. (E)-3-(3,4,5-Trimetoxifenil)acrilaldeído (126).** Preparado em 90% de rendimento para três etapas (sólido amarelo). **P.F.:** 110,0-111,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3013, 3002, 2979, 2948, 2840, 2749, 1699, 1677, 1621, 1581, 1504, 1470, 1422, 1335, 1123, 998, 973, 817, 736; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,66 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,37 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 6,78 (s, 2H); 6,61 (dd, *J* = 15,8 e 7,7 Hz, 1H); 3,88 (s, 9H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193,3 (CH); 153,5 (2xC<sub>0</sub>); 152,6 (CH); 140,9 (C<sub>0</sub>); 129,4 (C<sub>0</sub>); 127,9 (CH); 105,7 (2xCH); 60,9 (OCH<sub>3</sub>); 56,1

(2xOCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 223,0970; observado 223,0979.

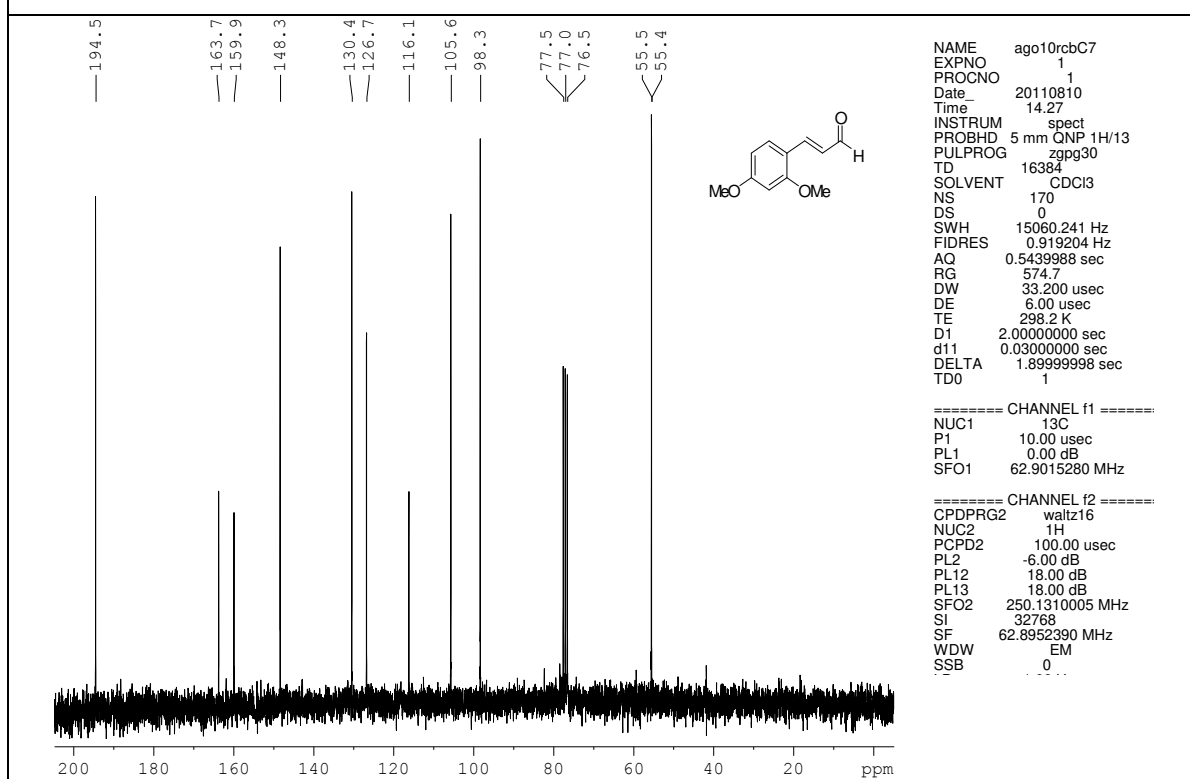
**3.2.1.7. (E)-3-(2,4,5-Trimetoxifenil)acrilaldeído (127).** Preparado em 50% de rendimento para três etapas (sólido amarelo). **P.F.:** 129,0-130,5 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3056, 2989, 2934, 2843, 1658, 1604, 1505, 1468, 1310, 1277, 1210, 1120, 1025, 876, 828, 751; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,59 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,82 (s, 1H); 6,44 (dd, *J* = 15,9 e 7,8 Hz, 1H); 6,33 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193,6 (CH); 153,7 (C<sub>0</sub>); 152,9 (C<sub>0</sub>); 147,3 (CH); 142,8 (C<sub>0</sub>); 125,7 (CH); 113,9 (C<sub>0</sub>); 110,2 (CH); 96,0 (CH); 55,9 (OCH<sub>3</sub>); 55,7 (OCH<sub>3</sub>); 55,5 (OCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 223,0970; observado 223,1012.





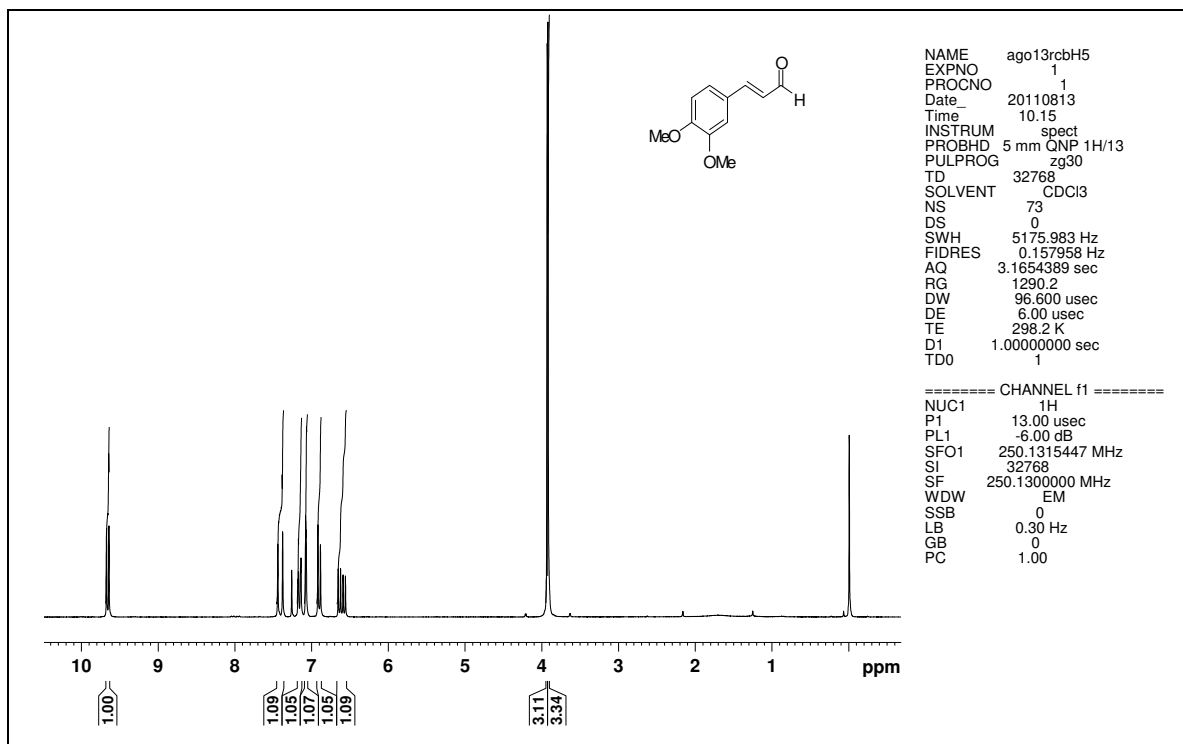


**Espectro 5. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 123.**

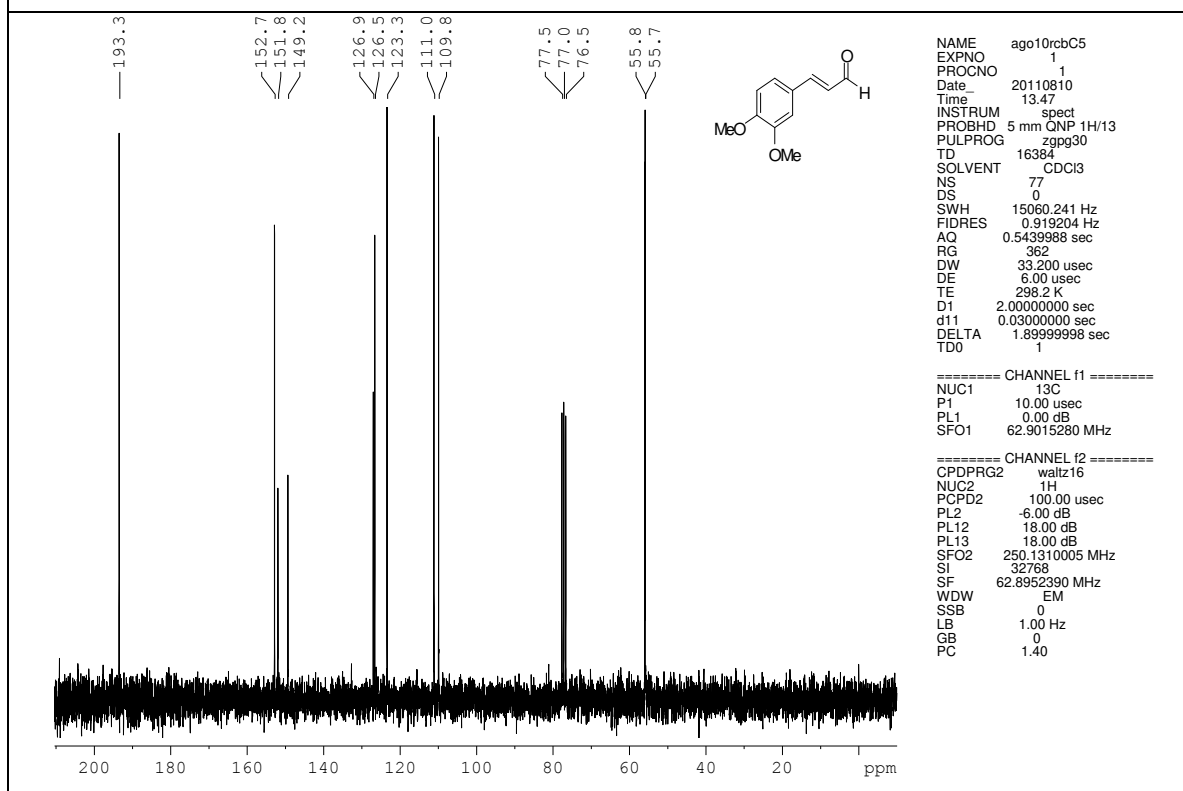


**Espectro 6. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 123.**

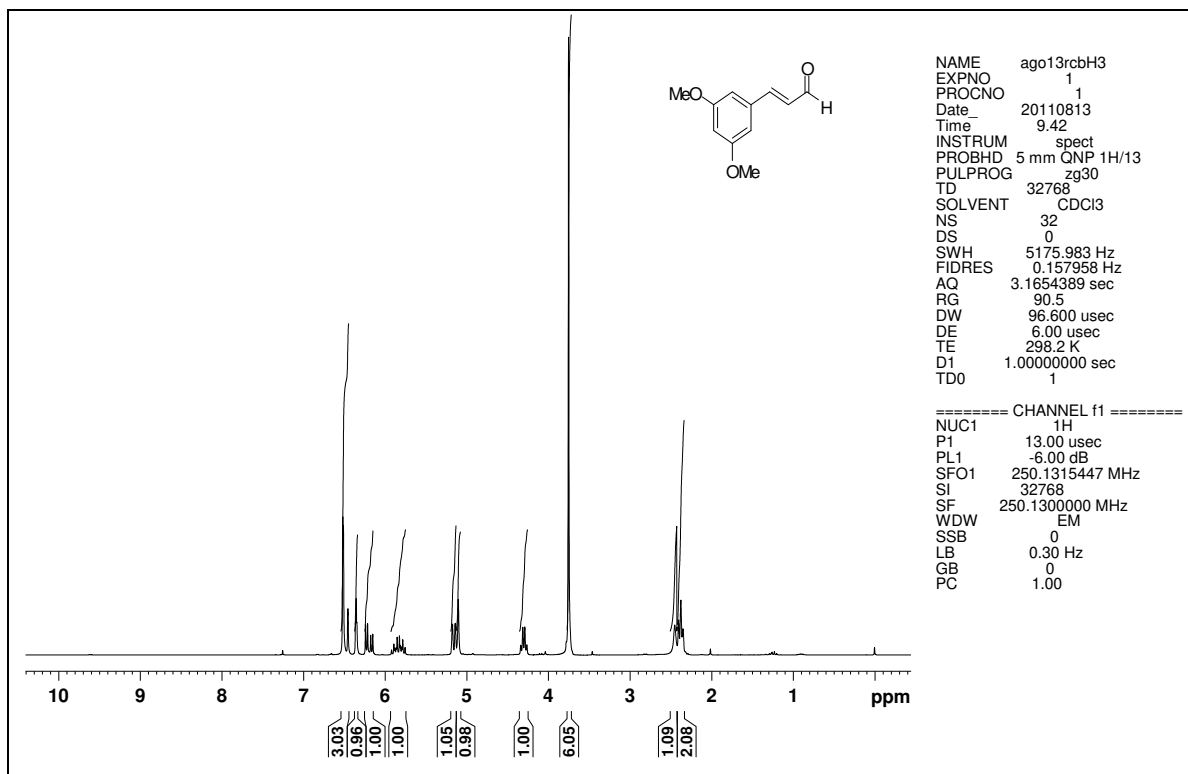




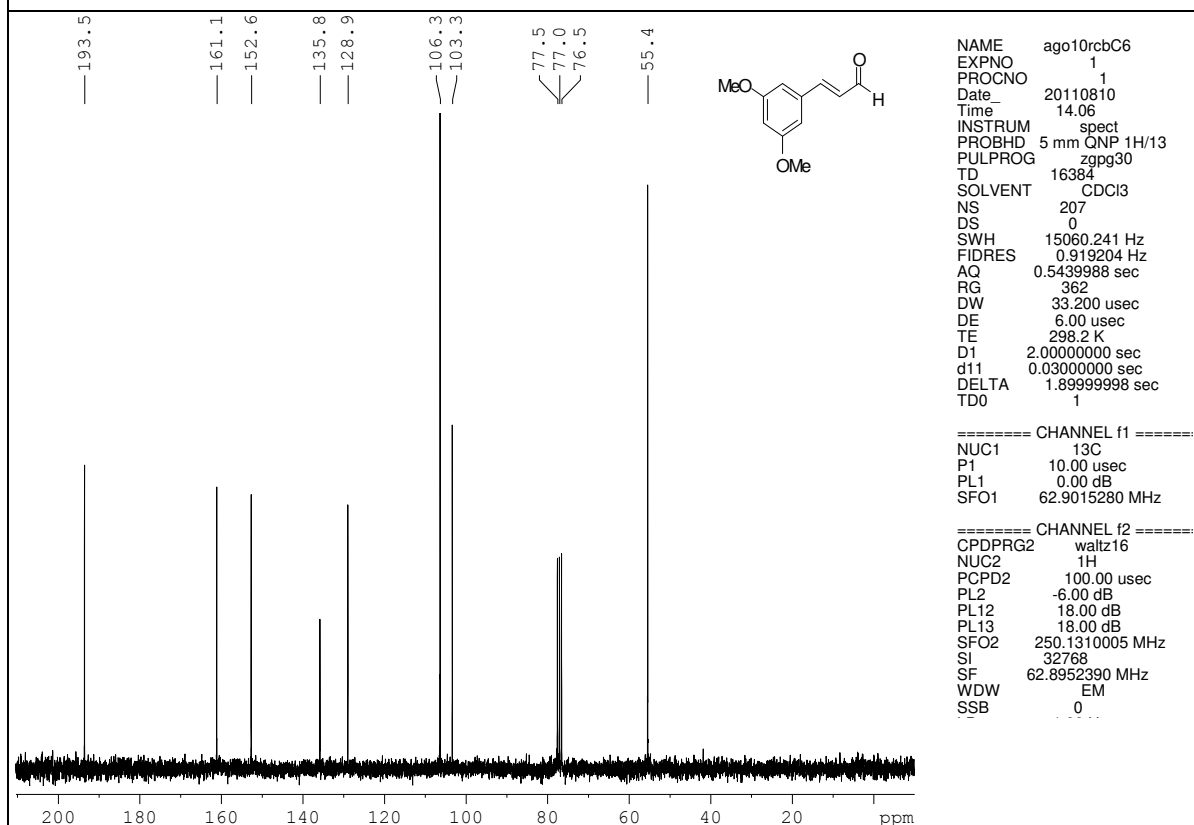
**Espectro 7. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 124.**



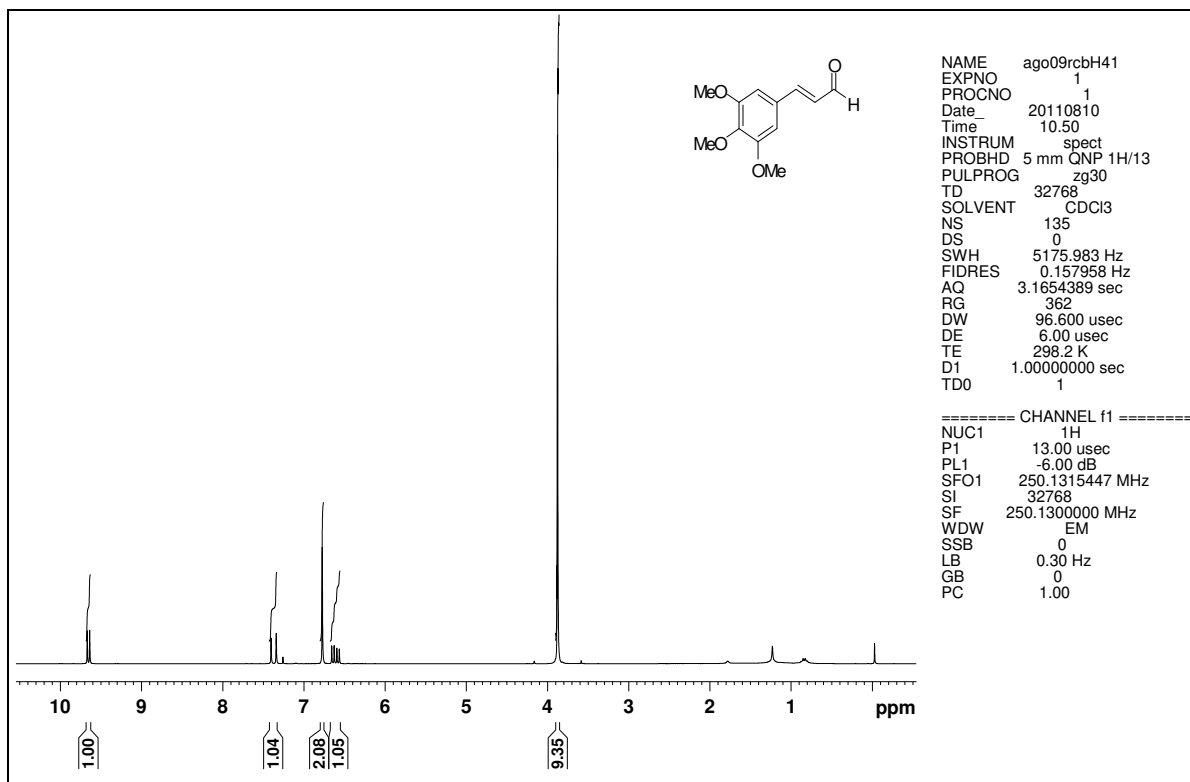
**Espectro 8. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 124.**



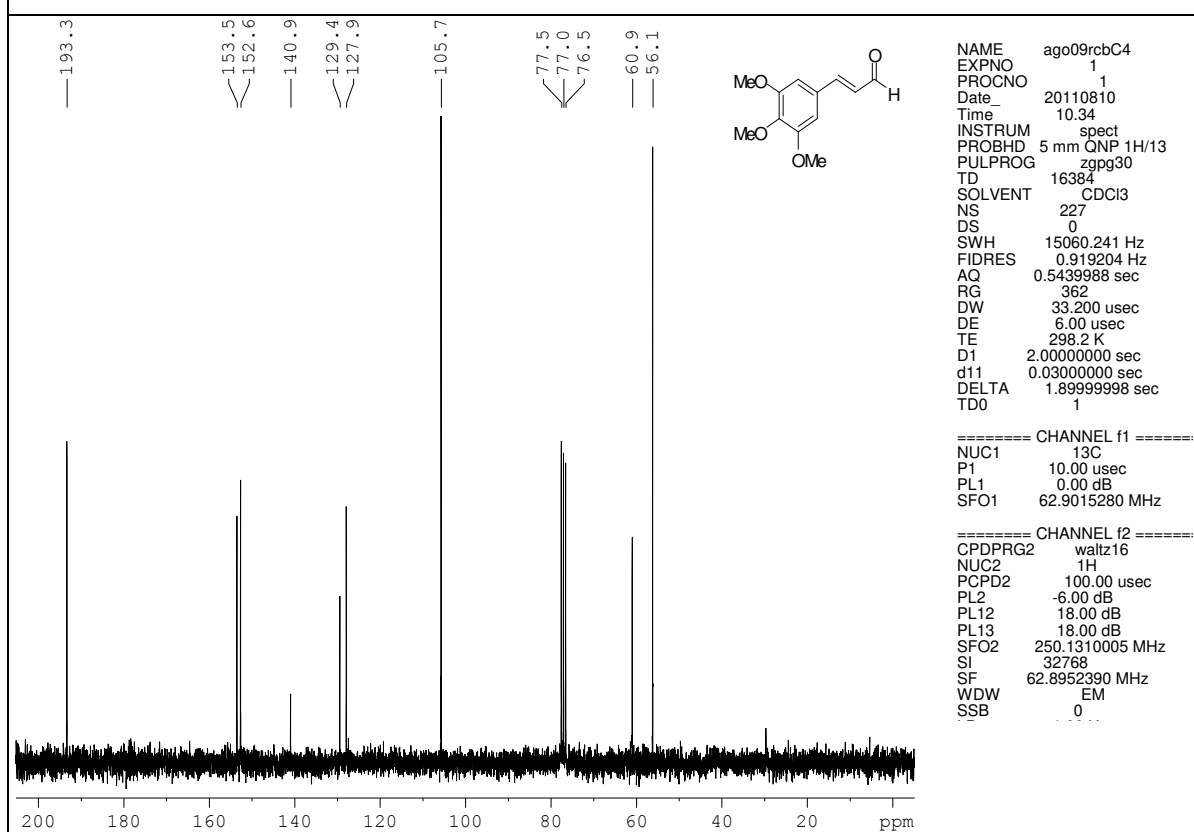
**Espectro 9. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 125.**



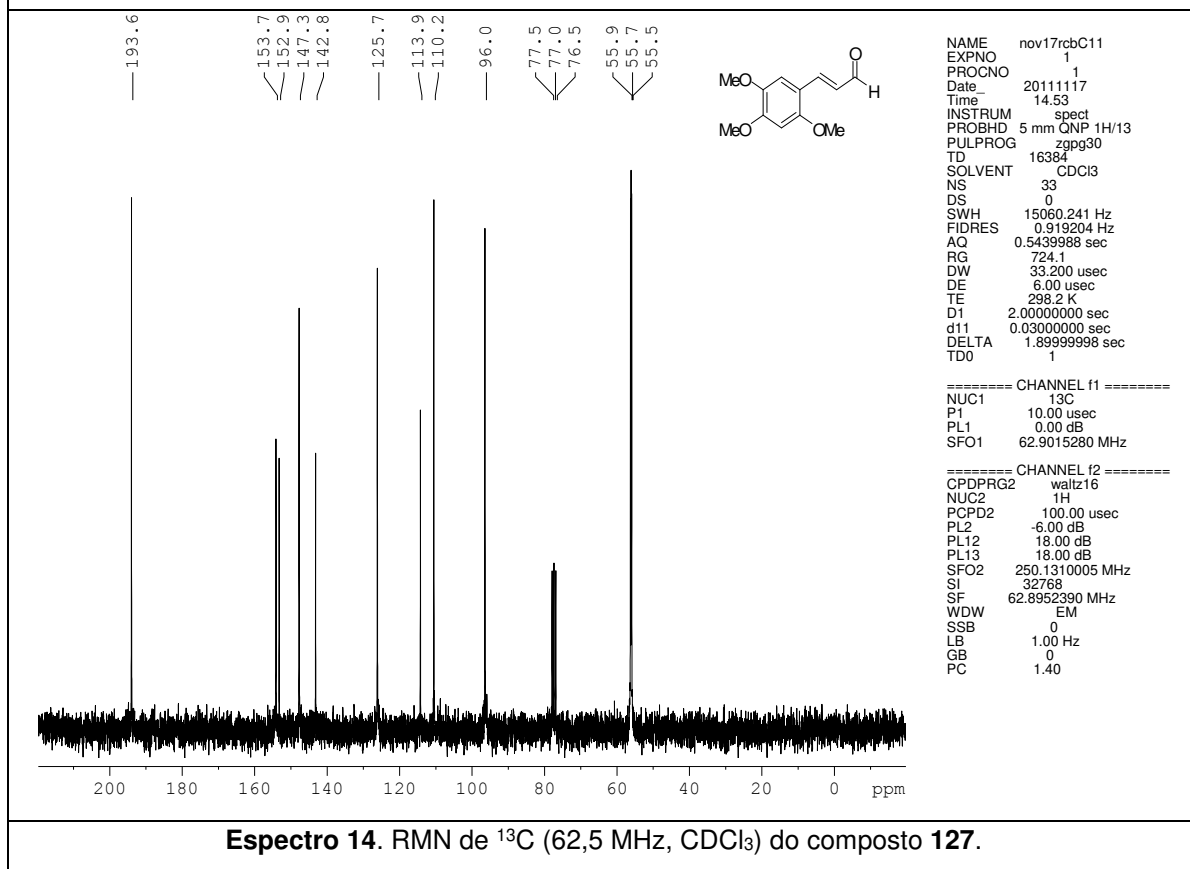
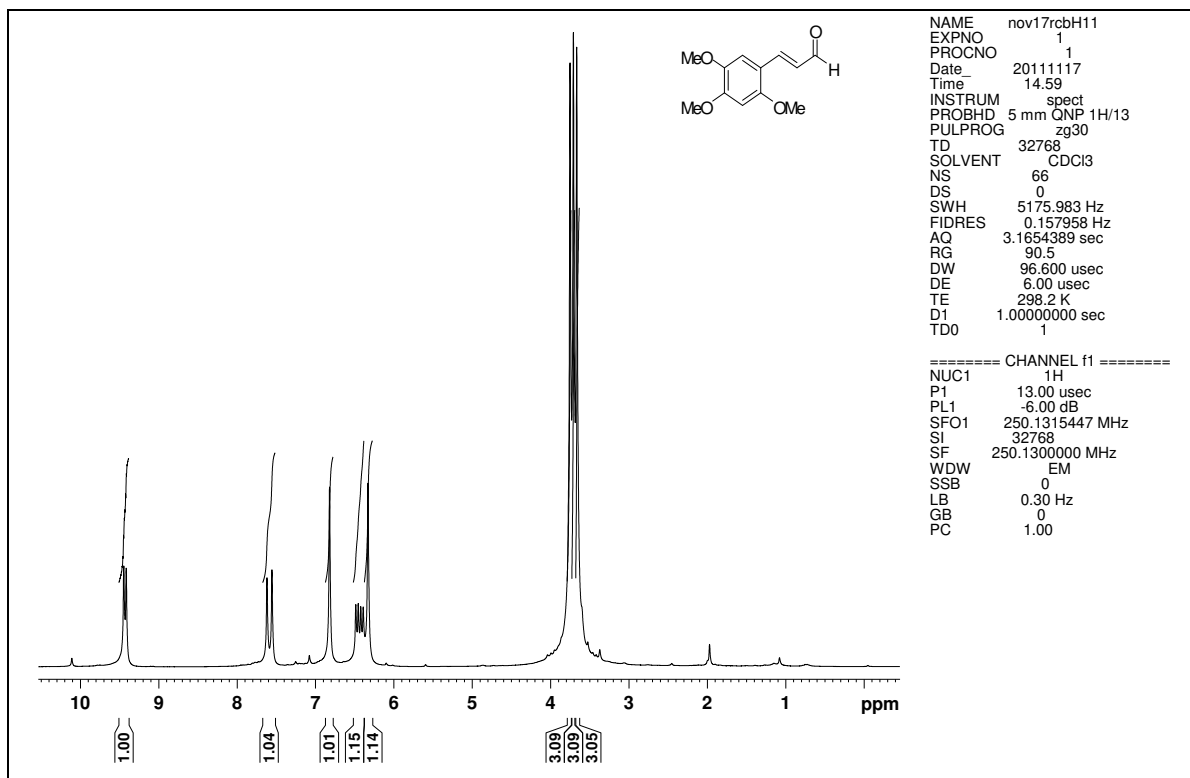
**Espectro 10. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 125.**



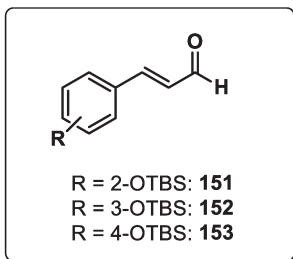
**Espectro 11.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **126**.



**Espectro 12.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **126**.



### 3.2.2. Procedimento geral para a preparação dos aldeídos homologados 151-153



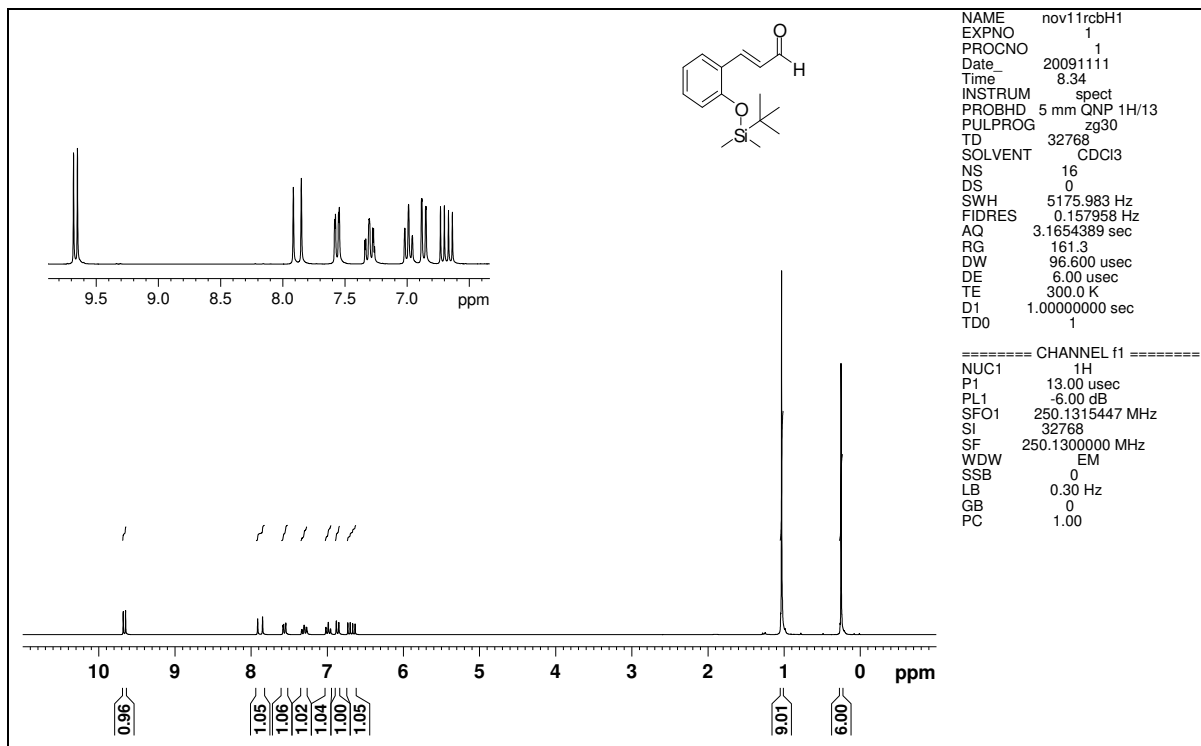
A uma suspensão de NaH 60% em óleo mineral (3,0 equiv.) em uma mistura de THF (100,0 mL) e DMF (6,0 mL) anidros, sob atmosfera de N<sub>2</sub> e resfriado a 0 °C, foi adicionado fosfonoacetato de trietila (1,3 equiv.). A mistura reacional foi mantida em agitação sob estas condições por 15 min. Posteriormente, uma solução dos aldeídos **106-108** (1,0 equiv.) em THF anidro (20,0 mL) foi adicionada gota a gota e removeu-se o banho de gelo. Deixou-se a mistura reacional atingir a t.a. e refluxou-se por uma hora. Após total consumo do material de partida (análise por CCD), a mistura reacional foi filtrada em sílica gel sob pressão reduzida e o sólido foi lavado com AcOEt (50 mL). Concentrou-se a solução sob vácuo e o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 4:1, 3:1, 2:1 v/v). A seguir, foram adicionados a um balão, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, o éster (1,0 equiv.), THF anidro (10,0 mL) e DIPEA (3,0 equiv.). A mistura resultante foi agitada à t.a. por 15 min. Posteriormente, adicionou-se TBSCl (2,0 equiv.) dissolvido em THF anidro (4,0 mL). A mistura foi agitada por 3 horas à t.a. e transferida para um funil de separação, empregando-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) e extraiu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi submetido à separação cromatográfica em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 10:1 v/v). O éster protegido foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (60,0 mL) e a solução resultante foi resfriada a -78 °C, sob atmosfera de N<sub>2</sub> e agitação magnética. A seguir, DIBAL-H (2,5 equiv.) foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob estas condições até o seu término, em aproximadamente 30 min. Após este período, a temperatura foi elevada a 0 °C e adicionou-se AcOEt (10 mL) cuidadosamente, seguido por HCl 1M (50 mL). A emulsão remanescente foi submetida a forte agitação magnética até completa separação de fases. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL) e a fase orgânica seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 1:1 v/v) e o álcool alílico obtido foi dissolvido em AcOEt (70 mL). A seguir, adicionou-se IBX (3,0 equiv.) e a suspensão resultante foi imersa em um banho a 80 °C, sob atmosfera aberta e agitação vigorosa por aproximadamente 3,5 h. A mistura reacional foi resfriada a t.a., filtrada em celite sob vácuo e o sólido lavado com AcOEt (3x20 mL). Os filtrados foram combinados e o solvente removido sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 10:1 v/v) para fornecer os aldeídos homologados **151-153**.

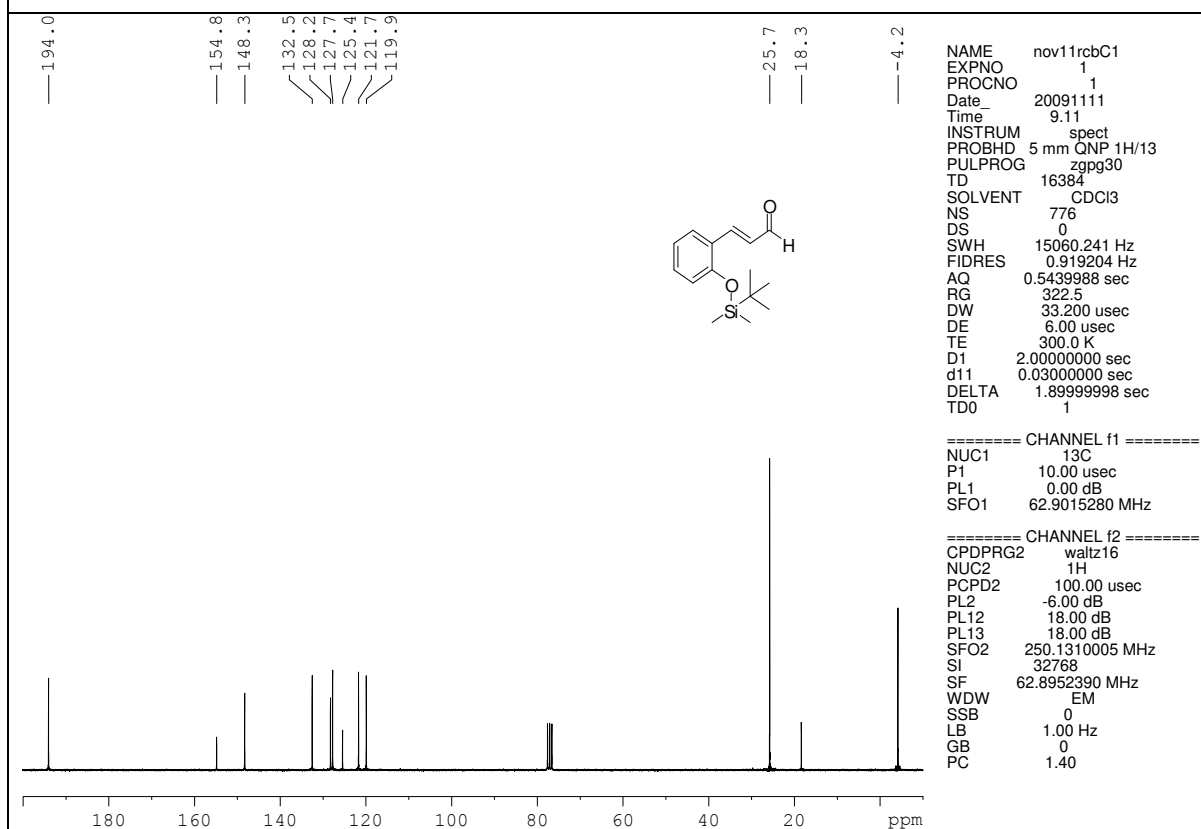
**3.2.2.1. (E)-3-(2-(*t*-Butildimetilsililoxi)fenil)acrilaldeído (151).** Preparado em 41% de rendimento para quatro etapas (óleo amarelo). **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2955, 2930, 2858, 1681, 1619, 1599, 1482, 1458, 1254, 1130, 918, 837, 782, 756; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,67 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,88 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H); 7,56 (dd,  $J = 7,7$  e 1,7 Hz, 1H); 7,34-7,27 (m, 1H); 6,99 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 6,87 (dd,  $J = 8,2$  e 0,8 Hz, 1H); 6,68 (dd,  $J = 16,1$  e 7,8 Hz, 1H); 1,03 (s, 9H); 0,25 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  194,0 (CH); 154,8 ( $\text{C}_0$ ); 148,3 (CH); 132,5 (CH); 128,2 (CH); 127,7 (CH); 125,4 ( $\text{C}_0$ ); 121,7 (CH); 119,9 (CH); 25,7 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 18,3 ( $\text{C}_0$ ); -4,2 ( $2\times\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}^+$ ]: 262,1389; observado: 262,1370.

**3.2.2.2. (E)-3-(3-(*t*-Butildimetilsililoxi)fenil)acrilaldeído (152).** Preparado em 59% de rendimento para quatro etapas (óleo amarelo). **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2930, 2858, 1682, 1627, 1578, 1472, 1284, 1255, 1129, 976, 853, 838, 780; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,70 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H); 7,42 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 7,29 (t aparente,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,16 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,03 (t aparente,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 6,92 (ddd,  $J = 7,8$ ; 2,4 e 1,0 Hz, 1H); 6,67 (dd,  $J = 15,9$  e 7,7 Hz, 1H); 1,00 (s, 9H); 0,22 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193,6 (CH); 156,2 ( $\text{C}_0$ ); 152,6 (CH); 135,4 ( $\text{C}_0$ ); 130,1 (CH); 128,7 (CH); 123,1 (CH); 121,8 (CH); 119,6 (CH); 25,6 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 18,2 ( $\text{C}_0$ ); -4,4 ( $2\times\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}^+$ ]: 262,1389; observado: 262,1371.

**3.2.2.3. (*E*)-3-(4-(*t*-Butildimetilsililoxi)fenil)acrilaldeído (153).** Preparado em 35% de rendimento para quatro etapas (óleo amarelo). **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2930, 2898, 2858, 1679, 1622, 1599, 1509, 1472, 1273, 1255, 1170, 1125, 909, 840, 821, 782; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,65 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,46 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 7,41 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H); 6,88 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H); 6,60 (dd,  $J = 15,8$  e 7,8 Hz, 1H); 0,99 (s, 9H); 0,23 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  193,7 (CH); 158,8 ( $\text{C}_0$ ); 152,7 (CH); 130,3 (2xCH); 127,3 ( $\text{C}_0$ ); 126,7 (CH); 120,7 (2xCH); 25,6 (3xCH<sub>3</sub>); 18,2 ( $\text{C}_0$ ); -4,4 (2xCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$  [ $\text{M}^+$ ]: 262,1389; observado: 262,1394.

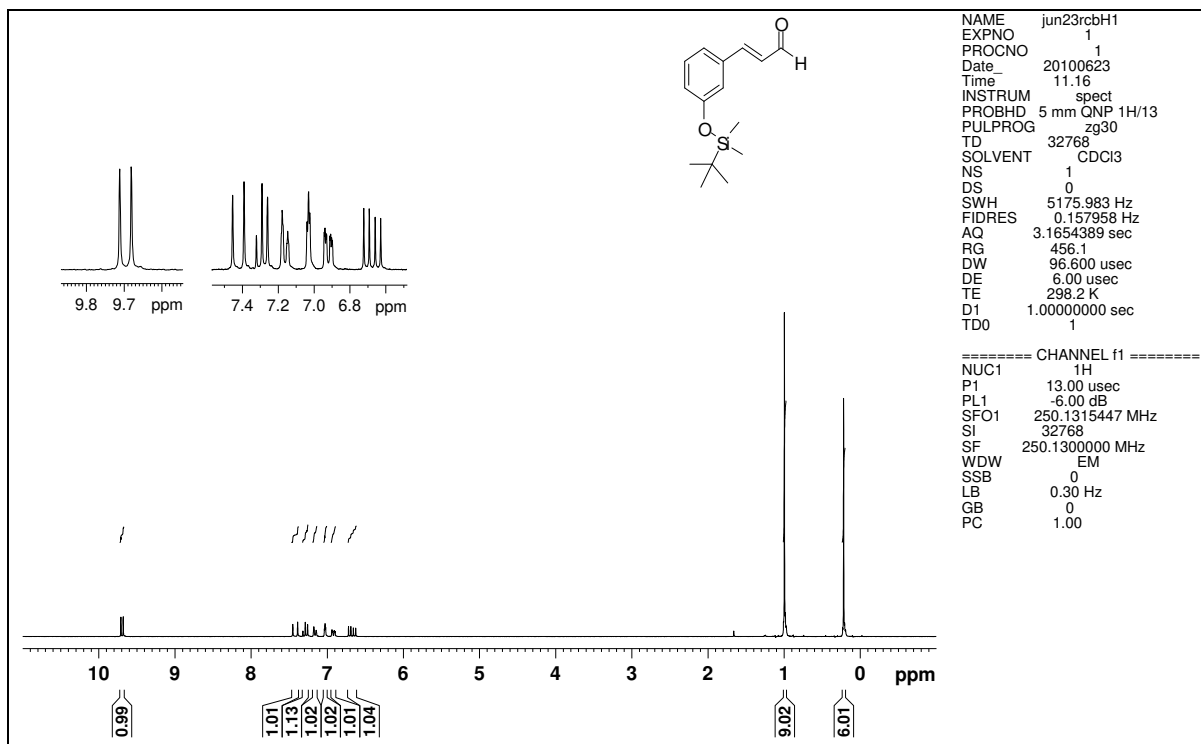


**Espectro 15. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 151.**

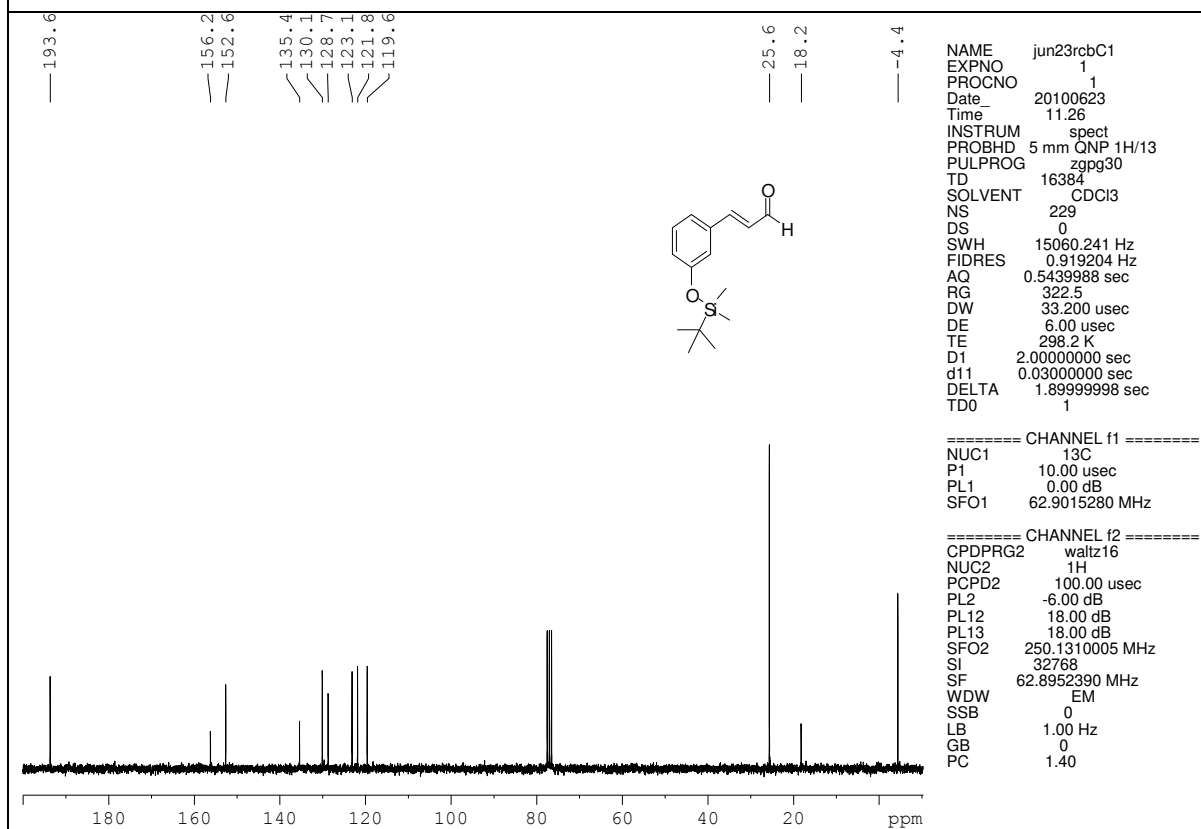


**Espectro 16. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 151.**

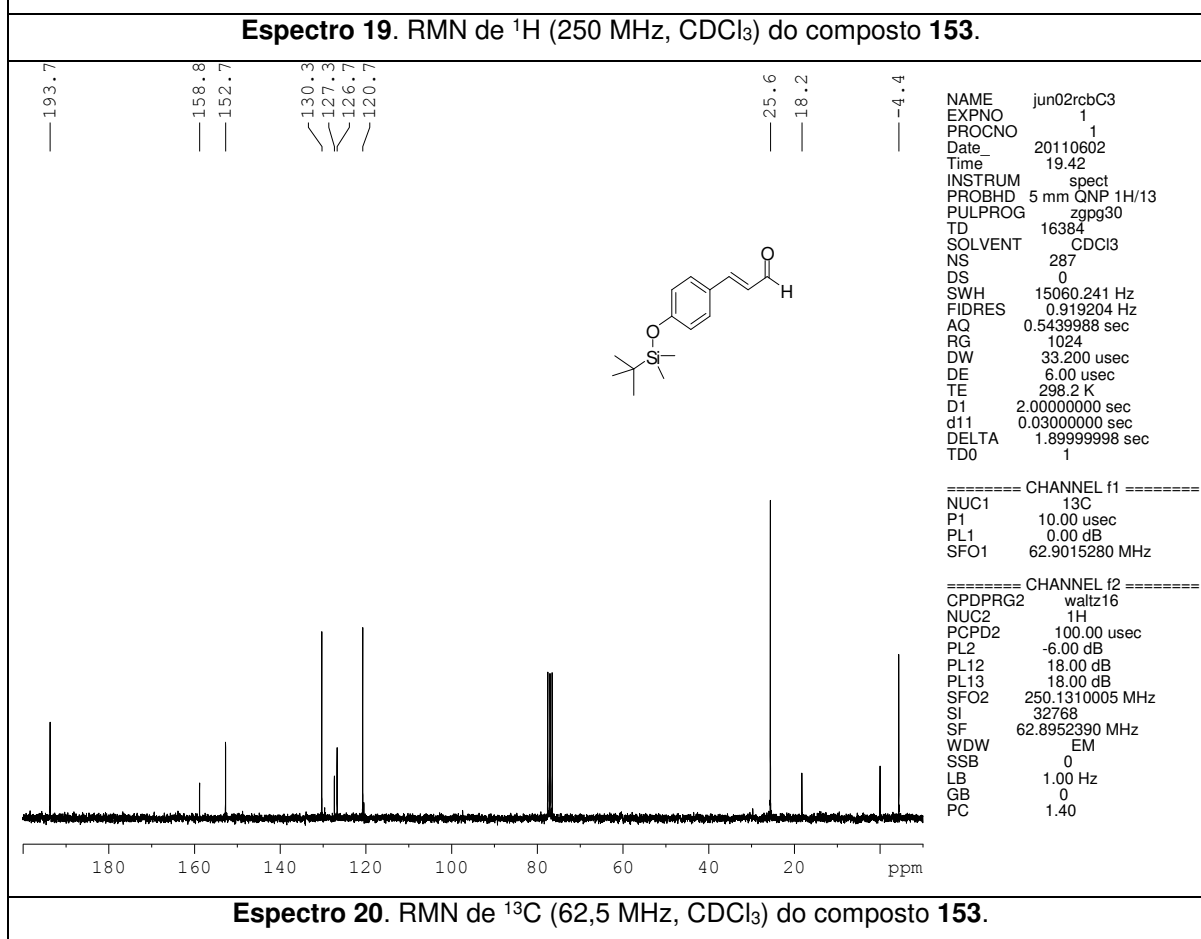
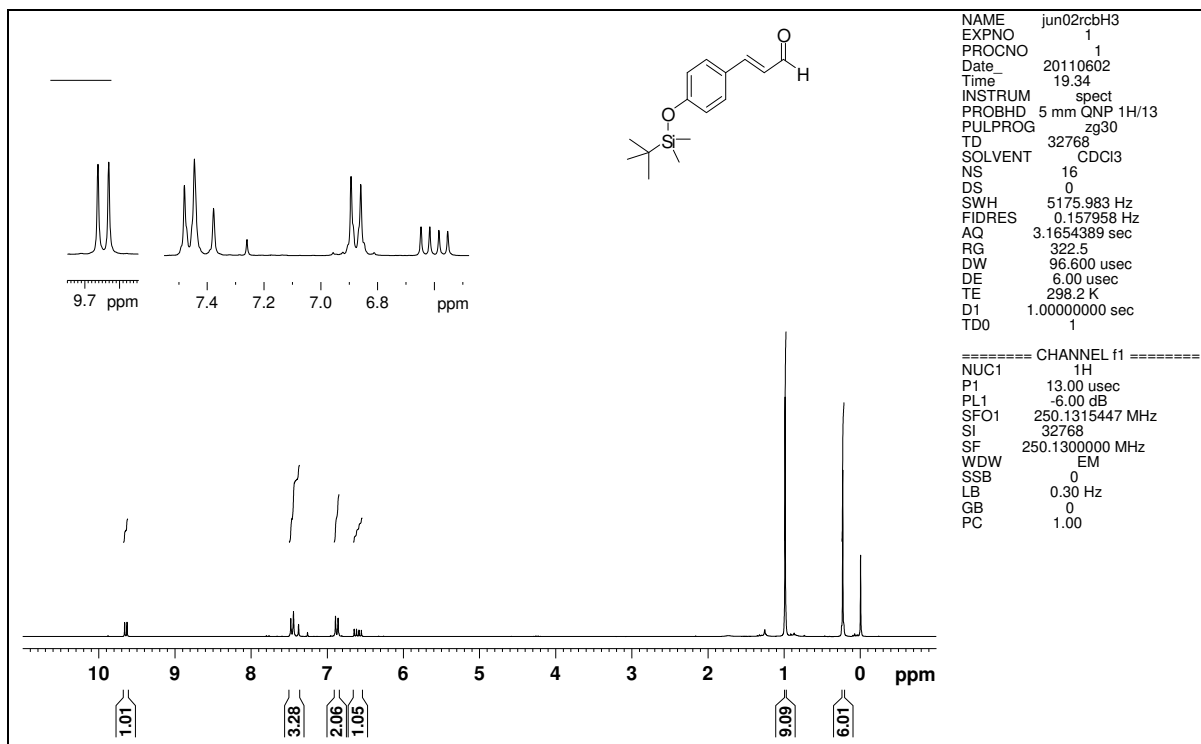




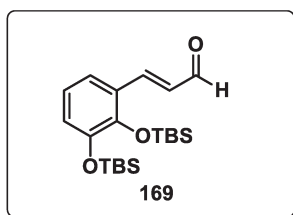
**Espectro 17.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **152**.



**Espectro 18.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **152**.



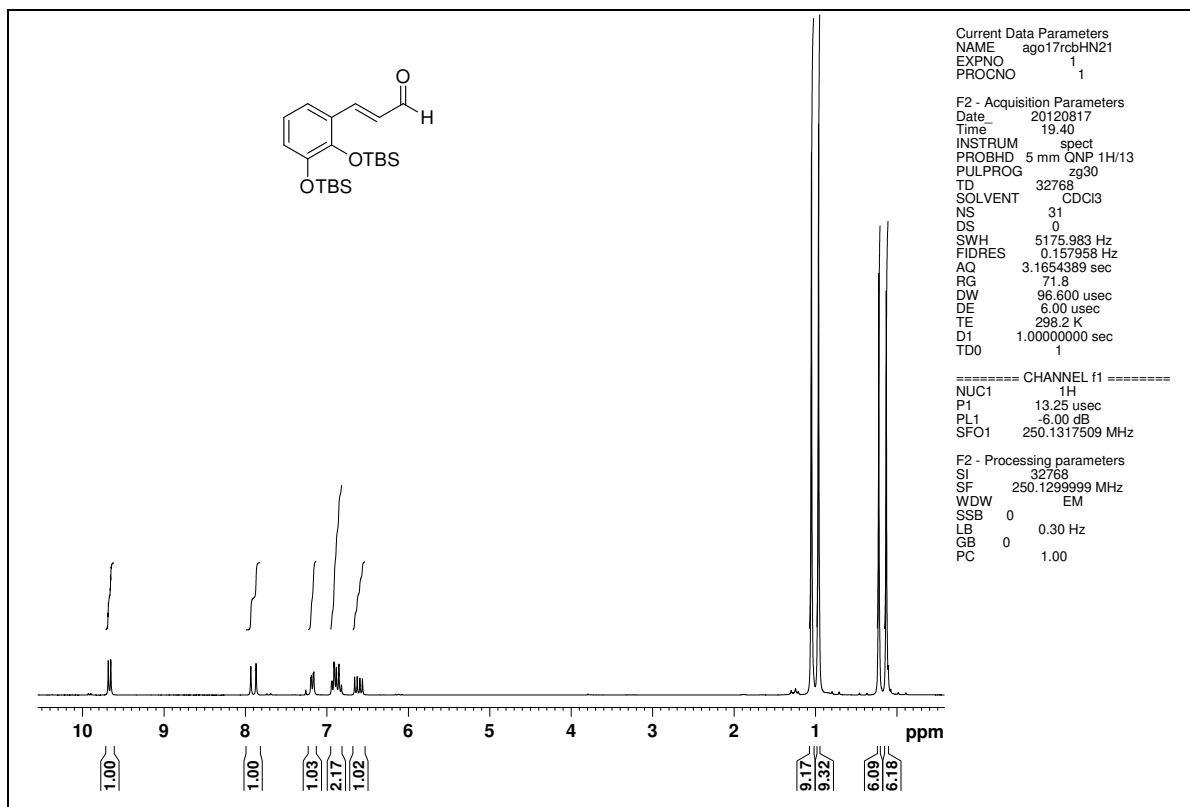
### 3.2.3. Procedimento para a preparação do (E)-3-(2,3-bis(t-butildimetilsililoxi)fenil)acrilaldeído (**169**)



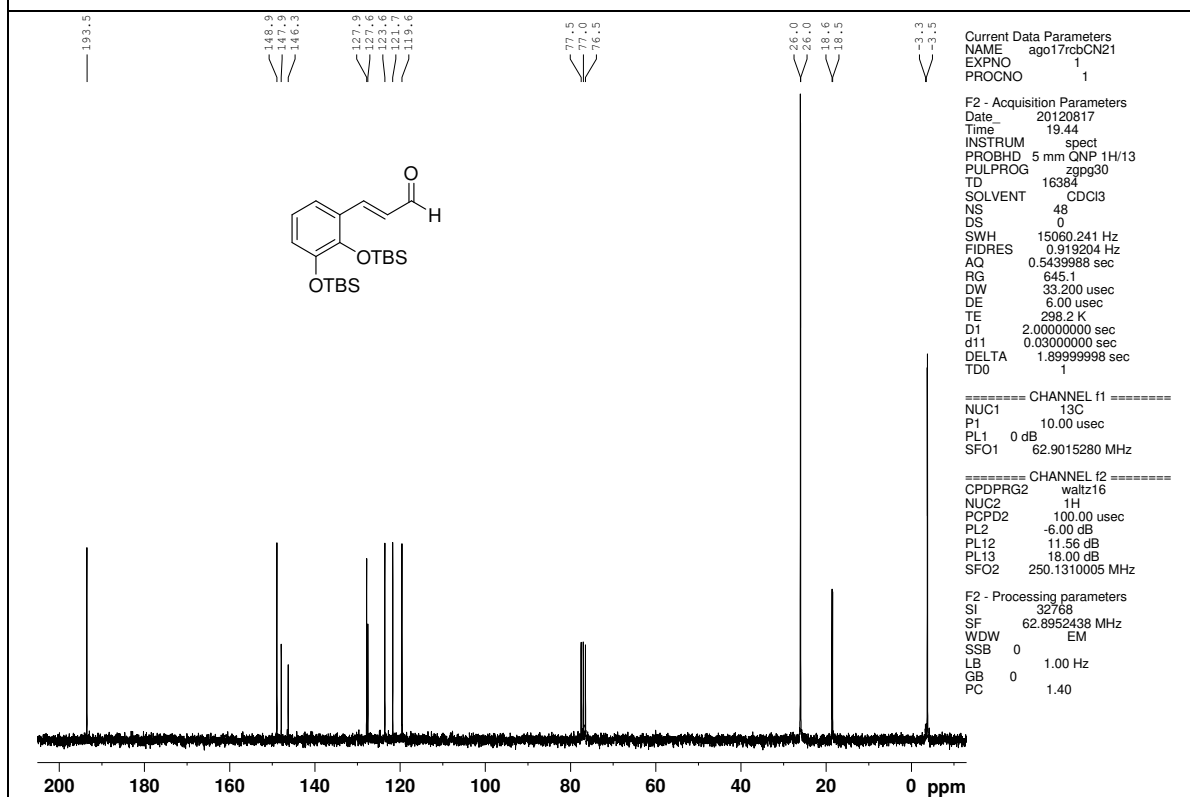
Foram adicionados a um balão, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, o aldeído **166** (1,0 equiv.), THF anidro (20,0 mL) e DIPEA (6,0 equiv.). A mistura resultante foi agitada à t.a. por 15 min. Posteriormente, adicionou-se TBSCl (4,0 equiv.) dissolvido em THF anidro (8,0 mL). A mistura foi agitada por 3 horas à t.a. e transferida para um funil de separação, empregando-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NH<sub>4</sub>Cl (50 mL) e extraiu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL). Os extratos orgânicos foram combinados e a fase orgânica resultante foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material resultante foi submetido à separação cromatográfica em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 20:1 v/v). O aldeído protegido foi dissolvido em MeOH (50 mL) e a solução resultante foi resfriada a 0 °C. A seguir, adicionou-se o ílide do (2-etoxi-2-oxoetil)trifenilfosfônio<sup>120</sup> **167** (1,3 equiv.) e manteve-se a mistura reacional nessas condições por 2 h. O solvente foi evaporado sob vácuo, extraiu-se o bruto com éter de petróleo para a remoção de trifenilfosfina e o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 20:1 v/v). O éster protegido **168** obtido foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (80,0 mL) e a solução resultante foi resfriada a -78 °C, sob atmosfera de N<sub>2</sub> e agitação magnética. A seguir, DIBAL-H (2,5 equiv.) foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob estas condições até o seu término, em aproximadamente 30 min. Após este período, a temperatura foi elevada a 0 °C e adicionou-se AcOEt (10 mL) cuidadosamente, seguido por HCl 1M (50 mL). A emulsão remanescente foi submetida a forte agitação magnética até completa separação de fases. A fase aquosa foi extraída com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x50 mL) e a fase orgânica seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (Hexano/AcOEt 1:1 v/v) e o álcool alílico obtido foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). A seguir, adicionou-se MnO<sub>2</sub> ativado (15,0 equiv.)

<sup>120</sup> Preparado de acordo com a referência: Mann, J.; Weymouth-Wilson, A. C. *Org. Synth.* **1998**, 75, 139.

e refluxou-se por 4 h. A mistura reacional foi resfriada a t.a., filtrada em celite sob vácuo e o sólido lavado com AcOEt (3x20 mL). Os filtrados foram combinados e o solvente removido sob pressão reduzida. O produto obtido em uma proporção de 4:1 (*E*: *Z*) foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL), adicionou-se I<sub>2</sub> (0,1 equiv.) e refluxou-se por 12 h. Novamente, a mistura reacional foi resfriada a t.a., filtrada em celite sob vácuo e o sólido lavado com AcOEt (3x20 mL). Os filtrados foram combinados e o solvente removido sob pressão reduzida. O aldeído **169** foi em 84% de rendimento para cinco etapas (óleo amarelo). **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2931, 2898, 2859, 1684, 1620, 1573, 1503, 1473, 1452, 1298, 1272, 1254, 1122, 1020, 902, 840, 780; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,67 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,90 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H); 7,18 (dd, *J* = 7,5 e 2,5 Hz, 1H); 6,97-6,81 (m, 2H); 6,61 (dd, *J* = 15,0 e 7,5 Hz, 1H); 1,05 (s, 9H); 0,96 (s, 9H); 0,22 (s, 6H); 0,13 (s, 6H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 193,5 (CH); 148,9 (CH); 147,9 (C<sub>0</sub>); 146,3 (C<sub>0</sub>); 127,9 (CH); 127,6 (C<sub>0</sub>); 123,6 (CH); 121,7 (CH); 119,6 (CH); 26,0 (3xCH<sub>3</sub>); 26,0 (3xCH<sub>3</sub>); 18,6 (C<sub>0</sub>); 18,5 (C<sub>0</sub>); -3,3 (2xCH<sub>3</sub>); -3,5 (2xCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>O<sub>3</sub>Si<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 393,2281; observado: 393,2396.

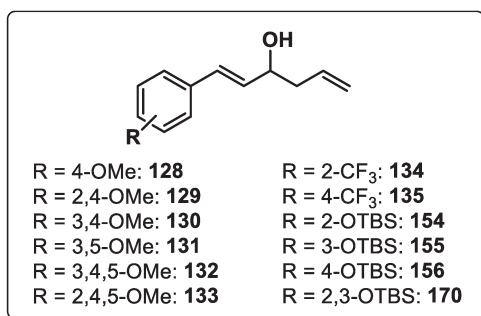


**Espectro 21.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **169**.



**Espectro 22.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **169**.

### 3.2.4. Procedimento geral para a preparação dos álcoois 128-135, 154-156 e 170



A uma solução dos aldeídos **49**, **114**, **115**, **123-127**, **151-153** e **169** (1,0 equiv.) em THF anidro (25,0 mL), a -78 °C e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionada uma solução de brometo de alilmagnésio em Et<sub>2</sub>O (1,2 equiv.). A mistura reacional foi mantida sob

estas condições por 30 min. Após este período, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) e as fases foram separadas. Extraíu-se a fase aquosa com Et<sub>2</sub>O (3x10 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (usando o eluente indicado) para fornecer os álcoois homoalílicos **128-135**, **154-156** e **170**.

**3.2.4.1. (E)-1-(4-Metoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (128).** Preparado em rendimento quantitativo (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 3:2 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3409, 3075, 3004, 2934, 2904, 2837, 1641, 1607, 1578, 1512, 1465, 1302, 1250, 1175, 1033, 969, 917, 816; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,26 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,50 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,09 (dd, *J* = 15,9 e 6,6 Hz, 1H); 5,87 (dtd, *J* = 17,2, 10,2, 6,6 e 6,6 Hz, 1H); 5,20-5,07 (m, 2H); 4,29 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H); 3,72 (s, 3H); 3,26 (sl, 1H); 2,39 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158,7 (C<sub>0</sub>); 134,1 (CH); 129,3 (2xCH); 129,1 (C<sub>0</sub>); 127,2 (2xCH); 117,2 (CH<sub>2</sub>); 113,5 (2xCH); 71,6 (CH); 54,7 (OCH<sub>3</sub>); 41,6 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O [M+H<sup>+</sup> - 18]: 187,1123; observado 187,1203.

**3.2.4.2. (E)-1-(2,4-Dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (129).** Preparado em rendimento quantitativo (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3442, 3072, 3002, 2938, 2838, 1638, 1609, 1505, 1465, 1209, 1159, 1034, 921, 834; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 6,81 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,47 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H); 6,45-6,41 (m, 1H); 6,13 (dd, *J* = 16,0 e 6,8

Hz, 1H); 5,87 (dtd,  $J = 17,2, 10,2, 6,8$  e  $6,8$  Hz, 1H); 5,21-5,08 (m, 2H); 4,32 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 2,40 (t aparente,  $J = 6,8$  Hz, 2H); 2,06 (sl, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,4 ( $\text{C}_0$ ); 157,8 ( $\text{C}_0$ ); 134,4 (CH); 130,1 (CH); 127,5 (CH); 125,0 (CH); 118,6 ( $\text{C}_0$ ); 117,8 ( $\text{CH}_2$ ); 104,7 (CH); 98,3 (CH); 72,4 (CH); 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 42,0 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+ - 18$ ]: 217,1228; observado 217,1205.

**3.2.4.3. (*E*)-1-(3,4-Dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (130).** Preparado em 94% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3479, 3075, 3002, 2936, 2909, 2837, 1678, 1641, 1600, 1586, 1515, 1464, 1265, 1139, 1026, 969, 918, 863; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,95-6,87 (m, 2H); 6,79 (d aparente,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,52 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,09 (dd,  $J = 15,9$  e  $6,5$  Hz, 1H); 5,85 (dtd,  $J = 17,2, 10,2, 6,5$  e  $6,5$  Hz, 1H); 5,22-5,10 (m, 2H); 4,32 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,88 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 2,44-2,34 (m, 2H); 1,92 (sl, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  149,0 ( $\text{C}_0$ ); 148,8 ( $\text{C}_0$ ); 134,1 (CH); 130,1 (CH); 129,7 ( $\text{C}_0$ ); 129,6 (CH); 119,6 (CH); 118,2 ( $\text{CH}_2$ ); 111,1 (CH); 108,9 (CH); 71,8 (CH); 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ); 42,0 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+ - 18$ ]: 217,1228; observado 217,1205.

**3.2.4.4. (*E*)-1-(3,5-Dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (131).** Preparado em rendimento quantitativo (óleo castanho claro viscoso). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 3076, 3002, 2937, 2838, 1640, 1593, 1459, 1427, 1205, 1154, 1064, 969, 923, 828; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,52 (d,  $J = 2,1$  Hz, 2H); 6,49 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,36 (t,  $J = 2,1$  Hz, 1H); 6,20 (dd,  $J = 15,9$  e  $6,3$  Hz, 1H); 5,84 (dtd,  $J = 17,2, 10,2, 6,3$  e  $6,3$  Hz, 1H); 5,20-5,07 (m, 2H); 4,30 (q,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 3,75 (s, 6H); 2,45 (sl, 1H); 2,38 (t aparente,  $J = 6,3$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  160,7 ( $2\times\text{C}_0$ ); 138,6 ( $\text{C}_0$ ); 134,0 (CH); 132,1 (CH); 129,9 (CH); 118,0 ( $\text{CH}_2$ ); 104,4 ( $2\times\text{CH}$ ); 99,7 (CH); 71,4 (CH); 55,1 ( $2\times\text{OCH}_3$ ); 41,7 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 235,1334; observado 235,1407.

**3.2.4.5. (E)-1-(3,4,5-Trimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (132).** Preparado em 92% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 3:2 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3439, 3074, 2999, 2938, 2838, 1640, 1584, 1507, 1463, 1420, 1329, 1241, 1127, 1004, 969, 919, 814; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,55 (s, 2H); 6,47 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,11 (dd,  $J = 15,9$  e 6,5 Hz, 1H); 5,82 (dtd,  $J = 17,2, 10,2, 6,5$  e 6,5 Hz, 1H); 5,18-5,06 (m, 2H); 4,30 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,82 (s, 6H); 3,80 (s, 3H); 2,42-2,32 (m, 2H); 2,23 (sl, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153,1 ( $2\times\text{C}_0$ ); 137,7 ( $\text{C}_0$ ); 134,0 (CH); 132,3 ( $\text{C}_0$ ); 131,0 (CH); 130,0 (CH); 118,1 ( $\text{CH}_2$ ); 103,5 ( $2\times\text{CH}$ ); 71,5 (CH); 60,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,9 ( $2\times\text{OCH}_3$ ); 41,8 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 265,1440; observado 265,1553.

**3.2.4.6. (E)-1-(2,4,5-Trimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (133).** Preparado em 80% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3422, 3074, 3000, 2936, 2834, 1641, 1609, 1511, 1466, 1208, 1034, 973, 916, 874, 732; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,83 (s, 1H); 6,17 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,34 (s, 1H); 5,99 (dd,  $J = 16,0$  e 6,7 Hz, 1H); 5,86-5,64 (m, 1H); 5,12-4,91 (m, 2H); 4,26-4,11 (m, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 2,67 (sl, 1H); 2,28 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  151,3 ( $\text{C}_0$ ); 149,4 ( $\text{C}_0$ ); 143,2 ( $\text{C}_0$ ); 134,3 (CH); 129,9 (CH); 124,7 (CH); 117,8 ( $\text{CH}_2$ ); 117,3 ( $\text{C}_0$ ); 109,9 (CH); 97,6 (CH); 72,3 (CH); 56,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 56,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 41,9 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+ - 18$ ]: 247,1334; observado 247,1358.

**3.2.4.7. (E)-1-(2-Trifluorometilfenil)hexa-1,5-dien-3-ol (134).** Preparado em 90% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 4:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3418, 3078, 2931, 1640, 1614, 1576, 1488, 1455, 1315, 1165, 1123, 1036, 974, 921, 768; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66-7,57 (m, 2H); 7,50 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 7,39-7,29 (m, 1H); 6,99 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H); 6,21 (dd,  $J = 15,7$  e 6,5 Hz, 1H); 5,95-5,77 (m, 1H); 5,26-5,13 (m, 2H); 4,46-4,35 (m, 1H); 2,54-2,32 (m, 2H); 1,83 (d,  $J = 4,1$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136,0 (CH); 135,9 ( $\text{C}_0$ ); 133,7 (CH); 131,8 (CH); 127,5 (CH); 127,4 (q,  $J = 30,0$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 127,3 (CH); 126,3 (q,  $J = 1,8$  Hz, CH); 125,7 (q,  $J = 5,7$  Hz, CH); 124,3 (q,  $J = 273,9$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 118,7



(CH<sub>2</sub>); 71,5 (CH); 41,8 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup> - 18] 225,0891; observado: 225,0911.

**3.2.4.8. (E)-1-(4-Trifluorometilfenil)hexa-1,5-dien-3-ol (135).** Preparado em 99% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 4:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3411, 3079, 2981, 2933, 1642, 1616, 1579, 1514, 1415, 1326, 1166, 1125, 1067, 1017, 971, 921, 863, 838, 819; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H); 7,43 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H); 6,63 (d,  $J$  = 15,9 Hz, 1H); 6,33 (dd,  $J$  = 15,9 e 5,9 Hz, 1H); 5,95-5,75 (m, 1H); 5,25-5,11 (m, 2H); 4,38 (q,  $J$  = 5,9 Hz, 1H); 2,52-2,31 (m, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 140,2 (C<sub>0</sub>); 134,3 (CH); 133,7 (CH); 129,3 (q,  $J$  = 32,3 Hz, C<sub>0</sub>); 128,7 (CH); 126,6 (2xCH); 125,5 (q,  $J$  = 3,9 Hz, 2xCH); 124,2 (q,  $J$  = 271,3 Hz, C<sub>0</sub>); 118,6 (CH<sub>2</sub>); 71,3 (CH); 41,9 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup> - 18]: 225,0891; observado: 225,0962.

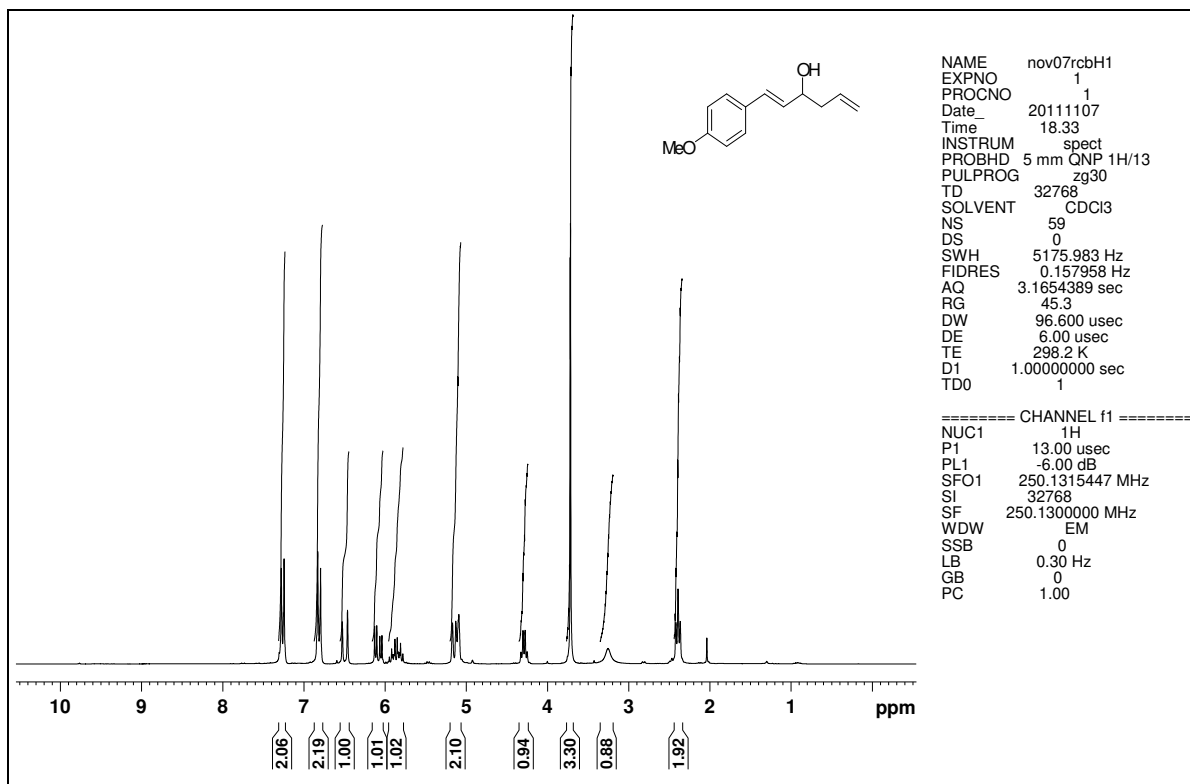
**3.2.4.9. (E)-1-(2-*t*-Butildimetilsililoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (154).** Preparado em rendimento quantitativo (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 9:2 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3411, 2961, 2930, 2858, 1485, 1253, 916, 838, 781, 756; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (dd,  $J$  = 7,7 e 1,6 Hz, 1H); 7,13 (td,  $J$  = 8,0 e 1,6 Hz, 1H); 6,99-6,89 (m, 2H); 6,80 (dd,  $J$  = 8,0 e 0,9 Hz, 1H); 6,19 (dd,  $J$  = 16,1 e 6,6 Hz, 1H); 5,88 (dtd,  $J$  = 17,2; 10,2; 7,2 e 7,2 Hz, 1H); 5,22-5,13 (m, 2H); 4,35 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 1H); 2,45-2,38 (m, 2H); 1,85 (sl, 1H); 1,04 (s, 9H); 0,23 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 152,8 (C<sub>0</sub>); 134,2 (CH); 131,5 (CH); 128,3 (CH); 128,0 (C<sub>0</sub>); 126,4 (CH); 125,7 (CH); 121,3 (CH); 119,5 (CH); 117,9 (CH); 72,2 (CH); 41,9 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (3xCH<sub>3</sub>); 18,2 (C<sub>0</sub>); -4,3 (CH<sub>3</sub>); -4,3 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>OSi [M+H<sup>+</sup> - 18]: 287,1831; observado: 287,1942.

**3.2.4.10. (E)-1-(3-(*t*-Butildimetilsililoxi)fenil)hexa-1,5-dien-3-ol (155).** Preparado em 99% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 9:2 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3401, 2956, 2930, 2858, 1599, 1579, 1484, 1472, 1279, 1254, 1157, 974, 839, 781; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,17 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H); 6,98 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H); 6,86 (t aparente,  $J$  = 1,7 Hz, 1H); 6,73 (dd,  $J$  = 7,8 e 1,7 Hz, 1H); 6,55 (d,  $J$  = 15,9 Hz, 1H); 6,20 (dd,  $J$  = 15,9 e 6,3 Hz, 1H); 5,86 (dtd,  $J$  = 17,2; 10,4; 7,2 e

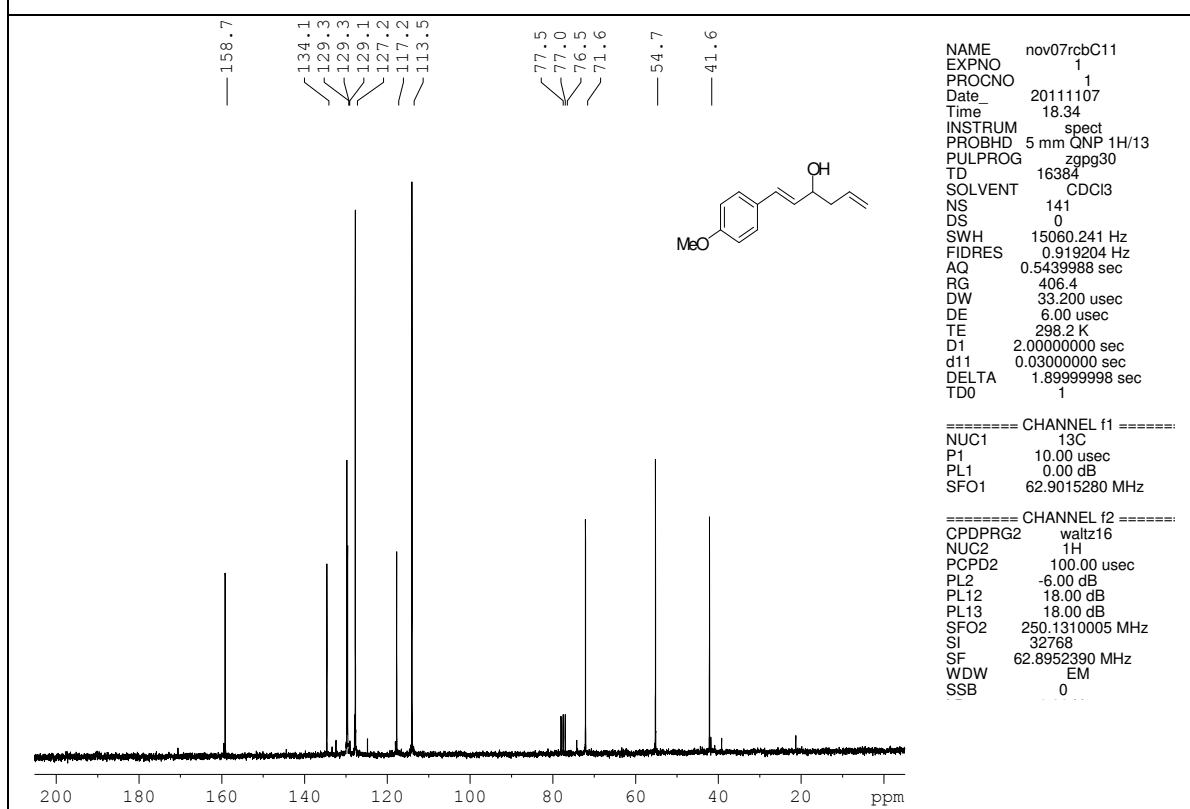
7,2 Hz, 1H); 5,21 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 5,15 (s, 1H); 4,34 (q,  $J = 6,3$  Hz, 1H); 2,46-2,35 (m, 2H); 1,84 (sl, 1H); 0,99 (s, 9H); 0,21 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,9 ( $\text{C}_0$ ); 138,1 ( $\text{C}_0$ ); 134,0 (CH); 131,6 (CH); 130,2 (CH); 129,4 (CH); 119,7 (CH); 119,4 (CH); 118,5 ( $\text{CH}_2$ ); 118,1 (CH); 71,7 (CH); 42,0 ( $\text{CH}_2$ ); 25,7 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 18,2 ( $\text{C}_0$ ); -4,4 ( $2\times\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{OSi}$  [ $\text{M}+\text{H}^+ - 18$ ]: 287,1831; observado: 287,1854.

**3.2.4.11. (*E*)-1-(4-*t*-Butildimetilsililoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (156).** Preparado em 97% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 9:2 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3409, 2956, 2930, 2859, 1509, 1256, 912, 839, 781; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 6,78 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 6,51 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,08 (dd,  $J = 15,9$  e 6,6 Hz, 1H); 5,83 (dtd,  $J = 17,2$ ; 10,2; 7,0 e 7,0 Hz, 1H); 5,16 (d,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 5,11 (s, 1H); 4,30 (q,  $J = 6,6$  Hz, 1H); 2,43-2,33 (m, 2H); 2,06 (sl, 1H); 0,98 (s, 9H); 0,19 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  155,4 ( $\text{C}_0$ ); 134,2 (CH); 130,0 (CH); 130,0 ( $\text{C}_0$ ); 129,6 (CH); 127,6 ( $2\times\text{CH}$ ); 120,2 ( $2\times\text{CH}$ ); 118,2 ( $\text{CH}_2$ ); 71,9 (CH); 42,1 ( $\text{CH}_2$ ); 25,7 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 18,2 ( $\text{C}_0$ ); -4,4 ( $2\times\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{OSi}$  [ $\text{M}+\text{H}^+ - 18$ ]: 287,1831; observado: 287,1823.

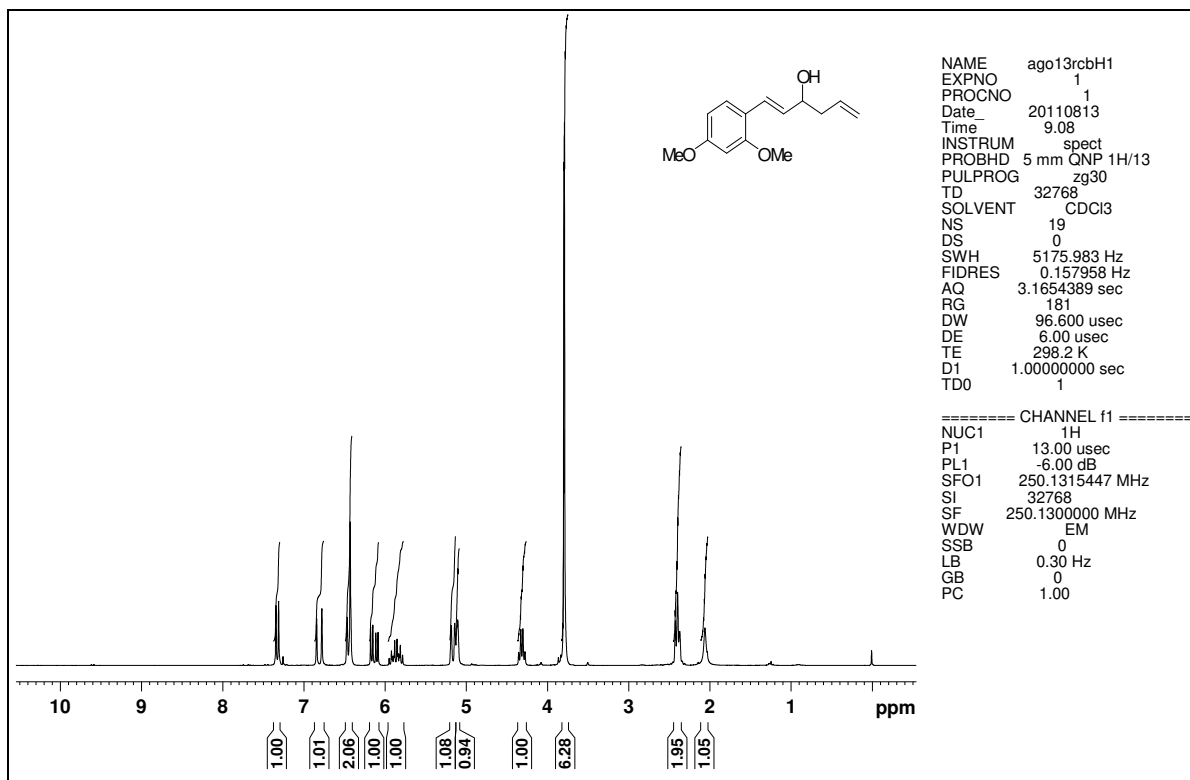
**3.2.4.12. (*E*)-1-(2,3-Bis-*t*-butildimetilsililoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ol (170).** Preparado em 90% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3362, 2956, 2930, 2896, 2856, 1641, 1575, 1471, 1455, 1282, 1253, 1159, 1004, 905, 839; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,15-7,06 (m, 1H); 6,98 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H); 6,84-6,76 (m, 2H); 6,15 (dd,  $J = 15,0$  e 5,0 Hz, 1H); 5,89 (dtd,  $J = 17,5$ , 10,0, 7,5 e 7,5 Hz, 1H); 5,23-5,06 (m, 2H); 4,35 (q,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 2,59 (s, 1H); 2,42 (t aparente,  $J = 5,0$  Hz, 2H); 1,09 (s, 9H); 1,02 (s, 9H); 0,26 (s, 3H); 0,25 (s, 3H); 0,20 (s, 3H); 0,17 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  147,3 ( $\text{C}_0$ ); 144,1 ( $\text{C}_0$ ); 134,2 (CH); 131,0 (CH); 130,1 ( $\text{C}_0$ ); 126,3 (CH); 121,1 (CH); 120,0 (CH); 118,7 (CH); 117,7 ( $\text{CH}_2$ ); 72,1 (CH); 41,9 ( $\text{CH}_2$ ); 26,1 ( $6\times\text{CH}_3$ ); 18,5 ( $\text{C}_0$ ); 18,4 ( $\text{C}_0$ ); -3,6 ( $\text{CH}_3$ ); -3,8 ( $2\times\text{CH}_3$ ); -3,8 ( $\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+ - 18$ ]: 417,2645; observado: 417,2685.



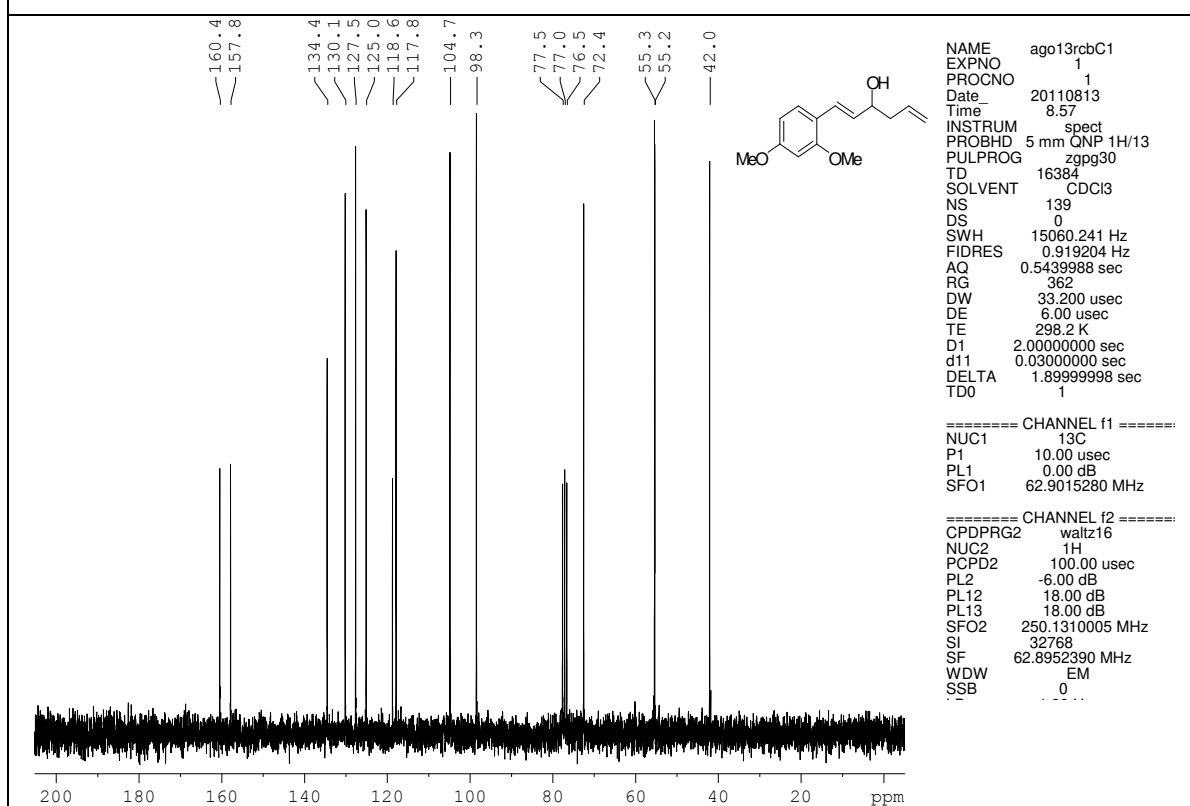
**Espectro 23.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **128**.



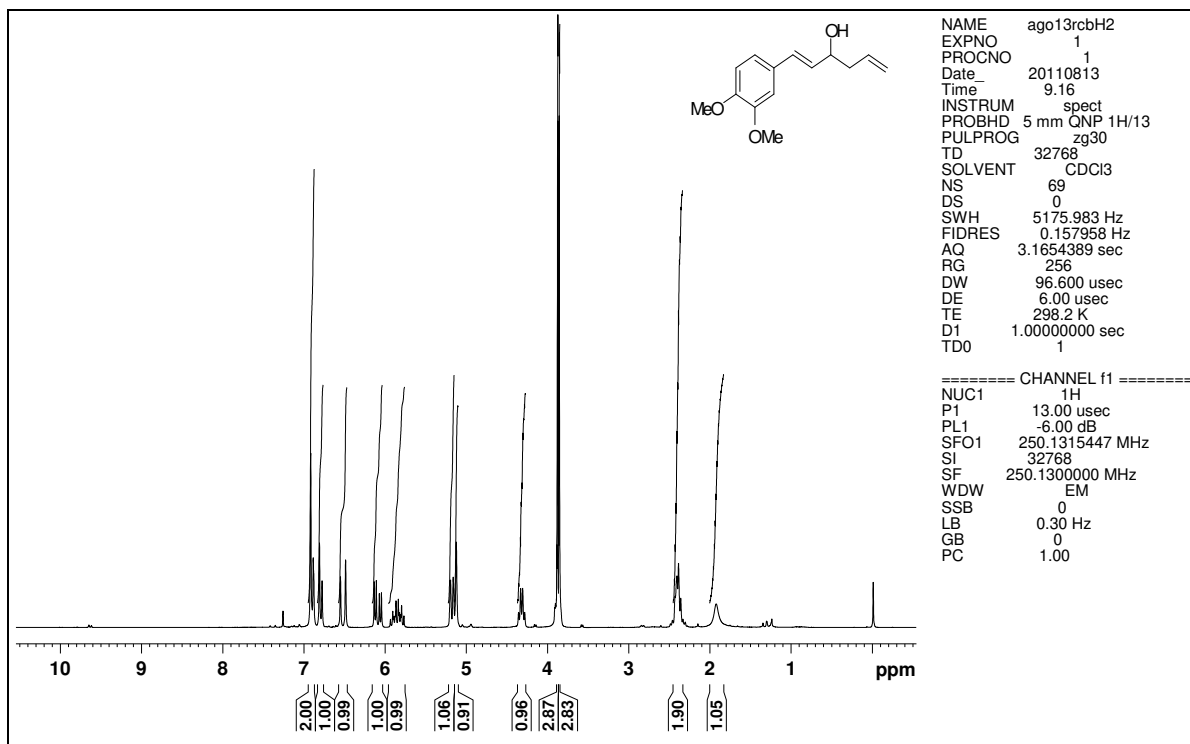
**Espectro 24.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **128**.



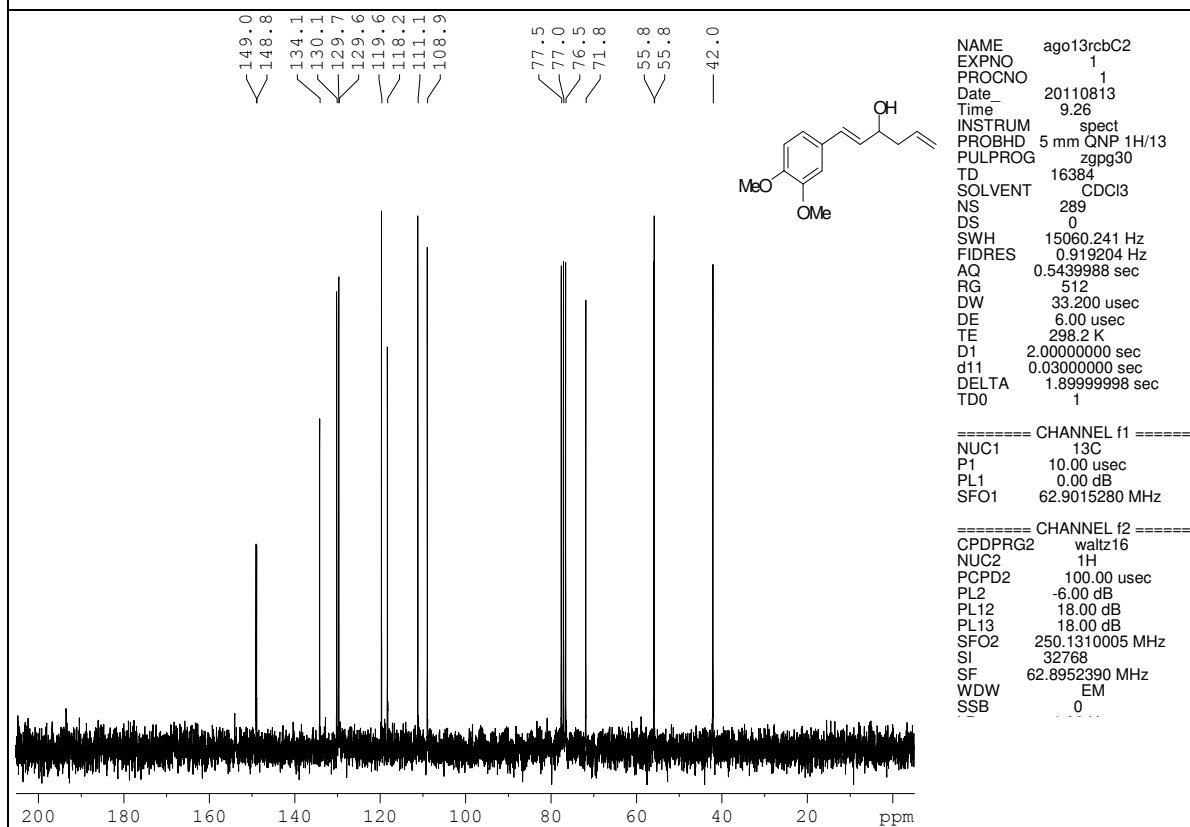
**Espectro 25.** RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **129**.



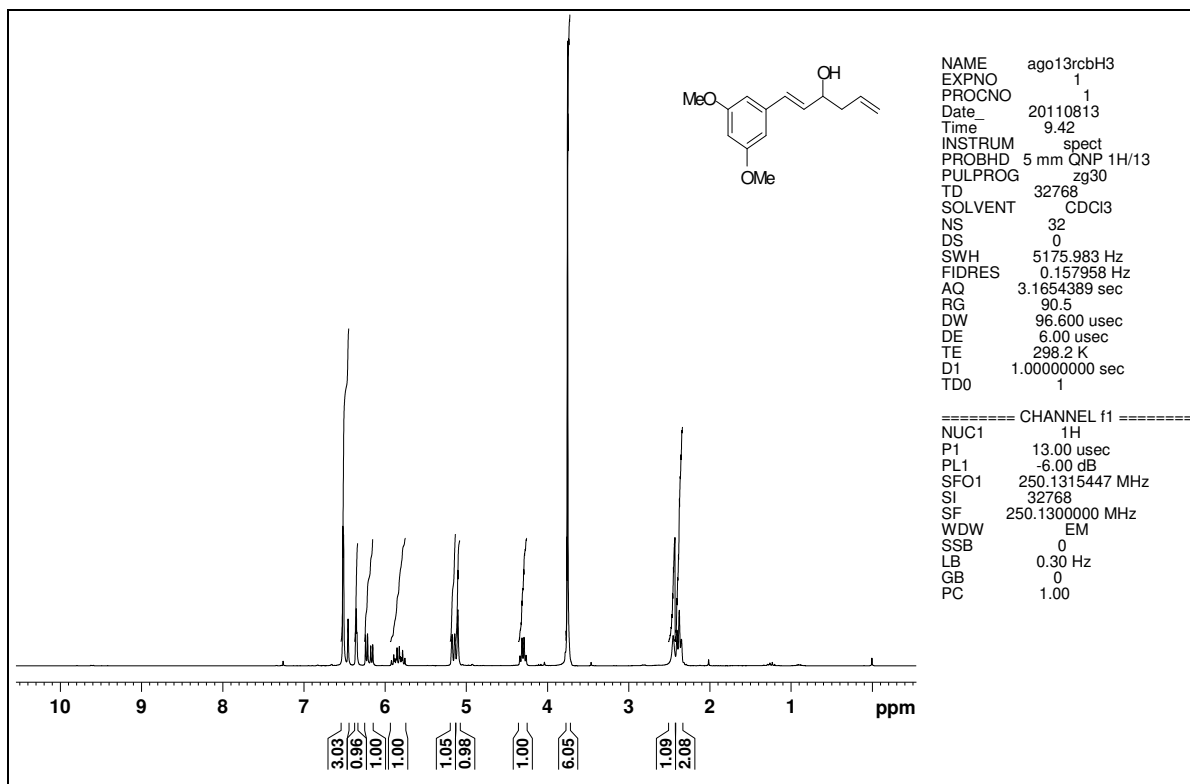
**Espectro 26.** RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **129**.



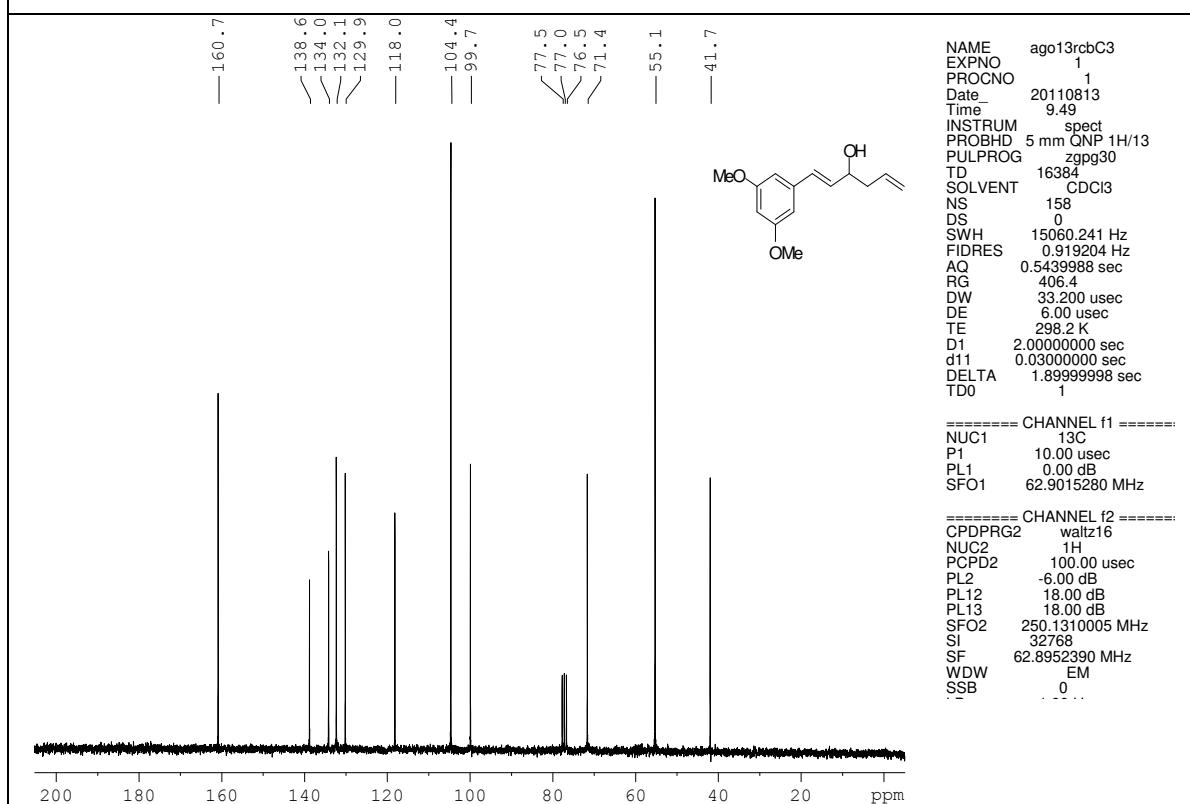
**Espectro 27. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 130.**



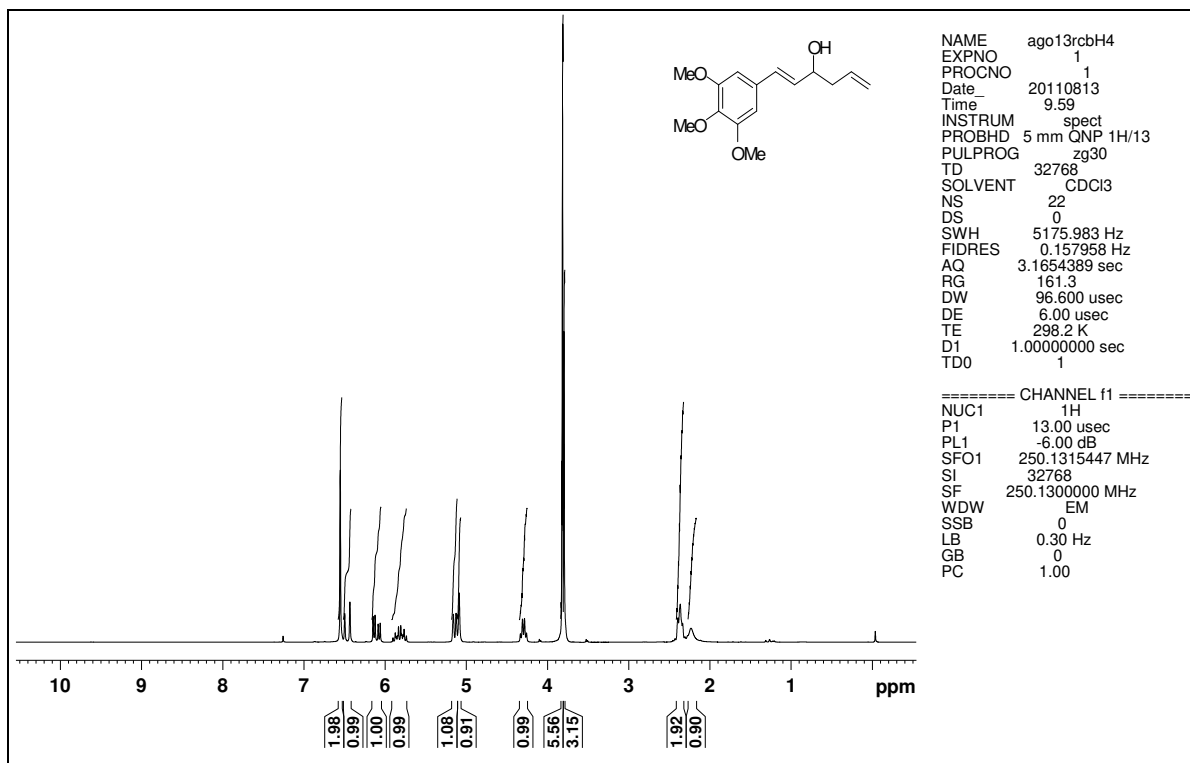
**Espectro 28. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 130.**



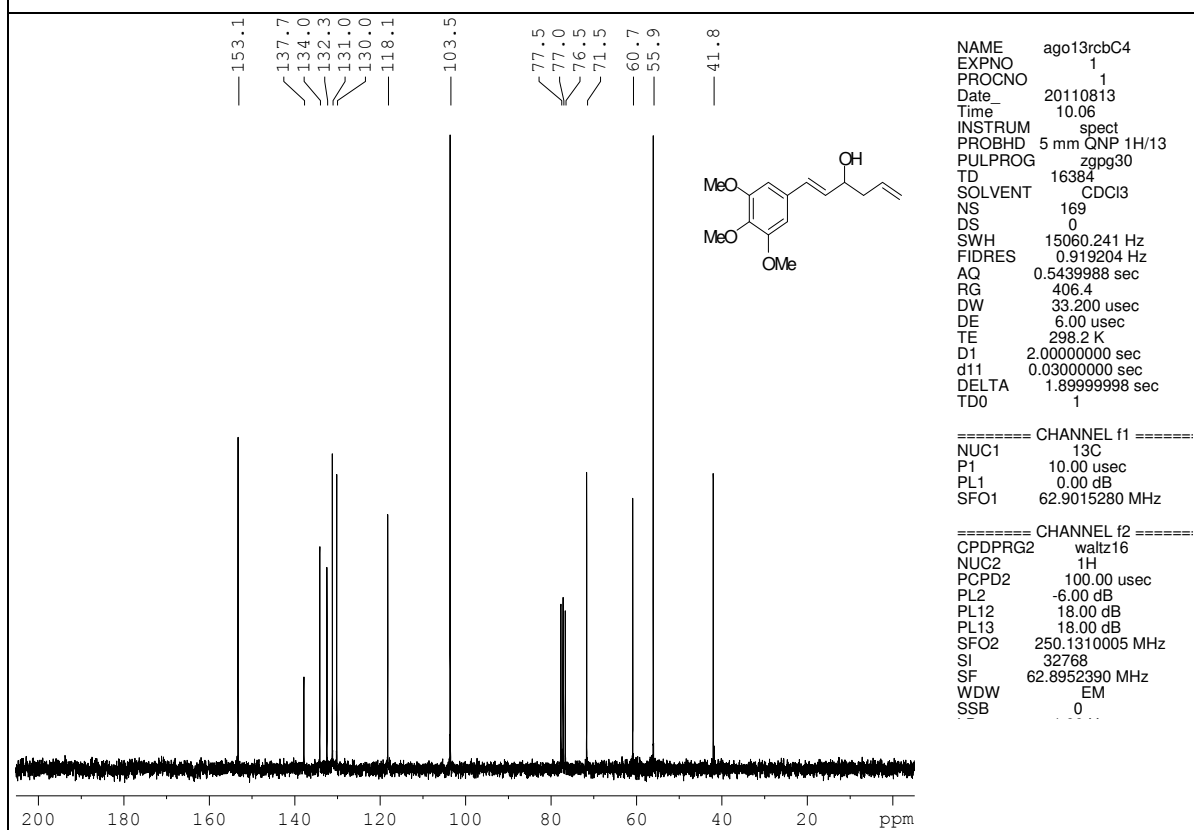
**Espectro 29.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **131**.



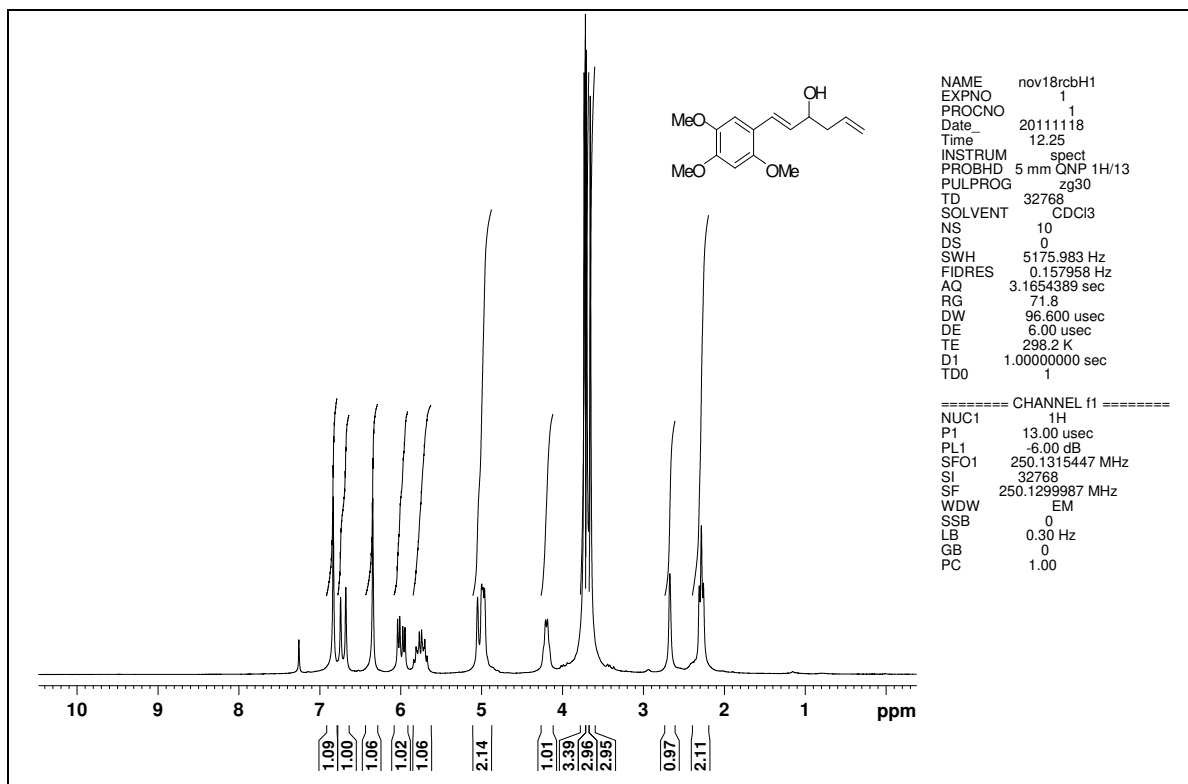
**Espectro 30.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **131**.



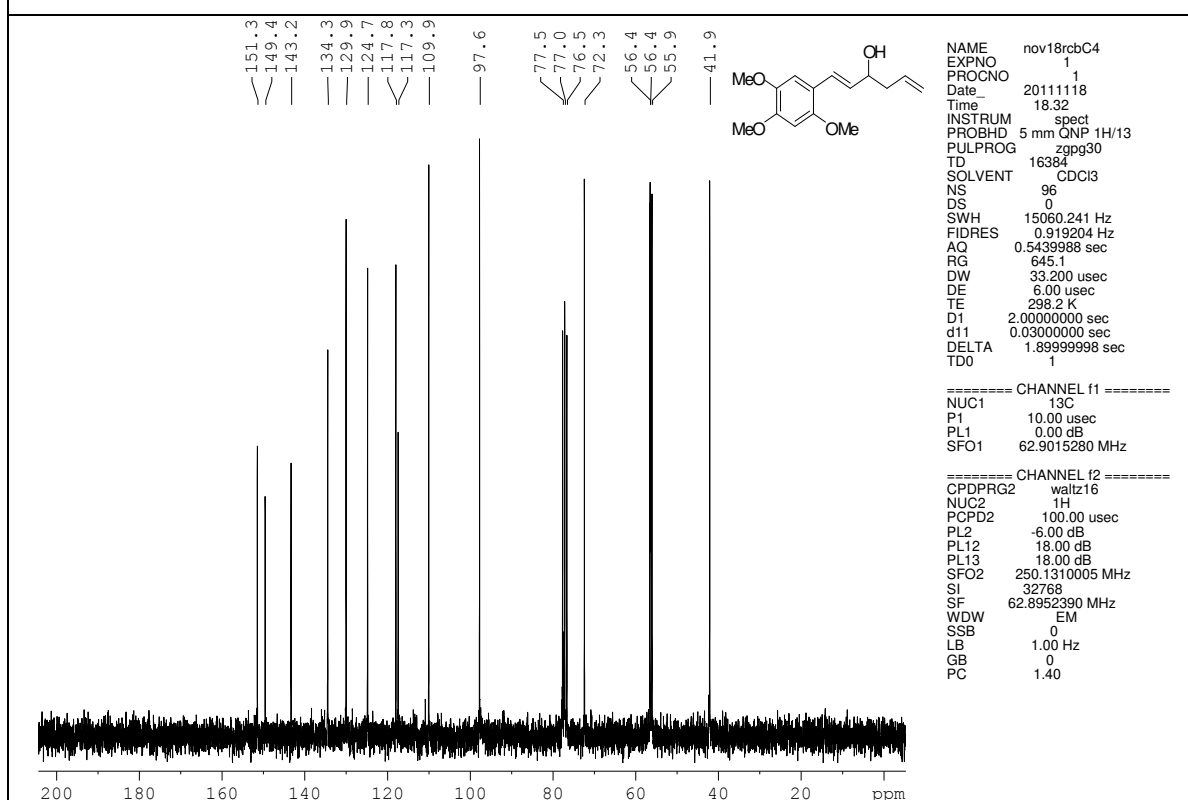
**Espectro 31. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 132.**



**Espectro 32. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 132.**

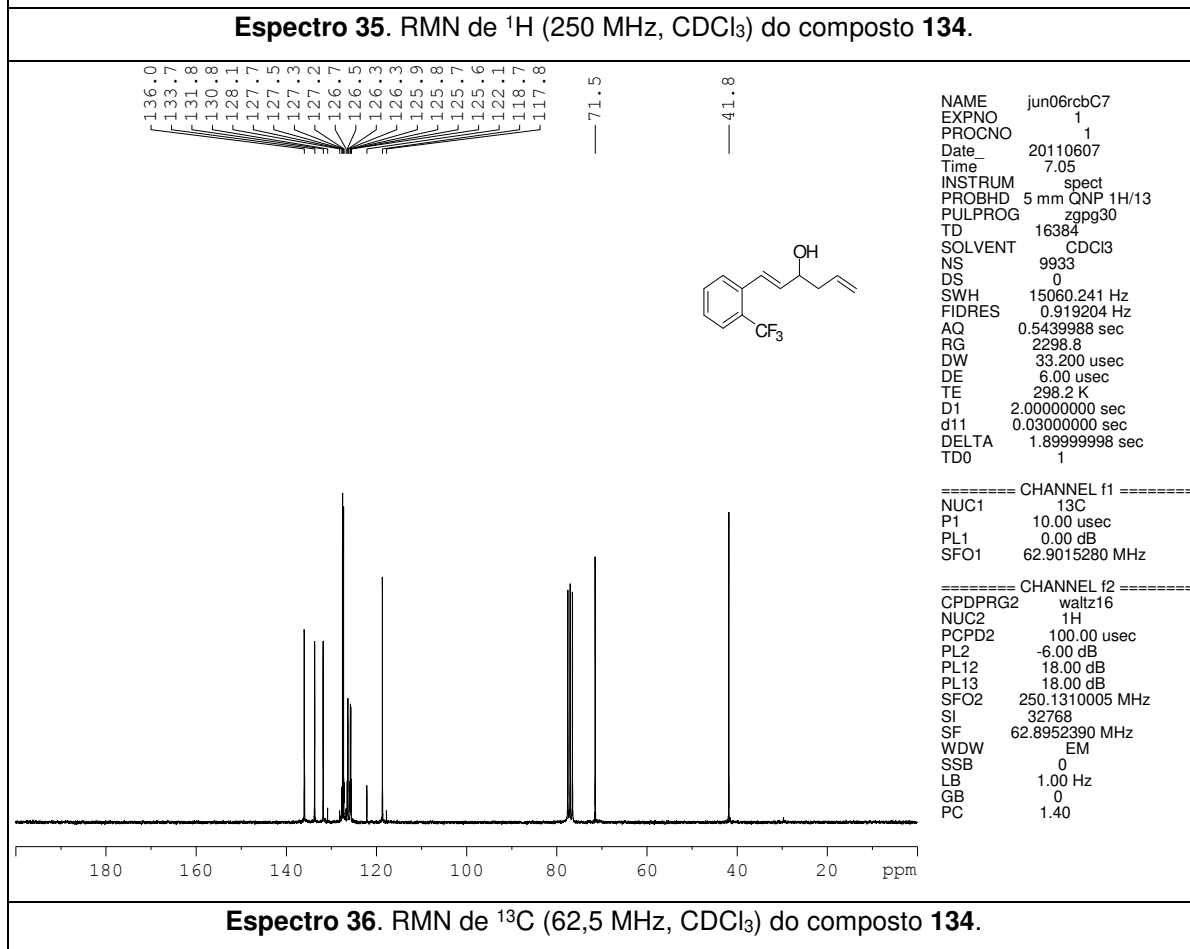
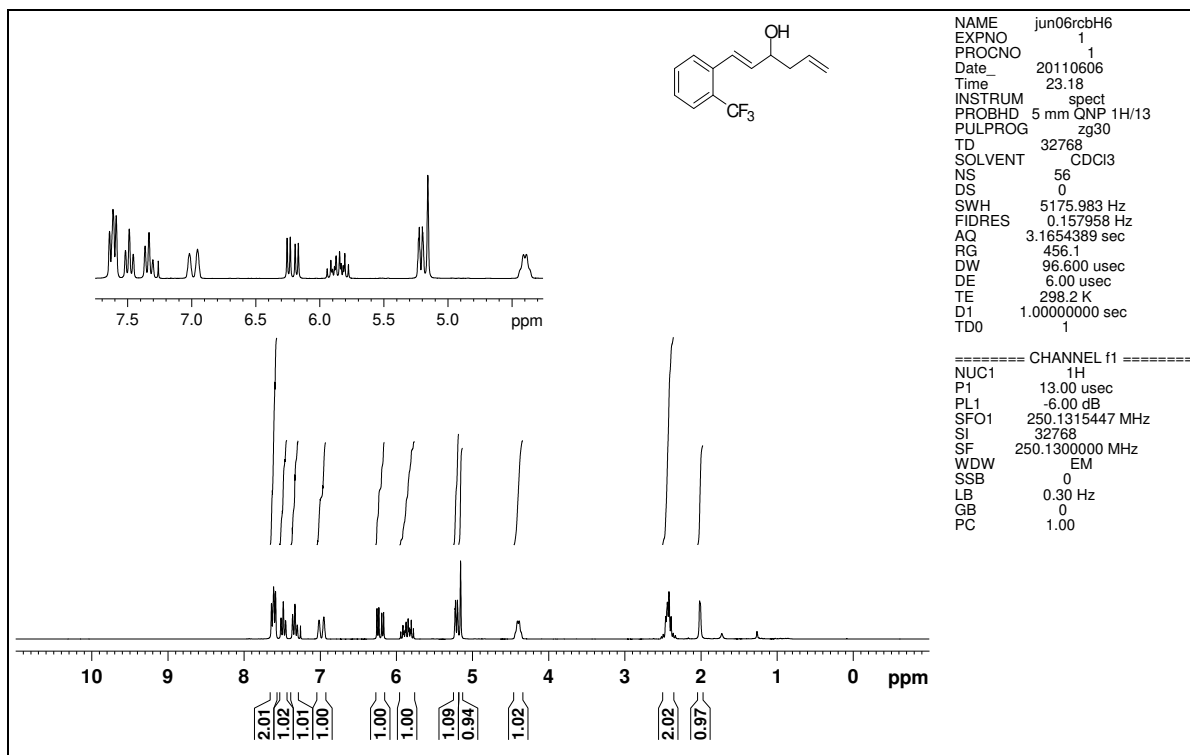


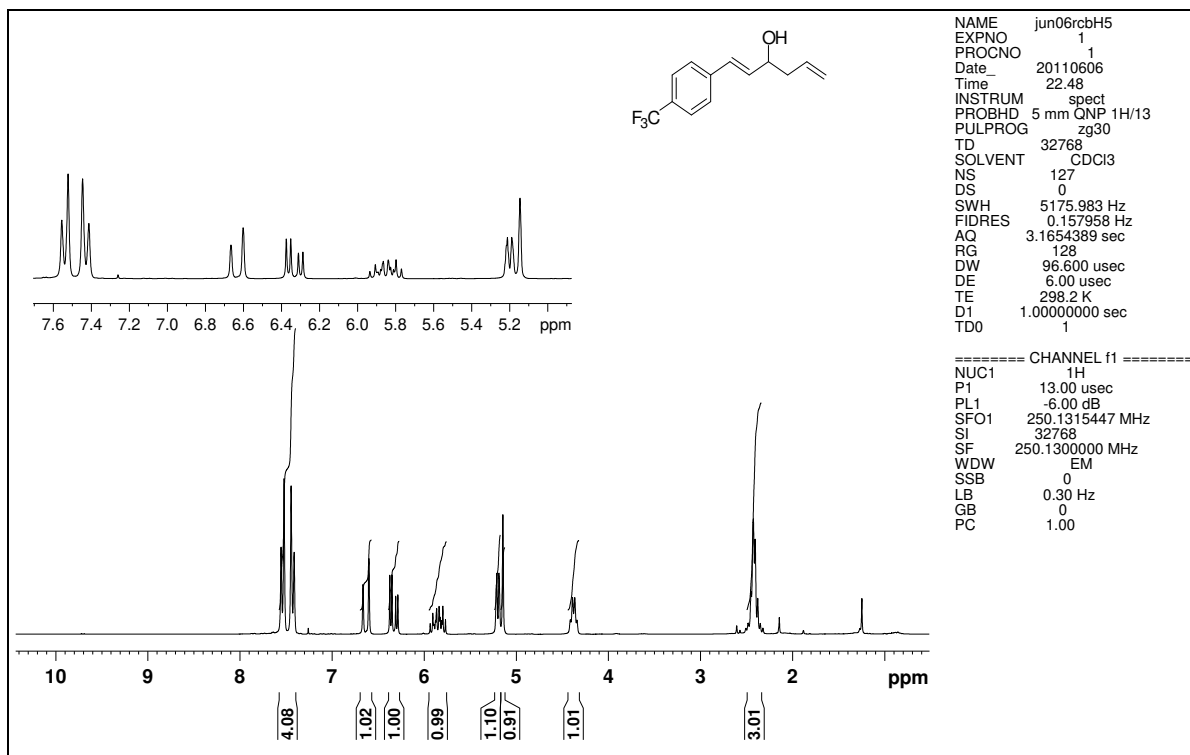
**Espectro 33.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **133**.



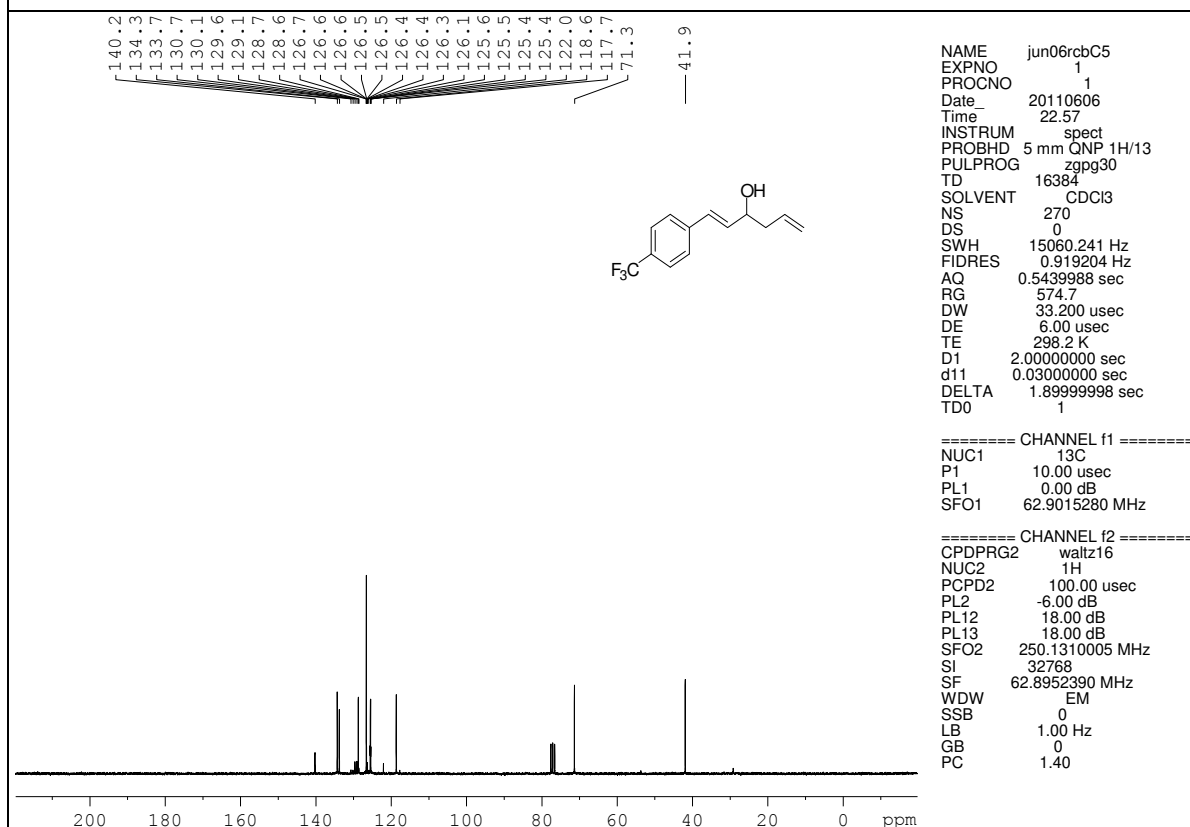
**Espectro 34.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **133**.



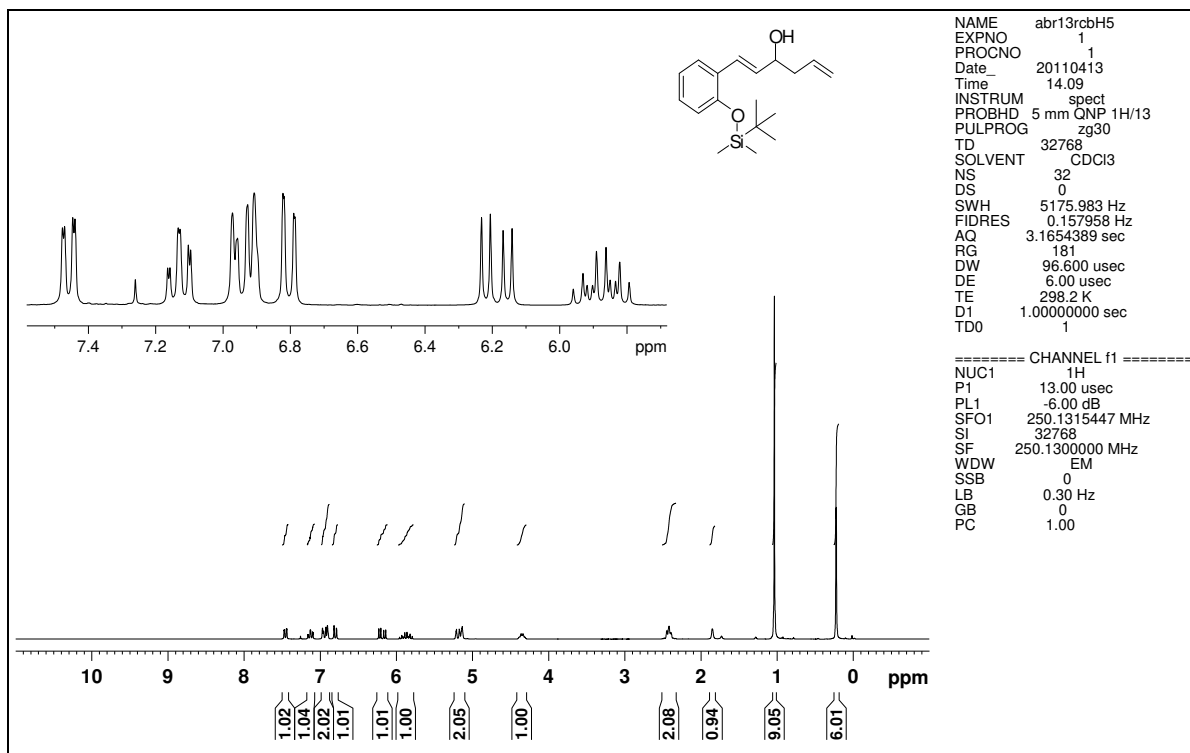




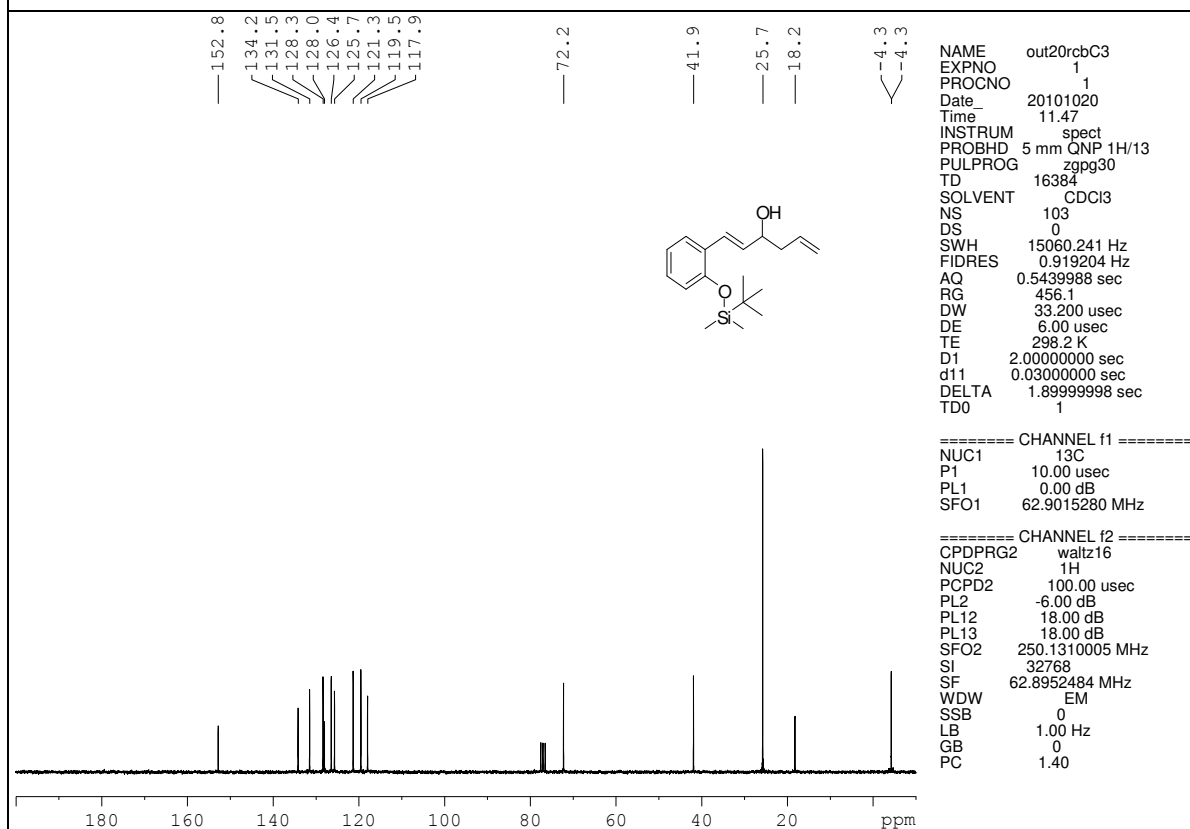
**Espectro 37. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 135.**



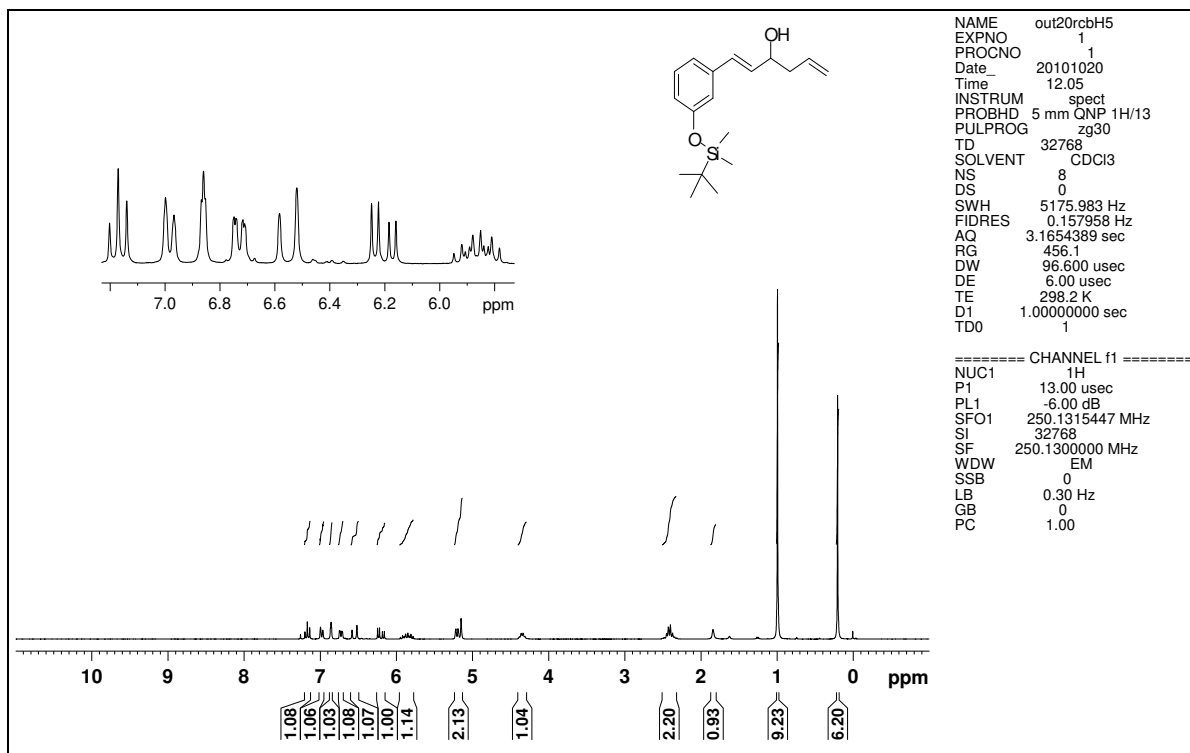
**Espectro 38. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 135.**



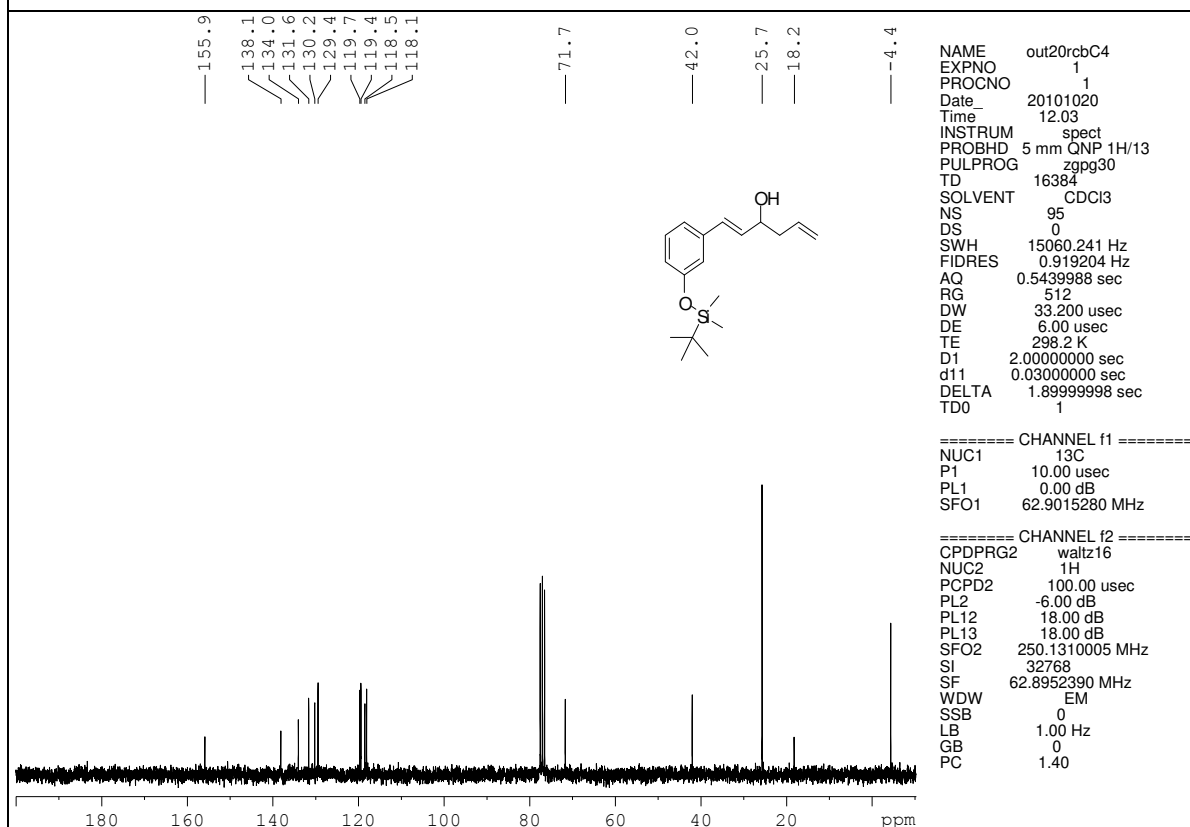
**Espectro 39. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 154.**



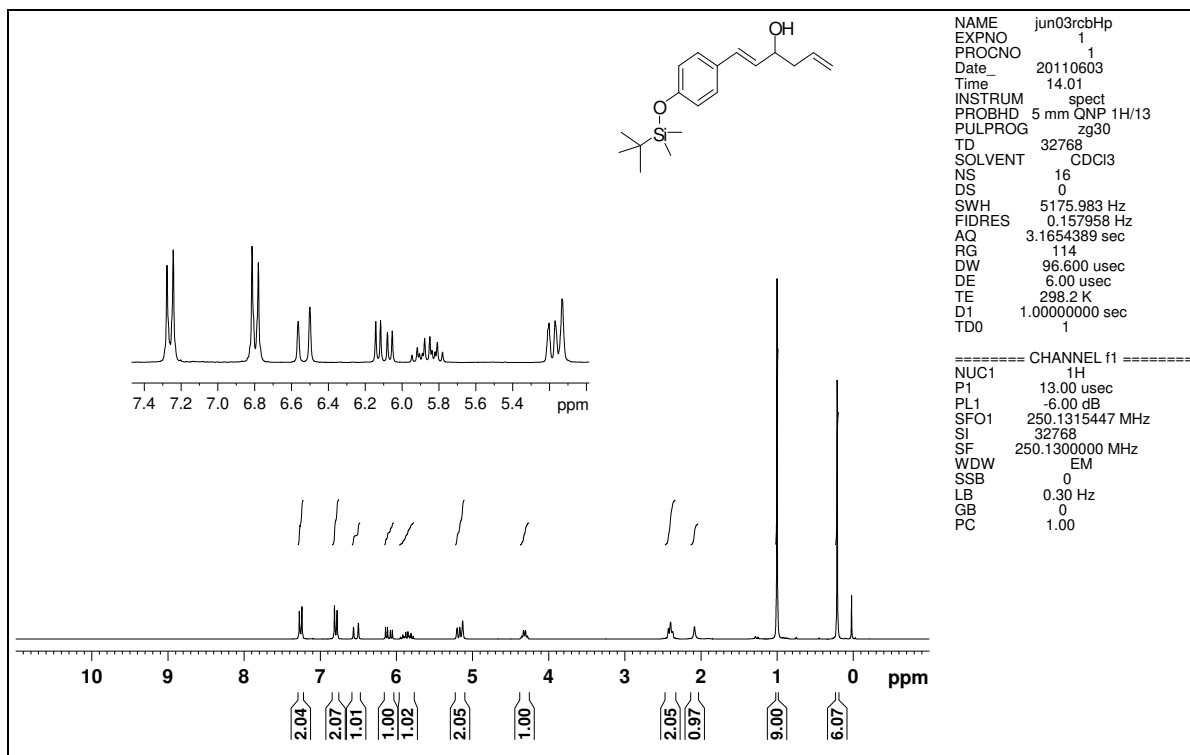
**Espectro 40. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 154.**



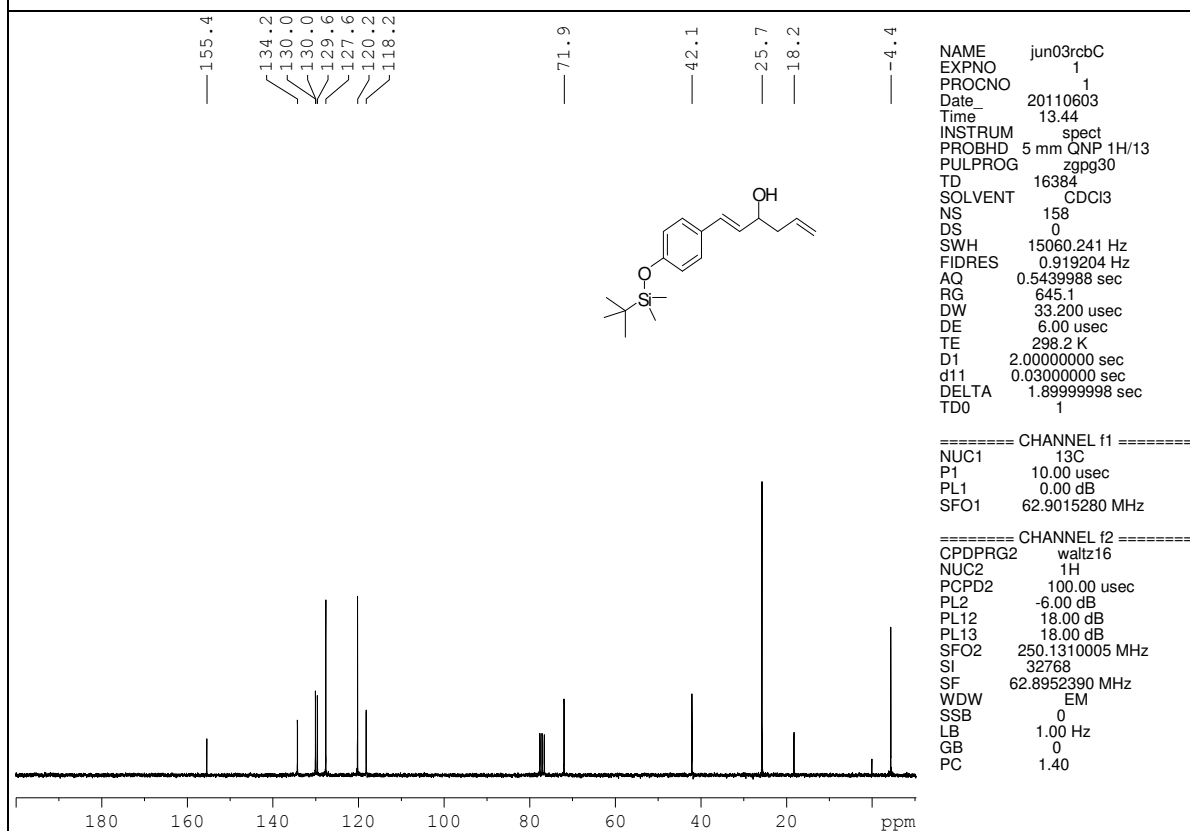
**Espectro 41. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 155.**



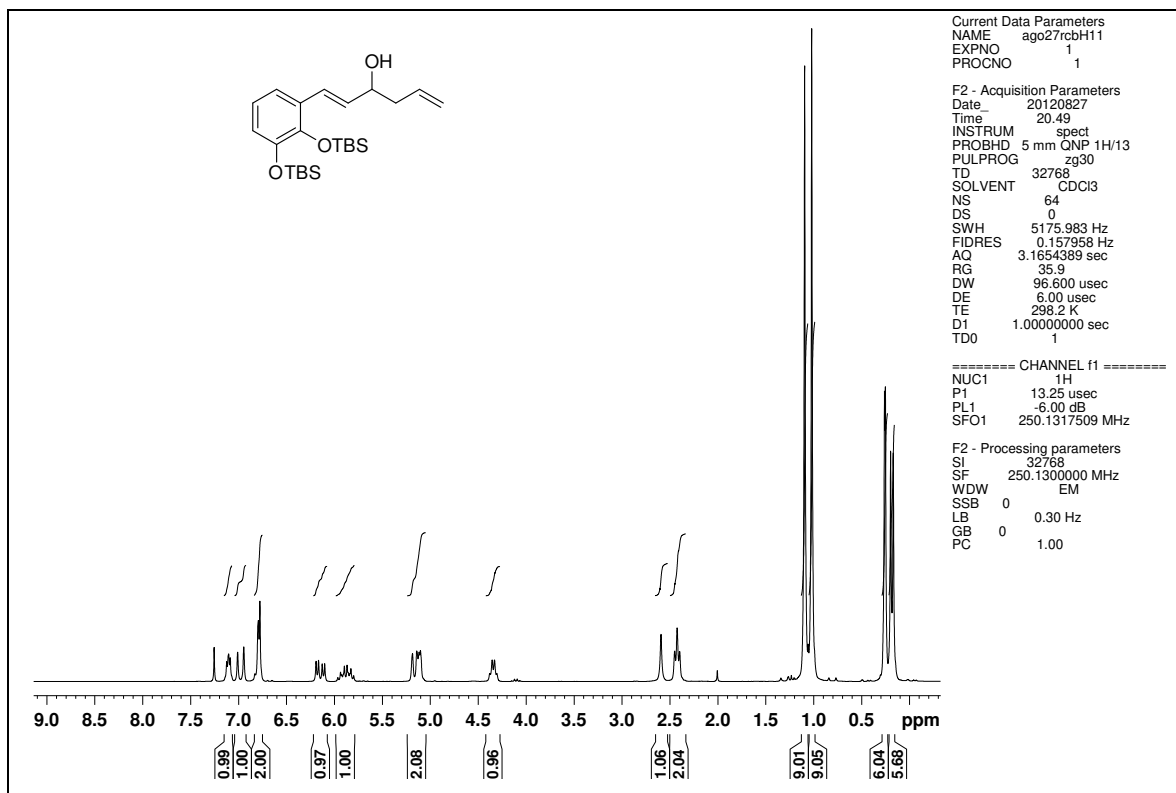
**Espectro 42. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 155.**



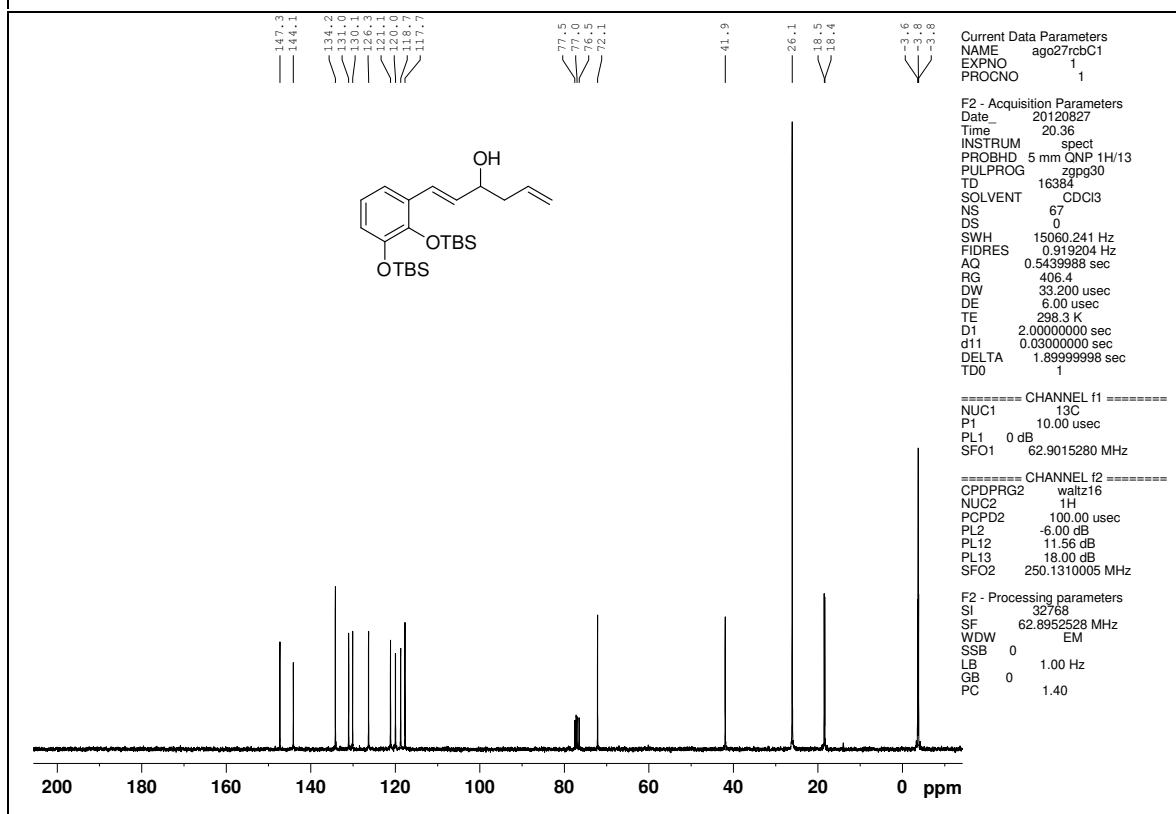
**Espectro 43. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 156.**



**Espectro 44. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 156.**

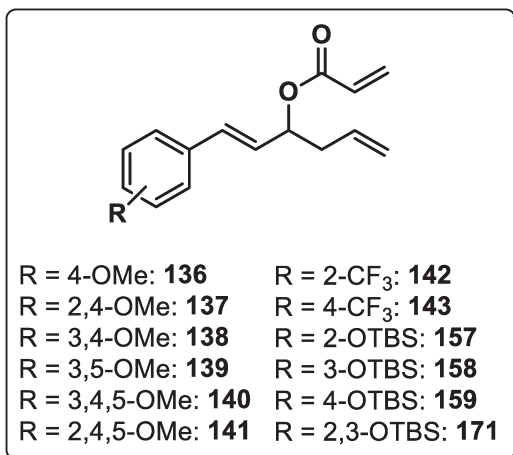


**Espectro 45. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 170.**



**Espectro 46. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 170.**

### 3.2.5. Procedimento geral para a preparação dos ésteres 136-143, 157-159 e 171



A uma solução dos álcoois homoalílicos **128-135**, **154-156** e **170** (1,0 equiv.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (70,0 mL), a 0 °C sob agitação e atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionada Et<sub>3</sub>N (2,0 equiv.), seguida por cloreto de acrilóila<sup>121</sup> (1,5 equiv.). Removeu-se o banho de gelo e a mistura reacional foi agitada a t.a por 1 h. Após este período, evaporou-se o solvente sob

pressão reduzida e o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (usando o eluente indicado) para fornecer os ésteres **136-143**, **157-159** e **171**.

**3.2.5.1. Acrilato de (*E*)-1-(4-metoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ila (136).** Preparado em 86% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3077, 3036, 3005, 2959, 2934, 2837, 1722, 1638, 1608, 1513, 1405, 1250, 1190, 1176, 1036, 966, 808; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,80 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,58 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,40 (dd, *J* = 17,3 e 1,3 Hz, 1H); 6,12 (dd, *J* = 17,3 e 10,3 Hz, 1H); 6,03 (dd, *J* = 15,9 e 6,7 Hz, 1H); 5,88-5,69 (m, 1H); 5,75 (dd, *J* = 10,3 e 1,3 Hz, 1H); 5,54 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H); 5,18-5,02 (m, 2H); 3,69 (s, 3H); 2,49 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,8 (C<sub>0</sub>); 159,2 (C<sub>0</sub>); 132,8 (CH); 132,0 (CH); 130,1 (CH<sub>2</sub>); 128,5 (C<sub>0</sub>); 128,4 (CH); 127,4 (2xCH); 124,3 (CH); 117,6 (CH<sub>2</sub>); 113,6 (2xCH); 73,7 (CH); 54,6 (OCH<sub>3</sub>); 38,7 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup> - 72]: 187,1123; observado 187,1203.

**3.2.5.2. Acrilato de (*E*)-1-(2,4-dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ila (137).** Preparado em 60% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 3:1 v/v. **IV** (filme,

<sup>121</sup> Nota do autor: Em algumas reações foi utilizado cloreto de acrilóila comercial Merck. Entretanto, esse reagente também foi preparado de acordo com a referência: Stempel, G. H.; Cross, R. P.; Mariella, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 2299.

cm<sup>-1</sup>): 3004, 2936, 2837, 1723, 1609, 1580, 1505, 1465, 1289, 1264, 1208, 1159, 1036, 974, 834; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,51-6,35 (m, 3H); 6,22-6,04 (m, 2H); 5,90-5,70 (m, 2H); 5,54 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H); 5,18-5,04 (m, 2H); 3,82 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 2,52 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,5 (C<sub>0</sub>); 160,7 (C<sub>0</sub>); 158,1 (C<sub>0</sub>); 133,4 (CH); 130,4 (CH<sub>2</sub>); 128,9 (CH); 127,9 (CH); 127,7 (CH); 125,2 (CH); 118,3 (C<sub>0</sub>); 117,9 (CH<sub>2</sub>); 104,8 (CH); 98,4 (CH); 74,8 (CH); 55,4 (OCH<sub>3</sub>); 55,4 (OCH<sub>3</sub>); 39,3 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup> - 72]: 217,1228; observado 217,1308.

**3.2.5.3. Acrilato de (*E*)-1-(3,4-dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ila (138).** Preparado em 60% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3077, 3002, 2956, 2937, 2837, 1722, 1639, 1602, 1586, 1515, 1465, 1406, 1266, 1192, 1027, 967, 809; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,93-6,84 (m, 2H); 6,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H); 6,55 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,39 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H); 6,11 (dd, *J* = 17,3 e 10,3 Hz, 1H); 6,02 (dd, *J* = 15,9 e 6,7 Hz, 1H); 5,87-5,67 (m, 1H); 5,78 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H); 5,51 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H); 5,17-5,01 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 2,50 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,2 (C<sub>0</sub>); 149,0 (C<sub>0</sub>); 148,8 (C<sub>0</sub>); 132,9 (CH); 132,5 (CH); 130,5 (CH<sub>2</sub>); 129,1 (C<sub>0</sub>); 128,5 (CH); 124,7 (CH); 119,7 (CH); 117,9 (CH<sub>2</sub>); 110,9 (CH); 108,9 (CH); 73,9 (CH); 55,7 (OCH<sub>3</sub>); 55,6 (OCH<sub>3</sub>); 38,9 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 289,1440; observado: 289,1489.

**3.2.5.4. Acrilato de (*E*)-1-(3,5-dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ila (139).** Preparado em 92% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3078, 3002, 2939, 2838, 1723, 1636, 1593, 1457, 1428, 1405, 1295, 1268, 1205, 1193, 1154, 1066, 967, 809; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,62-6,35 (m, 5H); 6,24-6,06 (m, 2H); 5,90-5,70 (m, 2H); 5,55 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H); 5,19-5,06 (m, 2H); 3,77 (s, 6H); 2,52 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,1 (C<sub>0</sub>); 160,8 (2xC<sub>0</sub>); 138,1 (C<sub>0</sub>); 132,8 (CH); 132,6 (CH); 130,6 (CH<sub>2</sub>); 128,5 (CH); 127,4 (CH); 118,1 (CH<sub>2</sub>); 104,5 (2xCH); 100,2 (CH); 73,6 (CH); 55,1 (2xOCH<sub>3</sub>);



38,9 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 289,1440; observado: 289,1381.

**3.2.5.5. Acrilato de (*E*)-1-(3,4,5-trimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ila (140).**

Preparado em 82% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3077, 2998, 2940, 2840, 1722, 1638, 1619, 1583, 1507, 1463, 1455, 1420, 1405, 1330, 1241, 1190, 1127, 967, 810; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,61-6,56 (m, 2H); 6,56 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 1H); 6,43 (d,  $J$  = 17,3 Hz, 1H); 6,20-6,00 (m, 2H); 5,89-5,69 (m, 2H); 5,53 (q,  $J$  = 6,6 Hz, 1H); 5,19-5,09 (m, 2H); 3,85 (s, 6H); 3,82 (s, 3H); 2,52 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,3 (C<sub>0</sub>); 153,2 (2xC<sub>0</sub>); 138,1 (C<sub>0</sub>); 132,9 (CH); 132,8 (CH); 131,8 (C<sub>0</sub>); 130,7 (CH<sub>2</sub>); 128,6 (CH); 126,3 (CH); 118,1 (CH<sub>2</sub>); 103,7 (2xCH); 73,8 (CH); 60,8 (OCH<sub>3</sub>); 56,0 (2xOCH<sub>3</sub>); 39,0 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup> - 72]: 247,1334; observado: 247,1389.

**3.2.5.6. Acrilato de (*E*)-1-(2,4,5-trimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-ila (141).**

Preparado em 83% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2995, 2922, 2831, 1724, 1607, 1511, 1464, 1402, 1206, 1123, 1033, 985, 869; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,96-6,83 (m, 2H); 6,50-6,32 (m, 2H); 6,19-5,98 (m, 2H); 5,89-5,68 (m, 2H); 5,53 (q,  $J$  = 6,4 Hz, 1H); 5,17-5,00 (m, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 2,51 (t,  $J$  = 6,4 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,3 (C<sub>0</sub>); 151,6 (C<sub>0</sub>); 149,7 (C<sub>0</sub>); 143,1 (C<sub>0</sub>); 133,2 (CH); 130,4 (CH<sub>2</sub>); 128,7 (CH); 127,3 (CH); 124,9 (CH); 117,8 (CH<sub>2</sub>); 116,8 (C<sub>0</sub>); 110,0 (CH); 97,5 (CH); 74,6 (CH); 56,4 (OCH<sub>3</sub>); 56,4 (OCH<sub>3</sub>); 55,9 (OCH<sub>3</sub>); 39,1 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup> - 72]: 247,1334; observado: 247,1389.

**3.2.5.7. Acrilato de (*E*)-1-(2-(trifluorometil)fenil)hexa-1,5-dien-3-ila (142).**

Preparado em 61% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 9:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3078, 2928, 2855, 1726, 1638, 1576, 1406, 1315, 1189, 1165, 1124, 1036, 967, 809, 765; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65-7,55 (m, 2H);

7,48 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H); 7,38-7,29 (m, 1H); 7,02 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,46 (dd,  $J = 17,3$  e  $1,3$  Hz, 1H); 6,23-6,10 (m, 2H); 5,91-5,72 (m, 2H); 5,60 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 5,22-5,07 (m, 2H); 2,55 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,2 ( $\text{C}_0$ ); 135,5 (q,  $J = 1,8$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 132,7 (CH); 131,8 (CH); 131,4 (CH); 130,9 ( $\text{CH}_2$ ); 128,5 (CH); 128,1 (q,  $J = 1,8$  Hz, CH); 127,6 (q,  $J = 29,9$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 127,5 (CH); 127,5 (CH); 125,7 (q,  $J = 5,8$  Hz, CH); 124,2 (q,  $J = 274,0$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 118,4 ( $\text{CH}_2$ ); 73,2 (CH); 38,9 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 297,1102; encontrado: 297,1135.

#### 3.2.5.8. Acrilato de (*E*)-1-(4-(trifluorometil)fenil)hexa-1,5-dien-3-ila (143).

Preparado em 41% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 9:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2930, 2858, 1725, 1485, 1262, 1254, 1186, 917, 838, 807, 781; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,46 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 6,66 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,45 (dd,  $J = 17,3$  e  $1,5$  Hz, 1H); 6,28 (dd,  $J = 16,0$  e  $7,0$  Hz, 1H); 6,16 (dd,  $J = 17,3$  e  $10,4$  Hz, 1H); 5,86 (dd,  $J = 10,4$  e  $1,5$  Hz, 1H); 5,81 (dtd,  $J = 17,4$ ,  $10,2$ ,  $7,0$  e  $7,0$  Hz, 1H); 5,58 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 5,19-5,08 (m, 2H); 2,55 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,3 ( $\text{C}_0$ ); 139,7 ( $\text{C}_0$ ); 132,7 (CH); 131,1 (CH); 131,0 ( $\text{CH}_2$ ); 129,7 (q,  $J = 32,3$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 129,7 (CH); 128,5 (CH); 126,7 (2xCH); 125,5 (q,  $J = 3,9$  Hz, 2xCH); 124,3 (q,  $J = 272,2$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 118,4 ( $\text{CH}_2$ ); 73,5 (CH); 38,9 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2$   $[\text{M}^+]$ : 296,1024; encontrado: 296,1039.

#### 3.2.5.9. Acrilato de (*E*)-1-(2-(*t*-butildimetilsililoxi)fenil)hexa-1,5-dien-3-ila (157).

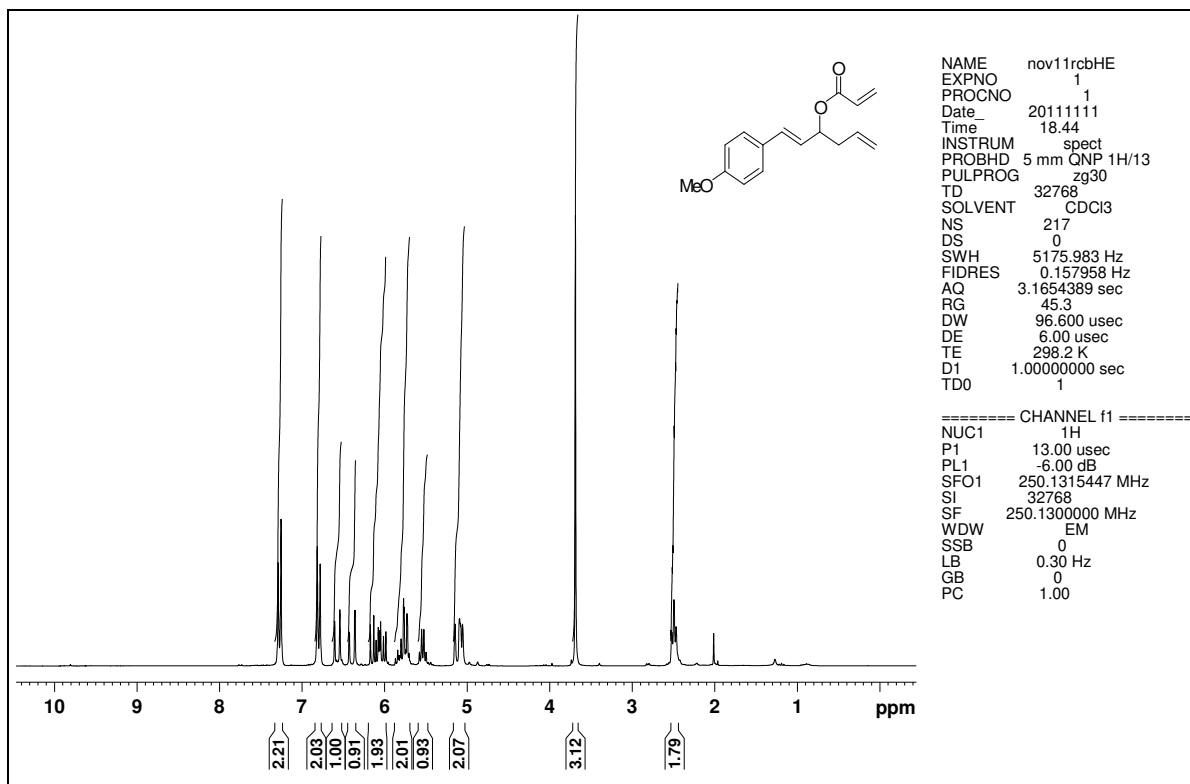
Preparado em 85% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 9:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2930, 2858, 1725, 1580, 1485, 1277, 1260, 1188, 969, 839, 781; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,45 (dd,  $J = 7,6$  e  $1,5$  Hz, 1H); 7,14 (td aparente,  $J = 8,0$  e  $1,5$  Hz, 1H); 6,99 (d,  $J = 16,2$  Hz, 1H); 6,93 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,81 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H); 6,45 (dd,  $J = 17,3$  e  $1,6$  Hz, 1H); 6,22-6,11 (m, 2H); 5,92-5,75 (m, 2H); 5,61 (q,  $J = 6,6$  Hz, 1H); 5,19-5,09 (m, 2H); 2,55 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H); 1,05 (s, 9H); 0,23 (s, 3H); 0,22 (s, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,3 ( $\text{C}_0$ ); 153,1 ( $\text{C}_0$ ); 133,2 (CH); 130,6 ( $\text{CH}_2$ ); 128,8 (CH); 128,8 (CH); 127,8 ( $\text{C}_0$ );

127,5 (CH); 126,9 (CH); 126,6 (CH); 121,4 (CH); 119,6 (CH); 118,1 (CH<sub>2</sub>); 74,0 (CH); 39,2 (CH<sub>2</sub>); 25,8 (3xCH<sub>3</sub>); 18,3 (C<sub>0</sub>); -4,2 (2xCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 359,2043; observado: 359,2046.

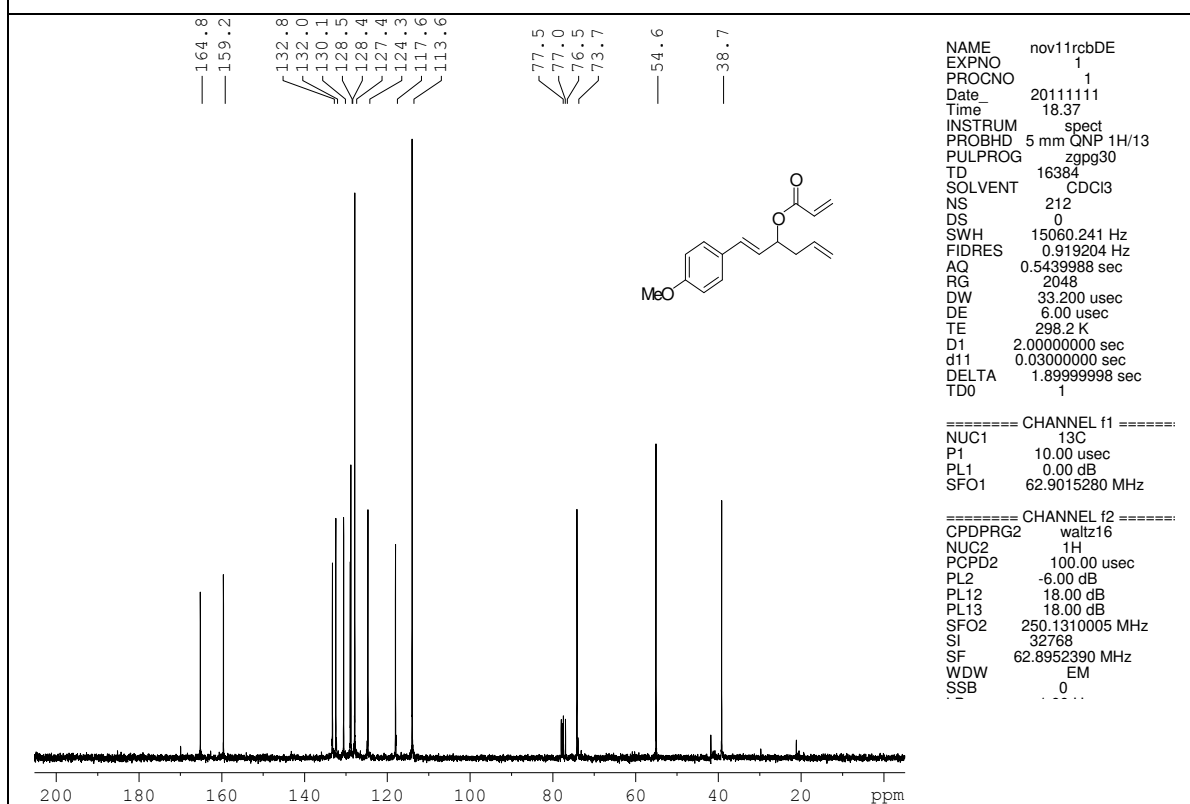
**3.2.5.10. Acrilato de (E)-1-(3-(*t*-butildimetilsililoxi)fenil)hexa-1,5-dien-3-ila (158).** Preparado em 99% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 9:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2930, 2859, 1724, 1509, 1404, 1260, 1188, 912, 839, 781; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,17 (t aparente, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,98 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,85 (t aparente, *J* = 2,1 Hz, 1H); 6,74 (ddd, *J* = 7,9; 2,4 e 1,0 Hz, 1H); 6,58 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,44 (dd, *J* = 17,2 e 1,6 Hz, 1H); 6,21-6,08 (m, 2H); 5,84 (dd, *J* = 10,3 e 1,6 Hz, 1H); 5,81 (dtd, *J* = 17,1; 10,1; 7,0 e 7,0 Hz, 1H); 5,60-5,50 (m, 1H); 5,19-5,07 (m, 2H); 2,58-2,49 (m, 2H); 0,99 (s, 9H); 0,20 (s, 6H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,4 (C<sub>0</sub>); 155,9 (C<sub>0</sub>); 137,7 (C<sub>0</sub>); 133,0 (CH); 132,6 (CH); 130,7 (CH<sub>2</sub>); 129,4 (CH); 128,7 (CH); 127,0 (CH); 119,8 (CH); 119,7 (CH); 118,2 (CH); 118,2 (CH<sub>2</sub>); 73,9 (CH); 39,1 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (3xCH<sub>3</sub>); 18,2 (C<sub>0</sub>); -4,4 (2xCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>SiK [M+K<sup>+</sup>]: 397,1601; observado: 397,1709.

**3.2.5.11. Acrilato de (E)-1-(4-(*t*-butildimetilsililoxi)fenil)hexa-1,5-dien-3-ila (159).** Preparado em 90% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 9:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3081, 2927, 2855, 1727, 1640, 1617, 1407, 1326, 1189, 1167, 1125, 1068, 970, 810; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 6,60 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,43 (dd, *J* = 17,3 e 1,5 Hz, 1H); 6,14 (dd, *J* = 17,3 e 10,3 Hz, 1H); 6,05 (dd, *J* = 15,9 e 7,0 Hz, 1H); 5,82 (dd, *J* = 10,3 e 1,5 Hz, 1H); 5,81 (dtd, *J* = 17,0; 10,2; 7,0 e 7,0 Hz, 1H); 5,55 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H); 5,17-5,06 (m, 2H); 2,53 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); 0,99 (s, 9H); 0,20 (s, 6H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,4 (C<sub>0</sub>); 155,7 (C<sub>0</sub>); 133,1 (CH); 132,6 (CH); 130,6 (CH<sub>2</sub>); 129,6 (C<sub>0</sub>); 128,8 (CH); 127,8 (2xCH); 124,8 (CH); 120,2 (2xCH); 118,1 (CH<sub>2</sub>); 74,2 (CH); 39,2 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (3xCH<sub>3</sub>); 18,2 (C<sub>0</sub>); -4,4 (2xCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 287,1831; observado: 287,1823.

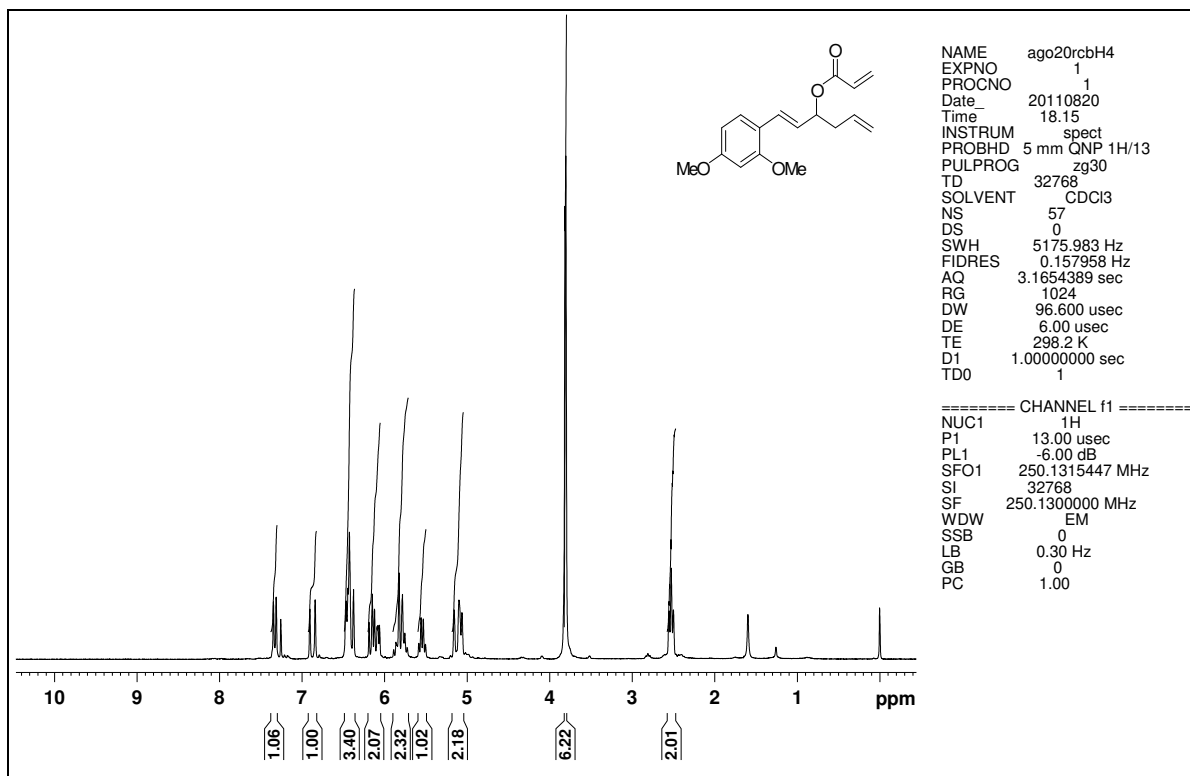
**3.2.5.12. Acrilato de (E)-1-(2,3-bis(*t*-butildimetilsililoxi)fenil)hexa-1,5-dien-3-ila (171).** Preparado em 88% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 15:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2959, 2931, 2888, 2859, 1726, 1575, 1472, 1455, 1283, 1259, 1188, 1014, 973, 907, 840; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,14-6,96 (m, 2H); 6,82-6,74 (m, 2H); 6,43 (dd,  $J = 17,5$  e  $1,6$  Hz, 1H); 6,22-6,05 (m, 2H); 5,83 (dtd,  $J = 17,5$ ;  $10,0$ ;  $5,0$  e  $5,0$  Hz, 1H); 5,63 (q,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 5,22-5,02 (m, 2H); 2,54 (t aparente,  $J = 5,0$  Hz, 1H); 1,08 (s, 9H); 1,00 (s, 9H); 0,24 (s, 6H); 0,16 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,8 ( $\text{C}_0$ ); 147,4 ( $\text{C}_0$ ); 144,3 ( $\text{C}_0$ ); 132,9 (CH); 130,2 ( $\text{CH}_2$ ); 129,8 ( $\text{C}_0$ ); 128,6 (CH); 128,3 (CH); 126,3 (CH); 121,1 (CH); 120,3 (CH); 118,7 (CH); 117,9 ( $\text{CH}_2$ ); 73,7 (CH); 39,2 ( $\text{CH}_2$ ); 26,1 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 26,0 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 18,5 ( $2\times\text{C}_0$ ); 18,3 ( $2\times\text{C}_0$ ); -3,7 ( $2\times\text{CH}_3$ ); -3,8 ( $2\times\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_2\text{Si}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+ - 72$ ]: 417, 2645; observado: 417, 2618.



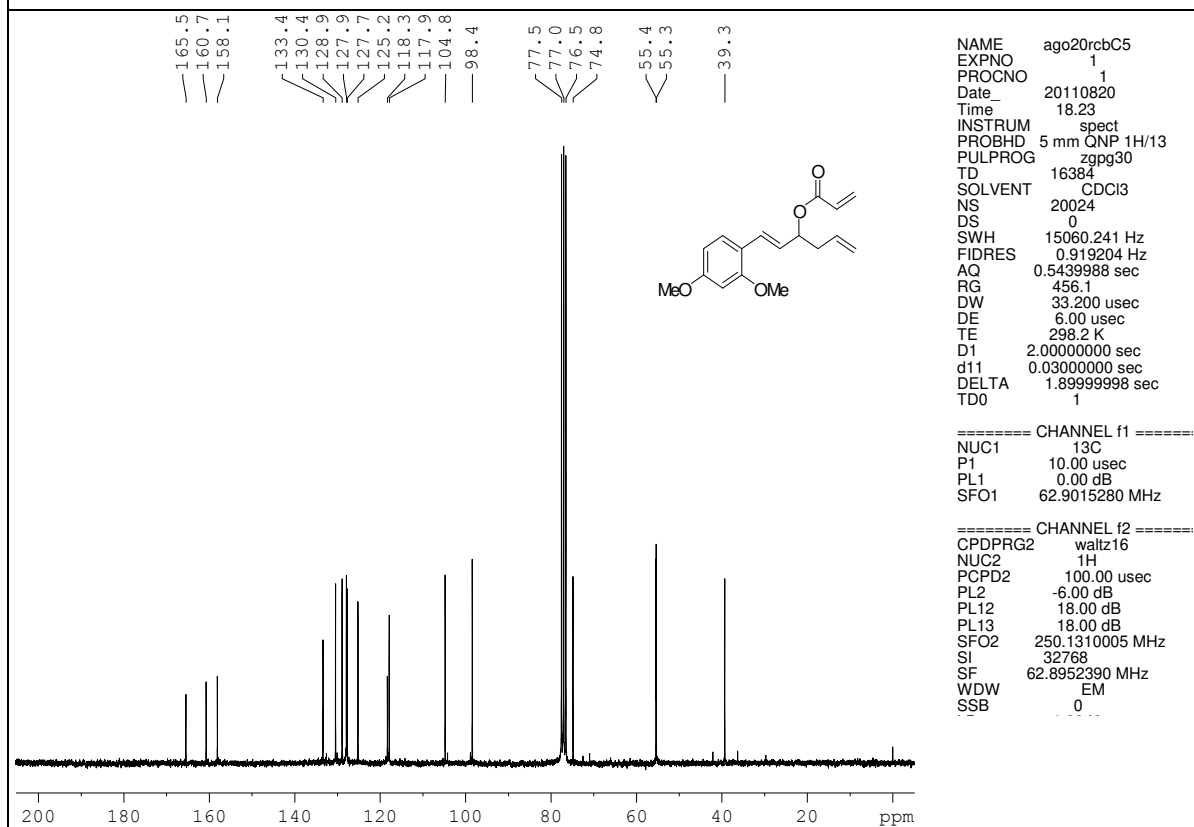
**Espectro 47. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 136.**



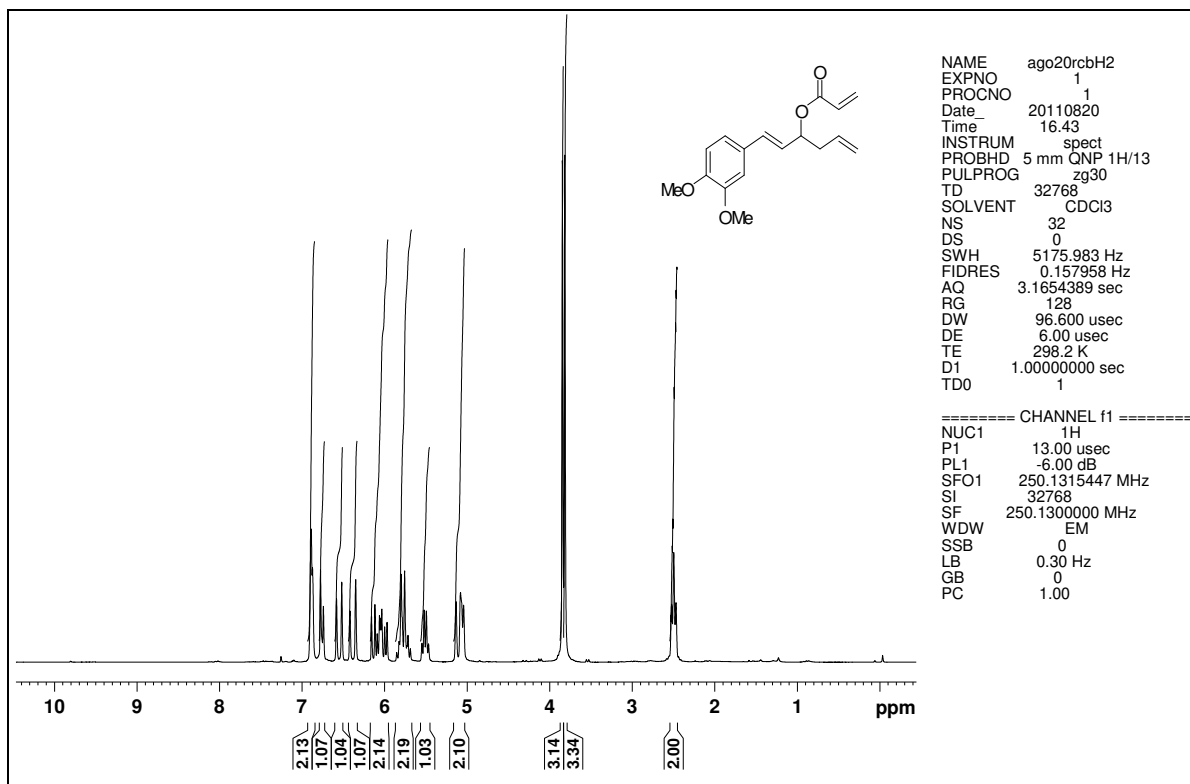
**Espectro 48. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 136.**



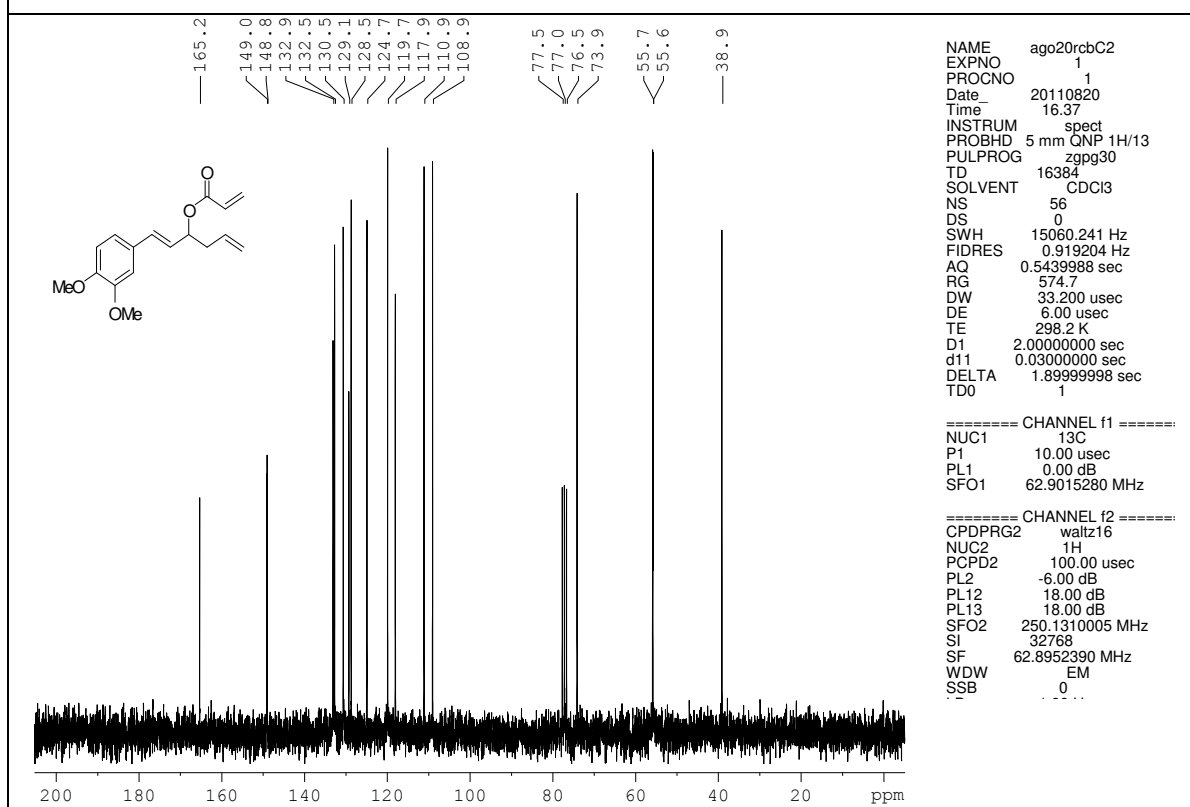
**Espectro 49. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 137.**



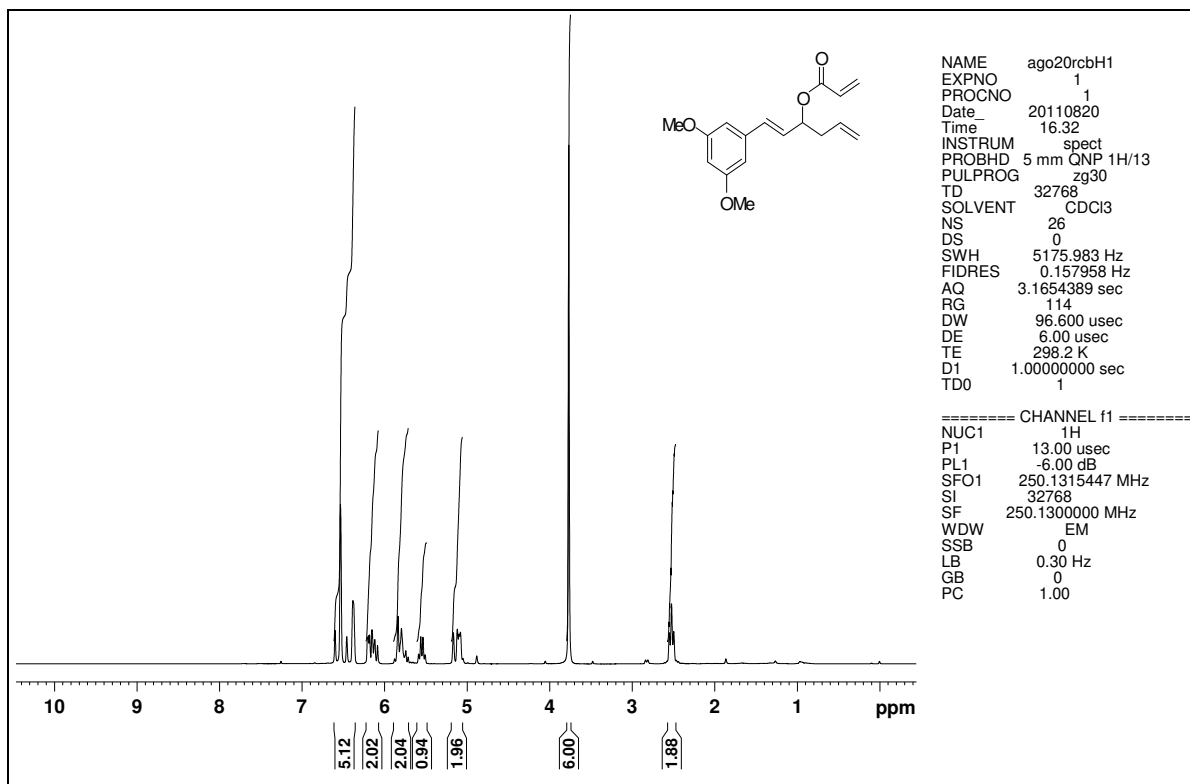
**Espectro 50. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 137.**



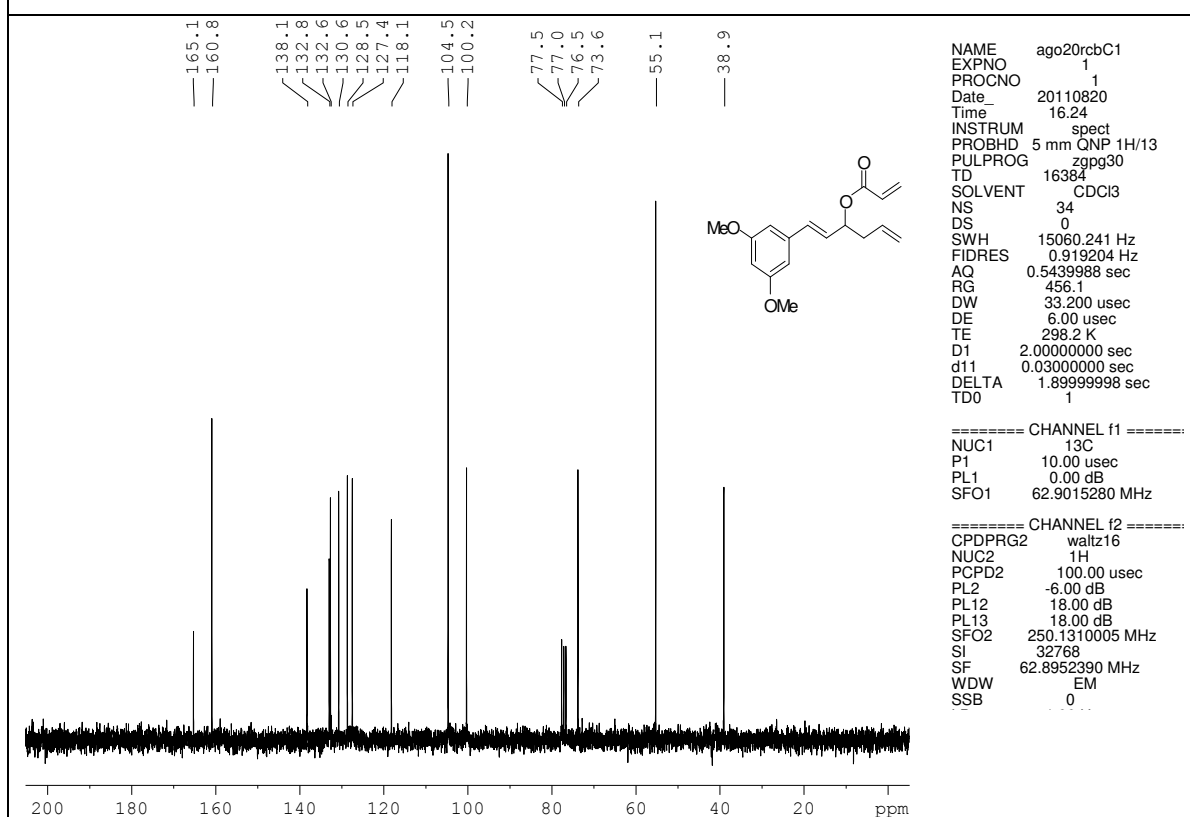
**Espectro 51.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **138**.



**Espectro 52.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **138**.

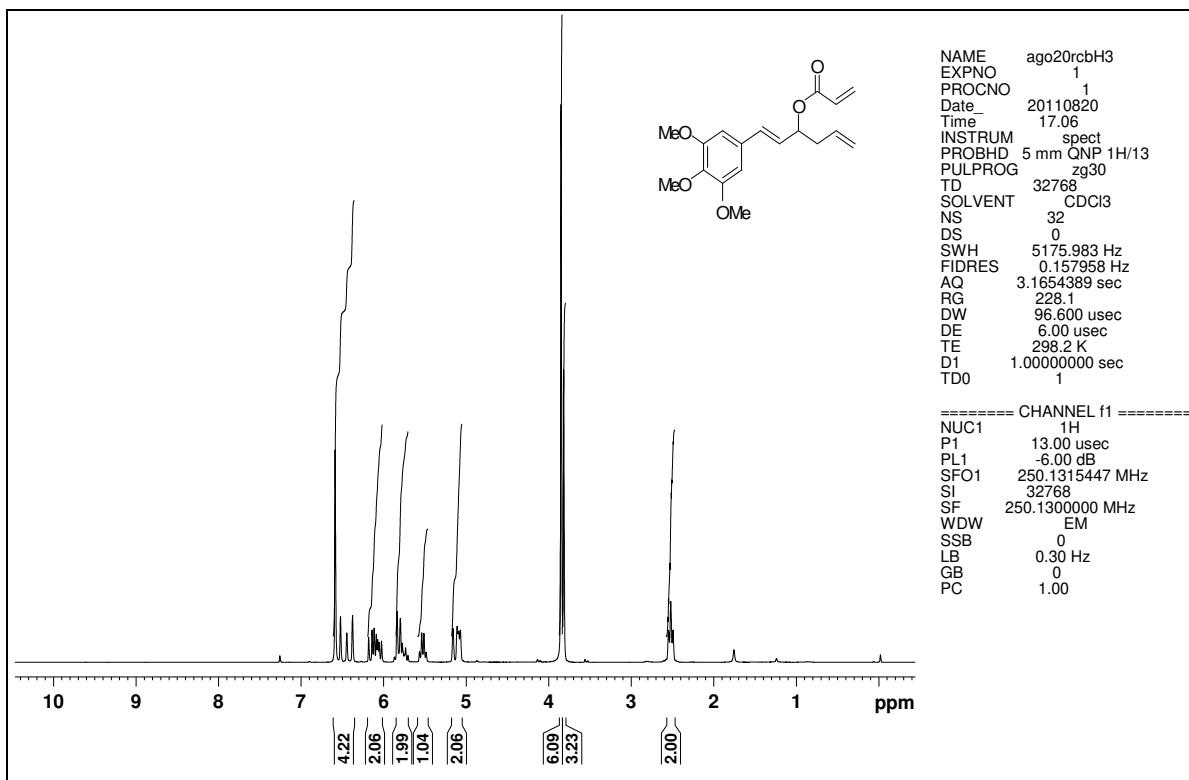


**Espectro 53.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **139**.

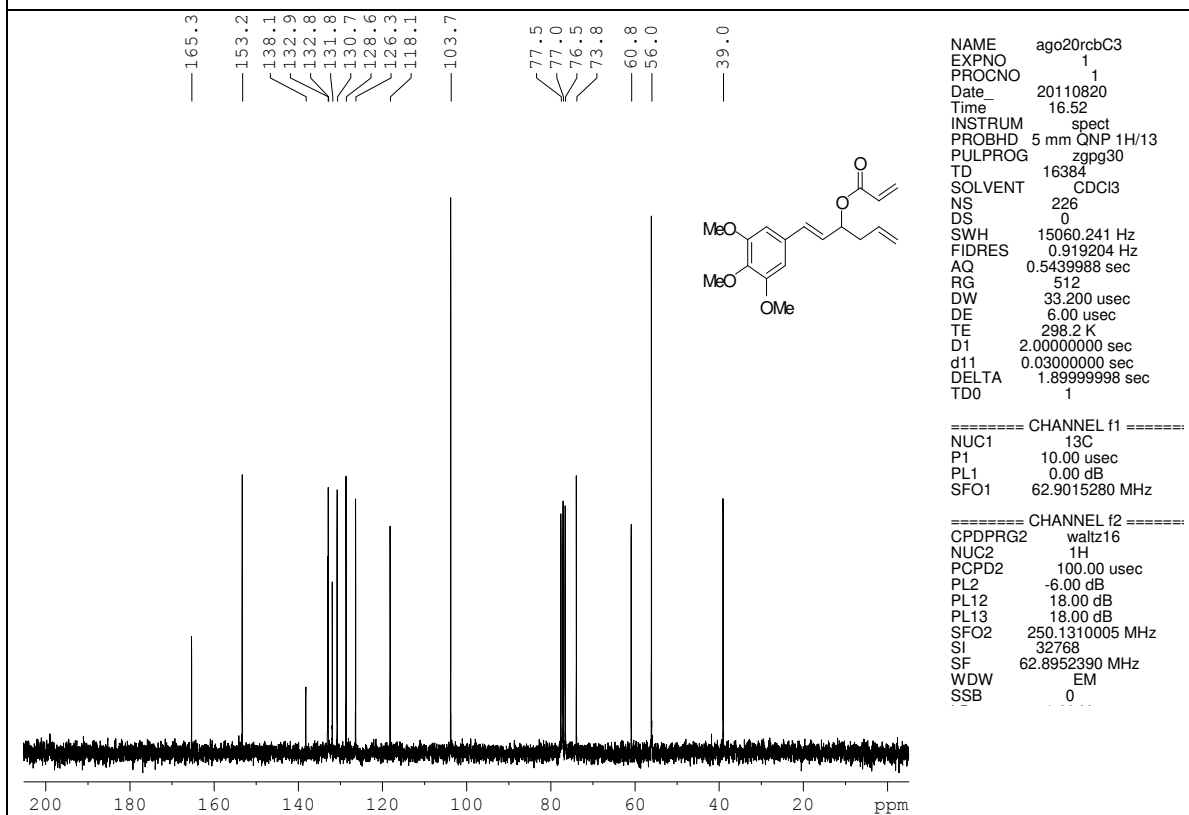


**Espectro 54.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **139**.

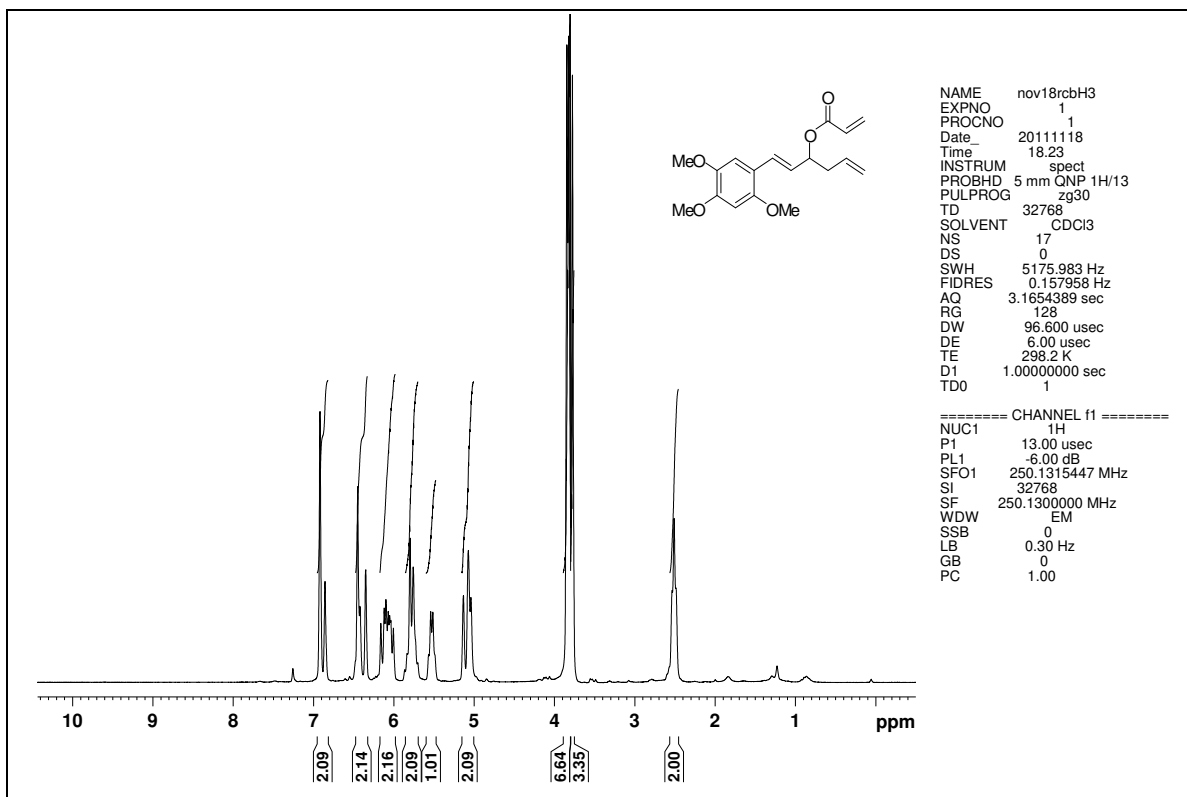




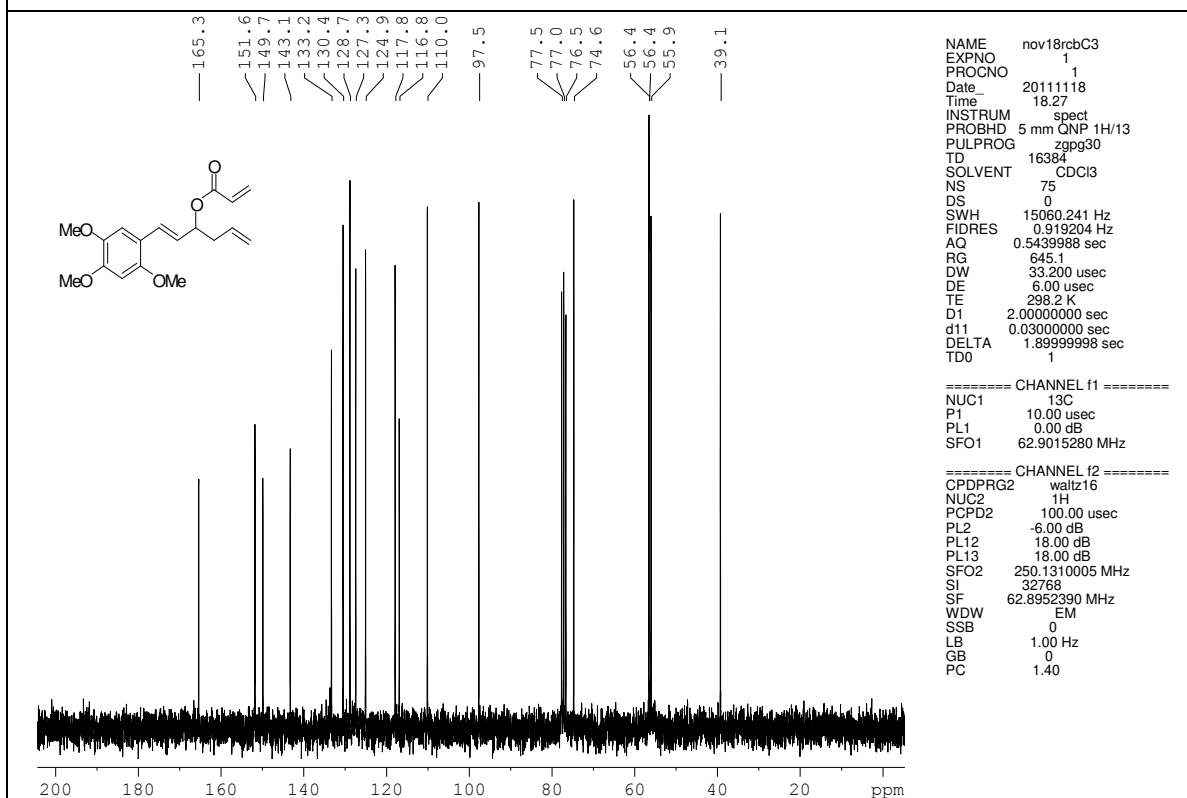
**Espectro 55. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 140.**



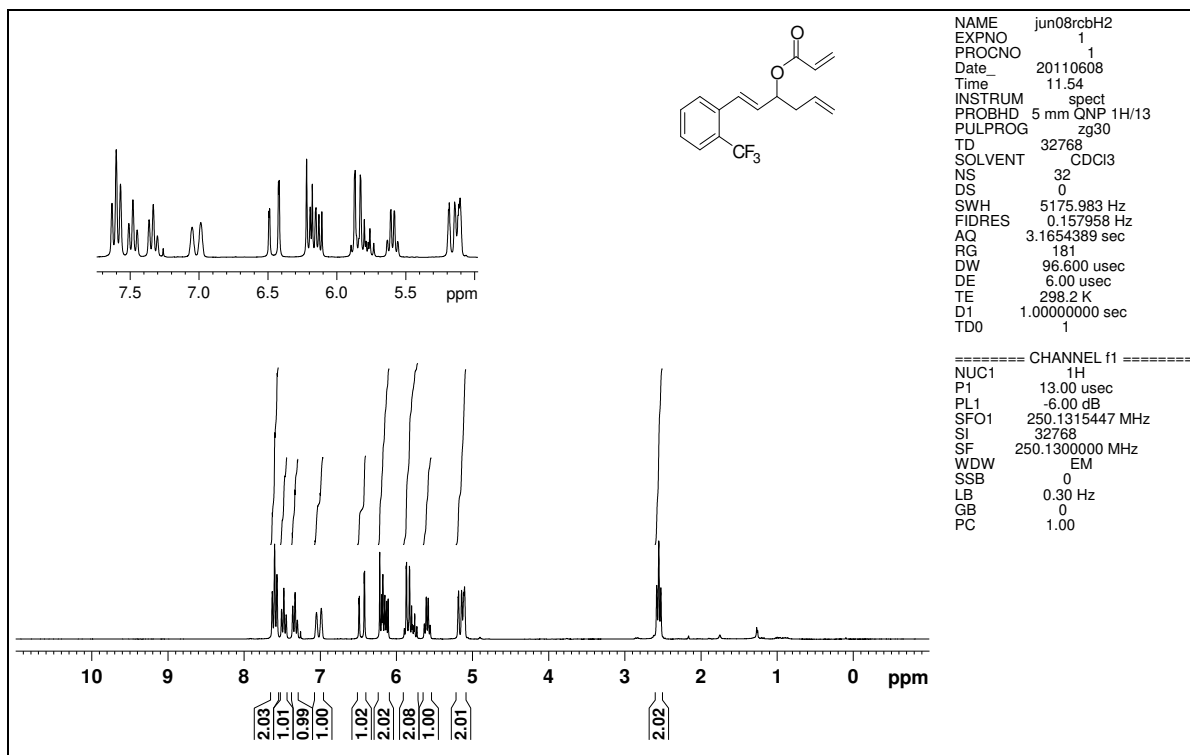
**Espectro 56. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 140.**



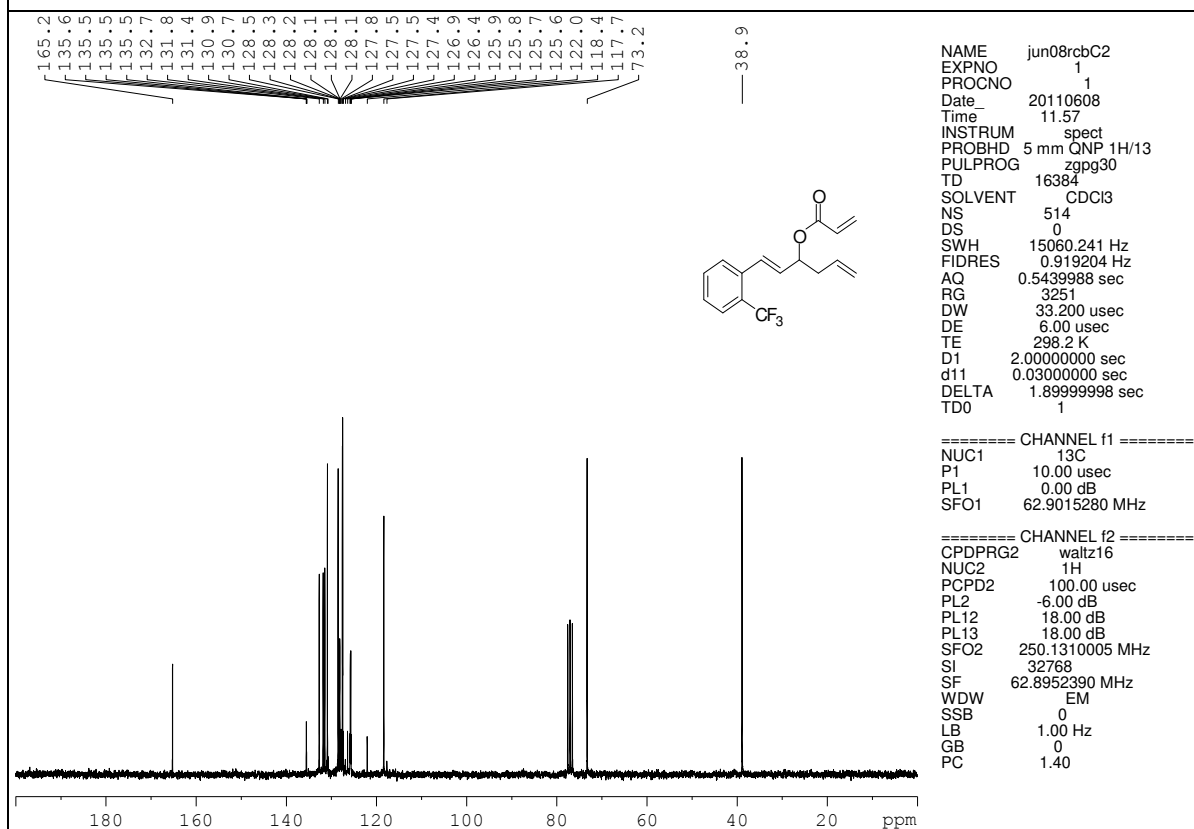
**Espectro 57. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 141.**



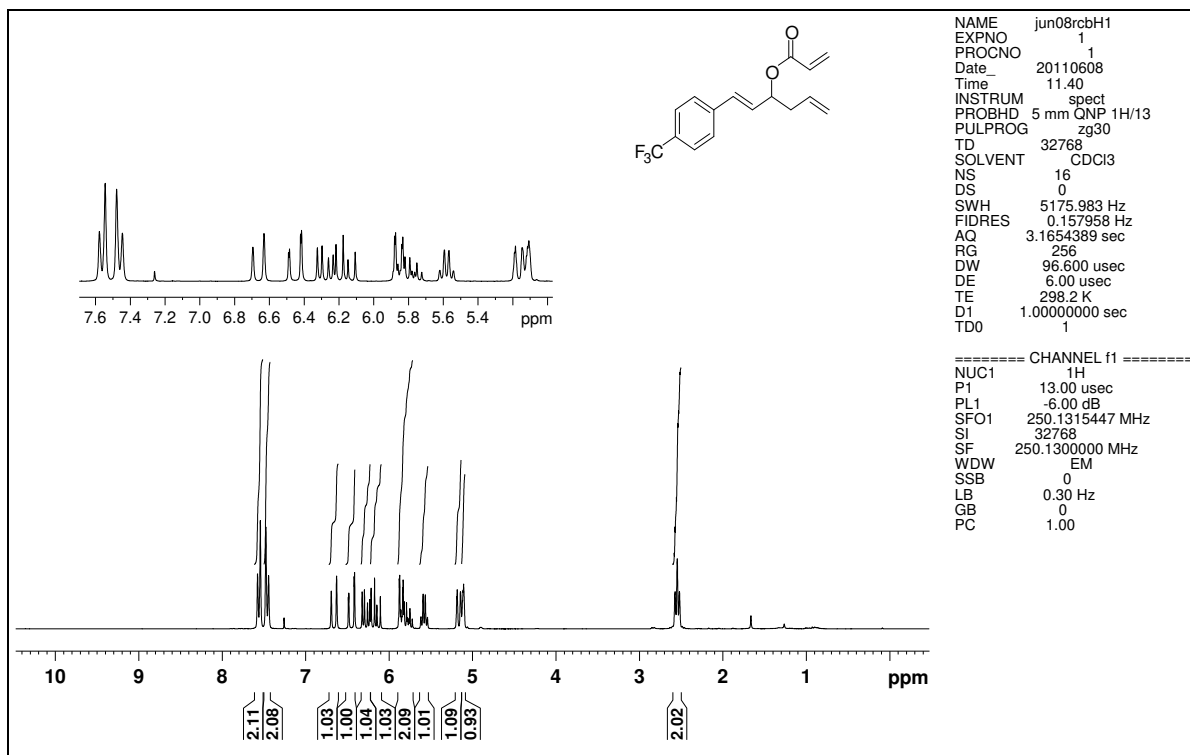
**Espectro 58. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 141.**



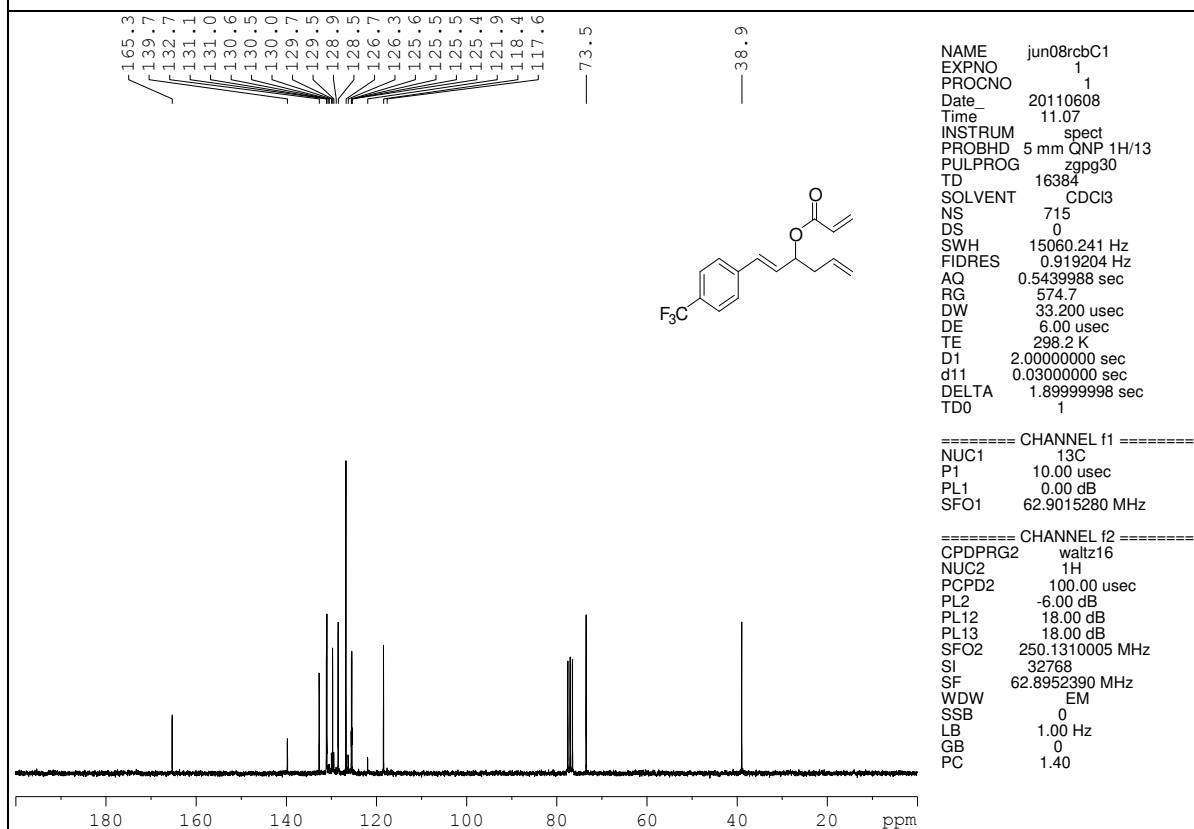
**Espectro 59. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 142.**



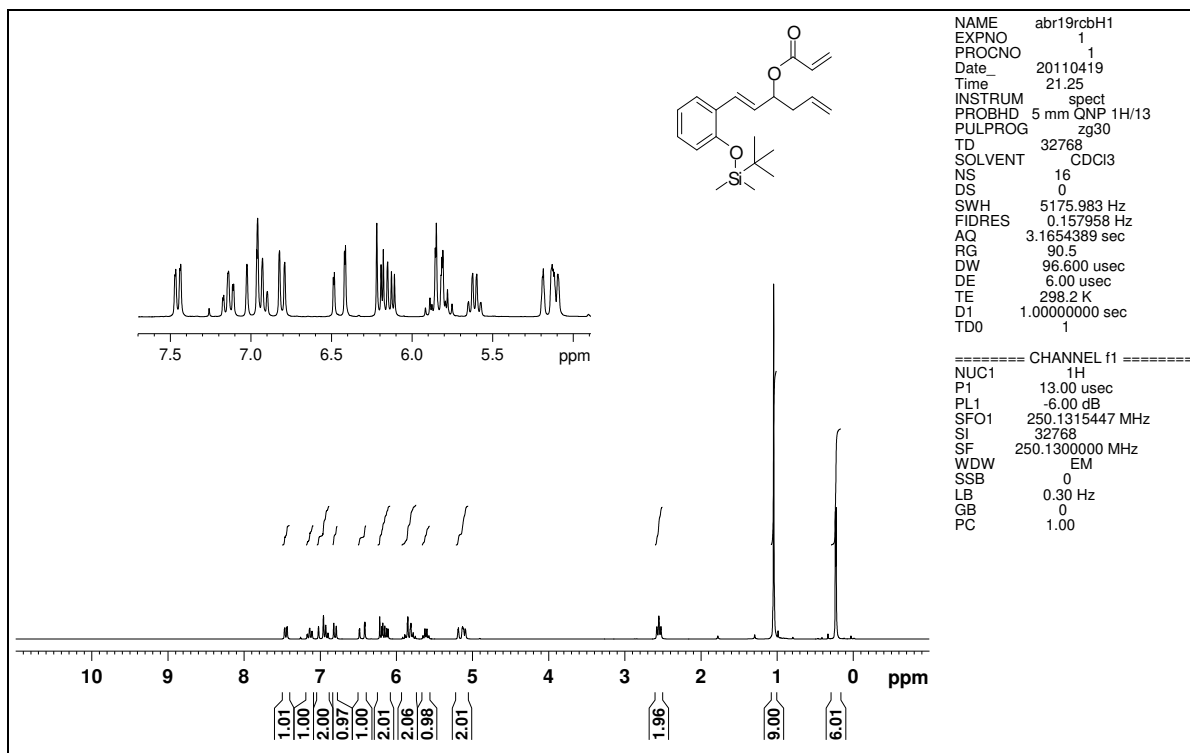
**Espectro 60. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 142.**



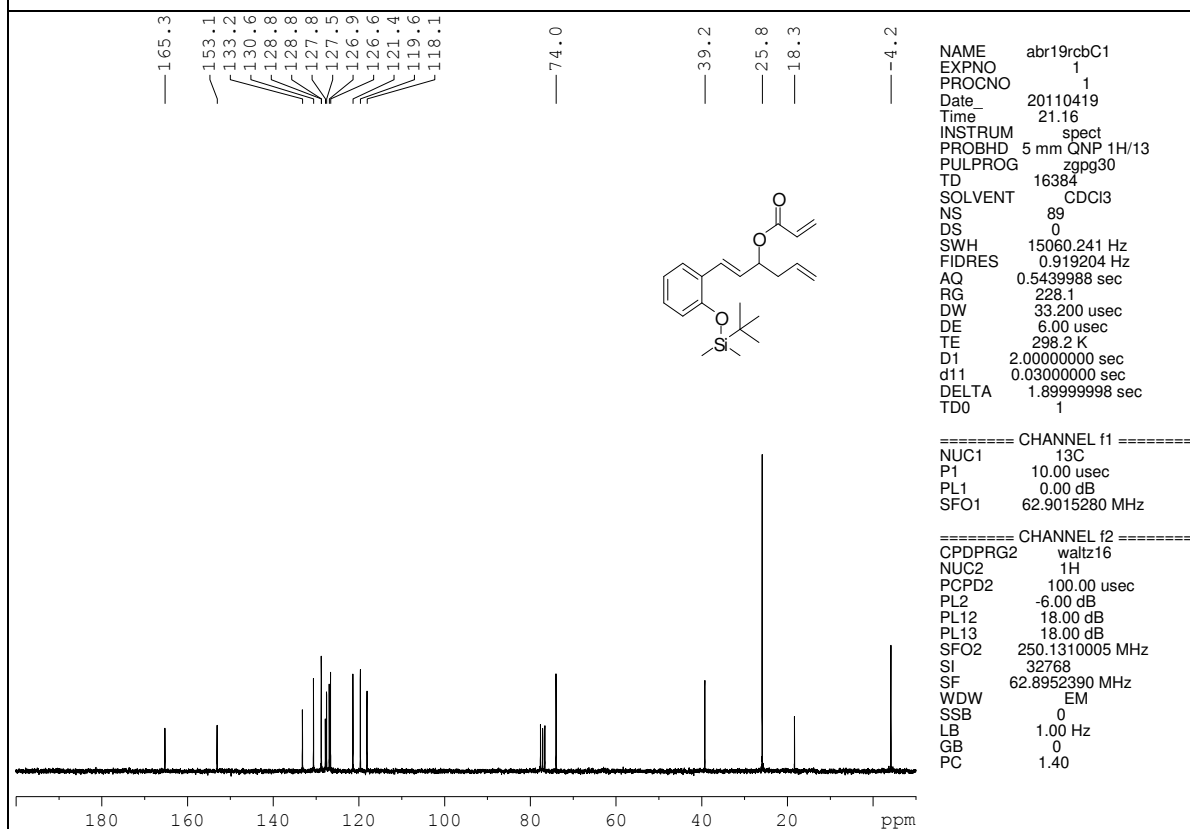
**Espectro 61. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 143.**



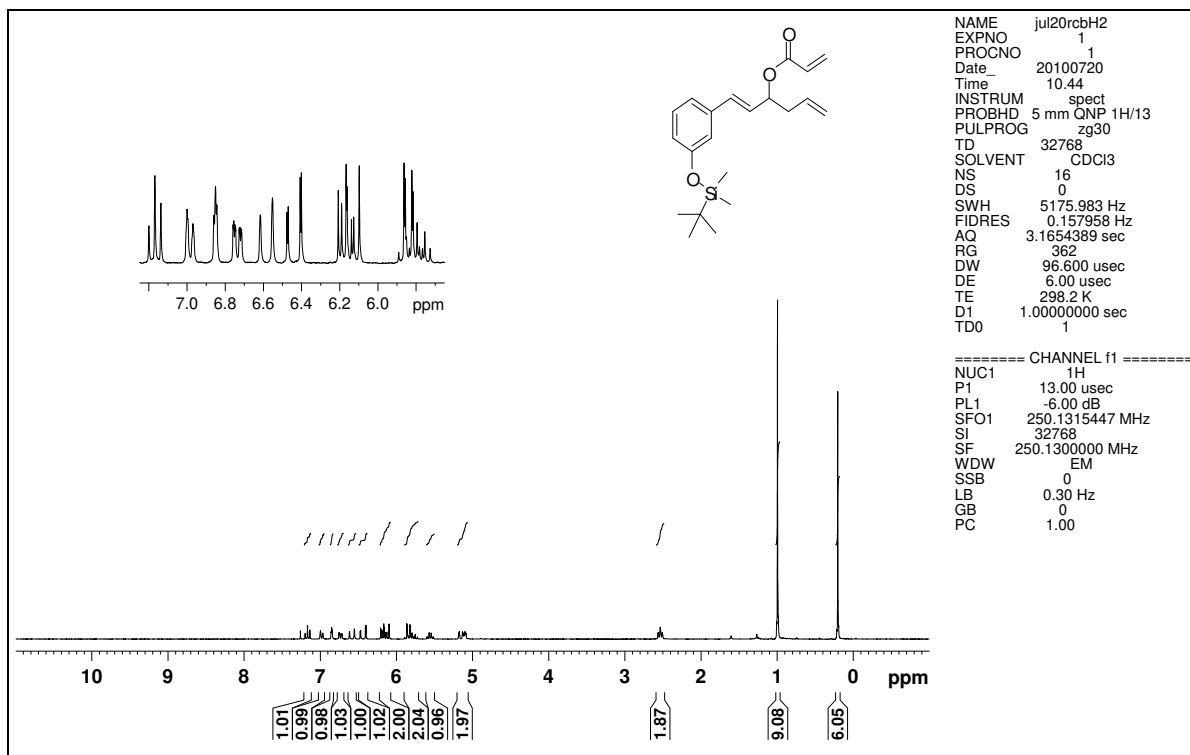
**Espectro 62. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 143.**



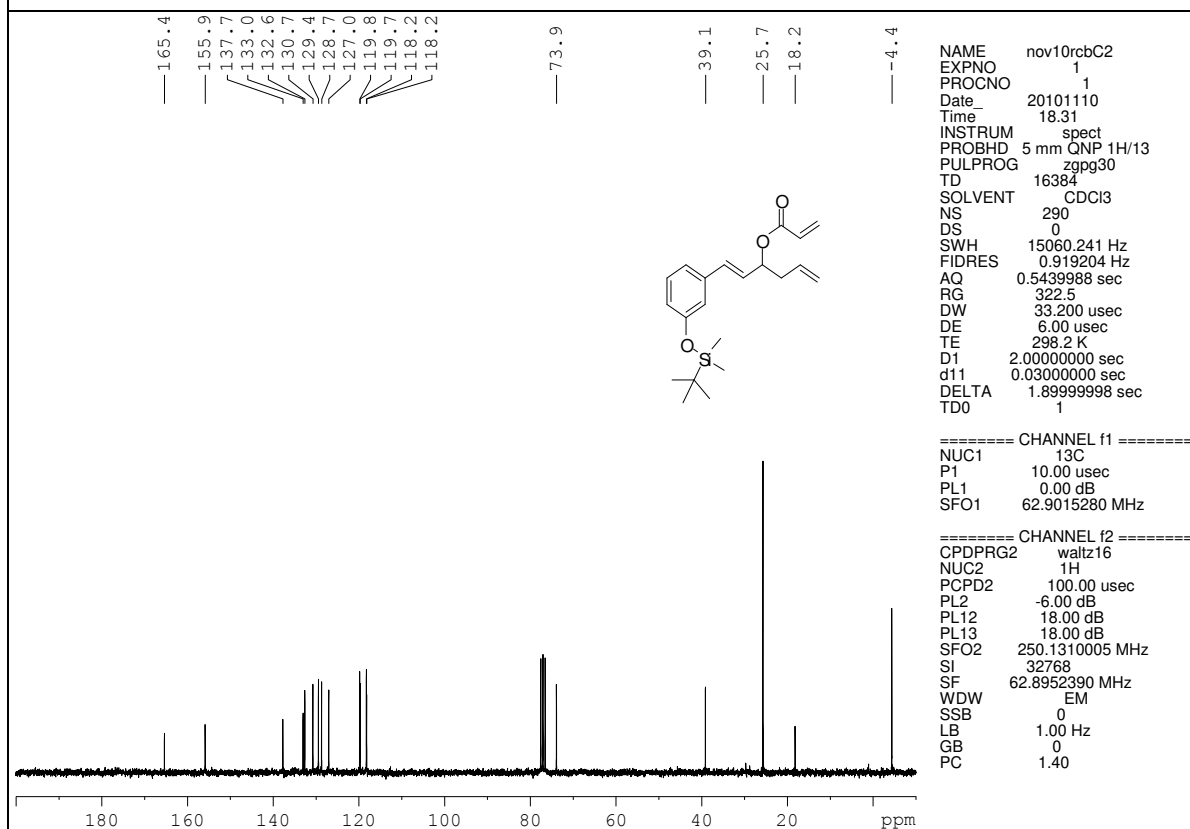
**Espectro 63. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 157.**



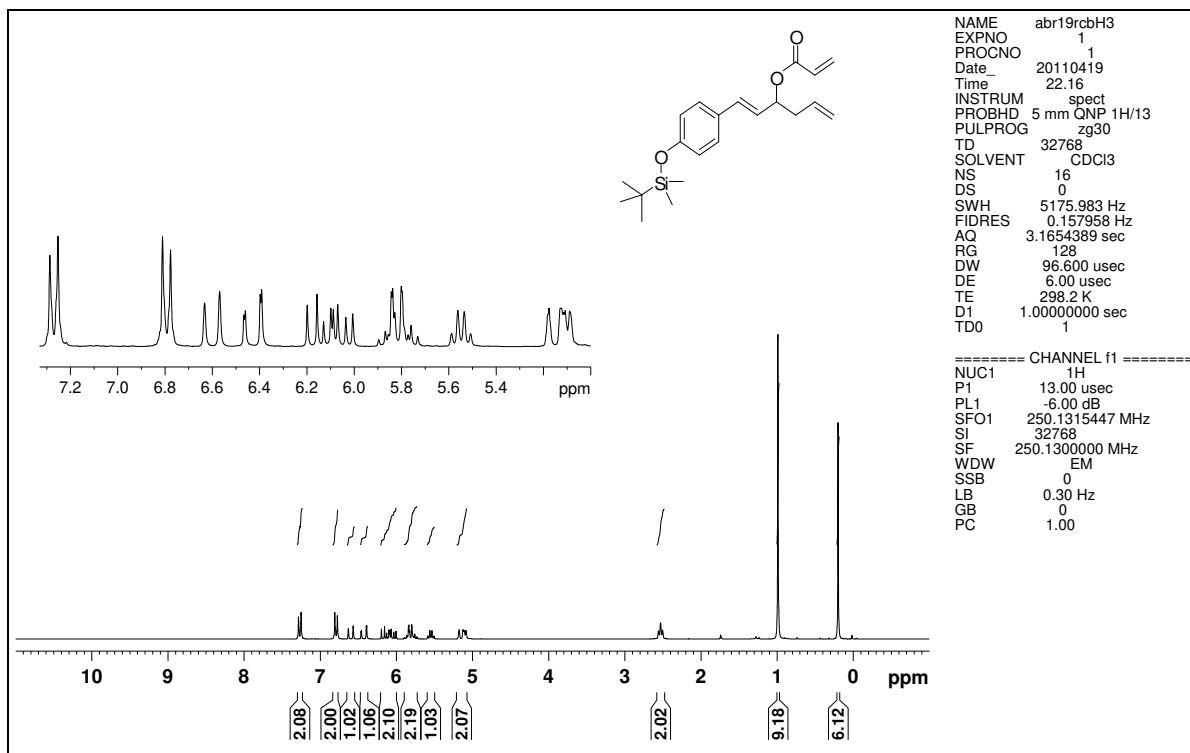
**Espectro 64. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 157.**



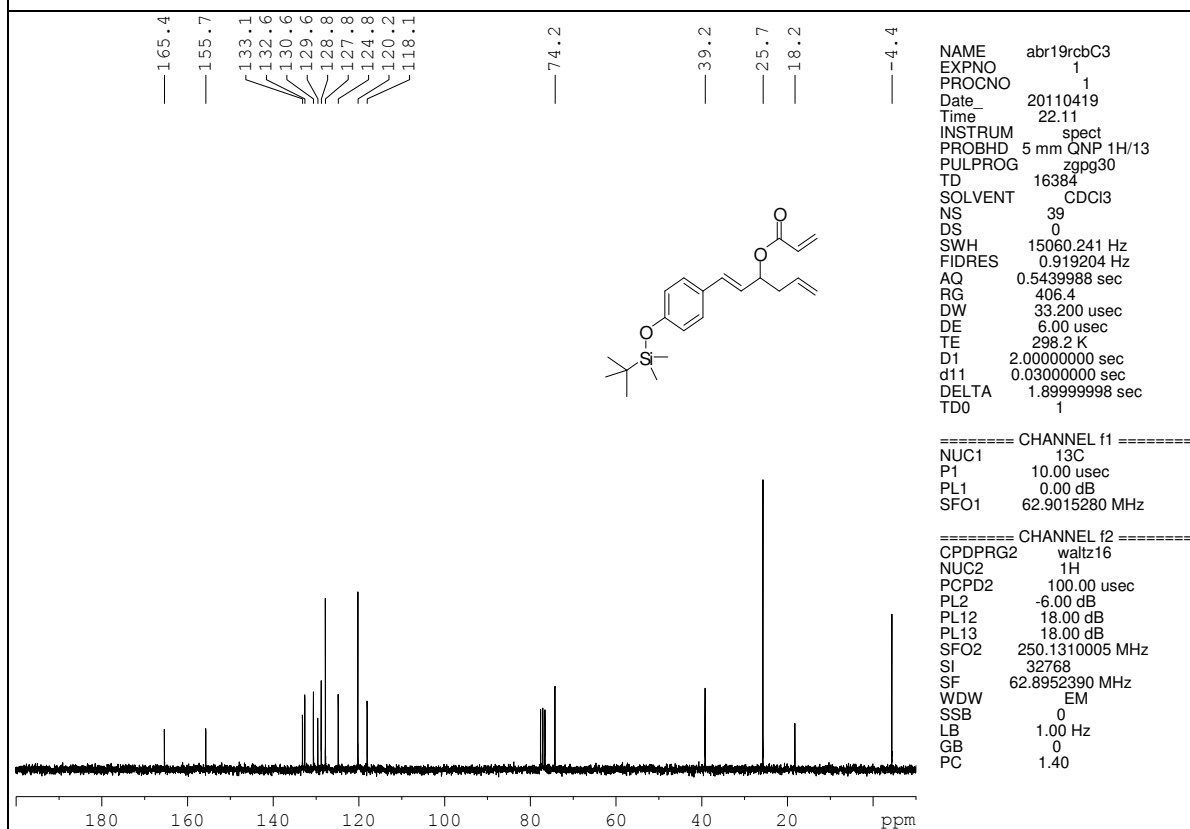
**Espectro 65. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 158.**



**Espectro 66. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 158.**



**Espectro 67. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 159.**



**Espectro 68. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 159.**

**Chemical Structure of Compound 171:**

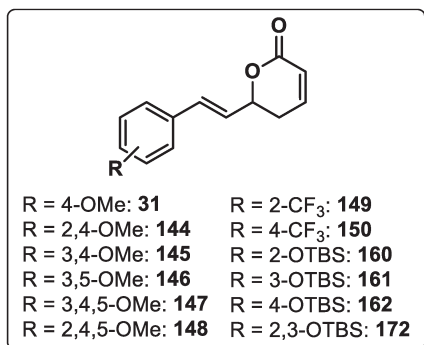
CC(C)C(OC/C=C/c1cc(OC(C)(C)C)cc1OC(C)(C)C)C=C

**<sup>13</sup>C NMR Spectrum Data:**

| Chemical Shift (ppm) | Assignment                |
|----------------------|---------------------------|
| 164.8                | Aromatic C-O              |
| 147.4                | Aromatic C-O              |
| 144.3                | Aromatic C-O              |
| 132.9                | Alkene C                  |
| 130.2                | Alkene C                  |
| 129.8                | Alkene C                  |
| 128.6                | Alkene C                  |
| 128.3                | Alkene C                  |
| 125.1                | Alkene C                  |
| 120.3                | Alkene C                  |
| 118.7                | Ether C                   |
| 117.9                | Aromatic C                |
| 77.5                 | Propyl CH                 |
| 77.0                 | CDCl <sub>3</sub> Solvent |
| 73.7                 | Propyl CH                 |
| 39.2                 | Propyl CH <sub>2</sub>    |
| 26.1                 | Propyl CH <sub>3</sub>    |
| 26.0                 | Propyl CH <sub>3</sub>    |
| 18.5                 | Propyl CH <sub>3</sub>    |
| 18.3                 | Propyl CH <sub>3</sub>    |
| -3.7                 | CDCl <sub>3</sub> Solvent |
| -3.8                 | CDCl <sub>3</sub> Solvent |



### 3.2.6. Procedimento geral para a preparação das lactonas **31**, **144-150**, **160-162** e **172**



A uma solução dos ésteres **136-143**, **157-159** e **171** (1,0 equiv.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 mL) foi adicionado sob refluxo o catalisador de Grubbs de primeira geração (10 mol%). Após 8 h sob estas condições, deixou-se a mistura reacional atingir a t.a., adicionou-se DMSO (50 equiv. relativo ao catalisador) e a mistura foi mantida sob agitação por 12 h. Após este período, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (usando o eluente indicado) para fornecer as lactonas **31**, **144-150**, **160-162** e **172**.

**3.2.6.1. (E)-6-(4-Metoxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (31).** Preparado em 74% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **P.F.:** 110,6-112,5 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3045, 2936, 2839, 1712, 1651, 1605, 1513, 1455, 1420, 1245, 1145, 1025, 968, 849, 809, 771; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,90 (dt, *J* = 9,7 e 4,3 Hz, 1H); 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,64 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,12 (dd, *J* = 15,9 e 6,6 Hz, 1H); 6,06 (dt, *J* = 9,7 e 1,8 Hz, 1H); 5,08-5,02 (m, 1H); 3,79 (s, 3H); 2,53-2,49 (m, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,9 (C<sub>0</sub>); 159,6 (C<sub>0</sub>); 144,7 (CH); 132,6 (CH); 128,3 (C<sub>0</sub>); 127,8 (2xCH); 123,3 (CH); 121,3 (CH); 113,9 (2xCH); 78,1 (CH); 55,1 (OCH<sub>3</sub>); 29,8 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 231,1021; observado: 231,1013.

**3.2.6.2. (E)-6-(2,4-Dimetoxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (144).** Preparado em 50% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **P.F.:** 72,4-74,6 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3003, 2940, 2838, 1719, 1608, 1505, 1465, 1384, 1247, 1209, 1160, 1031, 972, 815, 734; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 6,91 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,90 (dt, *J* = 9,8 e 4,5 Hz, 1H); 6,47 (dd, *J* = 8,5 e 2,4 Hz, 1H); 6,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H); 6,21 (dd, *J* = 16,0 e 6,9 Hz, 1H); 6,06 (dt, *J* = 9,8 e 1,8 Hz, 1H); 5,08-5,02 (m, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 2,55-2,50

(m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,0 ( $\text{C}_0$ ); 160,7 ( $\text{C}_0$ ); 157,9 ( $\text{C}_0$ ); 144,9 (CH); 128,0 (CH); 127,8 (CH); 123,7 (CH); 121,0 (CH); 117,4 ( $\text{C}_0$ ); 104,7 (CH); 98,0 (CH); 78,8 (CH); 55,1 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,1 ( $\text{OCH}_3$ ); 29,7 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 261,1127; observado: 261,1112.

**3.2.6.3. (*E*)-6-(3,4-Dimetoxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (145).** Preparado em 45% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **P.F.:** 116,0-118,0 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3001, 2934, 2843, 1715, 1602, 1585, 1515, 1464, 1421, 1383, 1266, 1251, 1141, 1023, 968, 817; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,95-6,89 (m, 3H); 6,82 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,64 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,13 (dd,  $J = 15,9$  e 6,5 Hz, 1H); 6,07 (dt,  $J = 9,8$  e 1,6 Hz, 1H); 5,10-5,04 (m, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,57-2,50 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,7 ( $\text{C}_0$ ); 149,1 ( $\text{C}_0$ ); 148,8 ( $\text{C}_0$ ); 144,7 (CH); 132,7 (CH); 128,5 ( $\text{C}_0$ ); 123,4 (CH); 121,2 (CH); 119,9 (CH); 110,9 (CH); 108,7 (CH); 77,9 (CH); 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,6 ( $\text{OCH}_3$ ); 29,6 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 261,1127; observado: 261,1207.

**3.2.6.4. (*E*)-6-(3,5-Dimetoxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (146).** Preparado em 88% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3002, 2940, 2840, 1721, 1661, 1592, 1459, 1428, 1383, 1246, 1205, 1154, 1060, 967, 818, 734; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,91 (ddd,  $J = 9,7$ , 5,0 e 3,5 Hz, 1H); 6,64 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H); 6,53 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H); 6,39 (t,  $J = 2,2$  Hz, 1H); 6,24 (dd,  $J = 15,9$  e 6,3 Hz, 1H); 6,07 (dt,  $J = 9,7$  e 1,4 Hz, 1H); 5,11-5,05 (m, 1H); 3,79 (s, 6H); 2,58-2,47 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,4 ( $\text{C}_0$ ); 160,5 (2x $\text{C}_0$ ); 144,8 (CH); 137,4 ( $\text{C}_0$ ); 132,4 (CH); 125,9 (CH); 120,8 (CH); 104,3 (2xCH); 100,0 (CH); 77,4 (CH); 54,8 (2x $\text{OCH}_3$ ); 29,3 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 261,1127; observado: 261,1112.

**3.2.6.5. (*E*)-6-(3,4,5-Trimetoxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (147).** Preparado em 70% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:2 v/v. **P.F.:** 117,6-119,0 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2940, 2840, 1721, 1658, 1583, 1508,

1463, 1455, 1421, 1244, 1125, 1018, 967, 817; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,91 (ddd,  $J = 13,3, 4,9$  e  $3,5$  Hz, 1H); 6,62 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,64-6,62 (m, 2H); 6,17 (dd,  $J = 15,9$  e  $6,3$  Hz, 1H); 6,06 (dt,  $J = 9,8$  e  $1,5$  Hz, 1H); 5,14-5,06 (m, 1H); 3,85 (s, 6H); 3,82 (s, 3H); 2,62-2,50 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,3 ( $\text{C}_0$ ); 152,8 ( $2\times\text{C}_0$ ); 144,7 (CH); 137,7 ( $\text{C}_0$ ); 132,4 (CH); 131,0 ( $\text{C}_0$ ); 124,8 (CH); 120,7 (CH); 103,3 ( $2\times\text{CH}$ ); 77,4 (CH); 60,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,5 ( $2\times\text{OCH}_3$ ); 29,2 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 291,1233; observado: 291,1263.

### 3.2.6.6. (*E*)-6-(2,4,5-Trimetoxiestiril)-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona (148).

Preparado em 45% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/ $\text{AcOEt}$  1:1 v/v. **P.F.:** 101,4-102,8 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2995, 2934, 2825, 1714, 1586, 1513, 1464, 1404, 1208, 1030, 873, 816; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,00-6,86 (m, 3H); 6,49 (s, 1H); 6,18 (dd,  $J = 16,1$  e  $6,9$  Hz, 1H); 6,07 (dt,  $J = 9,7$  e  $1,7$  Hz, 1H); 5,13-5,02 (m, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 2,58-2,50 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,9 ( $\text{C}_0$ ); 151,7 ( $\text{C}_0$ ); 150,0 ( $\text{C}_0$ ); 144,8 (CH); 143,1 ( $\text{C}_0$ ); 127,8 (CH); 123,7 (CH); 121,3 (CH); 116,1 ( $\text{C}_0$ ); 109,9 (CH); 97,2 (CH); 78,7 (CH); 56,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 56,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 29,8 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 291,1233; observado: 291,1232.

### 3.2.6.7. (*E*)-6-(2-(Trifluorometilestiril)-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona (149).

Preparado em 70% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/ $\text{AcOEt}$  2:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3074, 2925, 1725, 1605, 1577, 1488, 1384, 1314, 1246, 1164, 1120, 1058, 1036, 968, 832, 815, 743; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,66 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,63 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,54 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,40 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,08 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,94 (ddd,  $J = 9,7, 4,8$  e  $3,8$  Hz, 1H); 6,28 (dd,  $J = 15,9$  e  $6,5$  Hz, 1H); 6,11 (dt,  $J = 9,7$  e  $1,7$  Hz, 1H); 5,17-5,12 (m, 1H); 2,60-2,56 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,6 ( $\text{C}_0$ ); 144,5 (CH); 134,9 (q,  $J = 1,5$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 132,0 (CH); 130,2 (CH); 129,2 (q,  $J = 1,6$  Hz, CH); 128,0 (CH); 127,7 (q,  $J = 30,0$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 127,6 (CH); 125,8 (q,  $J = 5,7$  Hz, CH); 124,1 (q,  $J = 273,7$  Hz,  $\text{C}_0$ );

121,6 (CH); 77,7 (CH); 29,6 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 269,0789; observado: 269,0835.

### 3.2.6.8. (*E*)-6-(4-(Trifluorometilestiril)-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona (150).

Preparado em 73% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **P.F.:** 72,3-74,2 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2922, 1714, 1615, 1428, 1418, 1384, 1328, 1245, 1162, 1120, 1069, 1017, 971, 861, 814; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,59 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H); 7,49 (d,  $J$  = 8,3 Hz, 2H); 6,93 (ddd,  $J$  = 9,7, 5,3 e 3,2 Hz, 1H); 6,78 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 1H); 6,36 (dd,  $J$  = 16,0 e 5,9 Hz, 1H); 6,11 (ddd,  $J$  = 9,7, 2,3 e 1,3 Hz, 1H); 5,16-5,11 (m, 1H); 2,63-2,50 (m, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,6 (C<sub>0</sub>); 144,7 (CH); 139,3 (C<sub>0</sub>); 131,4 (CH); 130,0 (q,  $J$  = 32,3 Hz, C<sub>0</sub>); 128,3 (CH); 126,9 (2xCH); 125,6 (q,  $J$  = 3,8 Hz, 2xCH); 124,0 (q,  $J$  = 271,9 Hz, C<sub>0</sub>); 121,5 (CH); 77,4 (CH); 29,7 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 269,0789; observado: 269,0730.

### 3.2.6.9. (*E*)-6-(2-(*t*-Butildimetilsililoxi)estiril)-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona (160).

Preparado em 77% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 3:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2955, 2930, 2858, 1724, 1485, 1251, 917, 838, 782; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,44 (dd,  $J$  = 7,7 e 1,5 Hz, 1H); 7,15 (dt aparente,  $J$  = 8,1 e 1,5 Hz, 1H); 7,01 (d,  $J$  = 16,1 Hz, 1H); 6,96-6,87 (m, 2H); 6,80 (dd,  $J$  = 8,1 e 0,6 Hz, 1H); 6,25 (dd,  $J$  = 16,1 e 6,7 Hz, 1H); 6,08 (dt,  $J$  = 9,8 e 1,7 Hz, 1H); 5,10-5,07 (m, 1H); 2,55-2,50 (m, 2H); 1,02 (s, 9H); 0,21 (s, 6H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163,8 (C<sub>0</sub>); 153,1 (C<sub>0</sub>); 144,5 (CH); 129,1 (CH); 128,6 (CH); 127,0 (C<sub>0</sub>); 126,6 (CH); 125,6 (CH); 121,5 (CH); 121,4 (CH); 119,5 (CH); 78,5 (CH); 29,7 (CH<sub>2</sub>); 25,7 (3xCH<sub>3</sub>); 18,2 (C<sub>0</sub>); -4,3 (CH<sub>3</sub>); -4,3 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 331,1729; observado: 331,1703.

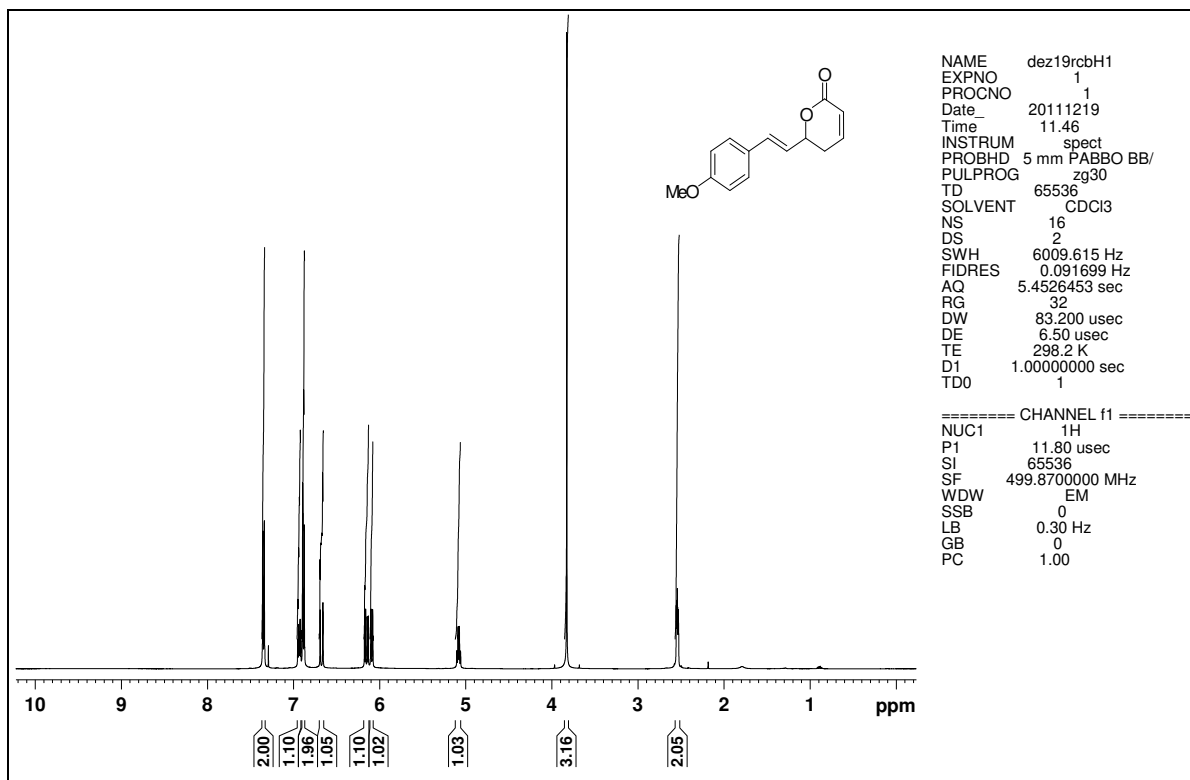
### 3.2.6.10. (*E*)-6-(3-(*t*-Butildimetilsililoxi)estiril)-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona (161).

Preparado em 66% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 3:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 2956, 2930, 2858, 1726, 1579, 1281, 1249, 973, 851, 840, 782; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,18 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 1H); 6,98 (d,  $J$  = 7,8 Hz, 1H); 6,95-6,84 (m, 2H); 6,75 (ddd,  $J$  = 7,8; 2,3 e 0,8 Hz, 1H); 6,66 (d,  $J$  = 16,0 Hz,

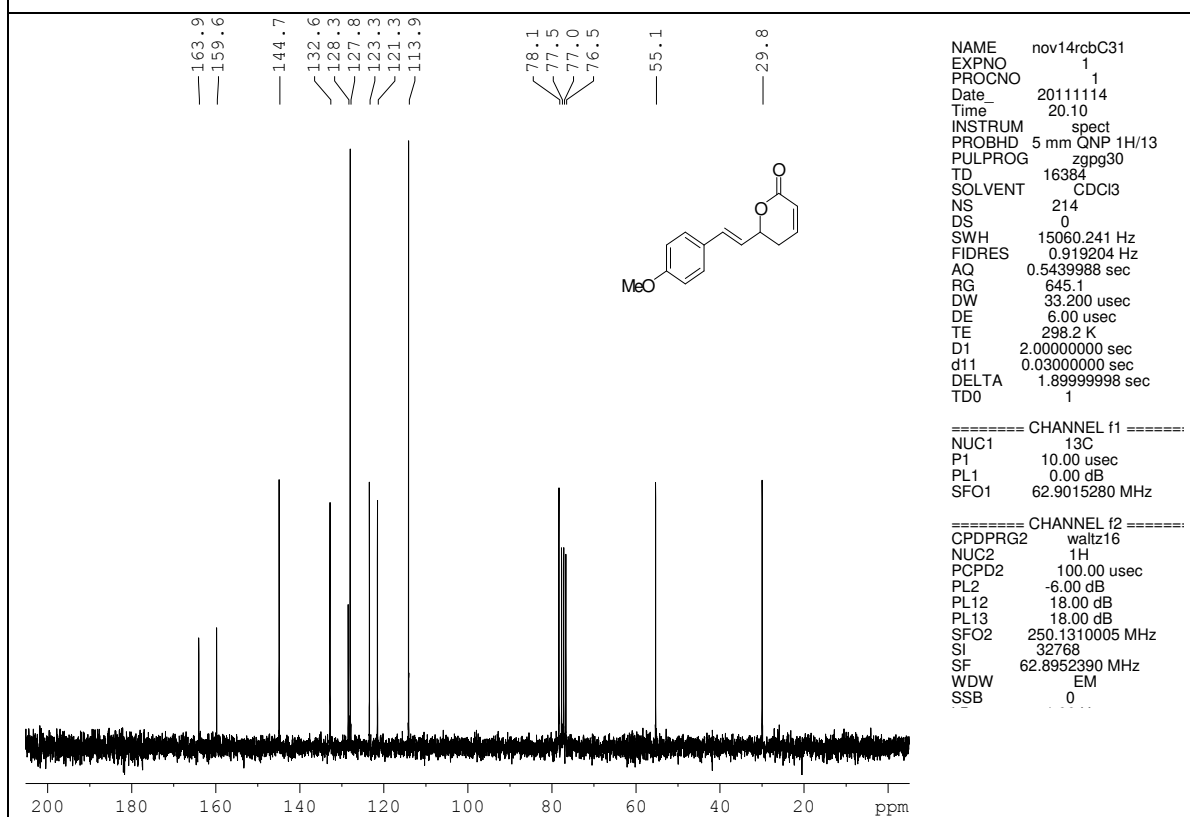
1H); 6,22 (dd,  $J = 16,0$  e  $6,3$  Hz, 1H); 6,07 (dt,  $J = 9,8$  e  $1,8$  Hz, 1H); 5,13-5,01 (m, 1H); 2,56-2,47 (m, 2H); 0,98 (s, 9H); 0,20 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,8 ( $\text{C}_0$ ); 155,9 ( $\text{C}_0$ ); 144,7 (CH); 137,2 ( $\text{C}_0$ ); 132,9 (CH); 129,6 (CH); 125,7 (CH); 121,6 (CH); 120,1 (CH); 119,9 (CH); 118,2 (CH); 77,9 (CH); 29,8 ( $\text{CH}_2$ ); 25,7 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 18,2 ( $\text{C}_0$ ); -4,4 ( $2\times\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 331,1729; observado: 331,1703.

**3.2.6.11. (E)-6-(4-(*t*-Butildimetilsililoxi)estiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (162).** Preparado em 75% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 3:1 v/v. **P.F.:** 62,0-64,0 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2956, 2930, 2895, 2858, 1702, 1510, 1248, 913, 841, 811, 781; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,24 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 6,92-6,82 (m, 1H); 6,77 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H); 6,61 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,10 (dd,  $J = 15,9$  e  $6,5$  Hz, 1H); 6,06-5,98 (m, 1H); 5,02 (q,  $J = 7,2$  Hz, 1H); 2,52-2,42 (m, 2H); 0,96 (s, 9H); 0,17 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,8 ( $\text{C}_0$ ); 155,8 ( $\text{C}_0$ ); 144,7 (CH); 132,6 (CH); 128,9 ( $\text{C}_0$ ); 127,8 ( $2\times\text{CH}$ ); 123,4 (CH); 121,3 (CH); 120,1 ( $2\times\text{CH}$ ); 78,1 (CH); 29,7 ( $\text{CH}_2$ ); 25,5 ( $3\times\text{CH}_3$ ); 18,0 ( $\text{C}_0$ ); -4,6 ( $2\times\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 331,1729; observado: 331,1783.

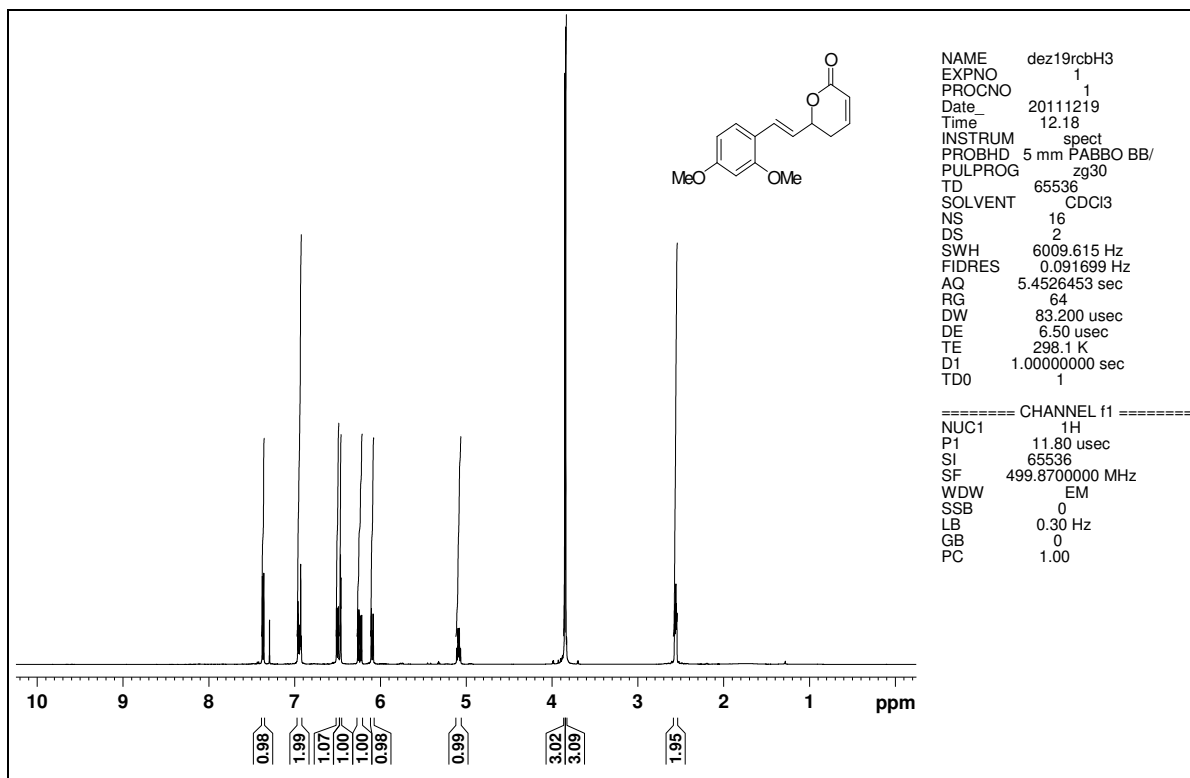
**3.2.6.12. (E)-6-(2,3-Bis((*t*-butildimetilsililoxi)estiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (172).** Preparado em 70% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 5:1 v/v. **P.F.:** 87,0-88,0 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2959, 2929, 2893, 2859, 1715, 1575, 1472, 1382, 1280, 1247, 1022, 972, 891, 780; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,06-6,90 (m, 2H); 6,88-6,63 (m, 3H); 6,10 (dd,  $J = 16,1$  e  $6,4$  Hz, 1H); 5,95 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H); 4,97 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H); 2,51-2,33 (m, 2H); 0,98 (s, 9H); 0,90 (s, 9H); 0,15 (s, 6H); 0,07 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  163,2 ( $\text{C}_0$ ); 147,2 ( $\text{C}_0$ ); 144,4 ( $\text{C}_0$ ); 144,2 (CH); 129,0 ( $\text{C}_0$ ); 128,9 (CH); 125,0 (CH); 121,1 (CH); 120,4 (CH); 118,5 (CH); 77,9 (CH); 29,4 ( $\text{CH}_2$ ); 25,8 ( $6\times\text{CH}_3$ ); 18,3 ( $\text{C}_0$ ); 18,1 ( $\text{C}_0$ ); -3,9 ( $2\times\text{CH}_3$ ); -4,0 ( $2\times\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 461,2543; observado: 461,2662.



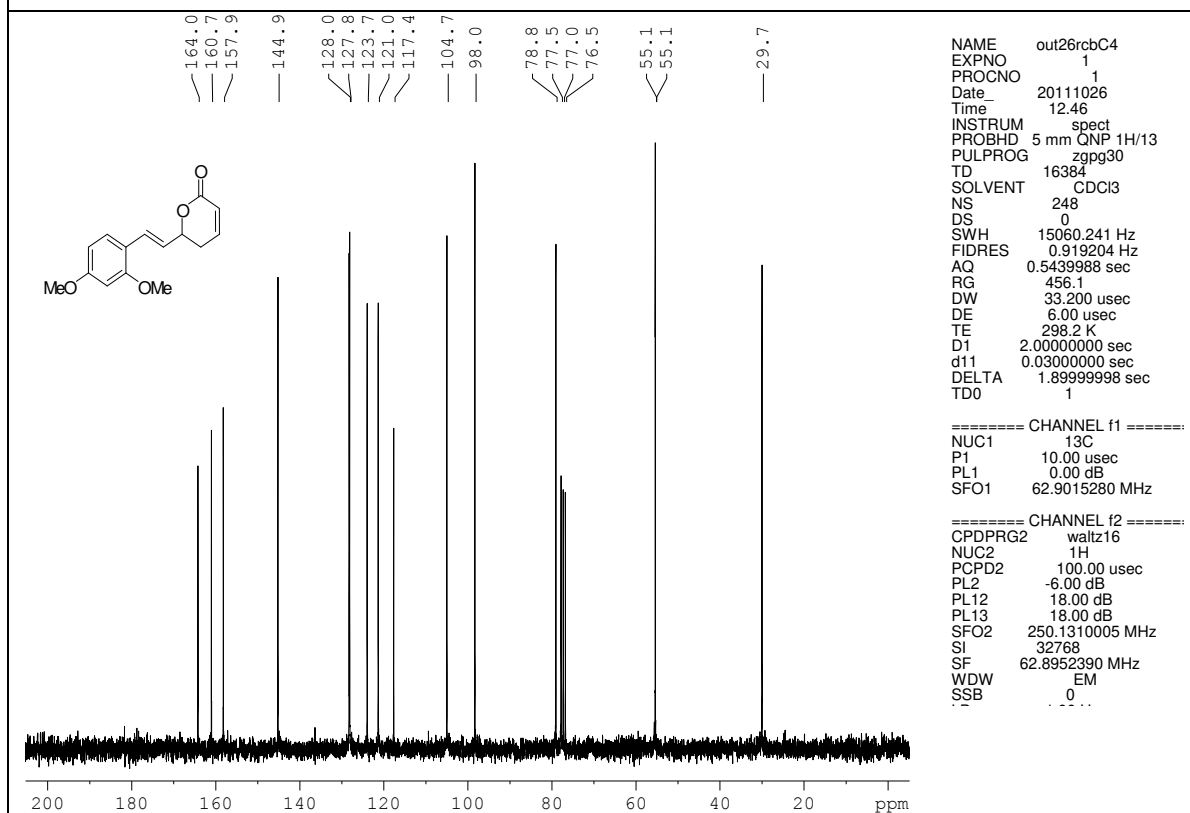
**Espectro 71. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 31.**



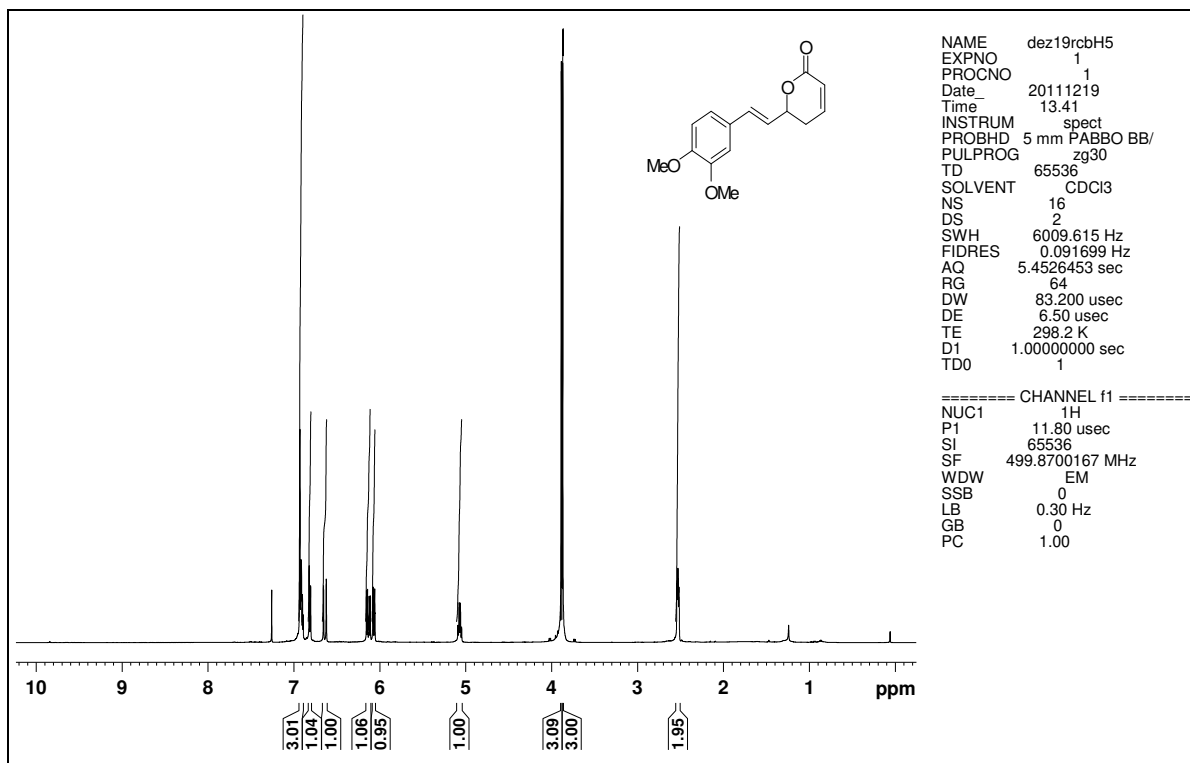
**Espectro 72. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 31.**



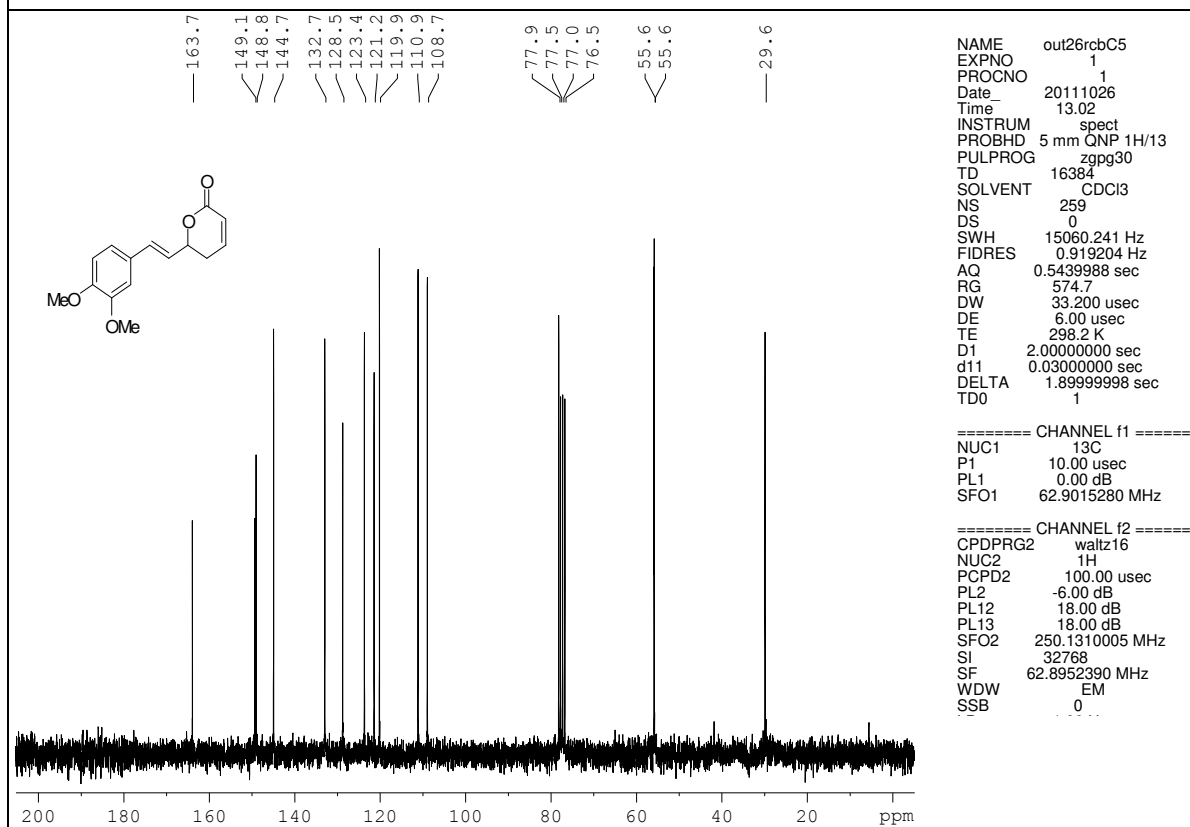
**Espectro 73. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 144.**



**Espectro 74. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 144.**

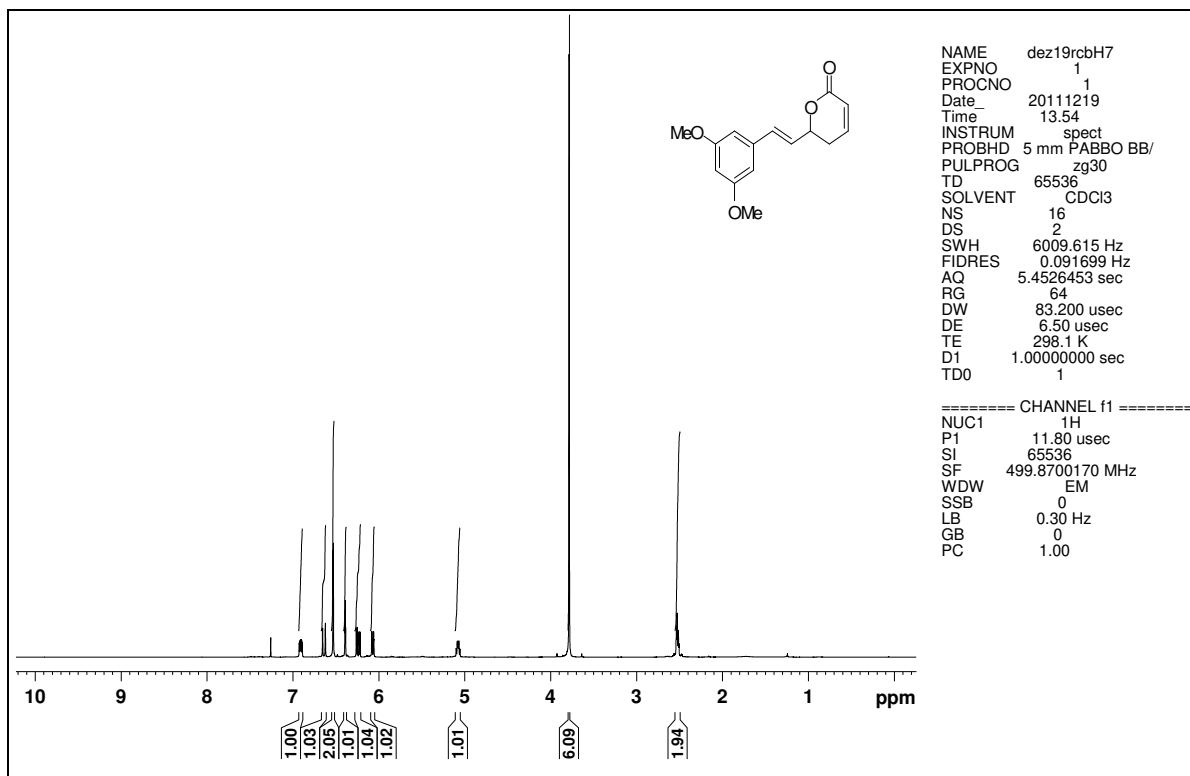


**Espectro 75. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 145.**

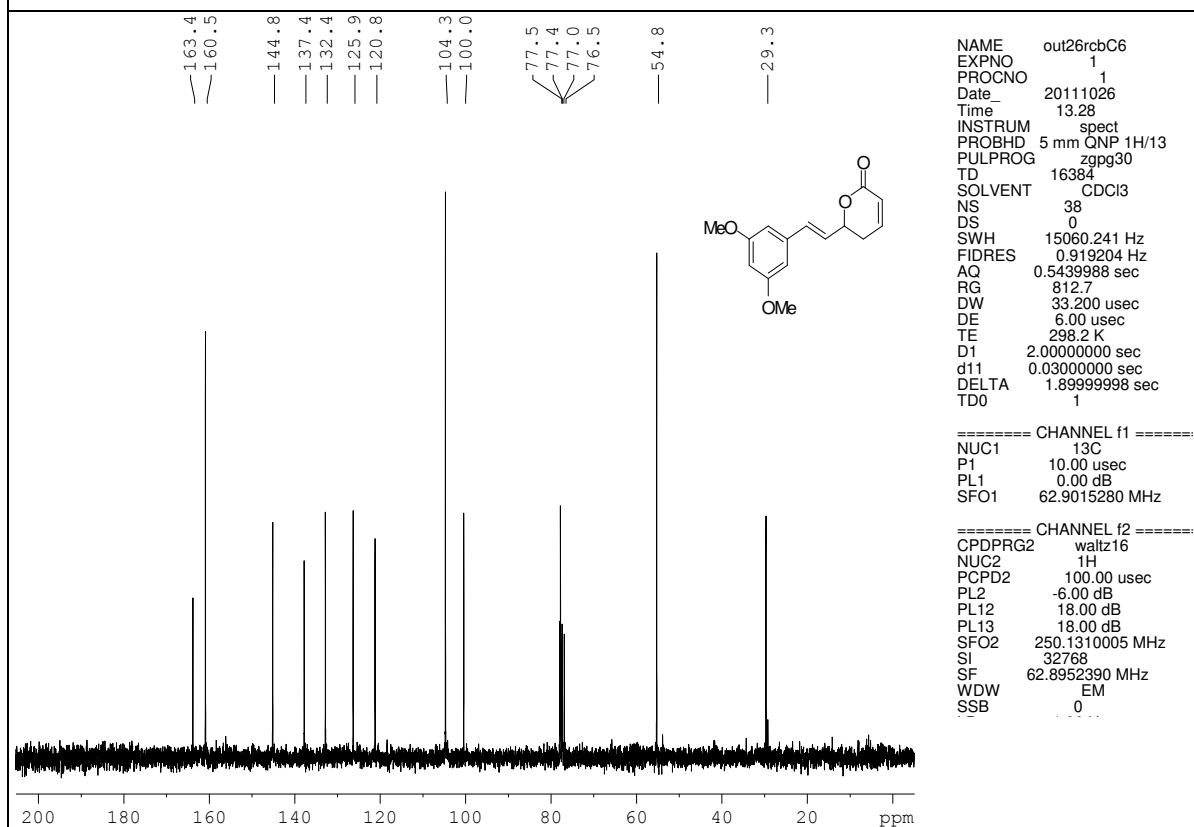


**Espectro 76. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 145.**

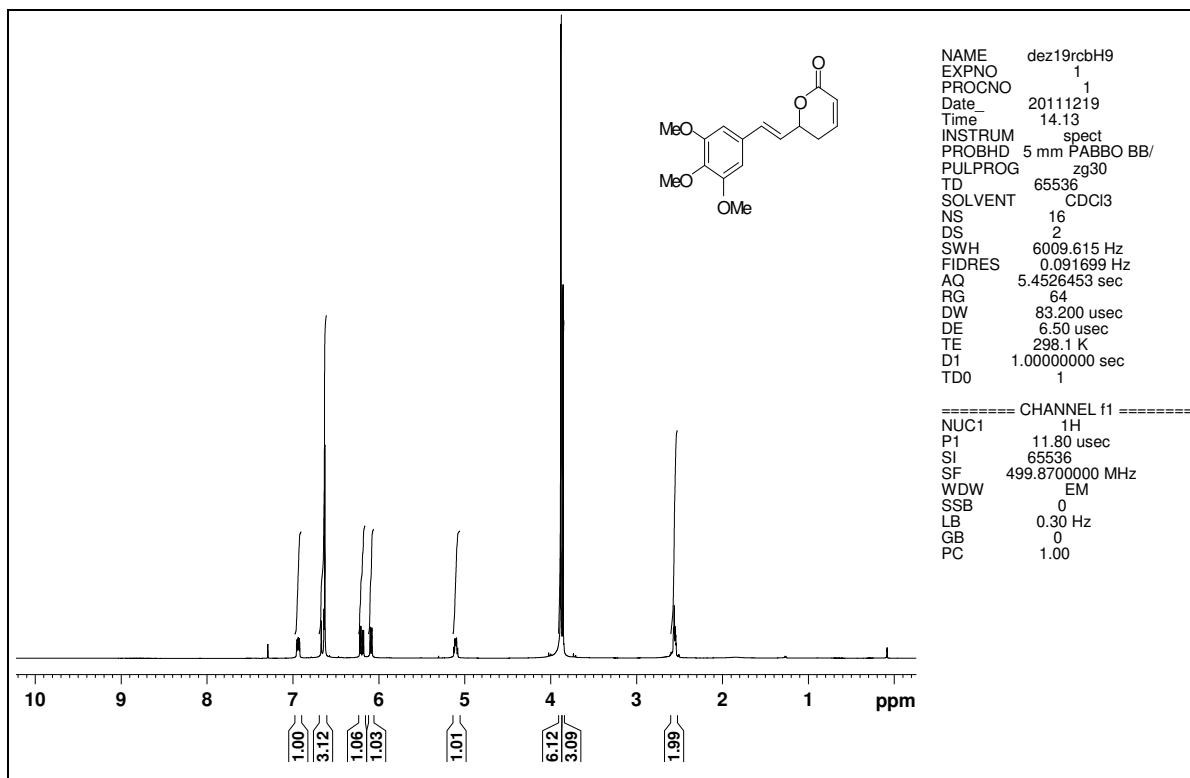




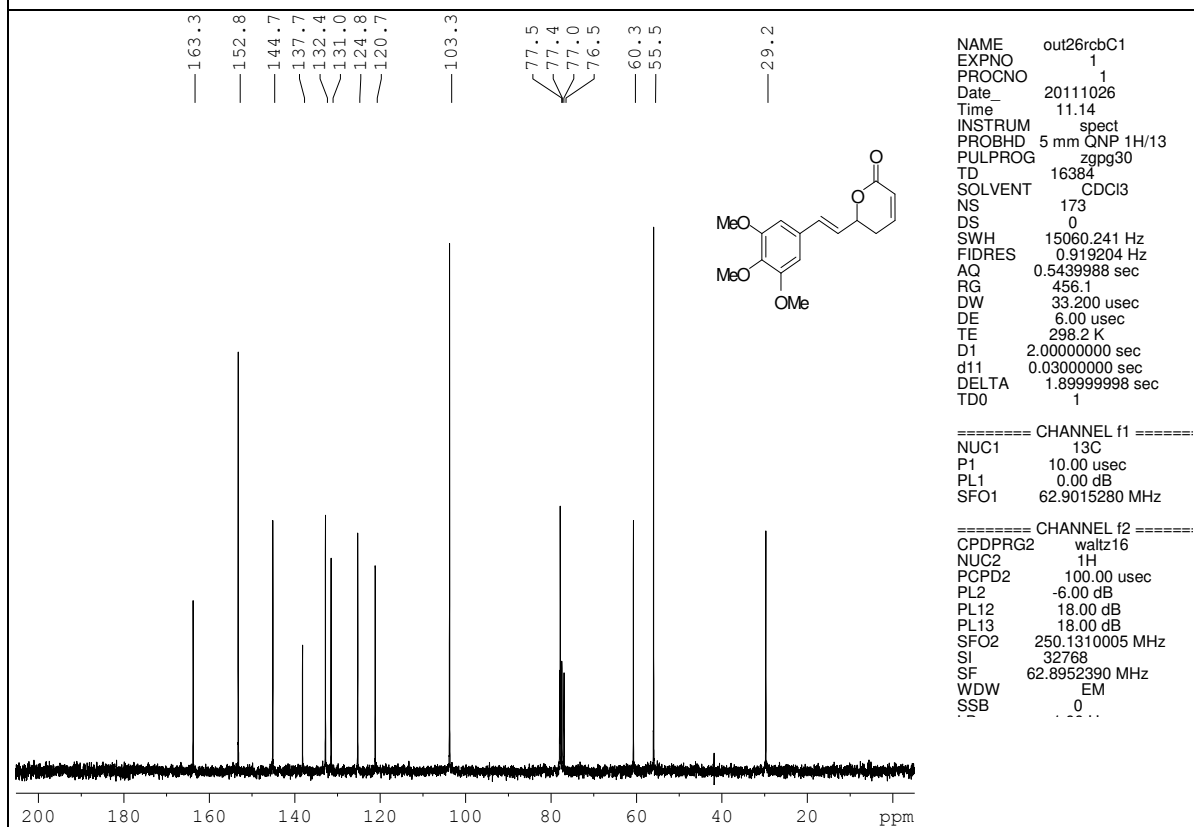
**Espectro 77. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 146.**



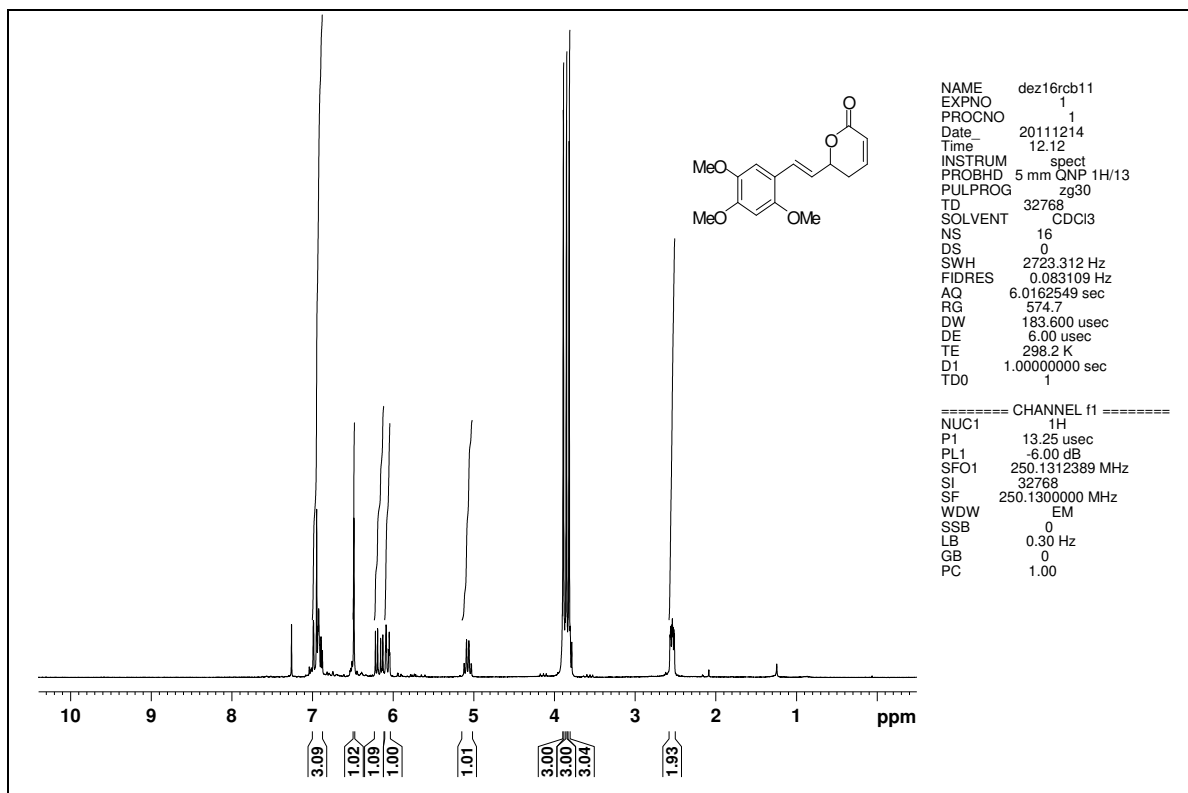
**Espectro 78. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 146.**



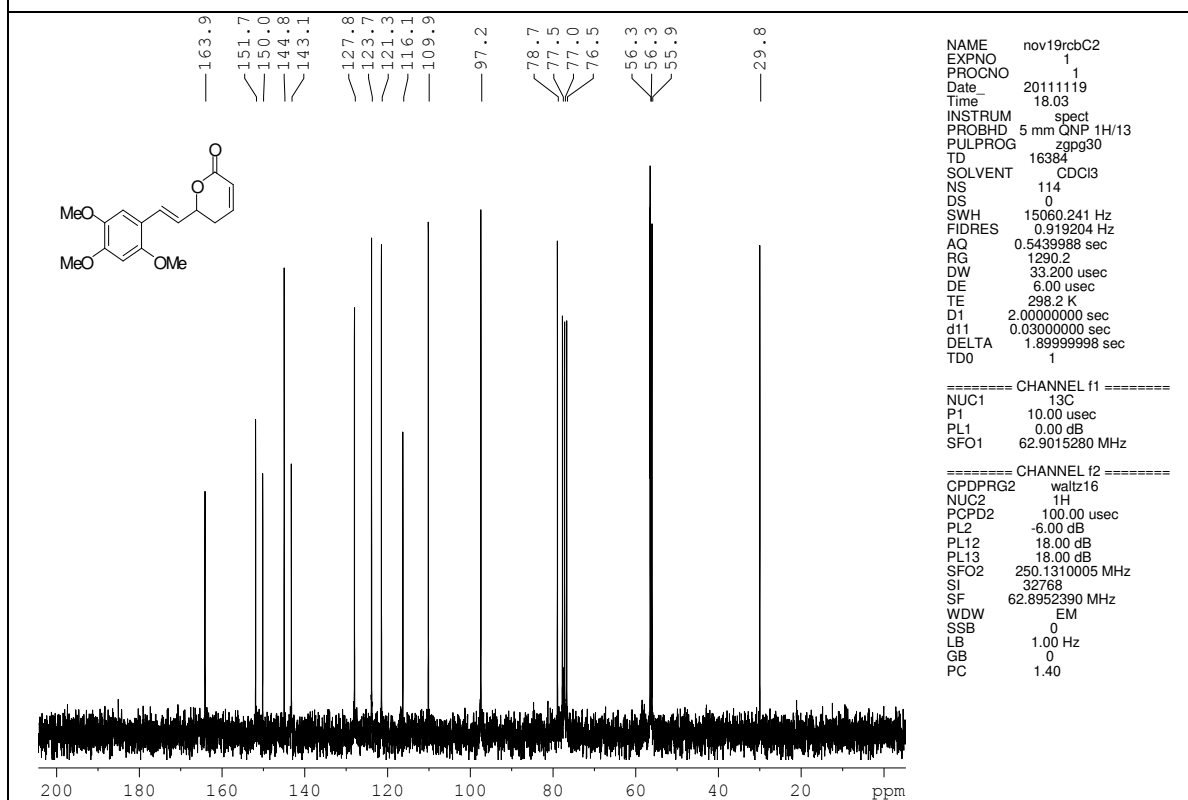
**Espectro 79.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **147**.



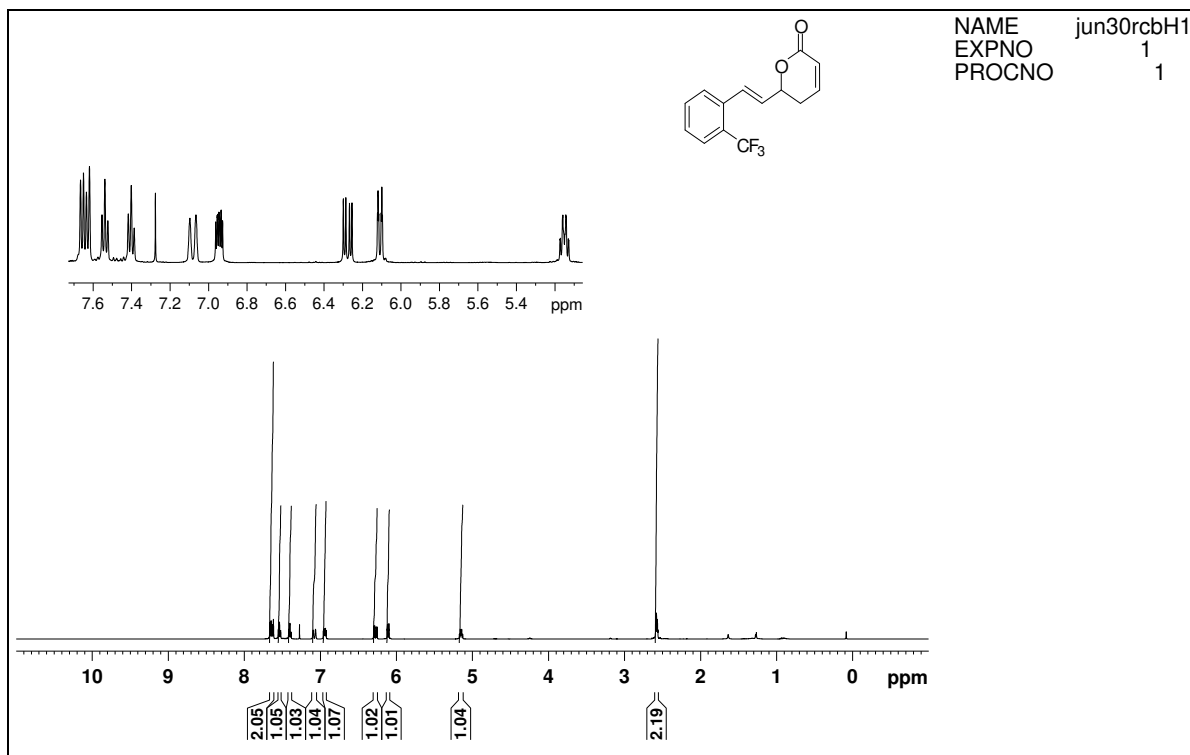
**Espectro 80.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **147**.



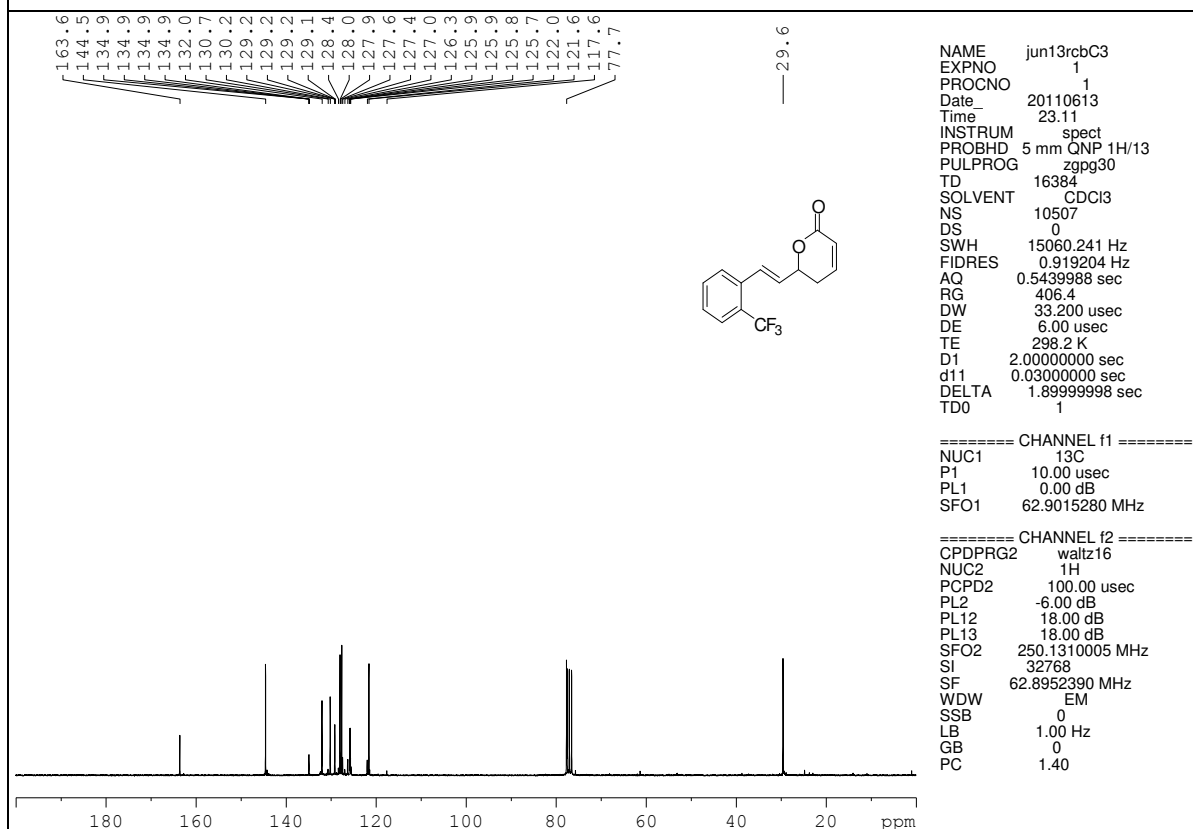
**Espectro 81. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 148.**



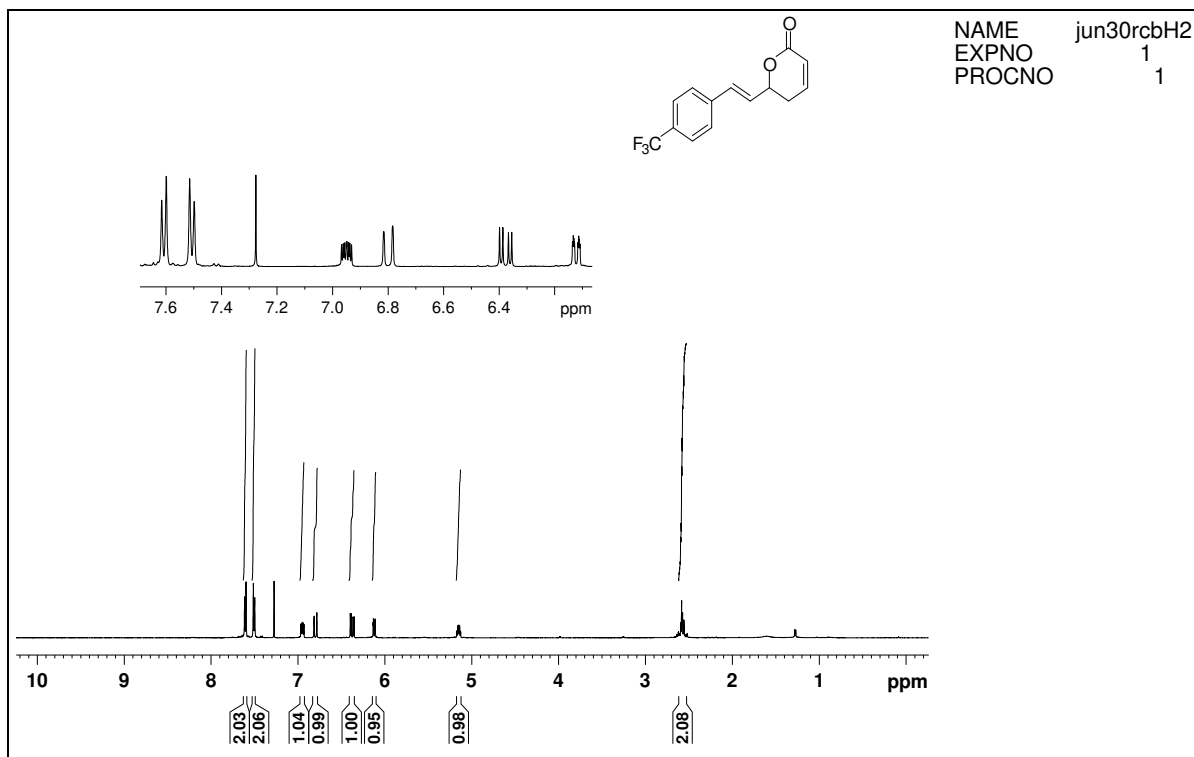
**Espectro 82. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 148.**



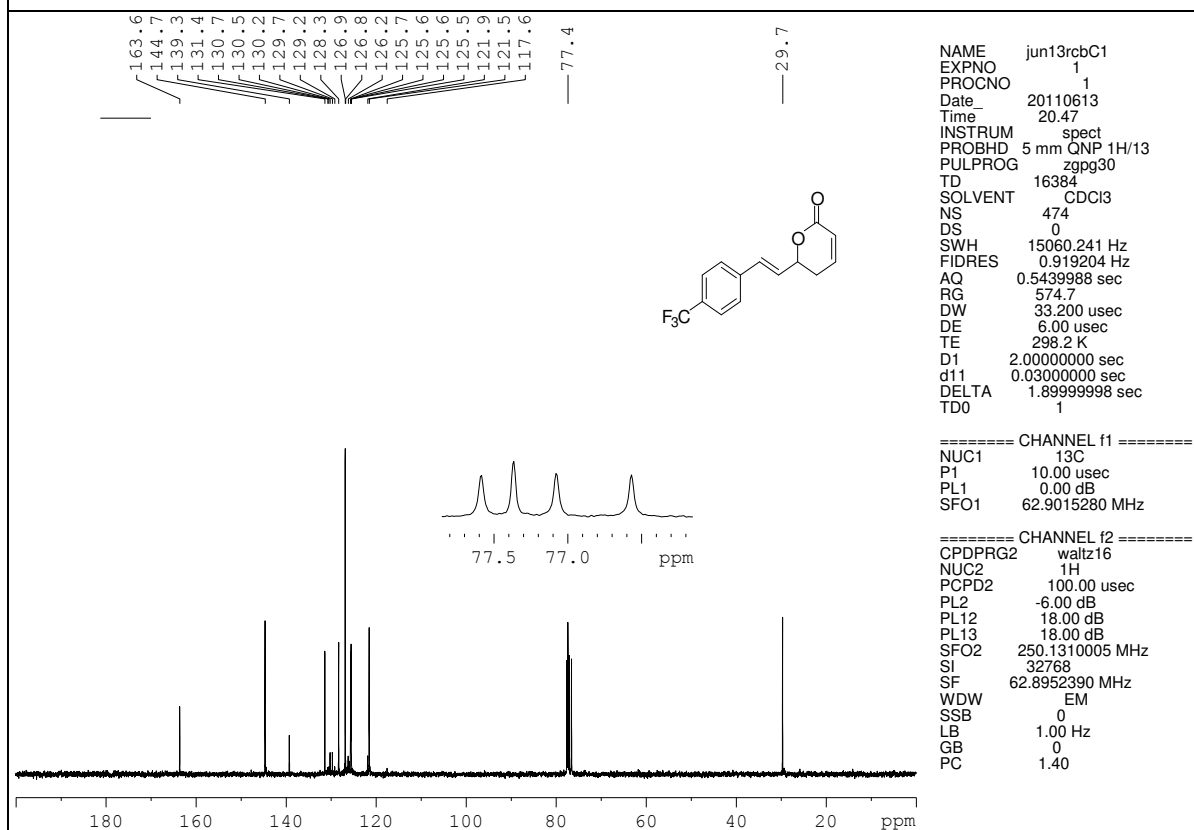
**Espectro 83. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 149.**



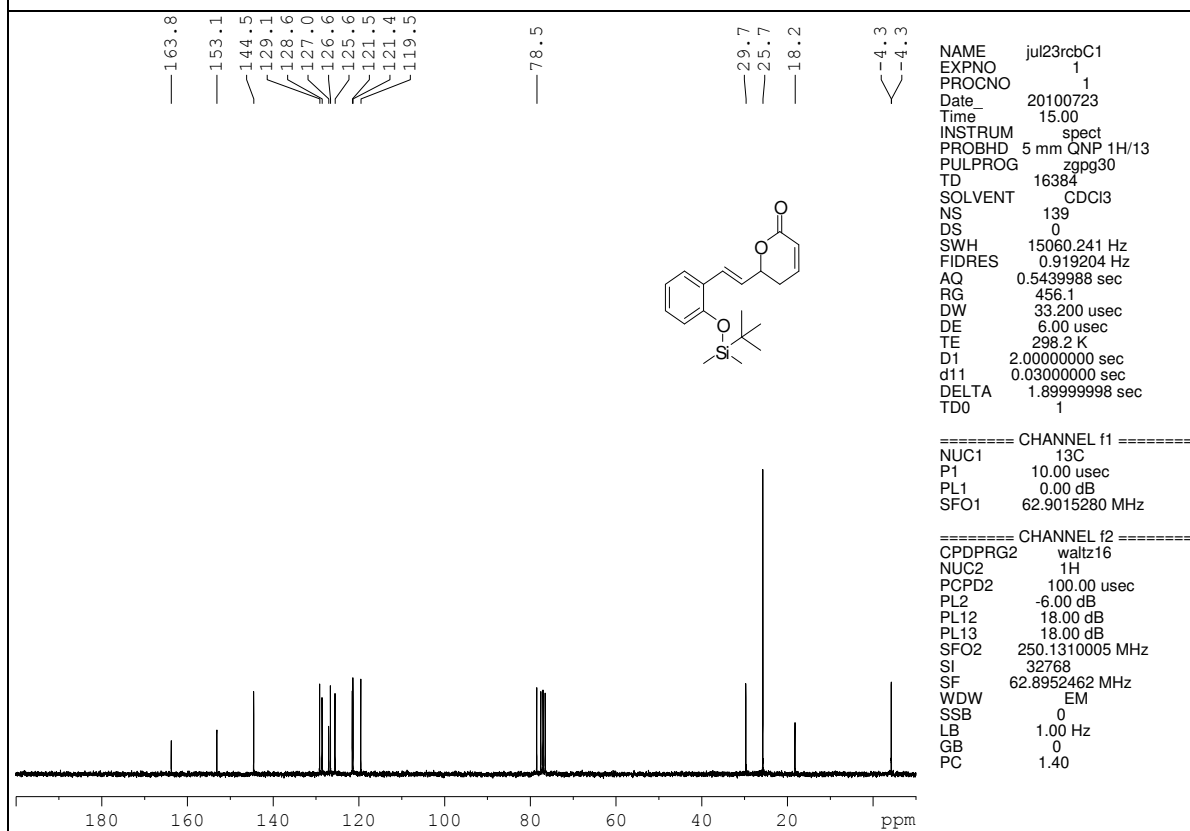
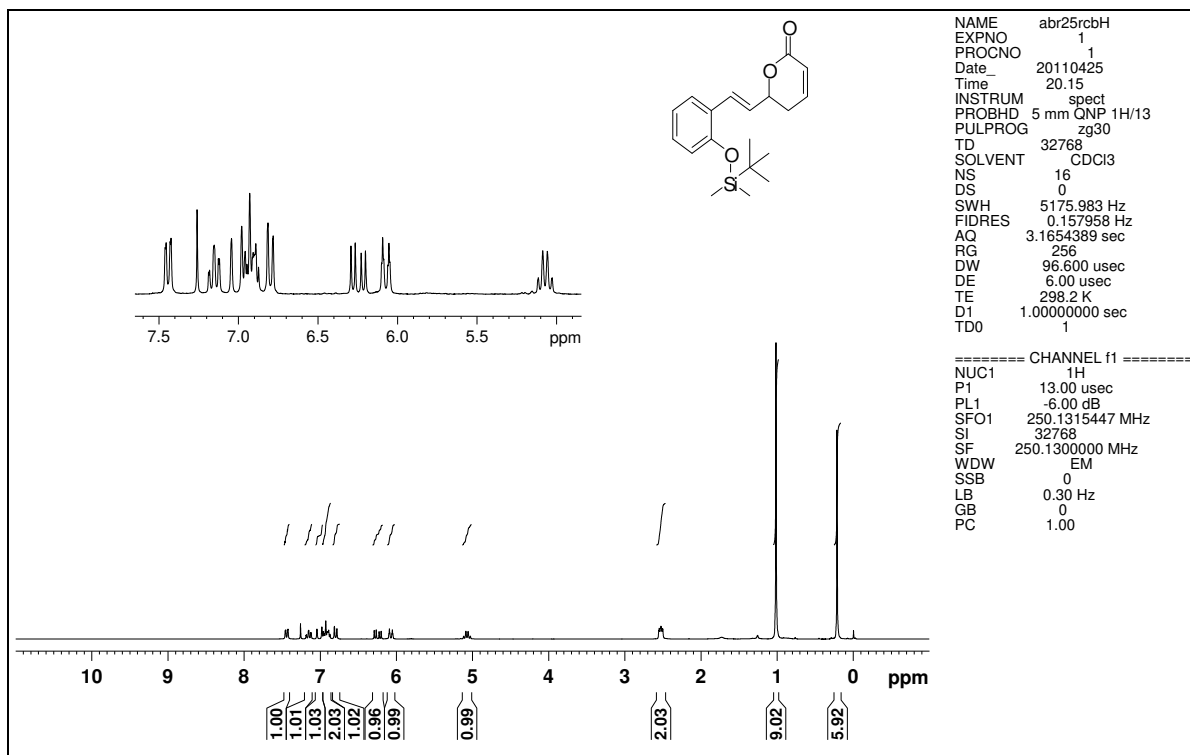
**Espectro 84. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 149.**

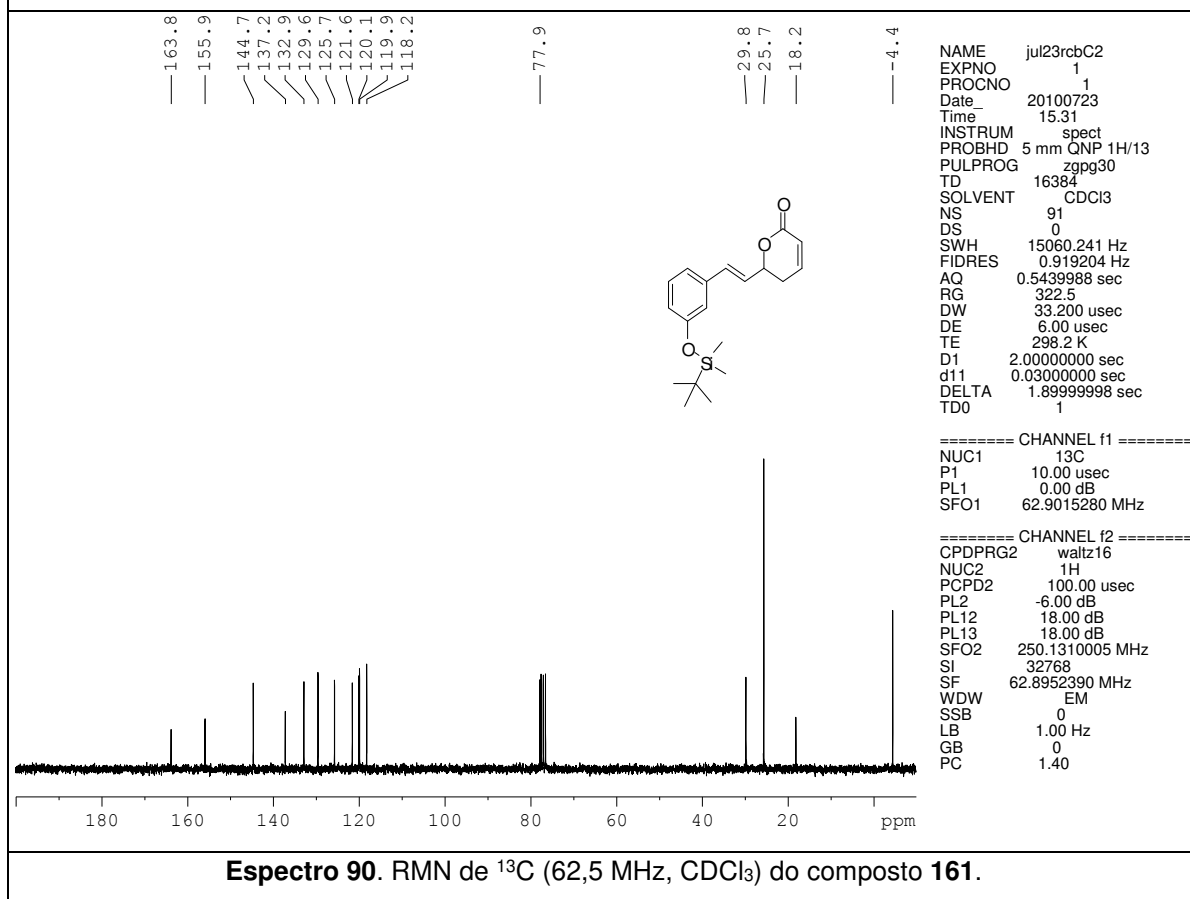
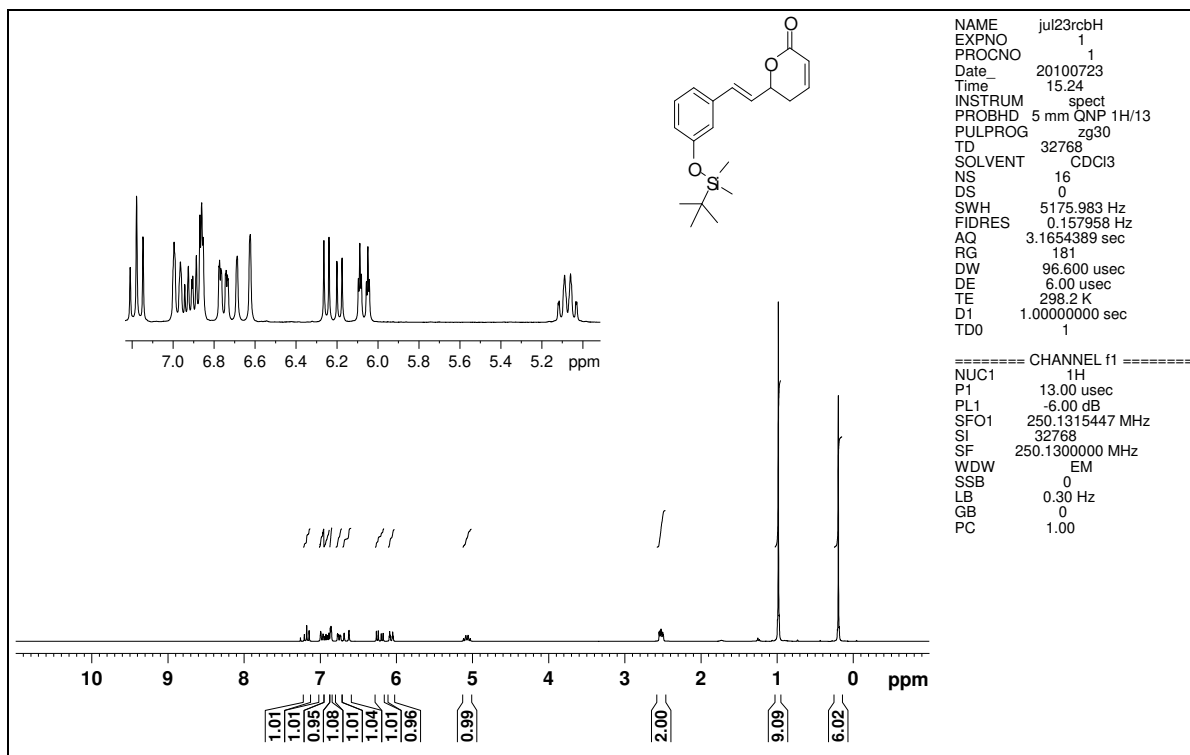


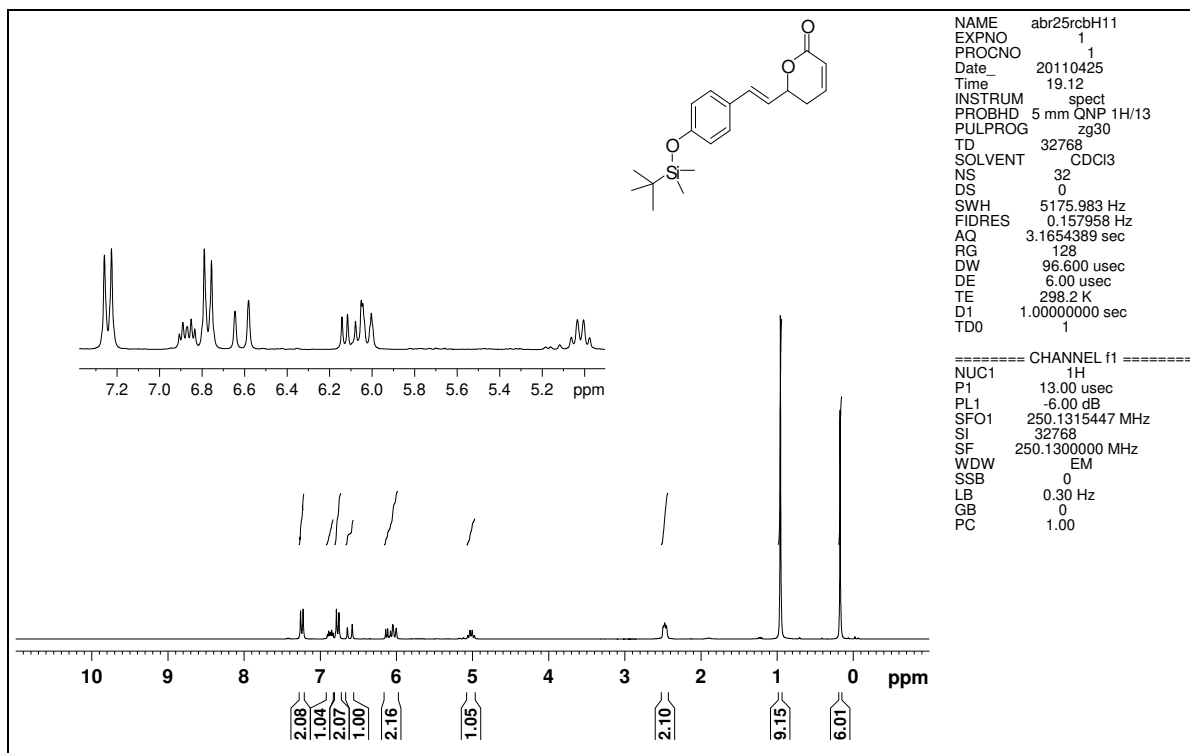
**Espectro 85. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 150.**



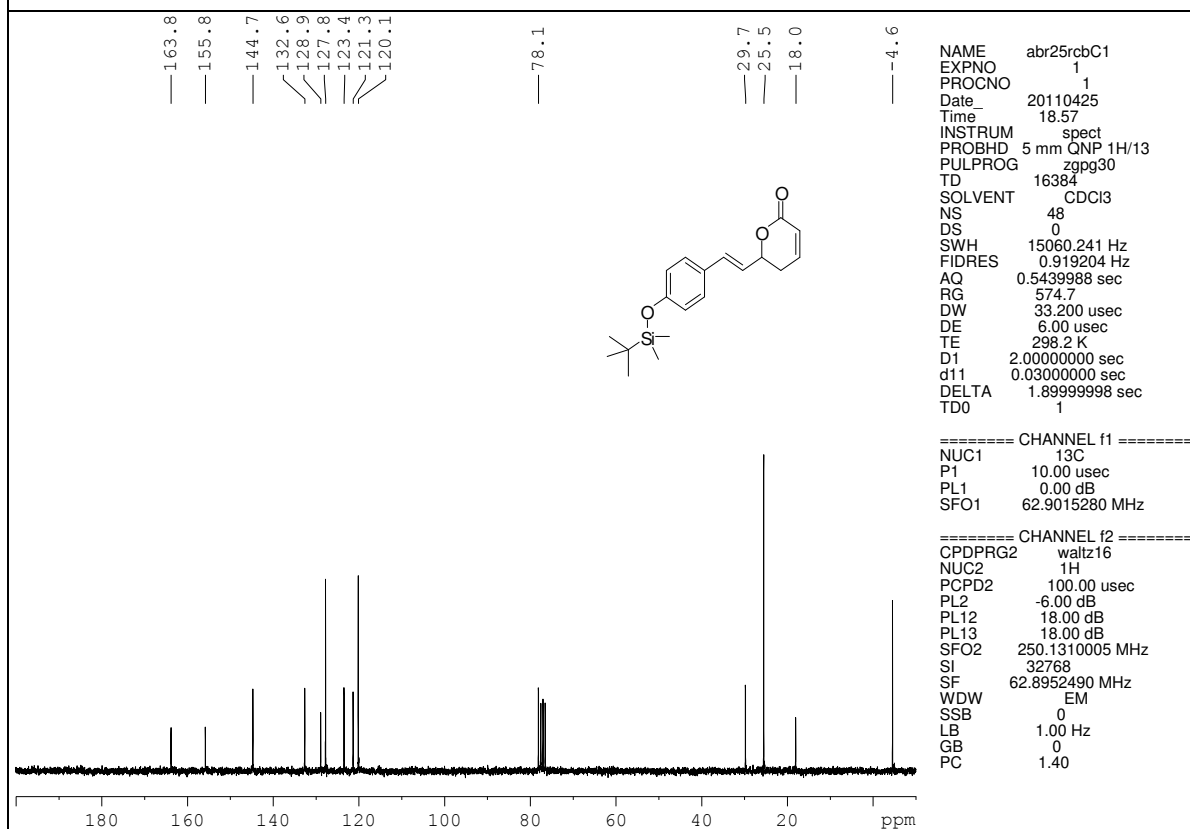
**Espectro 86. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 150.**





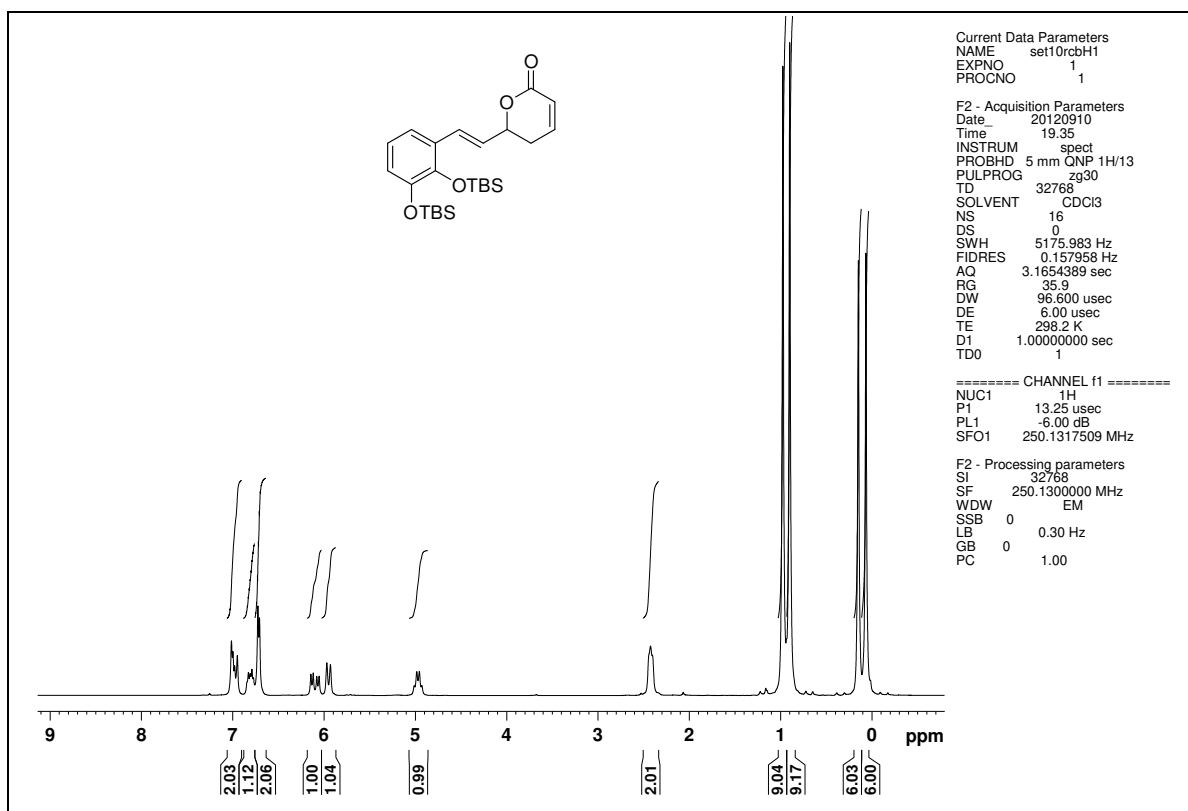


**Espectro 91. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 162.**

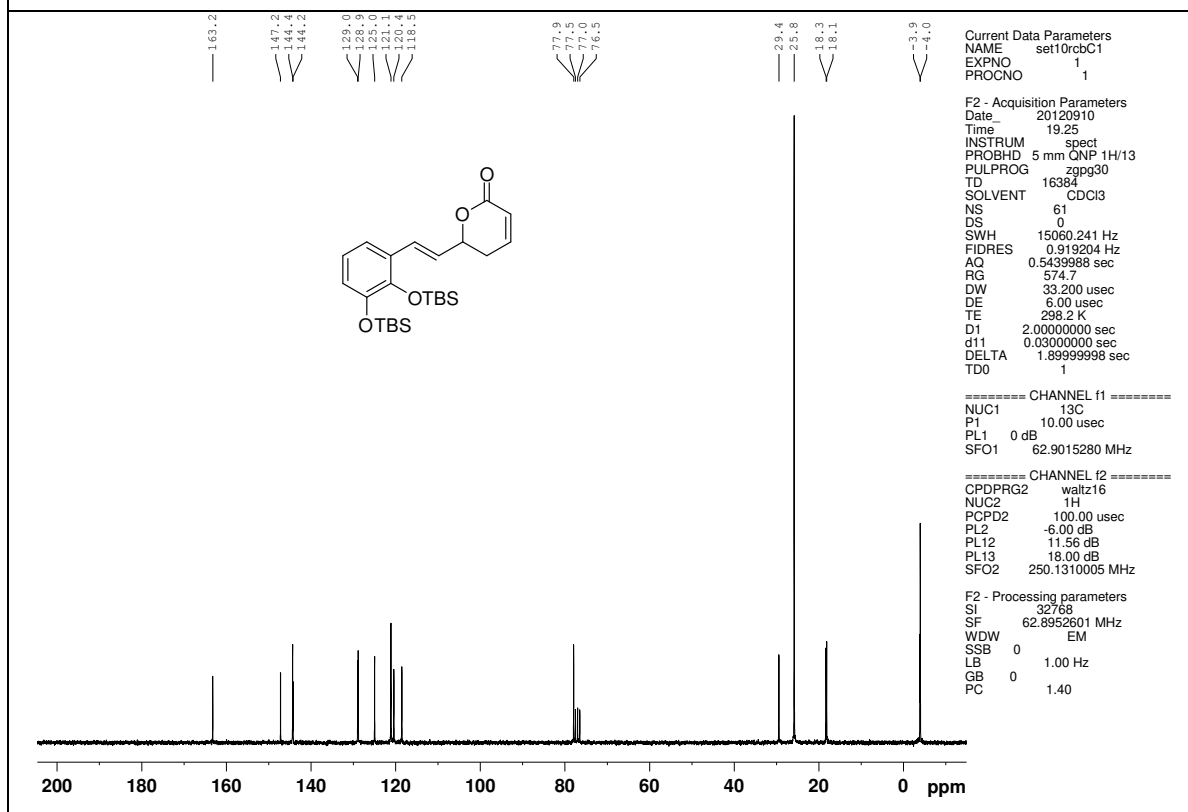


**Espectro 92. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 162.**



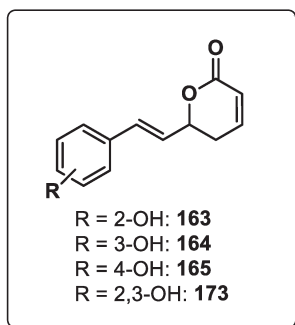


**Espectro 93.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **172**.



**Espectro 94.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **172**.

### 3.2.7. Procedimento geral para a preparação das lactonas 163-165 e 173



A uma solução dos análogos da goniotalamina **160-162** e **172** protegidos com TBS (0,5 mmol) em THF anidro (3,0 mL), a 0 °C e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se uma solução recentemente preparada de HF·piridina em piridina anidra/THF anidro (27,0 mL de THF, 6,8 mL de piridina e 3,2 mL de HF·piridina 70:30). A solução resultante foi mantida sob agitação magnética durante 2 h e, após este período, uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada até pH ~ 6 (150 mL). A mistura reacional foi extraída com AcOEt (3x70 mL) e a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (40 mL), solução aquosa saturada de NaCl (40 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada até à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (utilizando-se o solvente indicado) para dar os derivados fenólicos da goniotalamina **163-165** e **173**.

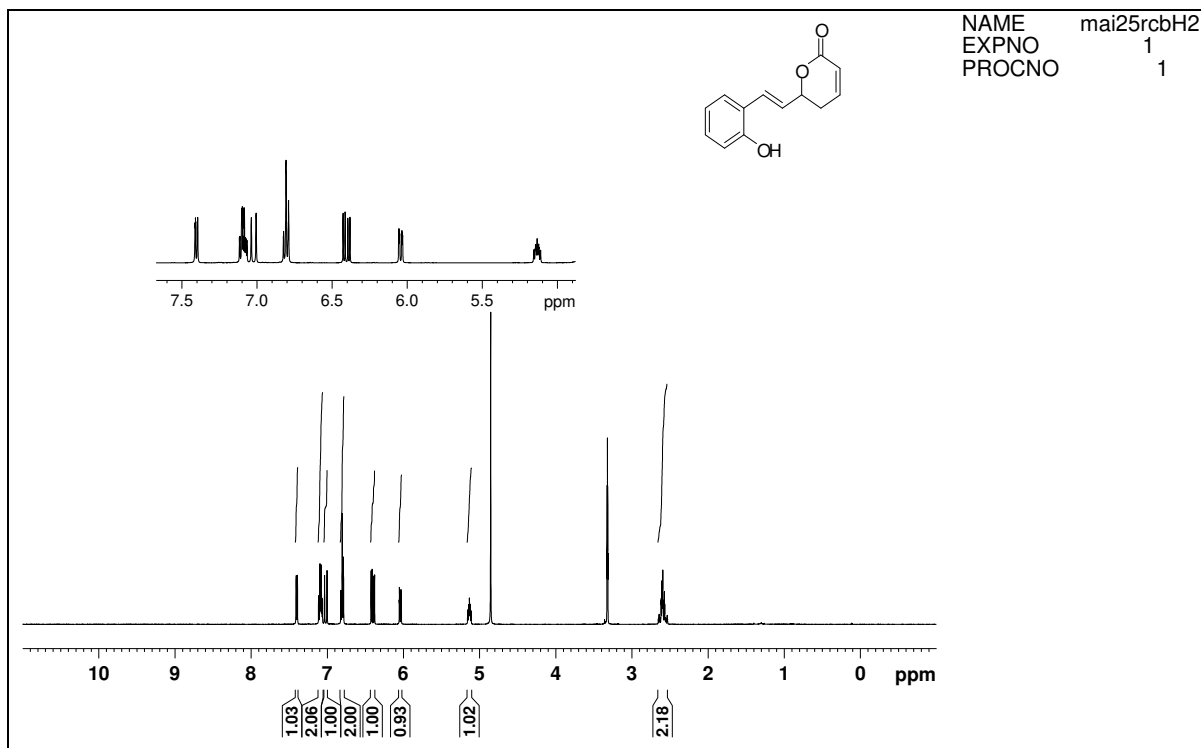
**3.2.7.1. (E)-6-(2-Hidroxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (163).** Preparado em 92% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **P.F.:** 121,1-122,7 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3285, 2957, 2925, 2855, 1679, 1455, 1254, 1008, 976, 962, 820; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, MeOD): δ 7,40 (dd, *J* = 7,6 e 1,6 Hz, 1H); 7,12-7,07 (m, 2H); 7,02 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,82-6,78 (m, 2H); 6,40 (dd, *J* = 15,9 e 6,9 Hz, 1H); 6,04 (ddd, *J* = 9,8; 2,4 e 1,3 Hz, 1H); 5,16-5,11 (m, 1H); 2,66-2,53 (m, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, MeOD): δ 167,7 (C<sub>0</sub>); 157,4 (C<sub>0</sub>); 149,0 (CH); 131,1 (CH); 131,0 (CH); 129,3 (CH); 127,7 (CH); 125,1 (C<sub>0</sub>); 122,4 (CH); 121,6 (CH); 117,5 (CH); 81,6 (CH); 31,8 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 217,0865; observado: 217,0949.

**3.2.7.2. (E)-6-(3-Hidroxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (164).** Preparado em rendimento quantitativo (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **P.F.:** 139,0-141,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3297, 2954, 2923, 2853, 1687, 1595, 1450, 1254, 1058, 1022, 974, 818; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, MeOD): δ 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H);

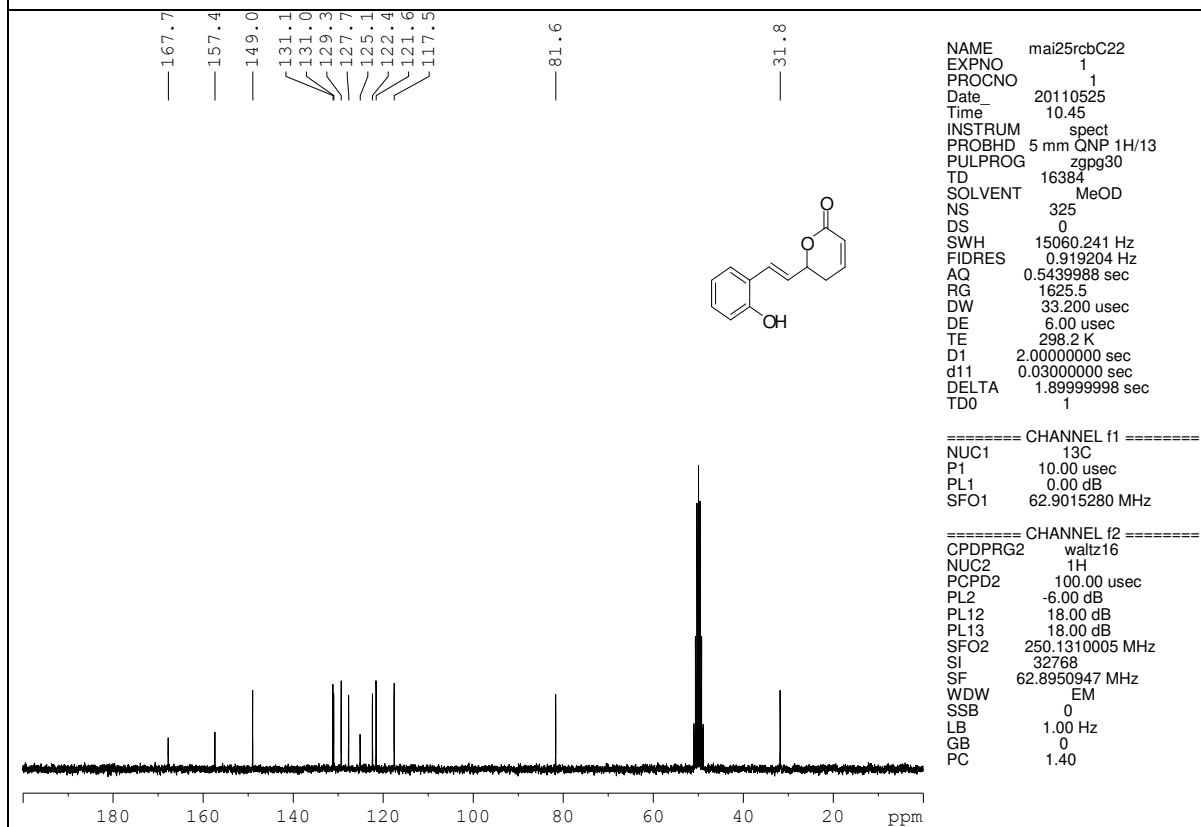
7,09 (ddd,  $J = 9,7$ ; 5,6 e 2,9 Hz, 1H); 6,92 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,88 (t aparente,  $J = 1,8$  Hz, 1H); 6,72 (ddd,  $J = 7,8$ ; 1,8 e 0,6 Hz, 1H); 6,69 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,32 (dd,  $J = 16,0$  e 6,6 Hz, 1H); 6,05 (ddd,  $J = 9,7$ ; 2,4 e 1,1 Hz, 1H); 5,17-5,11 (m, 1H); 2,65-2,51 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz, MeOD):  $\delta$  167,5 ( $\text{C}_0$ ); 159,7 ( $\text{C}_0$ ); 148,9 (CH); 139,7 (CH); 135,3 (CH); 131,6 (CH); 127,9 (CH); 122,4 ( $\text{C}_0$ ); 120,2 (CH); 117,3 (CH); 115,1 (CH); 80,8 (CH); 31,6 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 217,0865; observado: 217,0865.

**3.2.7.3. (*E*)-6-(4-Hidroxiestiril)-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona (165).** Preparado em 91% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **P.F.:** 148,3 - 150,1 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3326, 1691, 1609, 1517, 1442, 1259, 1064, 972, 821; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz, MeOD):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 7,08 (ddd,  $J = 9,7$ ; 5,3 e 3,2 Hz, 1H); 6,76 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H); 6,67 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,18 (dd,  $J = 15,9$  e 7,0 Hz, 1H); 6,04 (ddd,  $J = 9,7$ ; 2,2 e 1,3 Hz); 5,14-5,08 (m, 1H); 2,63-2,51 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz, MeOD):  $\delta$  167,7 ( $\text{C}_0$ ); 159,9 ( $\text{C}_0$ ); 149,0 (CH); 135,5 (CH); 130,1 (2xCH); 129,8 ( $\text{C}_0$ ); 124,8 (CH); 122,4 (CH); 117,4 (2xCH); 81,4 (CH); 31,8 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 217,0865; observado: 217,0959.

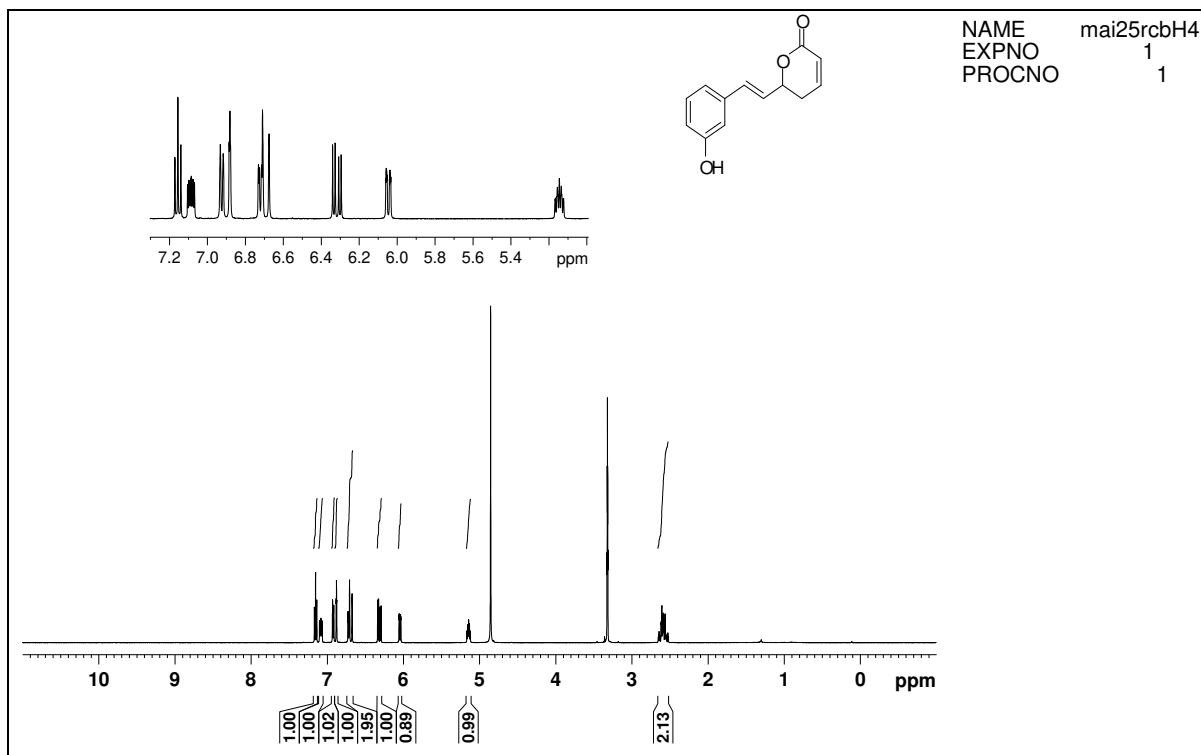
**3.2.7.4. (*E*)-6-(2,3-Di-hidroxiestiril)-5,6-di-hidro-2*H*-piran-2-ona (173).** Preparado em 80% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **P.F.:** 130,0-132,0 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2968, 1694, 1480, 1275, 1190, 1169, 1081, 1064, 1007, 978, 814, 775; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  8,04 (sl, 2H); 7,11-6,90 (m, 3H); 6,81 (dd,  $J = 7,5$  e 2,5 Hz, 1H); 6,67 (t aparente,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 6,41 (dd,  $J = 16,1$  e 6,6 Hz, 1H); 5,97 (dl,  $J = 9,4$  Hz, 1H); 5,17-5,03 (m, 1H); 2,68-2,42 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ):  $\delta$  163,7 ( $\text{C}_0$ ); 145,9 (CH); 144,8 ( $\text{C}_0$ ); 143,6 ( $\text{C}_0$ ); 127,8 (CH); 126,6 (CH); 123,3 ( $\text{C}_0$ ); 120,7 (CH); 119,4 (CH); 118,2 (CH); 114,6 (CH); 78,6 (CH); 29,7 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 233,0814; observado: 233,0835.



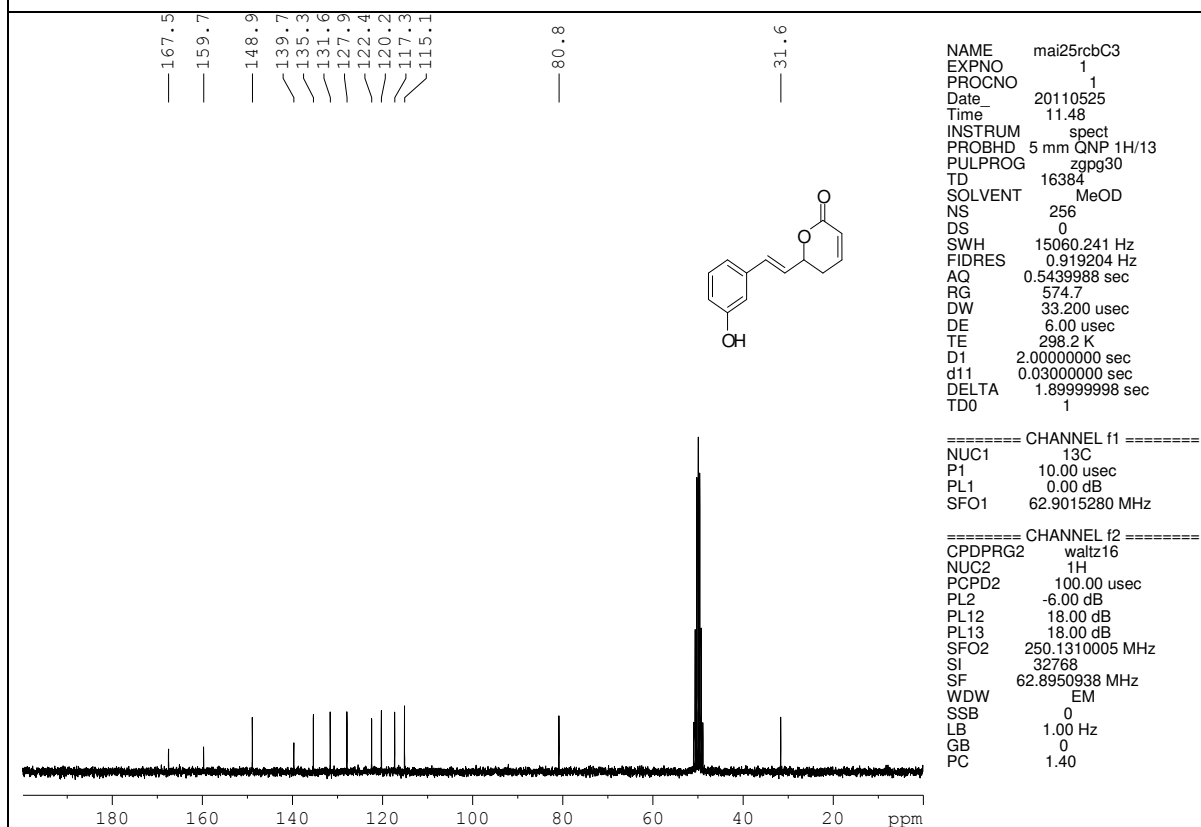
**Espectro 95. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD) do composto 163.**



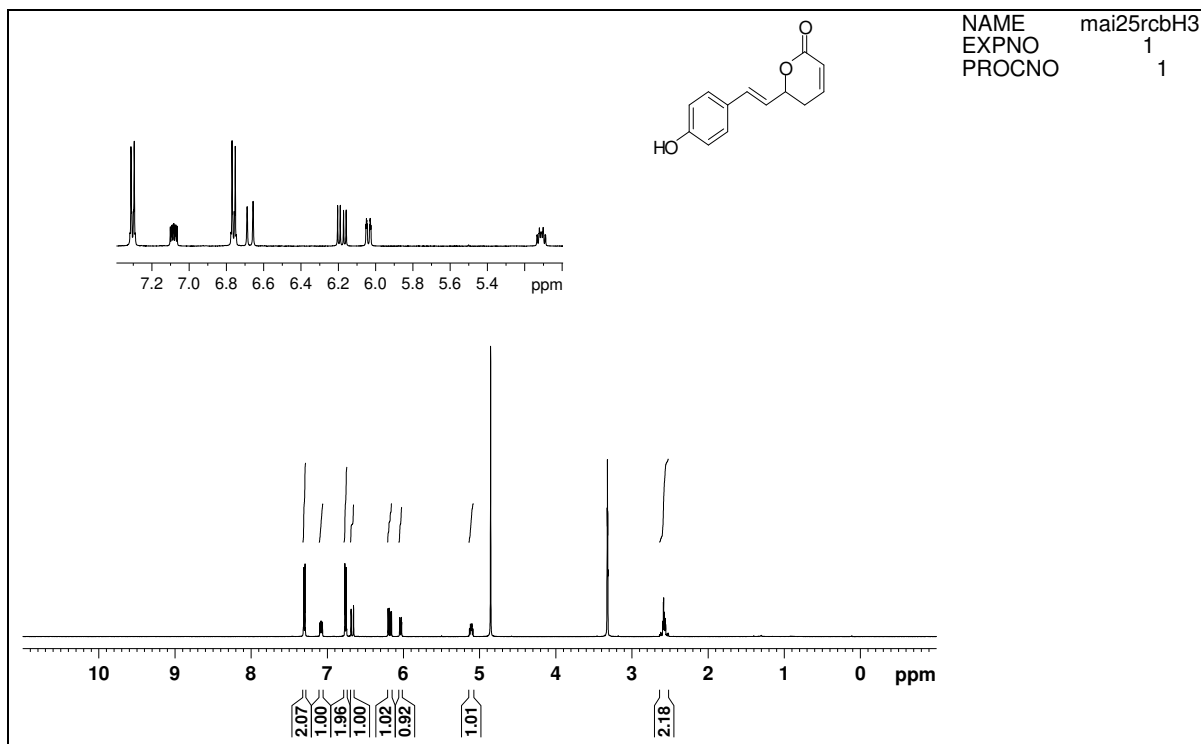
**Espectro 96. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, MeOD) do composto 163.**



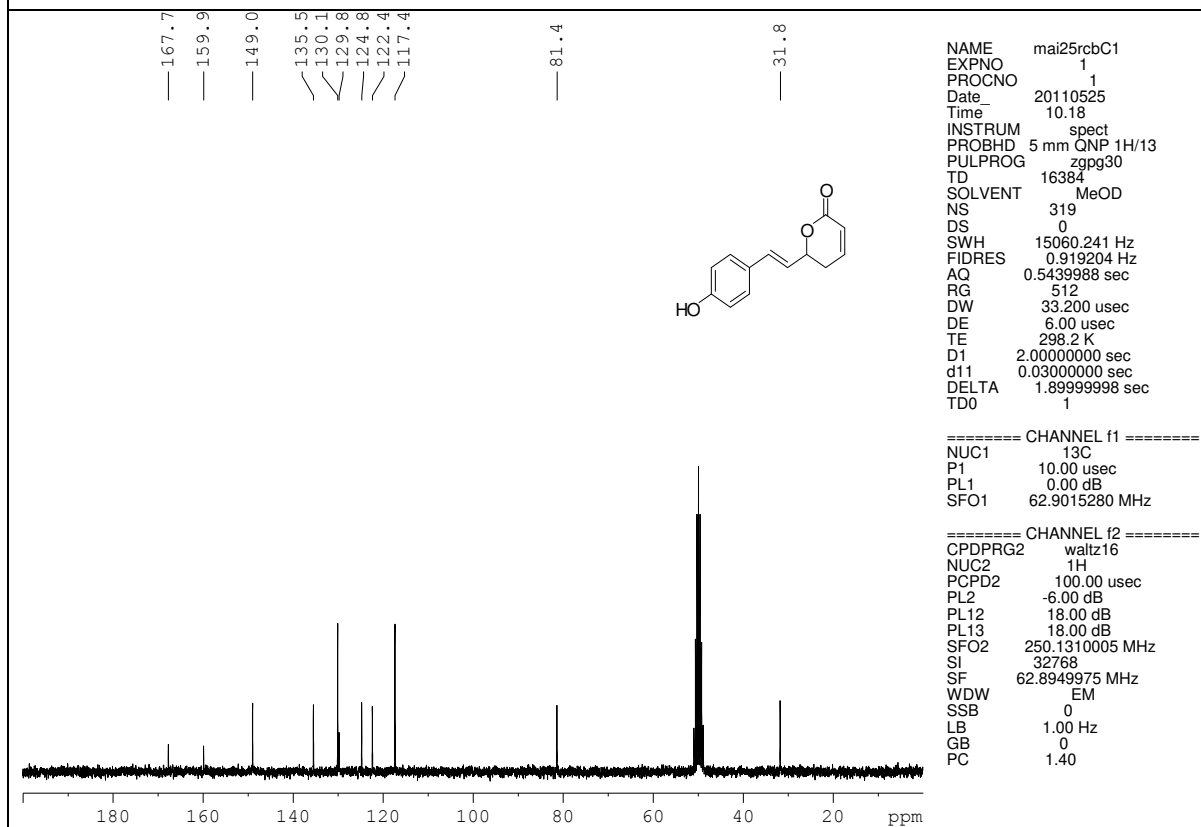
**Espectro 97. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD) do composto 164.**



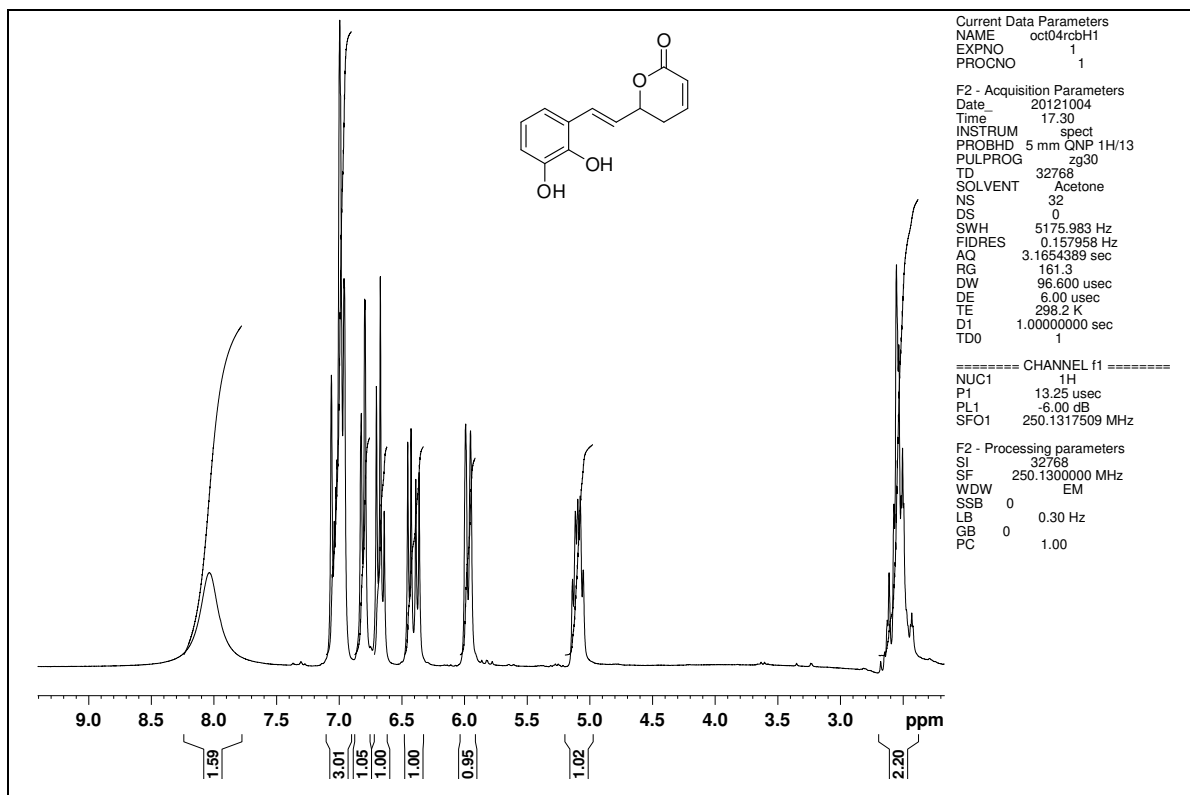
**Espectro 98. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, MeOD) do composto 164.**



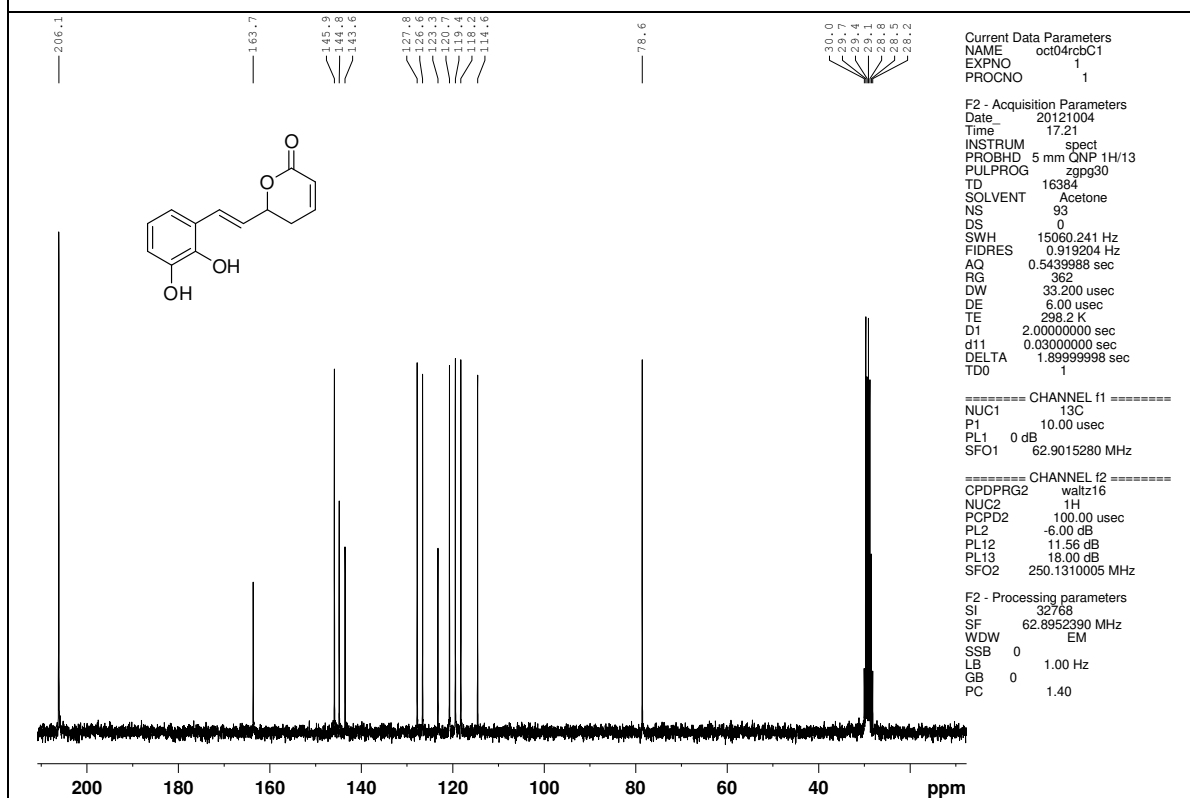
**Espectro 99. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD) do composto 165.**



**Espectro 100. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, MeOD) do composto 165.**

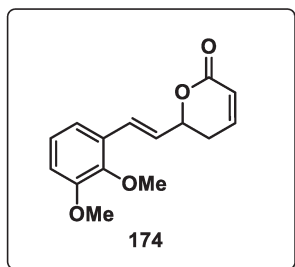


**Espectro 101.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz, acetona- $d_6$ ) do composto **173**.



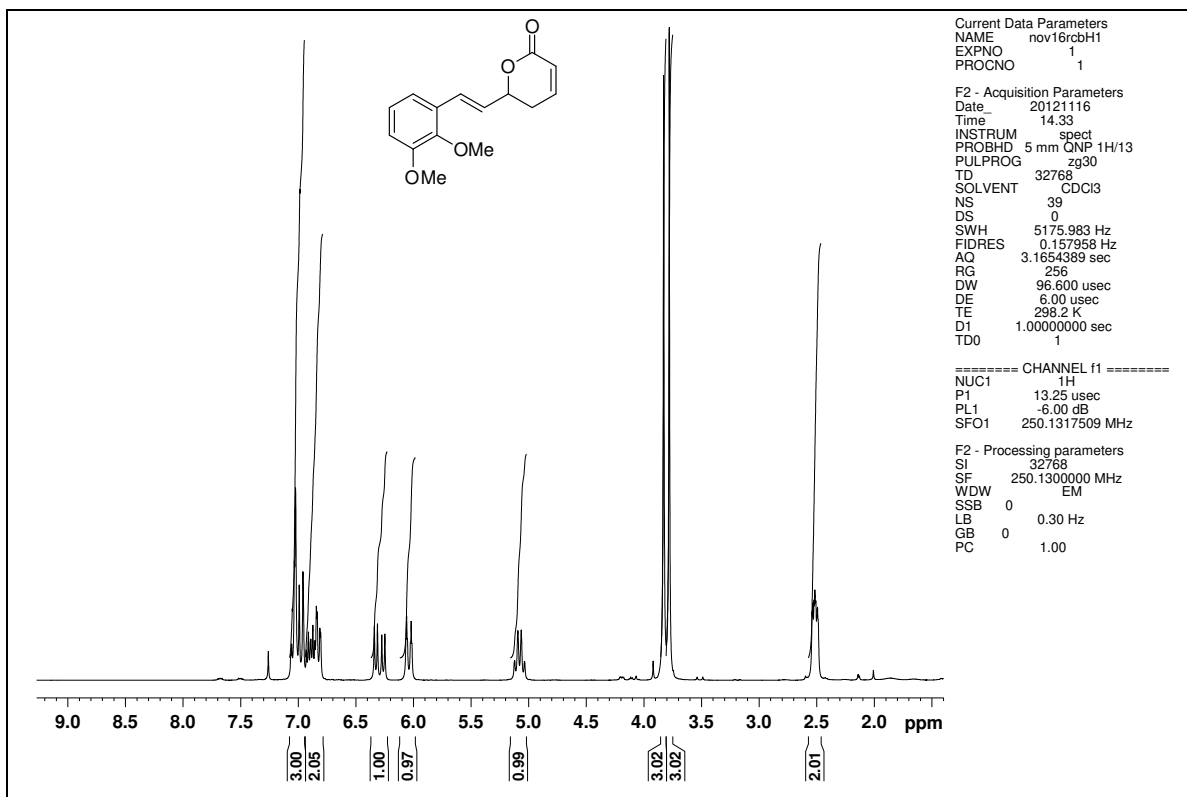
**Espectro 102.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, acetona- $d_6$ ) do composto **173**.

### 3.2.8. Procedimento para a preparação do (E)-6-(2,3-dimetoxiestiril)-5,6-di-hidro-2H-piran-2-ona (174)

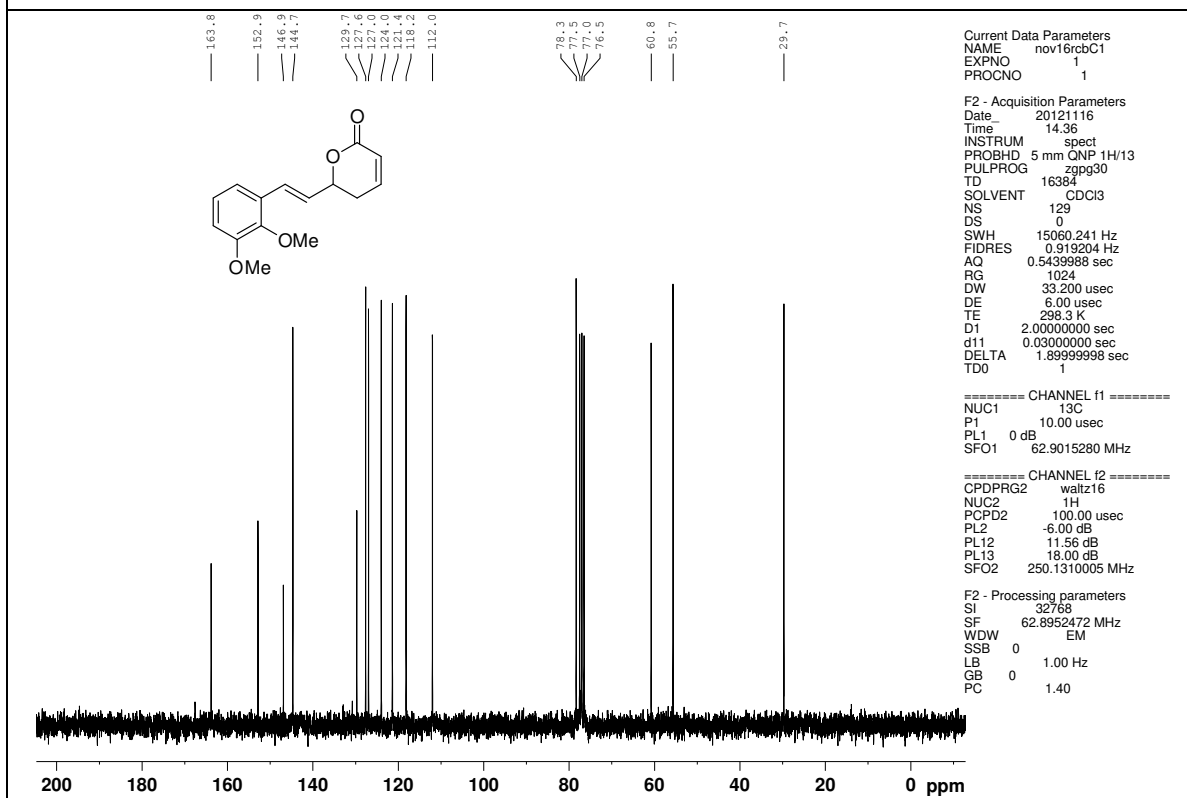


A uma solução da lactona **173** (1,0 equiv.) e  $K_2CO_3$  (9,4 equiv.) em acetona (7,0 mL) adicionou-se  $(CH_3)_2SO_4$  (4,8 equiv.). A mistura resultante foi refluxada por 12 h e a seguir evaporou-se o solvente em evaporador rotatório. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna *flash*. O análogo **174** foi obtido em 71% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1 v/v. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ): 2997, 2967, 2937, 2898, 2835, 1720, 1478, 1270, 1245, 1061, 1005, 975, 816, 783; **RMN de  $^1H$**  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,10-6,94 (m, 3H); 6,89 (dt,  $J = 9,8$  e  $4,3$  Hz, 1H); 6,82 (dd,  $J = 7,6$  e  $1,8$  Hz, 1H); 6,29 (dd,  $J = 16,1$  e  $6,7$  Hz, 1H); 6,03 (dt,  $J = 8,2$  e  $1,7$  Hz, 1H); 5,15-5,01 (m, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 2,57-2,46 (m, 2H); **RMN de  $^{13}C$**  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  163,8 ( $C_0$ ); 152,9 ( $C_0$ ); 146,9 ( $C_0$ ); 144,7 (CH); 129,7 ( $C_0$ ); 127,6 (CH); 127,0 (CH); 124,0 (CH); 121,4 (CH); 118,2 (CH); 112,0 (CH); 78,3 (CH); 60,8 ( $OCH_3$ ); 55,7 ( $OCH_3$ ); 29,7 ( $CH_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $C_{15}H_{17}O_4$   $[M+H^+]$ : 261,1127; observado: 261,1066.



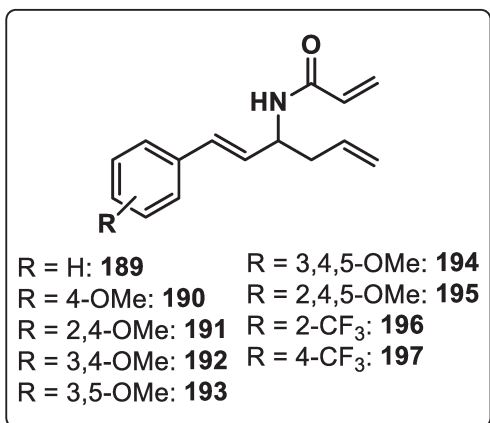


**Espectro 103.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 174.



**Espectro 104.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 174.

### 3.2.9. Procedimento geral para a preparação das amidas 189-197



A uma solução de LHMDs (1,2 equiv.) em THF anidro (20,0 mL), a 0 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionada uma solução dos aldeídos **24**, **49**, **114**, **115** e **123-127** (1,0 equiv.) em THF anidro (5,0 mL). Após 15 min. sob estas condições, adicionou-se uma solução de brometo de alilmagnésio (1,2 equiv.) em Et<sub>2</sub>O e a solução resultante foi

agitada a t.a. por 30 min. Após este período, adicionou-se uma solução aquosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (35 mL) e as fases foram separadas. Extraíu-se a fase aquosa com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x15 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub>, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O bruto foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (50,0 mL), adicionou-se Et<sub>3</sub>N (2,0 equiv.) e a solução resultante foi resfriada a 0 °C. Posteriormente, adicionou-se cloreto de acrilóila (1,5 equiv.) e a mistura reacional foi agitada por 1 h a t.a. Após o término da reação (indicado por análise de CCD), evaporou-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (usando o eluente indicado) para fornecer as amidas **189-197**.

**3.2.9.1. (E)-N-(1-Fenilhexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (189).** Preparado em 85% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:2 v/v. **P.F.:** 94,2-96,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3277, 3079, 3028, 2979, 2927, 1657, 1627, 1553, 1406, 1250, 1070, 992, 967, 926, 745; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38-7,18 (m, 5H); 6,53 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H); 6,31 (dd, *J* = 17,0 e 1,6 Hz, 1H); 6,22-6,08 (m, 2H); 5,93 (sl, 1H), 5,81 (dtd, *J* = 17,0, 10,0, 7,0 e 7,0 Hz, 1H); 5,65 (dd, *J* = 10,0 e 1,6 Hz, 1H); 5,20-5,08 (m, 2H); 4,90-4,76 (m, 1H); 2,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,8 (C=O); 136,5 (C=O); 133,7 (CH); 130,9 (CH); 130,7 (CH); 128,9 (CH); 128,5 (2xCH); 127,6 (CH); 126,6 (CH<sub>2</sub>); 126,4 (2xCH); 118,4 (CH<sub>2</sub>); 50,1 (CH); 39,3 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO [M+H<sup>+</sup>]: 228,1388; observado: 228,1422.

**3.2.9.2. (*E*)-*N*-(1-(4-Metoxifenil)hexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (190).** Preparado em 84% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **P.F.:** 128,0-130,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3276, 3075, 3005, 2979, 2954, 2932, 2905, 2834, 1658, 1627, 1606, 1545, 1512, 1248, 1178, 1033, 971, 915, 803; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H); 6,46 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H); 6,29 (dd, *J* = 16,9 e 1,9 Hz, 1H); 6,22-6,08 (m, 2H); 6,00 (dd, *J* = 15,9 e 6,2 Hz, 1H); 5,79 (dtd, *J* = 17,2, 10,2, 6,2 e 6,2 Hz, 1H); 5,61 (dd, *J* = 9,8 e 1,9 Hz, 1H); 5,18-5,04 (m, 2H); 4,78 (quint, *J* = 6,2 Hz, 1H); 3,77 (s, 3H); 2,42 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,8 (C<sub>0</sub>); 159,1 (C<sub>0</sub>); 133,8 (CH); 130,9 (CH); 130,1 (CH); 129,3 (C<sub>0</sub>); 127,5 (2xCH); 126,7 (CH); 126,4 (CH<sub>2</sub>); 118,1 (CH<sub>2</sub>); 113,8 (2xCH); 55,2 (OCH<sub>3</sub>); 50,2 (CH); 39,4 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 258,1494; observado: 258,1542.

**3.2.9.3. (*E*)-*N*-(1-(2,4-Dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (191).** Preparado em 50% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **P.F.:** 79,1-81,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3276, 3074, 3002, 2938, 2837, 1658, 1609, 1504, 1465, 1439, 1209, 1159, 1035, 972, 835; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,74 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 6,42-6,35 (m, 2H); 6,27 (dd, *J* = 17,0 e 2,6 Hz, 1H); 6,16 (dd, *J* = 17,0 e 9,2 Hz, 1H); 6,04 (dd, *J* = 16,0 e 7,0 Hz, 1H); 5,78 (dtd, *J* = 17,2, 10,2, 7,0 e 7,0 Hz, 1H); 5,55 (dd, *J* = 9,2 e 2,6 Hz, 1H); 5,13-5,00 (m, 2H); 4,83-4,68 (m, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 2,40 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,7 (C<sub>0</sub>); 160,2 (C<sub>0</sub>); 157,6 (C<sub>0</sub>); 134,0 (CH); 131,0 (CH); 127,4 (CH); 127,1 (CH); 126,0 (CH<sub>2</sub>); 125,1 (CH); 118,5 (C<sub>0</sub>); 117,7 (CH<sub>2</sub>); 104,6 (CH); 98,1 (CH); 55,2 (OCH<sub>3</sub>); 55,1 (OCH<sub>3</sub>); 50,7 (CH); 39,4 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 288,1600; observado: 288,1629.

**3.2.9.4. (*E*)-*N*-(1-(3,4-Dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (192).** Preparado em 60% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3280, 3074, 3002, 2936, 2911, 2836, 1659, 1627, 1603, 1515, 1464, 1264, 1238, 1139, 1026, 965, 803; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,14 (d,

$J = 8,5$  Hz, 1H); 6,75-6,58 (m, 3H); 6,33 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H); 6,22-6,16 (m, 2H); 5,90 (dd,  $J = 16,0$  e 6,4 Hz, 1H); 5,77-5,57 (m, 1H); 5,51-5,41 (m, 1H); 5,05-4,88 (m, 2H); 4,73-4,58 (m, 1H); 3,68 (s, 6H); 2,40 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,7 ( $\text{C}_0$ ); 148,5 ( $\text{C}_0$ ); 148,3 ( $\text{C}_0$ ); 133,7 (CH); 130,8 (CH); 130,0 (CH); 129,4 ( $\text{C}_0$ ); 126,8 (CH); 126,0 ( $\text{CH}_2$ ); 119,1 (CH); 117,5 ( $\text{CH}_2$ ); 110,8 (CH); 108,6 (CH); 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 50,2 (CH); 39,0 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 288,1600; observado: 288,1629.

### 3.2.9.5. (*E*)-*N*-(1-(3,5-Dimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (193).

Preparado em 50% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3283, 3075, 3002, 2938, 2838, 1659, 1627, 1593, 1538, 1461, 1427, 1205, 1154, 1064, 967, 923, 828; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,44 (d,  $J = 2,2$  Hz, 2H); 6,39-6,18 (m, 4H); 6,10 (dd,  $J = 15,9$  e 6,5 Hz, 1H); 5,75 (dtd,  $J = 17,1$ , 10,3, 6,5 e 6,5 Hz, 1H); 5,57 (dd,  $J = 8,9$  e 2,9 Hz, 1H); 5,13-5,00 (m, 2H); 4,75 (quint,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,71 (s, 6H); 2,37 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,8 ( $\text{C}_0$ ); 160,6 ( $2\times\text{C}_0$ ); 138,5 ( $\text{C}_0$ ); 133,7 (CH); 130,8 (CH); 130,3 (CH); 129,4 (CH); 126,2 ( $\text{CH}_2$ ); 117,9 ( $\text{CH}_2$ ); 104,3 ( $2\times\text{CH}$ ); 99,6 (CH); 55,0 ( $2\times\text{OCH}_3$ ); 50,1 (CH); 39,0 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 288,1600; observado: 288,1629.

### 3.2.9.6. (*E*)-*N*-(1-(3,4,5-Trimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (194).

Preparado em 75% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **P.F.:** 104,2-106,0 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3284, 2938, 2839, 1658, 1627, 1583, 1508, 1420, 1240, 1127, 1004, 964, 920, 807; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,58-6,45 (m, 3H); 6,37 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H); 6,30-6,09 (m, 2H); 6,00 (dd,  $J = 15,8$  e 6,5 Hz, 1H); 5,73 (dtd,  $J = 17,2$ , 10,2, 6,5 e 6,5 Hz, 1H); 5,55 (dd,  $J = 9,0$  e 2,8 Hz, 1H); 5,12-4,98 (m, 2H); 4,72 (quint,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 3,76 (s, 9H); 2,37 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  164,7 ( $\text{C}_0$ ); 152,8 ( $2\times\text{C}_0$ ); 137,3 ( $\text{C}_0$ ); 133,7 (CH); 132,2 ( $\text{C}_0$ ); 130,8 (CH); 130,2 (CH); 128,4 (CH); 126,0 ( $\text{CH}_2$ ); 117,6 ( $\text{CH}_2$ ); 103,1 ( $2\times\text{CH}$ ); 60,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,6 ( $2\times\text{OCH}_3$ ); 50,1 (CH); 38,9 ( $\text{CH}_2$ );

**EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $C_{18}H_{24}NO_4$   $[M+H]^+$ : 318,1705; observado: 318,1799.

**3.2.9.7. (E)-N-(1-(2,4,5-Trimetoxifenil)hexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (195).**

Preparado em 87% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:5 v/v. **P.F.:** 103,0-105,0 °C; **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ): 3259, 3070, 2999, 2956, 2935, 2836, 1655, 1627, 1514, 1463, 1210, 1063, 1044, 1031, 968, 869, 734; **RMN de  $^1H$**  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  6,90 (s, 1H); 6,77 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H); 6,46 (s, 1H); 6,29-5,97 (m, 3H); 5,91-5,70 (m, 2H); 5,61 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H); 5,18-5,03 (m, 2H); 4,87-4,72 (m, 1H); 3,86 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 2,50-2,39 (m, 2H); **RMN de  $^{13}C$**  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  164,7 ( $C_0$ ); 151,4 ( $C_0$ ); 149,5 ( $C_0$ ); 143,2 ( $C_0$ ); 134,0 (CH); 130,9 (CH); 127,2 (CH); 126,3 ( $CH_2$ ); 125,0 (CH); 118,1 ( $CH_2$ ); 117,3 ( $C_0$ ); 110,0 (CH); 97,6 (CH); 56,5 ( $OCH_3$ ); 56,5 ( $OCH_3$ ); 56,0 ( $OCH_3$ ); 50,5 (CH); 39,4 ( $CH_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $C_{18}H_{24}NO_4$   $[M+H]^+$ : 318,1705; observado: 318,1635.

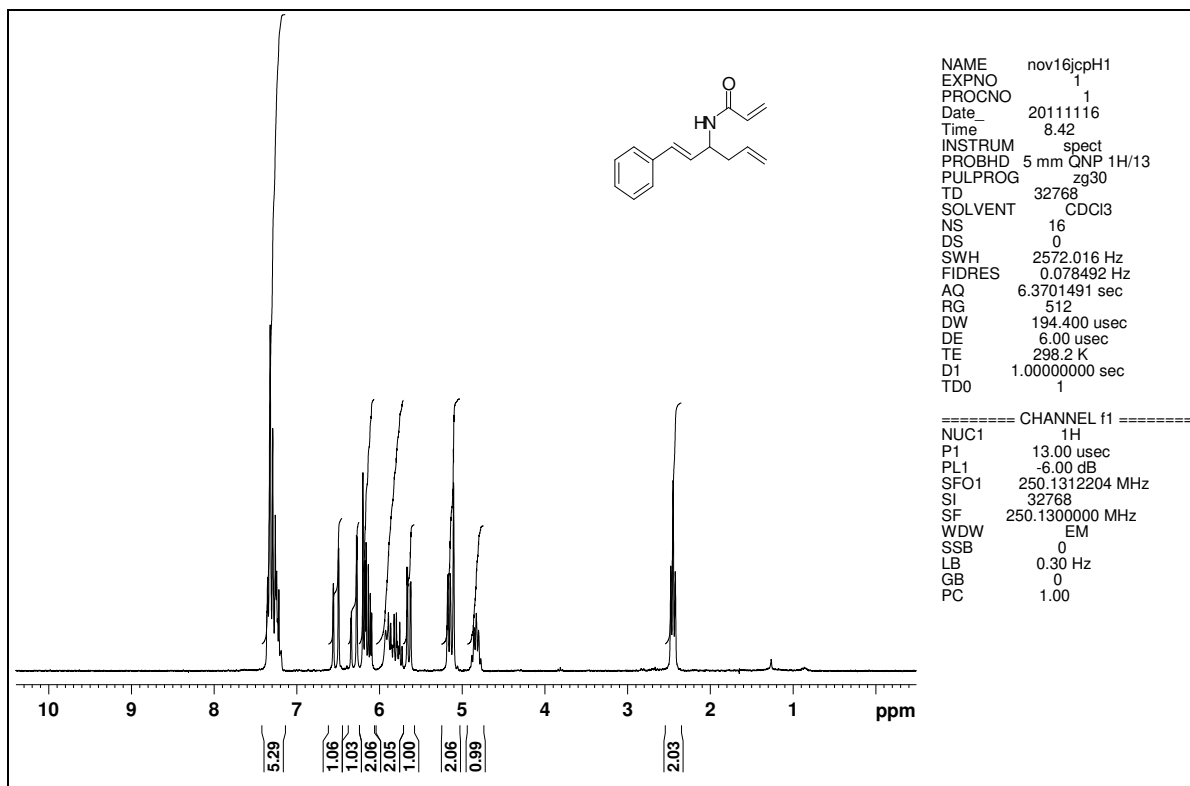
**3.2.9.8. (E)-N-(1-(2-(Trifluorometilfenil)hexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (196).**

Preparado em 60% de rendimento (óleo amarelo). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ): 3271, 3075, 2982, 2933, 1658, 1628, 1544, 1488, 1409, 1315, 1164, 1124, 1060, 1036, 966, 921, 765; **RMN de  $^1H$**  (250 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,56 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,51-7,42 (m, 1H); 7,38-7,28 (m, 1H); 6,88 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H); 6,31 (dd,  $J = 17,0$  e 1,6 Hz, 1H); 6,22-6,07 (m, 2H); 5,90-5,70 (m, 2H); 5,67 (dd,  $J = 10,0$  e 1,6 Hz, 1H); 5,22-5,10 (m, 2H); 4,92-4,78 (m, 1H); 2,45 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}C$**  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  164,9 ( $C_0$ ); 135,8 ( $C_0$ ); 133,5 (CH); 133,4 (CH); 131,8 (CH); 130,7 (CH); 127,6 (CH); 127,4 (q,  $J = 29,9$  Hz,  $C_0$ ); 127,3 (CH); 126,7 ( $CH_2$ ); 126,5 (q,  $J = 1,6$  Hz, CH); 125,7 (q,  $J = 5,7$  Hz, CH); 124,3 (q,  $J = 273,4$  Hz,  $C_0$ ); 118,7 ( $CH_2$ ); 49,9 (CH); 39,0 ( $CH_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{17}F_3NO$   $[M+H]^+$ : 296,1262; observado: 296,1331.

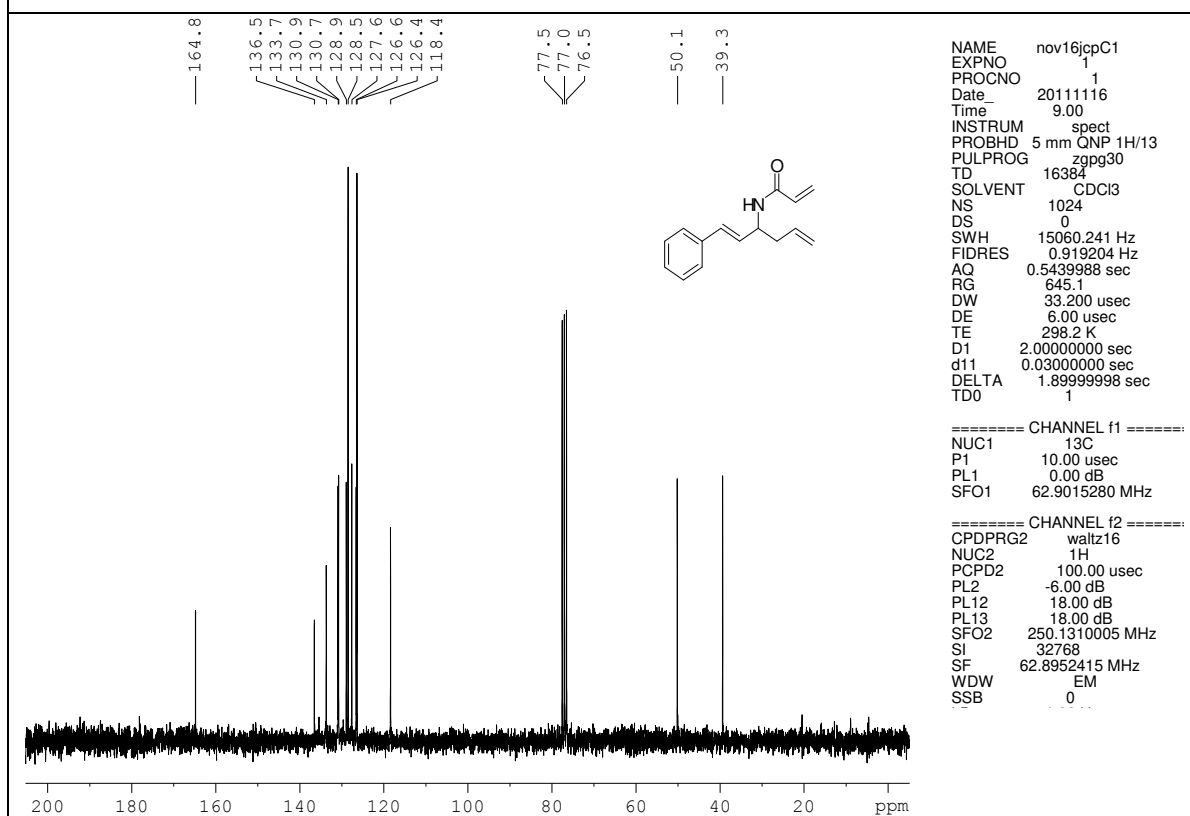
**3.2.9.9. (E)-N-(1-(4-(Trifluorometilfenil)hexa-1,5-dien-3-il)acrilamida (197).**

Preparado em 50% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 2:1 v/v. **P.F.:** 113,6-115,3 °C; **IV** (filme,  $cm^{-1}$ ): 3280, 3069, 2981, 2934, 1660, 1631,

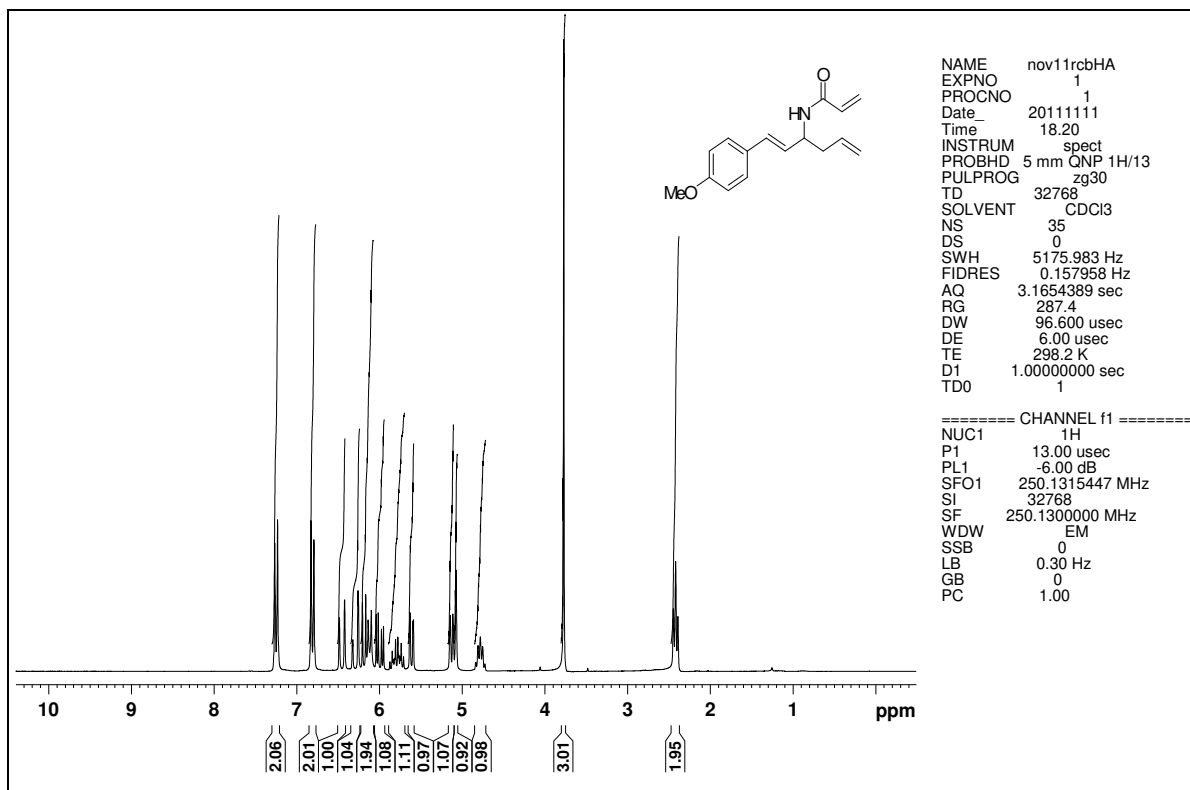
1548, 1409, 1330, 1245, 1164, 1122, 1069, 958, 925, 811; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 7,42 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H); 6,55 (d,  $J = 16,1$  Hz, 1H); 6,32 (dd,  $J = 17,0$  e 1,6 Hz, 1H); 6,25 (dd,  $J = 16,1$  e 6,5 Hz, 1H); 6,15 (dd,  $J = 17,0$  e 10,0 Hz, 1H); 5,90-5,70 (m, 2H); 5,67 (dd,  $J = 10,0$  e 1,6 Hz, 1H); 5,21-5,10 (m, 2H); 4,84 (quint,  $J = 6,5$  Hz, 1H); 2,46 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  165,2 ( $\text{C}_0$ ); 140,1 ( $\text{C}_0$ ); 133,5 (CH); 131,9 (CH); 130,9 (CH); 129,3 (q,  $J = 32,7$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 129,2 (CH); 126,7 ( $\text{CH}_2$ ); 126,5 (2xCH); 125,4 (q,  $J = 3,8$  Hz, 2xCH); 124,1 (q,  $J = 271,6$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 118,5 ( $\text{CH}_2$ ); 50,3 (CH); 39,2 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 296,1262; observado: 296,1364.



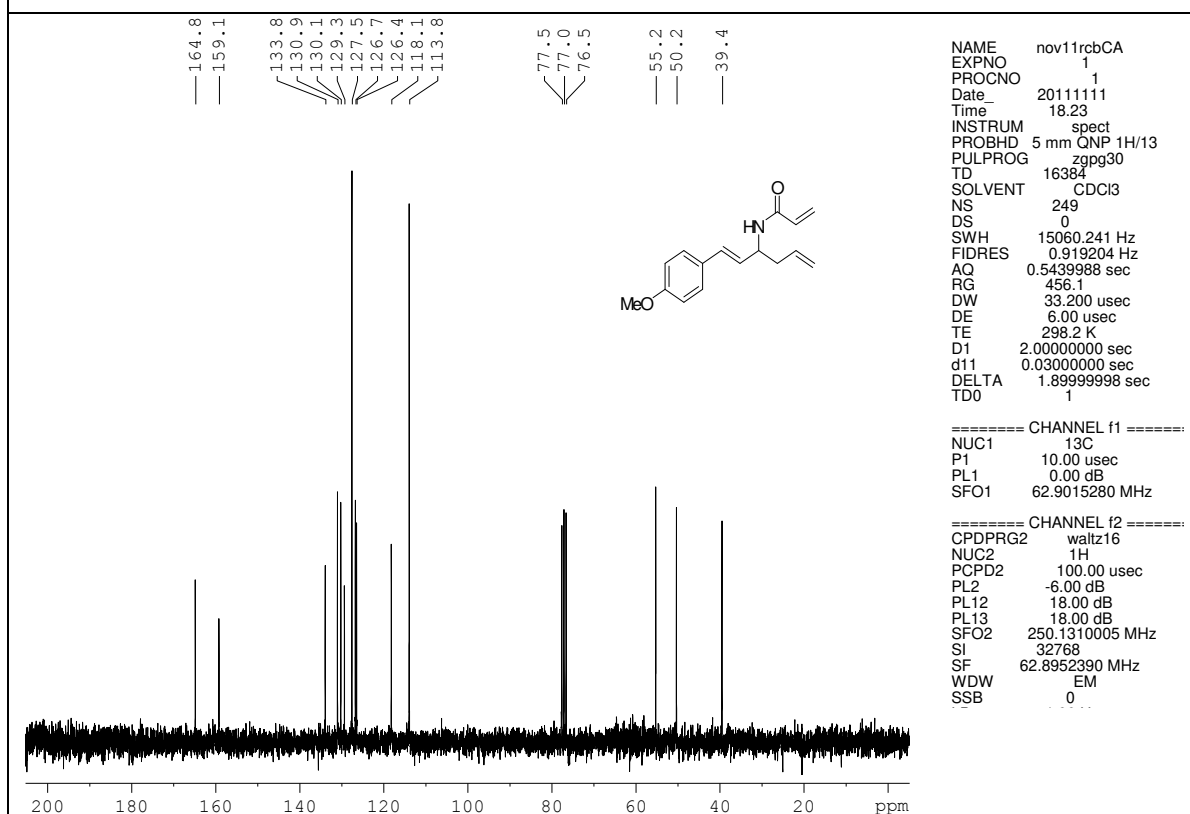
**Espectro 105.** RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **189**.



**Espectro 106.** RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **189**.

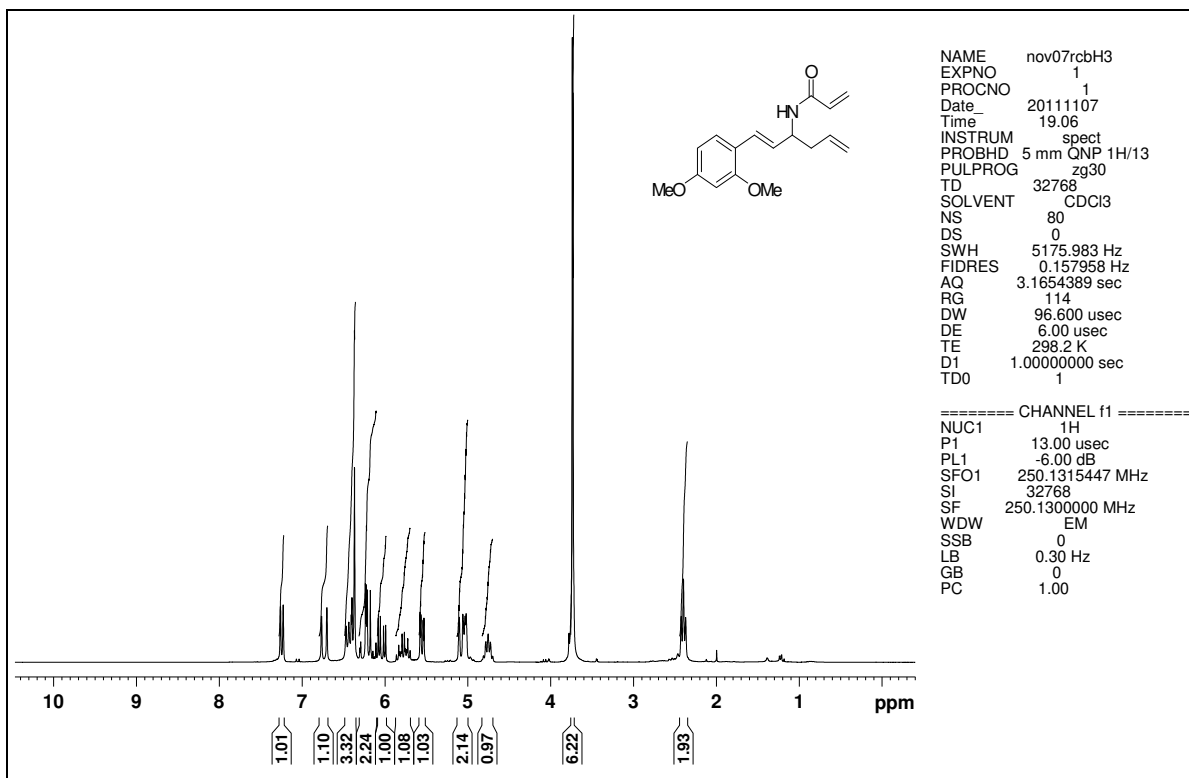


**Espectro 107.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **190**.

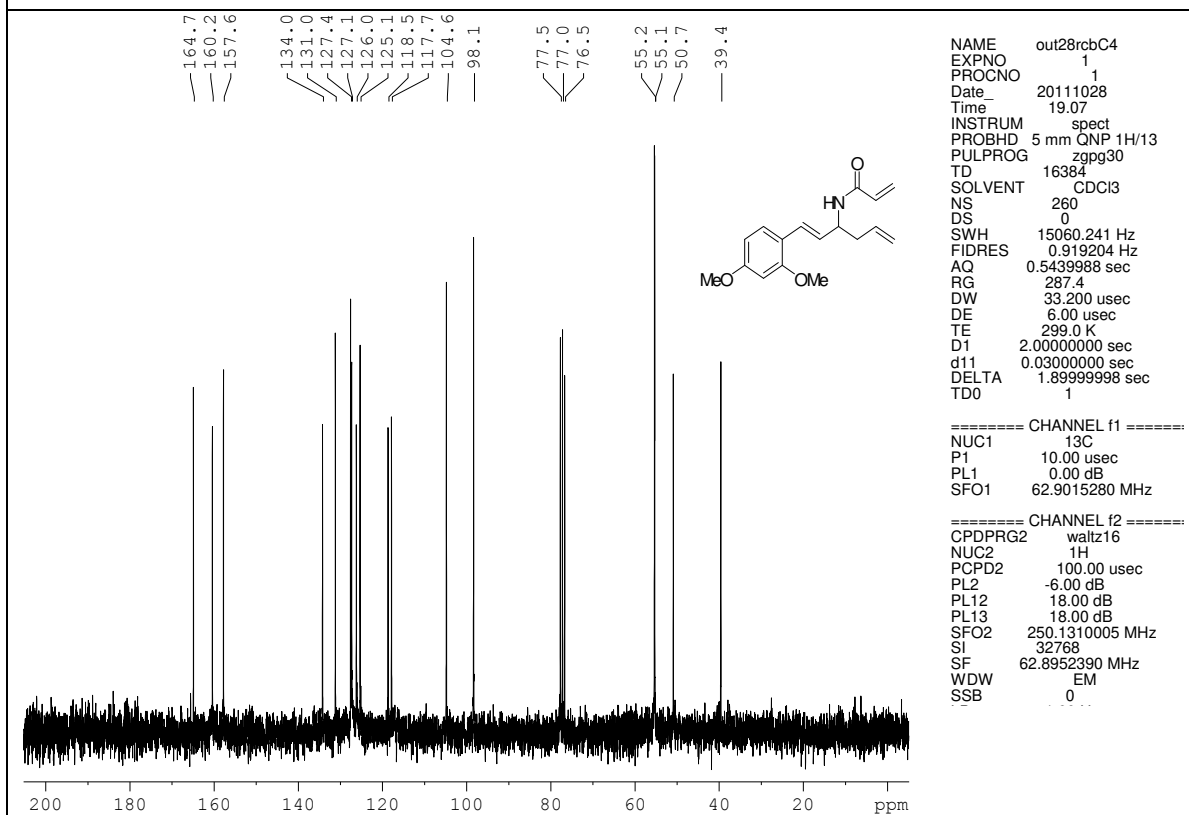


**Espectro 108.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **190**.

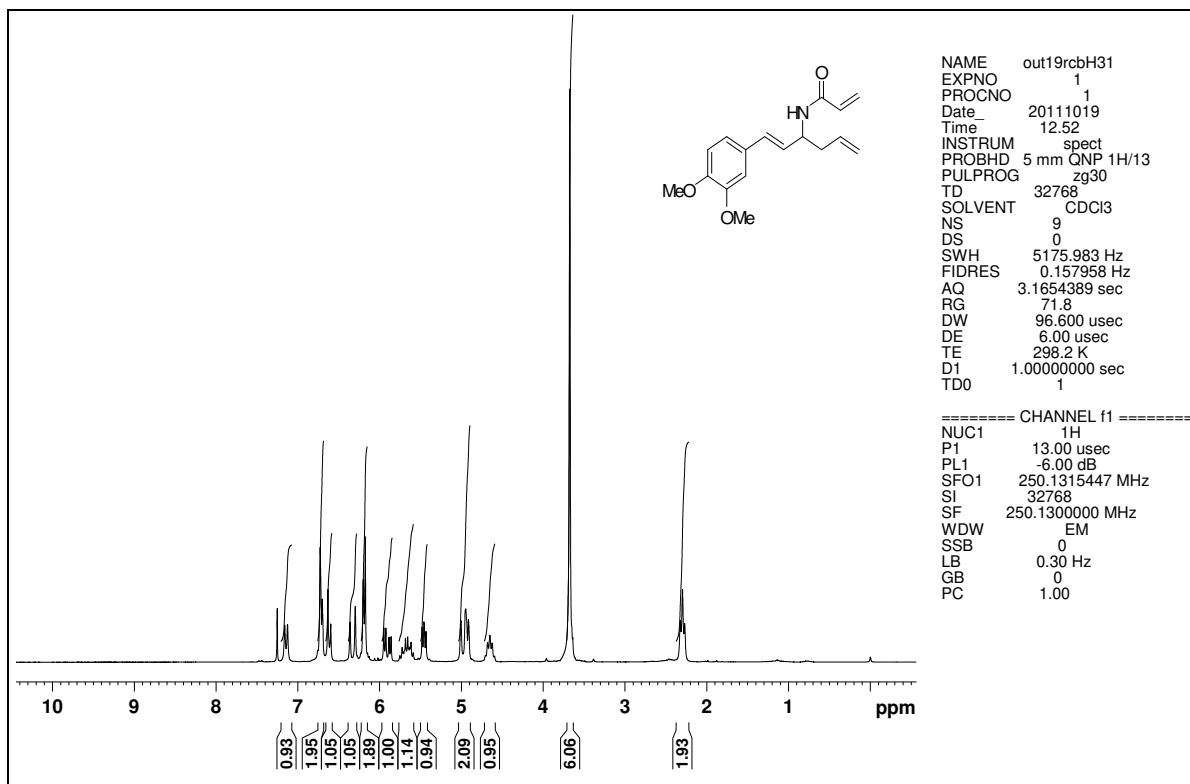




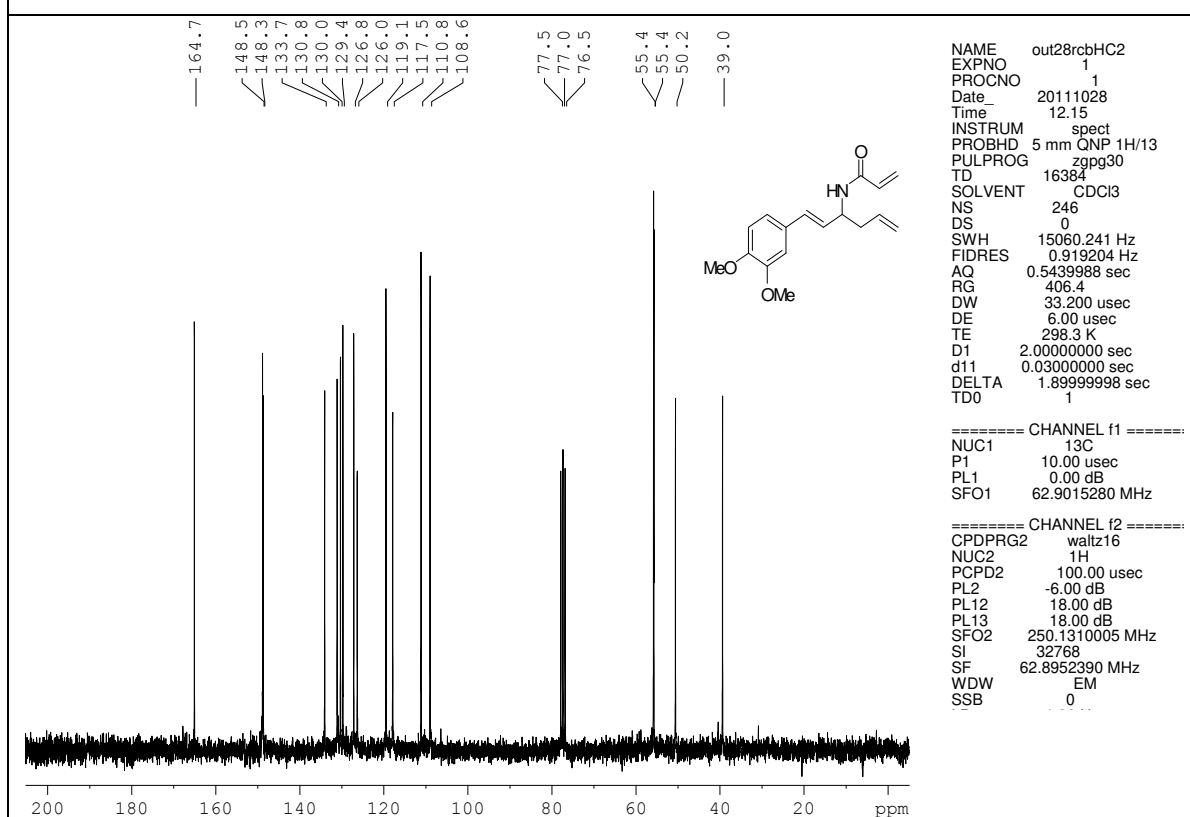
**Espectro 109. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 191.**



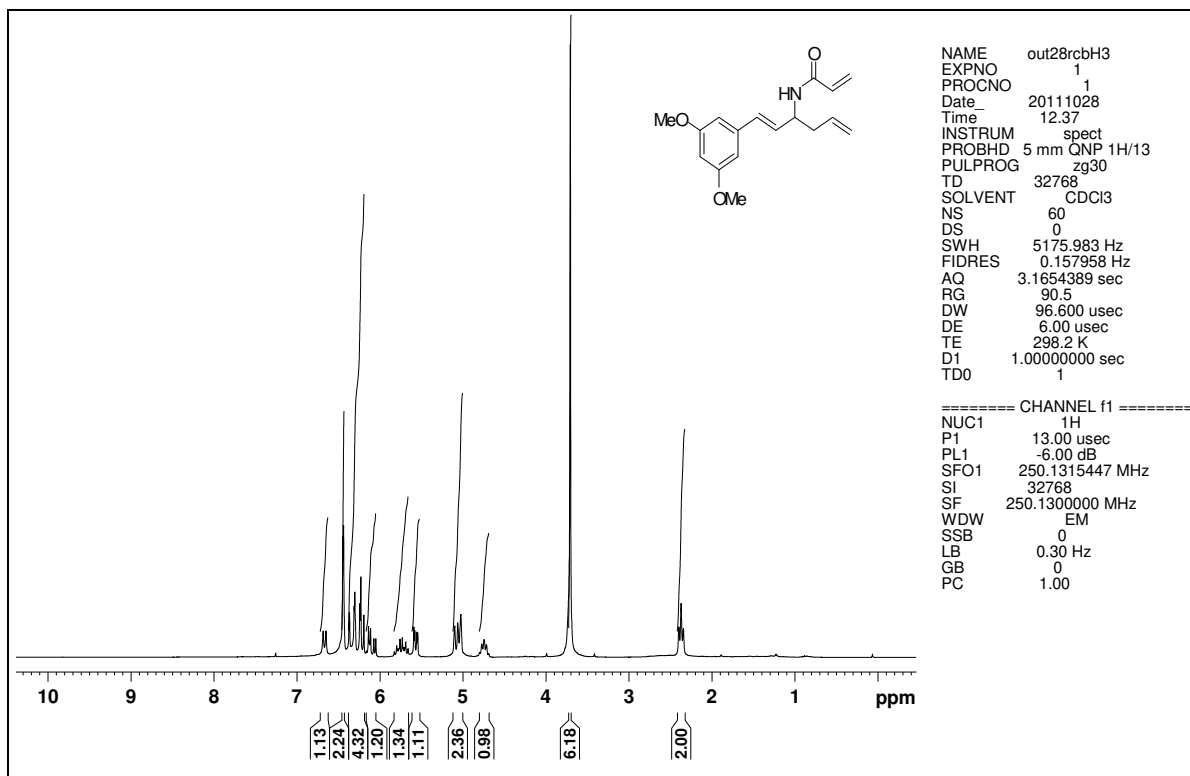
**Espectro 110. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 191.**



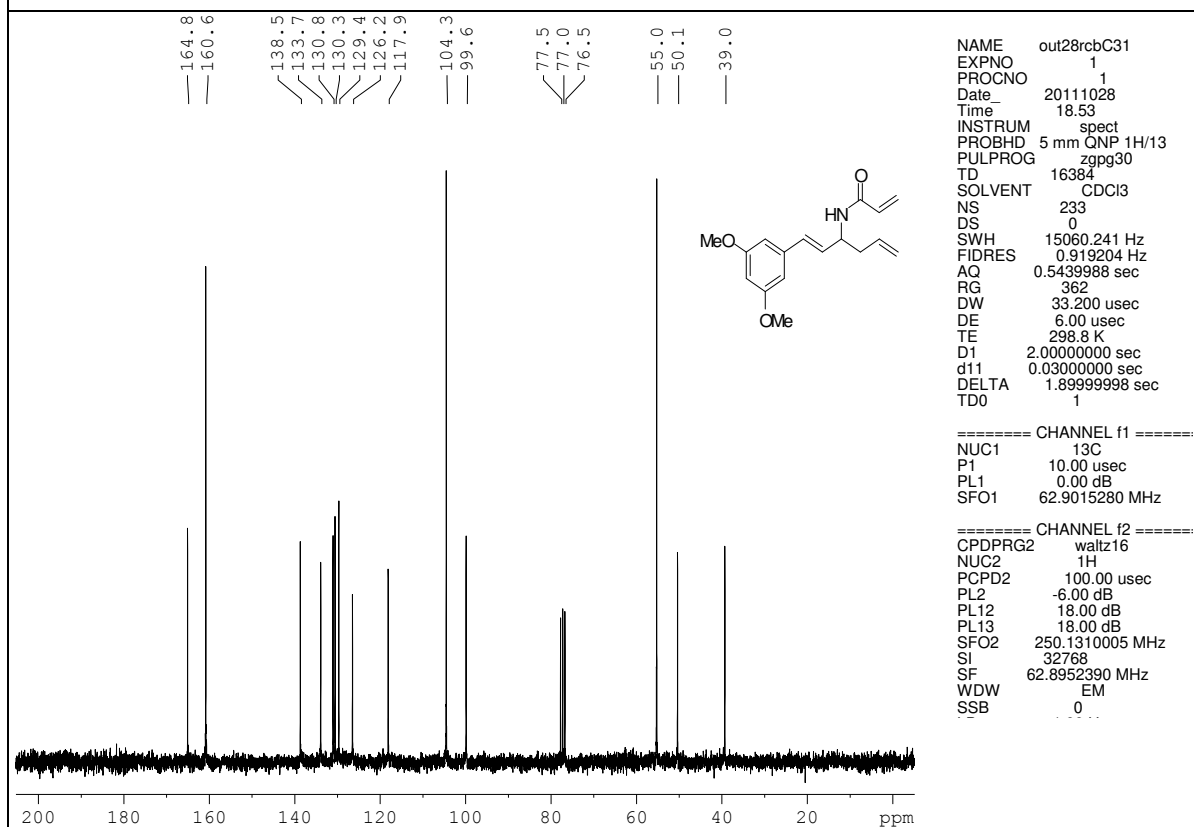
**Espectro 111. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 192.**



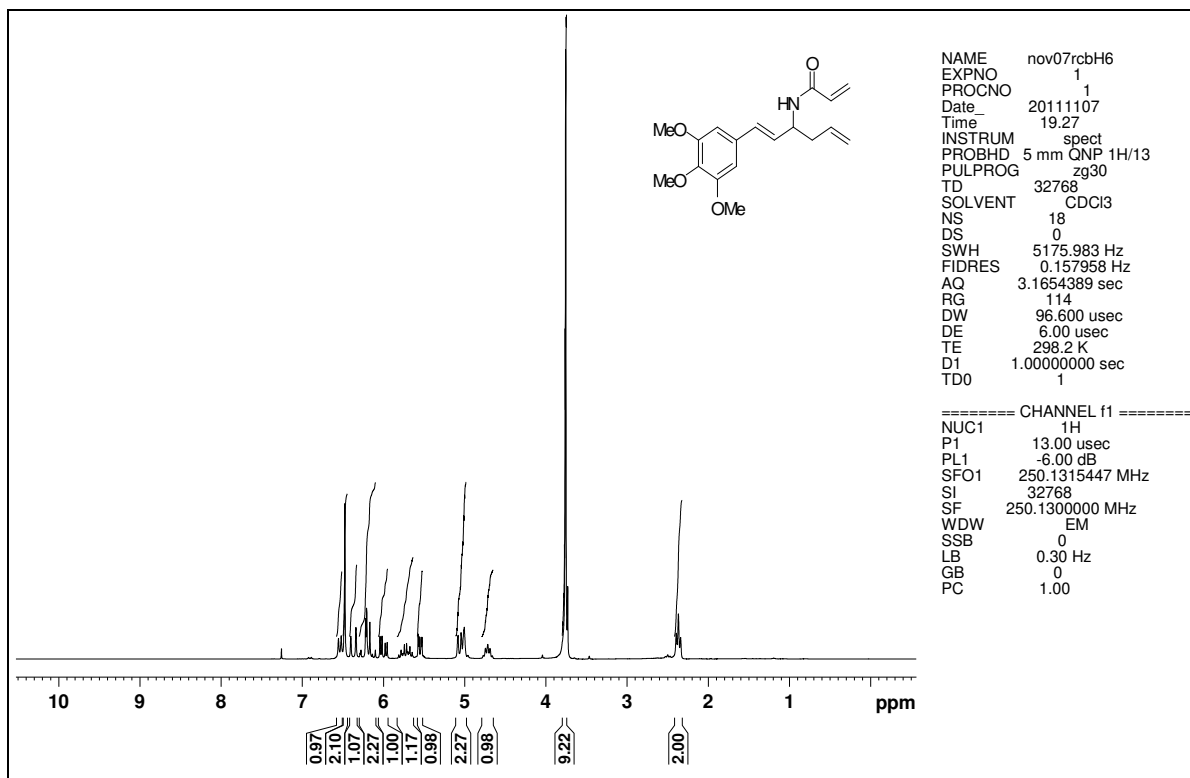
**Espectro 112. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 192.**



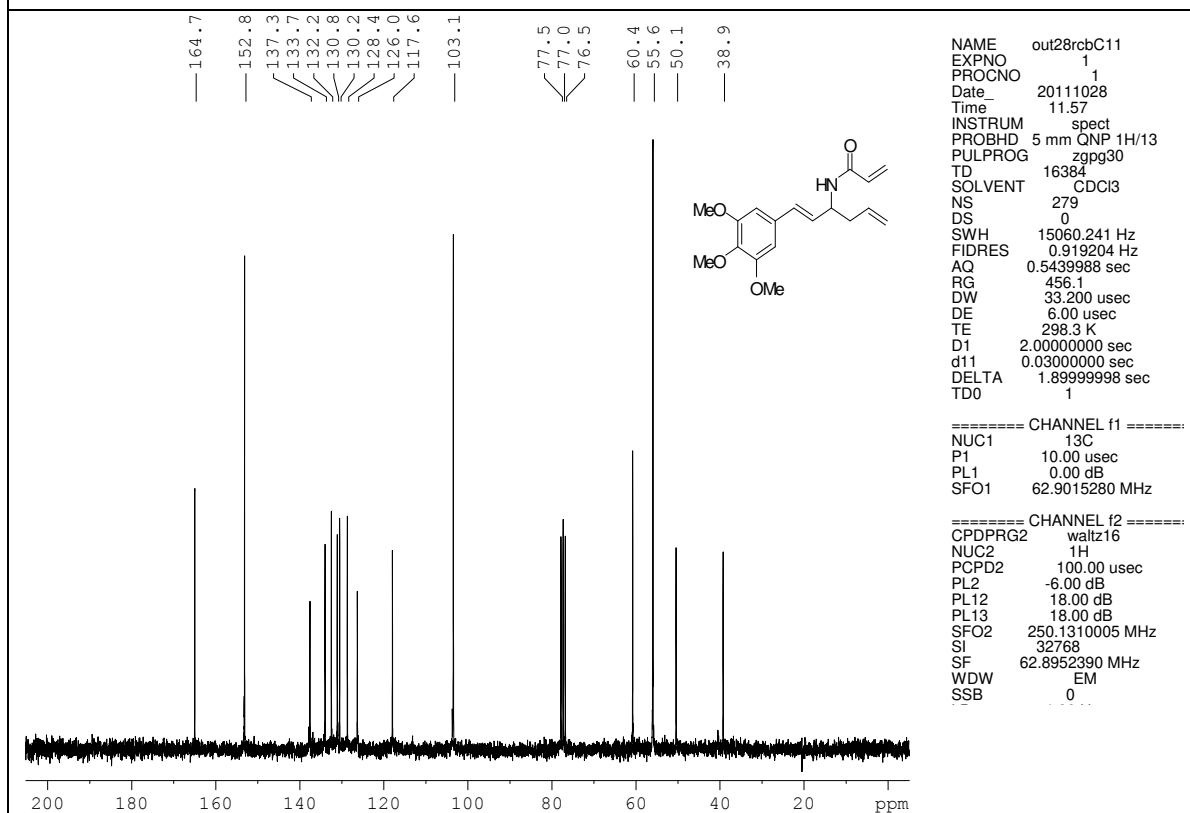
**Espectro 113.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **193**.



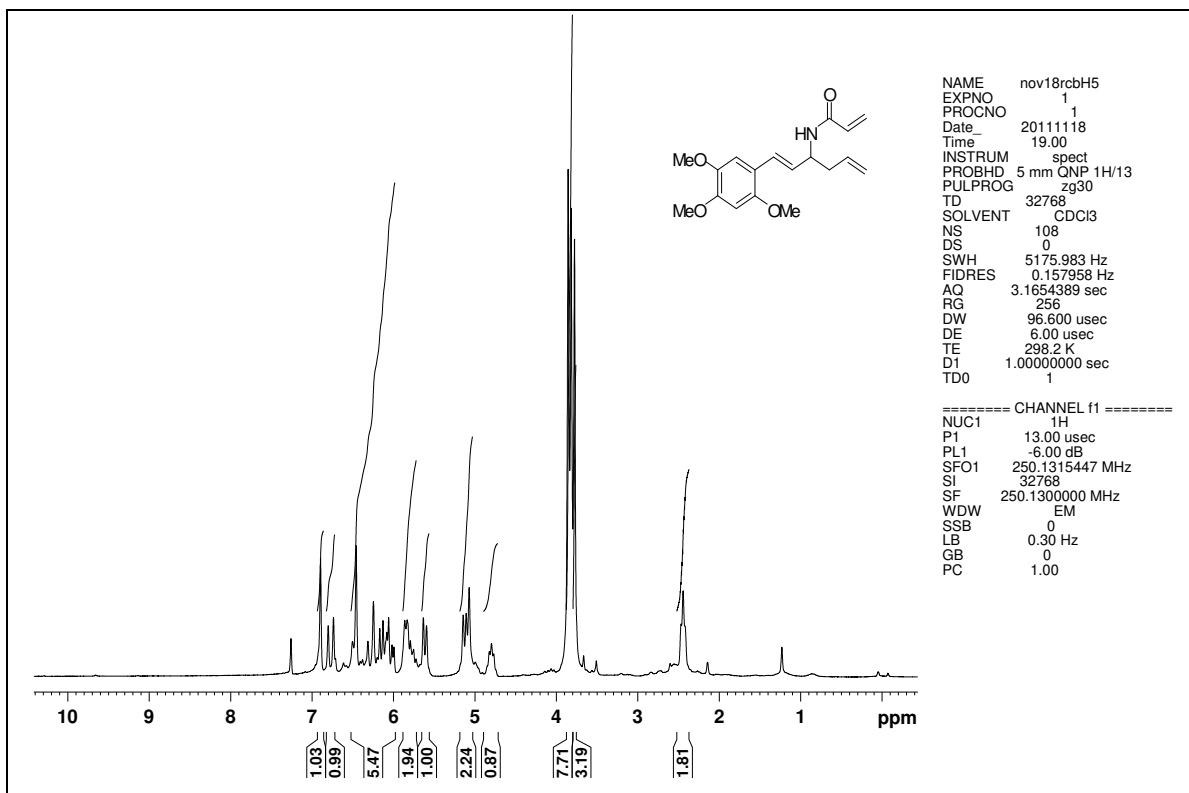
**Espectro 114.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **193**.



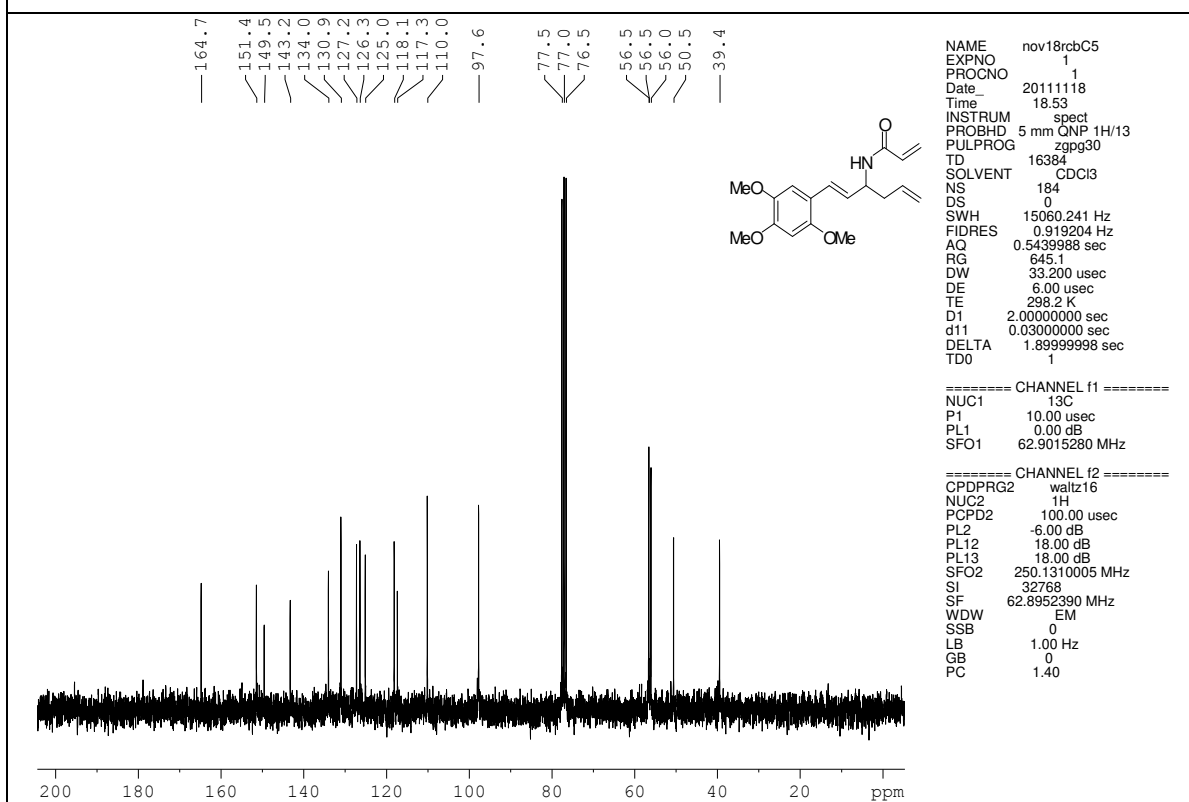
**Espectro 115.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **194**.



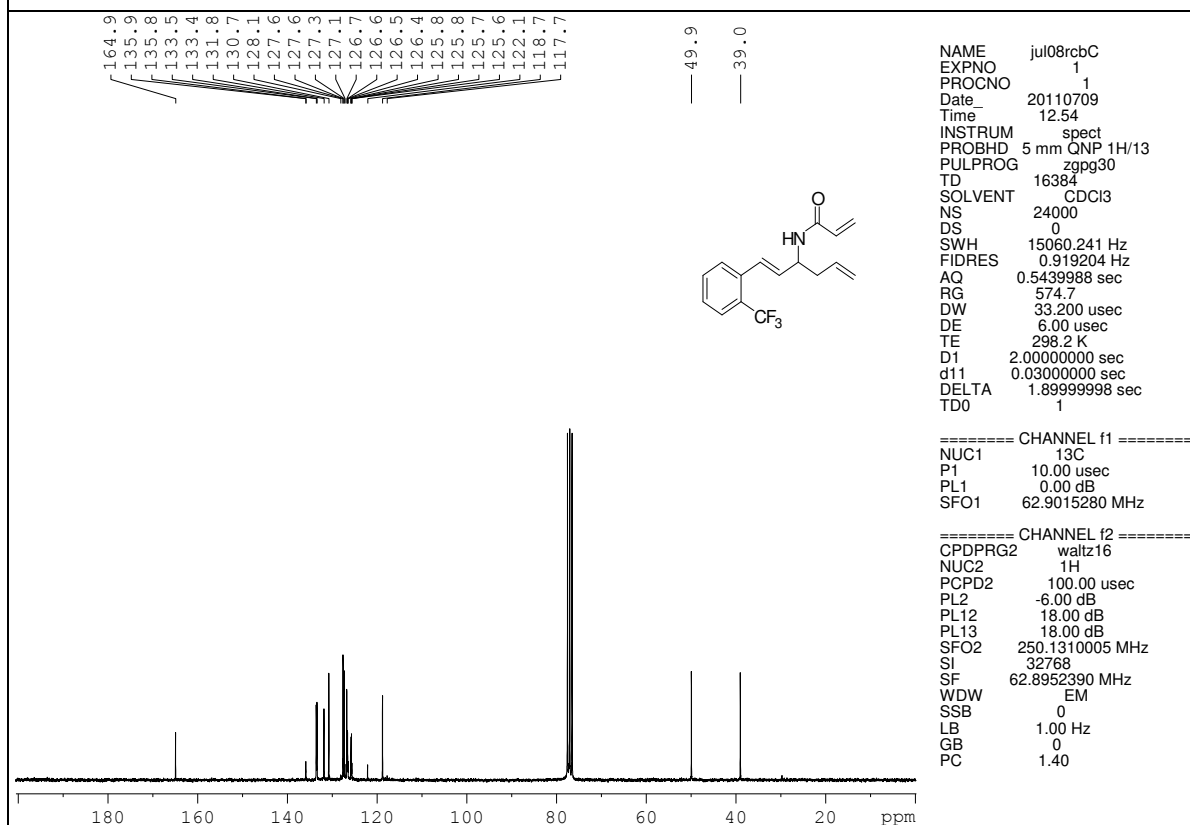
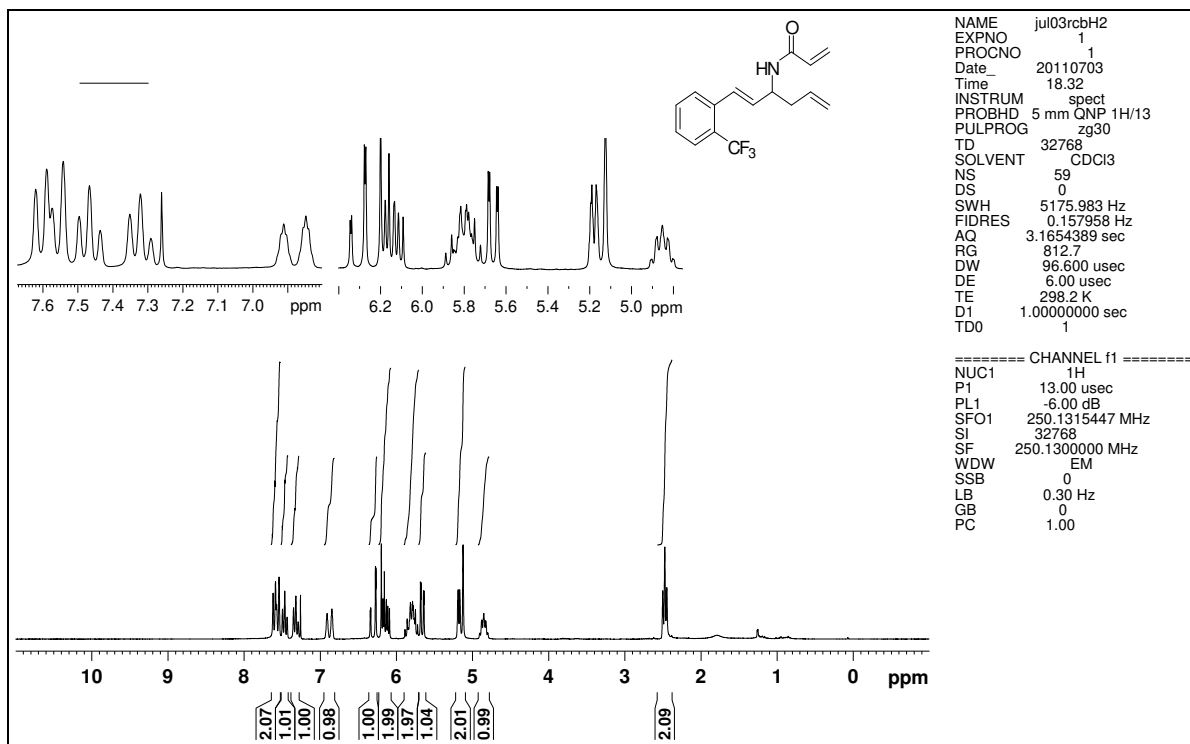
**Espectro 116.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **194**.

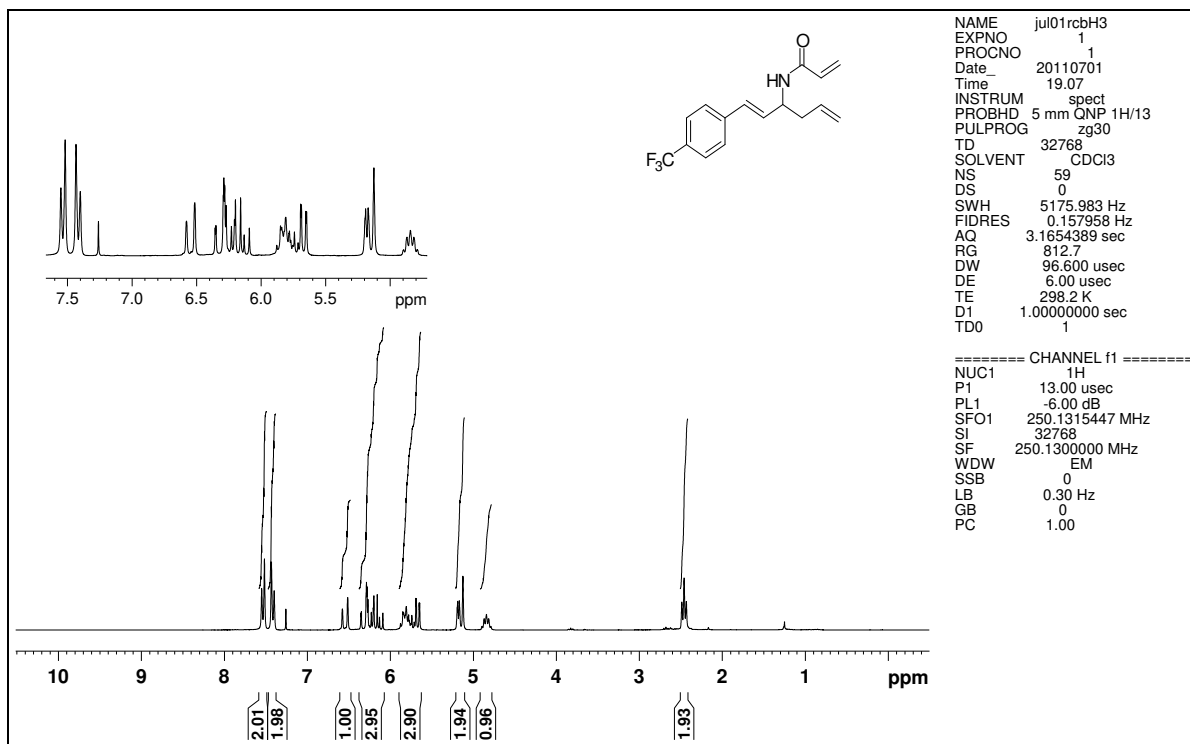


**Espectro 117. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 195.**

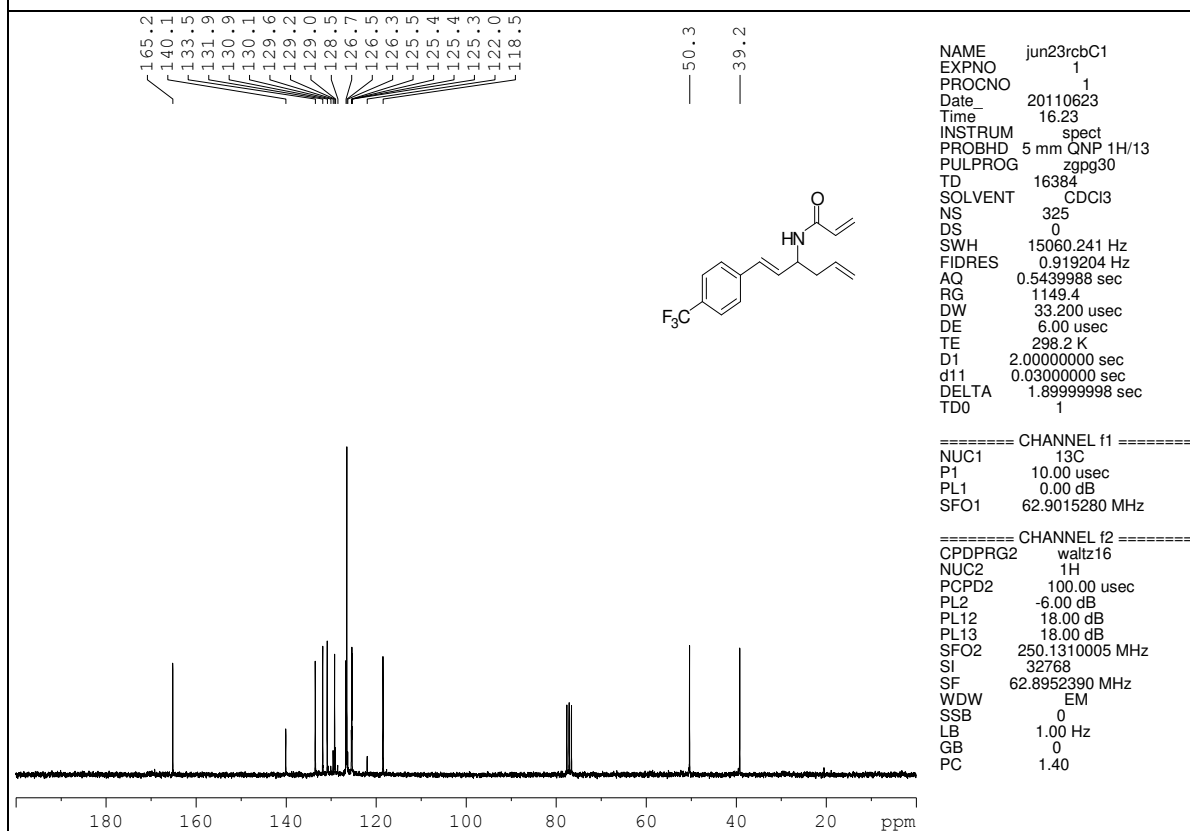


**Espectro 118. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 195.**



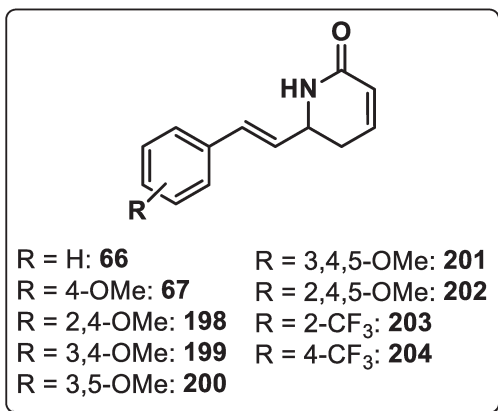


**Espectro 121. RMN de <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 197.**



**Espectro 122. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 197.**

### 3.2.10. Procedimento geral para a preparação das lactamas **66**, **67** e **198-204**



A uma solução das amidas **189-197** (1,0 equiv.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (152 mL) adicionou-se sob refluxo o catalisador de Grubbs de segunda geração (2 mol%). Após 6 h sob estas condições, deixou-se a mistura reacional atingir a t.a., adicionou-se DMSO (50 equiv. relativo ao catalisador) e a mistura reacional foi mantida sob agitação por 12 h.

Após este período, removeu-se o solvente sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido à cromatografia em coluna *flash* (usando o eluente indicado) para fornecer as lactamas **66**, **67** e **198-204**.

**3.2.10.1. (E)-6-Estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (66).** Preparado em 82% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1, 1:2 v/v. **P.F.:** 152,8-154,2 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3211, 1676, 1610, 1415, 1327, 1275, 1126, 965, 816, 754; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40-7,21 (m, 5H); 6,64-6,53 (m, 2H); 6,19 (dd, *J* = 15,8 e 7,3 Hz, 1H); 6,03 (sl, 1H); 5,95 (dd, *J* = 9,9 e 2,0 Hz, 1H); 4,36-4,24 (m, 1H); 2,54 (dt, *J* = 17,8 e 5,3 Hz, 1H); 2,36 (dddd, *J* = 17,8, 9,5, 3,4 e 2,0 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,2 (C=O); 139,9 (CH); 135,9 (C=O); 131,8 (CH); 128,5 (2xCH); 128,4 (CH); 127,9 (CH); 126,4 (2xCH); 124,4 (CH); 53,1 (CH); 30,2 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO [M+H<sup>+</sup>]: 200,1075; observado: 200,1077.

**3.2.10.2. (E)-6-(4-Metoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (67).** Preparado em 76% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:2 v/v. **P.F.:** 157,0-158,0 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3184, 2928, 2835, 1673, 1655, 1608, 1514, 1306, 1241, 1177, 1031, 969, 850, 822, 811; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,29 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,85 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,60 (ddd, *J* = 9,9, 5,0 e 3,0 Hz, 1H); 6,51 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 6,04 (dd, *J* = 15,8 e 7,4 Hz, 1H); 5,94 (dd, *J* = 9,9 e 1,4 Hz,



1H); 5,80 (sl, 1H); 4,30-4,23 (m, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,51 (dt,  $J = 17,8$  e  $5,0$  Hz, 1H); 2,35 (ddt,  $J = 17,8$ ,  $9,9$  e  $3,0$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,2 ( $\text{C}_0$ ); 159,4 ( $\text{C}_0$ ); 140,0 (CH); 131,3 (CH); 128,6 ( $\text{C}_0$ ); 127,6 (2xCH); 126,1 (CH); 124,3 (CH); 113,9 (2xCH); 55,1 ( $\text{OCH}_3$ ); 53,3 (CH); 30,4 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 230,1181; observado: 230,1200.

### 3.2.10.3. (*E*)-6-(2,4-Dimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (198).

Preparado em 64% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1, 1:5, 1:10 v/v. **P.F.:** 165,6-166,7 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3193, 3104, 3049, 2964, 2846, 1673, 1607, 1504, 1417, 1308, 1282, 1208, 1026, 975, 825, 813; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,30 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H); 6,79 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,60 (ddd,  $J = 9,8$ ,  $5,1$  e  $3,0$  Hz, 1H); 6,46 (dd,  $J = 8,5$  e  $2,3$  Hz, 1H); 6,42 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H); 6,08 (dd,  $J = 15,9$  e  $7,7$  Hz, 1H); 5,93 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H); 5,64 (sl, 1H); 4,30-4,22 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,49 (dt,  $J = 17,8$  e  $5,1$  Hz, 1H); 2,35 (ddt,  $J = 17,8$ ,  $10,5$  e  $3,0$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,1 ( $\text{C}_0$ ); 160,7 ( $\text{C}_0$ ); 157,8 ( $\text{C}_0$ ); 140,2 (CH); 127,7 (CH); 126,8 (CH); 126,5 (CH); 124,3 (CH); 117,7 ( $\text{C}_0$ ); 104,8 (CH); 98,3 (CH); 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 54,1 (CH); 30,7 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 260,1287; observado: 260,1298.

### 3.2.10.4. (*E*)-6-(3,4-Dimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (199).

Preparado em 60% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1, 1:5, 1:10 v/v. **P.F.:** 162,7-164,3 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3187, 3045, 2929, 2846, 1674, 1609, 1517, 1417, 1265, 1141, 1017, 965, 822, 807; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,92-6,88 (m, 2H); 6,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 6,60 (ddd,  $J = 9,9$ ,  $4,9$  e  $3,0$  Hz, 1H); 6,50 (d,  $J = 15,8$  Hz, 1H); 6,05 (dd,  $J = 15,8$  e  $7,5$  Hz, 1H); 5,94 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H); 5,77 (sl, 1H); 4,31-4,24 (m, 1H); 3,89 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 2,54 (dt,  $J = 17,8$  e  $4,9$  Hz, 1H); 2,37 (ddt,  $J = 17,8$ ,  $9,7$  e  $3,0$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,1 ( $\text{C}_0$ ); 148,9 ( $\text{C}_0$ ); 148,8 ( $\text{C}_0$ ); 139,9 (CH); 131,5 (CH); 128,9 ( $\text{C}_0$ ); 126,3 (CH); 124,3 (CH); 119,6 (CH); 110,9 (CH); 108,7 (CH); 55,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,6

(OCH<sub>3</sub>); 53,1 (CH); 30,3 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 260,1287; observado: 260,1298.

### 3.2.10.5. (*E*)-6-(3,5-Dimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (200).

Preparado em 70% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1, 1:5, 1:10 v/v. **P.F.:** 101,9-103,6 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3227, 2939, 2839, 1677, 1592, 1457, 1427, 1205, 1153, 1064, 969, 814; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,60 (ddd, *J* = 9,9, 5,0 e 3,6 Hz, 1H); 6,61 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H); 6,50 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,38 (t aparente, *J* = 2,2 Hz, 1H); 6,16 (dd, *J* = 15,7 e 7,3 Hz, 1H); 5,95 (dd, *J* = 9,9 e 2,0 Hz, 1H); 5,81 (sl, 1H); 4,36-4,22 (m, 1H); 3,79 (s, 6H); 2,56 (dt, *J* = 17,7 e 5,0 Hz, 1H); 2,36 (dddd, *J* = 17,7, 9,4, 3,6 e 2,0 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,1 (C<sub>0</sub>); 160,6 (2xC<sub>0</sub>); 139,8 (CH); 137,8 (C<sub>0</sub>); 131,5 (CH); 128,9 (CH); 124,3 (CH); 104,4 (2xCH); 100,0 (CH); 55,0 (2xOCH<sub>3</sub>); 52,8 (CH); 30,0 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 260,1287; observado: 260,1298.

### 3.2.10.6. (*E*)-6-(3,4,5-Trimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (201).

Preparado em 97% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1, 1:5, 1:10 v/v. **P.F.:** 138,2-139,2 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3219, 3012, 2996, 2968, 2934, 2839, 1673, 1608, 1583, 1462, 1423, 1127, 1006, 971, 815, 736; **RMN de <sup>1</sup>H** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,64-6,65 (m, 3H); 6,49 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H); 6,10 (dd, *J* = 15,7 e 7,3 Hz, 1H); 5,95 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H); 6,80 (sl, 1H); 4,29 (q, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,86 (s, 6H); 3,83 (s, 3H); 2,56 (dt, *J* = 17,8 e 5,4 Hz, 1H); 2,43-2,34 (m, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,0 (C<sub>0</sub>); 153,0 (2xC<sub>0</sub>); 139,7 (CH); 137,7 (C<sub>0</sub>); 131,5 (CH); 131,4 (C<sub>0</sub>); 127,8 (CH); 124,2 (CH); 103,4 (2xCH); 60,5 (OCH<sub>3</sub>); 55,8 (2xOCH<sub>3</sub>); 52,7 (CH); 30,0 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+) *m/z* calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 290,1392; observado: 290,1408.

### 3.2.10.7. (*E*)-6-(2,4,5-Trimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (202).

Preparado em 60% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1, 1:5, 1:10 v/v. **P.F.:** 136,8-138,6 °C; **IV** (filme, cm<sup>-1</sup>): 3238, 3001, 2938, 2835, 1673,

1608, 1513, 1464, 1440, 1208, 1125, 1031, 973, 813; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,91 (s, 1H); 6,83 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H); 6,60 (ddd,  $J = 9,9, 5,0$  e  $3,0$  Hz, 1H); 6,47 (s, 1H); 6,06 (dd,  $J = 15,9$  e  $7,7$  Hz, 1H); 5,93 (dd,  $J = 9,9$  e  $1,1$  Hz, 1H); 5,71 (sl, 1H); 4,31-4,24 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 2,51 (dt,  $J = 17,7$  e  $5,0$  Hz, 1H); 2,36 (ddt,  $J = 17,7, 10,3$  e  $3,0$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,0 ( $\text{C}_0$ ); 151,3 ( $\text{C}_0$ ); 149,7 ( $\text{C}_0$ ); 143,0 ( $\text{C}_0$ ); 140,0 (CH); 126,4 (CH); 126,2 (CH); 124,2 (CH); 116,3 ( $\text{C}_0$ ); 109,8 (CH); 97,3 (CH); 56,3 ( $\text{OCH}_3$ ); 56,2 ( $\text{OCH}_3$ ); 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ); 53,8 (CH); 30,5 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 290,1392; observado: 290,1404.

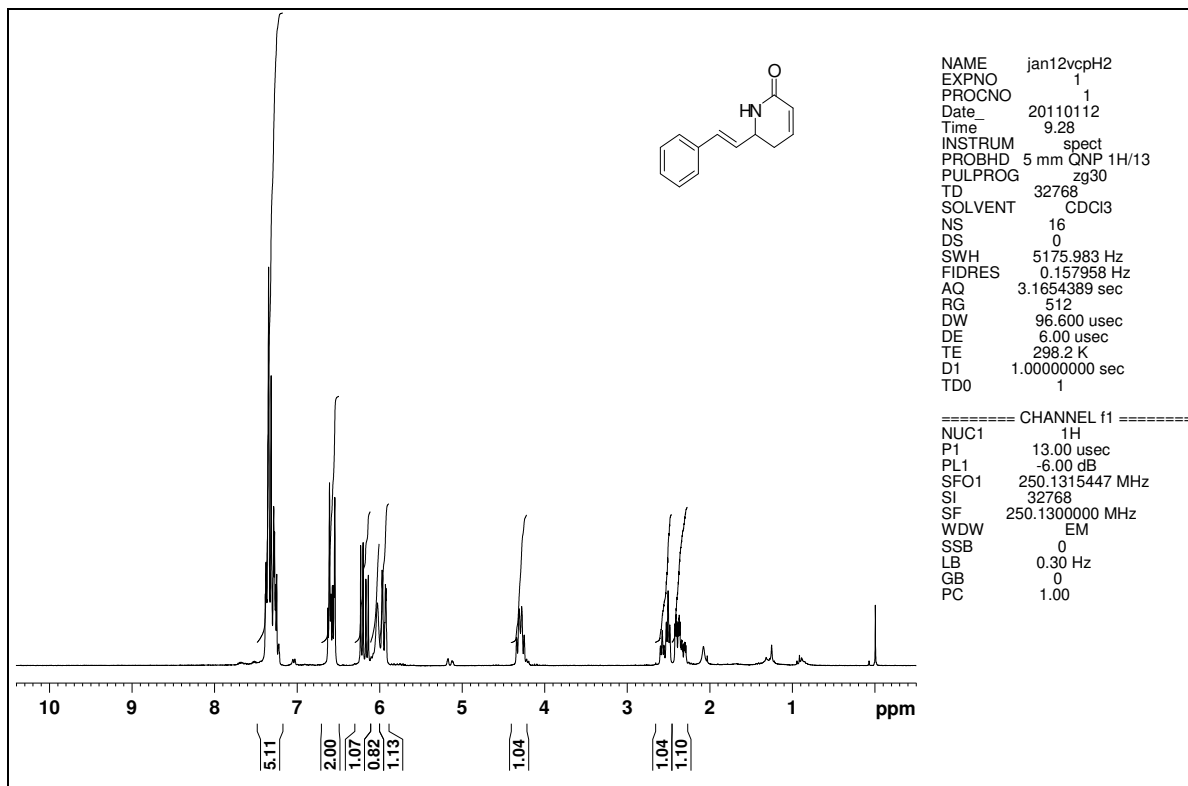
### 3.2.10.8. (*E*)-6-(2-(Trifluorometilestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (203).

Preparado em 64% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1, 1:2 v/v. **P.F.:** 98,1-100,0 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3384, 3044, 1681, 1609, 1429, 1316, 1158, 1117, 1105, 1036, 967, 809, 766; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,64 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,58 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,52 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 7,38 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H); 6,97 (dd,  $J = 15,7$  e  $1,7$  Hz, 1H); 6,63 (ddd,  $J = 10,0, 5,0$  e  $3,5$  Hz, 1H); 6,18 (dd,  $J = 15,7$  e  $7,7$  Hz, 1H); 5,97 (dq,  $J = 10,0$  e  $2,0$  Hz, 1H); 5,50 (sl, 1H); 4,39-4,33 (m, 1H); 2,59 (dt,  $J = 17,8$  e  $5,0$  Hz, 1H); 2,41 (dddd,  $J = 17,8, 9,7, 3,5$  e  $2,0$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166,0 ( $\text{C}_0$ ); 139,9 (CH); 135,1 (q,  $J = 1,6$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 132,8 (CH); 131,9 (CH); 128,5 (q,  $J = 1,7$  Hz, CH); 127,8 (CH); 127,6 (q,  $J = 30,0$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 127,6 (CH); 125,8 (q,  $J = 5,7$  Hz, CH); 124,6 (CH); 124,2 (q,  $J = 274,0$  Hz,  $\text{C}_0$ ); 53,5 (CH); 30,3 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 268,0949; observado: 268,1034.

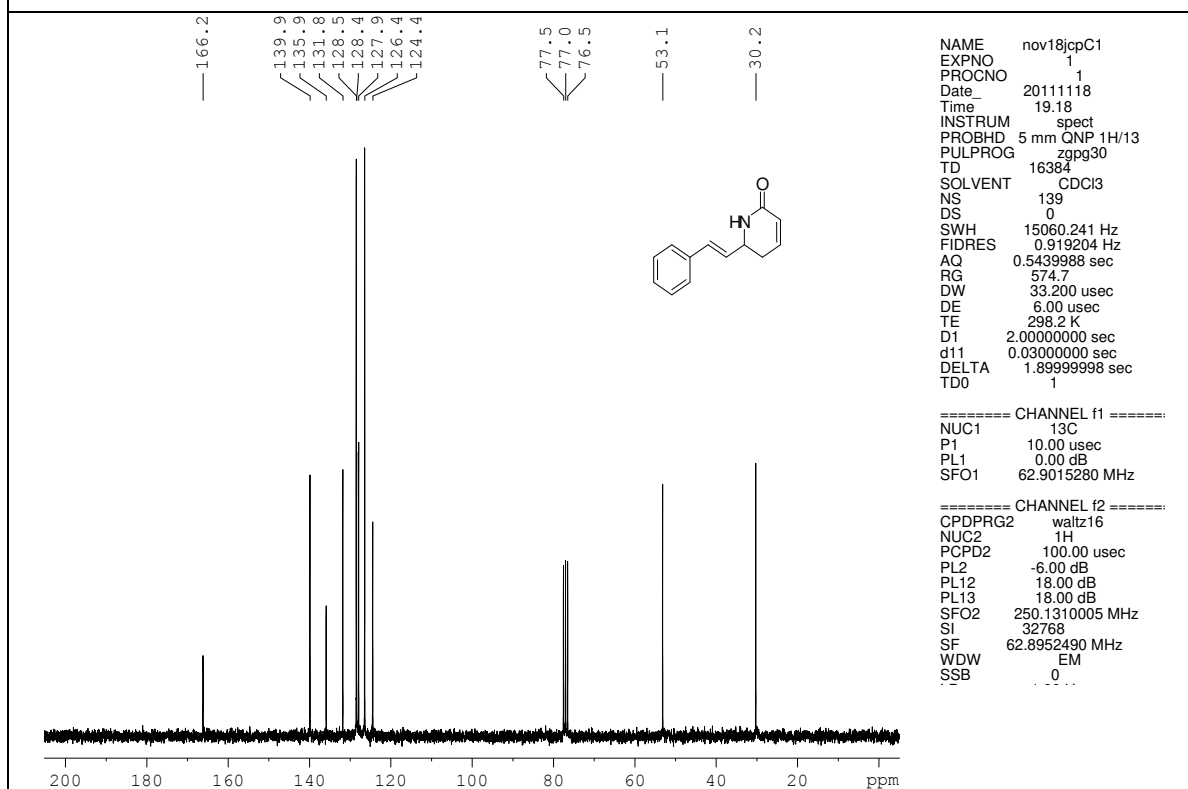
### 3.2.10.9. (*E*)-6-(4-(Trifluorometilestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (204).

Preparado em 60% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** Hexano/AcOEt 1:1, 1:2 v/v. **P.F.:** 129,6-131,0 °C; **IV** (filme,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3218, 3053, 1681, 1611, 1415, 1324, 1172, 1117, 1067, 1016, 973, 818, 734; **RMN de  $^1\text{H}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,59 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 7,47 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H); 6,65-6,60 (m, 2H); 6,30 (dd,  $J = 15,9$  e  $7,2$  Hz, 1H); 5,98 (dq,  $J = 10,0$  e  $2,0$  Hz, 1H); 5,53 (sl, 1H); 4,38-4,32 (m, 1H); 2,61 (dt,  $J = 17,8$  e  $5,3$  Hz, 1H); 2,41 (dddd,  $J = 17,8, 9,3, 3,5$  e  $2,0$  Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**

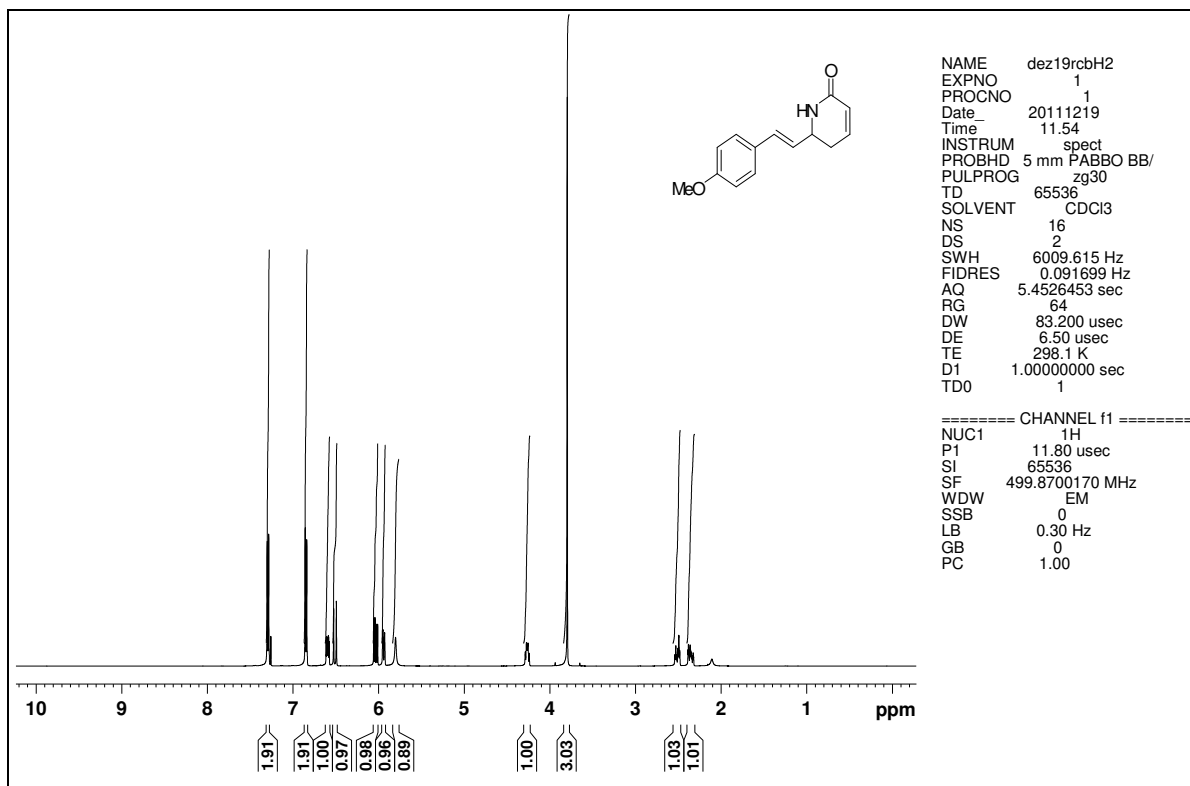
(62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166,3 (C<sub>0</sub>); 139,8 (CH); 139,5 (C<sub>0</sub>); 131,3 (CH); 130,5 (CH); 129,8 (q,  $J$  = 32,4 Hz, C<sub>0</sub>); 126,7 (2xCH); 125,6 (q,  $J$  = 4,0 Hz, 2xCH); 124,6 (CH); 124,1 (q,  $J$  = 272,1 Hz, C<sub>0</sub>); 53,0 (CH); 30,1 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI/+)  $m/z$  calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H<sup>+</sup>] 268,0949; observado: 268,1065.



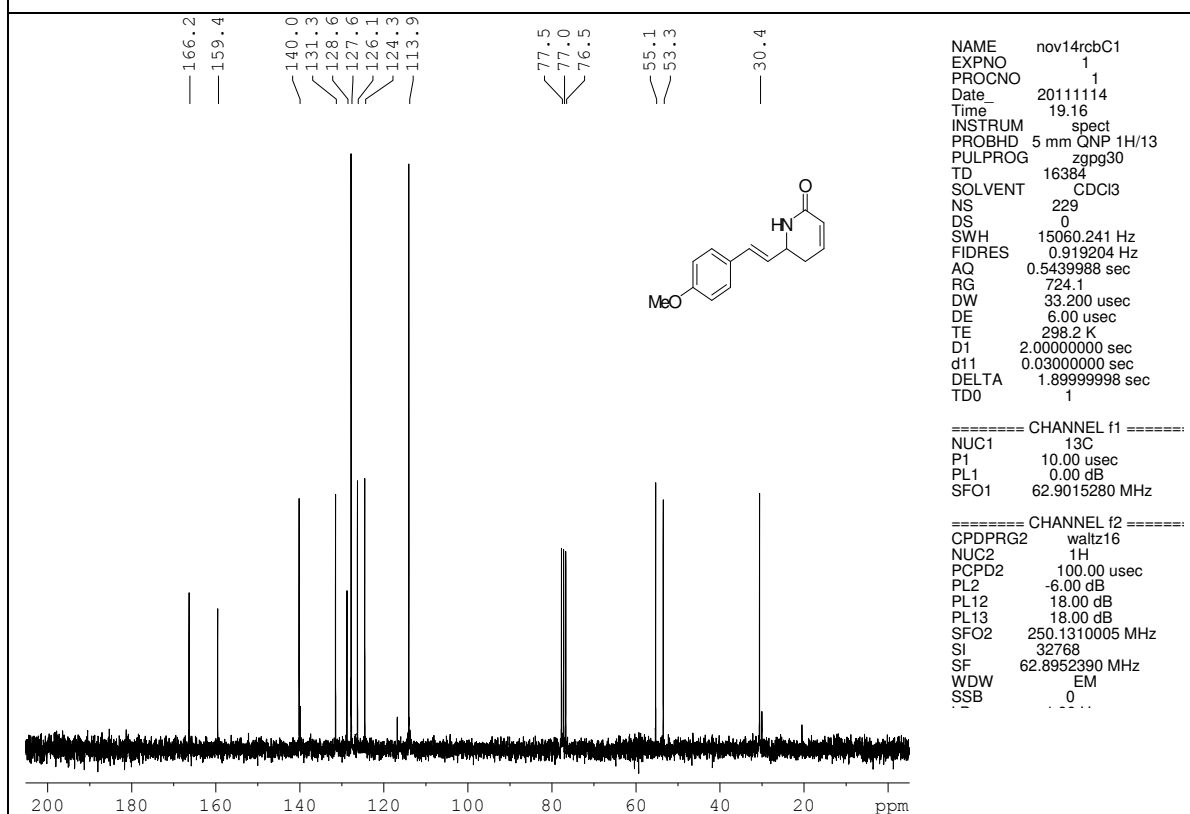
**Espectro 123.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **66**.



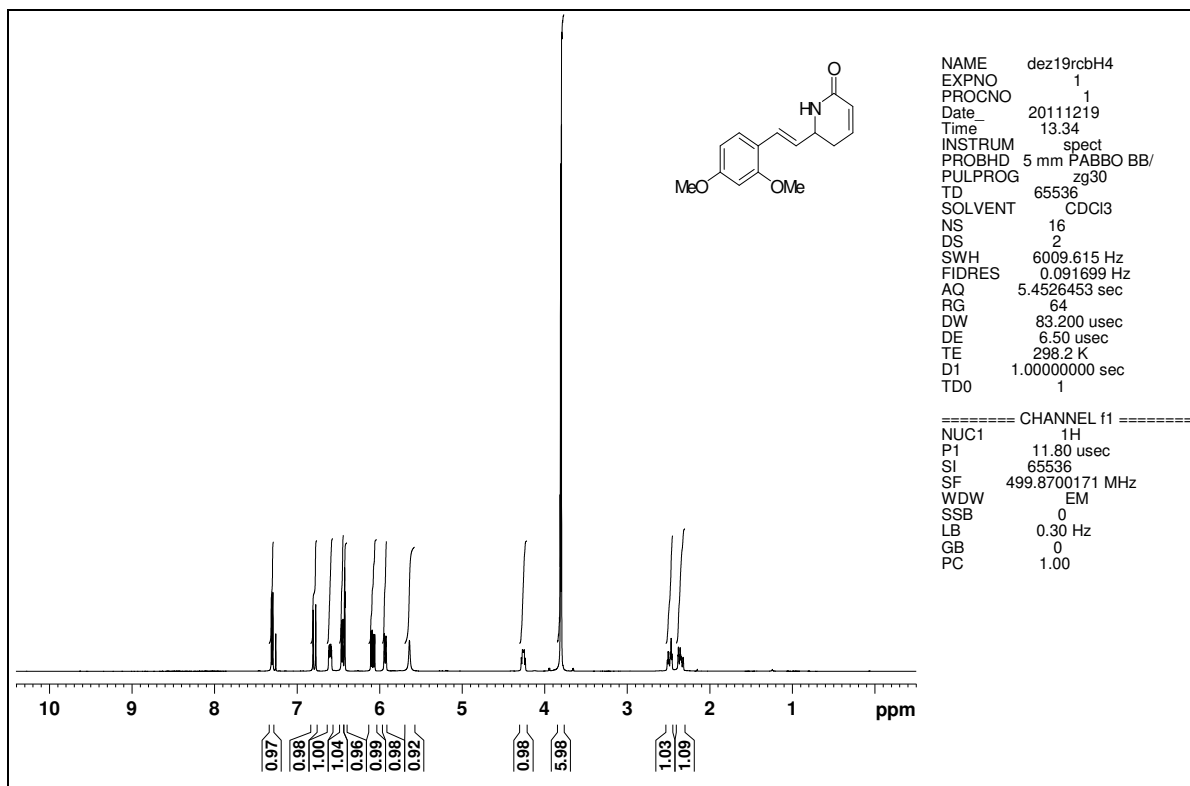
**Espectro 124.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **66**.



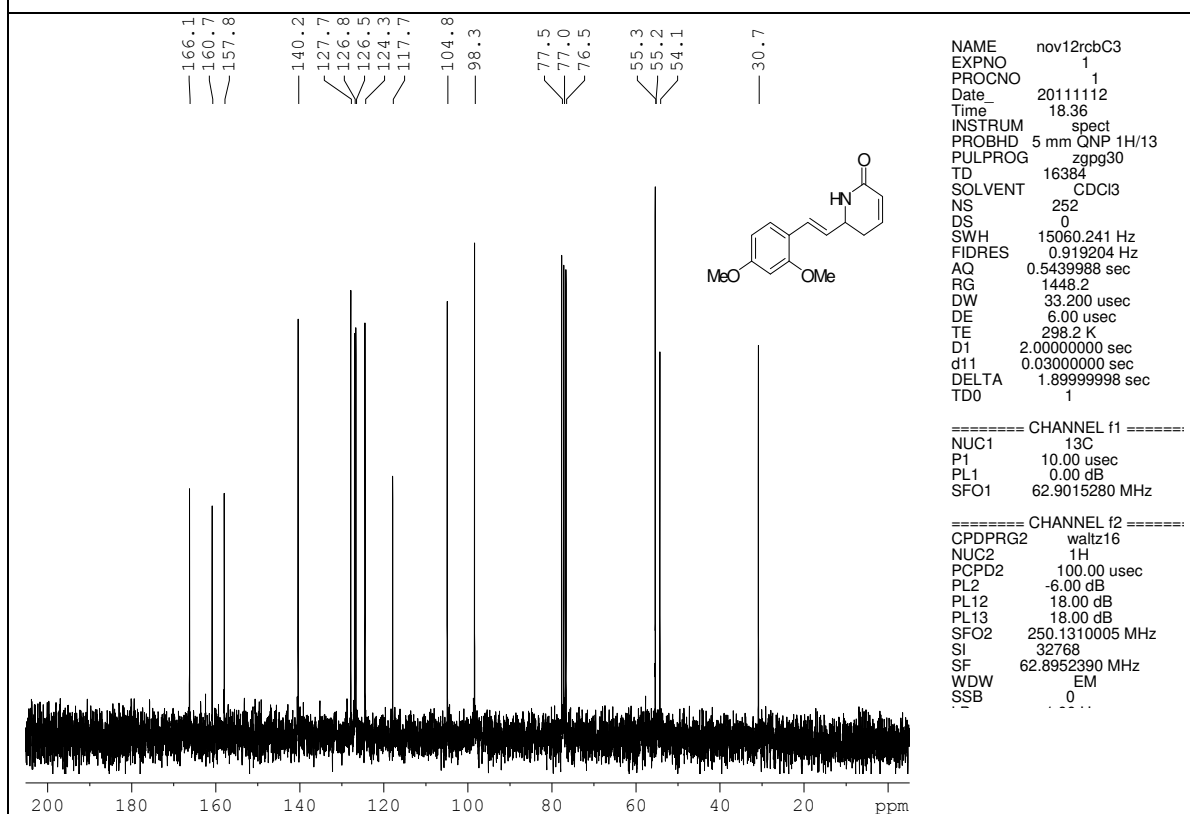
**Espectro 125.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**.



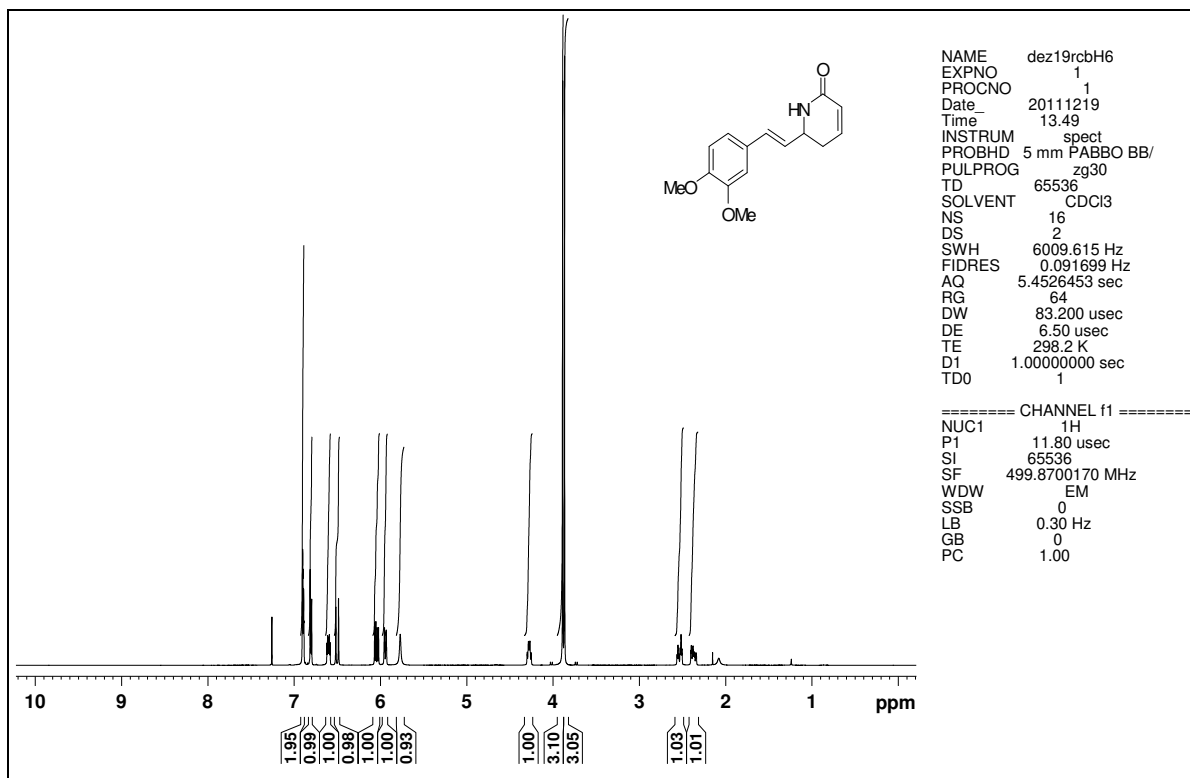
**Espectro 126.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **67**.



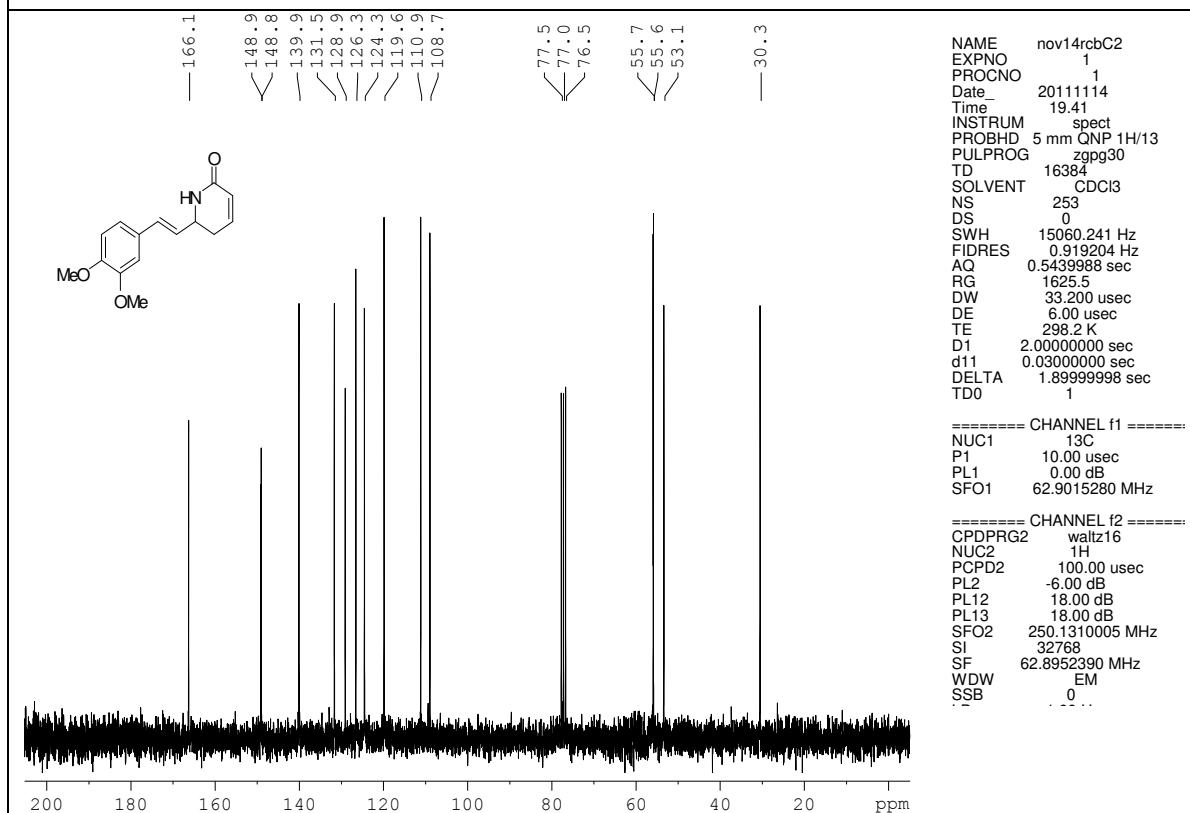
**Espectro 127. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 198.**



**Espectro 128. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 198.**

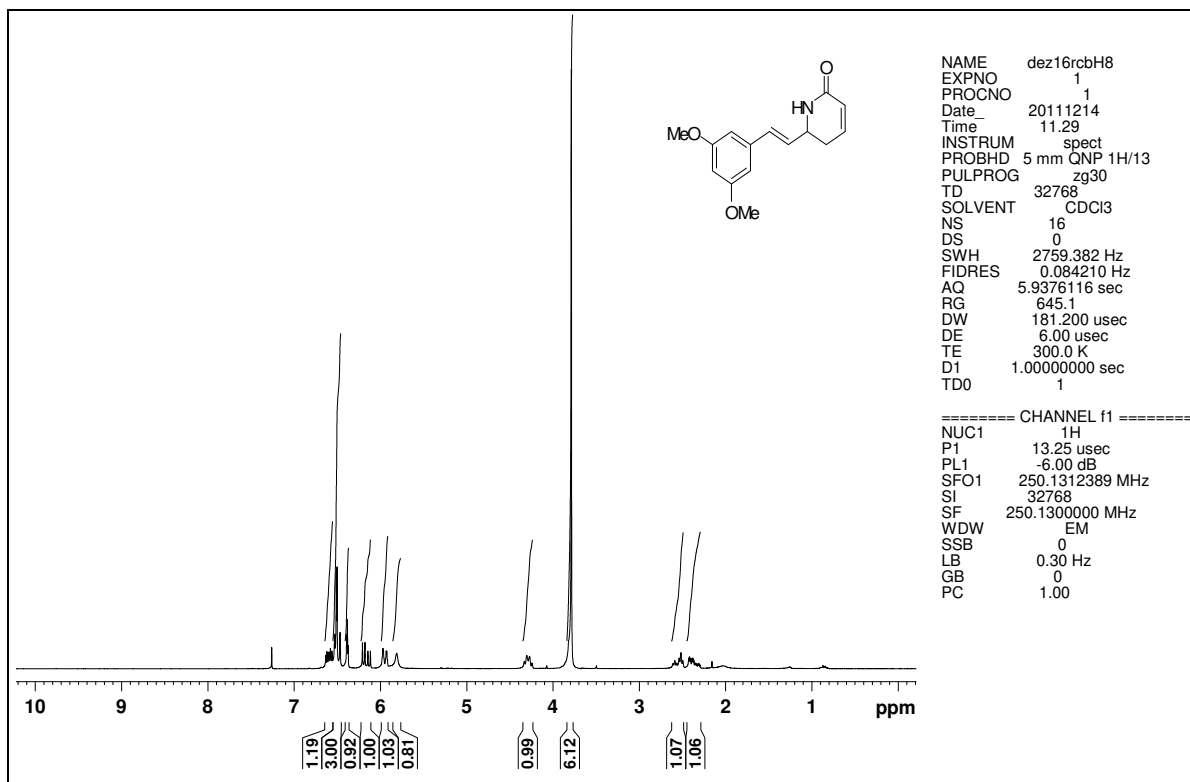


**Espectro 129. RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 199.**

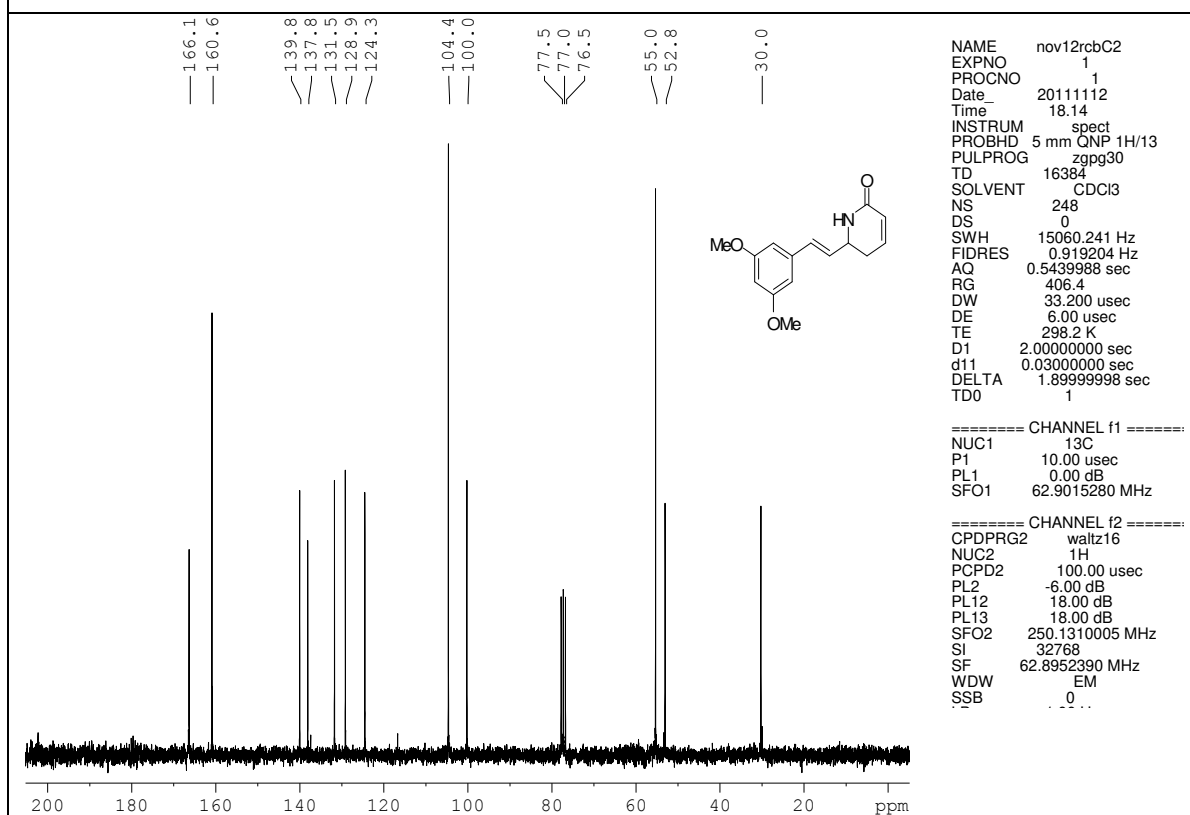


**Espectro 130. RMN de <sup>13</sup>C (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 199.**

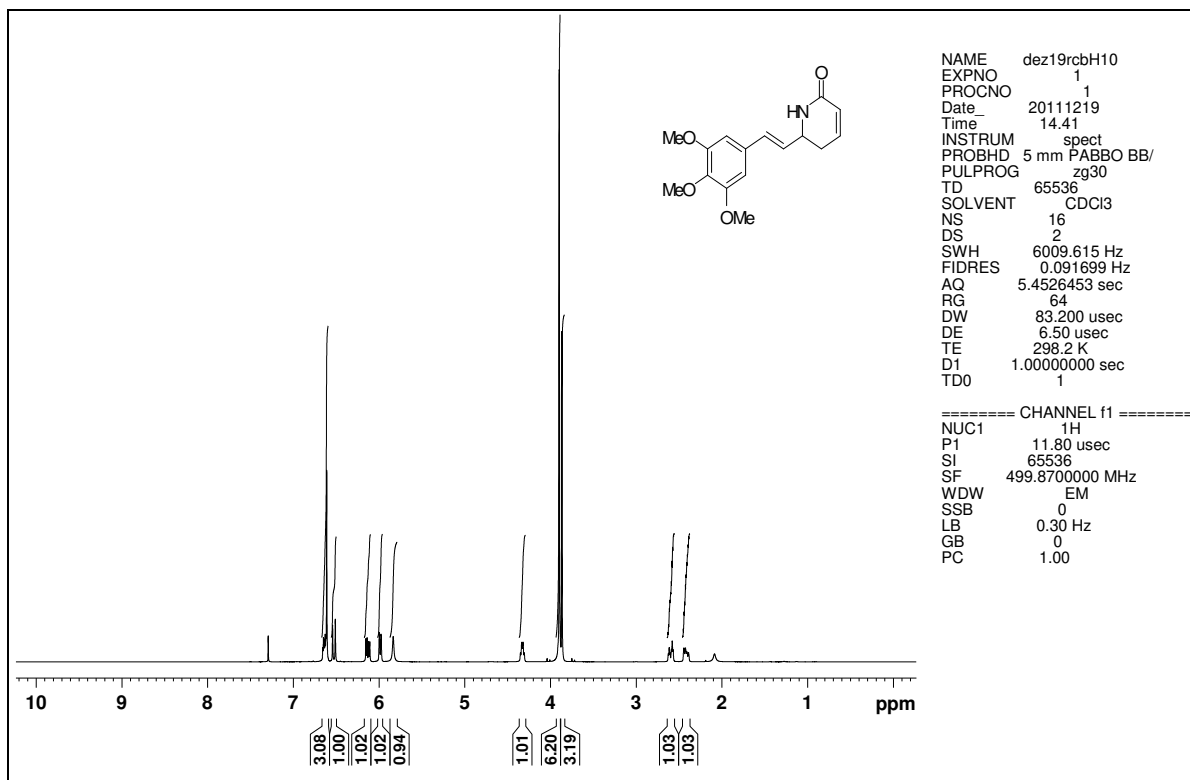




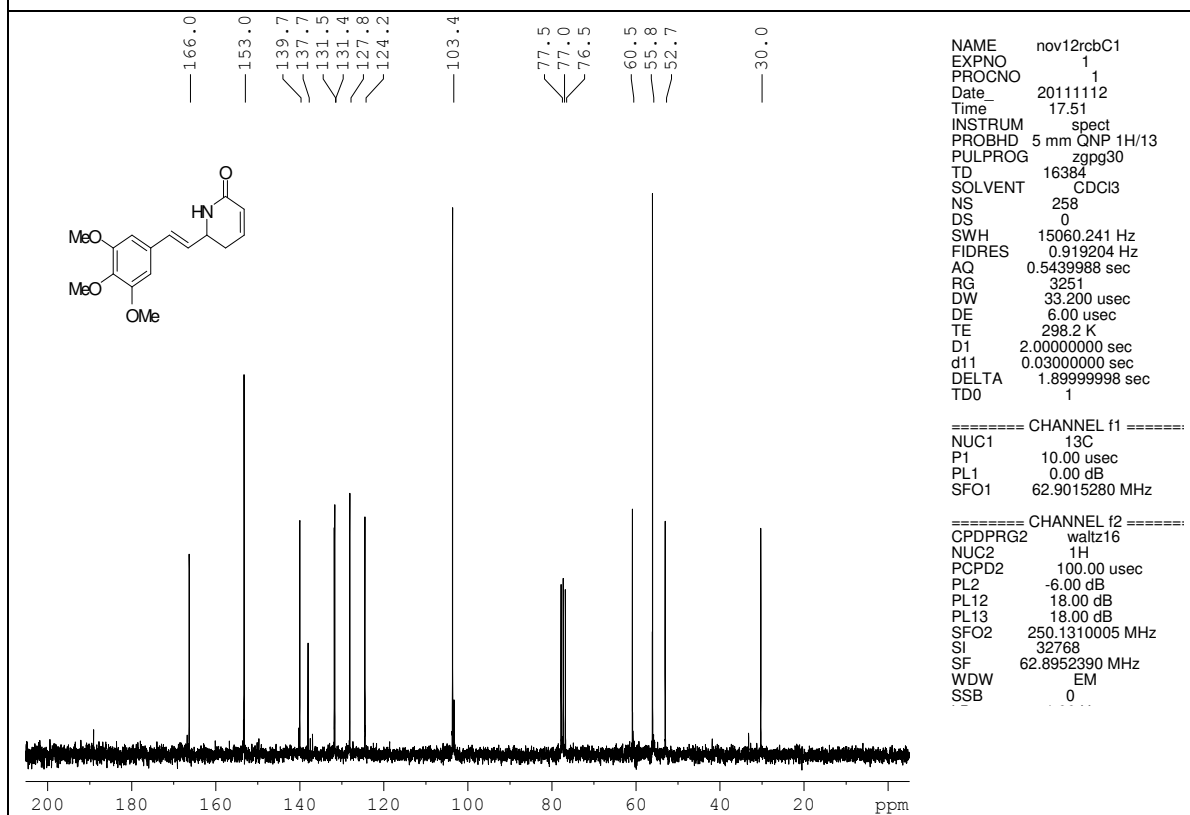
**Espectro 131.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **200**.



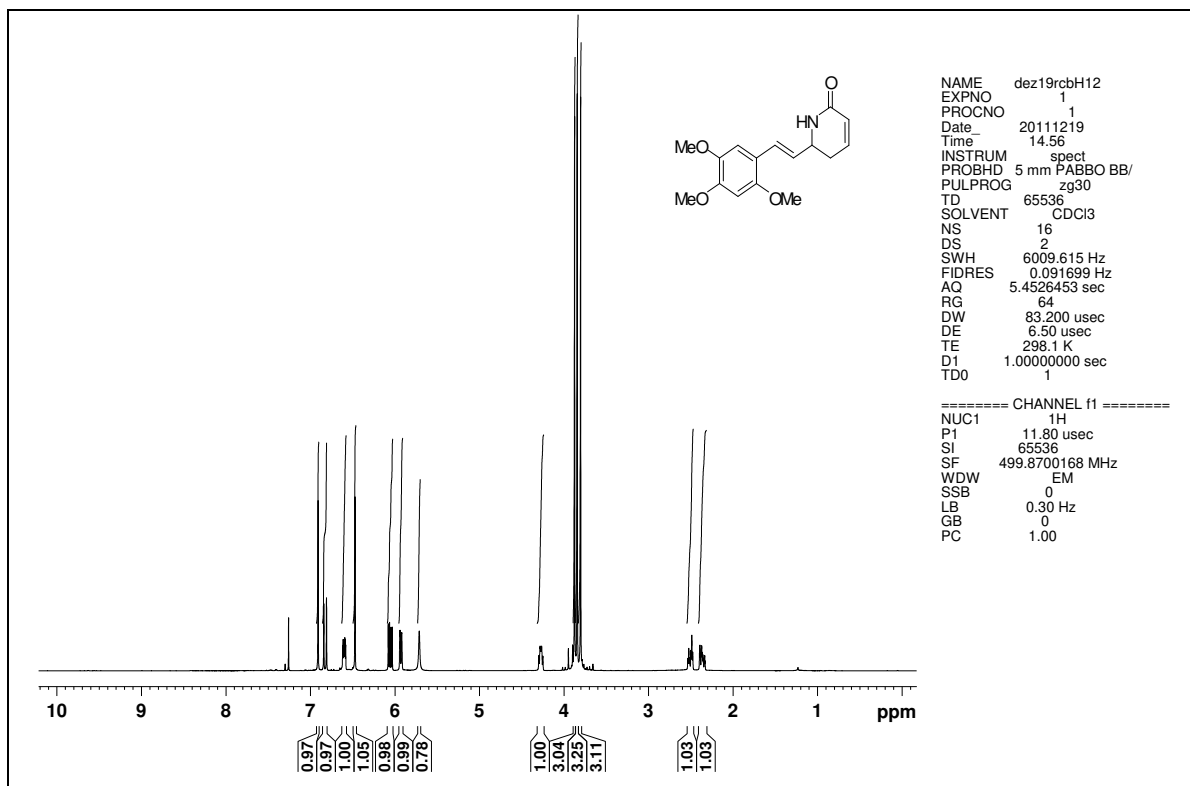
**Espectro 132.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **200**.



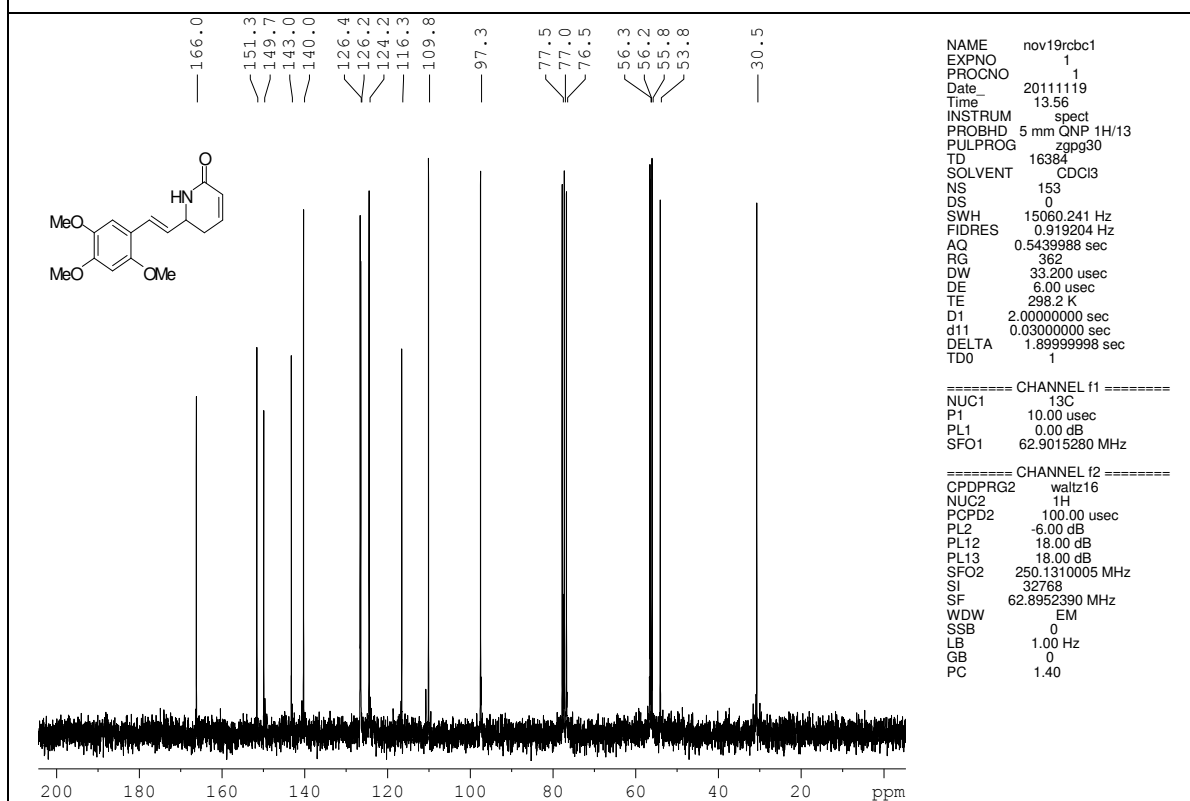
**Espectro 133.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **201**.



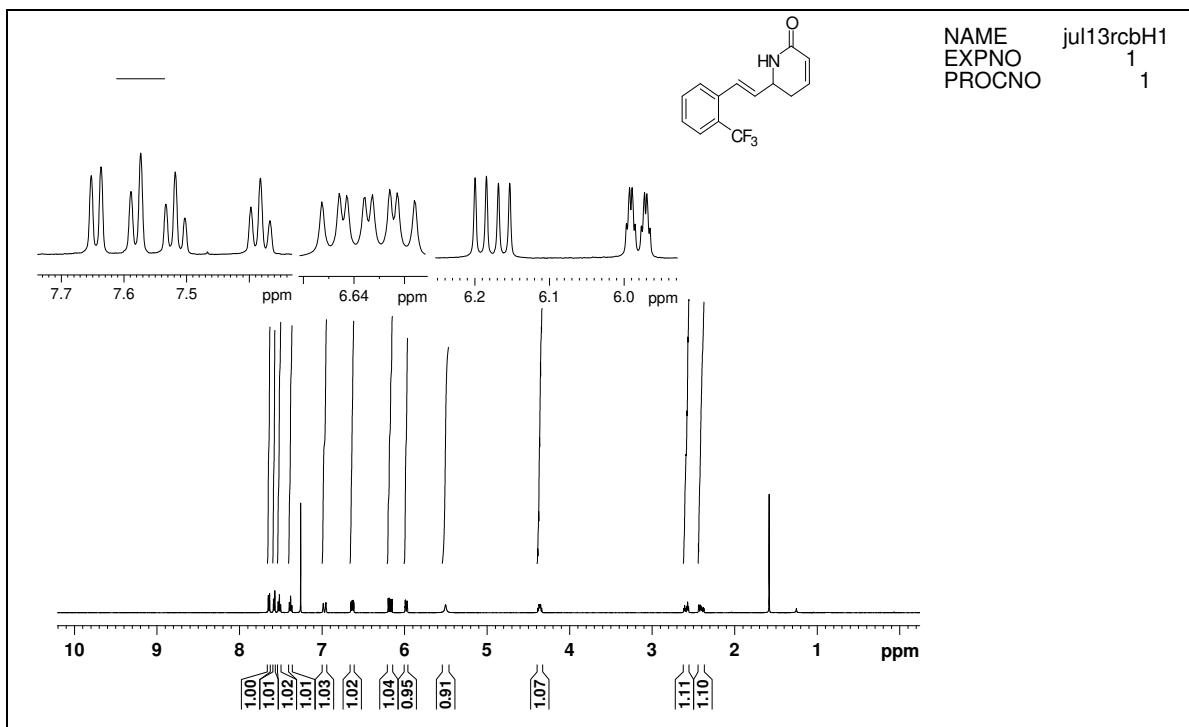
**Espectro 134.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **201**.



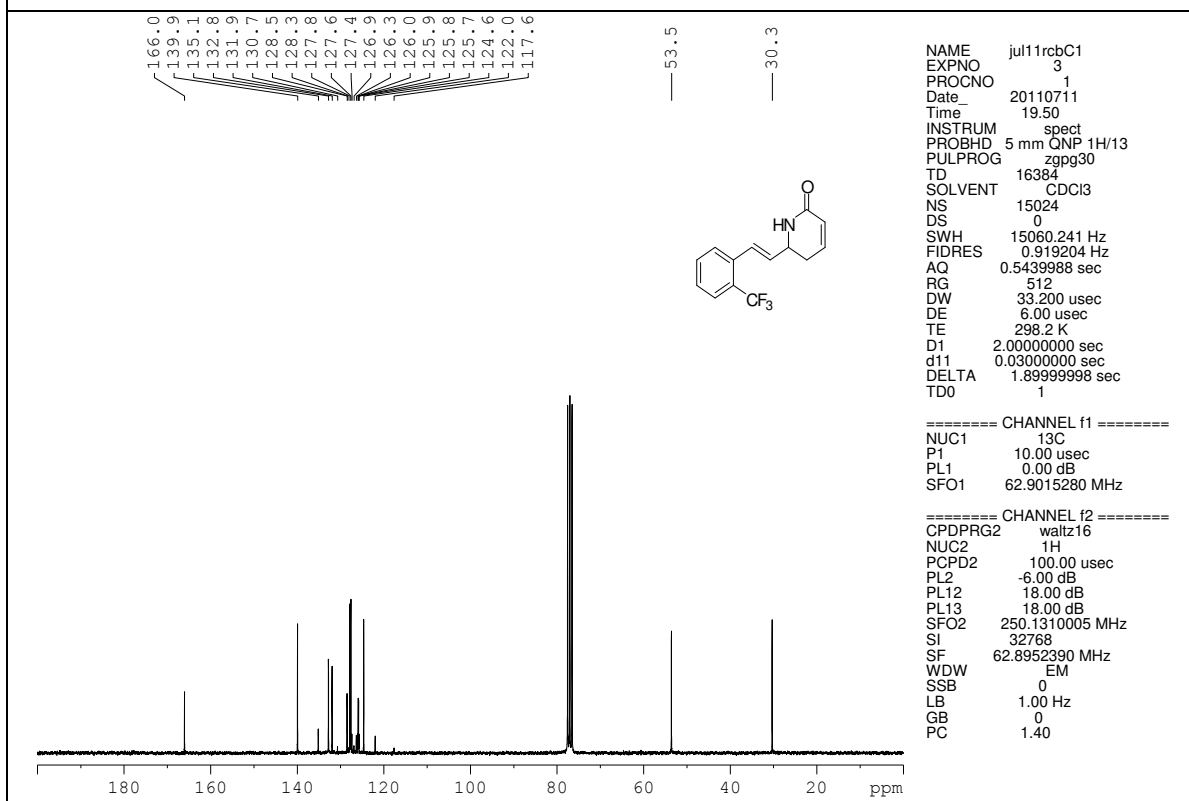
**Espectro 135.** RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **202**.



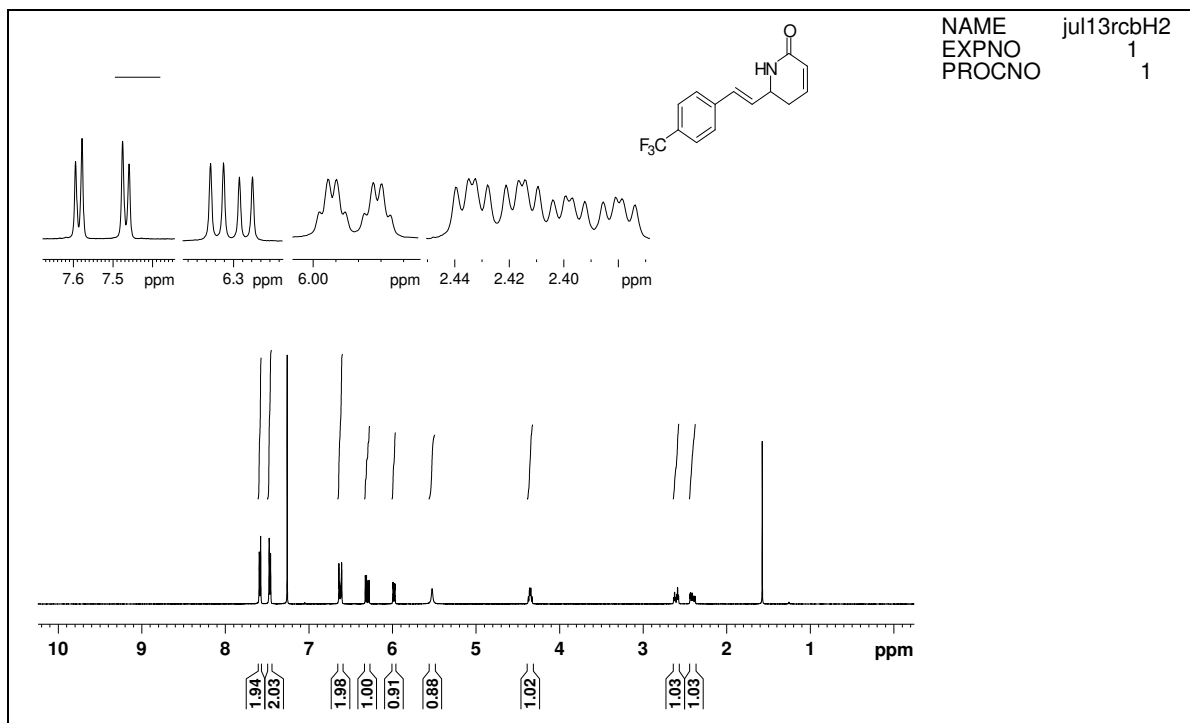
**Espectro 136.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **202**.



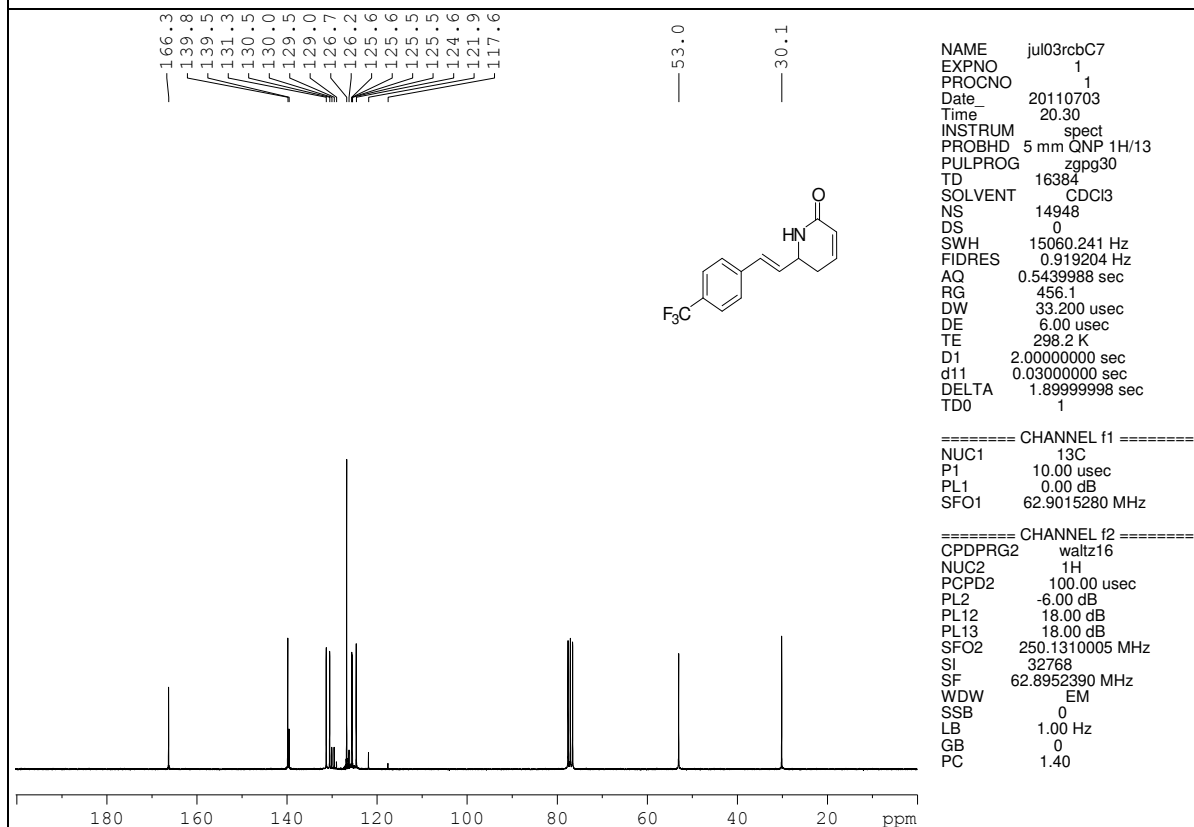
**Espectro 137. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 203.**



**Espectro 138. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 203.**



**Espectro 139. RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 204.**



**Espectro 140. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 204.**

### 3.3. Ensaios *in vitro*

A avaliação da atividade antiproliferativa dos análogos da goniotalamina e dos aza-análogos foi realizada em colaboração com o Prof. João Ernesto de Carvalho de Carvalho, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA), UNICAMP e com a Profa. Carmen Veríssima Ferreira Halder, do Instituto de Biologia, UNICAMP. Os ensaios foram realizados pela Dra. Débora Barbosa Vendramini Costa e pela doutoranda Karin Juliane Pelizzaro Rocha.

#### 3.3.1. Células

As linhagens tumorais humanas foram cedidas pelo NCI, Frederick-MA, EUA ou adquiridas no Banco de Células do Rio de Janeiro, Brasil e mantidas em condições estéreis (**Tabela 18**).

**Tabela 18.** Linhagens celulares tumorais e não-tumoral utilizadas nos ensaios de atividade antiproliferativa *in vitro* e suas DI\*.

| Linhagem celular                                      | Nome        | DI (x10 <sup>4</sup> células/mL) |
|-------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------|
| <b>Pulmão</b>                                         | NCI-H460    | 4,0                              |
| <b>Mama</b>                                           | MCF-7       | 6,0                              |
| <b>Ovário com fenótipo de resistência multidrogas</b> | NCI-ADR/RES | 5,0                              |
| <b>Cólon</b>                                          | HT-29       | 5,0                              |
| <b>Próstata</b>                                       | PC-3        | 4,5                              |
| <b>Melanoma</b>                                       | UACC-62     | 4,0                              |
| <b>Ovário</b>                                         | OVCAR-03    | 7,0                              |
| <b>Renal</b>                                          | 786-0       | 5,0                              |
| <b>Glia</b>                                           | U251        | 4,0                              |
| <b>Pâncreas</b>                                       | PANC-1      | 10,0                             |
| <b>Queratinócito humano**</b>                         | HaCat       | 4,0                              |

\* DI: densidade de inoculação

\*\* linhagem não-tumoral

### **3.3.2. Cultivo celular**

As linhagens celulares foram cultivadas em frascos de 25 cm<sup>2</sup> (T25) com 5 mL de meio RPMI 1640 (Gibco®) suplementado com 5% de soro fetal bovino (SFB – Gibco®), a 37 °C em atmosfera úmida com 5% CO<sub>2</sub>. A linhagem PANC-1 foi cultivada em meio DMEM (Nutricell®) suplementado com 10% de SFB. Quando a monocamada celular atingia cerca de 80% de confluência, as linhagens eram repicadas, o que ocorria geralmente uma vez por semana.

Para as linhagens aderidas, o desprendimento celular foi realizado mediante ação enzimática da tripsina. Para tanto, o meio de cultura foi aspirado, o frasco lavado com 500 µL de tampão de Hank's (Sigma®) para eliminar resíduos de meio de cultura e após aspiração do tampão foram adicionados 500 µL de tripsina-EDTA 2,5 g/L (Vitrocell®), a 37 °C, até que as células se soltassem totalmente. A ação da tripsina foi bloqueada com meio RPMI ou DMEM + SFB 5% e uma alíquota dessa suspensão foi transferida aos novos frascos, completando-se o volume para 5 mL.

#### **3.3.2.1. Descongelamento das células**

O descongelamento das células foi realizado sempre que houve necessidade de renovação ou obtenção de células em passagem adequada para os experimentos. Para tanto, os criotubos foram descongelados à t.a., seu conteúdo transferido para um tubo de centrifuga de 15 mL e para lavagem do glicerol utilizado no congelamento teve o seu volume completado para 10 mL com meio de cultura RPMI-1640 (Gibco®) ou DMEM (Nutricell®) contendo 5% SFB (Gibco®). O tubo foi centrifugado a 2000 rpm por 4 min a 4 °C, o sobrenadante foi aspirado e descartado, sendo o precipitado de células ressuspensionado cuidadosamente em 5 mL do meio de cultura descrito. A suspensão foi então transferida para frascos de manutenção de T25 e incubadas a 37 °C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> em ambiente úmido.

### **3.3.2.2. Congelamento das células**

Para sua expansão as células foram cultivadas em frascos de 75 cm<sup>2</sup> (T75) e o volume final de suspensão celular a ser congelado foi sempre de 1x10<sup>6</sup> cél/mL. Para as células aderidas, após tripsinização com tripsina/EDTA (Sigma®), as células foram ressuspendidas em 10 mL de meio suplementado com 30% de SFB, procedido pela contagem do número de células em câmara de Neubauer. A suspensão celular foi centrifugada a 2000 rpm, por 4 min à 4 °C, o sobrenadante foi aspirado e, a seguir, foi adicionado meio RPMI com 30% de SFB e 20% de glicerol em volume calculado para a obtenção de uma concentração final de 1x10<sup>6</sup> cél/mL. A linhagem tumoral PANC-1 seguiu o mesmo protocolo de congelamento, utilizando-se como meio de congelamento SFB + 5% de DMSO (Sigma®). Cada criotubo contendo 1 mL da solução celular foi colocado na fase gasosa do nitrogênio líquido por 24 h, para depois serem imersos na fase líquida.

### **3.3.3. Atividade antiproliferativa em um painel de cultura de células**

#### **3.3.3.1. Aplicação das células**

No primeiro dia de experimento, a suspensão celular foi preparada com meio RPMI com 5% de SFB (ou DMEM com 10% de SFB para a linhagem tumoral PANC-1) e penicilina-estreptomicina (2 mg/L) e ajustada em sua respectiva densidade de inoculação. Foram aplicados 100 µL de suspensão celular em placas de 96 compartimentos, que foram incubadas por 24 h a 37 °C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> e ambiente úmido. Foi também preparada uma placa controle (placa T<sub>0</sub>), que continha todas as linhagens celulares utilizadas no experimento.

#### **3.3.3.2. Preparo e aplicação das amostras<sup>122</sup>**

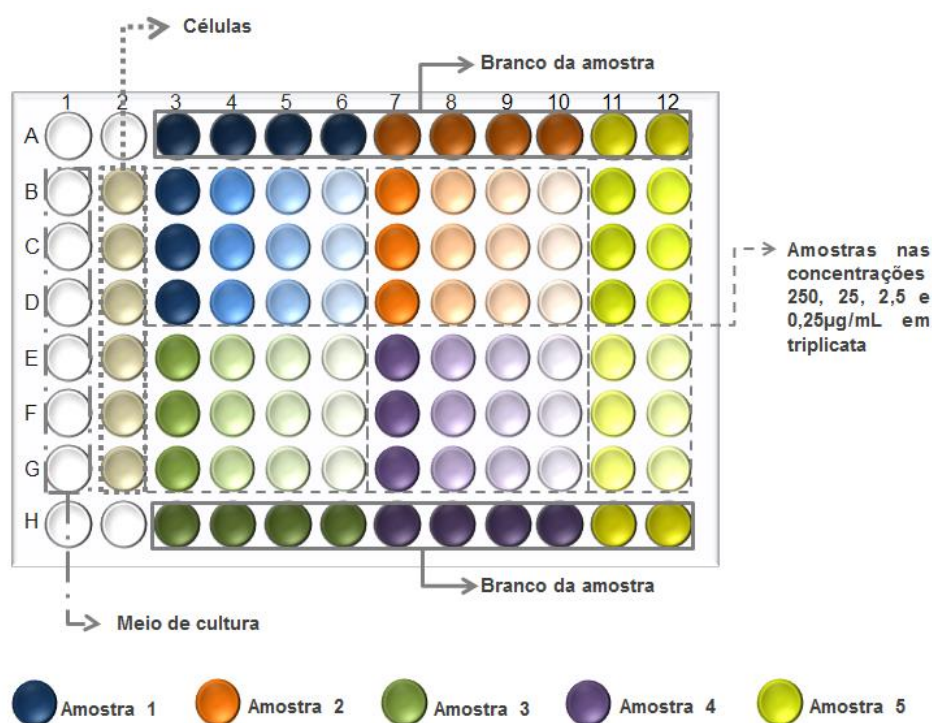
Os compostos foram diluídos em solução estoque de DMSO (Merck®) na concentração de 0,1 g/mL. Para a adição à cultura de células, estas soluções

---

<sup>122</sup> Ensaio realizado pelo laboratório do Prof. João Ernesto de Carvalho. Linhagens celulares submetidas a esse tratamento: NCI-H460; MCF-7; NCI-ADR/RES; HT-29; PC-03; UACC-62; OVCAR-3; 786-0; U251; Hcat e Vero.



foram diluídas em pelo menos 400 vezes em RPMI com 5% de SFB e penicilina-estreptomicina (2 mg/L), o que evita a toxicidade do DMSO. As amostras foram adicionadas nas concentrações de 0,25; 2,5; 25 e 250 µg/mL, (100 µL/compartimento) em triplicata, e a seguir foram incubadas por 48 h a 37 °C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> e ambiente úmido. Como controle positivo foi utilizado o quimioterápico doxorrubicina (**208**) nas concentrações de 0,025; 0,25; 2,5 e 25 µg/mL (100 µL/compartimento) em triplicata.



**Figura 39.** Placa de 96 compartimentos utilizada nos testes de atividade antiproliferativa.

Conforme apresentado na **Figura 39**, a placa de 96 compartimentos usada nos testes de atividade antiproliferativa mostra a disposição e as concentrações das amostras, o branco das amostras (aplica-se somente a amostra nas diferentes concentrações), o branco das células (aplica-se somente células) e o branco do meio de cultura (aplica-se somente meio de cultura).

No momento de adição das amostras, as células inoculadas na placa controle T<sub>0</sub> foram fixadas com a adição de 50 µL/compartimento de ácido tricloroacético (TCA) a 50% (Sigma®) para a determinação da quantidade de células presentes no momento em que as amostras foram aplicadas, sendo este o valor basal 0. O TCA atua como um fixador, precipitando proteínas. As células viáveis se mantêm fixas na placa, enquanto as células não viáveis se desprendem, sendo lavadas.

Após 48 h de tratamento as células foram fixadas com 50 µL de TCA a 50% e incubadas por 1 h a 4 °C. Em seguida, as placas foram submetidas a 4 lavagens consecutivas com água corrente para a remoção dos resíduos de TCA, de meio, de SFB e de metabólitos secundários, sendo a seguir mantidas à t.a. até a secagem completa.

Após a secagem, foram adicionados 50 µL/compartimento do corante protéico sulforrodamina B (SRB) (Sigma®) a 0,4% (peso/volume) dissolvido em ácido acético a 1 % e a seguir as placas foram incubadas à t.a. por 30 min. As placas foram então lavadas por 4 vezes consecutivas com solução de ácido acético 1% e após secagem completa à t.a. o corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado com 150 µL/compartimento de Trizma Base (10 µM, pH 10,5) (Sigma®). A leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada em leitor de microplacas a 540 nm (Molecular Devices®, modelo VersaMax).

A sulforrodamina B é um corante protéico que se liga aos resíduos de aminoácidos básicos das proteínas de células que estavam viáveis no momento da fixação. Portanto, quanto maior a quantidade de SRB ligada ao compartimento, menor a atividade antiproliferativa da amostra em teste, pois há mais células viáveis.<sup>123</sup>

---

<sup>123</sup> a) Skehan, P.; Storeng, R.; Scudiero, D.; Monks, A.; McMahon, J.; Vistica, D.; Warren, J. T.; Bokesch, H.; Kenney, S.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1107. b) Rubinstein, L. V.; Shoemaker, R. H.; Paull, K. D.; Simon, R. M.; Tosini, S.; Skehan, P.; Scudiero, D. A.; Monks, A.; Boyd, M. R. *J. Natl. Cancer Inst.* **1990**, *82*, 1113. c) Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757.

### 3.3.4. *Análise dos resultados*

As médias das absorbâncias foram calculadas descontando-se o valor de seus respectivos brancos. Através das fórmulas a seguir, foi determinada a porcentagem de crescimento de cada amostra testada.

Se  $T > C$ , a amostra estimulou o crescimento.

Se  $T \geq T_0$  e  $< C$ , a amostra foi citostática e a fórmula utilizada foi  $100 \times [(T - T_0) / (C - T_0)]$ .

Se  $T < T_0$  a amostra foi citocida e a fórmula utilizada foi  $100 \times [(T - T_0) / (T_0)]$ .

Nessas fórmulas, T correspondia à média da absorbância da célula tratada, C o controle de célula e  $T_0$  o controle das células no dia da adição das amostras.

O resultado obtido foi subtraído de 100%, obtendo-se então a porcentagem de crescimento. Os dados de absorbância foram analisados e compilados na elaboração de gráficos relacionando a porcentagem de crescimento celular com a concentração da amostra. As amostras foram consideradas ativas quando apresentaram inibição de crescimento maior que 50%.

Utilizando-se o software Origin®, realizou-se a regressão linear dos dados obtidos com as médias da porcentagem de crescimento e foi calculado o TGI (*total growth inhibition*), parâmetro que indica a concentração necessária para inibir totalmente o crescimento celular ( $T = T_0$ ). O TGI é utilizado para comparar a potência das amostras e evidenciar a seletividade.

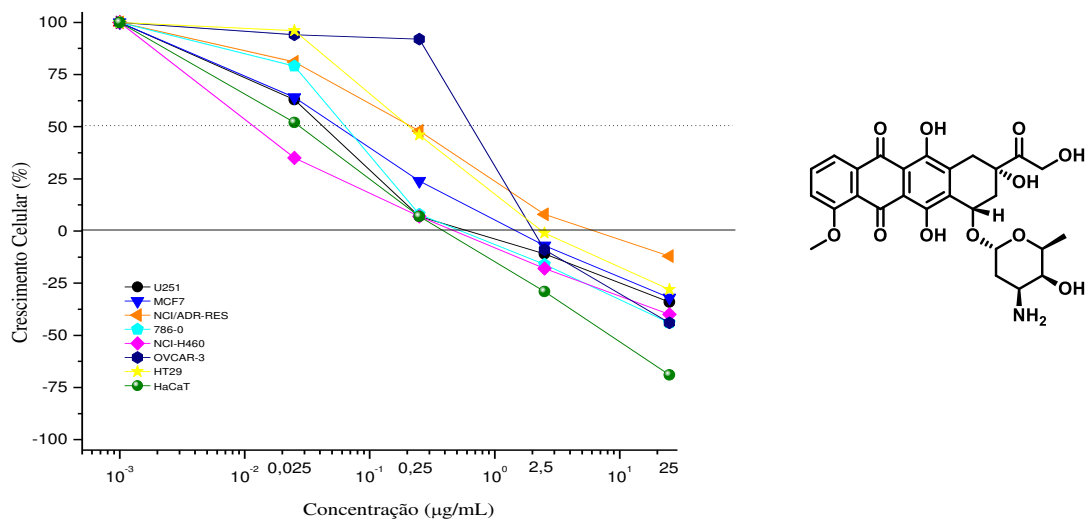
### 3.3.5. *Preparo e aplicação das amostras na linhagem PANC-1*<sup>124</sup>

Os compostos foram diluídos em solução estoque de DMSO (Merck®) na concentração de 100 mM. Para a adição à cultura de células, estas soluções foram diluídas em pelo menos 1000 vezes em DMEM com 10% de SFB e penicilina-estreptomicina (2 mg/L), o que evita a toxicidade do DMSO (0,1%). As amostras foram adicionadas nas concentrações de 1; 10; 25; 50 e 100  $\mu$ M (100  $\mu$ L/compartimento) em triplicata, e a seguir foram incubadas por 24 h a 37 °C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> e ambiente úmido. Como controle positivo utilizou-se o

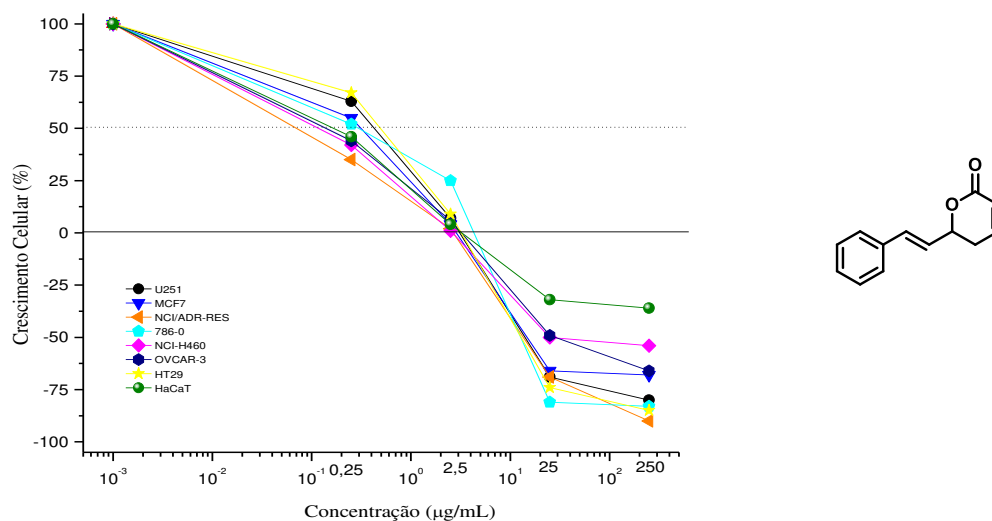
<sup>124</sup> Ensaio realizado pelo laboratório da Profa. Carmen Veríssima Ferreira Halder Veríssima Ferreira Halder. Linhagem celular submetida a esse tratamento: PANC-1.

quimioterápico gemcitabina (**209**) nas concentrações de 10; 25; 50; 100 e 250  $\mu\text{M}$  (100  $\mu\text{L}$ /compartimento) em triplicata. Ao final do tratamento o meio foi removido, os compartimentos foram lavados com tampão PBS, em seguida, foram adicionados aos compartimentos 100  $\mu\text{L}$  de meio DMEM sem SFB contendo MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio – Sigma®) na concentração de 0,5 mg/mL. Após incubação por 4 h a 37 °C, o meio foi retirado cuidadosamente e foi adicionado 100  $\mu\text{L}$  de etanol para a solubilização do formazan. As placas foram agitadas por 10 min e a absorbância correspondente a cada compartimento foi lida em leitor de placas (ELx 800 BIO-TEK) a 570 nm. Os valores foram expressos em porcentagens de redução de MTT em relação ao controle.<sup>72</sup> Os resultados foram expressos em  $\text{IC}_{50}$  (concentração necessária para inibição de 50% *in vitro*) e representados como média  $\pm$  desvio padrão de 3 experimentos independentes conduzidos em triplicata.

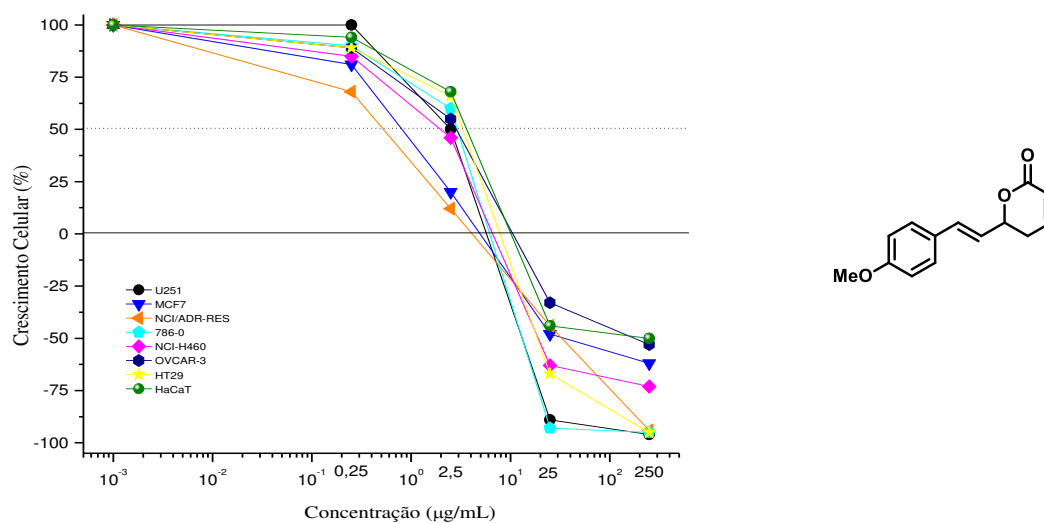
**Curvas de concentração-resposta: atividade antiproliferativa da goniotalamina (23) e análogos frente um painel de células tumorais - Tabela 7, Capítulo 1**



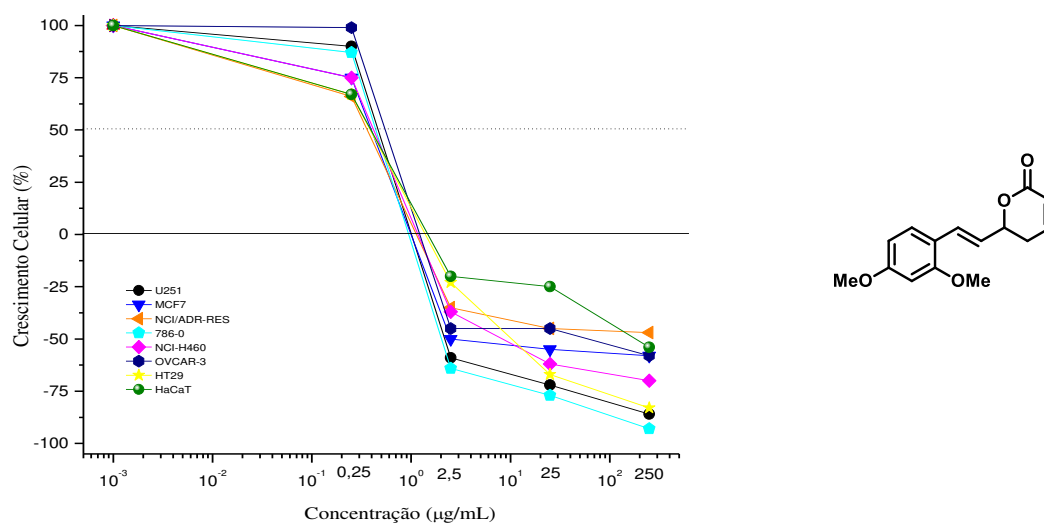
**Figura 40.** Curva de concentração-resposta da doxorubicina (208).



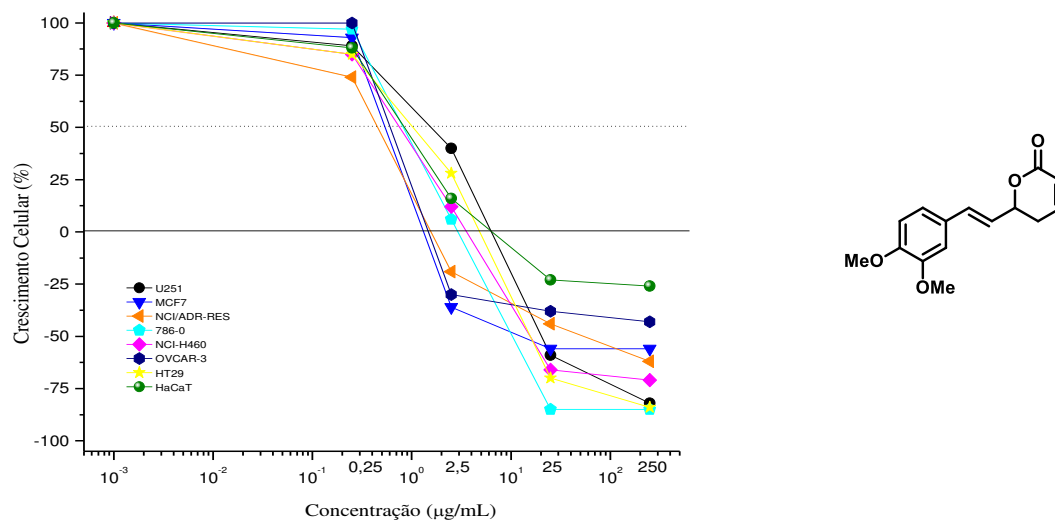
**Figura 41.** Curva de concentração-resposta da goniotalamina (23).



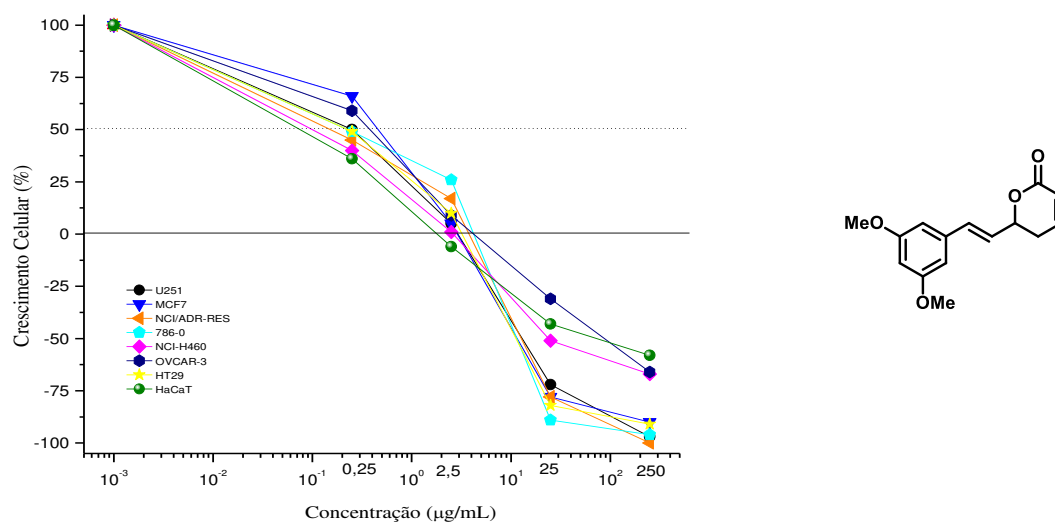
**Figura 42.** Curva de concentração-resposta do composto **31**.



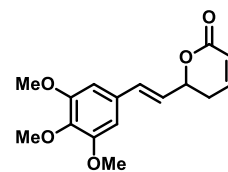
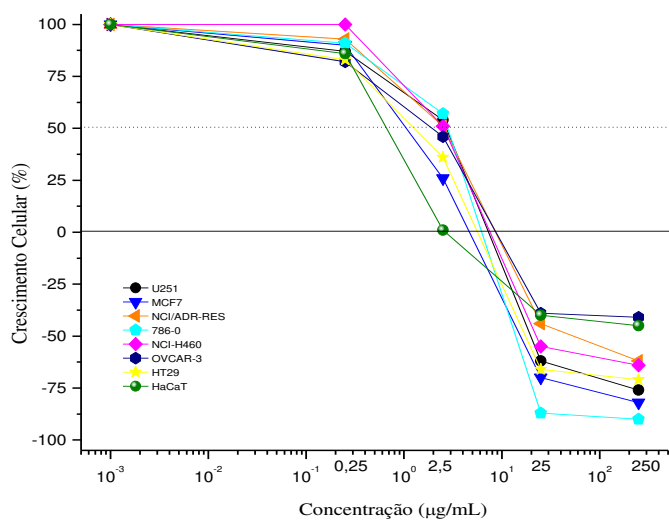
**Figura 43.** Curva de concentração-resposta do composto **144**.



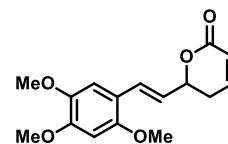
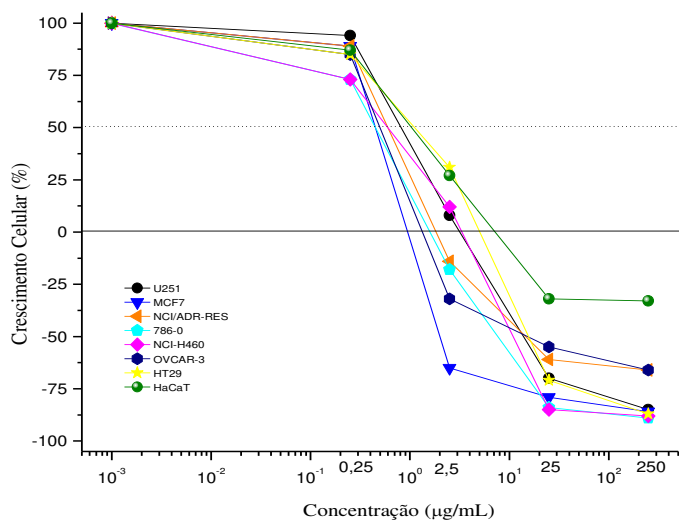
**Figura 44.** Curva de concentração-resposta do composto 145.



**Figura 45.** Curva de concentração-resposta do composto 146.

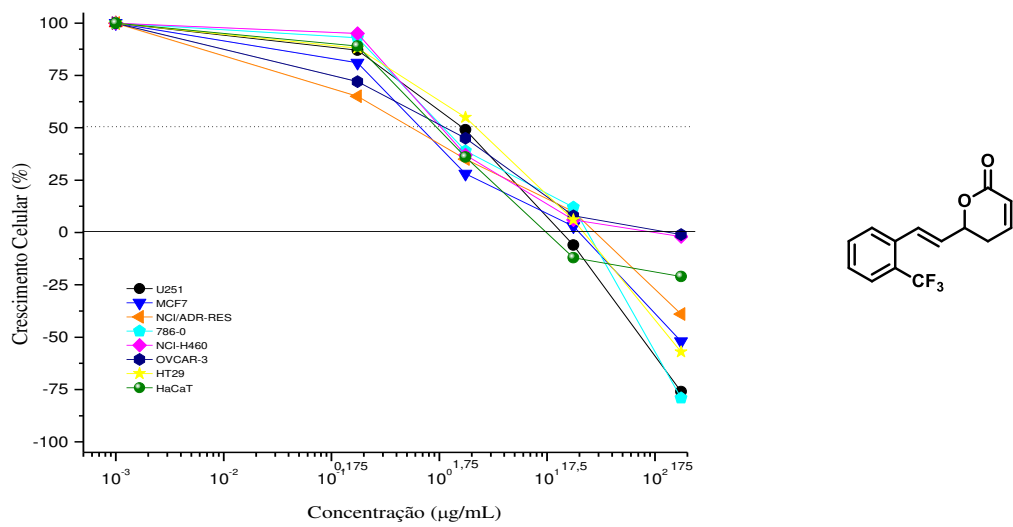


**Figura 46.** Curva de concentração-resposta do composto **147**.

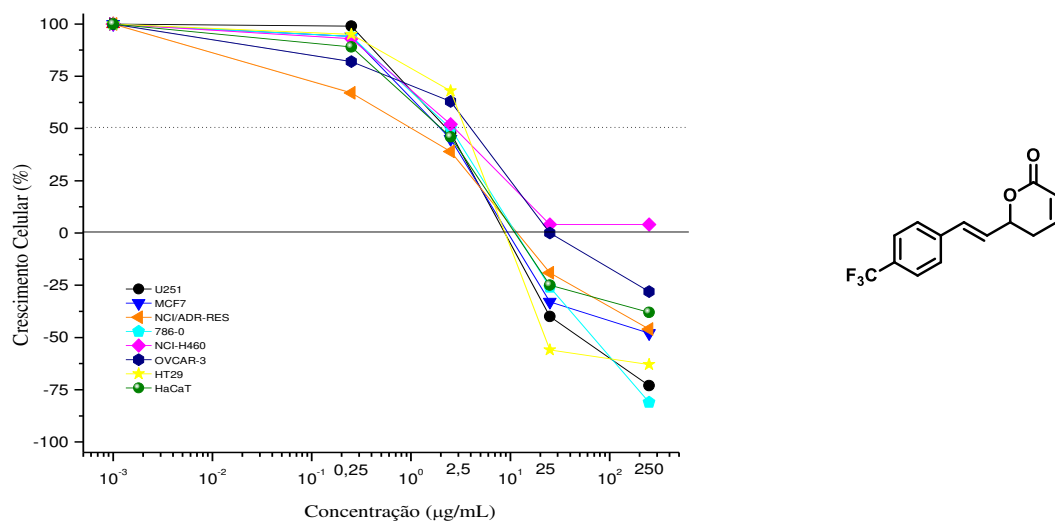


**Figura 47.** Curva de concentração-resposta do composto **148**.

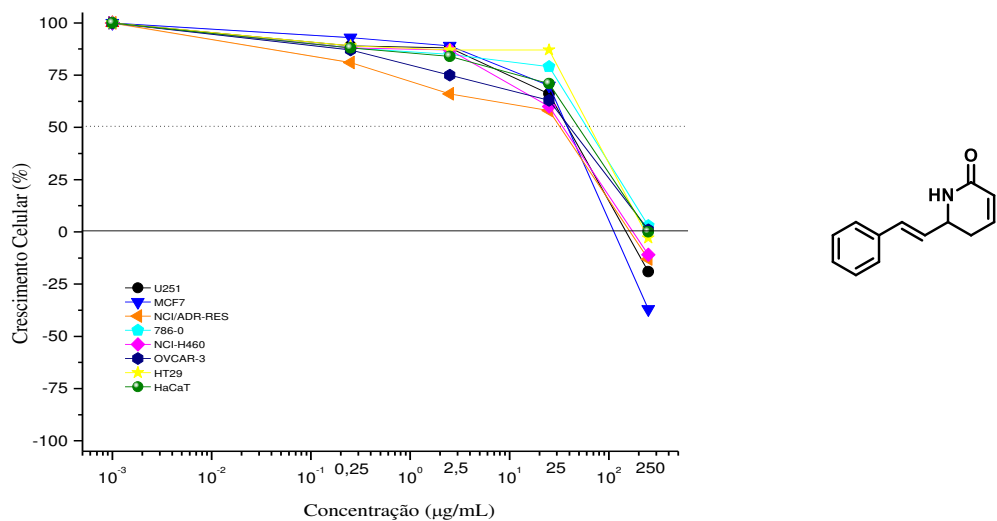




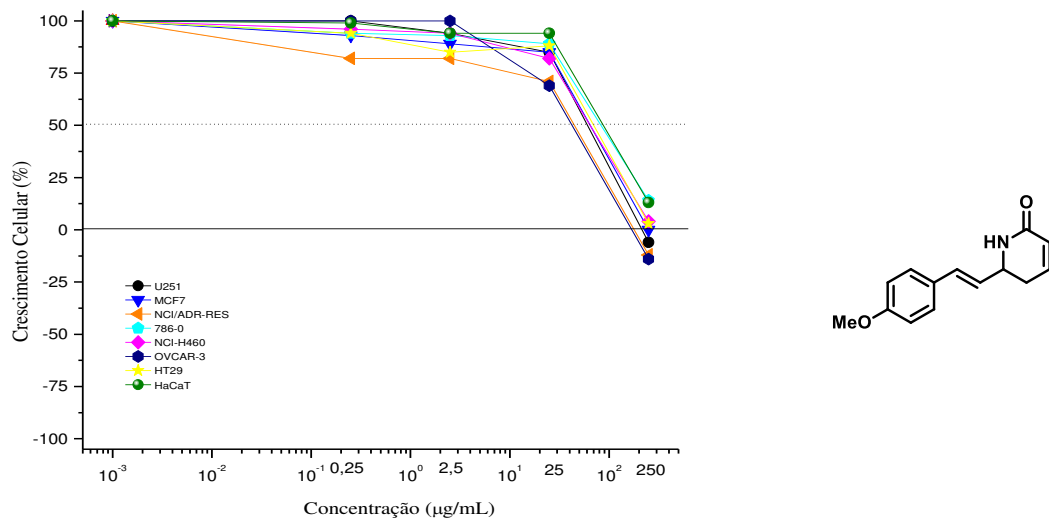
**Figura 48.** Curva de concentração-resposta do composto 149.



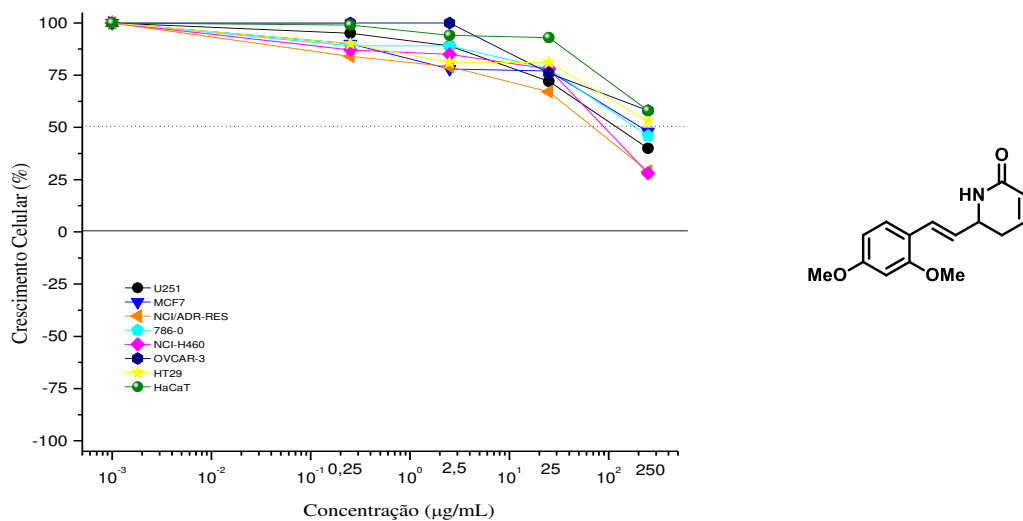
**Figura 49.** Curva de concentração-resposta do composto 150.



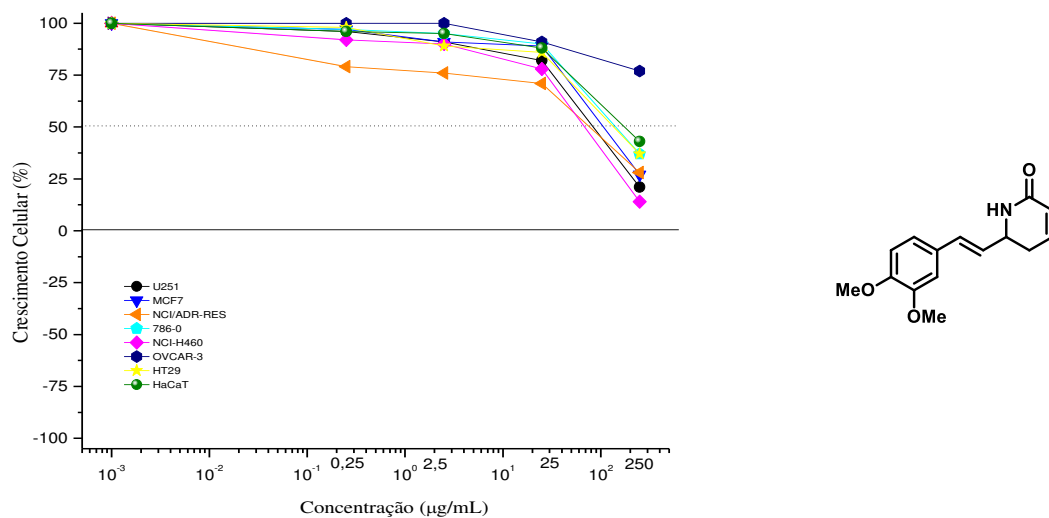
**Figura 50.** Curva de concentração-resposta da aza-goniotalamina (66).



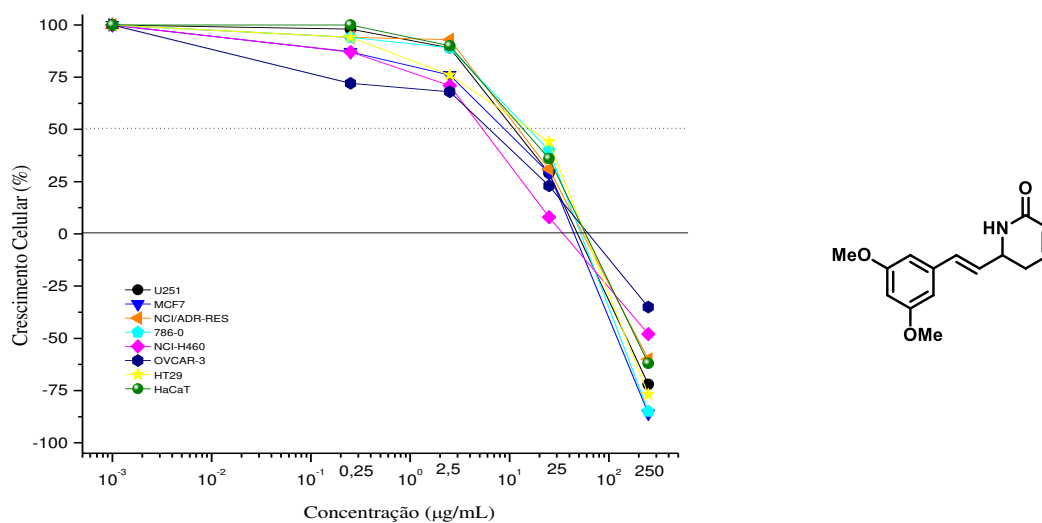
**Figura 51.** Curva de concentração-resposta do composto 67.



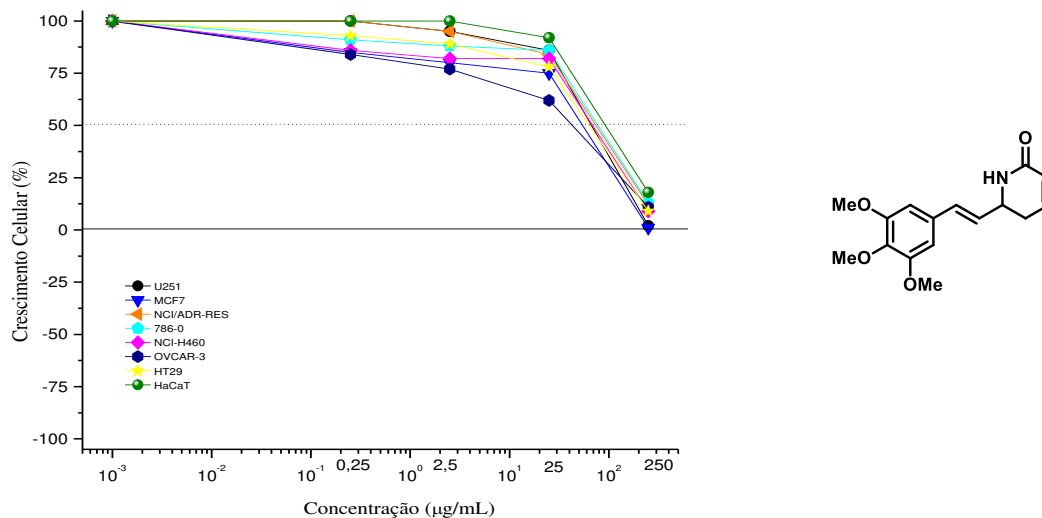
**Figura 52.** Curva de concentração-resposta do composto **198**.



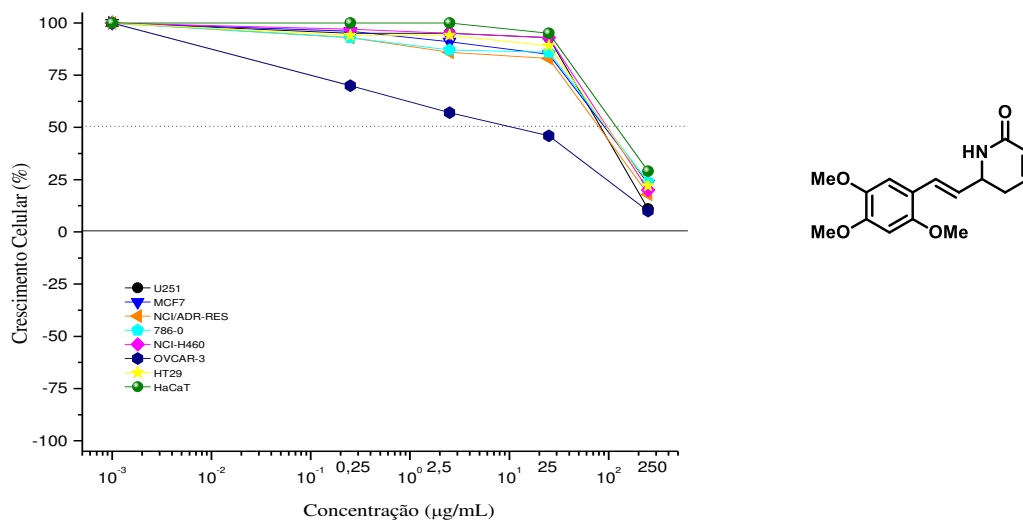
**Figura 53.** Curva de concentração-resposta do composto **199**.



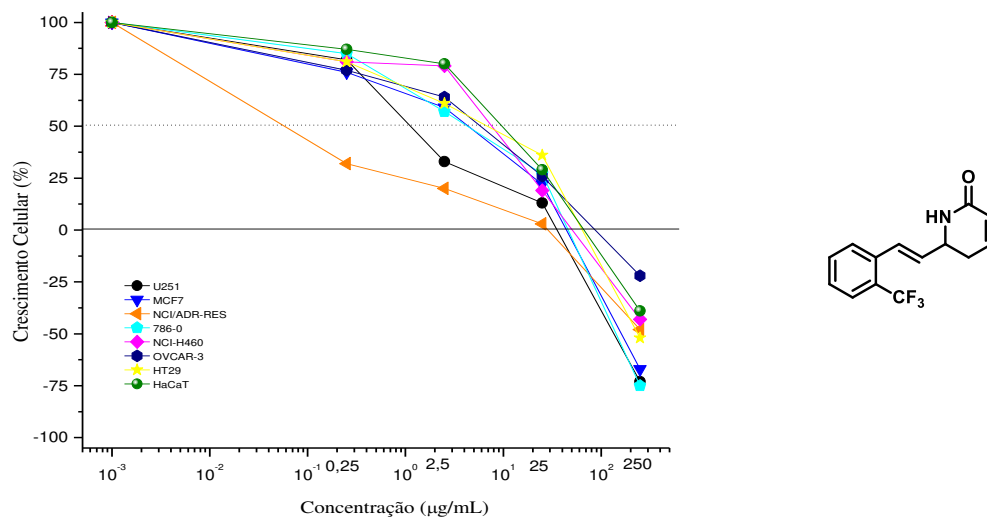
**Figura 54.** Curva de concentração-resposta do composto **200**.



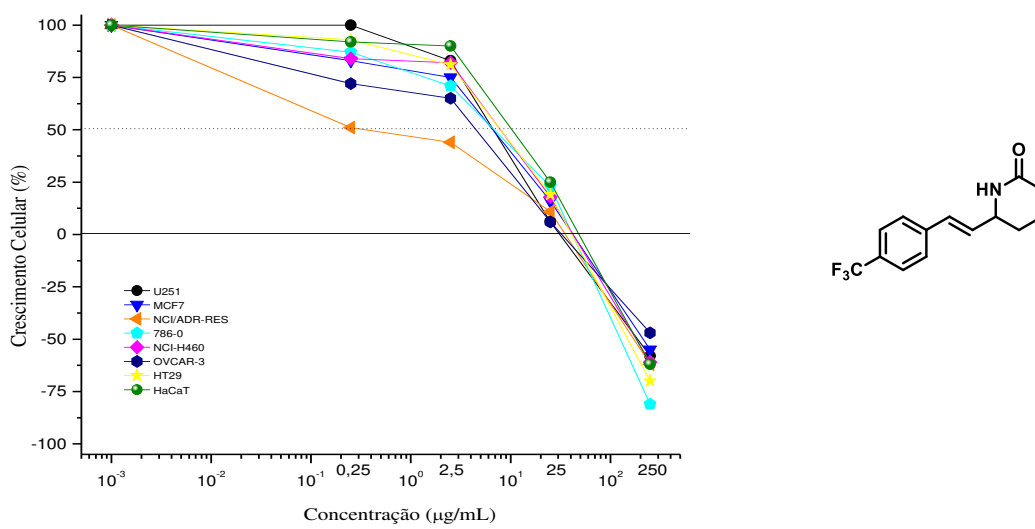
**Figura 55.** Curva de concentração-resposta do composto **201**.



**Figura 56.** Curva de concentração-resposta do composto **202**.

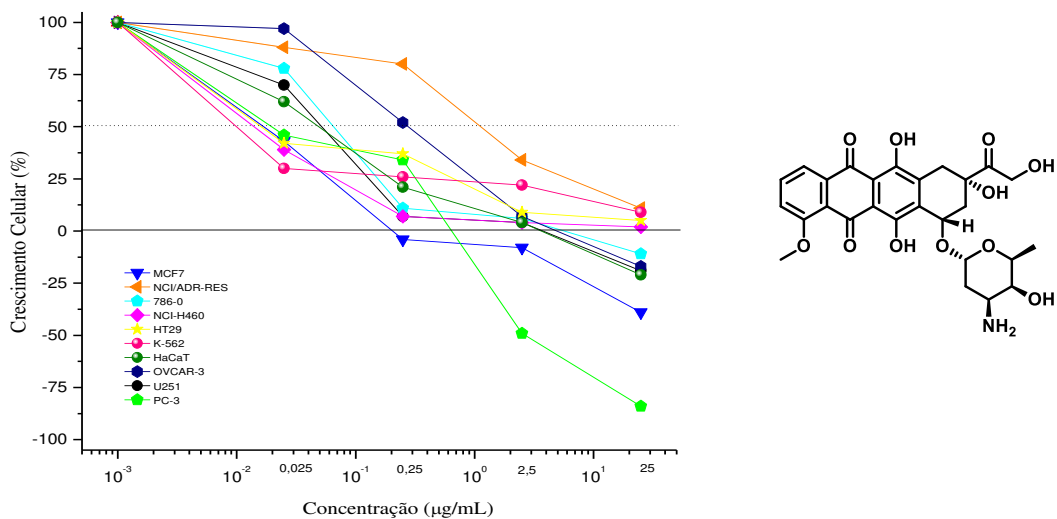


**Figura 57.** Curva de concentração-resposta do composto **203**.

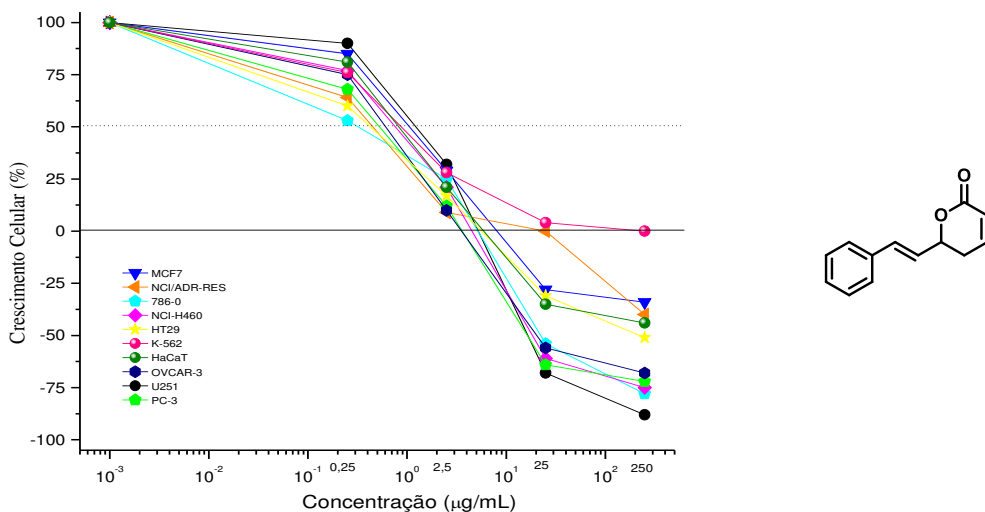


**Figura 58.** Curva de concentração-resposta do composto **204**.

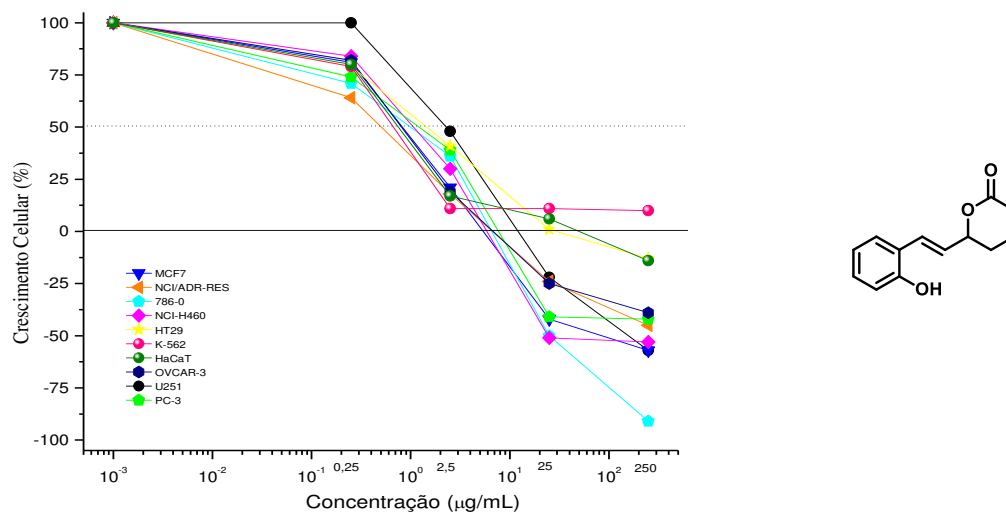
**Curvas de concentração-resposta: atividade antiproliferativa da goniotalamina (23) e análogos frente um painel de células tumorais - Tabela 8, Capítulo 1**



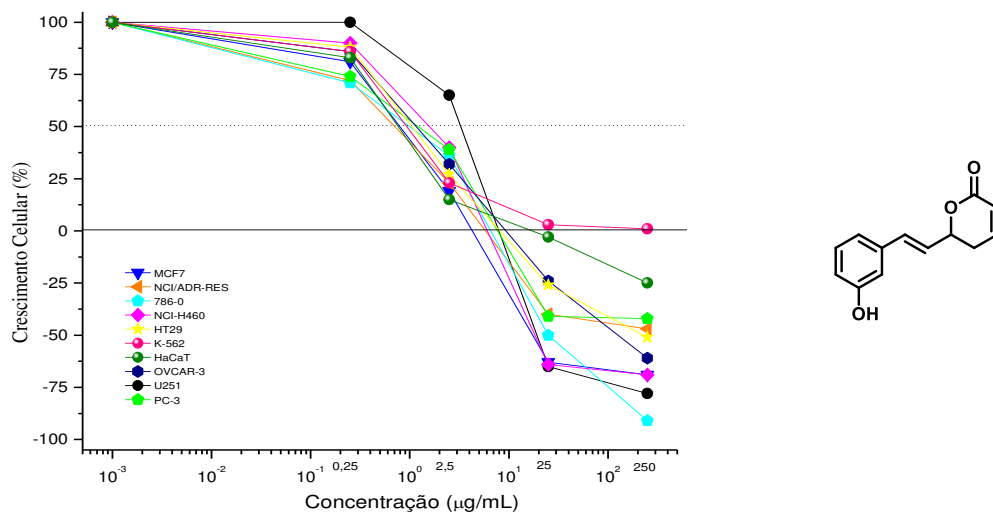
**Figura 59.** Curva de concentração-resposta da doxorubicina (208).



**Figura 60.** Curva de concentração-resposta da goniotalamina (23).

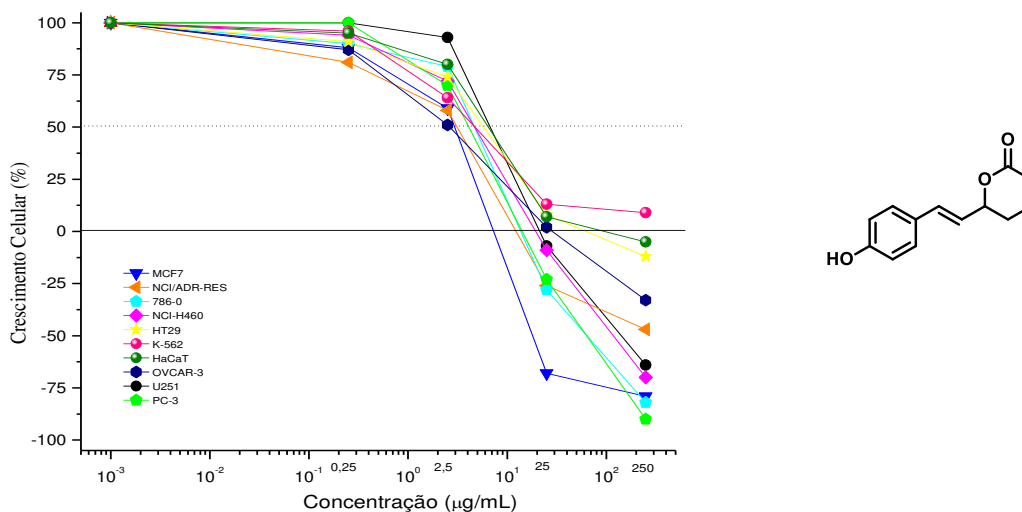


**Figura 61.** Curva de concentração-resposta do composto **163**.

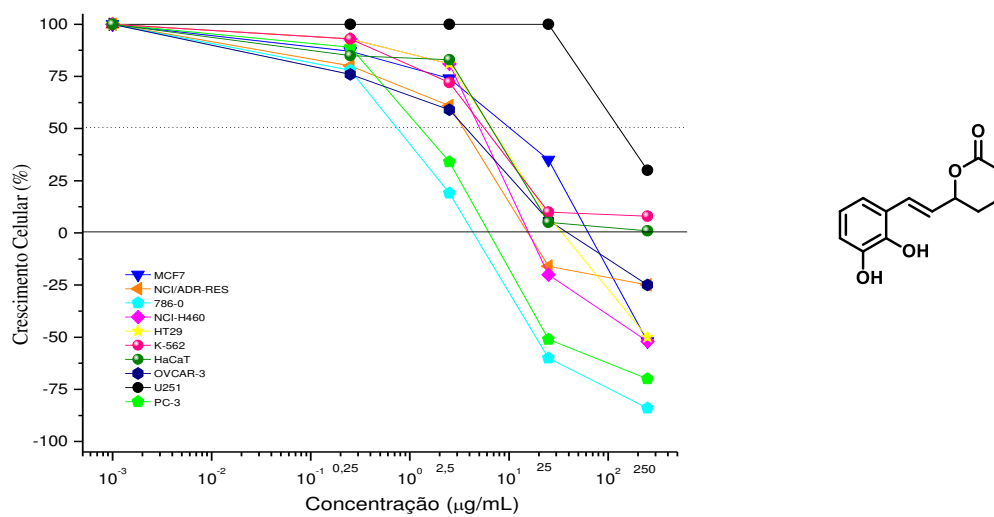


**Figura 62.** Curva de concentração-resposta do composto **164**.

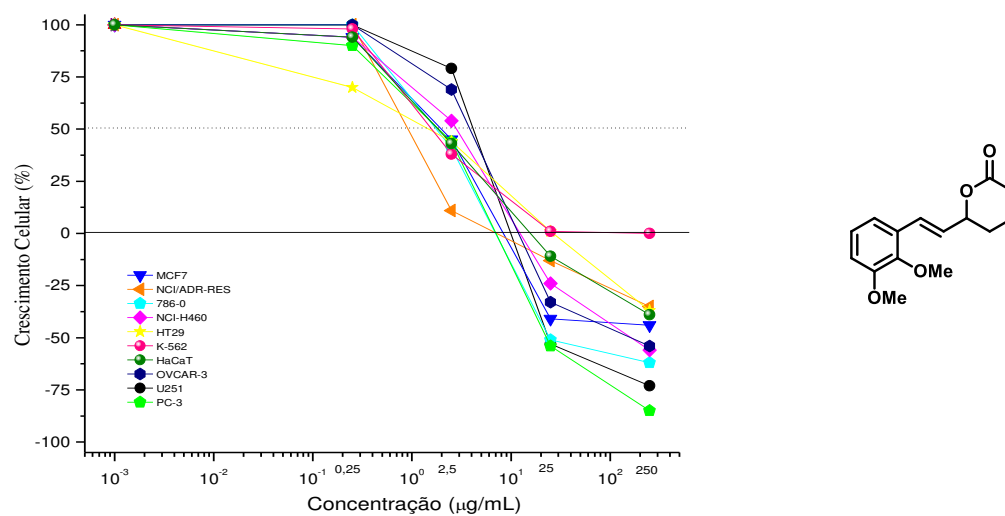




**Figura 63.** Curva de concentração-resposta do composto 165.

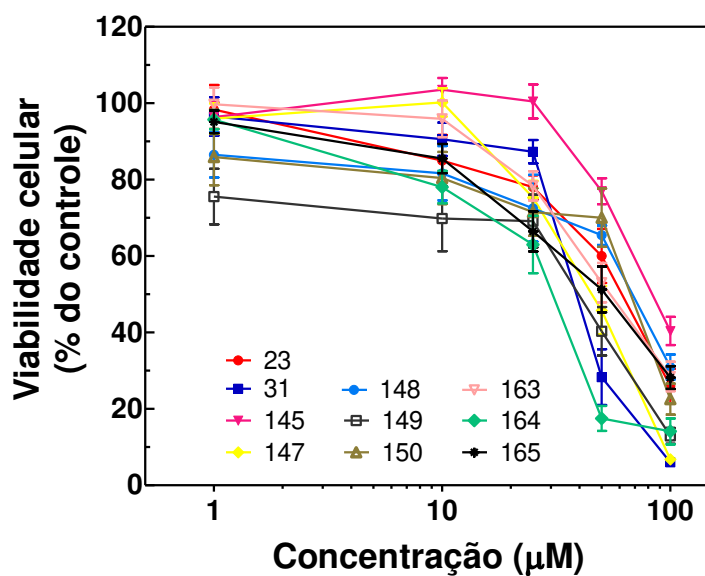


**Figura 64.** Curva de concentração-resposta do composto 173.

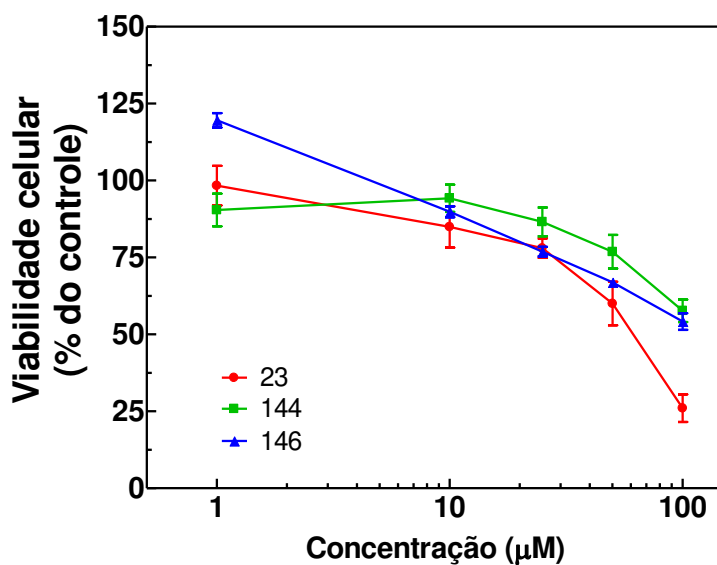


**Figura 65.** Curva de concentração-resposta do composto 174.

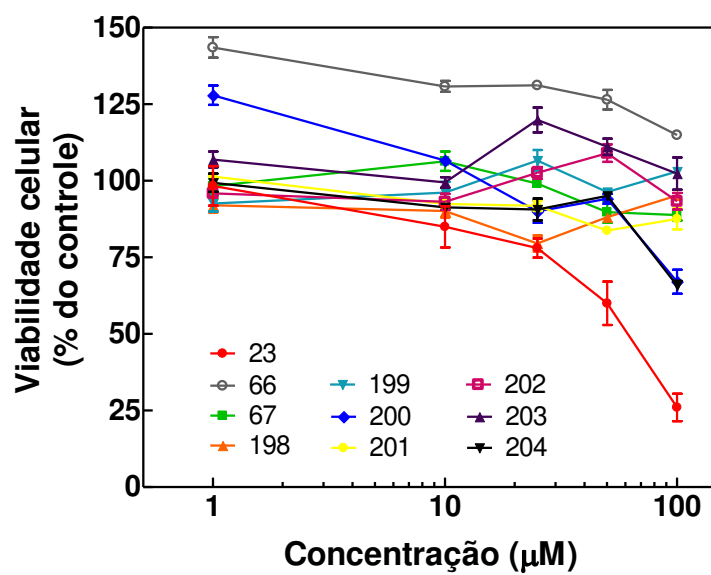
**Curvas de concentração-resposta: redução da viabilidade celular de PANC-1 pela goniotalamina (23) e análogos- Tabela 9, Capítulo 1**



**Figura 66.** Curva de concentração-resposta da goniotalamina (23) e dos análogos 31, 145, 147-150 e 163-165, apresentados na Tabela 9.



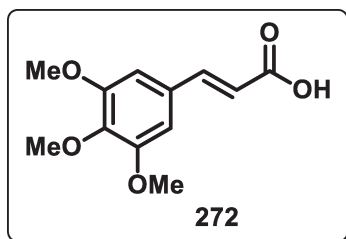
**Figura 67.** Curva de concentração-resposta da goniotalamina (23) e dos análogos 144 e 146.



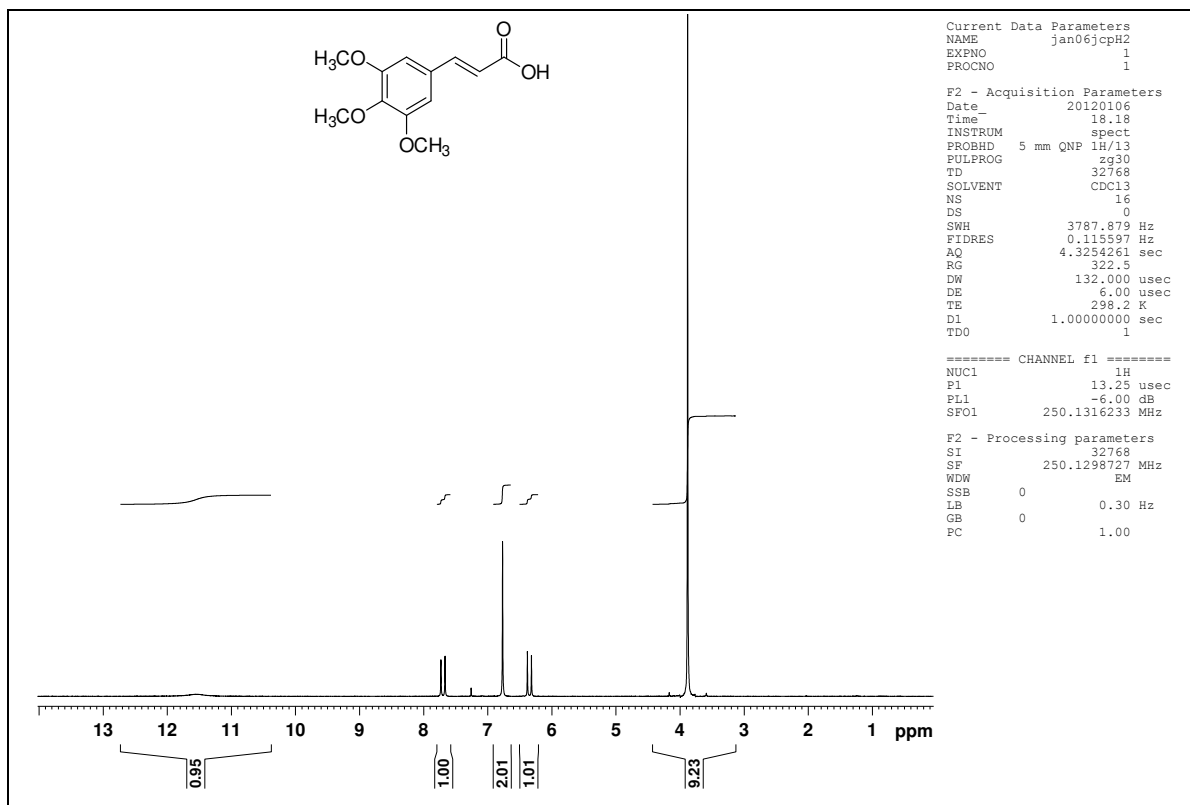
**Figura 68.** Curva de concentração-resposta da goniotalamina (**23**) e dos aza-análogos **66**, **67** e **198-204**.

### 3.4. Procedimentos Sintéticos Referentes ao Capítulo 2

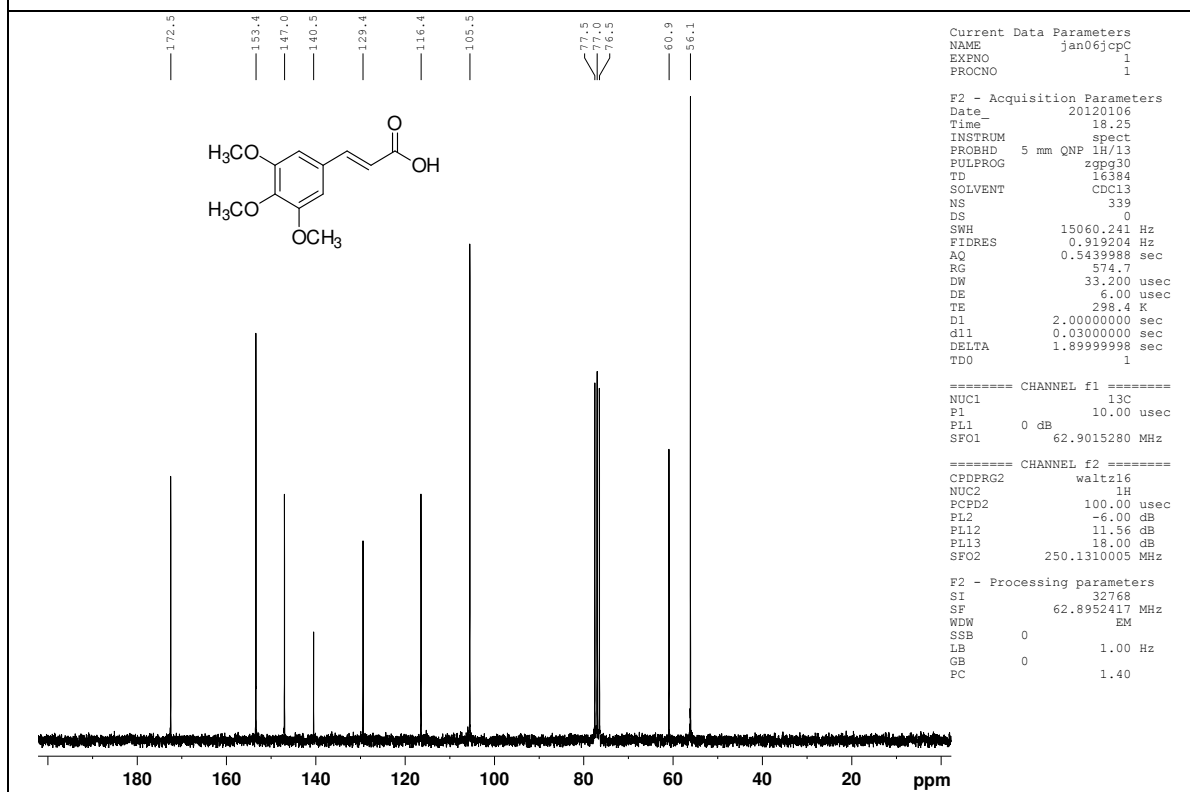
#### 3.4.1. Procedimento para a preparação do ácido (E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrílico (272)



Uma solução do 3,4,5-trimetoxibenzaldeído (**270**) (1,0 equiv.; 51,0 mmol; 10,0 g) e do ácido malônico (**271**) (2,18 equiv.; 111,2 mmol; 11,6 g) em piridina anidra (5,7 equiv.; 291,0 mmol, 24,0 mL) e piperidina anidra (0,2 equiv.; 10,2 mmol; 1,0 mL) foi aquecida sob refluxo durante 2 h. Após resfriamento até a t.a., a mistura reacional foi adicionada a uma solução aquosa de HCl 5% (500 mL), resfriada e filtrada sob pressão reduzida. O precipitado foi dissolvido em AcOEt (350 mL) e a solução resultante foi lavada com H<sub>2</sub>O (2x100 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 1:1), levando a formação do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (**272**) em 87% de rendimento, como um sólido branco. **P.F.:** 127,0-129,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3350-2500, 3106, 3005, 2948, 2839, 1689, 1626, 1584, 1504, 1455, 1397, 1341, 1285, 1247, 1203, 1120, 998, 828; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,5 (sl, 1H), 7,70 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,35 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 9H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,5 (C<sub>0</sub>), 153,4 (2xC<sub>0</sub>), 147,0 (CH), 140,5 (C<sub>0</sub>), 129,4 (C<sub>0</sub>), 116,4 (CH), 105,5 (2xCH), 60,9 (OCH<sub>3</sub>), 56,1 (2xOCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 239,0919, encontrada 239,0984.

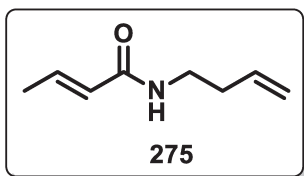


**Espectro 141.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **272**.

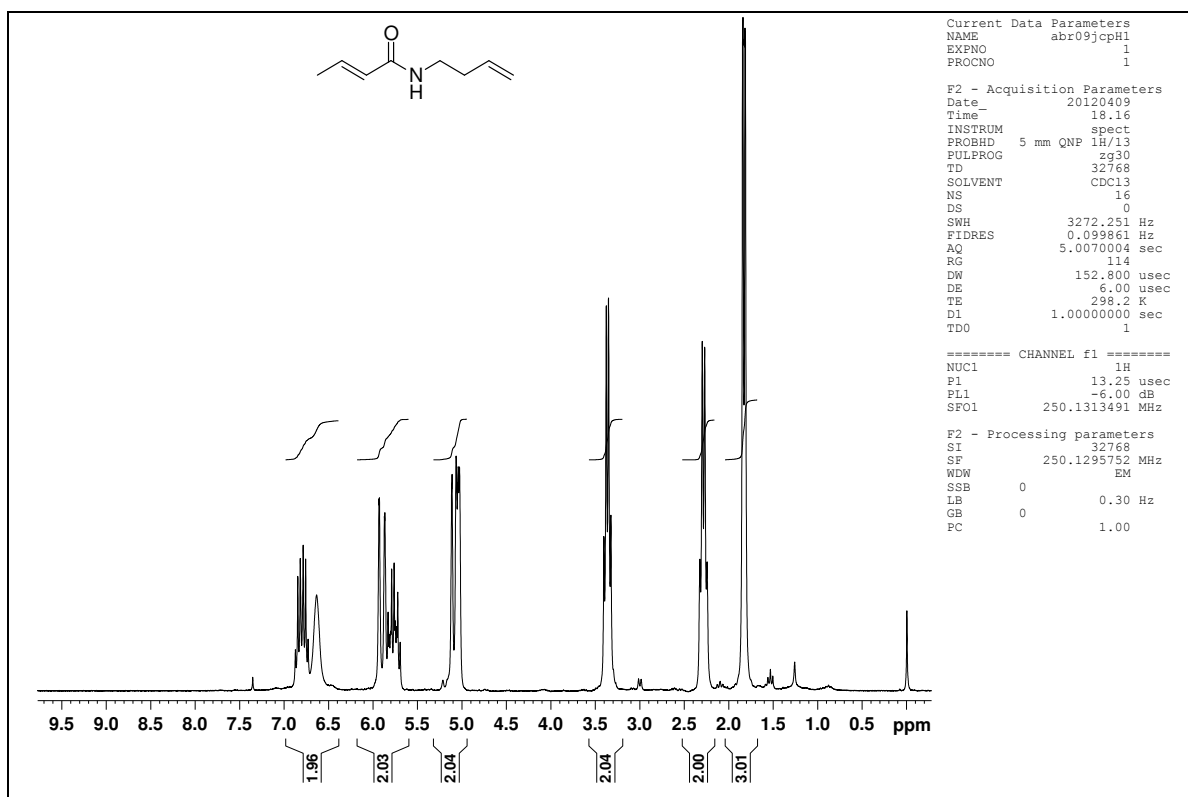


**Espectro 142.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **272**.

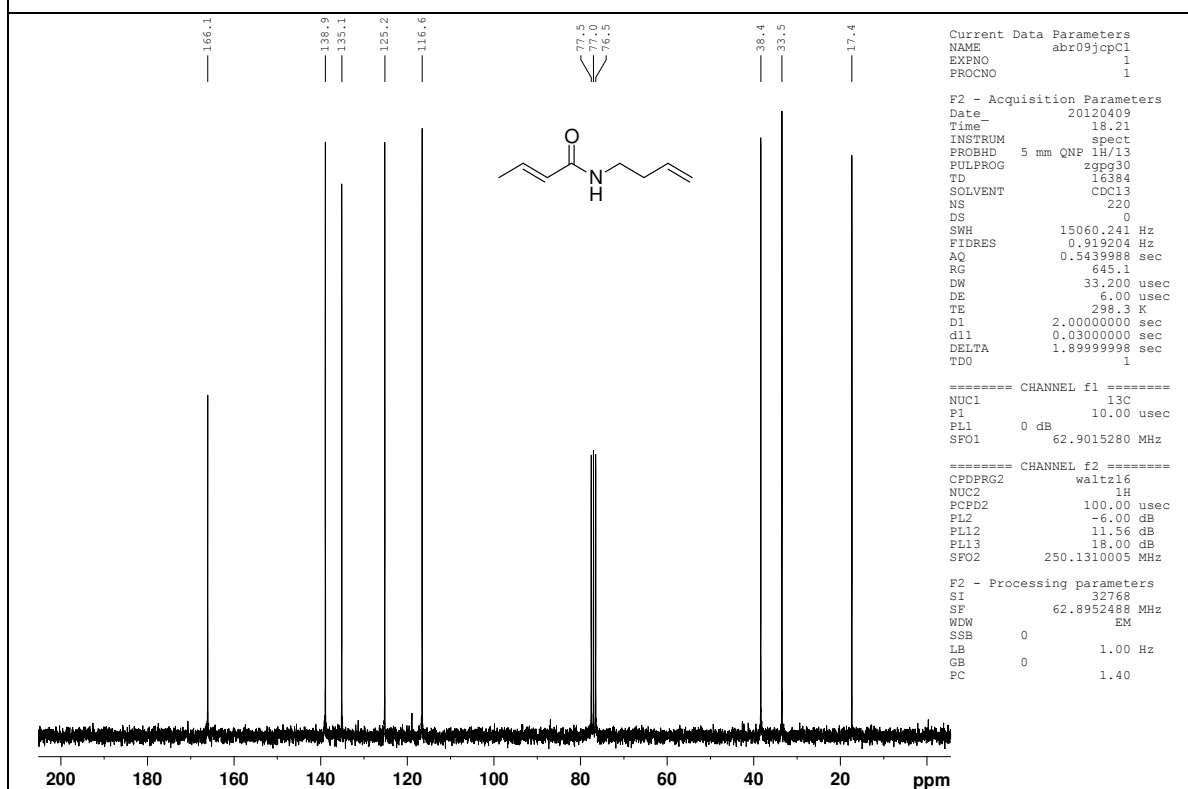
### 3.4.2. Procedimento para a preparação da (E)-N-(but-3-enil)but-2-enamida (**275**)



A uma solução do cloridrato de 3-butenilamina (**274**) (3,0 mmol; 323 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (5,0 mL), a 0 °C e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se Et<sub>3</sub>N (2,5 equiv.; 7,5 mmol; 1,0 mL), DMAP catalítico e cloreto de crotonoíla (**273**) (1,2 equiv.; 3,6 mmol; 376 mg). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética durante 2 h à t.a. Após este período, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) e uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL) foram adicionados. A fase orgânica foi separada e lavada com solução aquosa de HCl 3% (20 mL) e solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> 5% (20 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 1:1 v/v), levando a formação da amida **275** em 86% de rendimento, como um óleo viscoso incolor. **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3285, 3079, 2917, 1672, 1630, 1550, 1445, 1340, 1289, 1231, 968, 913; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,80 (sexteto, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,63 (sl, 1H), 5,90 (dd, *J* = 15,2 e 1,4 Hz, 1H), 5,83-5,69 (m, 1H), 5,09 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 5,03 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,36 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,28 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,83 (dd, *J* = 6,8 e 1,2 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,1 (C=O), 138,9 (CH), 135,1 (CH), 125,2 (CH), 116,6 (CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH<sub>2</sub>), 33,5 (CH<sub>2</sub>), 17,4 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO [M+H<sup>+</sup>] 140,1075, encontrada 140,1118.



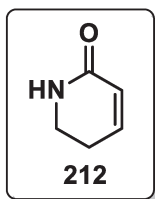
**Espectro 143. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 275.**



**Espectro 144. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 275.**

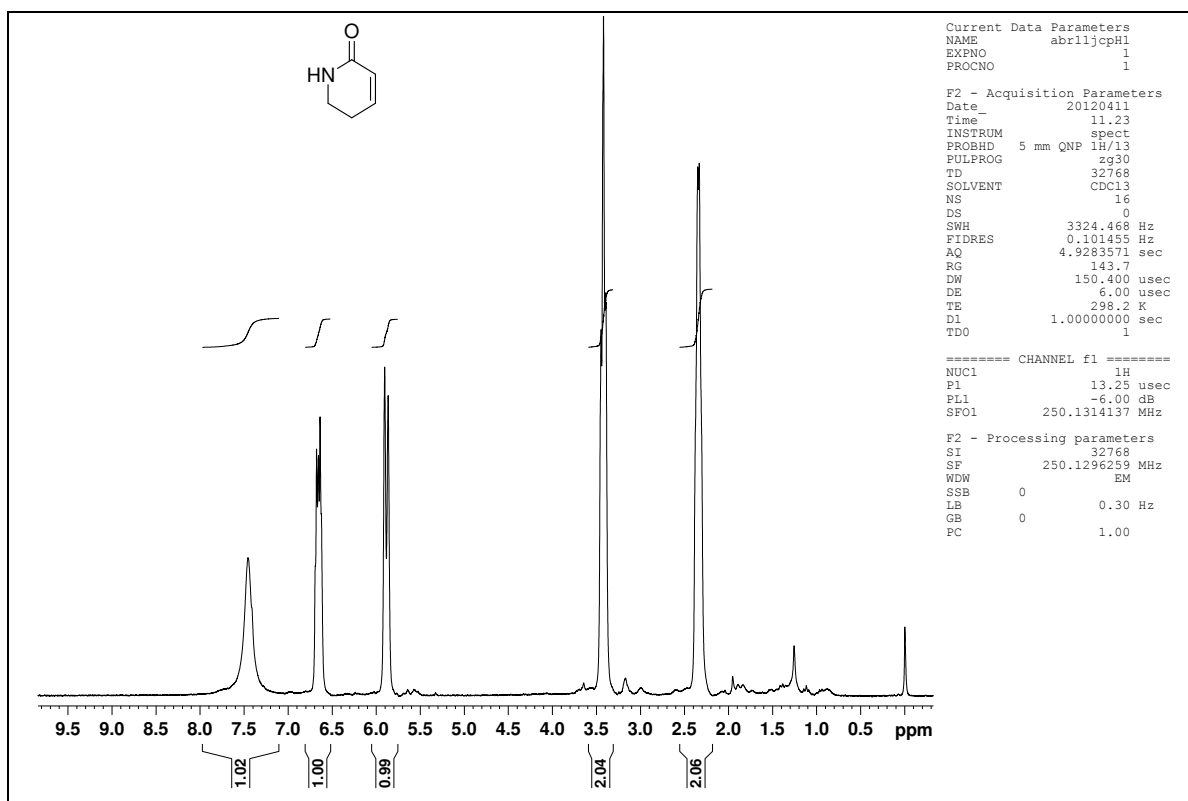


### 3.4.3. Procedimento para a preparação da 5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (**212**)<sup>92</sup>

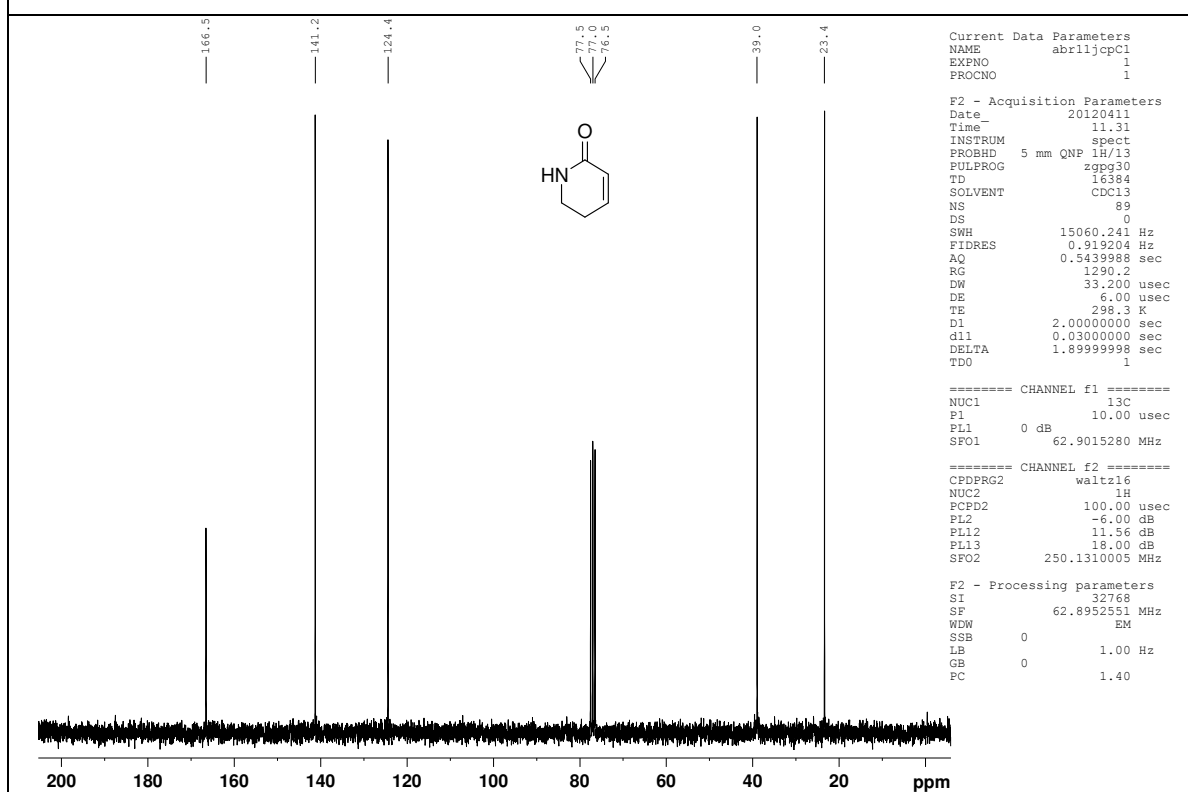


A uma solução da amida **275** (1,19 mmol; 165 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (120,0 mL), sob agitação magnética e refluxo, adicionou-se o catalisador de Grubbs de segunda geração (2,5 mol %; 0,03 mmol; 25 mg). Após 2 h, a reação foi resfriada até a t.a. e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna (acetato de etila + 1% de Et<sub>3</sub>N v/v), levando a obtenção da lactama **212** em 94% de rendimento, como um óleo denso castanho-claro, o qual solidificou após repouso.<sup>125</sup> **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3216, 3053, 2934, 1664, 1606, 1489, 1425, 1339, 1313, 1138, 810; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,46 (sl, 1H), 6,68-6,64 (m, 1H), 5,88 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,35-2,33 (m, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,5 (C=O), 141,2 (CH), 124,4 (CH), 39,0 (CH<sub>2</sub>), 23,4 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NO [M+H<sup>+</sup>] 98,0606, encontrada 98,0641.

<sup>125</sup> Esta lactama não é estável e deve ser empregada imediatamente após o seu preparo.

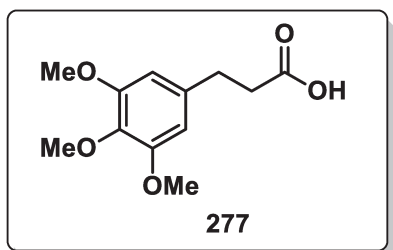


**Espectro 145. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 212.**

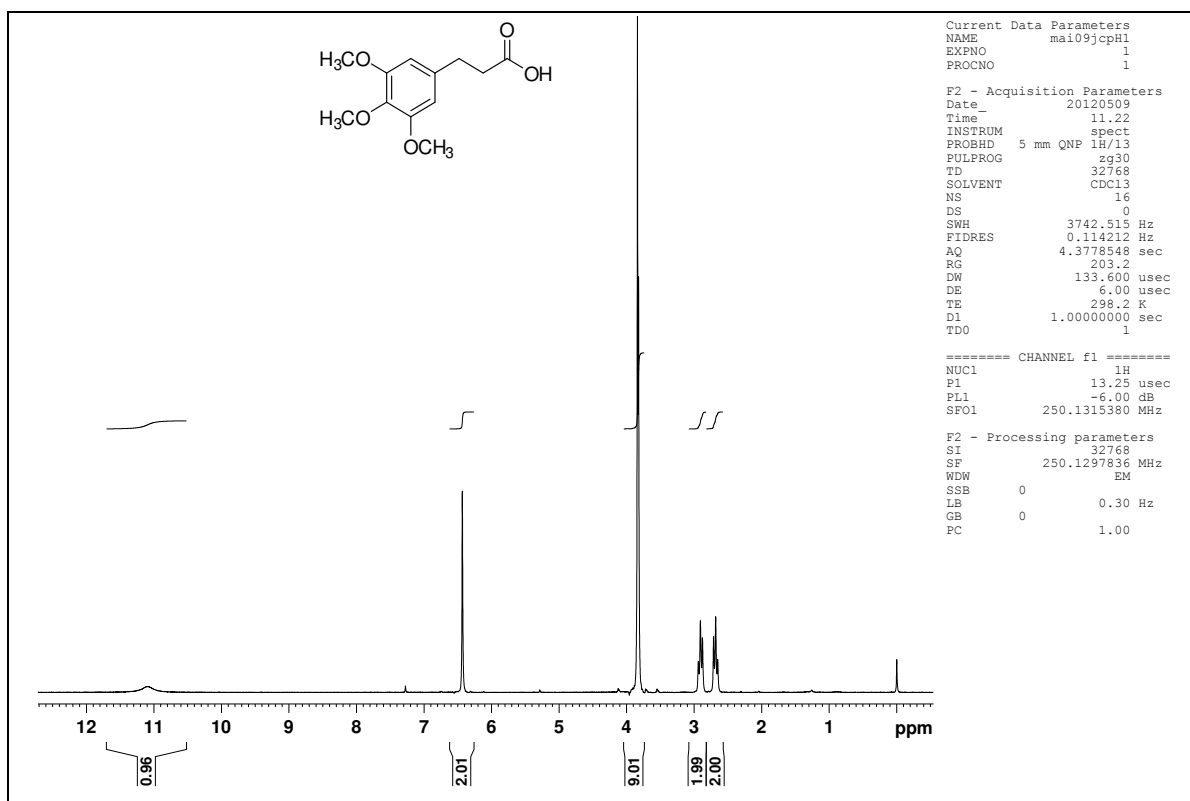


**Espectro 146. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 212.**

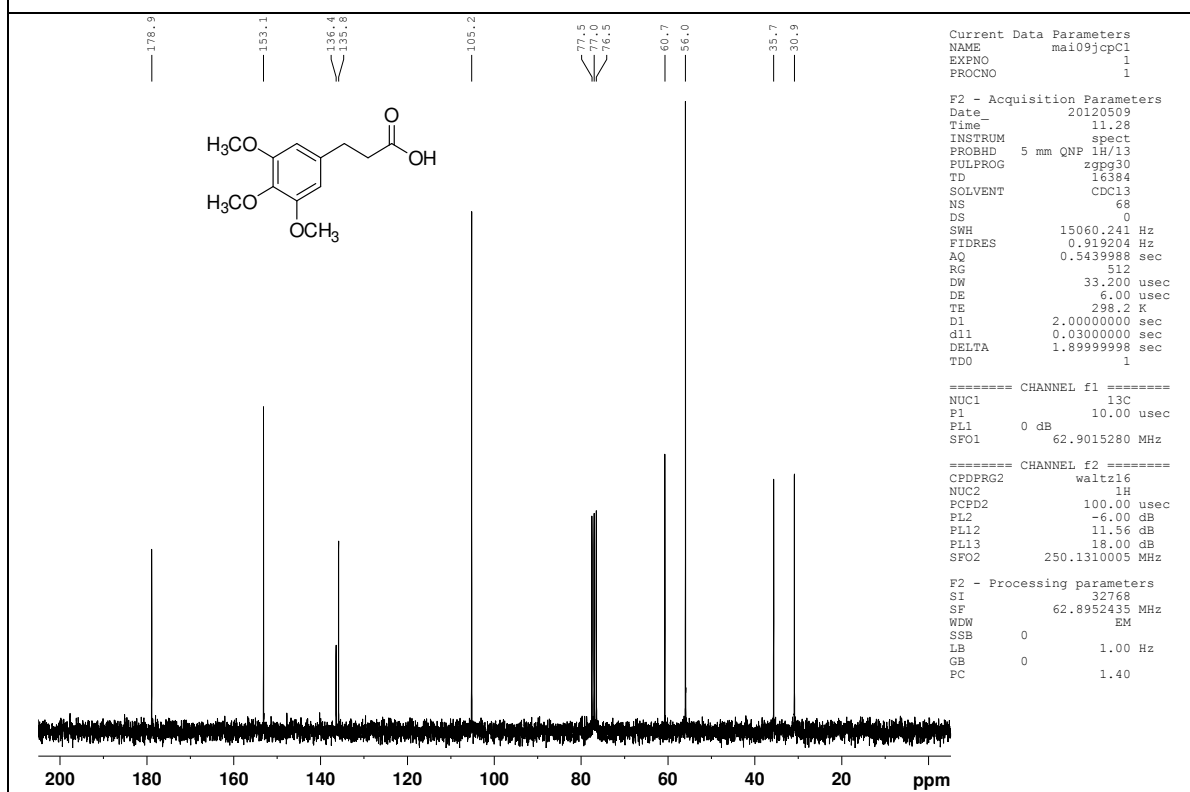
### 3.4.4. Procedimento para a preparação do ácido 3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoico (**277**)



A uma solução do ácido **272** (3,74 mmol; 0,89 g) em AcOEt (30,0 mL) foi adicionado Pd/C (2,0 mol %; 0,075 mmol). A mistura reacional foi submetida a hidrogenação (balão de H<sub>2</sub>, pressão atmosférica) sob agitação magnética a t.a. por 12 h. Após este período, a mistura foi filtrada em Celite e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, obtendo-se o ácido **277** em rendimento quantitativo, como um sólido branco. **P.F.:** 101,0-103,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3300-2500, 2993, 2939, 2915, 2836, 1699, 1588, 1510, 1422, 1318, 1242, 1126, 998; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11,1 (sl, 1H), 6,43 (s, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 2,91 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178,9 (C<sub>O</sub>), 153,1 (2xC<sub>O</sub>), 136,4 (C<sub>O</sub>), 135,8 (C<sub>O</sub>), 105,2 (2xCH), 60,7 (OCH<sub>3</sub>), 56,0 (2xOCH<sub>3</sub>), 35,7 (CH<sub>2</sub>), 30,9 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>O<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 241,1076, encontrada 241,1094.

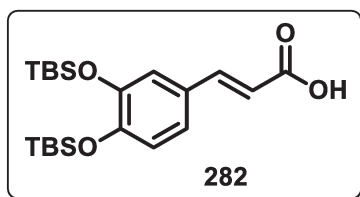


**Espectro 147.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **277**.

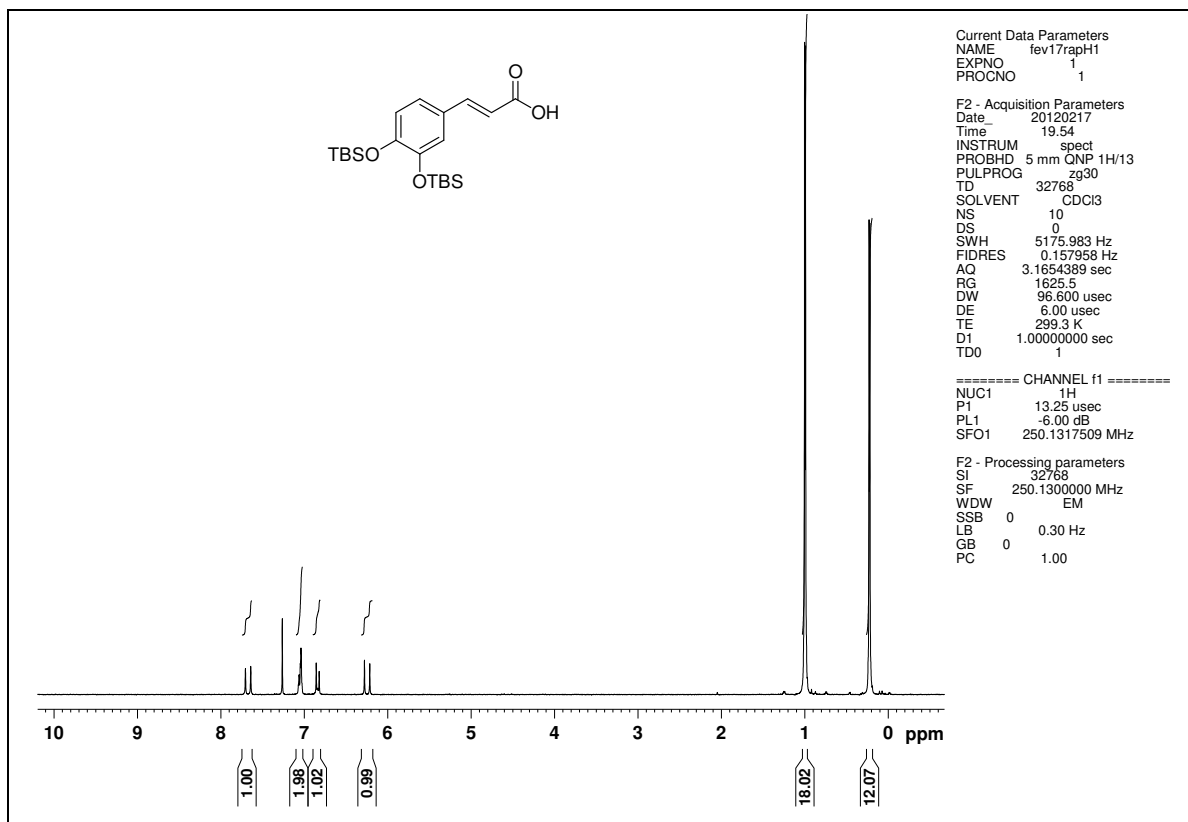


**Espectro 148.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **277**.

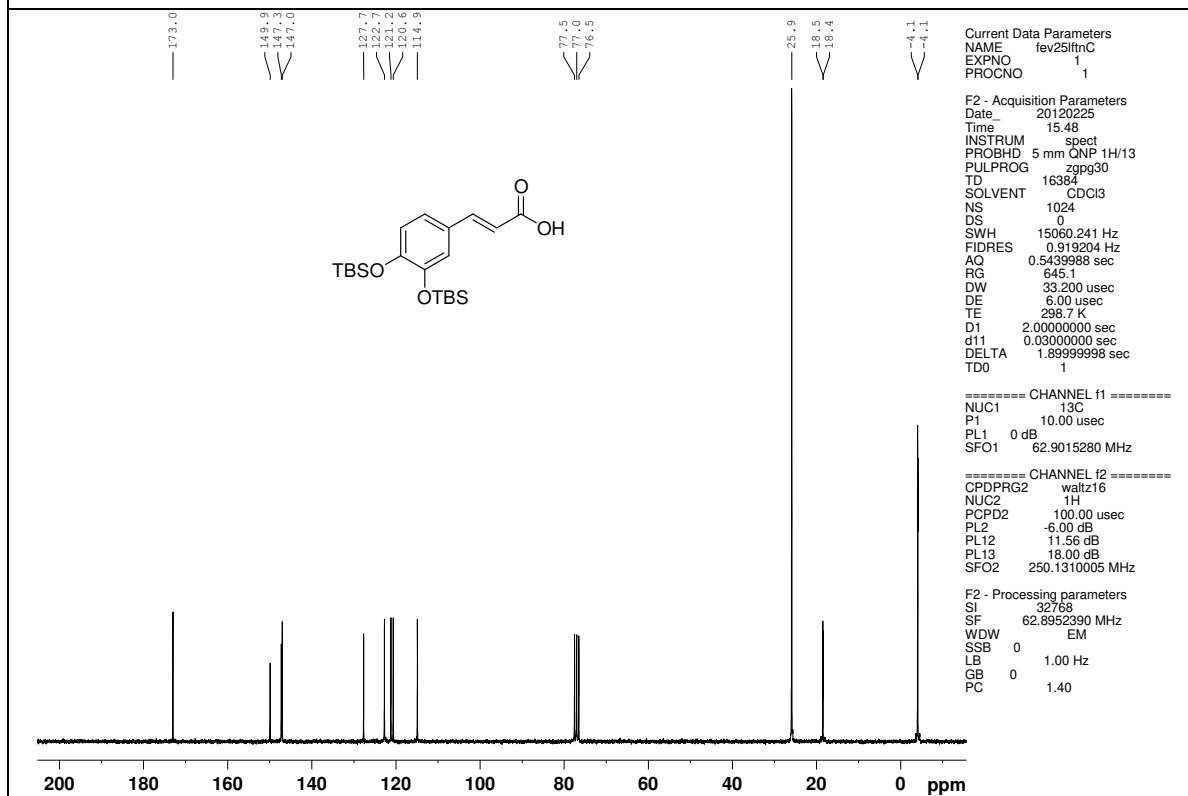
### 3.4.5. Procedimento para a preparação do ácido (E)-3-(3,4-bis(t-butildimetilsililoxy)fenil)acrílico (**282**)



A uma suspensão de ácido cafeico (**280**) (1,0 equiv.; 2,78 mmol; 500 mg) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,4 mL) à t.a., adicionaram-se sequencialmente DIPEA (5,0 equiv.; 16,7 mmol; 2,91 mL) e TBSCl (5,0 equiv.; 13,9 mmol; 2,09 g). O meio reacional foi agitado a t.a. por 14 h. A seguir, a mistura reacional foi diluída com AcOEt (15 mL), lavado sequencialmente com H<sub>2</sub>O (5 mL), solução aquosa de HCl 1 M (2x10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se até a obtenção de um óleo amarelo. Este foi dissolvido em THF (4,0 mL), adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg) e H<sub>2</sub>O (0,7 mL), sendo a mistura agitada por 2 h. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com AcOEt (15 mL), extraído sequencialmente com H<sub>2</sub>O (10 mL), solução aquosa de HCl 1 M (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada, deixando-se o produto resultante sob vácuo (10 mbar) em um banho de 60 °C por 1 h. O ácido bis-sililado **282** foi obtido em 95% de rendimento (sólido amarelo claro). **P.F.:** 157-160 °C; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,67 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 7,08-7,01 (m, 2H); 6,87-6,81 (m, 1H); 6,24 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 1,00 (s, 9H); 0,99 (s, 9H); 0,23 (s, 6H); 0,22 (s, 6H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173,0 (C<sub>0</sub>); 149,9 (C<sub>0</sub>); 147,3 (C<sub>0</sub>); 147,0 (C<sub>0</sub>); 127,7 (CH); 122,7 (CH); 121,2 (CH); 120,6 (CH); 114,9 (CH); 25,9 (6xCH<sub>3</sub>); 18,5 (C<sub>0</sub>); 18,4 (C<sub>0</sub>); -4,1 (2xCH<sub>3</sub>); -4,1 (2xCH<sub>3</sub>).

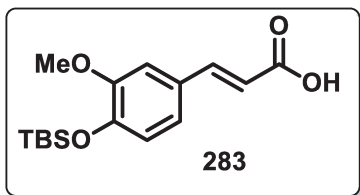


**Espectro 149.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **282**.



**Espectro 150.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **282**.

### 3.4.6. Procedimento para a preparação do ácido (E)-3-(4-(t-butildimetilsililoxi)-3-metoxifenil)acrílico (**283**)



A uma suspensão de ácido ferúlico (**281**) (1,0 equiv.; 10,3 mmol; 2,00 g) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18,0 mL) à t.a., adicionaram-se sequencialmente DIPEA (3,0 equiv.; 30,9 mmol; 5,38 mL) e TBSCl (2,5 equiv.; 25,8 mmol; 3,88 g). O meio reacional foi agitado a t.a. por 14 h. A seguir, a mistura reacional foi diluída com AcOEt (25 mL), lavado sequencialmente com H<sub>2</sub>O (10 mL), solução aquosa de HCl 1 M (2x15 mL) e solução saturada de NaCl (15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrou-se até a obtenção de um óleo amarelo. Este foi dissolvido em THF (10,0 mL), adicionou-se K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (800 mg) e H<sub>2</sub>O (1,0 mL), sendo a mistura agitada por 2 h. Após o término da reação, o meio reacional foi diluído com AcOEt (20 mL), lavado com H<sub>2</sub>O (15 mL), solução aquosa de HCl 1 M (15 mL) e solução saturada de NaCl (15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada, deixando-se o sólido resultante sob vácuo em um banho de 60 °C por 4 h. O ácido sililado **283** foi obtido em 95% de rendimento (sólido amarelo claro).<sup>126</sup> **P.F.:** 188-190°C; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,64 (s, 1H); 7,71 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 7,02 (sl, 2H); 6,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 6,32 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 0,99 (s, 9H); 0,17 (s, 6H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,9 (C<sub>0</sub>); 151,2 (C<sub>0</sub>); 147,9 (C<sub>0</sub>); 146,9 (CH); 128,0 (C<sub>0</sub>); 122,6 (CH); 121,1 (CH); 115,3 (CH); 111,0 (CH); 55,4 (OCH<sub>3</sub>); 25,6 (3xCH<sub>3</sub>); 18,5 (C<sub>0</sub>); -4,6 (2xCH<sub>3</sub>).

<sup>126</sup> Snyder, S.A., Kontes, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1745.

**Chemical Structure:**

COC1=CC=C(C(=C1)C(=O)O)C(=C)CO[Si](C)(C)C(C)(C)C

**Peak Data:**

| Chemical Shift (ppm) | Assignment                   |
|----------------------|------------------------------|
| ~7.75, ~7.70, ~7.65  | Aromatic protons             |
| ~6.5                 | Vinyl proton                 |
| ~5.4                 | TBSO group                   |
| ~2.6                 | Methoxy group                |
| ~1.8                 | TMS reference peak           |
| -4.6                 | Solvent (CDCl <sub>3</sub> ) |

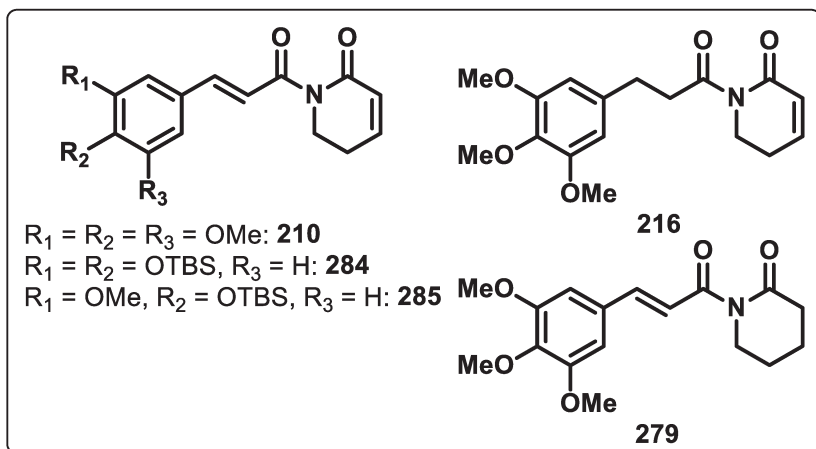
**NMR Parameters:**

- Current Data Parameters:** NAME mail12rcbC, EXPNO 1, PROCNO 1
- F2 - Acquisition Parameters:** Date\_ 20120512, Time 12.26, INSTRUM spect, PROBHD 5 mm QNP 1H/13, PULPROG zgpg30, TD 16364, SOLVENT CDCl3, NS 1024, DS 0, SWH 15060.241 Hz, FIDRES 0.919204 Hz, AQ 0.5439988 sec, RG 287.4, DW 33.200 usec, DE 6.00 usec, TE 295.8 K, D1 2.00000000 sec, d11 0.03000000 sec, DELTA 1.89999998 sec, TDO 1
- Channel f1:** NUC1 13C, P1 10.00 usec, PL1 0 dB, SFO1 62.9015280 MHz
- Channel f2:** CPDPRG2 waltz16, NUC2 1H, PCPD2 100.00 usec, PL2 -6.00 dB, PL12 11.56 dB, PL13 18.00 dB, SFO2 250.1310005 MHz
- F2 - Processing parameters:** SI 32768, SF 62.8952390 MHz, WDW EM, SSB 0, LB 1.00 Hz, GB 0, PC 1.40

**Espectro 152.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **283**.



### 3.4.7. Procedimento geral para a *N*-acilação das lactamas **212** e **278**



A uma solução do ácido carboxílico (1,1 equiv.; 2,27 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro (5,0 mL) a 0 °C, foi adicionado gota a gota cloreto de oxalila (1,2 equiv.; 2,73 mmol; 0,24 mL) e DMF

catalítico. O banho de gelo foi removido e a mistura reacional permaneceu sob agitação magnética por 2 h. Após este período, os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o bruto reacional foi dissolvido em THF anidro (10,0 mL). Adicionaram-se  $\text{Et}_3\text{N}$  (2,0 equiv.; 4,12 mmol; 0,6 mL) e DMAP catalítico, sendo a mistura agitada durante 15 min a 0 °C. Em seguida, uma solução das lactamas **212** ou **278** (1,0 equiv.; 2,06 mmol) em THF anidro (10,0 mL) foi cuidadosamente adicionada e a solução resultante foi agitada a t.a. durante 40 h. Após este período, a mistura reacional foi diluída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL), lavada com solução aquosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) e com solução aquosa saturada de  $\text{NaCl}$  (30 mL). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (usando o eluente indicado), levando a obtenção das *N*-acil-amidas **210**, **216**, **279**, **284** e **285**.

**3.4.7.1. (E)-1-(3-(3,4,5-Trimetoxifenil)acrilóil)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (210).**<sup>77</sup> Preparado em 67% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** éter de petróleo/acetato de etila 2:1, 1,5:1, 1:1 v/v. **P.F.:** 125,0-127,0 °C (lit. 120,0-121,0 °C, 122,2-122,6 °C, 124,0 °C, 123,0-124,0 °C, 128,0-130,0 °C); **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2963, 2945, 2927, 2832, 1682, 1619, 1586, 1508, 1425, 1326, 1179, 1130, 1118, 1003, 963, 819; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,62 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 7,38

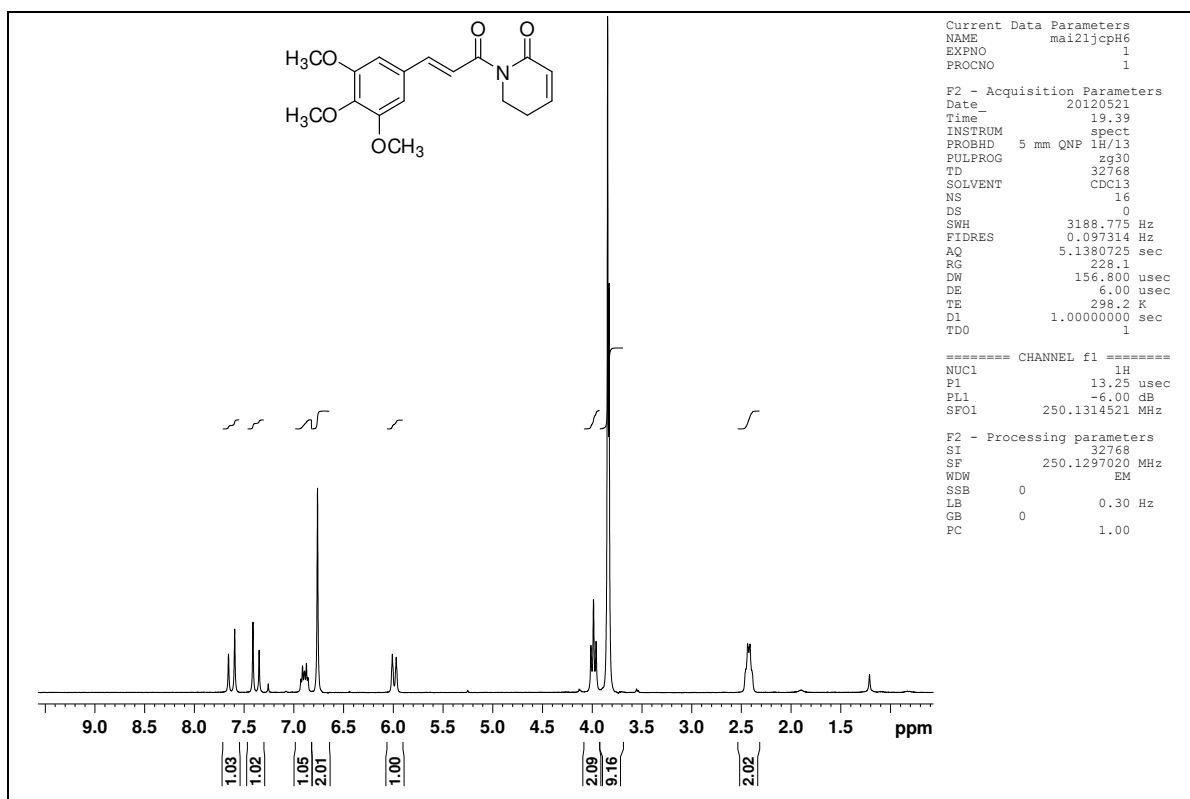
(d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,76 (s, 2H), 5,99 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 3,99 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 2,46-2,40 (m, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,7 ( $\text{C}_0$ ), 165,7 ( $\text{C}_0$ ), 153,2 ( $2\times\text{C}_0$ ), 145,4 (CH), 143,5 (CH), 139,8 ( $\text{C}_0$ ), 130,5 ( $\text{C}_0$ ), 125,6 (CH), 121,0 (CH), 105,3 ( $2\times\text{CH}$ ), 60,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 56,0 ( $2\times\text{OCH}_3$ ), 41,5 ( $\text{CH}_2$ ), 24,6 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 318,1341, encontrada 318,1358.

**3.4.7.2. 1-(3-(3,4,5-Trimetoxifenil)propanoil)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (216).**<sup>116</sup> Preparado em 42% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1, 1:1 + 1%  $\text{Et}_3\text{N}$  v/v. **P.F.:** 69,0-71,0 °C; **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 3057, 2993, 2940, 2838, 1690, 1627, 1589, 1508, 1458, 1422, 1386, 1305, 1238, 1218, 1180, 1127, 1010, 820; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,92-6,85 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,94 (dt,  $J = 9,7$  e 1,5 Hz, 1H), 3,97 (t,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,94 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 2,42-2,35 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,3 ( $\text{C}_0$ ), 165,2 ( $\text{C}_0$ ), 152,9 ( $2\times\text{C}_0$ ), 145,2 (CH), 136,8 ( $\text{C}_0$ ), 136,1 ( $\text{C}_0$ ), 125,7 (CH), 105,3 ( $2\times\text{CH}$ ), 60,6 ( $\text{OCH}_3$ ), 55,9 ( $2\times\text{OCH}_3$ ), 40,9 ( $\text{CH}_2$ ), 40,7 ( $\text{CH}_2$ ), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 24,5 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 320,1498, encontrada 320,1490.

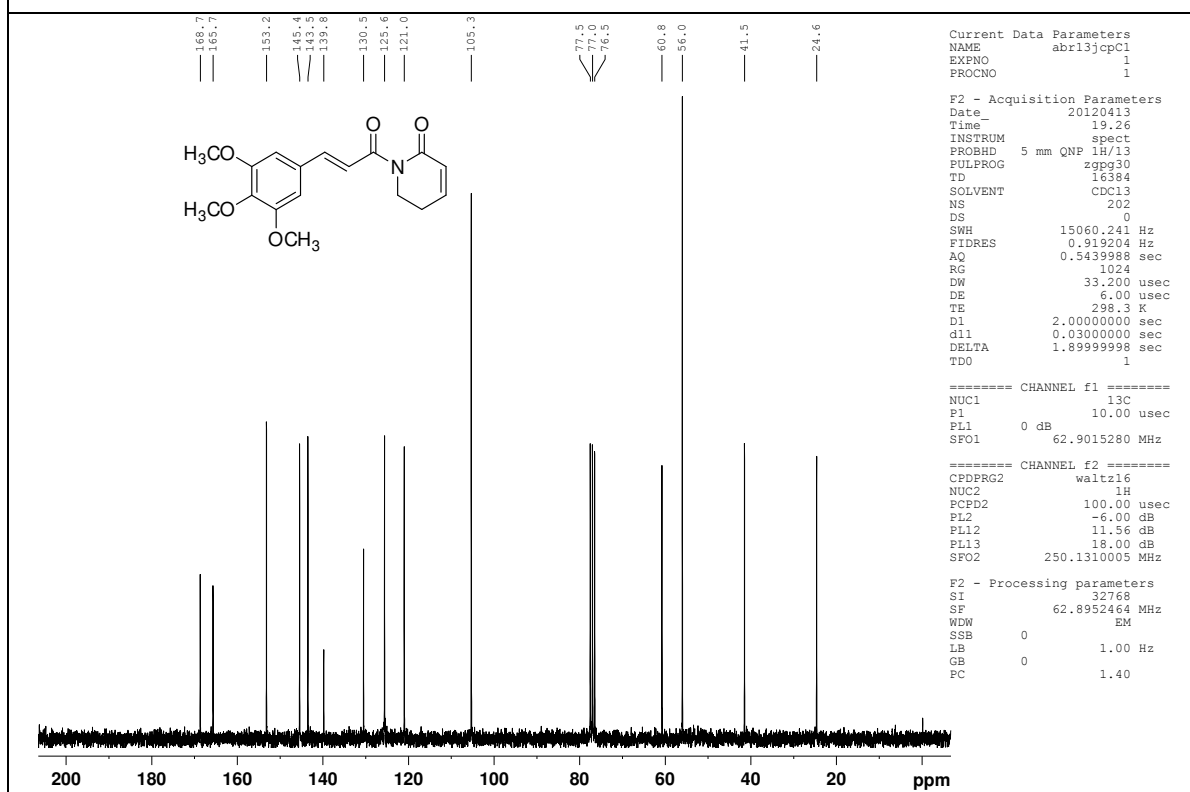
**3.4.7.3. (E)-1-(3-(3,4,5-Trimetoxifenil)acrilil)piridina-2(1H)-ona (279).**<sup>100</sup> Preparado em 53% de rendimento (sólido amarelo-claro). **Eluente:** éter de petróleo/acetato de etila 1:1 v/v. **P.F.:** 114,0-115,4 °C (lit. 116,0-117,0 °C); **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2940, 1689, 1673, 1580, 1505, 1465, 1418, 1320, 1268, 1244, 1197, 1156, 1130, 1009, 822; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,63 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,84-3,75 (m, 2H), 2,66-2,55 (m, 2H), 1,95-1,81 (m, 4H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173,8 ( $\text{C}_0$ ), 169,4 ( $\text{C}_0$ ), 153,2 ( $2\times\text{C}_0$ ), 143,3 (CH), 139,8 ( $\text{C}_0$ ), 130,6 ( $\text{C}_0$ ), 121,2 (CH), 105,3 ( $2\times\text{CH}$ ), 60,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 56,0 ( $2\times\text{OCH}_3$ ), 44,5 ( $\text{CH}_2$ ), 34,8 ( $\text{CH}_2$ ), 22,4 ( $\text{CH}_2$ ), 20,5 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 320,1498, encontrada 320,1503.

**3.4.7.4. (E)-1-(3-(3,4-Bis(*t*-butildimetilsililoxi)fenil)acrilóil)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (284).** Preparado em 32% de rendimento (sólido amarelo-claro). **Eluente:** hexano/acetato de etila 3:1 + 1% Et<sub>3</sub>N v/v. **P.F.:** 81,0-83,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 2955, 2930, 2887, 2858, 1689, 1617, 1595, 1567, 1508, 1472, 1423, 1386, 1290, 1254, 1215, 1183, 1117, 901, 860, 840, 820, 782; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,65 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,11-7,05 (m, 2H), 6,91 (dt, *J* = 9,1 e 4,3 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,46 (q aparente, *J* = 6,0 Hz, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 0,21 (s, 12H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 169,1 (C<sub>0</sub>), 165,7 (C<sub>0</sub>), 149,2 (C<sub>0</sub>), 147,0 (C<sub>0</sub>), 145,1 (CH), 143,9 (CH), 128,8 (C<sub>0</sub>), 126,0 (CH), 122,0 (CH), 121,1 (2xCH), 119,6 (CH), 41,6 (CH<sub>2</sub>), 25,9 (3xCH<sub>3</sub>), 25,9 (3xCH<sub>3</sub>), 24,8 (CH<sub>2</sub>), 18,5 (C<sub>0</sub>), 18,4 (C<sub>0</sub>), -4,1 (4xCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>4</sub>Si<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 488,2652, encontrada 488,2560.

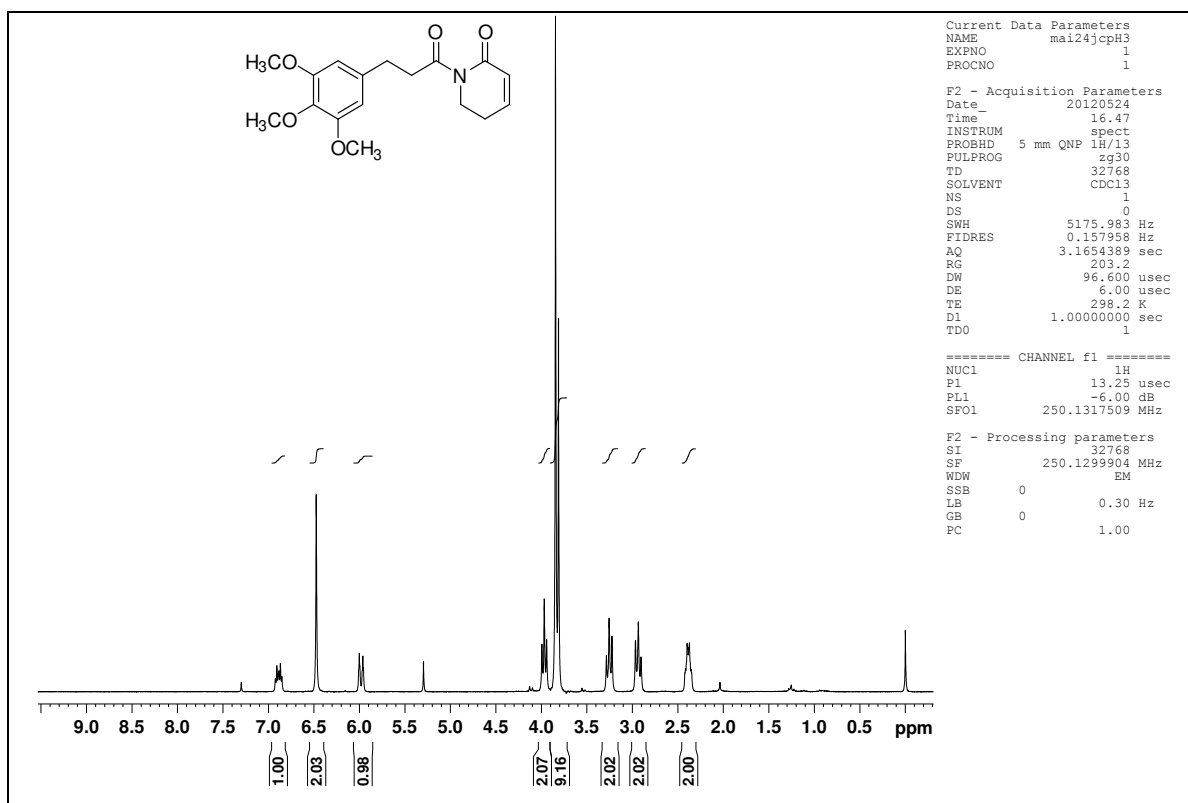
**3.4.7.5. (E)-1-(3-(4-(*t*-Butildimetilsililoxi)-3-metoxifenil)acrilóil)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (285).** Preparado em 32% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 + 1% Et<sub>3</sub>N v/v. **P.F.:** 59,0-61,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 2955, 2930, 2886, 2857, 1687, 1615, 1595, 1573, 1509, 1471, 1387, 1284, 1215, 1183, 1133, 1037, 913, 893, 841, 817, 783; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,10-7,00 (m, 2H), 6,92 (dt, *J* = 8,8 e 4,1 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,03 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,47-2,45 (m, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,16 (s, 6H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,9 (C<sub>0</sub>), 165,7 (C<sub>0</sub>), 151,0 (C<sub>0</sub>), 147,3 (C<sub>0</sub>), 145,2 (CH), 143,9 (CH), 128,9 (C<sub>0</sub>), 125,8 (CH), 122,5 (CH), 120,9 (CH), 119,6 (CH), 111,0 (CH), 55,4 (OCH<sub>3</sub>), 41,5 (CH<sub>2</sub>), 25,6 (3xCH<sub>3</sub>), 24,7 (CH<sub>2</sub>), 18,4 (C<sub>0</sub>), -4,7 (2xCH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>Si [M+H<sup>+</sup>] 388,1944, encontrada 388,1976.



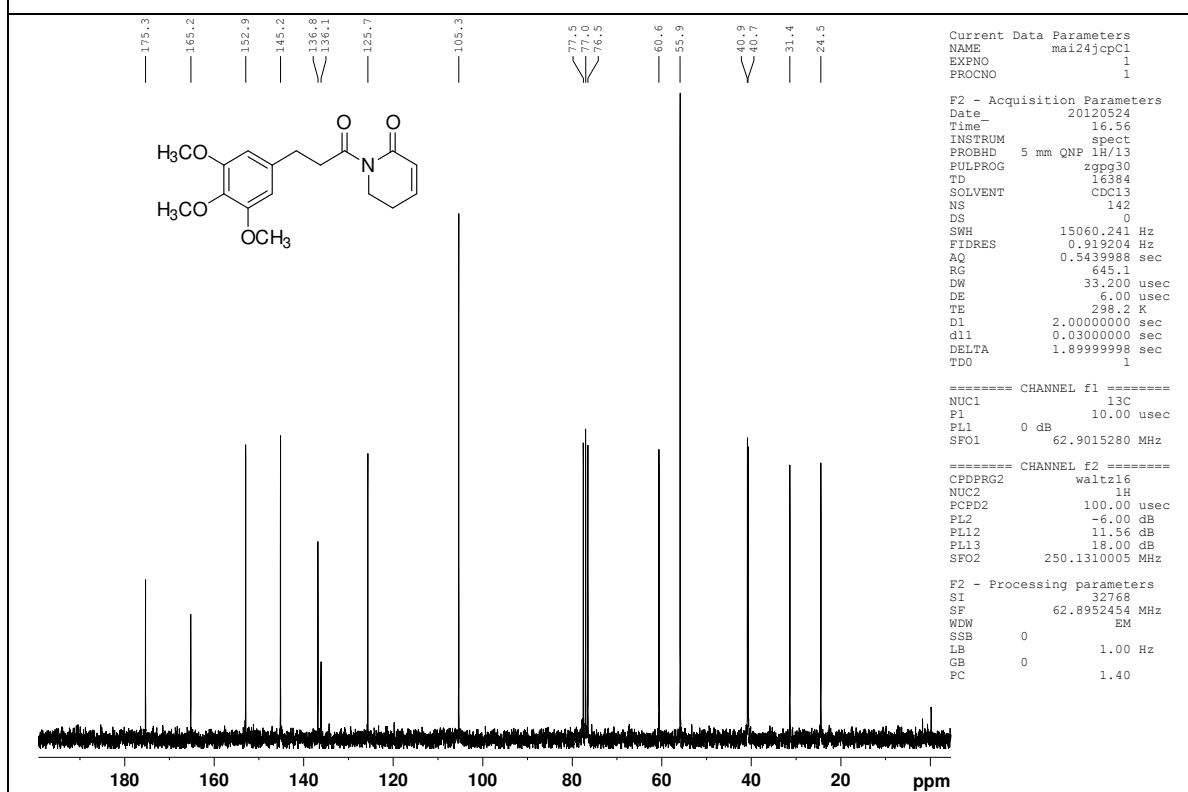
**Espectro 153.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210**.



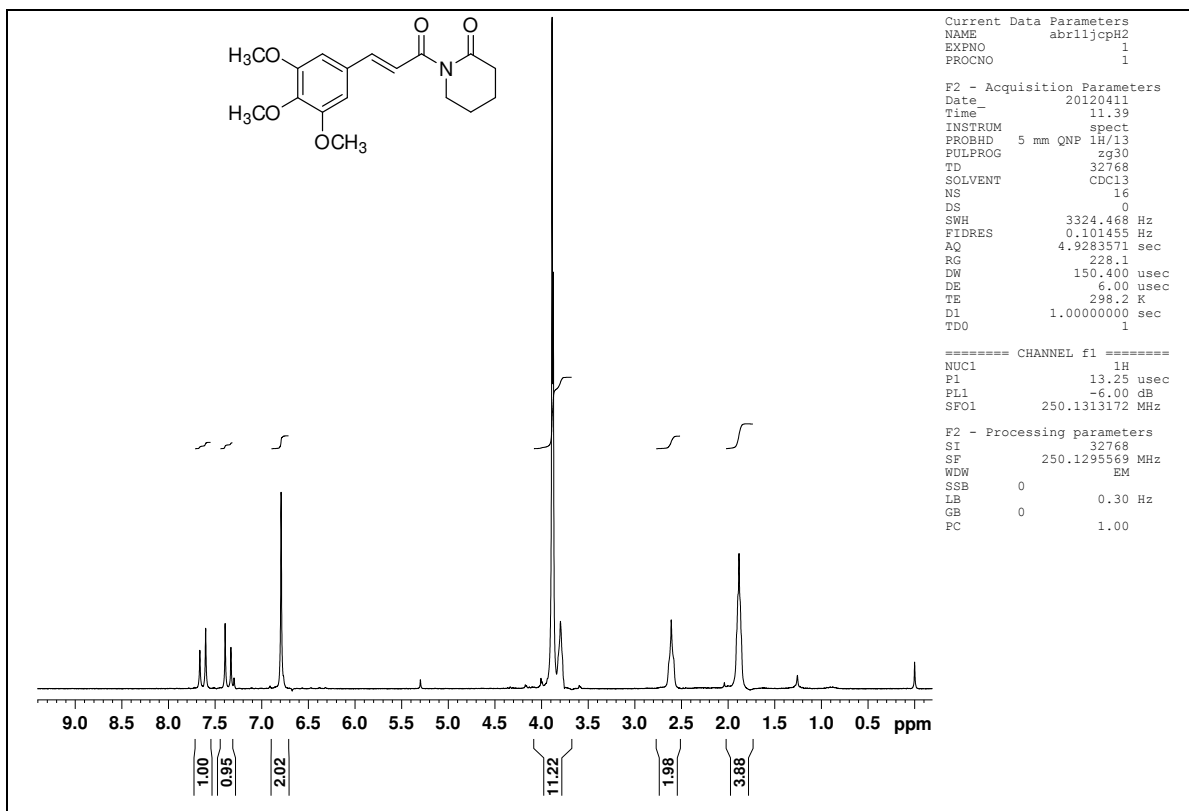
**Espectro 154.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **210**.



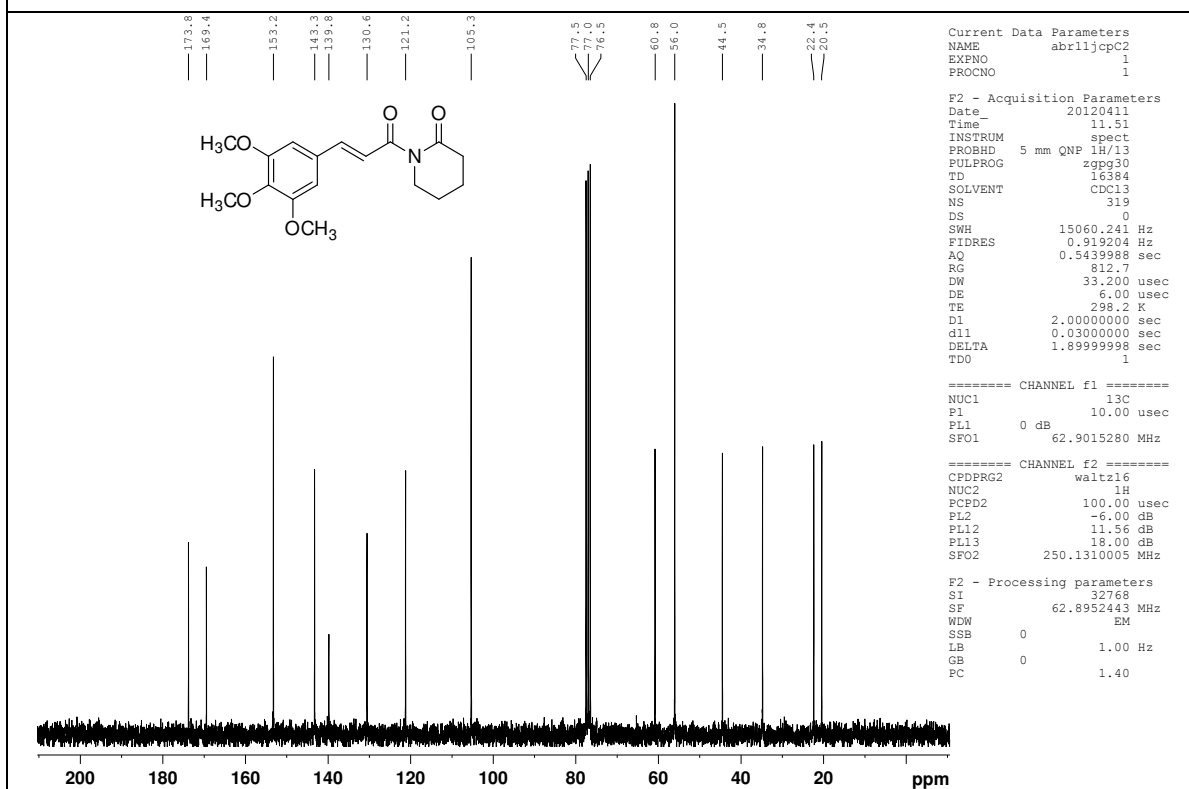
**Espectro 155. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 216.**



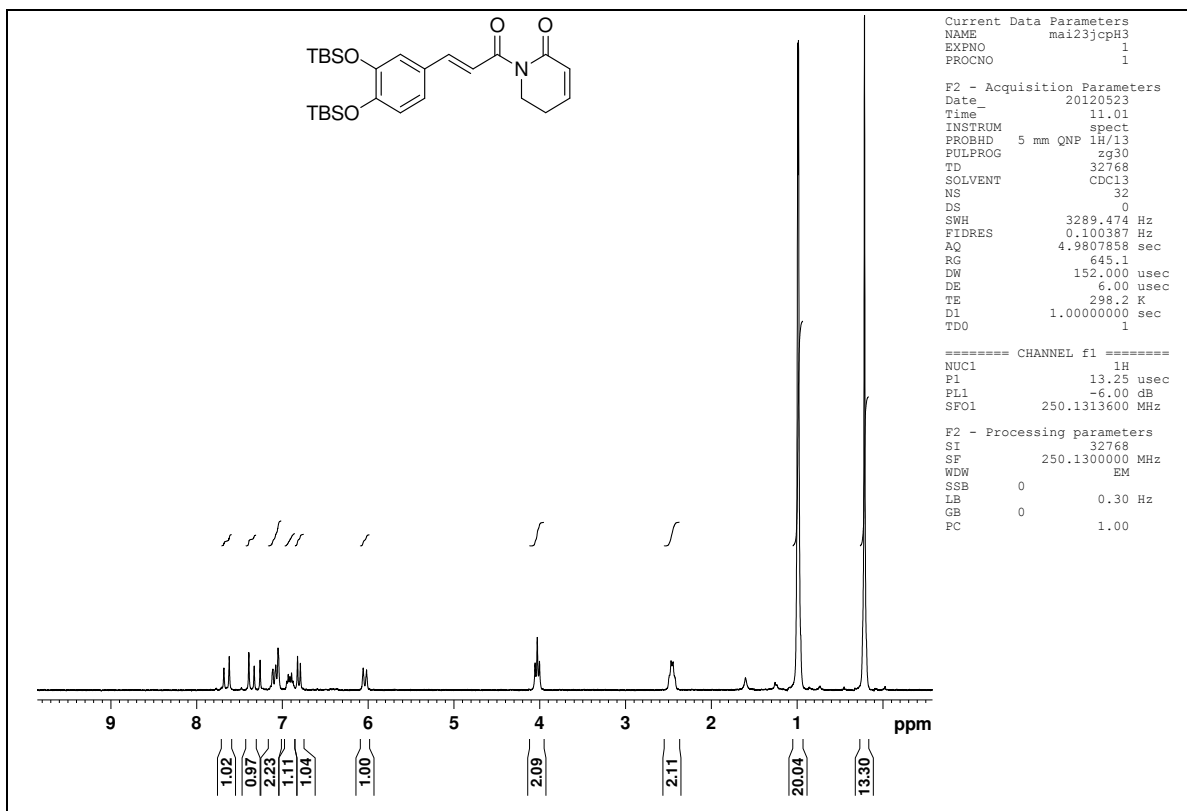
**Espectro 156. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 216.**



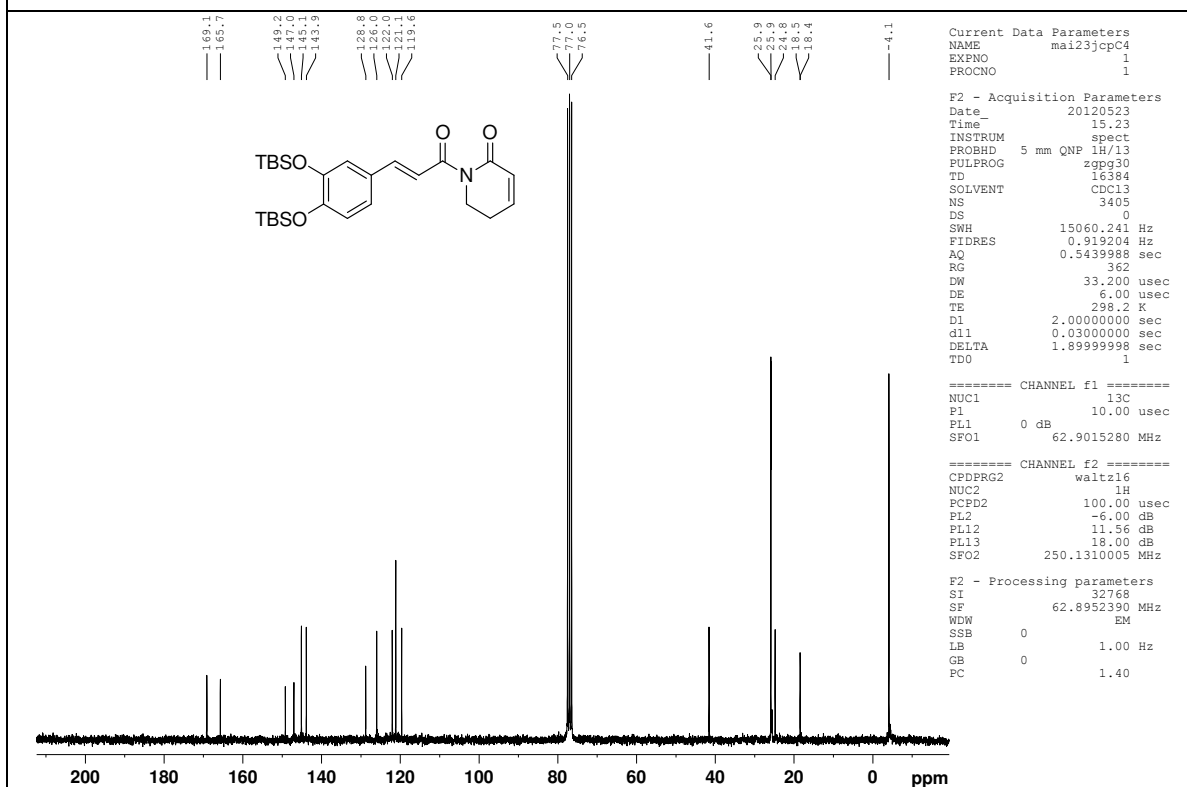
**Espectro 157. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 279.**



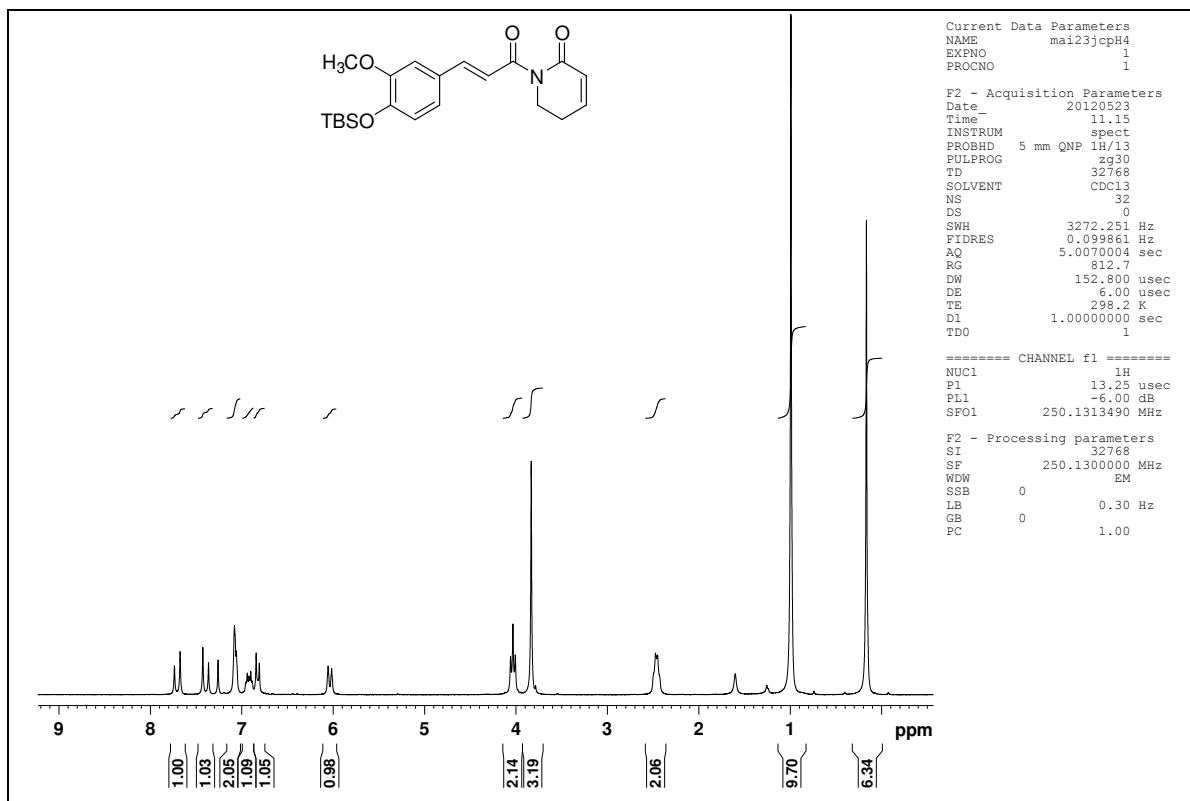
**Espectro 158. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 279.**



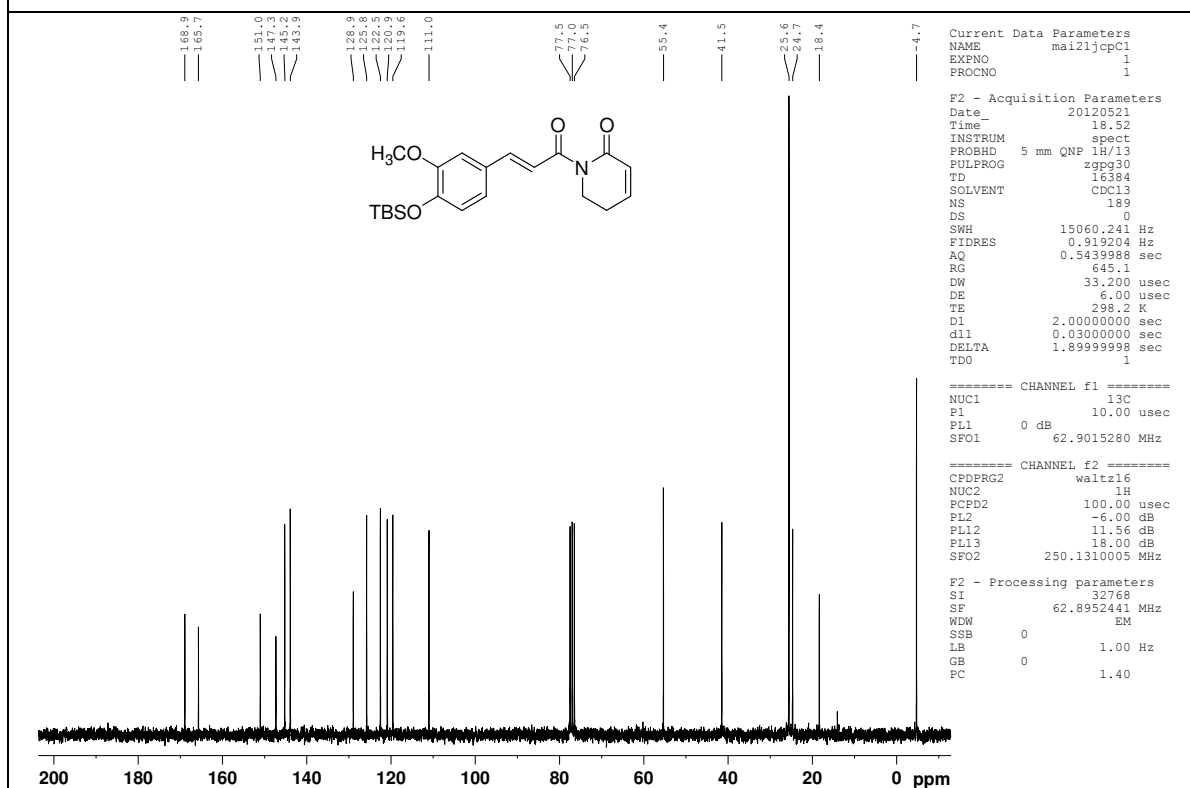
**Espectro 159. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 284.**



**Espectro 160. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 284.**



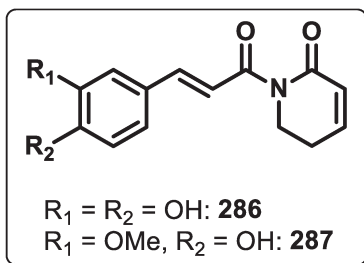
**Espectro 161. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 285.**



**Espectro 162. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 285.**



### 3.4.8. Procedimento geral para a preparação das lactamas **286** e **287**



A uma solução das lactamas **284** ou **285** (0,5 mmol) em THF anidro (3,0 mL), a 0 °C e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se uma solução recentemente preparada de HF·piridina em piridina anidra/THF anidro (27,0 mL de THF, 6,8 mL de piridina e 3,2 mL de HF·piridina 70:30). A solução resultante foi mantida sob agitação magnética durante 2 h e, após este período, uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada até pH ~ 6. A mistura reacional foi extraída com AcOEt (3x70 mL) e a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (40 mL), solução aquosa saturada de NaCl (40 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada até à secura. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna (utilizando o solvente indicado), fornecendo os derivados fenólicos da piplartina **249** e **250**.

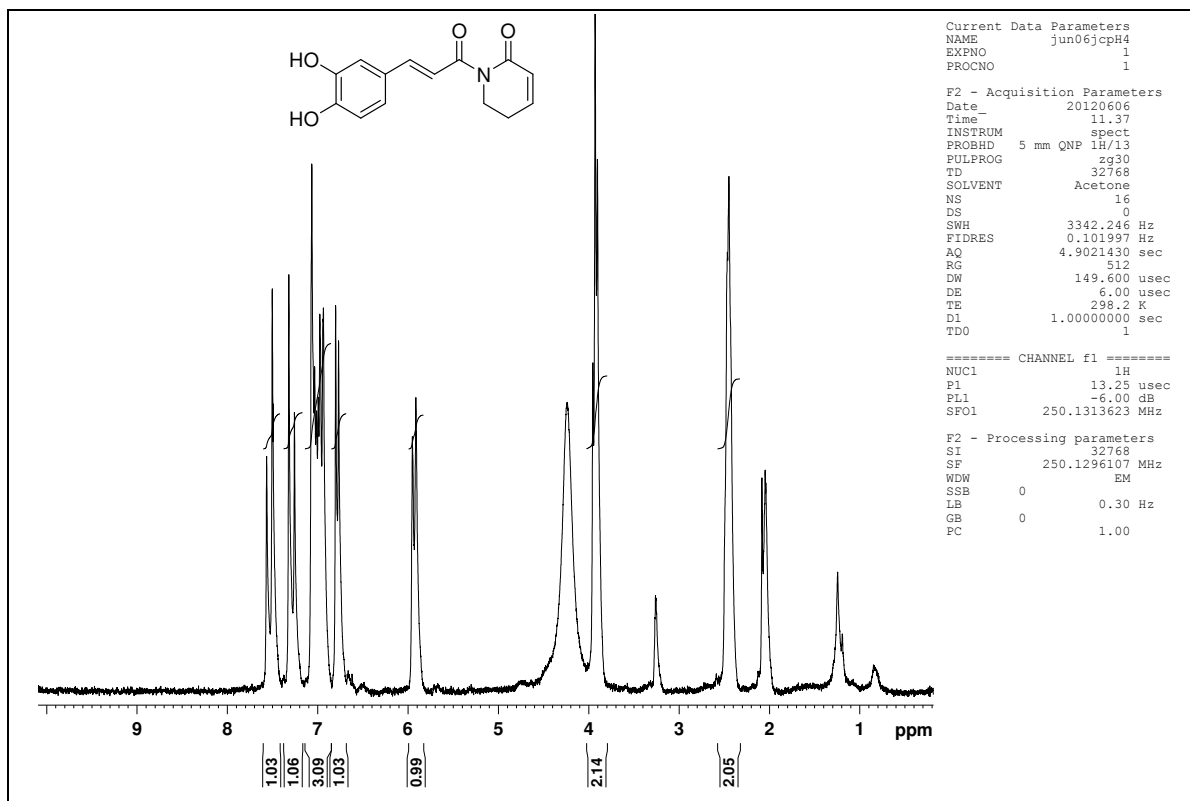
#### 3.4.8.1. (*E*)-1-(3-(3,4-Di-hidroxifenil)acrilóil)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (**286**).

Preparado em 74% de rendimento (sólido amarelo-claro). **Eluente**: hexano/acetato de etila 1:2, 1:3 v/v. **P.F.**: 186,0-188,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3726, 3701, 3627, 3496, 3311, 2925, 2854, 1675, 1652, 1593, 1532, 1365, 1301, 1275, 1219, 1181, 1137, 1056, 1042, 971, 815; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, acetona-d<sub>6</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 7,53 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,07-6,94 (m, 3H), 6,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,94 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,93 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,47-2,45 (m, 2H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, acetona-d<sub>6</sub> + CD<sub>3</sub>OD): δ 170,6 (C<sub>0</sub>), 167,7 (C<sub>0</sub>), 149,7 (C<sub>0</sub>), 148,3 (CH), 147,2 (C<sub>0</sub>), 145,1 (CH), 129,0 (C<sub>0</sub>), 126,6 (CH), 123,4 (CH), 120,7 (CH), 117,1 (CH), 115,7 (CH), 43,3 (CH<sub>2</sub>), 26,2 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] 260,0923, encontrada 260,0910.

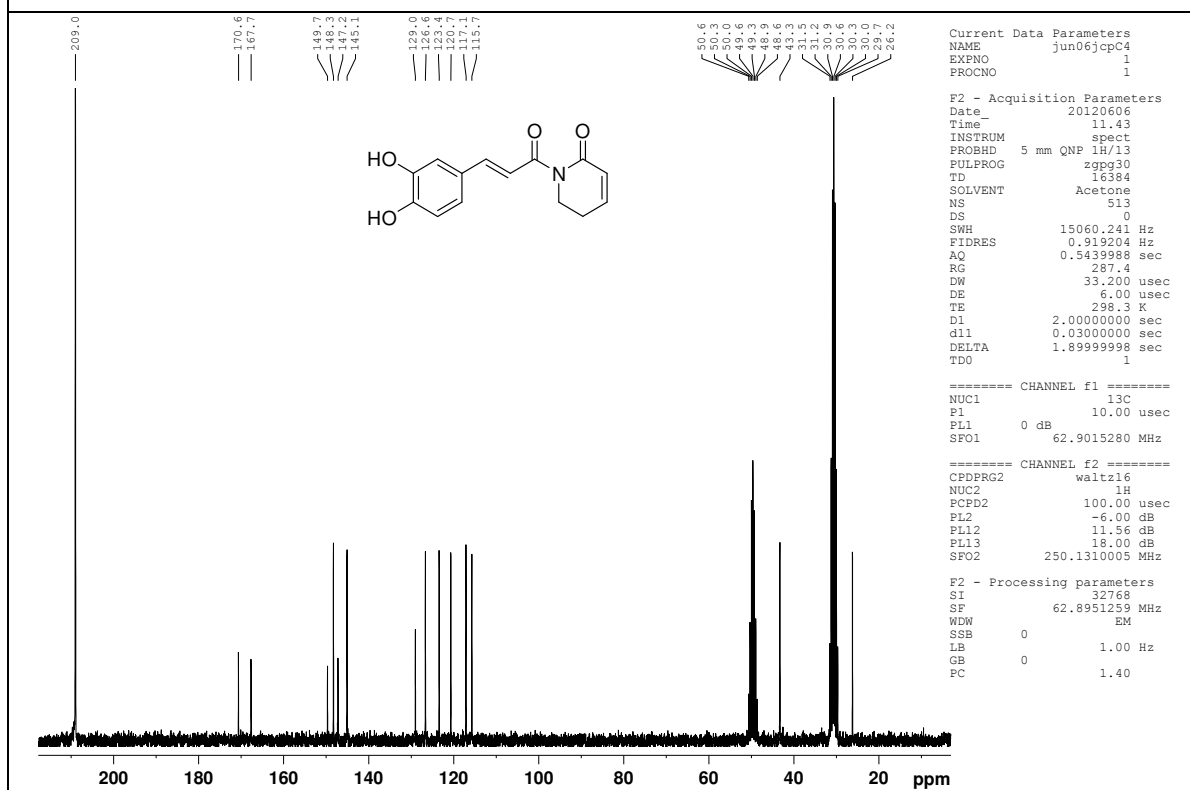
#### 3.4.8.2. (*E*)-1-(3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acrilóil)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (**287**).

Preparado em 89% de rendimento (sólido amarelo-claro). **Eluente**: hexano/acetato de etila 1:2 v/v. **P.F.**: 149,7-151,7 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3277, 2932,

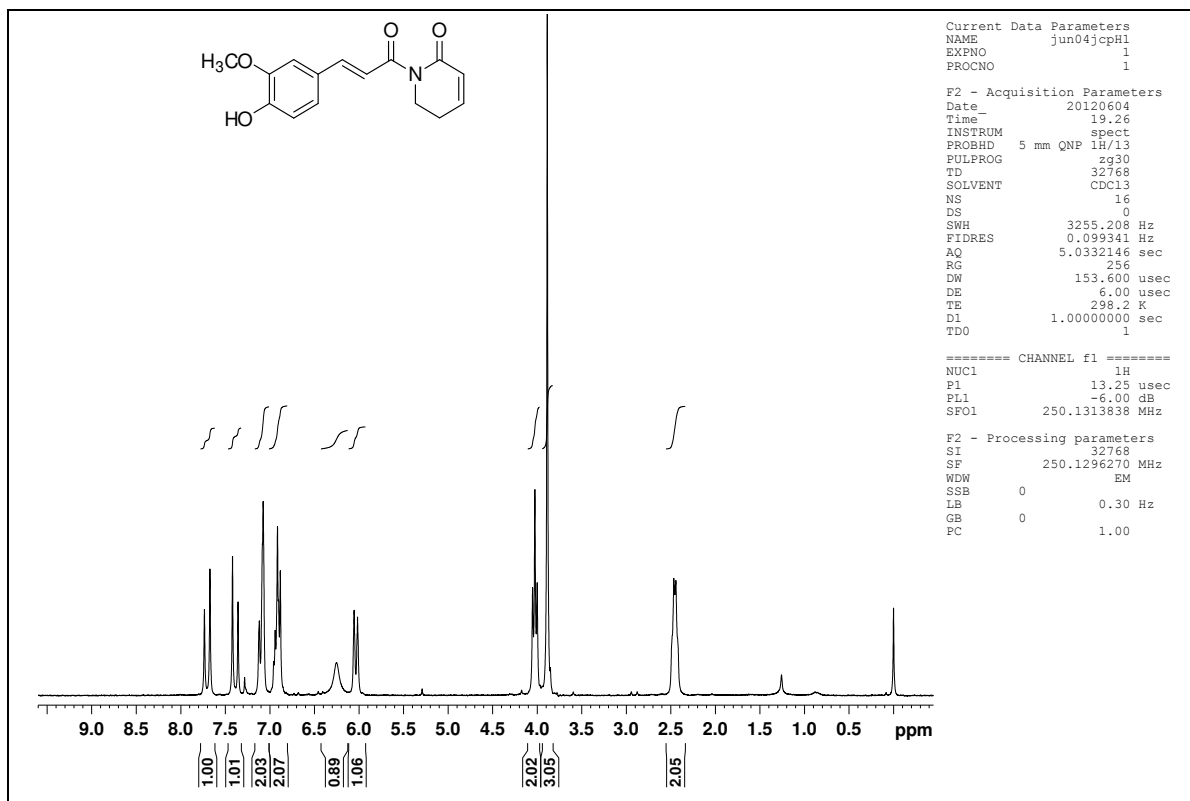
1669, 1617, 1598, 1513, 1432, 1288, 1271, 1213, 1189, 1055, 1029, 993, 817;  
**RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,70 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,96-6,88 (m, 2H), 6,25 (sl, 1H), 6,04 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,03 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,52-2,38 (m, 2H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169,0 ( $\text{C}_0$ ), 165,8 ( $\text{C}_0$ ), 147,9 ( $\text{C}_0$ ), 146,8 ( $\text{C}_0$ ), 145,4 (CH), 144,1 (CH), 127,5 ( $\text{C}_0$ ), 125,7 (CH), 123,3 (CH), 119,1 (CH), 114,6 (CH), 109,6 (CH), 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 41,5 ( $\text{CH}_2$ ), 24,7 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  274,1079, encontrada 274,1093.



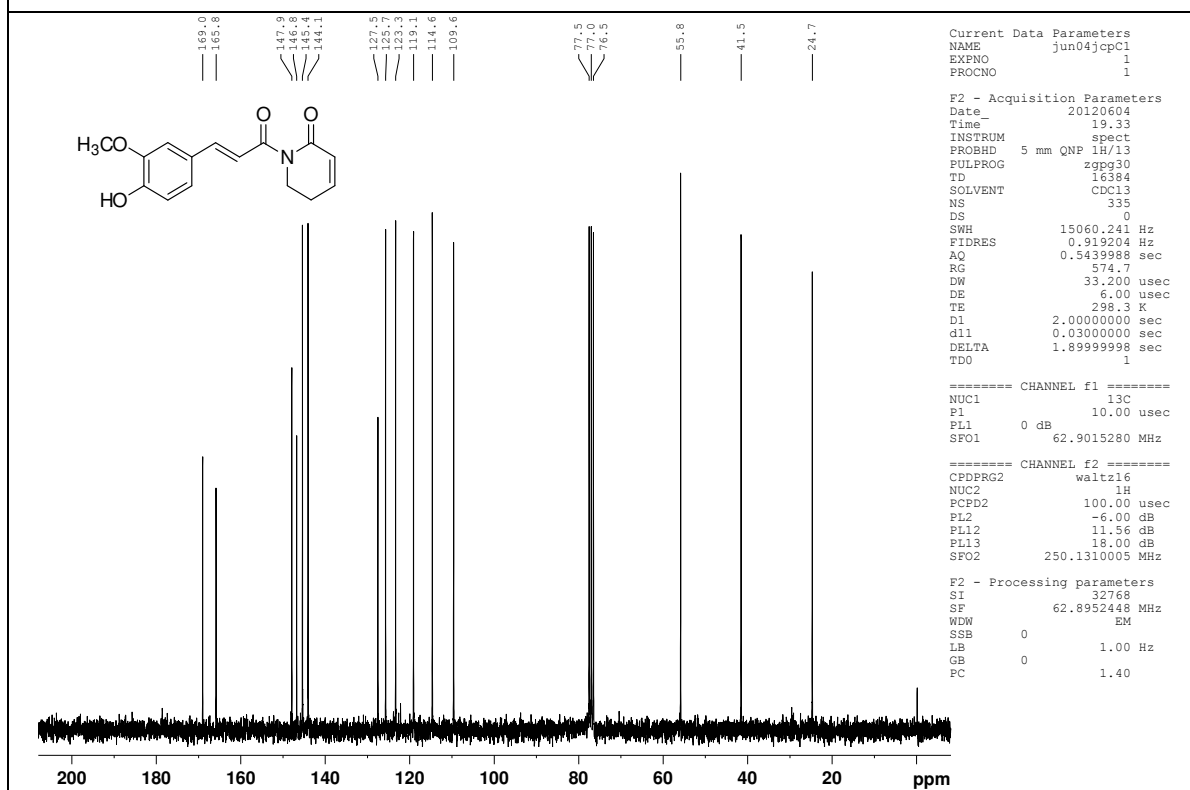
**Espectro 163.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz, acetona- $d_6$  +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **286**.



**Espectro 164.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, acetona- $d_6$  +  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **286**.

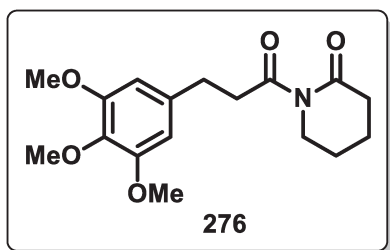


**Espectro 165.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **287**.

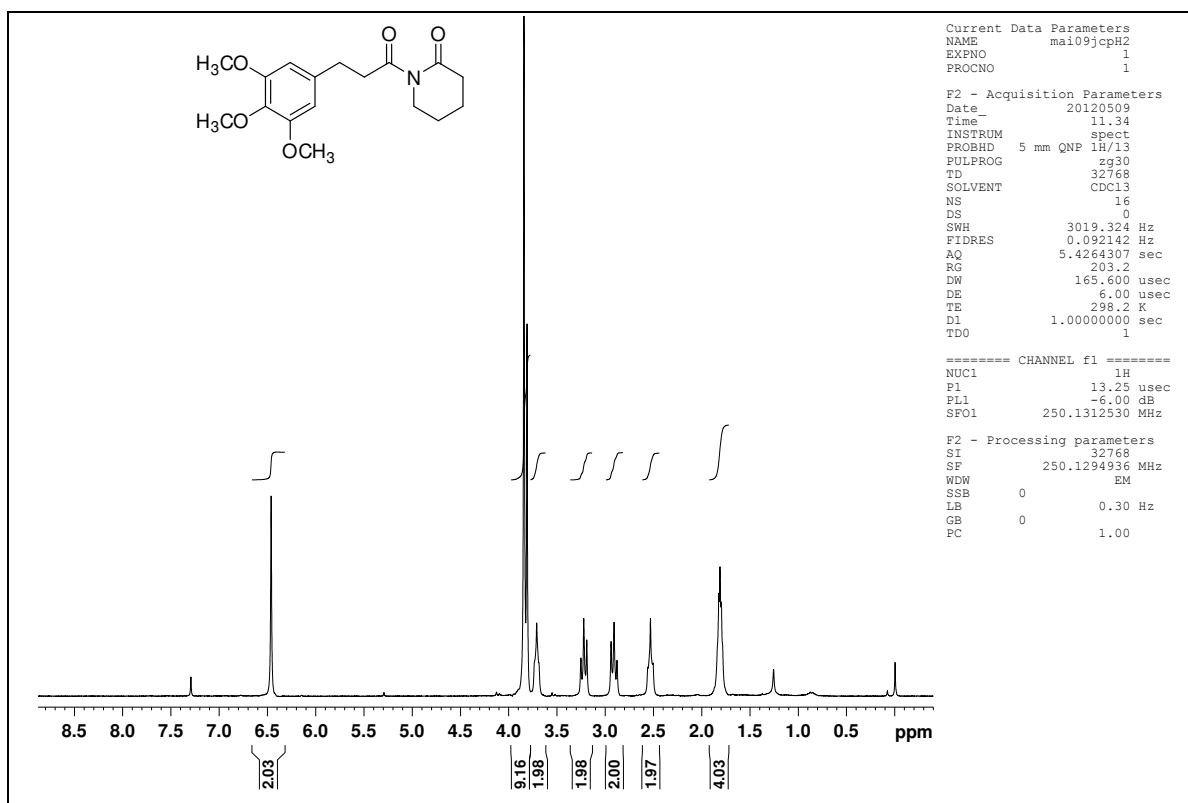


**Espectro 166.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **287**.

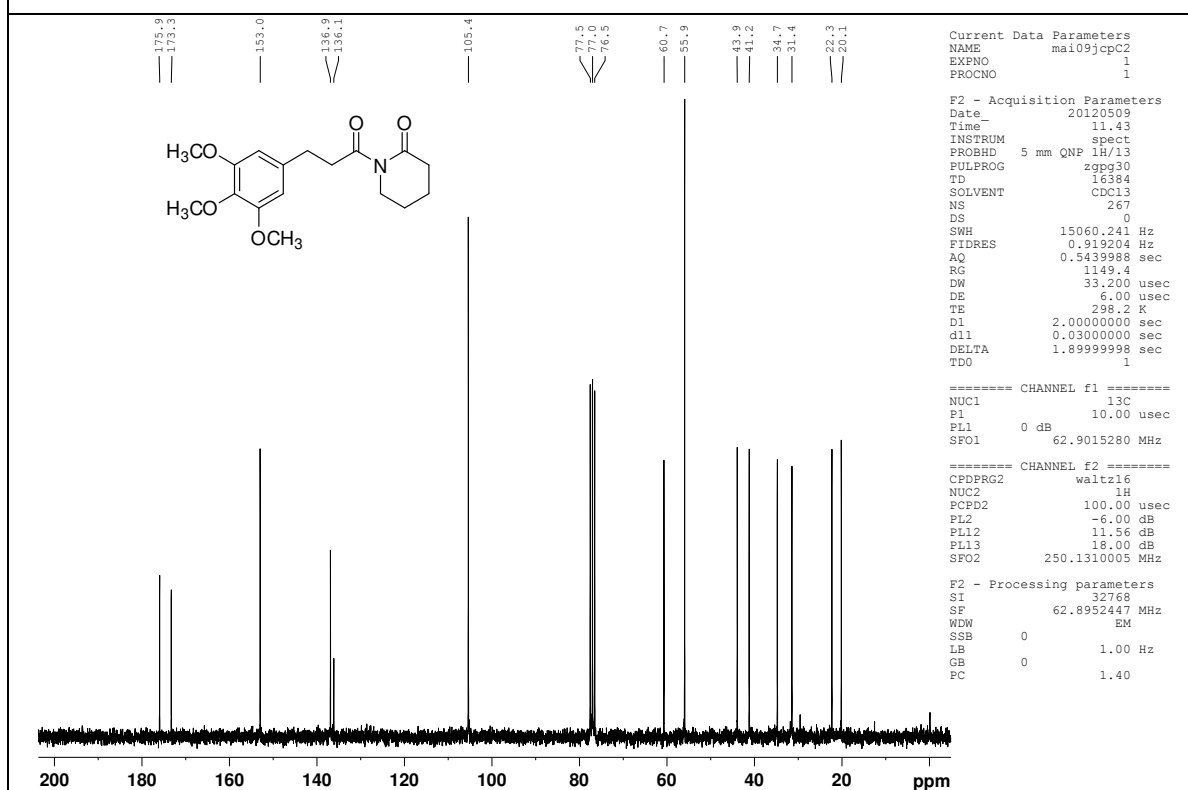
### 3.4.9. Procedimento para a preparação da 1-(3-(3,4,5-trimetoxifenil)propanoil)piperidin-2-ona (**276**)<sup>77</sup>



A uma solução da piplartina (**210**) (0,32 mmol; 102 mg) em  $\text{CHCl}_3$  (6,0 mL) foi adicionado Pd/C (5,0 mol %; 0,016 mmol). A mistura reacional foi submetida a hidrogenação (balão de  $\text{H}_2$ , pressão atmosférica) sob agitação magnética a t.a. durante 12 h. Após este período, a mistura foi filtrada em Celite e os voláteis foram removidos sob pressão reduzida, obtendo-se tetra-hidropiplartina **276** em rendimento quantitativo. O produto bruto foi purificado por CCD preparativa utilizando-se hexano/acetato de etila 1:1 v/v, fornecendo a tetra-hidropiplartina **276** em 47% de rendimento, como um sólido branco. **P.F.:** 83,0-84,2 °C (lit, 83,0-84,0 °C); **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2938, 1691, 1589, 1508, 1458, 1421, 1292, 1239, 1195, 1126, 1005, 827; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,46 (s, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,68 (m, 2H), 3,22 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 2,91 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 2,53 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 1,88-1,78 (m, 4H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,9 ( $\text{C}_0$ ), 173,3 ( $\text{C}_0$ ), 153,0 (2x $\text{C}_0$ ), 136,9 ( $\text{C}_0$ ), 136,1 ( $\text{C}_0$ ), 105,4 (2xCH), 60,7 ( $\text{OCH}_3$ ), 55,9 (2x $\text{OCH}_3$ ), 43,9 ( $\text{CH}_2$ ), 41,2 ( $\text{CH}_2$ ), 34,7 ( $\text{CH}_2$ ), 31,4 ( $\text{CH}_2$ ), 22,3 ( $\text{CH}_2$ ), 20,1 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 322,1654, encontrada 322,1585.

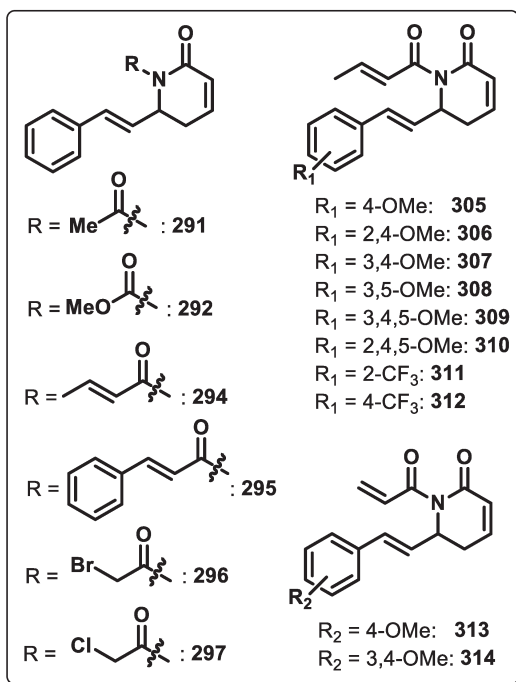


**Espectro 167. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 276.**



**Espectro 168. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 276.**

### 3.4.10. Procedimento geral para a preparação das *N*-acil-lactamas 291, 292, 294-297 e 305-314



A uma solução da aza-goniotalamina **66** ou lactamas **67** e **198-204** (1,0 equiv.; 0,5 mmol) em THF anidro (4,0 mL), a -78 °C, sob agitação magnética e atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se cuidadosamente uma solução de LHMDs (1,3 equiv.; 0,65 mmol). Após 15 min., uma solução do cloreto de acila apropriado ou de cloroformiato de metila (2,0 equiv.; 1,0 mmol) em THF anidro (1,5 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura reacional foi mantida a -78 °C durante 1 h, permanecendo à t.a. por 1 h. Em seguida, a mistura foi diluída com

AcOEt (30 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt (30 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (utilizando o solvente indicado), levando a formação dos análogos *N*-acilados **291**, **292**, **294-297** e **305-314**.

#### 3.4.10.1. (*E*)-1-Acetil-6-estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (**291**). Preparado em

85% de rendimento (sólido branco) empregando-se cloreto de acetila e LHMDs.

**Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **P.F.:** 90,0-92,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 2918, 1694, 1682, 1632, 1393, 1369, 1352, 1232, 1140, 1021, 966, 819, 703; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,19 (m, 5H), 6,79 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 15,9 e 6,2 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 9,8 e 2,8 Hz, 1H), 5,63 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 2,91-2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,54 (dd, *J* = 19,2 e 6,8 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172,7 (C=O), 164,9 (C=O), 142,4 (CH), 136,0 (C=O), 132,0 (CH), 128,5 (2xCH), 127,8 (CH), 126,6 (CH), 126,4 (2xCH), 125,7 (CH), 51,9

(CH), 29,6 (CH<sub>2</sub>), 27,5 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NNaO<sub>2</sub> [M+Na<sup>+</sup>] 264,0995, encontrada 264,0968.

**3.4.10.2. (*E*)-2-Oxo-6-estiril-5,6-di-hidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de metila (292).** Preparado em 98% de rendimento (sólido branco) empregando-se cloroformiato de metila e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 1:1, 1:2 v/v. **P.F.:** 94,0-95,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 2953, 2922, 2850, 1711, 1697, 1437, 1393, 1287, 1233, 1132, 1085, 967, 952, 813, 757, 698; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,35-7,21 (m, 5H), 6,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 15,9 e 6,1 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 9,8 e 2,6 Hz, 1H), 5,31 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,97-2,87 (m, 1H), 2,50 (dd, *J* = 18,4 e 6,3 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 162,8 (C<sub>0</sub>), 154,6 (C<sub>0</sub>), 141,1 (CH), 135,8 (C<sub>0</sub>), 132,0 (CH), 128,5 (2xCH), 127,9 (CH), 126,5 (CH), 126,4 (2xCH), 125,8 (CH), 55,2 (OCH<sub>3</sub>), 53,9 (CH), 29,7 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 258,1130, encontrada 258,1186.

**3.4.10.3. 1-((*E*)-But-2-enil)-6-((*E*)-estiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (294).** Preparado em 82% de rendimento (sólido amarelo-claro) empregando-se cloreto de crotonoila e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 3:1 v/v. **P.F.:** 89,0-91,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3034, 2983, 2917, 2850, 1684, 1670, 1630, 1388, 1358, 1325, 1197, 1141, 969, 812, 755, 696; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-7,14 (m, 5H), 7,11-6,93 (m, 1H), 6,86 (dd, *J* = 17,5 e 2,5 Hz, 1H), 6,75-6,64 (m, 1H), 6,45 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 15,0 e 5,0 Hz, 1H), 5,98 (dd, *J* = 10,0 e 2,5 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,85-2,67 (m, 1H), 2,46 (dd, *J* = 17,5 e 5,0 Hz, 1H), 1,39 (dd, *J* = 7,5 e 2,5 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 167,9 (C<sub>0</sub>), 164,9 (C<sub>0</sub>), 143,2 (CH), 142,4 (CH), 135,8 (C<sub>0</sub>), 131,5 (CH), 128,2 (2xCH), 127,5 (CH), 126,7 (CH), 126,2 (2xCH), 125,9 (CH), 125,4 (CH), 52,4 (CH), 29,5 (CH<sub>2</sub>), 18,0 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 268,1338, encontrada 268,1388.



**3.4.10.4. 1-Cinamoil-6-((E)-estiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (295).**

Preparado em 67% de rendimento (sólido amarelo-claro) empregando-se cloreto de cinamoíla<sup>127</sup> e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 4:1, 3:1 v/v. **P.F.:** 105,7-106,5 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3058, 2921, 2851, 1688, 1671, 1624, 1576, 1394, 1333, 1202, 1142, 965, 819, 761, 753; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 3H), 7,37-7,18 (m, 8H), 6,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,22 (dd, *J* = 15,9 e 5,9 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 9,8 e 2,6 Hz, 1H), 5,59 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,92-2,82 (m, 1H), 2,55 (dd, *J* = 18,7 e 6,3 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,4 (C<sub>0</sub>), 165,3 (C<sub>0</sub>), 143,7 (CH), 142,6 (CH), 136,0 (C<sub>0</sub>), 135,0 (C<sub>0</sub>), 132,0 (CH), 130,0 (CH), 128,7 (2xCH), 128,4 (2xCH), 128,2 (2xCH), 127,8 (CH), 126,7 (CH), 126,5 (2xCH), 125,8 (CH), 121,7 (CH), 52,8 (CH), 29,8 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 330,1494, encontrada 330,1482.

**3.4.10.5. (E)-1-(2-Bromoacetil)-6-estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (296).**

Preparado em 58% de rendimento (sólido laranja) empregando-se cloreto de 2-bromoacetila e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 3:1 v/v. **P.F.:** 126,0-128,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3057, 2950, 2923, 1703, 1674, 1609, 1448, 1414, 1329, 1318, 1176, 1128, 1027, 964, 819, 810, 756, 696; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,40-7,20 (m, 5H), 6,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 15,9 e 6,3 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 9,7 e 2,7 Hz, 1H), 5,78 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,56 (dd, *J* = 18,8 e 6,2 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,5 (C<sub>0</sub>), 164,5 (C<sub>0</sub>), 143,4 (CH), 135,7 (C<sub>0</sub>), 132,8 (CH), 128,5 (2xCH), 128,1 (CH), 126,5 (2xCH), 125,5 (CH), 125,0 (CH), 53,3 (CH), 33,5 (CH<sub>2</sub>), 29,6 (CH<sub>2</sub>). **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup> - Br] 240,1019, encontrada 240,0993.

**3.4.10.6. (E)-1-(2-Cloroacetil)-6-estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (297).**

Preparado em 68% de rendimento (sólido branco) empregando-se cloreto de 2-

<sup>127</sup> O cloreto de acila foi preparado a partir da adição gota a gota de cloreto de oxalila (3,89 equiv.) a uma solução de ácido cinâmico (1,0 equiv.) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anidro (0,3 M) e DMF (1 gota). Após concentração até a secura, o produto bruto foi utilizado diretamente na reação seguinte.

cloroacetila e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 3:1 v/v. **P.F.:** 107,7-109,5 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3027, 2972, 1692, 1683, 1393, 1354, 1333, 1320, 1205, 1142, 1035, 967, 822; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38-7,20 (m, 5H), 6,91-6,77 (m, 1H), 6,54 (dd, *J* = 15,0 e 2,5 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* = 15,0 e 7,5 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 10,0 e 2,5 Hz, 1H), 5,59 (td, *J* = 7,5 e 2,5 Hz, 1H), 4,81 (q, *J* = 17,5 Hz, 2H), 2,87 (ddt, *J* = 18,8, 6,5 e 2,5 Hz, 1H), 2,56 (dd, *J* = 18,8 e 6,2 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,9 (C<sub>0</sub>), 164,5 (C<sub>0</sub>), 143,5 (CH), 135,7 (C<sub>0</sub>), 132,9 (CH), 128,5 (2xCH), 128,0 (CH), 126,5 (2xCH), 125,4 (CH), 124,9 (CH), 53,2 (CH), 47,4 (CH<sub>2</sub>), 29,5 (CH<sub>2</sub>). **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> [M<sup>+</sup> - Cl<sup>-</sup>] 240,1019, encontrada 240,0997.

**3.4.10.7. 1-((*E*)-But-2-enil)-6-((*E*)-4-metoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (305).** Preparado em 55% de rendimento (sólido amarelo-claro) empregando-se cloreto de crotonoíla e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **P.F.:** 105,0-107,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 2955, 2931, 2856, 2837, 1685, 1636, 1607, 1512, 1389, 1326, 1293, 1248, 1201, 1176, 1137, 1033, 964, 839, 816; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,13-6,96 (m, 1H), 6,92-6,71 (m, 4H), 6,44 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 6,12-5,97 (m, 2H), 5,49 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,92-2,76 (m, 1H), 2,51 (dd, *J* = 18,6 e 6,1 Hz, 1H), 1,97 (dd, *J* = 6,7 e 1,0 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,3 (C<sub>0</sub>), 165,3 (C<sub>0</sub>), 159,3 (C<sub>0</sub>), 143,6 (CH), 142,5 (CH), 131,4 (CH), 128,9 (C<sub>0</sub>), 127,7 (2xCH), 126,1 (CH), 125,8 (CH), 124,5 (CH), 113,9 (2xCH), 55,2 (OCH<sub>3</sub>), 52,8 (CH), 30,0 (CH<sub>2</sub>), 18,3 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 298,1443, encontrada 298,1412.

**3.4.10.8. 1-((*E*)-But-2-enil)-6-((*E*)-2,4-dimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (306).** Preparado em 63% de rendimento (sólido amarelo) empregando-se cloreto de crotonoíla e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **P.F.:** 87,5-89,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3045, 3005, 2969, 2926, 2848, 1680, 1638, 1604, 1507, 1395, 1330, 1296, 1280, 1205, 1143, 1106, 1027, 966, 937, 834, 812; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12-6,95 (m, 1H), 6,86 (dd, *J*

= 15,0 e 2,5 Hz, 1H), 6,81-6,67 (m, 2H), 6,44-6,35 (m, 2H), 6,13 (dd,  $J$  = 15,0 e 7,5 Hz, 1H), 6,02 (dd,  $J$  = 10,0 e 2,5 Hz, 1H), 5,48 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 3,77 (s, 6H), 2,89-2,73 (m, 1H), 2,55 (dd,  $J$  = 17,5 e 7,5 Hz, 1H), 1,92 (dd,  $J$  = 7,5 e 2,5 Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,3 ( $\text{C}_0$ ), 165,3 ( $\text{C}_0$ ), 160,5 ( $\text{C}_0$ ), 157,9 ( $\text{C}_0$ ), 143,3 (CH), 142,7 (CH), 127,8 (CH), 126,7 (CH), 126,2 (CH), 125,7 (CH), 125,0 (CH), 118,2 ( $\text{C}_0$ ), 104,6 (CH), 98,3 (CH), 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 55,3 ( $\text{OCH}_3$ ), 53,3 (CH), 30,0 ( $\text{CH}_2$ ), 18,2 ( $\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 328,1549, encontrada 328,1561.

**3.4.10.9. 1-((*E*)-But-2-enoil)-6-((*E*)-3,4-dimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (307).** Preparado em 51% de rendimento (óleo amarelo) empregando-se cloreto de crotonoíla e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2955, 2932, 2925, 2851, 1685, 1636, 1515, 1419, 1389, 1327, 1264, 1200, 1139, 1026, 963, 814, 766; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,13-6,98 (m, 1H), 6,91-6,73 (m, 5H), 6,42 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1H), 6,12-5,99 (m, 2H), 5,50 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 2,93-2,77 (m, 1H), 2,54 (dd,  $J$  = 18,8 e 5,8 Hz, 1H), 1,93 (dd,  $J$  = 7,5 e 2,5 Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,3 ( $\text{C}_0$ ), 165,4 ( $\text{C}_0$ ), 149,0 ( $\text{C}_0$ ), 143,7 (CH), 142,6 (CH), 131,7 (CH), 129,2 ( $\text{C}_0$ ), 126,1 (CH), 125,9 (CH), 124,8 (CH), 119,7 (CH), 111,0 (CH), 109,0 (CH), 55,9 ( $\text{OCH}_3$ ), 55,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 52,8 (CH), 29,9 ( $\text{CH}_2$ ), 18,3 ( $\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 328,1549, encontrada 328,1561.

**3.4.10.10. 1-((*E*)-But-2-enoil)-6-((*E*)-3,5-dimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (308).** Preparado em 70% de rendimento (sólido branco) empregando-se cloreto de crotonoíla e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **Ponto de decomposição:** 340 °C; **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2960, 2922, 2851, 1684, 1592, 1389, 1327, 1294, 1203, 1152, 1136, 1091, 1066, 962, 809; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,14-6,96 (m, 1H), 6,86 (dd,  $J$  = 15,2 e 1,2 Hz, 1H), 6,81-6,71 (m, 1H), 6,48-6,31 (m, 4H), 6,15 (dd,  $J$  = 15,8 e 5,7 Hz, 1H), 6,03 (dd,  $J$  = 9,8 e 2,7 Hz, 1H), 5,50 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 2,92-2,75 (m, 1H), 2,53 (dd,  $J$  = 18,6 e 6,1 Hz, 1H), 1,93 (dd,  $J$  = 6,6 e 1,1 Hz, 3H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,3

(C<sub>0</sub>), 165,3 (C<sub>0</sub>), 160,8 (2xC<sub>0</sub>), 143,8 (CH), 142,5 (CH), 138,1 (C<sub>0</sub>), 131,9 (CH), 127,4 (CH), 126,1 (CH), 125,9 (CH), 104,5 (2xCH), 100,4 (CH), 55,3 (2xOCH<sub>3</sub>), 52,6 (CH), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 18,3 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] 328,1549, encontrada 328,1561.

**3.4.10.11. 1-((E)-But-2-enil)-6-((E)-3,4,5-trimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (309).** Preparado em 78% de rendimento (sólido branco) empregando-se cloreto de crotonoíla e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **P.F.:** 80,0-82,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3002, 2928, 2860, 2827, 1690, 1676, 1583, 1508, 1421, 1390, 1325, 1242, 1195, 1125, 1007, 968; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,13-6,96 (m, 1H), 6,92-6,73 (m, 2H), 6,42 (s, 2H), 6,44-6,33 (m, 1H), 6,14-5,98 (m, 2H), 5,49 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,80 (s, 3H), 2,93-2,77 (m, 1H), 2,54 (dd, *J* = 17,5 e 7,5 Hz, 1H), 1,93 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,2 (C<sub>0</sub>), 165,3 (C<sub>0</sub>), 153,2 (2xC<sub>0</sub>), 143,7 (CH), 142,5 (CH), 138,0 (C<sub>0</sub>), 131,8 (CH), 131,7 (CH), 126,2 (CH), 126,0 (CH), 125,8 (C<sub>0</sub>), 103,6 (2xCH), 60,8 (OCH<sub>3</sub>), 56,0 (2xOCH<sub>3</sub>), 52,6 (CH), 29,8 (CH<sub>2</sub>), 18,3 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 358,1654, encontrada 358,1580.

**3.4.10.12. 1-((E)-But-2-enil)-6-((E)-2,4,5-trimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (310).** Preparado em 53% de rendimento (sólido branco) empregando-se cloreto de crotonoíla e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **P.F.:** 121,0-122,4 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 2955, 2926, 2846, 1684, 1637, 1508, 1464, 1440, 1390, 1324, 1291, 1206, 1136, 1097, 1032, 965, 868, 814; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,10-6,93 (m, 1H), 6,89-6,68 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 6,08 (dd, *J* = 16,0 e 6,2 Hz, 1H), 6,00 (dd, *J* = 9,9 e 2,5 Hz, 1H), 5,47 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,89-2,73 (m, 1H), 2,54 (dd, *J* = 18,5 e 6,0 Hz, 1H), 1,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,2 (C<sub>0</sub>), 165,3 (C<sub>0</sub>), 151,5 (C<sub>0</sub>), 149,6 (C<sub>0</sub>), 143,3 (CH), 143,1 (C<sub>0</sub>), 142,7 (CH), 126,4 (CH), 126,1 (CH), 125,7 (CH), 124,9 (CH), 116,8 (C<sub>0</sub>), 110,0 (CH), 97,6 (CH), 56,5 (OCH<sub>3</sub>), 56,4 (OCH<sub>3</sub>),

55,9 (OCH<sub>3</sub>), 53,2 (CH), 29,9 (CH<sub>2</sub>), 18,2 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub> [M+H<sup>+</sup>] 358,1654, encontrada 358,1580.

**3.4.10.13. 1-((E)-But-2-enoil)-6-((E)-2-trifluorometilestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (311).** Preparado em 71% de rendimento (óleo amarelo-claro viscoso) empregando-se cloreto de crotonoíla e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3350, 2964, 2923, 2857, 1687, 1638, 1390, 1314, 1198, 1162, 1121, 1037, 965, 828, 766; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,58 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54-7,39 (m, 2H), 7,37-7,25 (m, 1H), 7,14-6,98 (m, 1H), 6,94-6,72 (m, 3H), 6,12 (dd, *J* = 15,8 e 5,5 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 9,8 e 2,8 Hz, 1H), 5,53 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 2,94-2,78 (m, 1H), 2,58 (dd, *J* = 18,6 e 6,0 Hz, 1H), 1,93 (dd, *J* = 6,6 e 1,1 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,3 (C<sub>0</sub>), 165,0 (C<sub>0</sub>), 143,8 (CH), 142,2 (CH), 135,5 (q, *J* = 1,6 Hz, C<sub>0</sub>), 131,8 (CH), 131,5 (CH), 128,1 (q, *J* = 1,7 Hz, CH), 127,6 (CH), 127,5 (CH), 127,5 (q, *J* = 30,0 Hz, C<sub>0</sub>), 126,0 (CH), 125,9 (CH), 125,7 (q, *J* = 5,7 Hz, CH), 124,1 (q, *J* = 274,0 Hz, C<sub>0</sub>), 52,6 (CH), 29,4 (CH<sub>2</sub>), 18,3 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 336,1211, encontrada 336,1229.

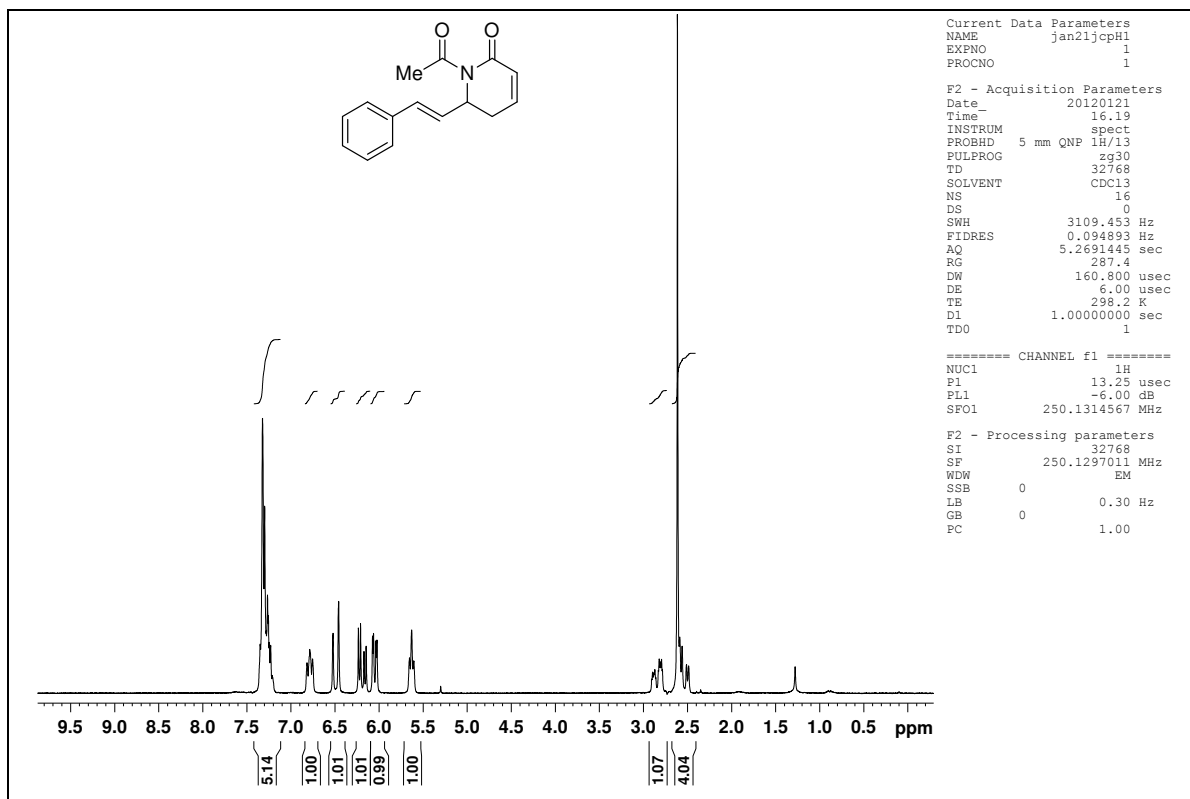
**3.4.10.14. 1-((E)-But-2-enoil)-6-((E)-4-trifluorometilestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (312).** Preparado em 67% de rendimento (sólido amarelo claro) empregando-se cloreto de crotonoíla e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **P.F.:** 98,0-100,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 2939, 2917, 2848, 1687, 1638, 1389, 1324, 1199, 1122, 1067, 964; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,15-6,96 (m, 1H), 6,93-6,68 (m, 2H), 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 16,0 e 5,0 Hz, 1H), 6,05 (dd, *J* = 10,0 e 2,5 Hz, 1H), 5,52 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,56 (dd, *J* = 20,0 e 7,5 Hz, 1H), 1,93 (dd, *J* = 10,0 e 5,0 Hz, 3H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,3 (C<sub>0</sub>), 165,1 (C<sub>0</sub>), 144,1 (CH), 142,3 (CH), 139,6 (C<sub>0</sub>), 130,6 (CH), 129,7 (CH), 129,6 (q, *J* = 32,4 Hz, C<sub>0</sub>), 126,7 (2xCH), 125,9 (CH), 125,9 (CH), 125,4 (q, *J* = 4,0 Hz, 2xCH), 124,1 (q, *J* = 274,0 Hz, C<sub>0</sub>), 52,6 (CH), 29,7 (CH<sub>2</sub>), 18,3 (CH<sub>3</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 336,1211, encontrada 336,1112.

**3.4.10.15. (E)-1-Aciloil-6-(4-metoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (313).**

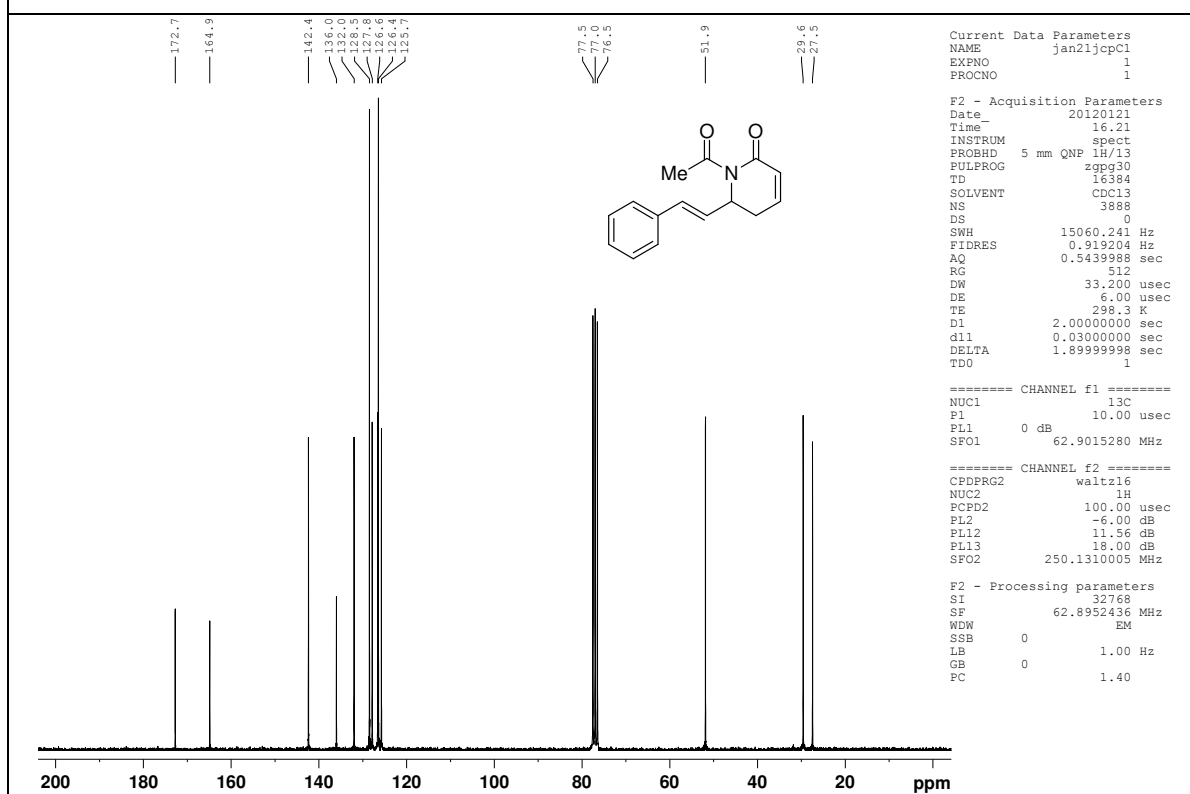
Preparado em 55% de rendimento (sólido amarelo) empregando-se cloreto de aciloila e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **P.F.:** 74,0-75,9 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 2960, 2927, 2854, 2844, 1691, 1668, 1608, 1512, 1392, 1240, 1214, 1179, 1141, 967, 837, 824, 805; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,07 (dd, *J* = 16,8 e 10,3 Hz, 1H), 6,86-6,76 (m, 3H), 6,53-6,36 (m, 2H), 6,13-6,00 (m, 2H), 5,76 (dd, *J* = 10,3 e 1,7 Hz, 1H), 5,50 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,96-2,79 (m, 1H), 2,54 (dd, *J* = 18,6 e 6,2 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,4 (C<sub>0</sub>), 165,2 (C<sub>0</sub>), 159,4 (C<sub>0</sub>), 143,0 (CH), 131,7 (CH), 131,6 (CH), 128,8 (C<sub>0</sub>), 128,5 (CH<sub>2</sub>), 127,7 (2xCH), 125,6 (CH), 124,2 (CH), 113,9 (2xCH), 55,3 (OCH<sub>3</sub>), 53,0 (CH), 30,0 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub> [M+H<sup>+</sup>] 284,1287, encontrada 284,1288.

**3.4.10.16. (E)-1-Aciloil-6-(3,4-dimetoxiestiril)-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (314).**

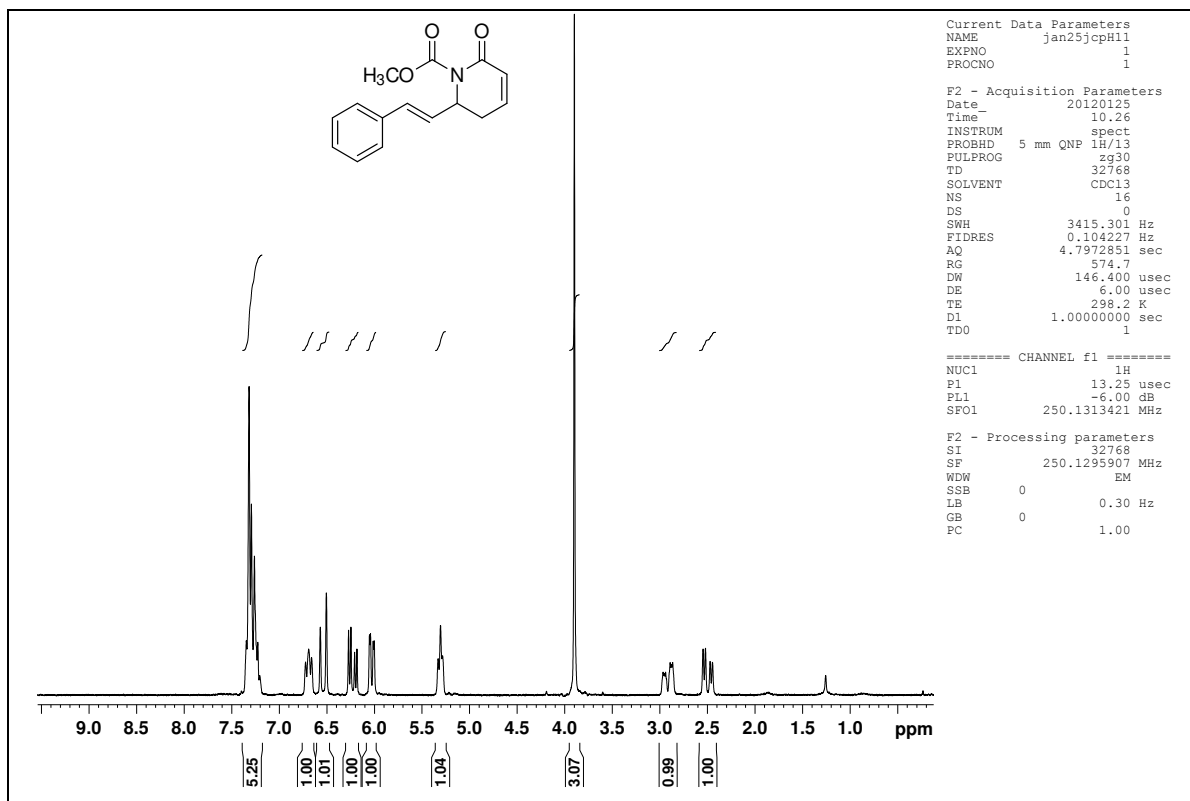
Preparado em 24% de rendimento (óleo amarelo) empregando-se cloreto de aciloila e LHMDs. **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1 v/v. **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3001, 2964, 2934, 2837, 1684, 1636, 1514, 1389, 1264, 1214, 1138, 1025, 965; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,06 (dd, *J* = 16,9 e 10,3 Hz, 1H), 6,89-6,74 (m, 4H), 6,43 (dd, *J* = 15,8 e 0,9 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 16,9 e 1,8 Hz, 1H), 6,12-5,99 (m, 2H), 5,75 (dd, *J* = 10,3 e 1,8 Hz, 1H), 5,55-5,44 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,87 (ddt, *J* = 18,6, 6,3 e 2,6 Hz, 1H), 2,55 (dd, *J* = 18,6 e 1,9 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 168,3 (C<sub>0</sub>), 165,2 (C<sub>0</sub>), 149,0 (C<sub>0</sub>), 148,9 (C<sub>0</sub>), 143,0 (CH), 131,9 (CH), 131,5 (CH), 129,0 (C<sub>0</sub>), 128,5 (CH<sub>2</sub>), 125,5 (CH), 124,4 (CH), 119,7 (CH), 111,0 (CH), 108,9 (CH), 55,8 (OCH<sub>3</sub>), 55,8 (OCH<sub>3</sub>), 52,9 (CH), 29,9 (CH<sub>2</sub>); **EMAR** (ESI +) *m/z*: massa exata calculada para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> [M+H<sup>+</sup>] 314,1392, encontrada 314,1433.



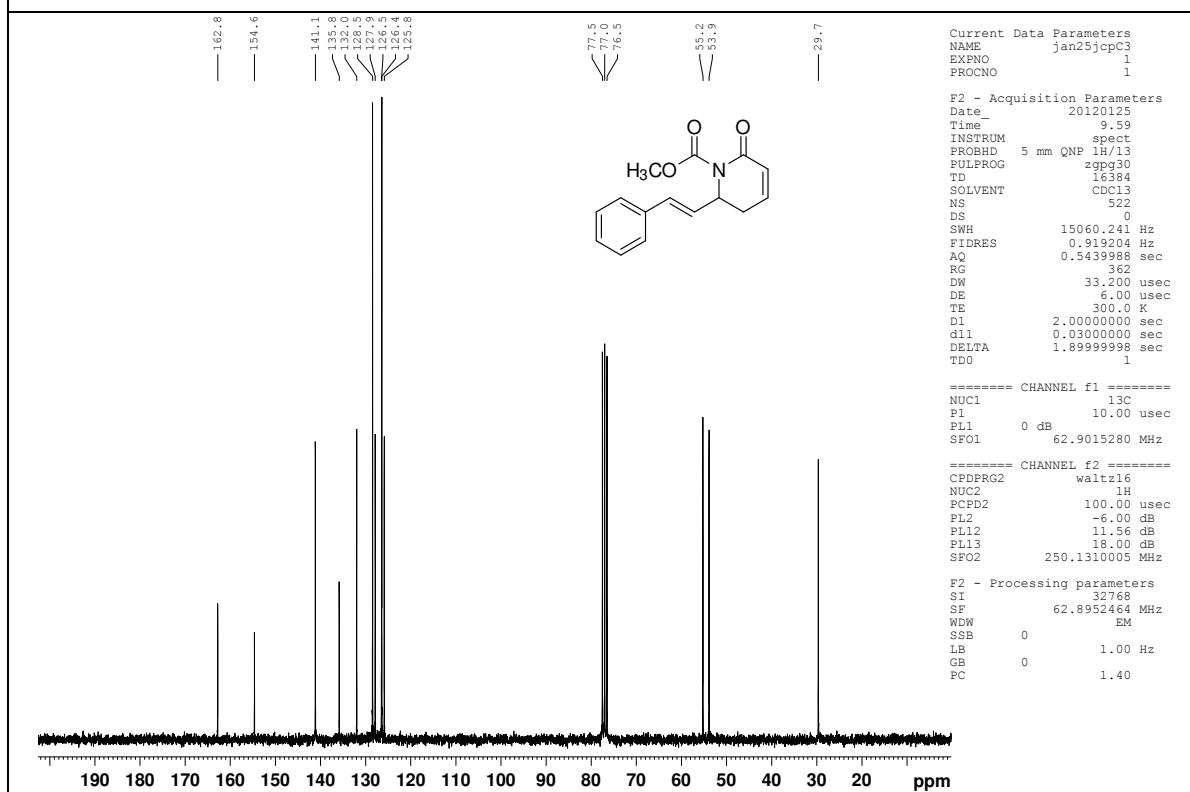
**Espectro 169. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 291.**



**Espectro 170. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 291.**

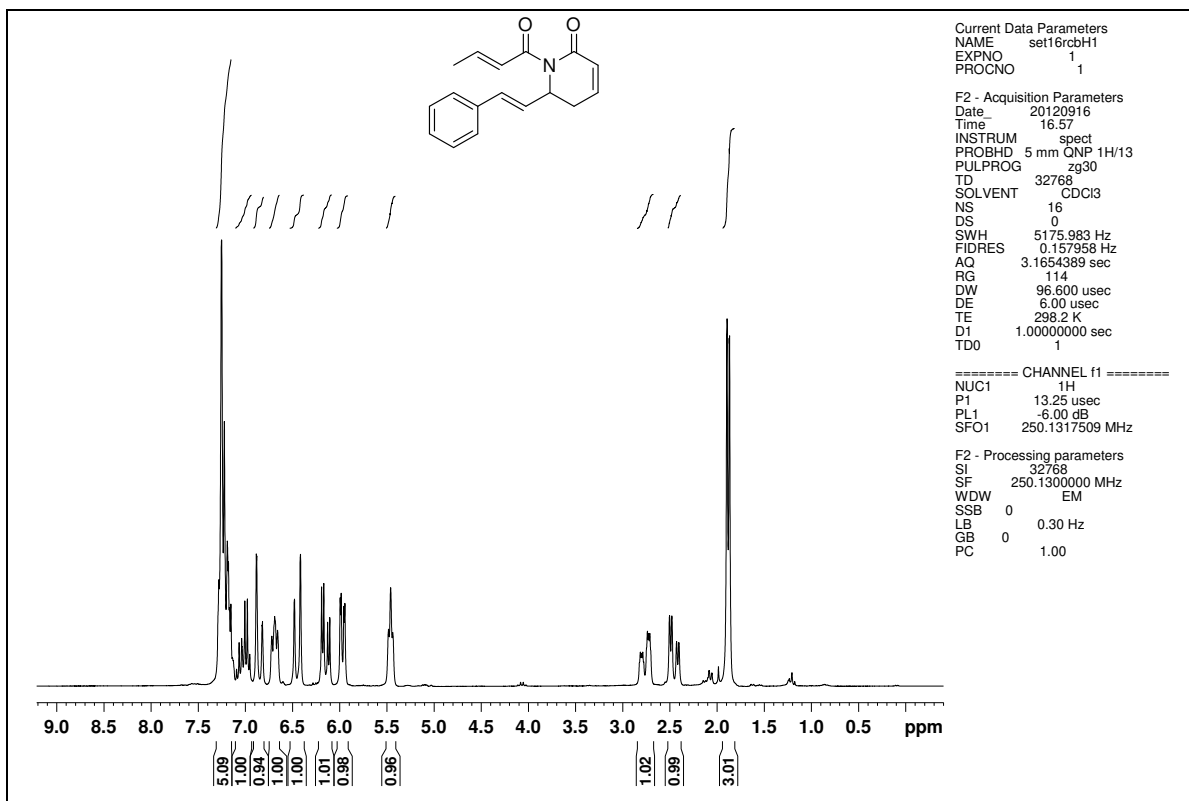


**Espectro 171. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 292.**

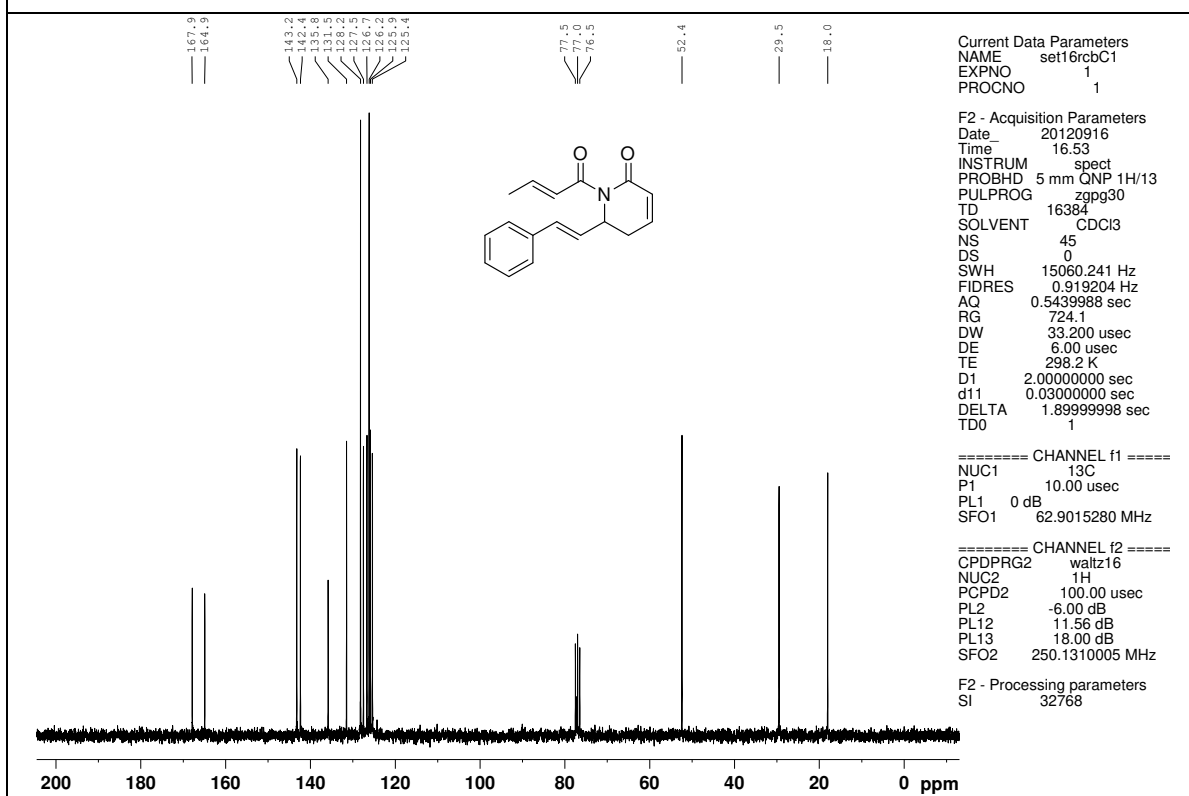


**Espectro 172. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 292.**

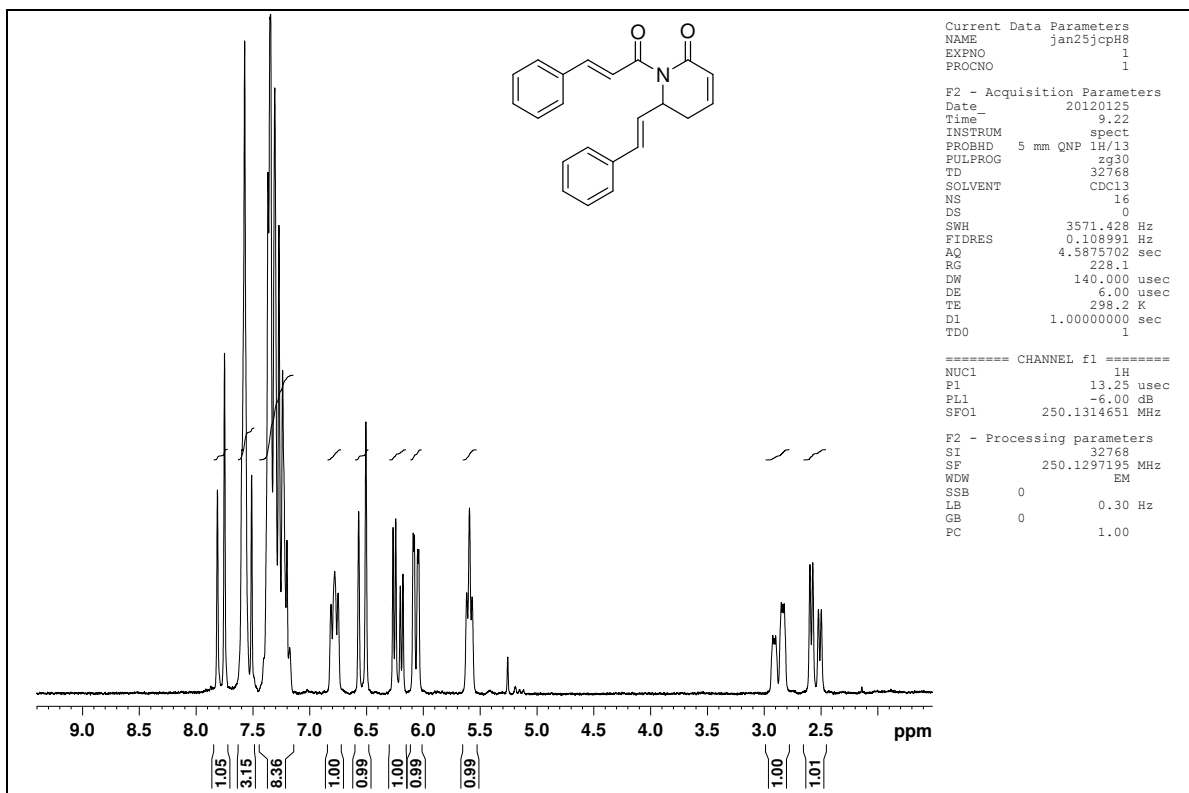




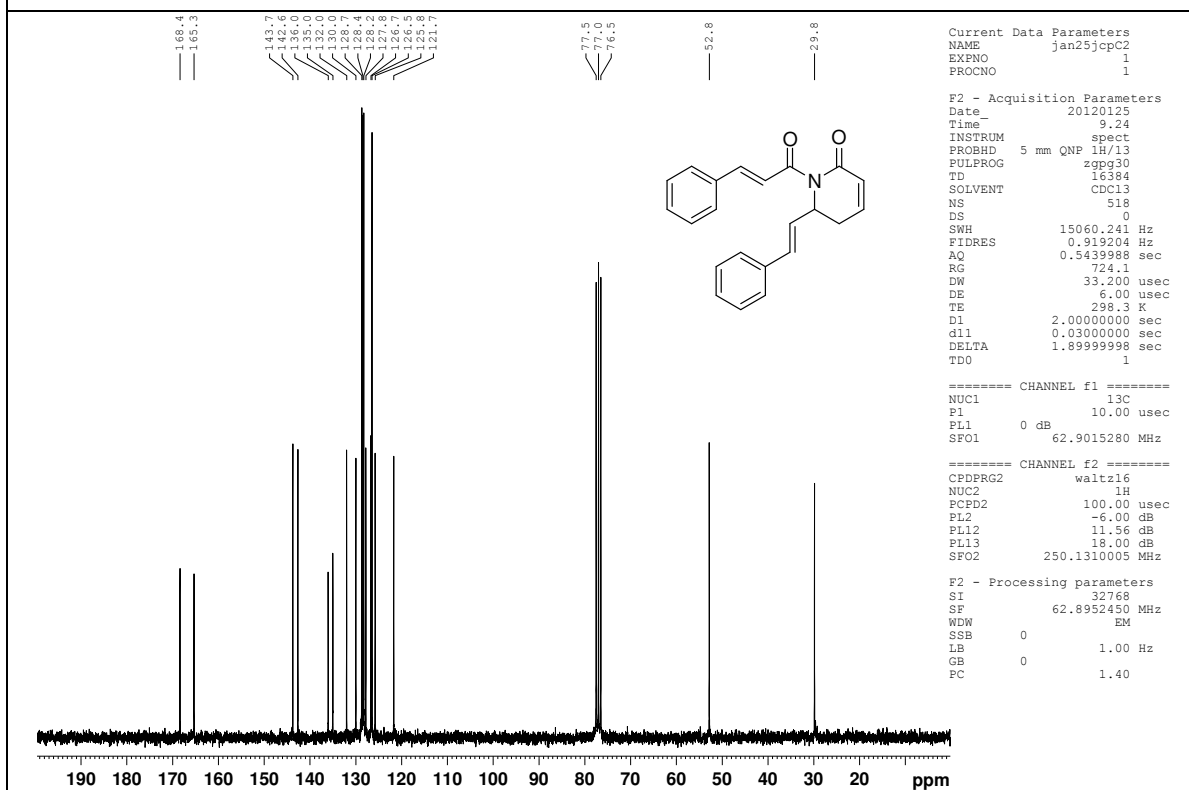
**Espectro 173.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **294**.



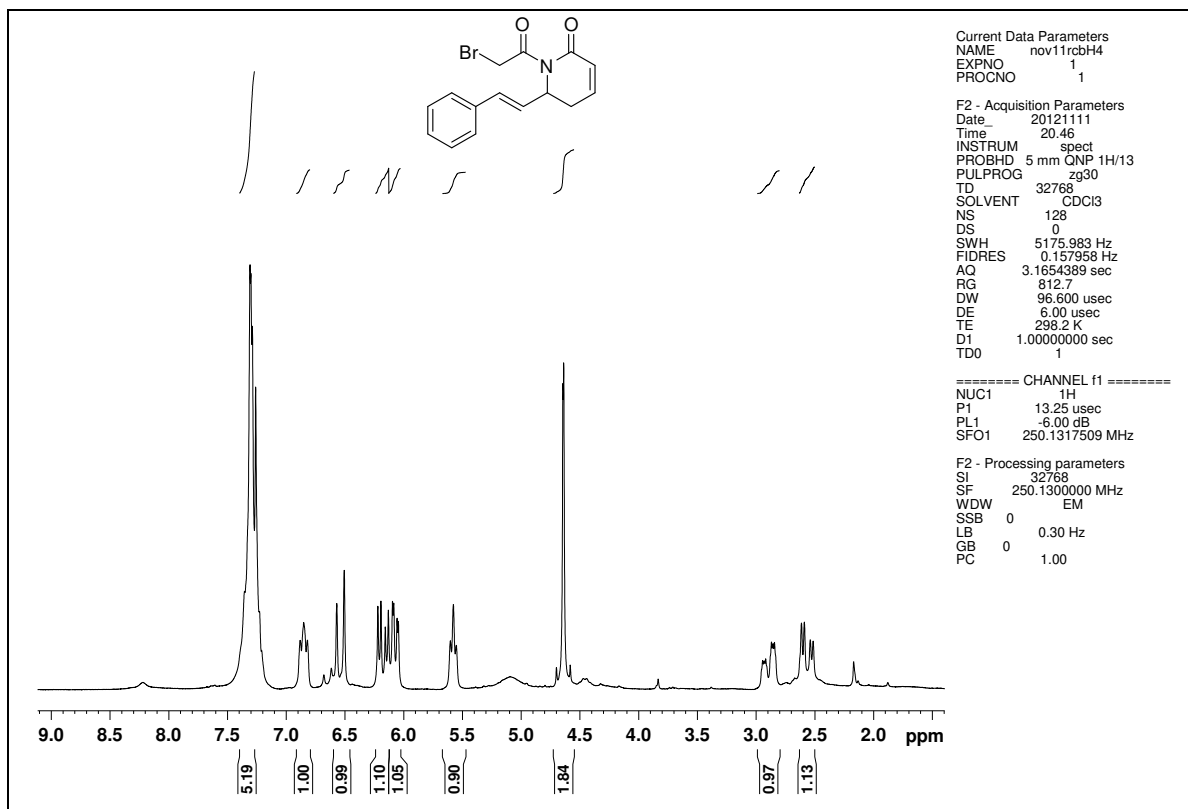
**Espectro 174.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **294**.



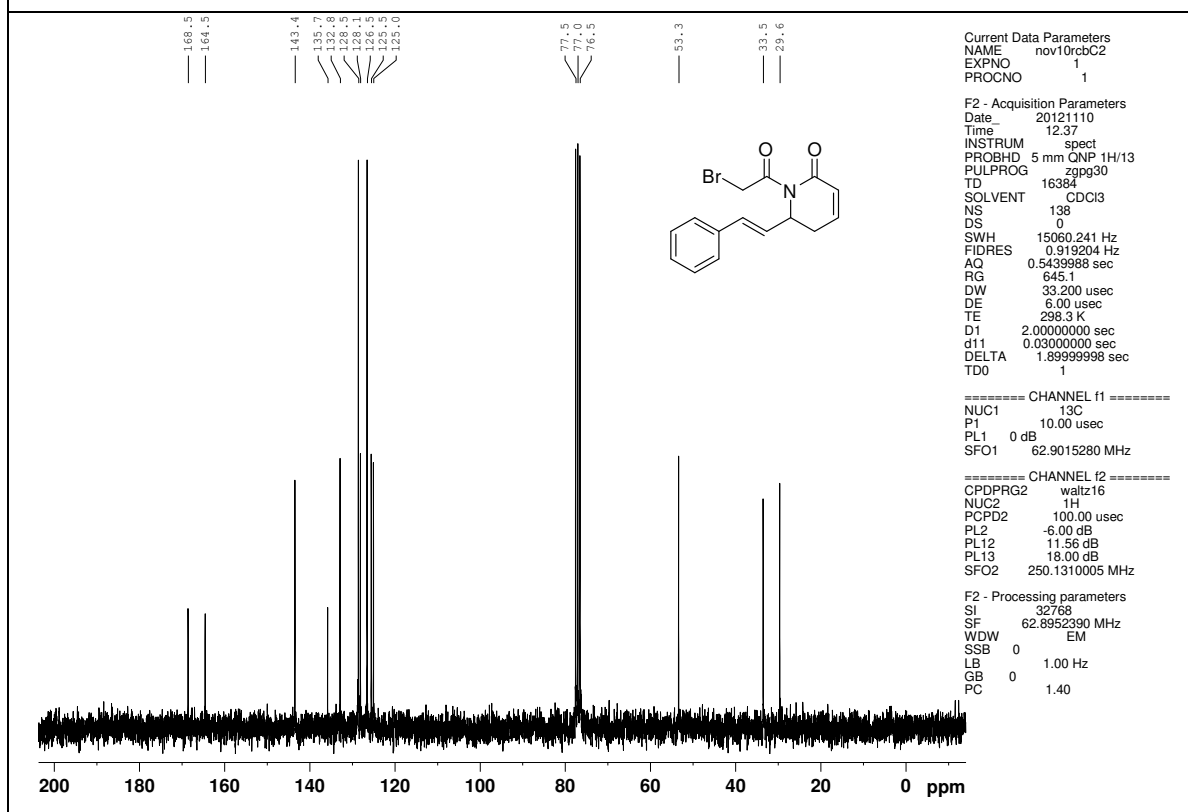
**Espectro 175. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 295.**



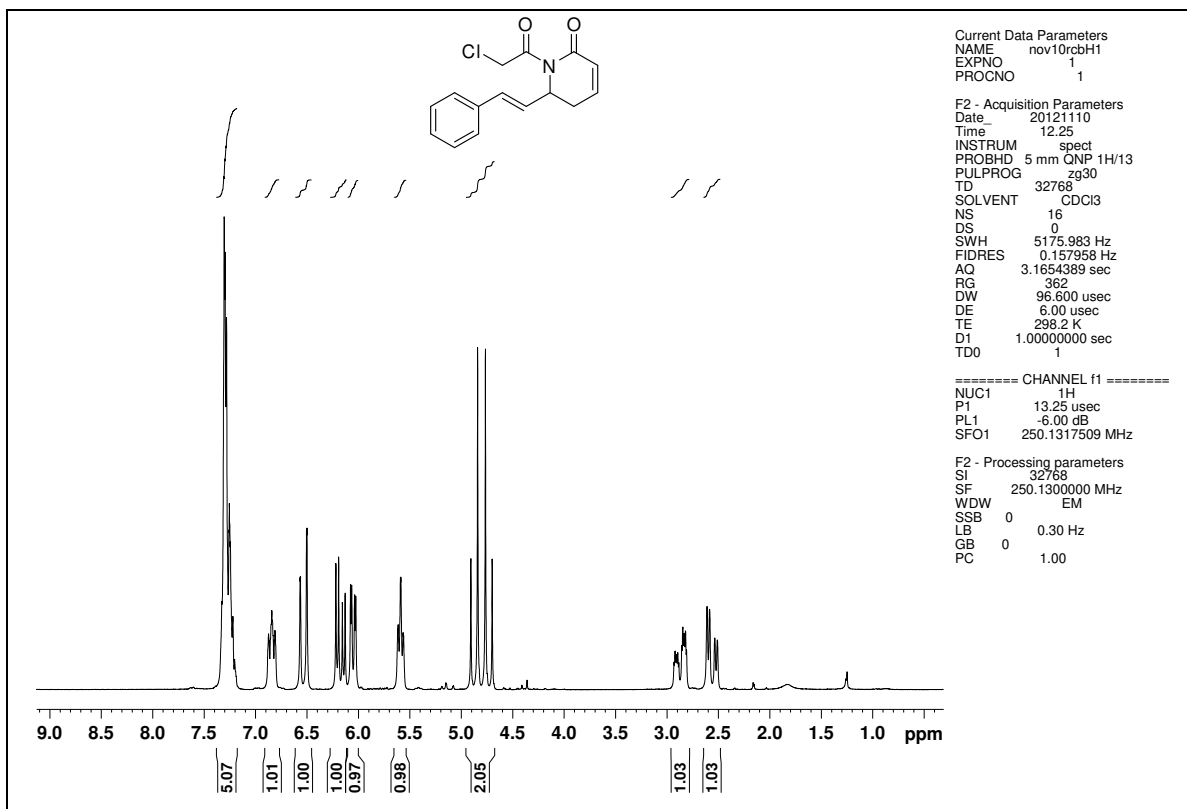
**Espectro 176. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 295.**



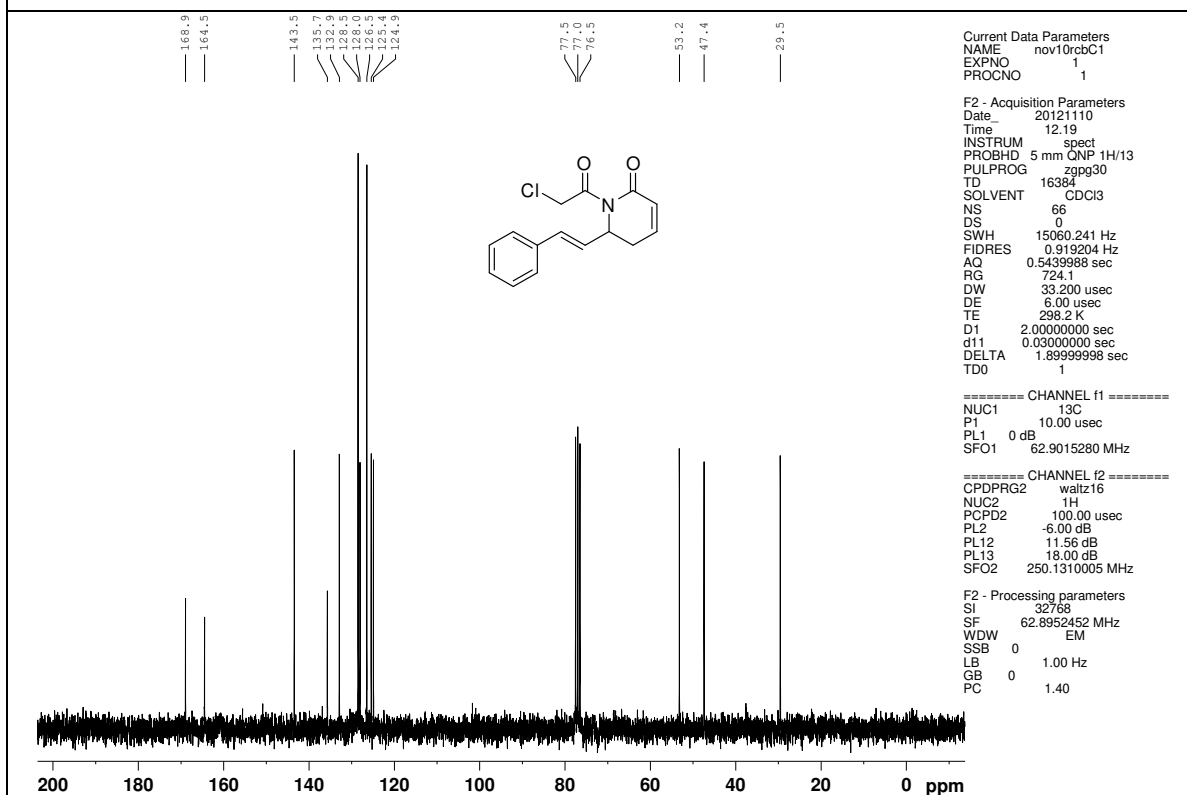
**Espectro 177. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 296.**



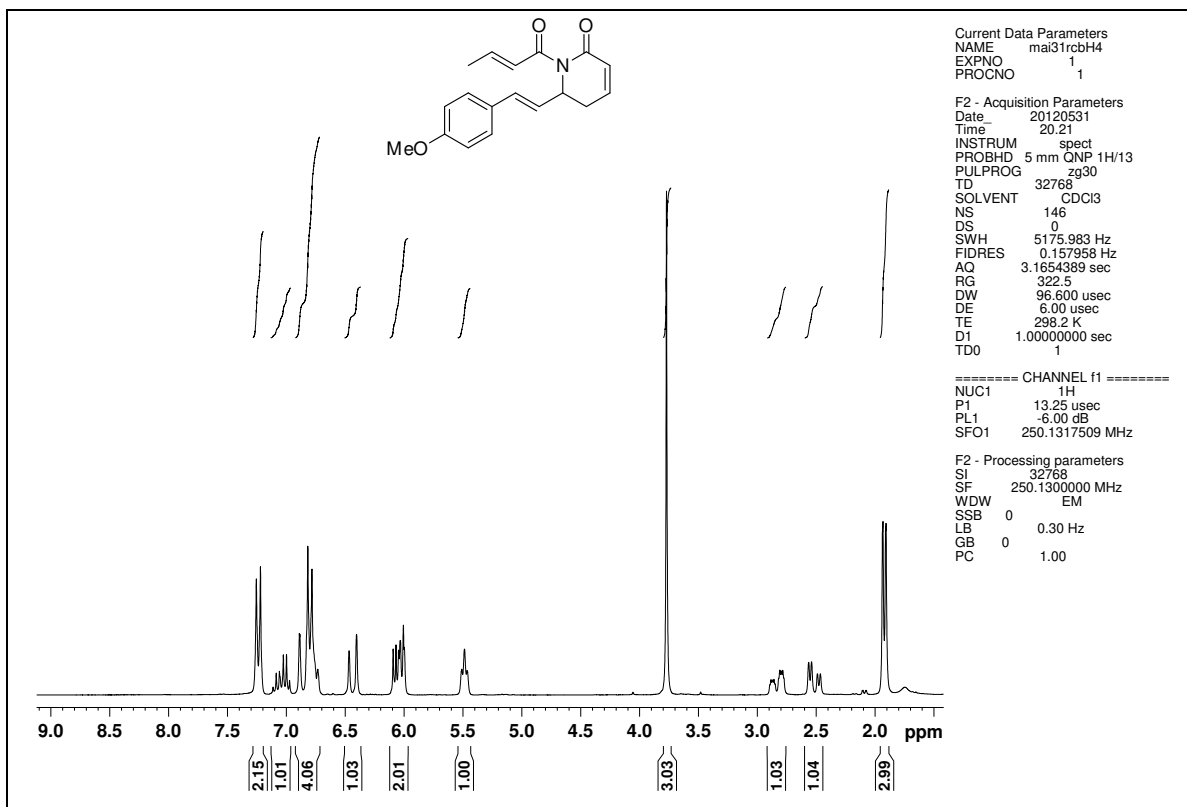
**Espectro 178. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 296.**



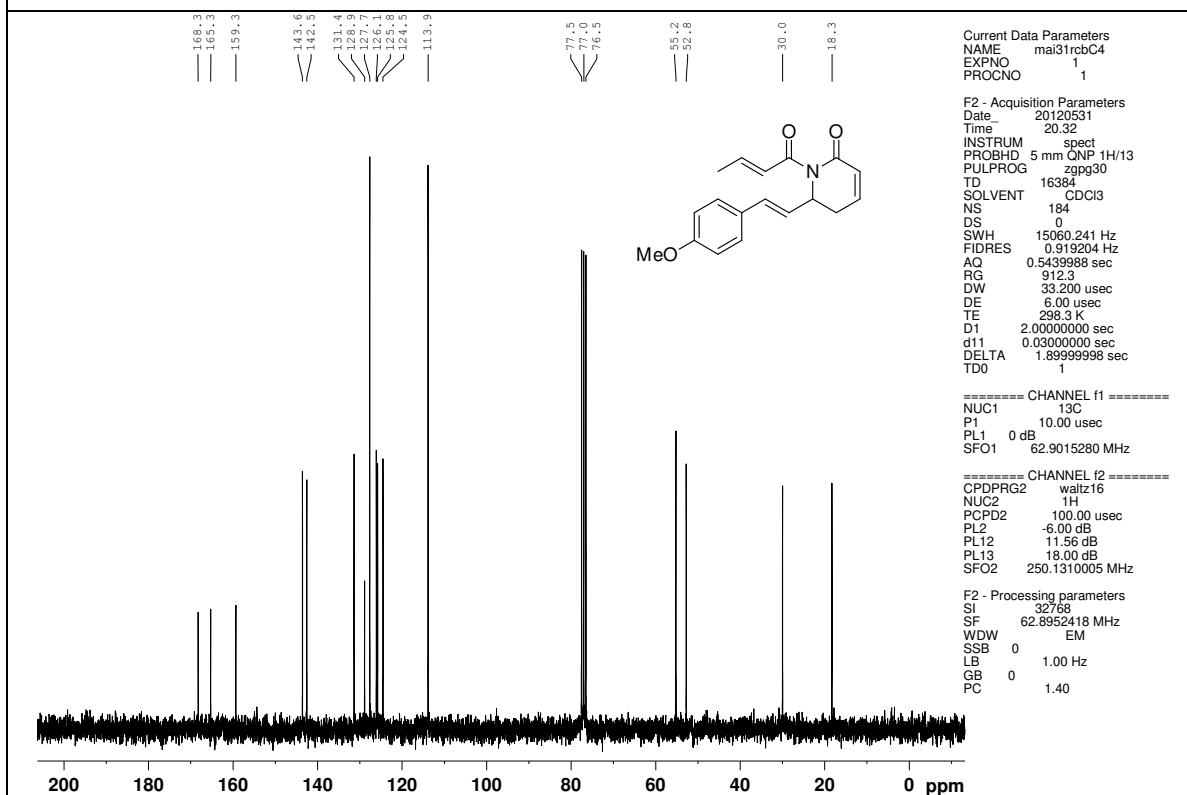
**Espectro 179.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **297**.



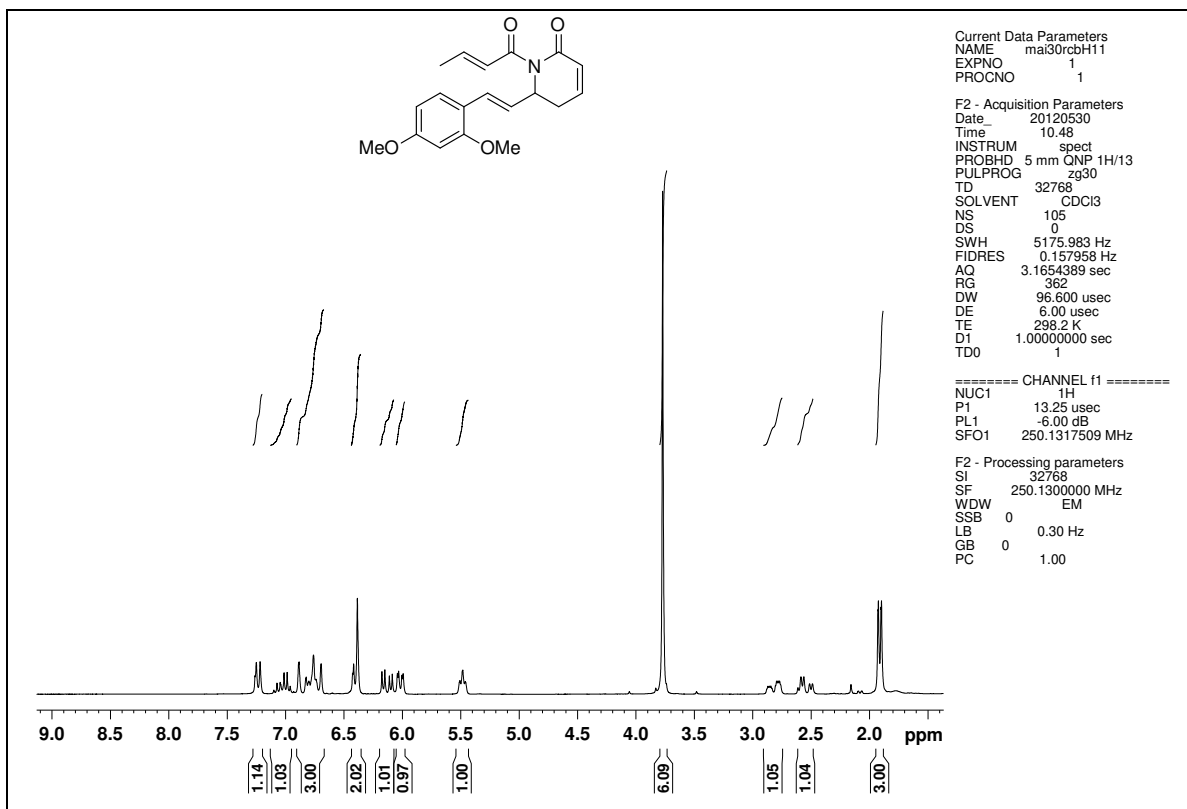
**Espectro 180.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **297**.



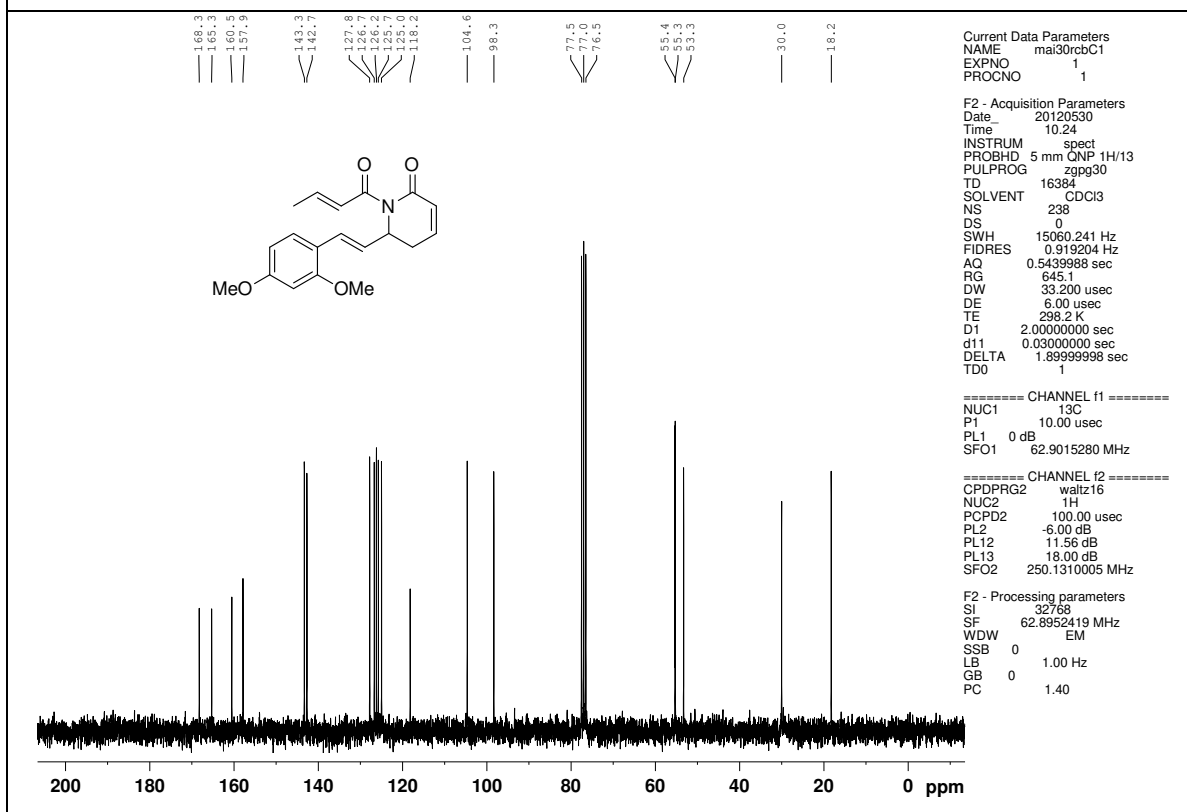
**Espectro 181. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 305.**



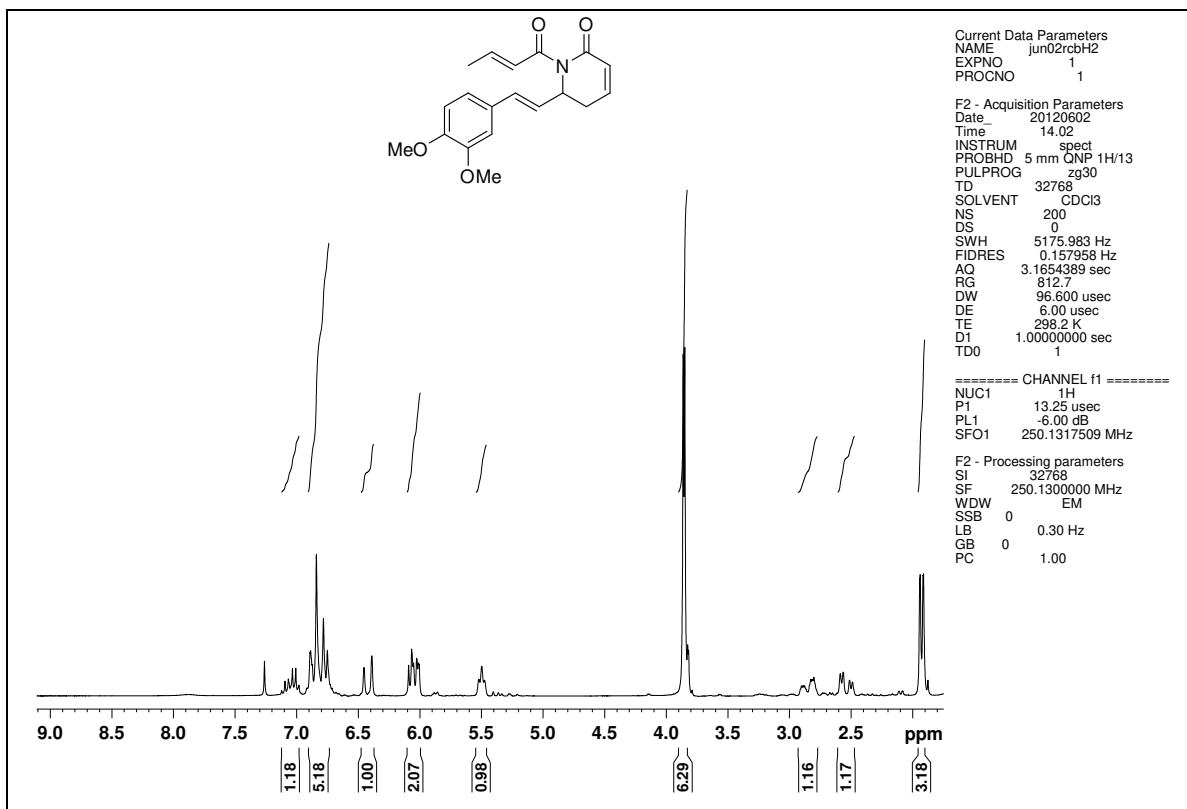
**Espectro 182. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 305.**



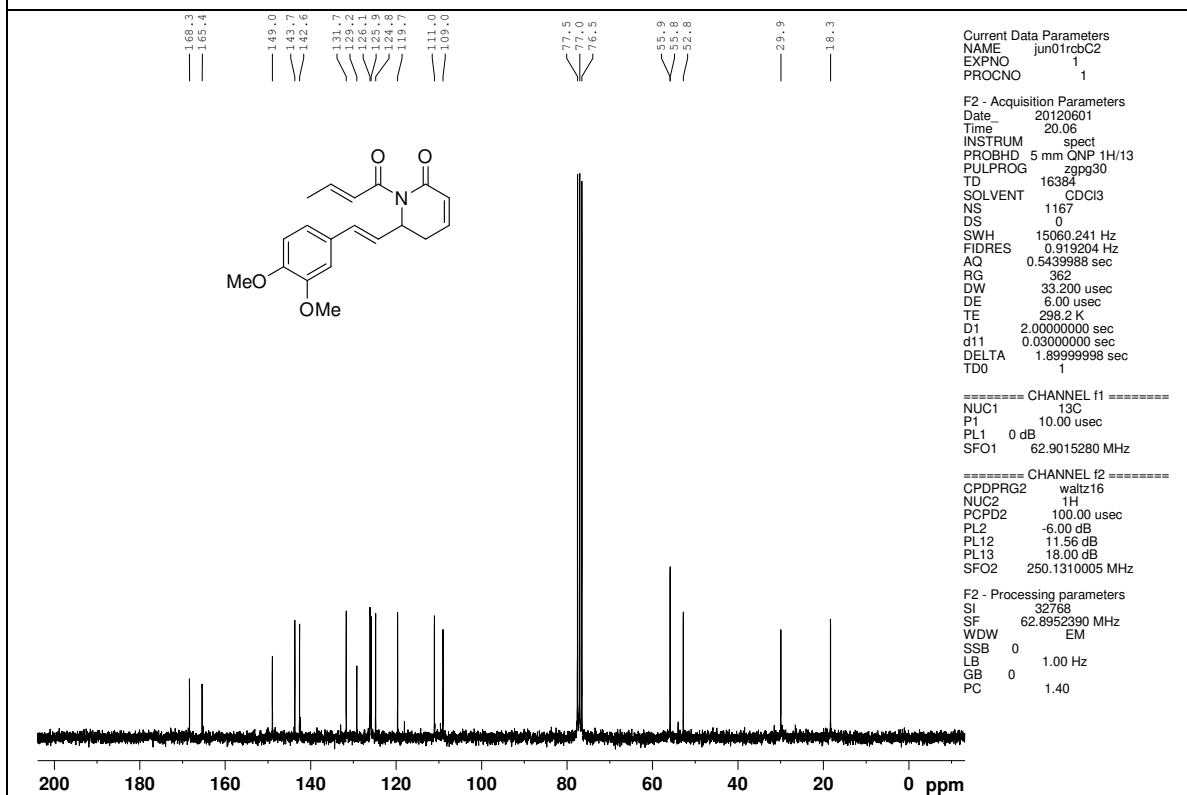
**Espectro 183.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **306**.



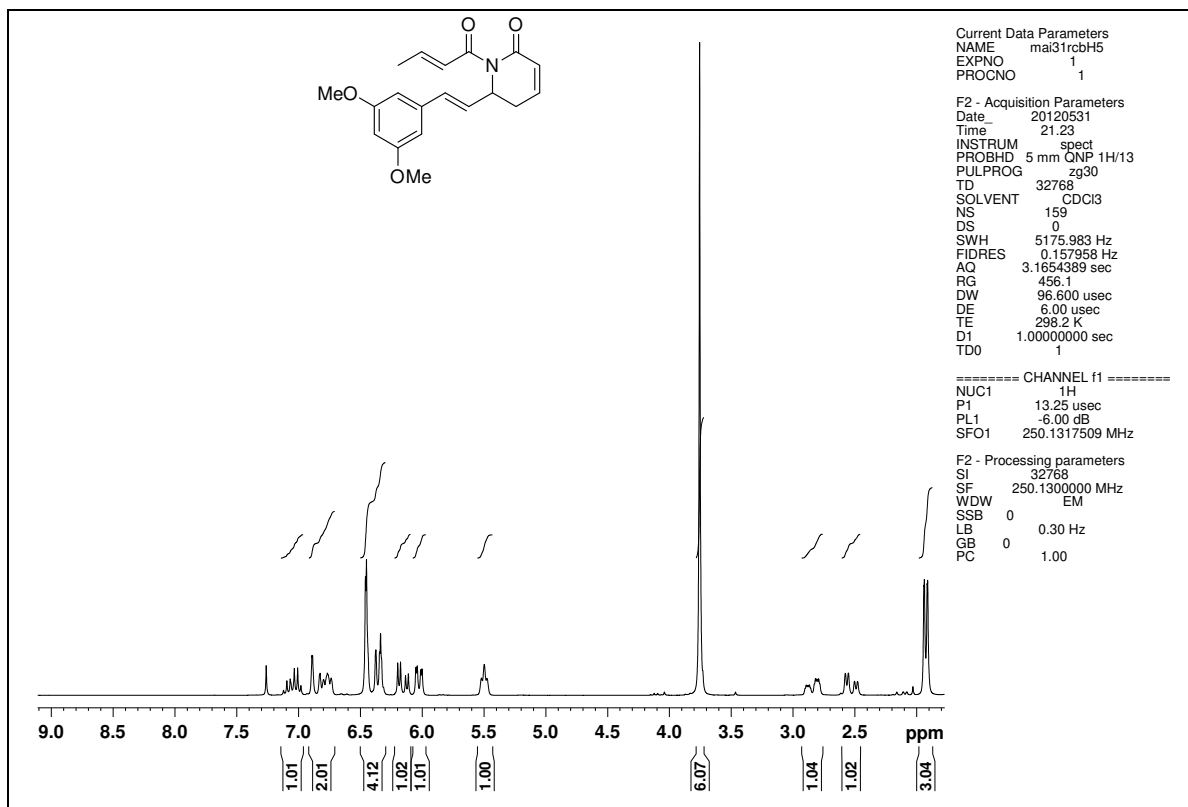
**Espectro 184.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **306**.



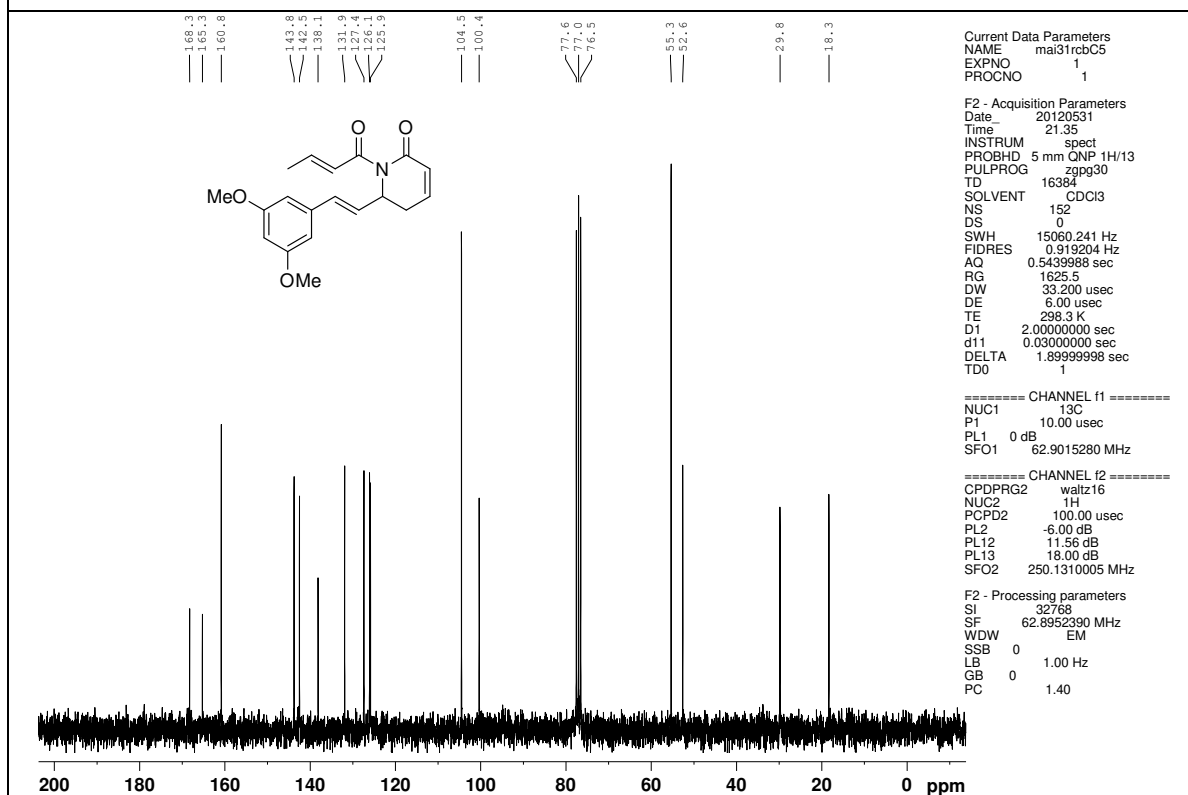
**Espectro 185. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 307.**



**Espectro 186. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 307.**

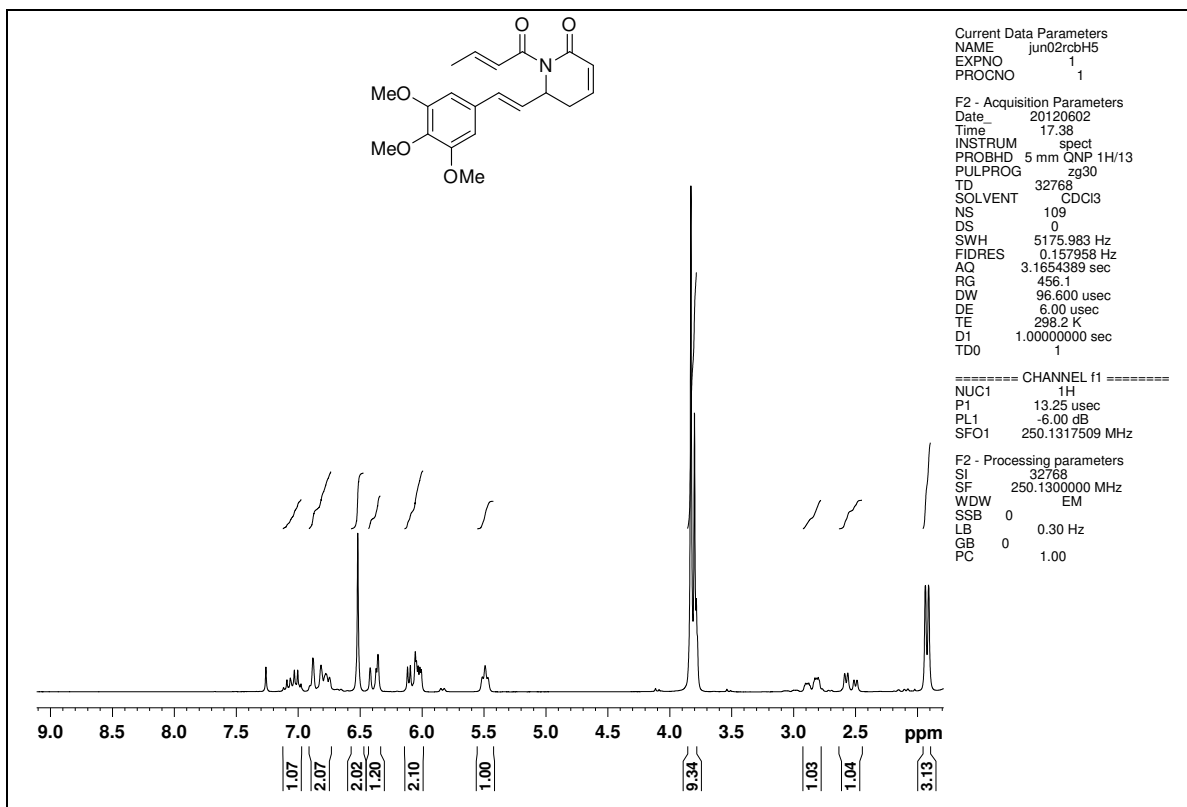


**Espectro 187.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **308**.

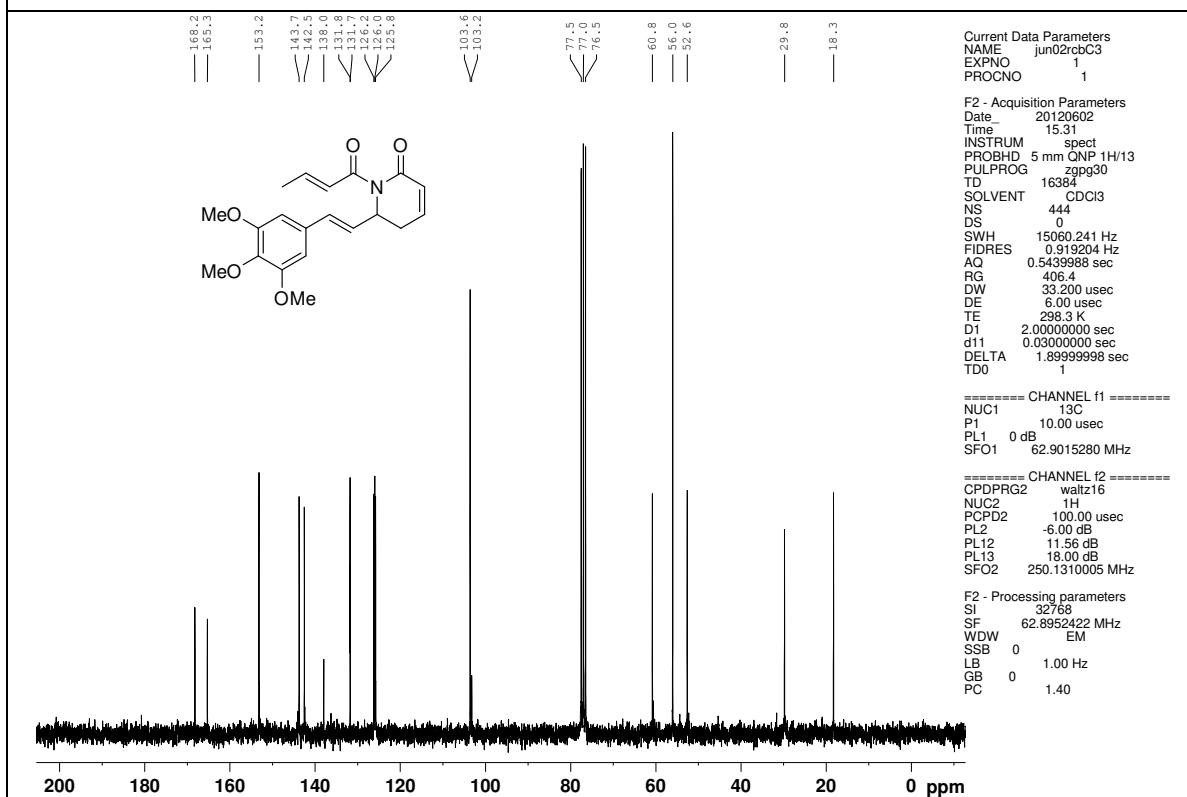


**Espectro 188.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **308**.





**Espectro 189.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **309**.



**Espectro 190.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **309**.

**Chemical Structure of 1a:** COc1cc(C=C2C(=O)N(C2/C=C/c3cc(OC)c(OC)cc3)C(=O)C=C)ccc1OC

**Acquisition Parameters:**

- Current Data Parameters
- NAME: ma31rbcb1
- EXPNO: 1
- PROCNO: 1

**F2 - Acquisition Parameters:**

- Date\_: 20120531
- Time: 17.16
- INSTRUM: spect
- PROBHD: 5 mm QNP 1H/13
- PULPROG: zgpg30
- TD: 16384
- SOLVENT: CDCl3
- NS: 161
- DS: 0
- SWH: 15060.241 Hz
- FIDRES: 0.919204 Hz
- AO: 0.5439988 sec
- RG: 456.1
- DW: 33.200 usec
- DE: 6.00 usec
- TE: 298.2 K
- D1: 2.00000000 sec
- d11: 0.03000000 sec
- DELTA: 1.89999998 sec
- TD0: 1

**Channel 1:**

- ===== CHANNEL f1 =====
- NUC1: 13C
- P1: 10.00 usec
- PL1: 0 dB
- SFO1: 62.9015280 MHz

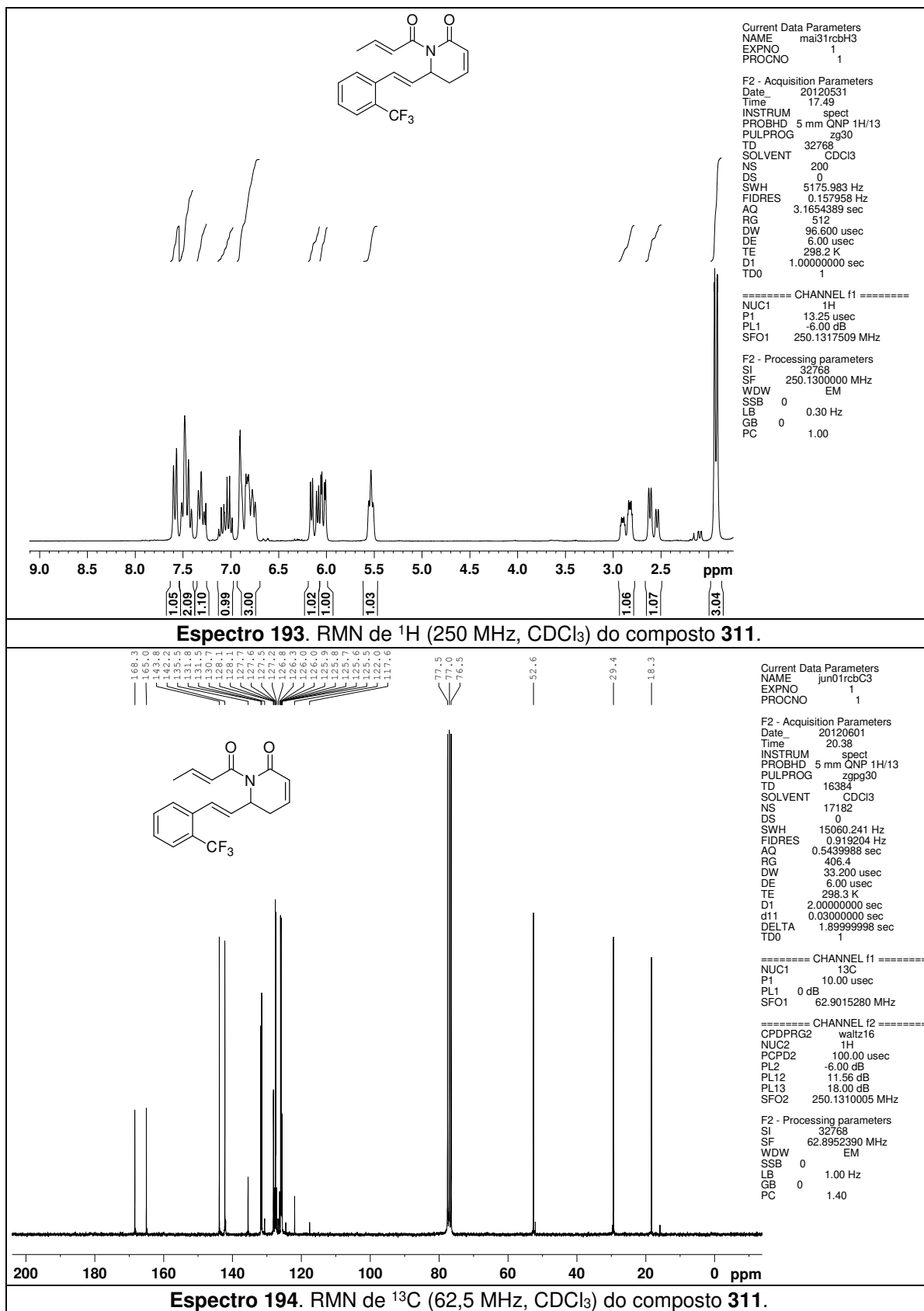
**Channel 2:**

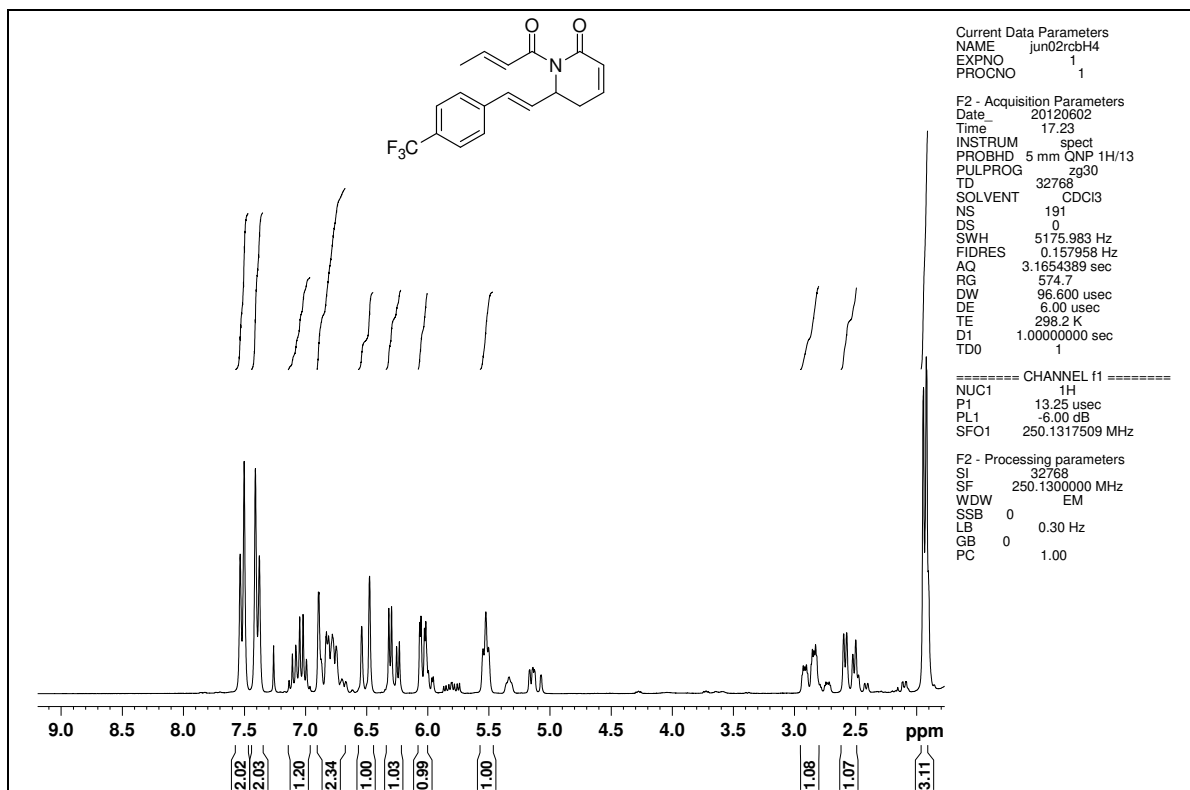
- ===== CHANNEL f2 =====
- CPDPRG2: waitz16
- NUC2: 1H
- PCPD2: 100.00 usec
- PL2: -6.00 dB
- PL12: 11.56 dB
- PL13: 18.00 dB
- SFO2: 250.1310005 MHz

**F2 - Processing parameters:**

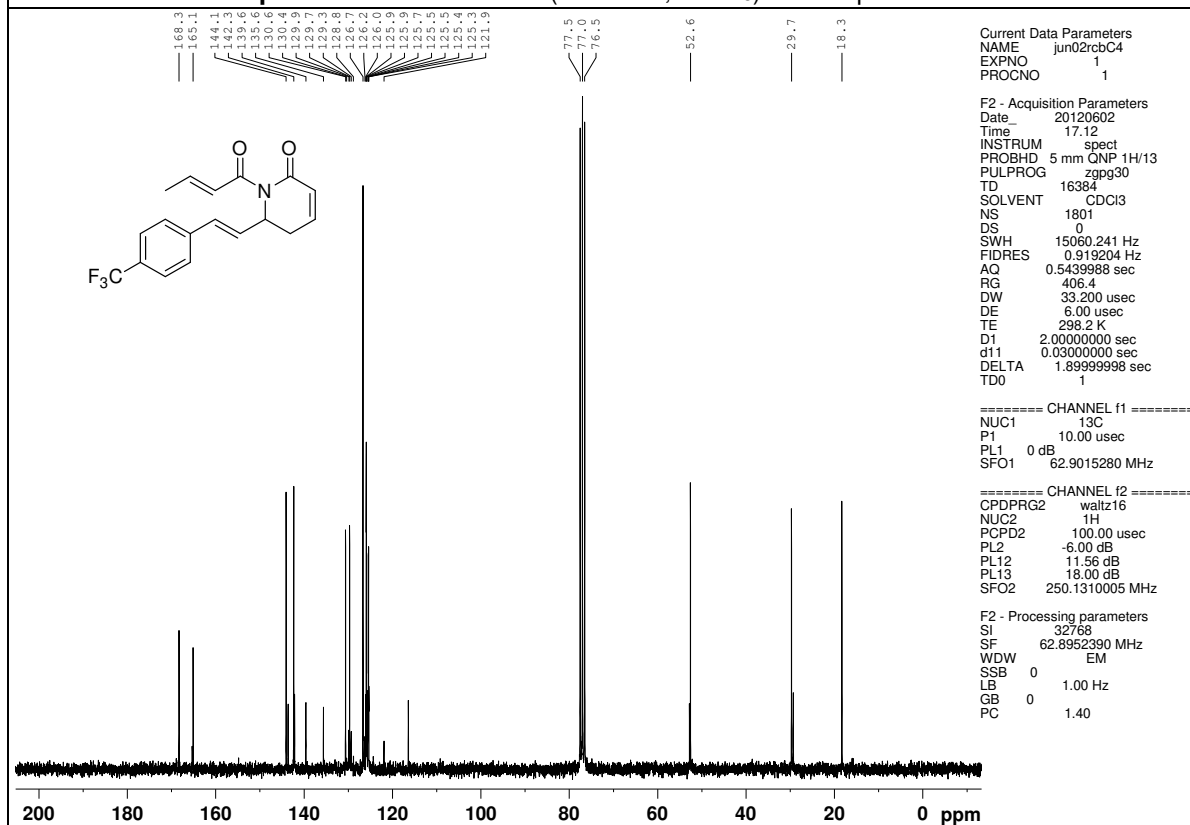
- SI: 32768
- SF: 62.8952449 MHz
- WDW: EM
- SSB: 0
- LB: 1.00 Hz
- GB: 0
- PC: 1.40

**Espectro 192.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **310**.

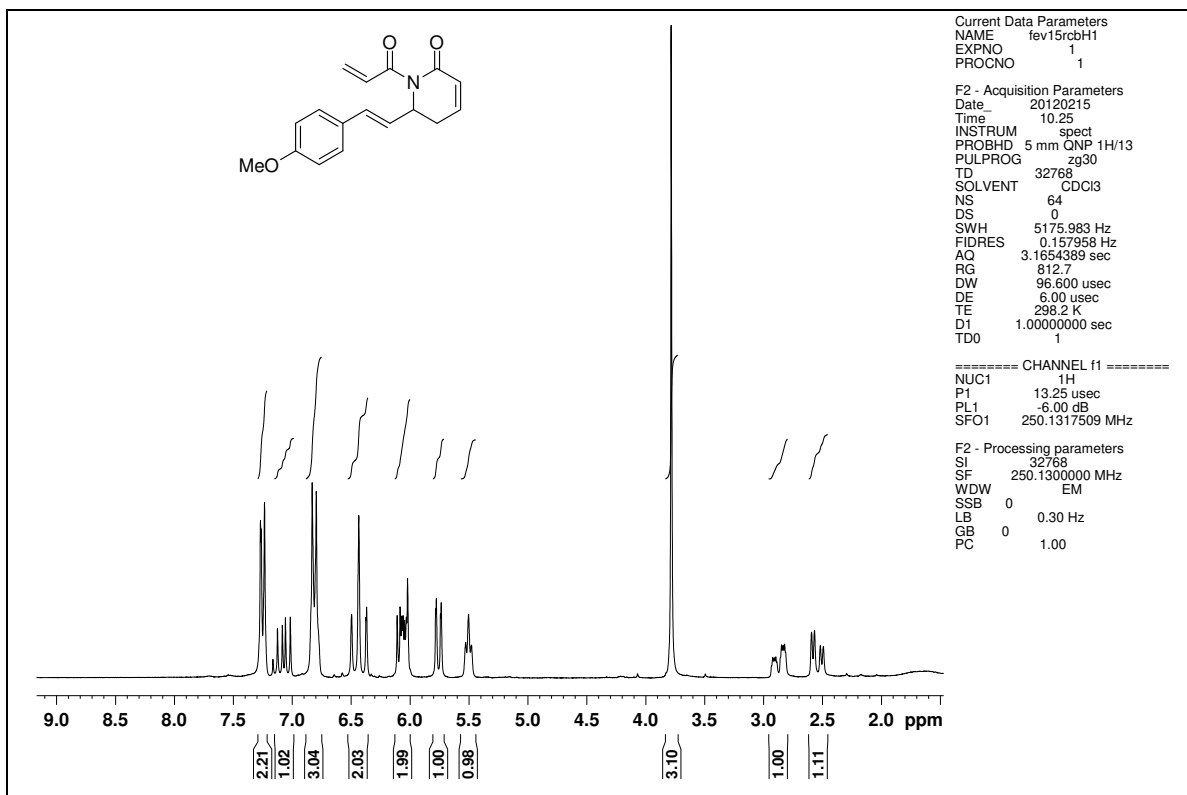




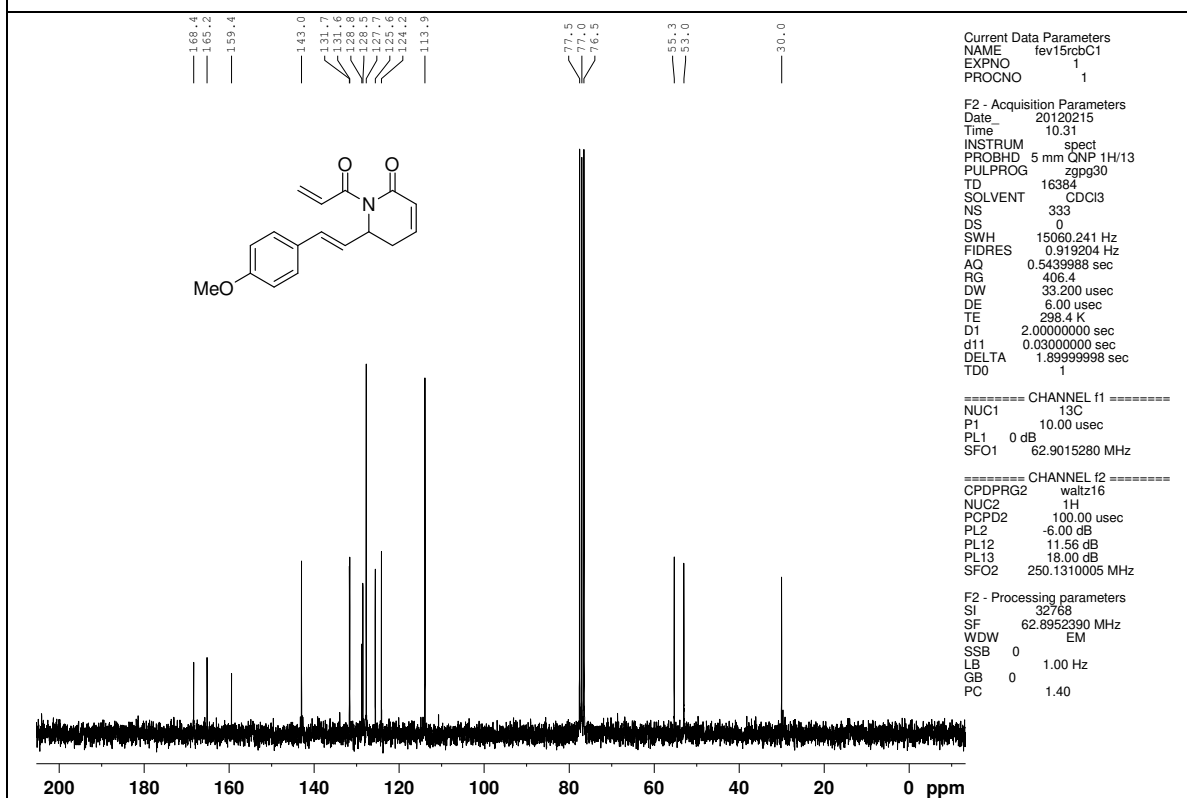
**Espectro 195. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 312.**



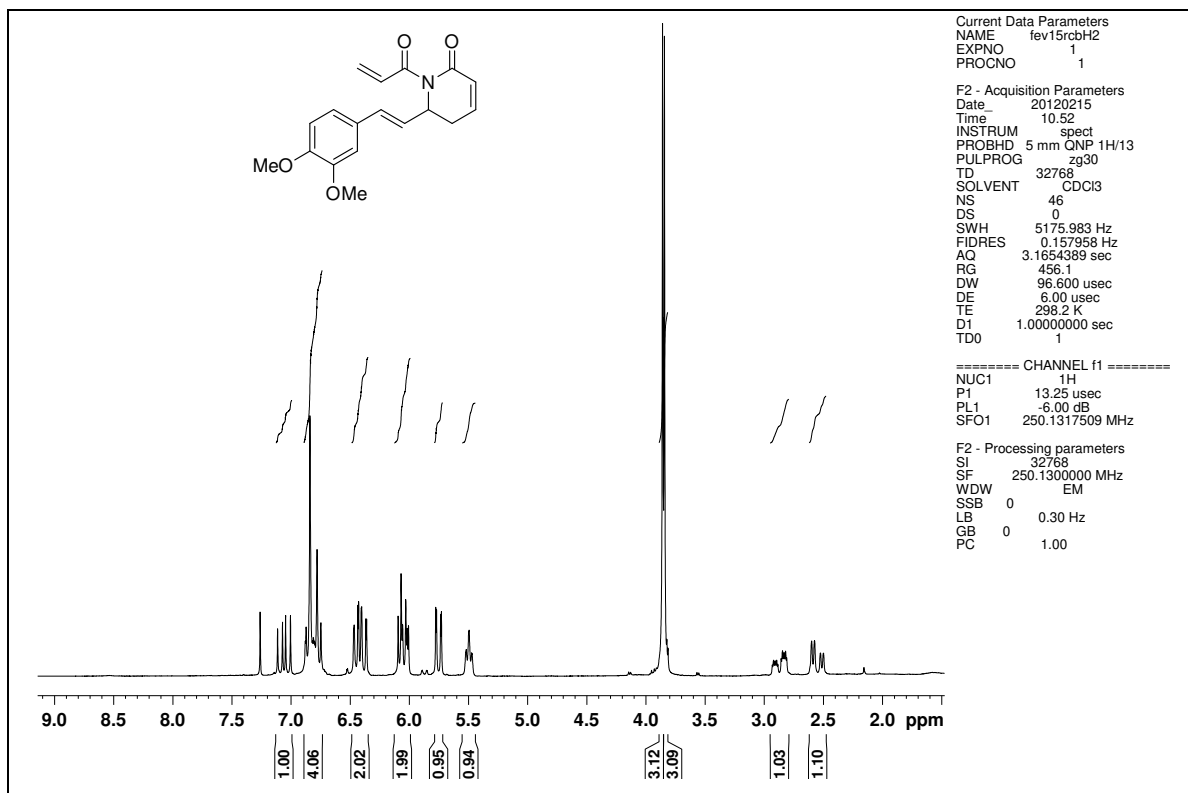
**Espectro 196. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 312.**



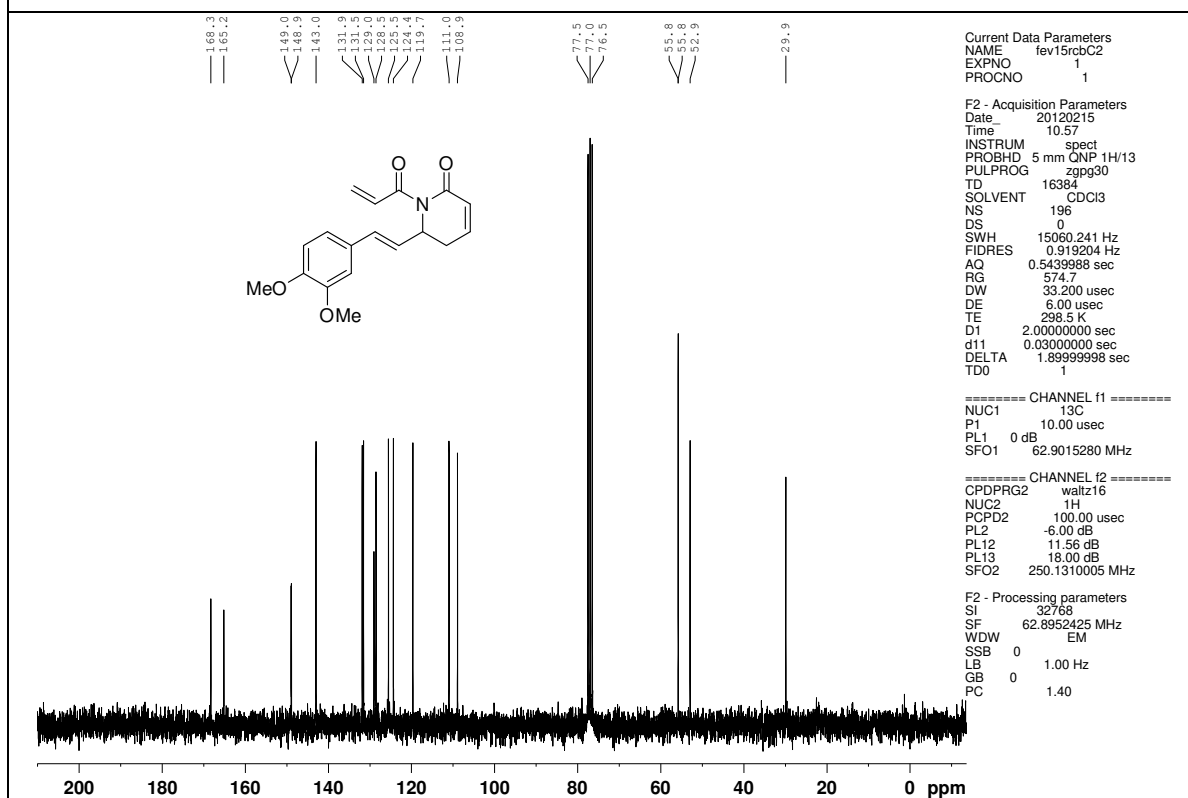
**Espectro 197. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 313.**



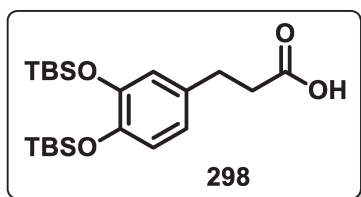
**Espectro 198. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 313.**



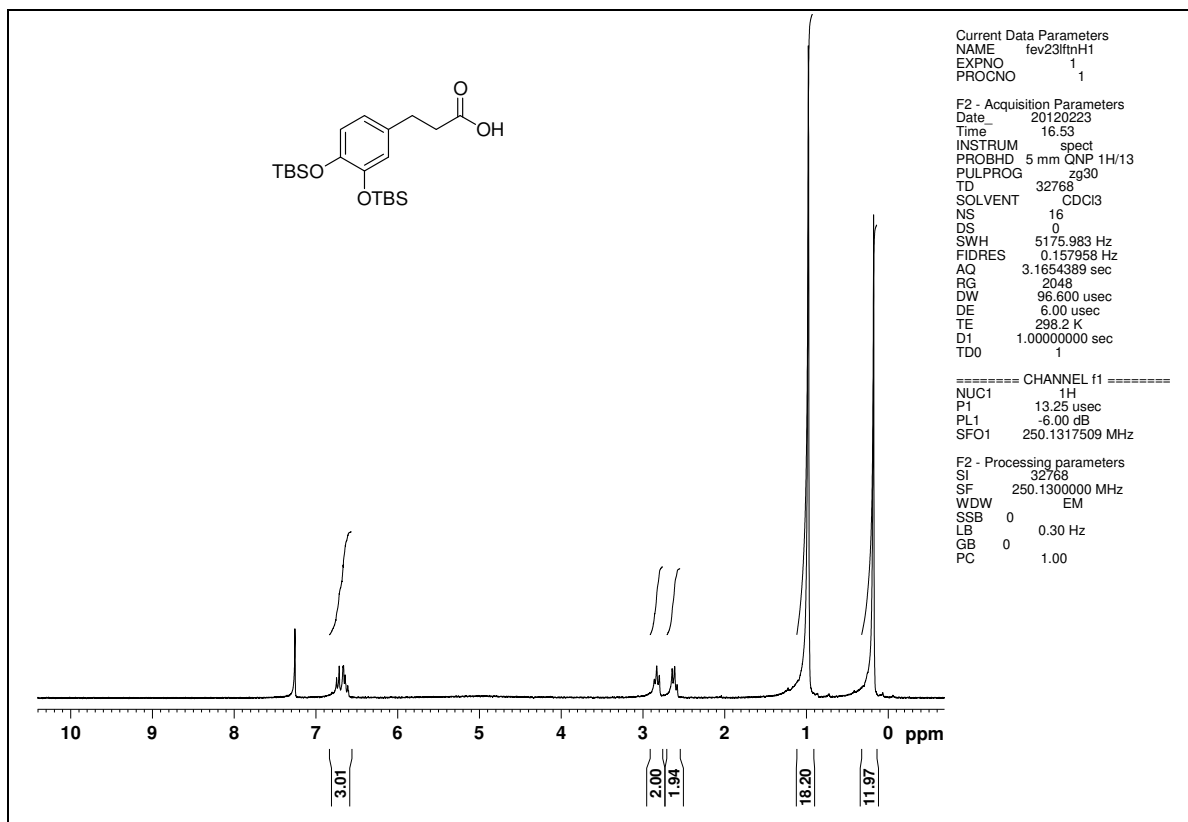
**Espectro 199. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 314.**



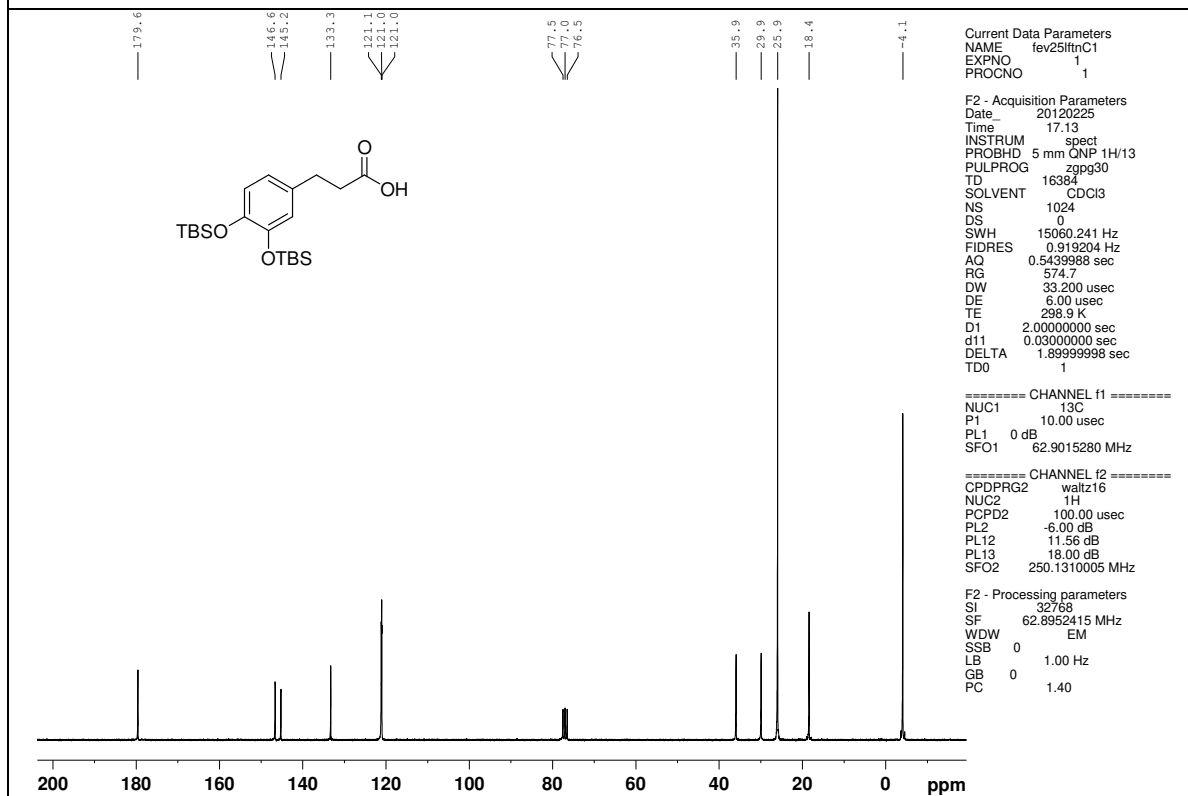
**Espectro 200. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 314.**

**3.4.2.4. Ácido 3-(3,4-bis(*t*-butildimetilsililoxi)fenil)propanoico (298).**

A uma solução do ácido insaturado **282** (0,92 mmol) em AcOEt (5,0 mL) foram adicionados 40 mg de Pd/C ativado (5%). A mistura heterogênea foi agitada sob atmosfera de H<sub>2</sub> por 3 h, filtrada em celite e o solvente foi retirado sob vácuo. O ácido bis-sililado foi obtido em 99% de rendimento (sólido amarelo claro). **P.F.:** 88-89 °C; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6,82-6,56 (m, 3H); 2,90-2,78 (m, 2H); 2,70-2,56 (m, 2H); 0,98 (s, 18H); 0,18 (s, 12H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 179,6 (C<sub>0</sub>); 146,6 (C<sub>0</sub>); 145,2 (C<sub>0</sub>); 133,3 (C<sub>0</sub>); 121,1 (CH); 121,0 (CH); 121,0 (CH); 35,9 (CH<sub>2</sub>); 29,9 (CH<sub>2</sub>); 25,9 (6xCH<sub>3</sub>); 18,4 (2xC<sub>0</sub>); -4,1 (4xCH<sub>3</sub>).



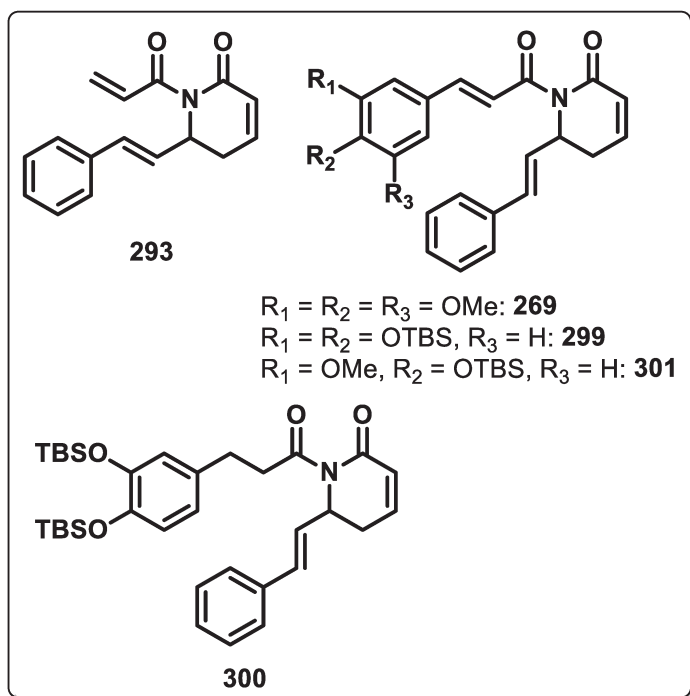
**Espectro 201.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **298**.



**Espectro 202.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **298**.



### 3.4.11. Procedimento geral para a preparação das *N*-acil-lactamas 269, 293 e 299-301



A uma solução do ácido carboxílico correspondente (1,2 equiv.; 2,4 mmol) em THF anidro (20,0 mL), a 0 °C sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se Et<sub>3</sub>N (1,6 equiv.; 3,2 mmol; 0,45 mL) e cloreto de pivaloíla (1,2 equiv.; 2,4 mmol; 296 µL). Após 30 min., uma solução do sal de lítio [O sal de lítio foi preparado pela adição de LHMDs (1,0 M in THF; 1,3 equiv.; 2,6 mmol; 2,6 mL) a

uma solução da aza-goniotalamina **66** (1,0 equiv.; 2,0 mmol) em THF anidro (15,0 mL) a 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob estas condições por 30 min] foi adicionada através de uma cânula. Após 1 h a 0 °C, o banho de resfriamento foi removido e a mistura reacional foi agitada à t.a. durante 1 h. Em seguida, a mistura foi diluída com AcOEt (50 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL). As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída duas vezes com AcOEt (50 mL). A fase orgânica combinada foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna *flash* (utilizando o solvente indicado) para se obter os híbridos da goniotalamina-piartina **269**, **293** e **299-301**.

**3.4.11.1. 6-((*E*)-Estiril)-1-((*E*)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilóil)-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (**269**).** Preparado em 56% de rendimento (sólido amarelo-claro). **Eluente:** hexano/acetato de etila 2:1, 1,5:1 v/v. **P.F.:** 118,0-119,5 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3001, 2941, 2925, 2850, 1695, 1666, 1611, 1577, 1504, 1415, 1319, 1275, 1240, 1193, 1127, 1053, 817; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,71 (d, *J* = 15,5

Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 7,35-7,19 (m, 5H), 6,81 (s, 3H), 6,54 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H), 6,24 (dd,  $J = 15,0$  e 5,8 Hz, 1H), 6,08 (dd,  $J = 9,7$  e 2,5 Hz, 1H), 5,61 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 3,89 (s, 9H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,59 (dd,  $J = 18,8$  e 5,8 Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,2 ( $\text{C}_0$ ), 165,4 ( $\text{C}_0$ ), 153,2 (2x $\text{C}_0$ ), 143,9 (CH), 142,7 (CH), 139,9 ( $\text{C}_0$ ), 136,0 ( $\text{C}_0$ ), 131,9 (CH), 130,5 ( $\text{C}_0$ ), 128,4 (2xCH), 127,8 (CH), 126,7 (CH), 126,4 (2xCH), 125,7 (CH), 120,9 (CH), 105,4 (2xCH), 60,8 ( $\text{OCH}_3$ ), 56,0 (2x $\text{OCH}_3$ ), 52,8 (CH), 29,8 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_5$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 420,1811, encontrada 420,1744.

**3.4.11.2. (*E*)-1-Aciloil-6-estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (293).** Preparado em 53% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** hexano/acetato de etila 3:1, 2:1 v/v. **P.F.:** 98,0-99,7 °C; **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2955, 2922, 2852, 1686, 1672, 1628, 1615, 1391, 1351, 1210, 1140, 966, 821, 793, 757, 697; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,19 (m, 5H), 7,08 (dd,  $J = 17,0$  e 10,4 Hz, 1H), 6,81 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,52 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 6,41 (d,  $J = 17,0$  Hz, 1H), 6,20 (dd,  $J = 16,0$  e 6,0 Hz, 1H), 6,05 (dd,  $J = 9,6$  e 2,6 Hz, 1H), 5,77 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1H), 5,53 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,56 (dd,  $J = 18,6$  e 6,2 Hz, 1H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,3 ( $\text{C}_0$ ), 165,0 ( $\text{C}_0$ ), 142,9 (CH), 136,0 ( $\text{C}_0$ ), 132,1 (CH), 131,5 (CH), 128,6 ( $\text{CH}_2$ ), 128,5 (2xCH), 127,9 (CH), 126,5 (2xCH), 126,4 (CH), 125,5 (CH), 52,8 (CH), 29,8 ( $\text{CH}_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NO}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 254,1181, encontrada 254,1239.

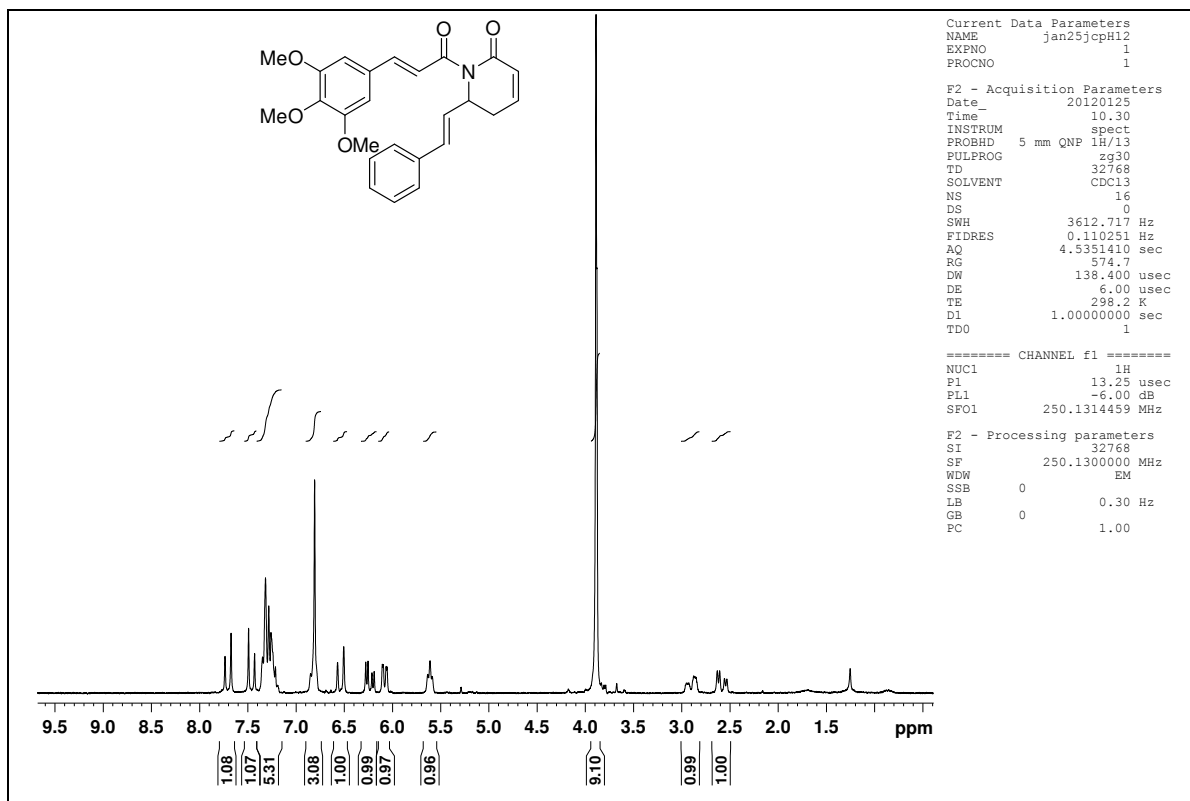
**3.4.11.3. 1-((*E*)-3-(3,4-Bis(*t*-butildimetilsililoxi)fenil)aciloil)-6-(*E*)-estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1*H*)-ona (299).** Preparado em 74% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** hexano/acetato de etila 3:1 v/v. **P.F.:** 144,0-146,0 °C; **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2956, 2930, 2893, 2858, 1676, 1622, 1598, 1508, 1392, 1336, 1292, 1253, 1198, 1169, 1136, 984, 917, 839, 824, 786, 688, 668; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,71 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H), 7,37-7,20 (m, 5H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,83 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,54 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 6,23 (dd,  $J = 15,9$  e 5,8 Hz, 1H), 6,07 (dd,  $J = 9,8$  e 2,5 Hz, 1H), 5,62 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 2,95-2,78 (m, 1H), 2,55 (dd,  $J = 18,6$  e 6,1 Hz, 1H), 1,02 (s, 9H), 1,01 (s, 9H), 0,24

(sl, 12H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,5 ( $\text{C}_0$ ), 165,2 ( $\text{C}_0$ ), 149,1 ( $\text{C}_0$ ), 147,0 ( $\text{C}_0$ ), 144,0 (CH), 142,3 (CH), 136,1 ( $\text{C}_0$ ), 131,9 (CH), 128,7 ( $\text{C}_0$ ), 128,4 (2xCH), 127,7 (CH), 126,8 (CH), 126,4 (2xCH), 125,9 (CH), 122,0 (CH), 121,1 (CH), 121,1 (CH), 119,5 (CH), 52,7 (CH), 29,8 ( $\text{CH}_2$ ), 25,9 (3x $\text{CH}_3$ ), 25,8 (3x $\text{CH}_3$ ), 18,4 ( $\text{C}_0$ ), 18,4 ( $\text{C}_0$ ), -4,2 (4x $\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{NO}_4\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  590,3122, encontrada 590,3173.

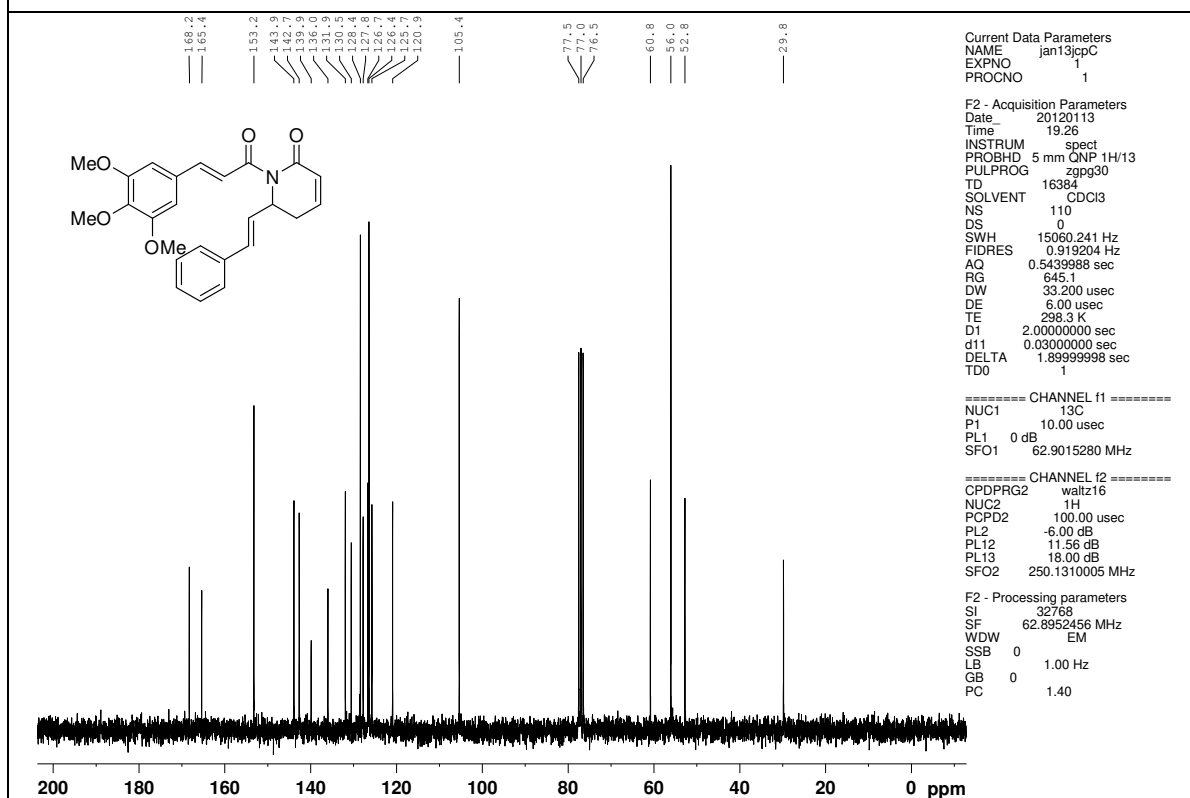
**3.4.11.4. (*E*)-1-(3-(3,4-Bis(*t*-butildimetilsililoxi)fenil)propanoil)-6-estiril-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona (300).** Preparado em 76% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** hexano/acetato de etila 3:1 v/v. **P.F.:** 91,5-93,0 °C; **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2956, 2929, 2893, 2885, 2856, 1693, 1511, 1390, 1286, 1252, 1187, 1137, 976, 907, 839, 824, 781, 751, 695; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37-7,20 (m, 5H), 6,80-6,67 (m, 4H), 6,50 (d,  $J$  = 15,8 Hz, 1H), 6,19 (dd,  $J$  = 15,8 e 6,2 Hz, 1H), 6,03 (dd,  $J$  = 9,8 e 2,5 Hz, 3H), 5,60 (t,  $J$  = 5,8 Hz, 1H), 3,45-3,29 (m, 1H), 3,27-3,10 (m, 1H), 3,04-2,70 (m, 1H), 2,50 (dd,  $J$  = 18,6 e 6,1 Hz, 1H), 1,01 (s, 18H), 0,22 (s, 6H), 0,21 (s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175,1 ( $\text{C}_0$ ), 164,7 ( $\text{C}_0$ ), 146,4 ( $\text{C}_0$ ), 144,8 ( $\text{C}_0$ ), 142,1 (CH), 136,0 ( $\text{C}_0$ ), 134,1 ( $\text{C}_0$ ), 132,0 (CH), 128,4 (2xCH), 127,8 (CH), 126,6 (CH), 126,4 (2xCH), 125,8 (CH), 121,3 (CH), 121,2 (CH), 120,7 (CH), 52,1 (CH), 41,0 ( $\text{CH}_2$ ), 30,3 ( $\text{CH}_2$ ), 29,6 ( $\text{CH}_2$ ), 25,9 (6x $\text{CH}_3$ ), 18,3 (2x $\text{C}_0$ ), -4,2 (2x $\text{CH}_3$ ), -4,2 (2x $\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{NO}_4\text{Si}_2$   $[\text{M}+\text{H}^+]$  592,3278, encontrada 592,3361.

**3.4.11.5. 1-((*E*)-3-(4-(*t*-Butildimetilsililoxi)-3-metoxifenil)acrilol)-6-(*E*)-estiril-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona (301).** Preparado em 77% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** hexano/acetato de etila 3:1 v/v. **P.F.:** 145,0-147,0 °C; **IV** ( $\text{cm}^{-1}$ , filme): 2953, 2934, 2893, 2860, 1686, 1508, 1396, 1339, 1285, 1256, 1198, 1162, 1036, 964, 918, 904, 840, 825, 781, 754, 696; **RMN de  $^1\text{H}$**  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,74 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 7,44 (d,  $J$  = 15,5 Hz, 1H), 7,37-7,18 (m, 5H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,84 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 6,81-6,74 (m, 1H), 6,54 (d,  $J$  = 16,0 Hz, 1H), 6,23 (dd,  $J$  = 16,0 e 5,8 Hz, 1H), 6,08 (dd,  $J$  = 9,8 e 2,7 Hz, 1H), 5,61 (t,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,98-2,81 (m, 1H), 2,55 (dd,  $J$  = 19,1 e 6,5 Hz, 1H), 1,00 (s, 9H), 0,17

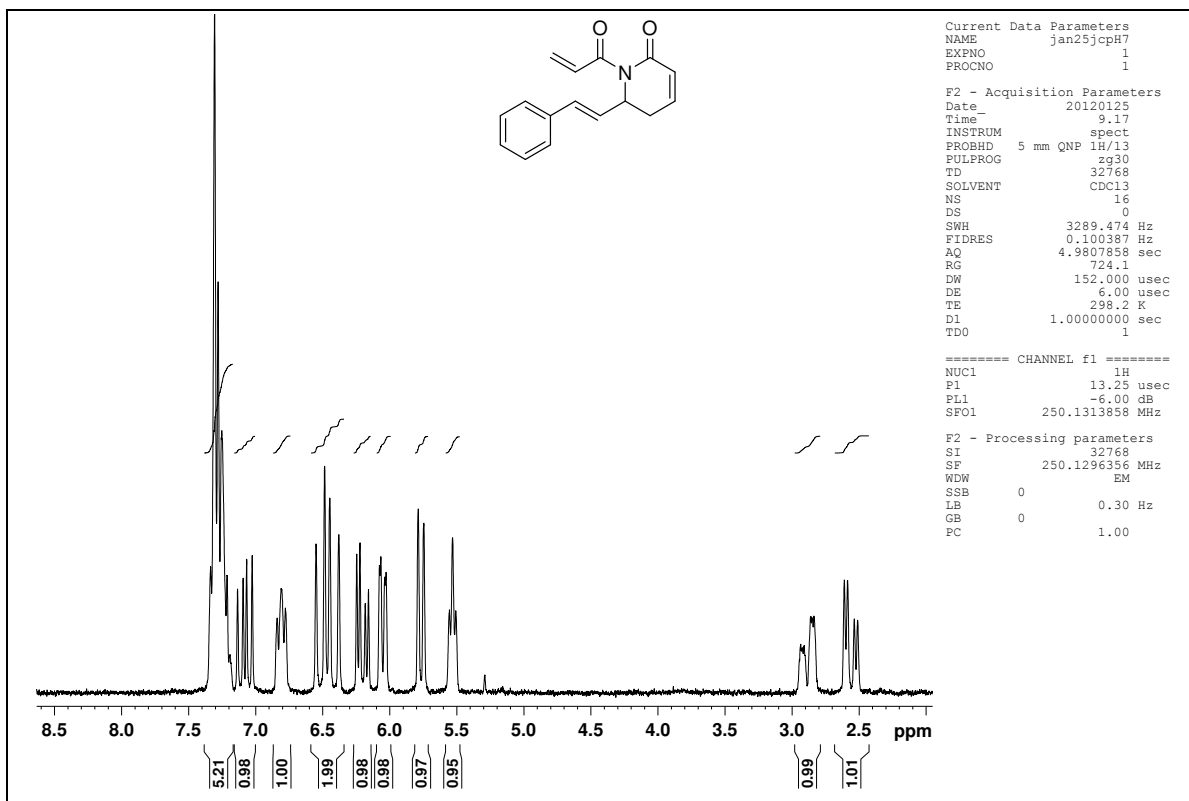
(s, 6H); **RMN de  $^{13}\text{C}$**  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  168,5 ( $\text{C}_0$ ), 165,4 ( $\text{C}_0$ ), 151,1 ( $\text{C}_0$ ), 147,4 ( $\text{C}_0$ ), 144,4 (CH), 142,4 (CH), 136,1 ( $\text{C}_0$ ), 132,0 (CH), 129,0 ( $\text{C}_0$ ), 128,5 (2xCH), 127,8 (CH), 126,9 (CH), 126,5 (2xCH), 126,0 (CH), 122,6 (CH), 121,0 (CH), 119,5 (CH), 111,1 (CH), 55,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 52,8 (CH), 29,9 ( $\text{CH}_2$ ), 25,6 (3x $\text{CH}_3$ ), 18,4 ( $\text{C}_0$ ), -4,6 (2x $\text{CH}_3$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Si}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] 490,2414, encontrada 490,2460.



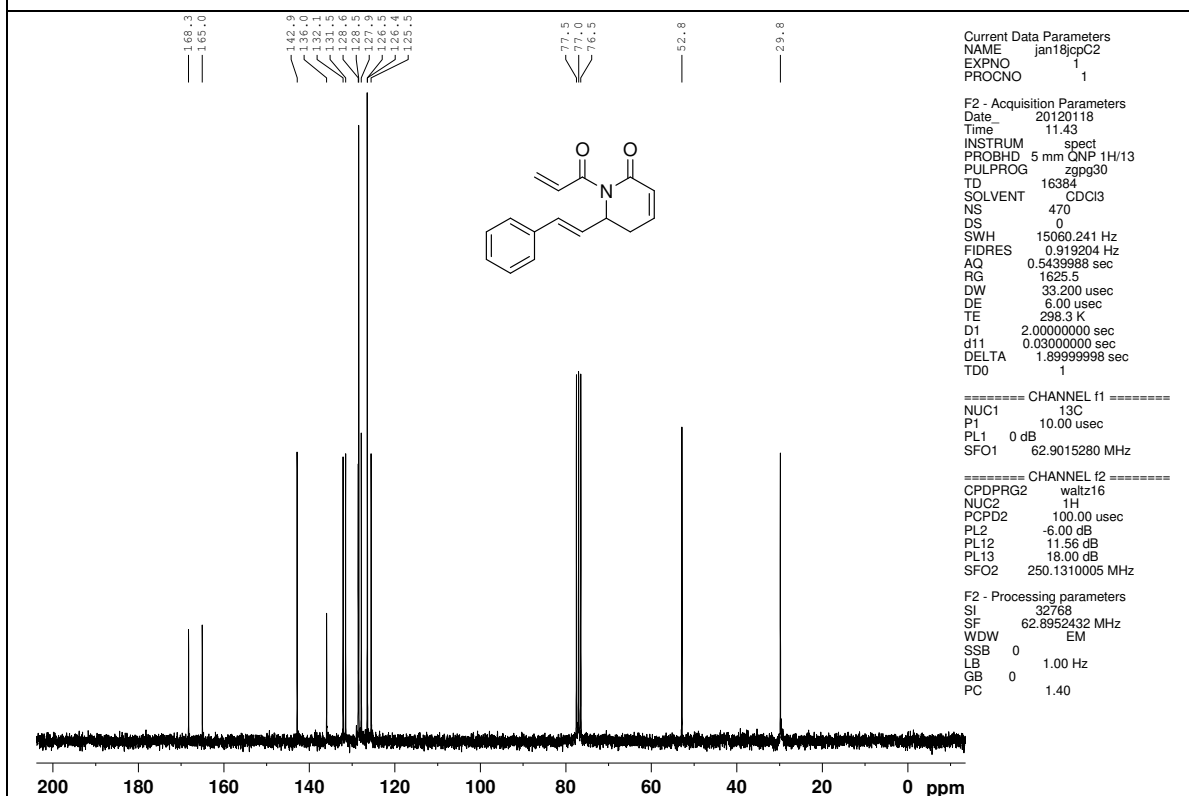
**Espectro 203.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 269.



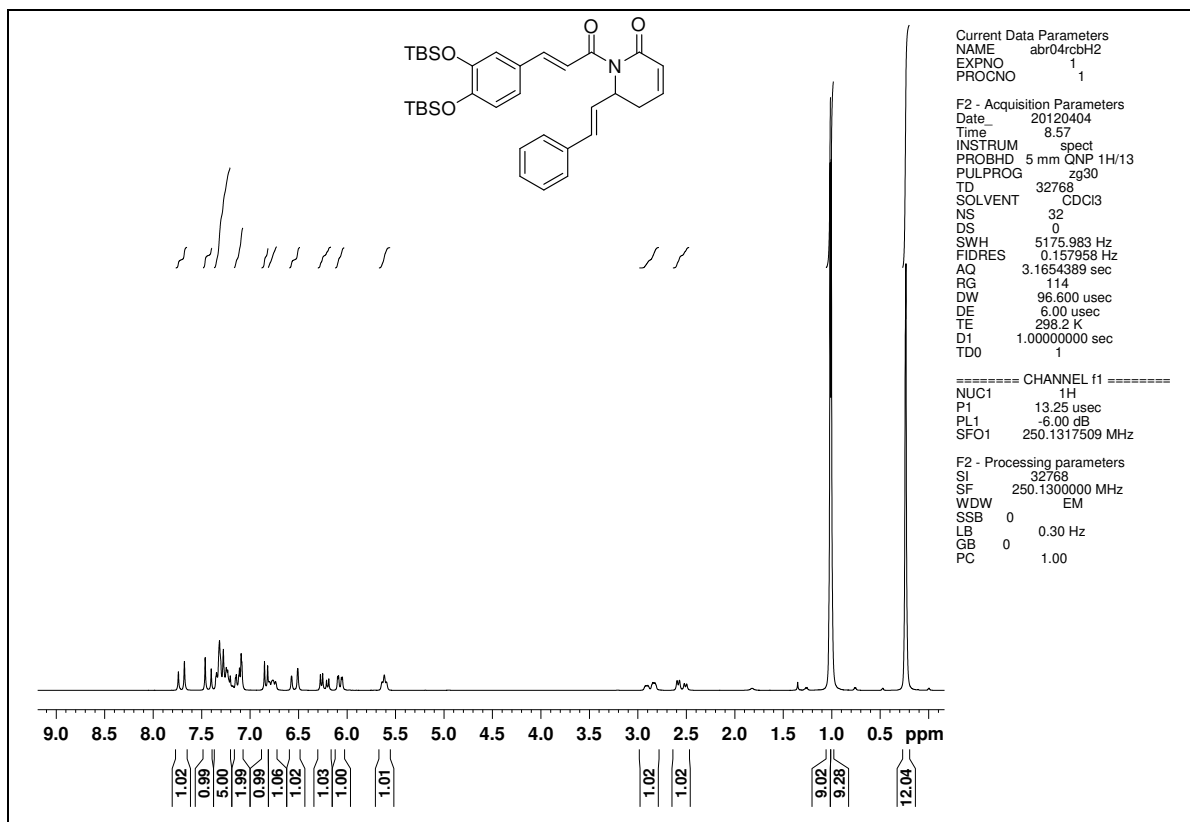
**Espectro 204.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 269.



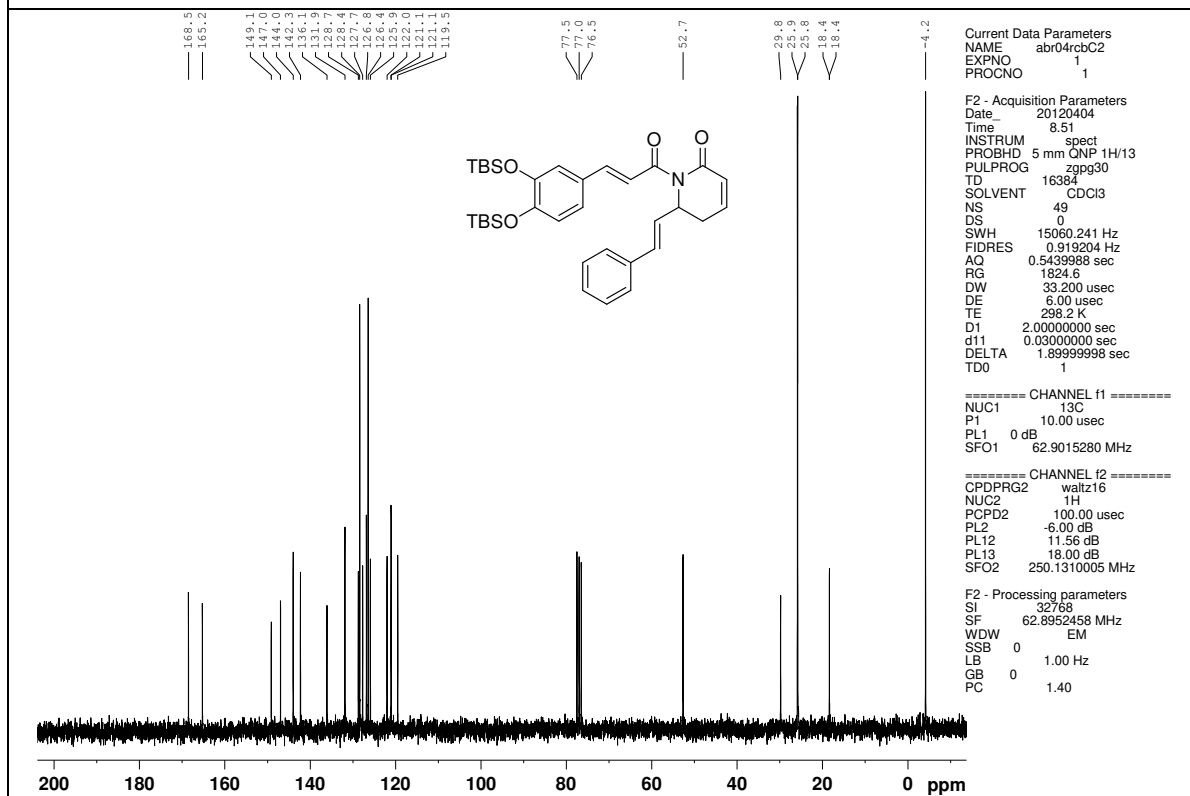
**Espectro 205.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **293**.



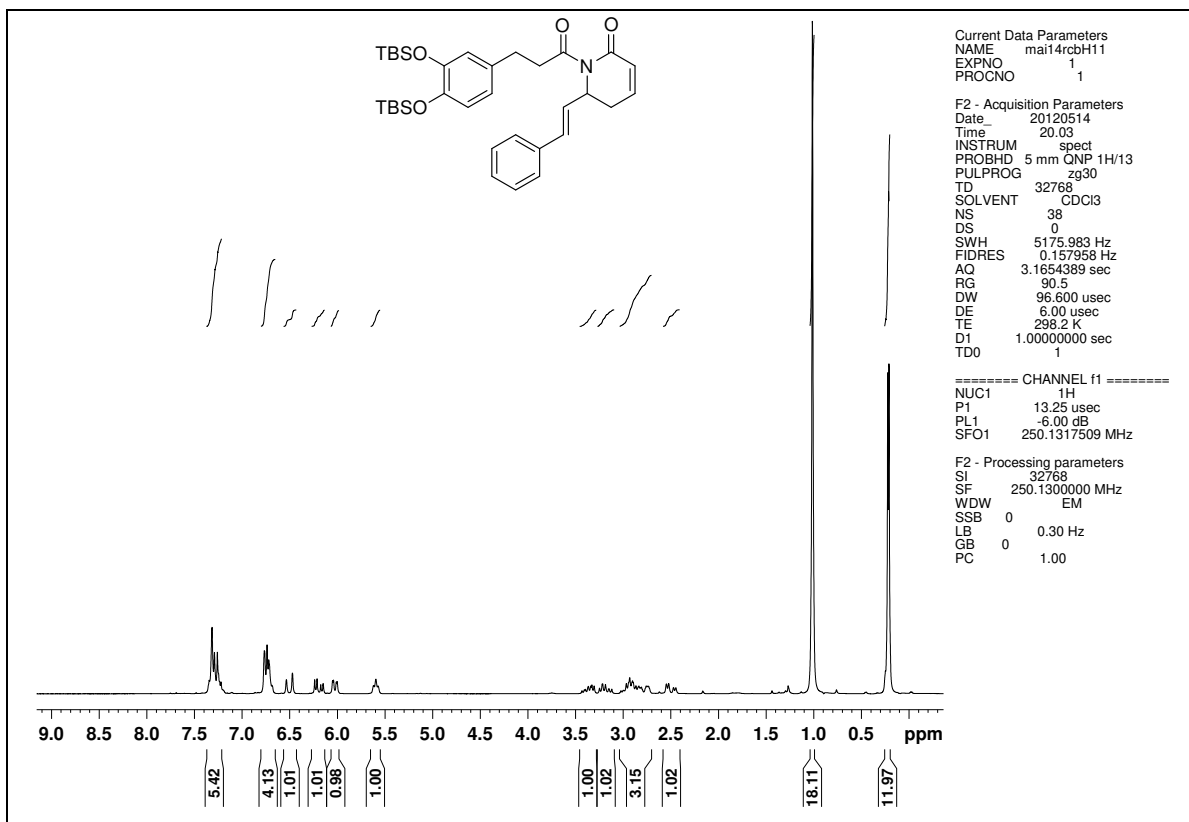
**Espectro 206.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **293**.



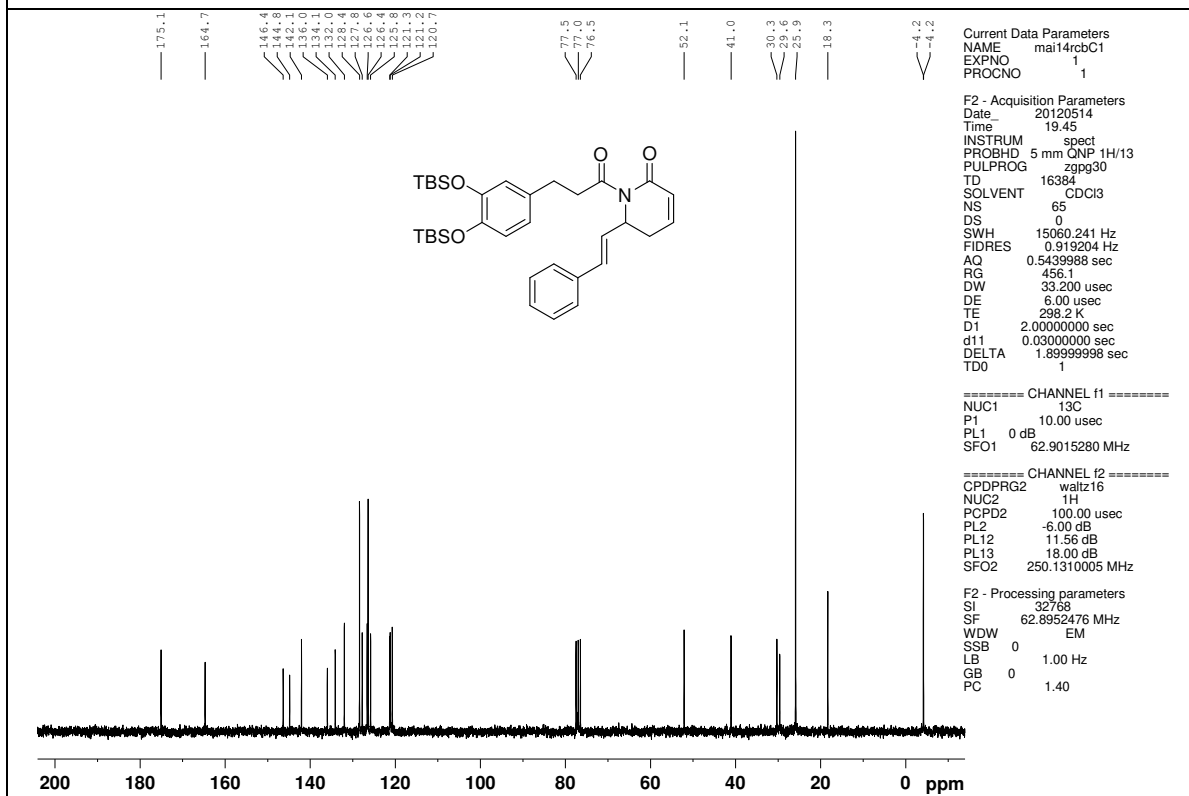
**Espectro 207.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **299**.



**Espectro 208.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **299**.

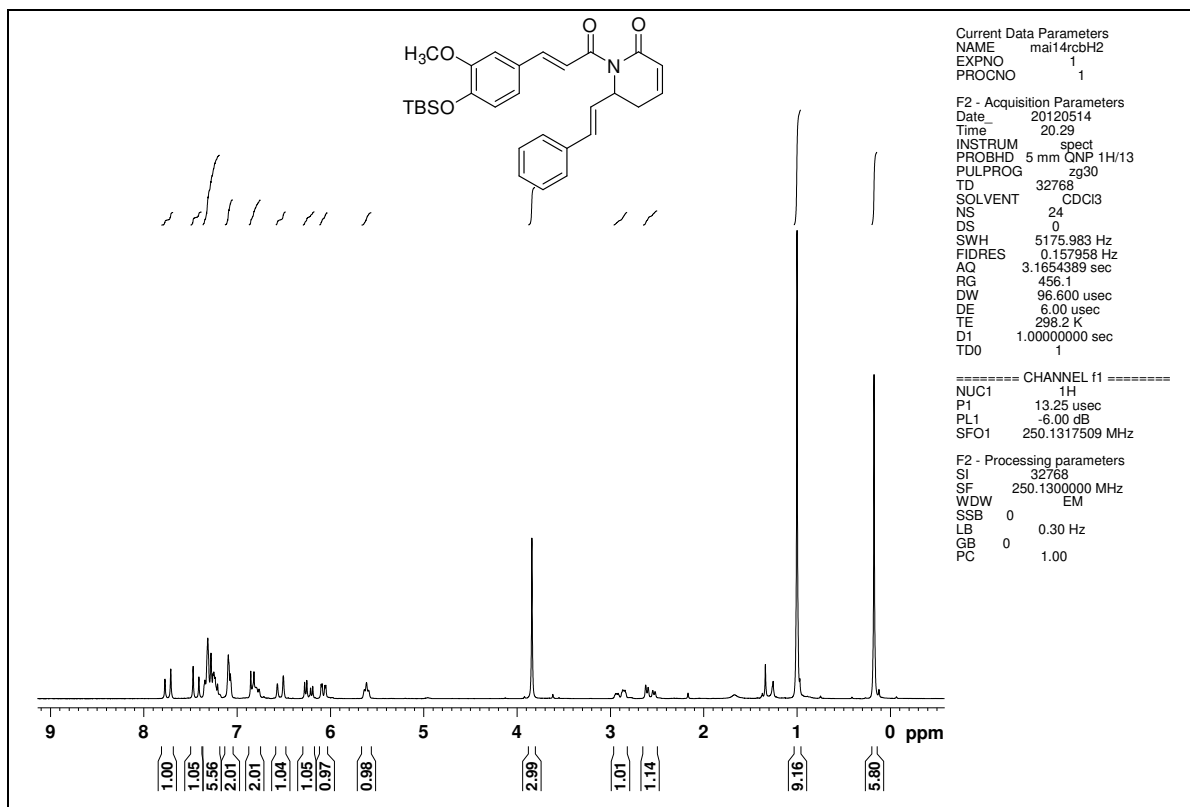


**Espectro 209.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **300**.

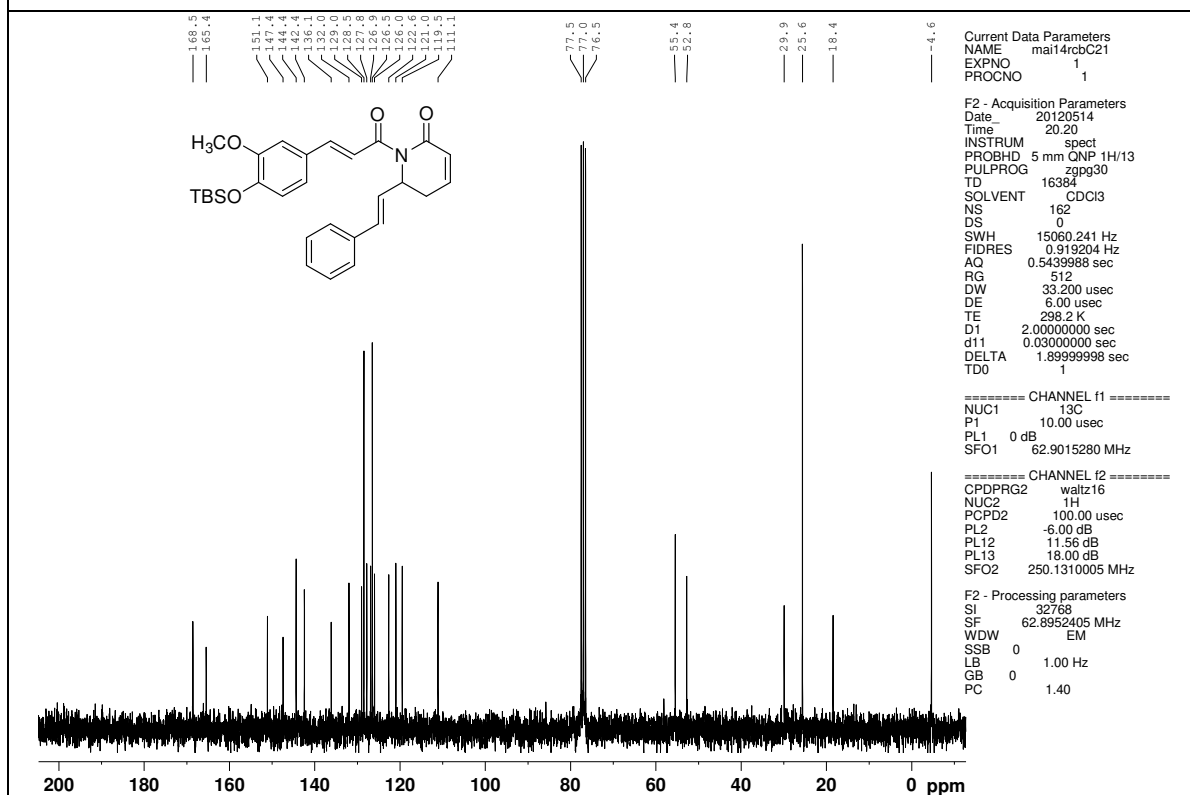


**Espectro 210.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **300**.



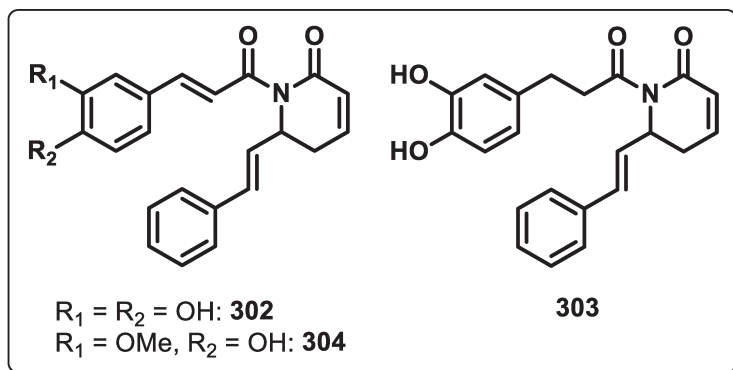


**Espectro 211.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **301**.



**Espectro 212.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **301**.

### 3.4.12. Procedimento geral para a preparação dos híbridos 302-304



**304**

A uma solução das lactamas **299-301** protegidas com TBS (0,5 mmol) em THF anidro (3,0 mL), a 0 °C e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se uma

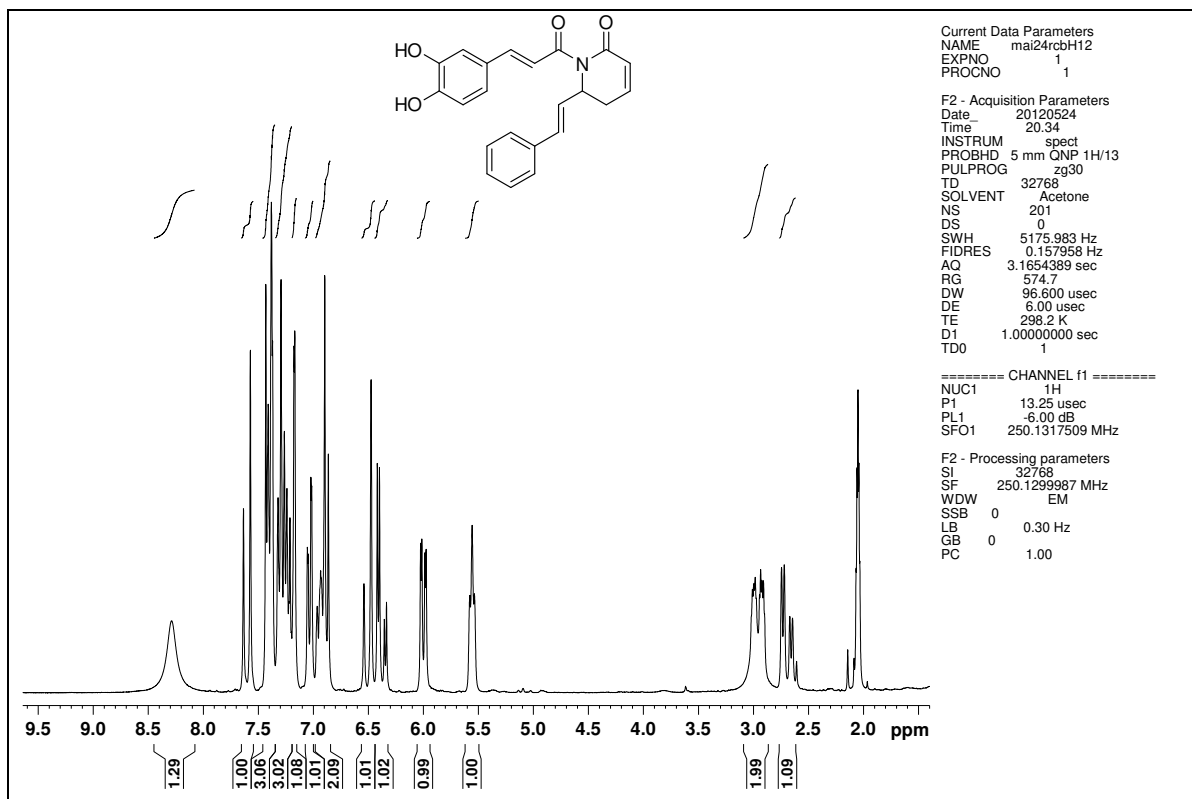
solução recentemente preparada de HF·piridina em piridina anidra/THF anidro (27,0 mL de THF, 6,8 mL de piridina e 3,2 mL de HF·piridina 70:30). A solução resultante foi mantida sob agitação magnética durante 2 h e, após este período, uma solução aquosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> foi adicionada até pH ~ 6. A mistura reacional foi extraída com AcOEt (3x70 mL) e a fase orgânica foi lavada com H<sub>2</sub>O (40 mL), solução aquosa saturada de NaCl (40 mL), seca com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada até a secura. Os produtos brutos foram purificados por cromatografia em coluna (utilizando o solvente indicado) para dar os híbridos fenólicos da goniotalamina-pipltartina **302-304**.

**3.4.12.1. 1-((E)-3-(3,4-Di-hidroxifenil)acrilóil)-6-(E)-estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (302).** Preparado em 83% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** hexano/acetato de etila 1:2 v/v. **P.F.:** 178,0-180,0 °C; **IV** (cm<sup>-1</sup>, filme): 3330, 1675, 1660, 1590, 1529, 1391, 1367, 1304, 1278, 1201, 1184, 1144, 1109, 1045, 966, 820, 742, 690; **RMN de <sup>1</sup>H** (250 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 8,28 (sl, 1H); 7,60 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,34-7,19 (m, 3H), 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,2 e 1,8 Hz, 1H), 6,98-6,85 (m, 2H), 6,50 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 16,0 e 5,0 Hz, 1H), 5,99 (dd, *J* = 9,7 e 2,7 Hz, 1H), 5,55 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,09-2,87 (m, 2H), 2,69 (dd, *J* = 18,7 e 6,1 Hz, 1H); **RMN de <sup>13</sup>C** (62,5 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): δ 168,9 (C<sub>0</sub>), 166,2 (C<sub>0</sub>), 148,6 (C<sub>0</sub>), 146,3 (C<sub>0</sub>), 144,4 (CH), 144,1 (CH), 137,5 (C<sub>0</sub>), 131,9 (CH), 129,5 (2xCH), 129,2 (CH), 128,6 (CH), 127,3 (2xCH), 126,2 (CH), 122,7 (CH), 120,2 (CH), 116,5 (CH), 115,1 (CH), 53,7 (CH), 30,4 (CH<sub>2</sub>);

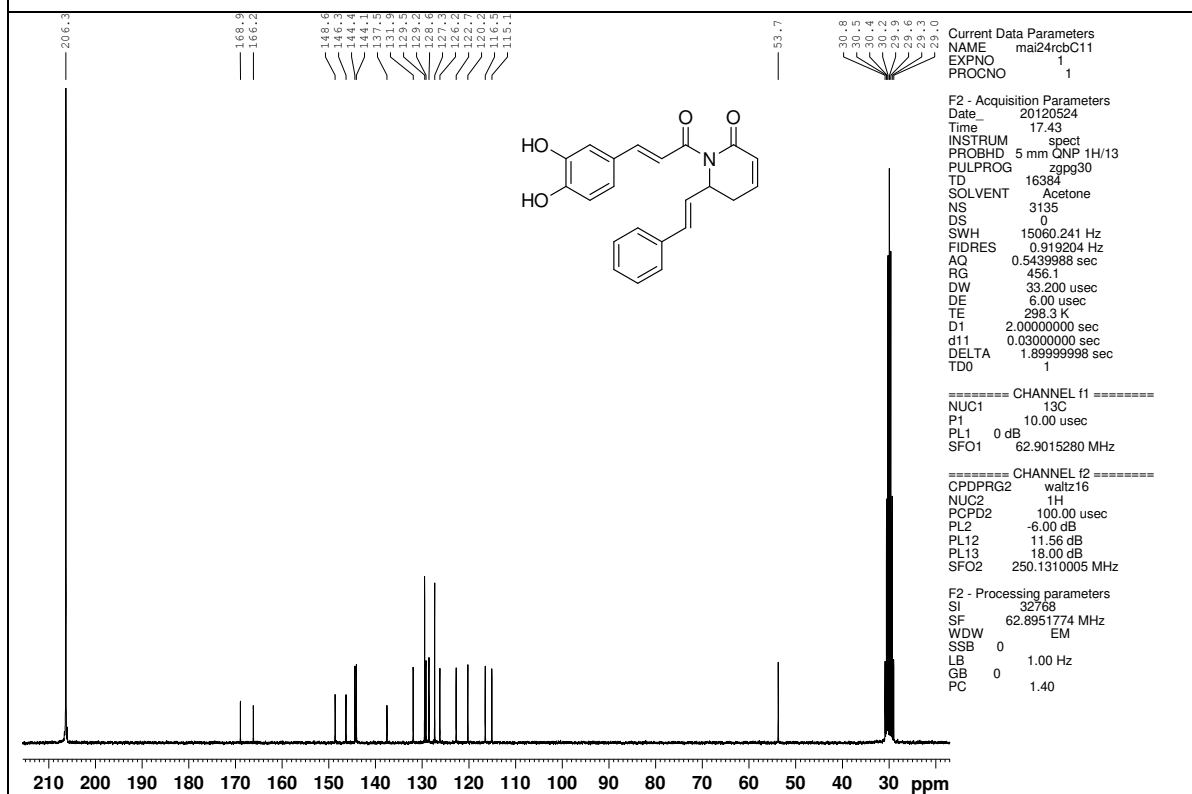
**EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $C_{22}H_{20}NO_4$   $[M+H]^+$  362,1392, encontrada 362,1457.

**3.4.12.2. (E)-1-(3-(3,4-Di-hidroxifenil)propanoil)-6-estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (303).** Preparado em 80% de rendimento (sólido branco). **Eluente:** hexano/acetato de etila 1:2 v/v. **P.F.:** 156,0-158,0 °C; **IV** ( $cm^{-1}$ , filme): 3500, 3190, 1704, 1669, 1623, 1523, 1401, 1252, 1184, 1150, 1115, 827, 813, 739, 688; **RMN de  $^1H$**  (250 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  7,66 (s, 1H), 7,42-7,15 (m, 5H), 6,94-6,81 (m, 1H), 6,79-6,66 (m, 2H), 6,58 (dd,  $J = 7,5$  e 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 6,32 (dd,  $J = 16,0$  e 5,0 Hz, 1H), 5,94 (dd,  $J = 10,0$  e 2,5 Hz, 1H), 5,55 (t,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,36-3,03 (m, 2H), 2,97-2,76 (m, 3H), 2,63 (dd,  $J = 20,0$  e 5,0 Hz, 1H); **RMN de  $^{13}C$**  (62,5 MHz, acetona- $d_6$ ):  $\delta$  175,6 ( $C_0$ ), 165,7 ( $C_0$ ), 145,8 ( $C_0$ ), 144,2 (CH), 137,5 ( $C_0$ ), 134,0 ( $C_0$ ), 131,9 (CH), 129,5 (2xCH), 129,0 (CH), 128,6 (CH), 127,3 (2xCH), 126,2 (CH), 120,6 (CH), 116,4 (CH), 116,1 (CH), 53,1 (CH), 42,0 ( $CH_2$ ), 31,4 ( $CH_2$ ), 29,3 ( $CH_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $C_{22}H_{22}NO_4$   $[M+H]^+$  364,1549, encontrada 364,1566.

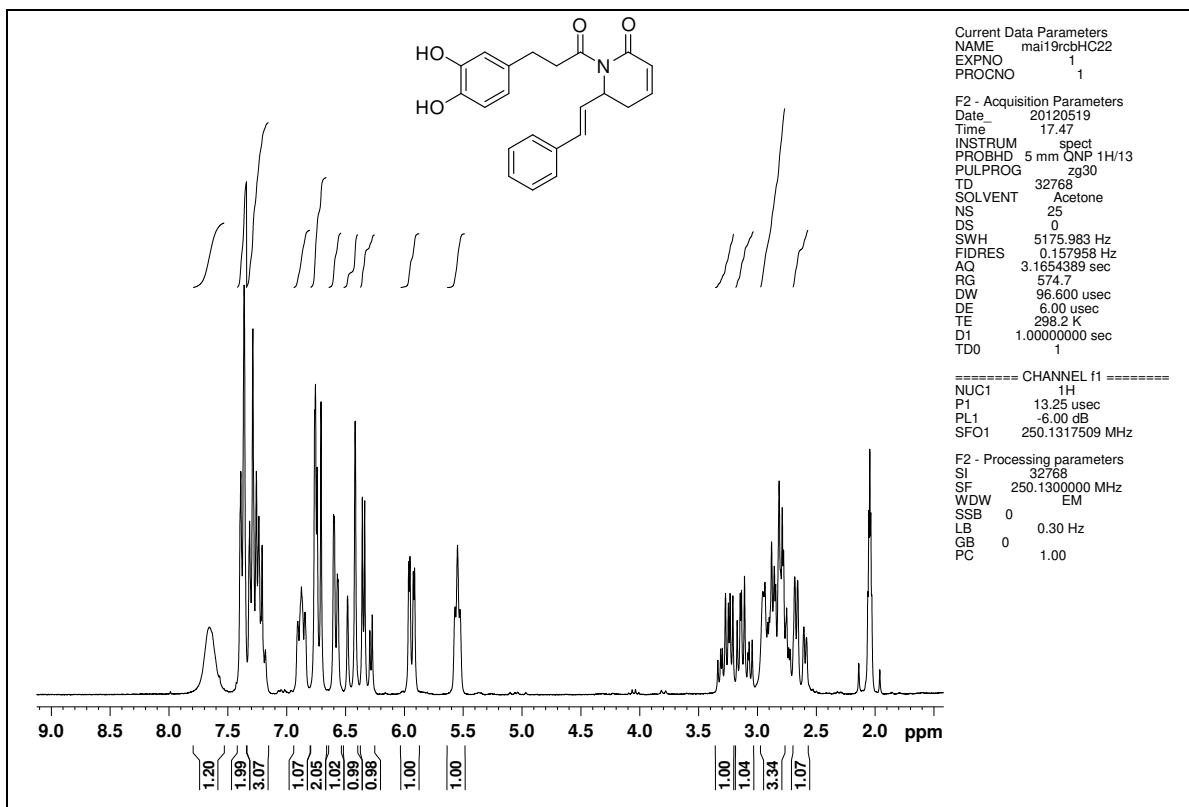
**3.4.12.3. 1-((E)-3-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)acrilolil)-6-(E)-estiril-5,6-di-hidropiridin-2(1H)-ona (304).** Preparado em 94% de rendimento (sólido amarelo). **Eluente:** hexano/acetato de etila 1:2 v/v. **P.F.:** 144,0-146,0 °C; **IV** ( $cm^{-1}$ , filme): 3303, 1668, 1615, 1592, 1514, 1429, 1407, 1292, 1270, 1205, 1145, 1125, 1030, 999, 962, 826, 818, 741; **RMN de  $^1H$**  (250 MHz,  $CDCl_3$ ): 7,74 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 15,0$  Hz, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 7,16-7,06 (m, 2H), 6,91 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,86-6,74 (m, 1H), 6,54 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 6,24 (dd,  $J = 16,0$  e 7,5 Hz, 1H), 6,14-5,99 (m, 2H), 5,61 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,97-2,82 (m, 1H), 2,57 (dd,  $J = 17,5$  e 7,5 Hz, 1H); **RMN de  $^{13}C$**  (62,5 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  168,5 ( $C_0$ ), 165,5 ( $C_0$ ), 147,9 ( $C_0$ ), 146,7 ( $C_0$ ), 144,4 (CH), 142,5 (CH), 136,1 ( $C_0$ ), 132,0 (CH), 128,5 (2xCH), 127,8 (CH), 127,7 ( $C_0$ ), 126,9 (CH), 126,5 (2xCH), 125,9 (CH), 123,5 (CH), 119,1 (CH), 114,6 (CH), 109,6 (CH), 55,9 ( $OCH_3$ ), 52,8 (CH), 29,9 ( $CH_2$ ); **EMAR** (ESI +)  $m/z$ : massa exata calculada para  $C_{23}H_{22}NO_4$   $[M+H]^+$  376,1549, encontrada 376,1606.



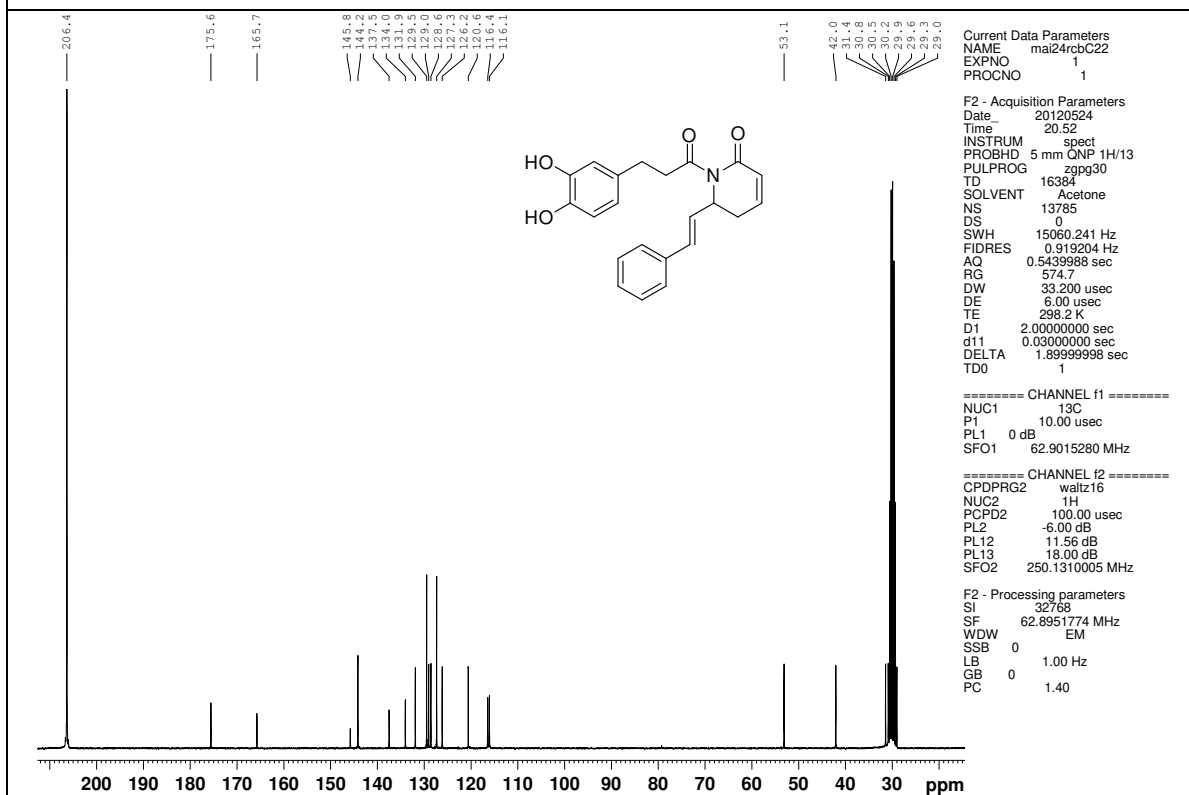
**Espectro 213.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz, acetona- $d_6$ ) do composto **302**.



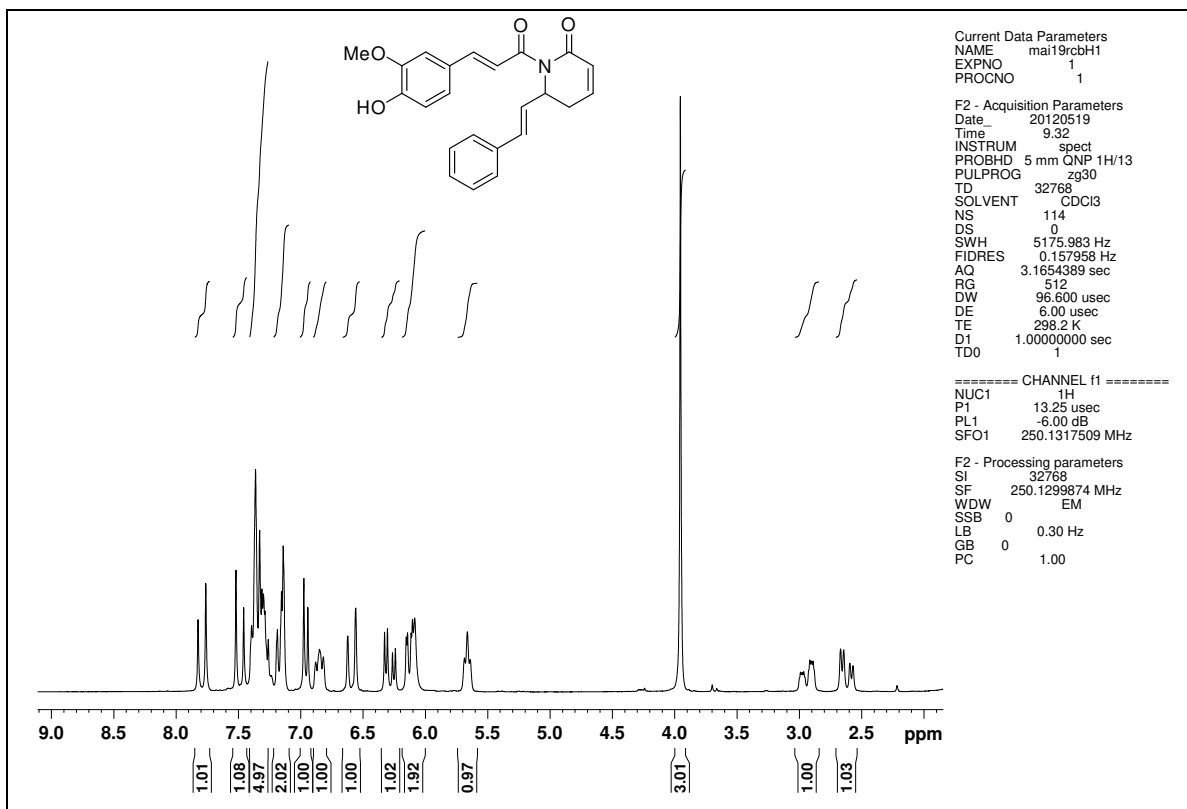
**Espectro 214.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, acetona- $d_6$ ) do composto **302**.



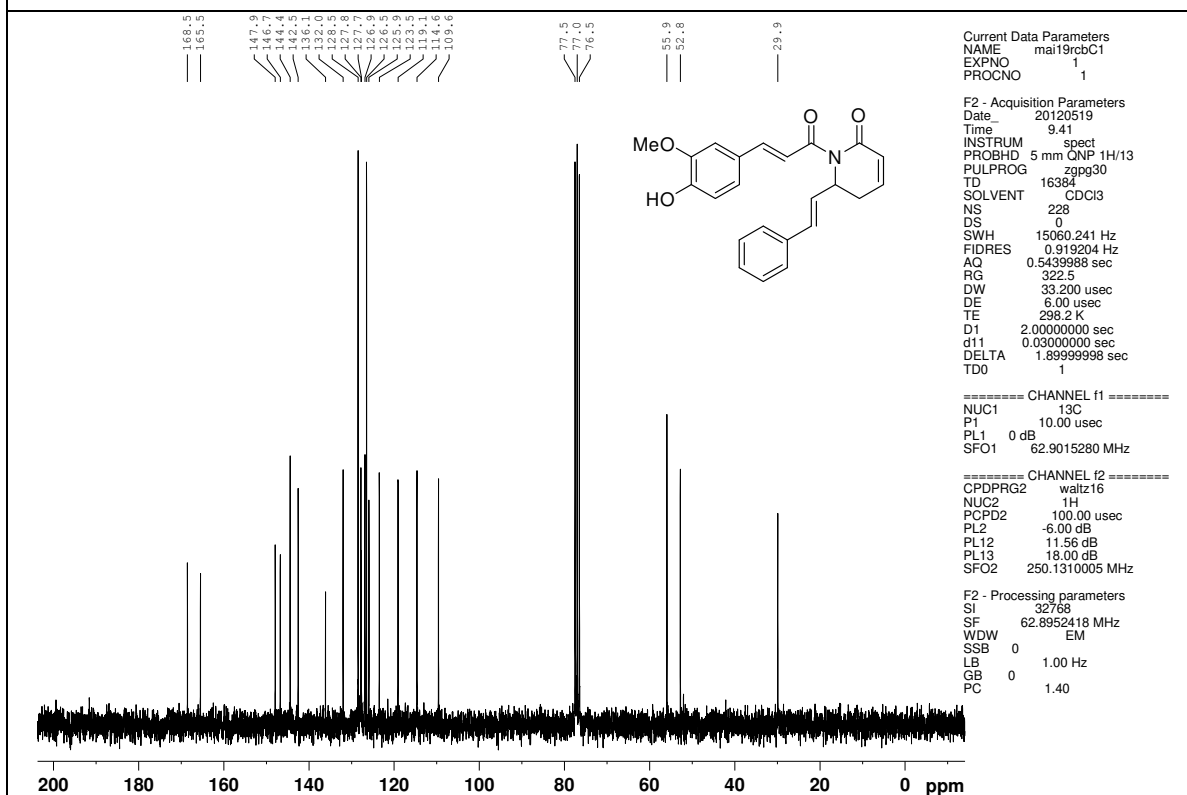
**Espectro 215.** RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz, acetona- $d_6$ ) do composto **303**.



**Espectro 216.** RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz, acetona  $d_6$ ) do composto **303**.

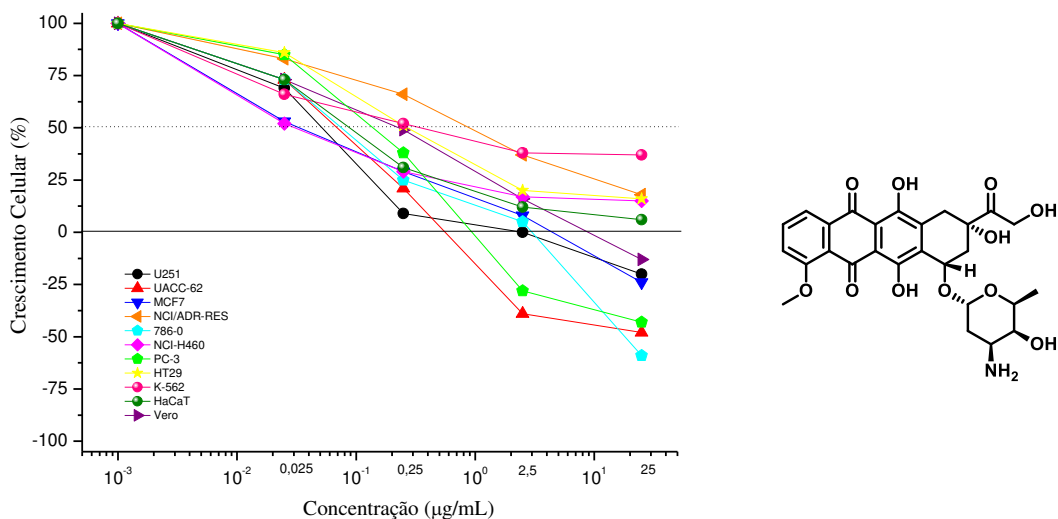


**Espectro 217. RMN de  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 304.**

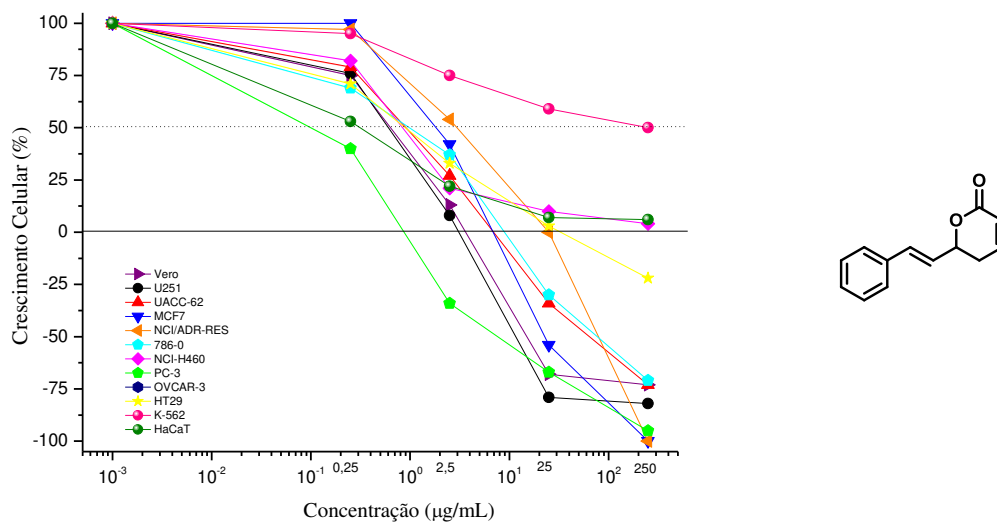


**Espectro 218. RMN de  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 304.**

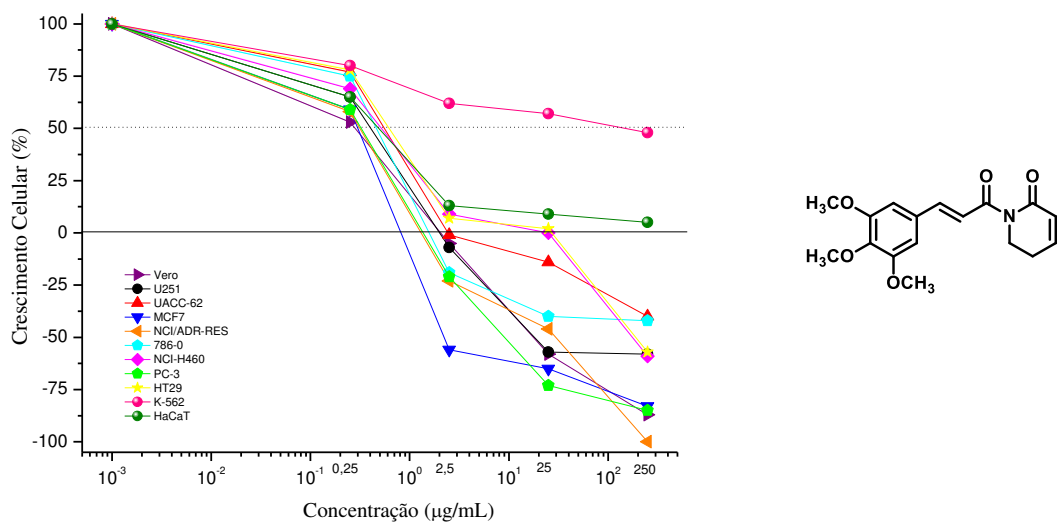
**Curvas de concentração-resposta: atividade antiproliferativa da piplartina (210) e análogos frente um painel de células tumorais - Tabela 13, Capítulo 2**



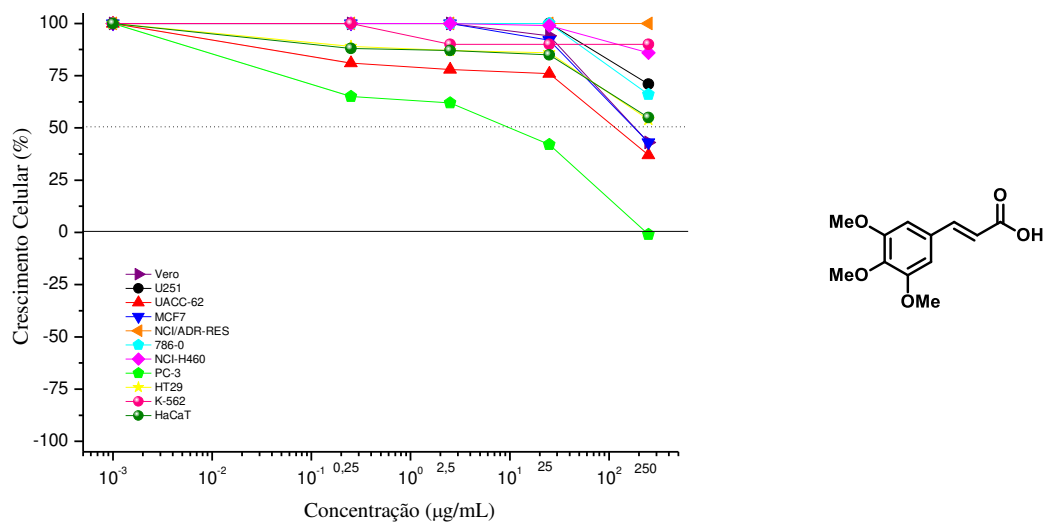
**Figura 69.** Curva de concentração-resposta da doxorubicina (208).



**Figura 70.** Curva de concentração-resposta da goniotalamina (23).

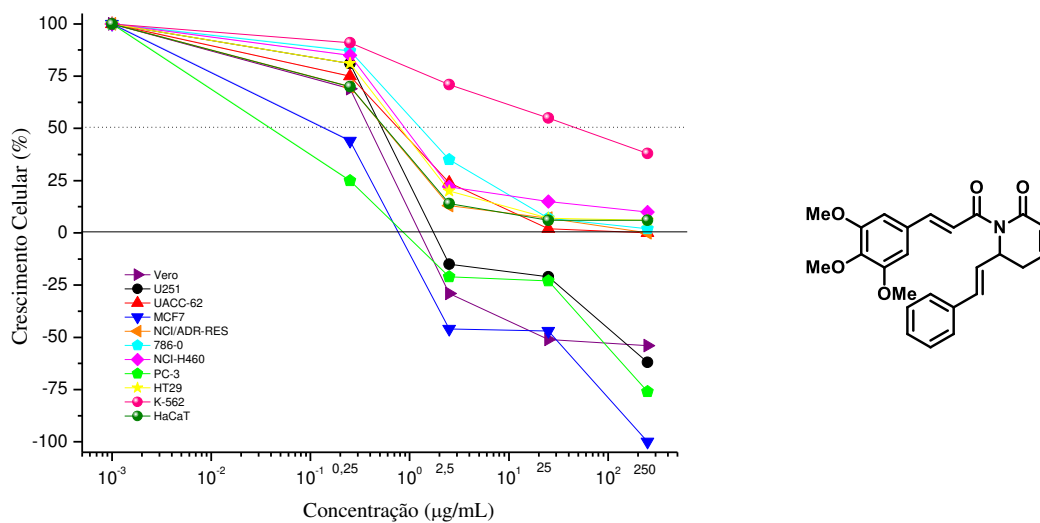


**Figura 71.** Curva de concentração-resposta da piplartina (210).

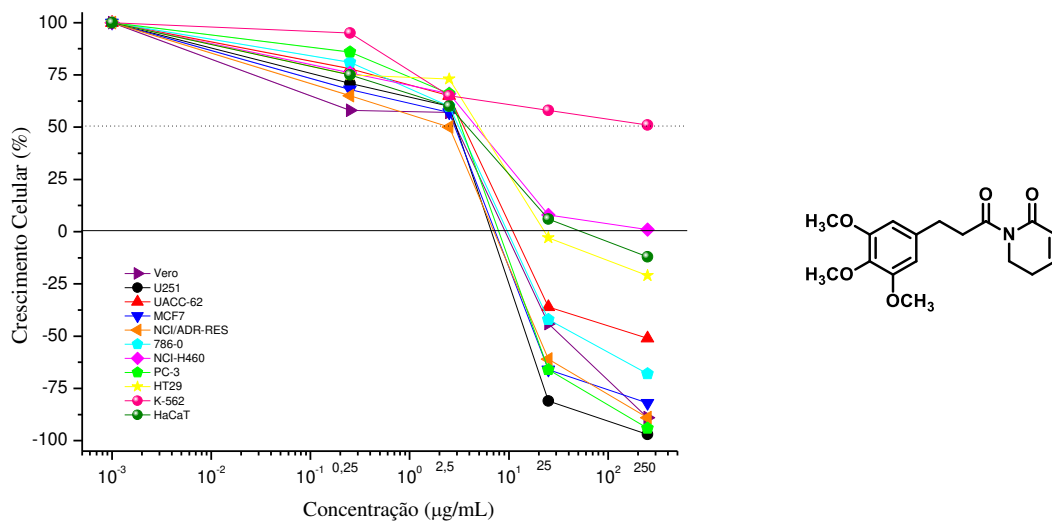


**Figura 72.** Curva de concentração-resposta do ácido 3,4,5-trimetoxicinâmico (272).

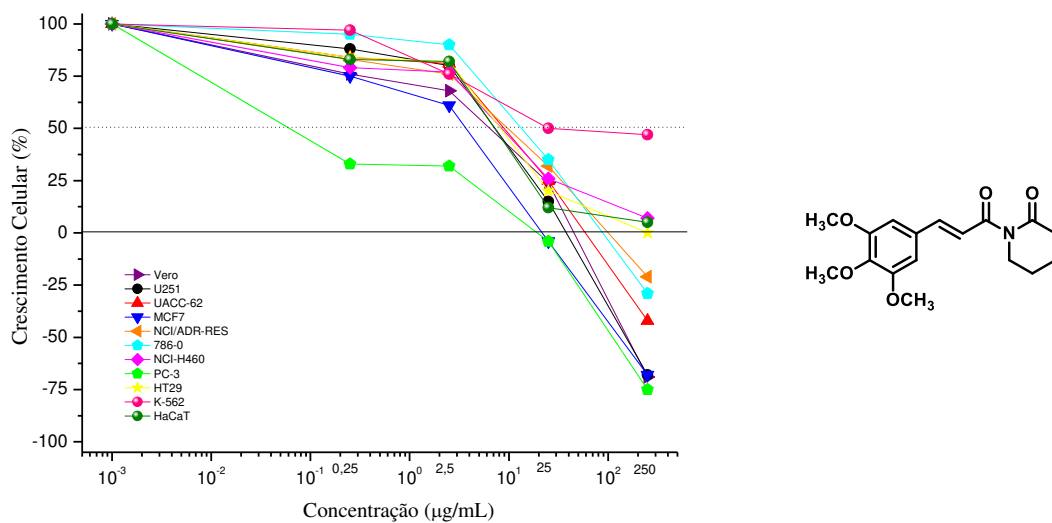




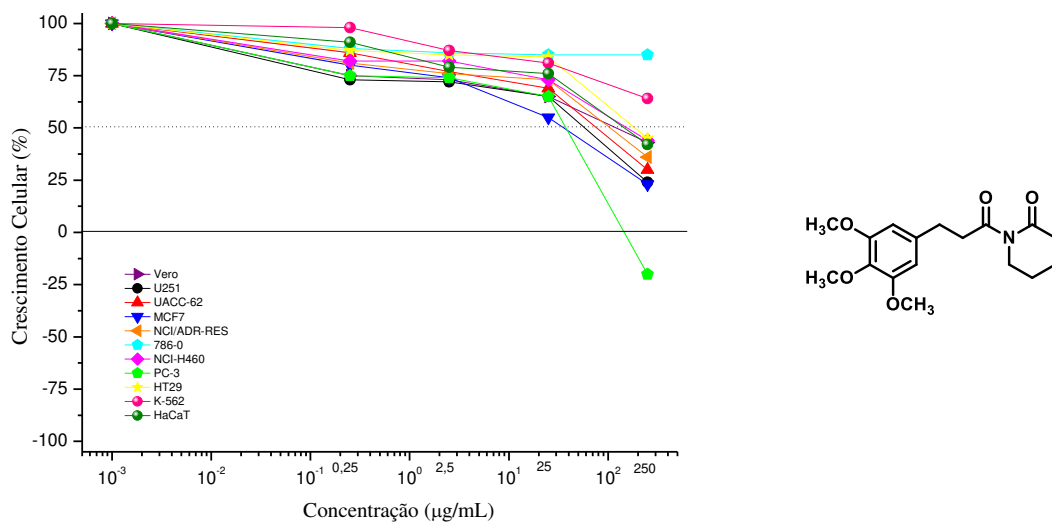
**Figura 73.** Curva de concentração-resposta do composto 269.



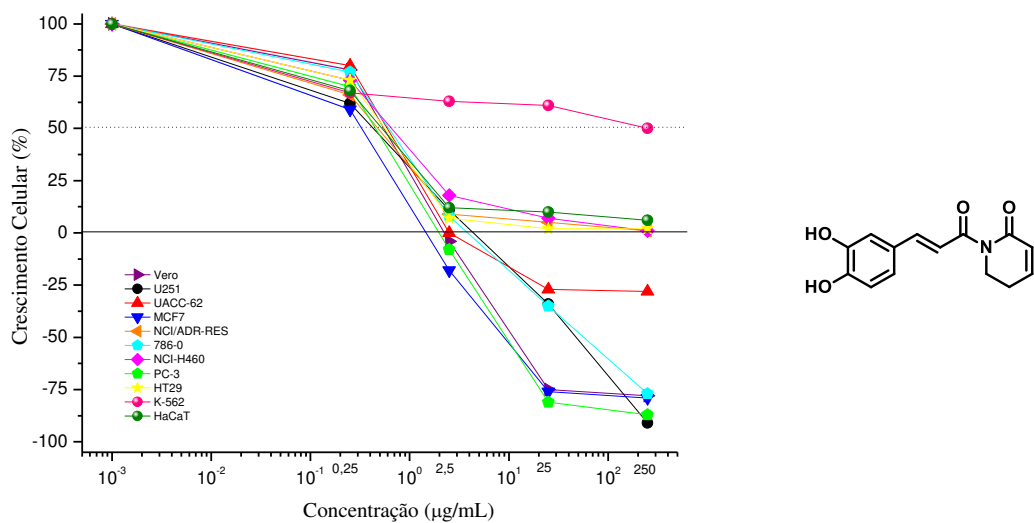
**Figura 74.** Curva de concentração-resposta do composto 216.



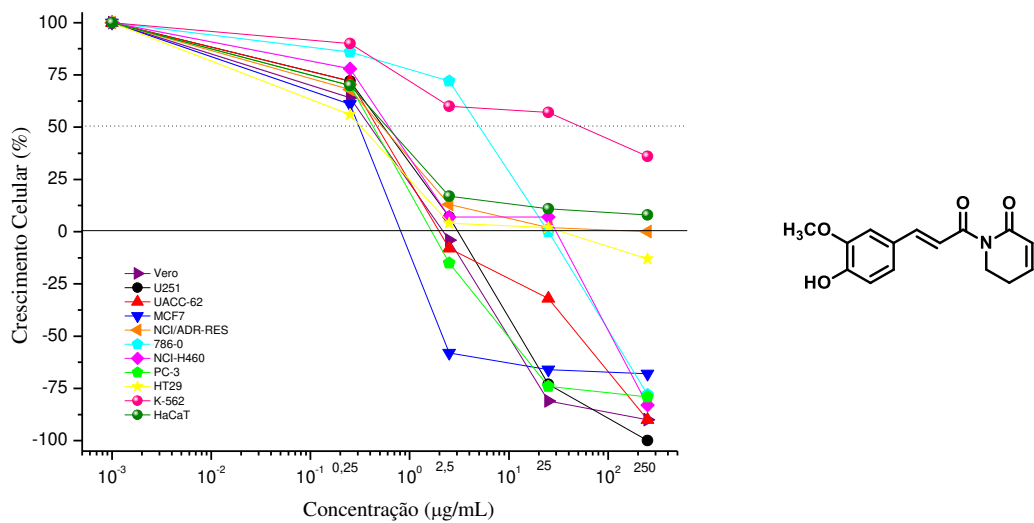
**Figura 75.** Curva de concentração-resposta do composto 279.



**Figura 76.** Curva de concentração-resposta do composto 276.

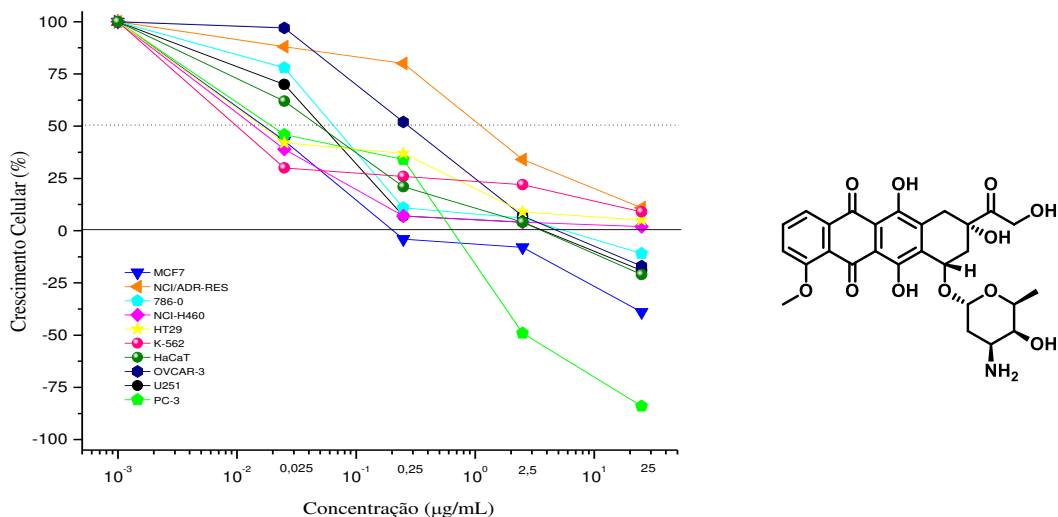


**Figura 77.** Curva de concentração-resposta do composto **286**.

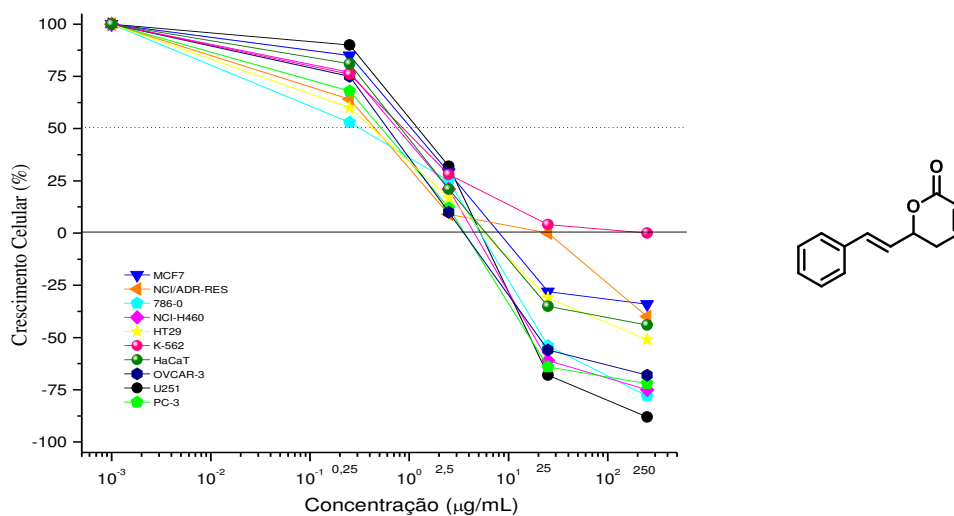


**Figura 78.** Curva de concentração-resposta do composto **287**.

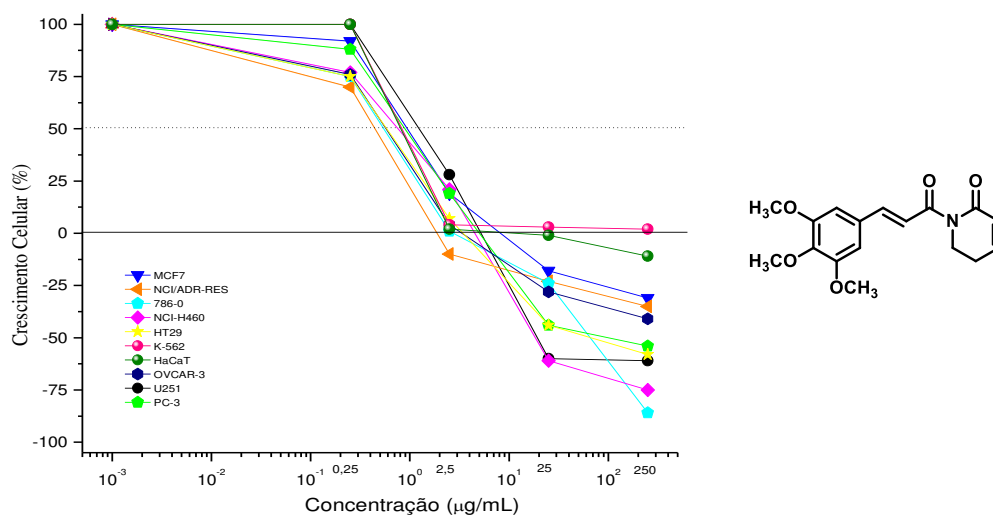
**Curvas de concentração-resposta: atividade antiproliferativa dos compostos N-acilados frente um painel de células tumorais - Tabela 14, Capítulo 2**



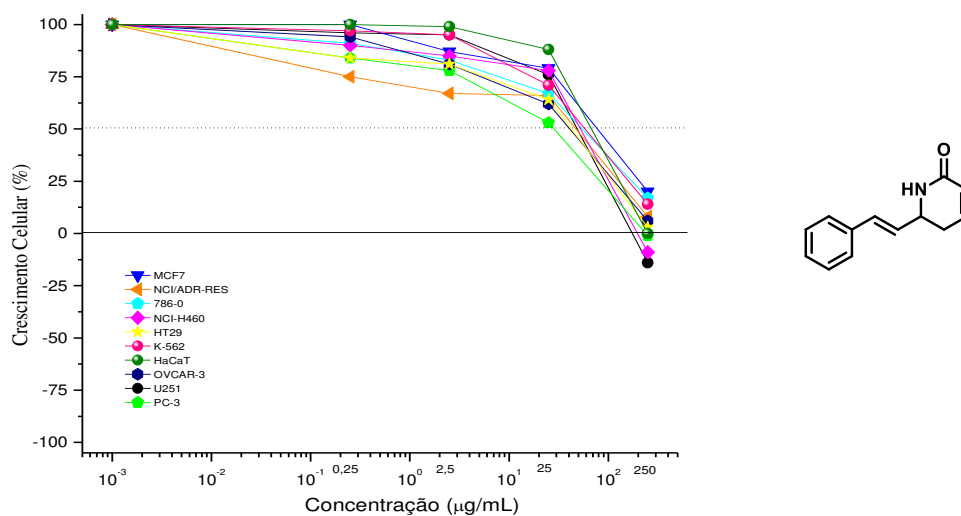
**Figura 79.** Curva de concentração-resposta da doxorubicina (208).



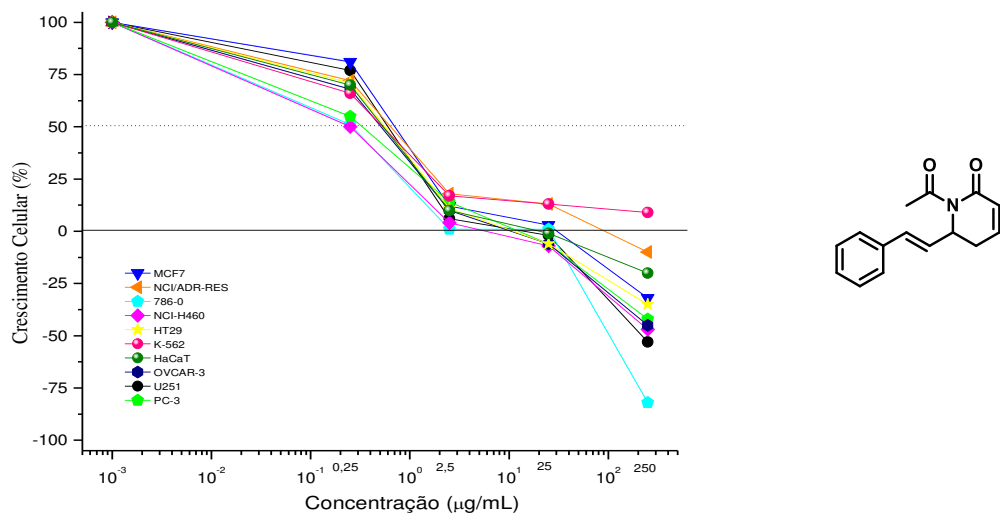
**Figura 80.** Curva de concentração-resposta da goniotalamina (23).



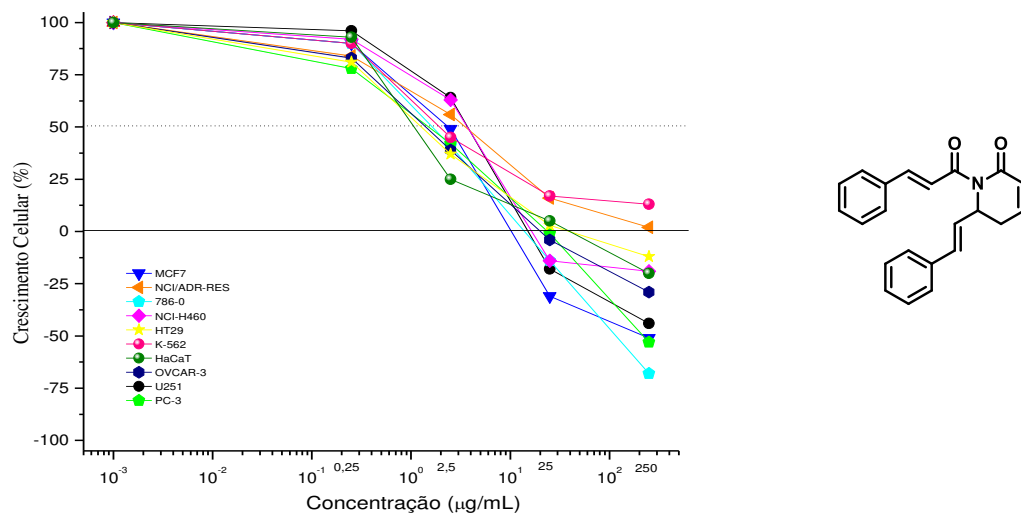
**Figura 81.** Curva de concentração-resposta da piplartina (210).



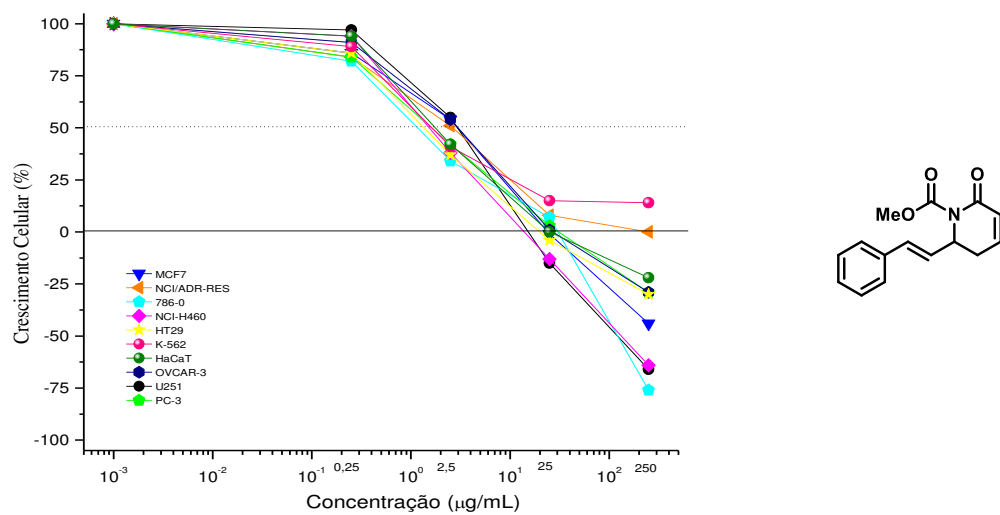
**Figura 82.** Curva de concentração-resposta da aza-goniotalamina (66).



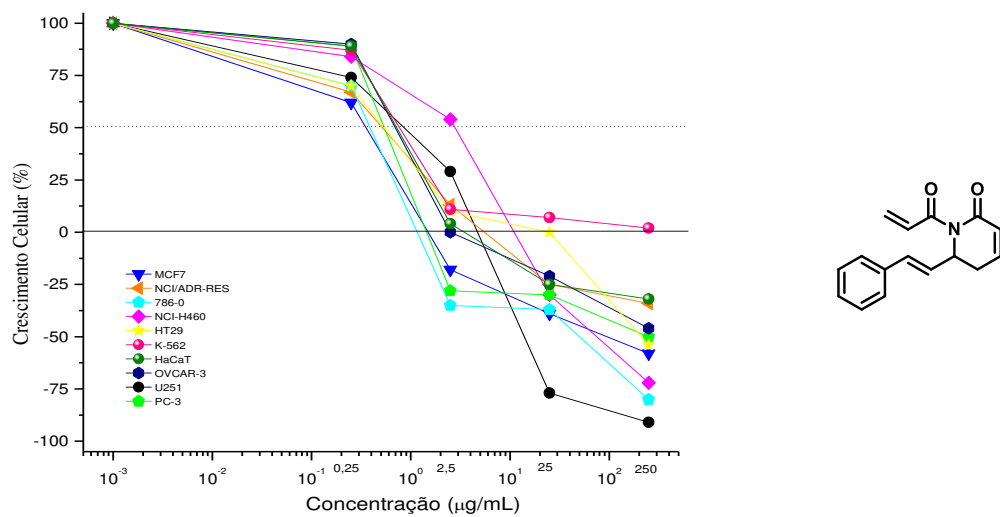
**Figura 83.** Curva de concentração-resposta do composto **291**.



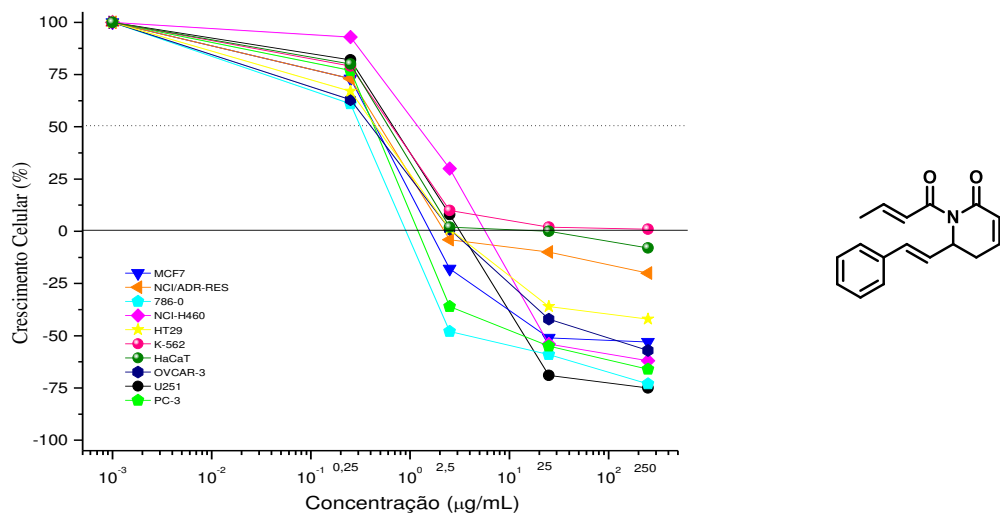
**Figura 84.** Curva de concentração-resposta do composto **295**.



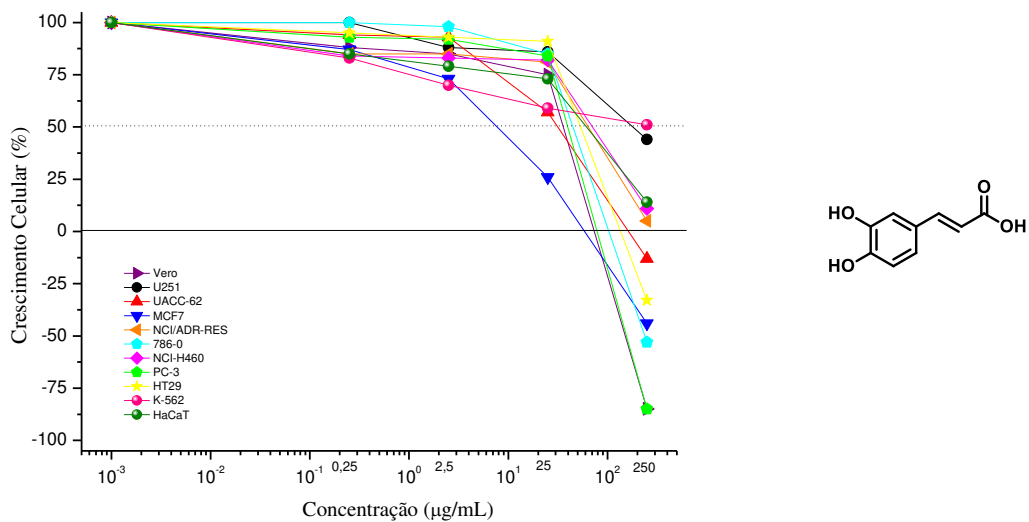
**Figura 85.** Curva de concentração-resposta do composto **292**.



**Figura 86.** Curva de concentração-resposta do composto **293**.

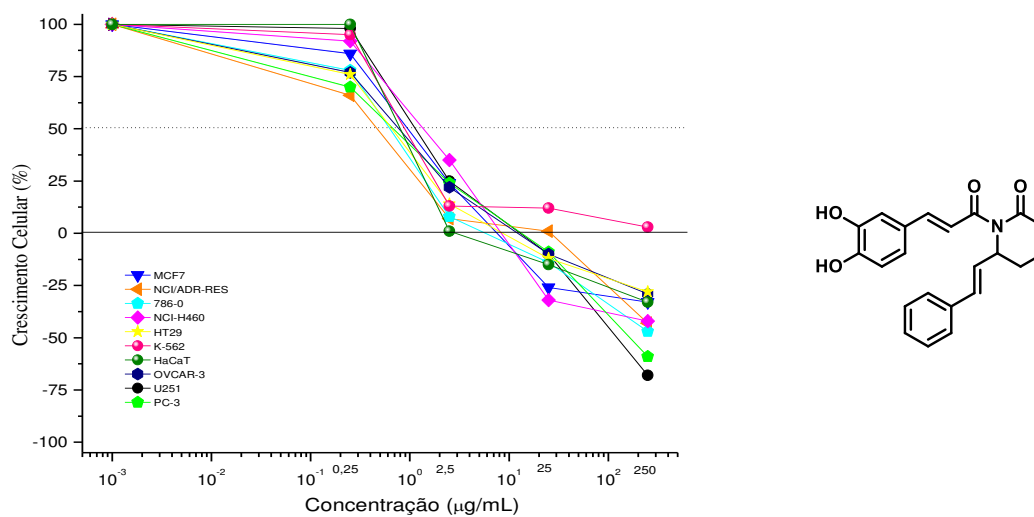


**Figura 87.** Curva de concentração-resposta do composto **294**.

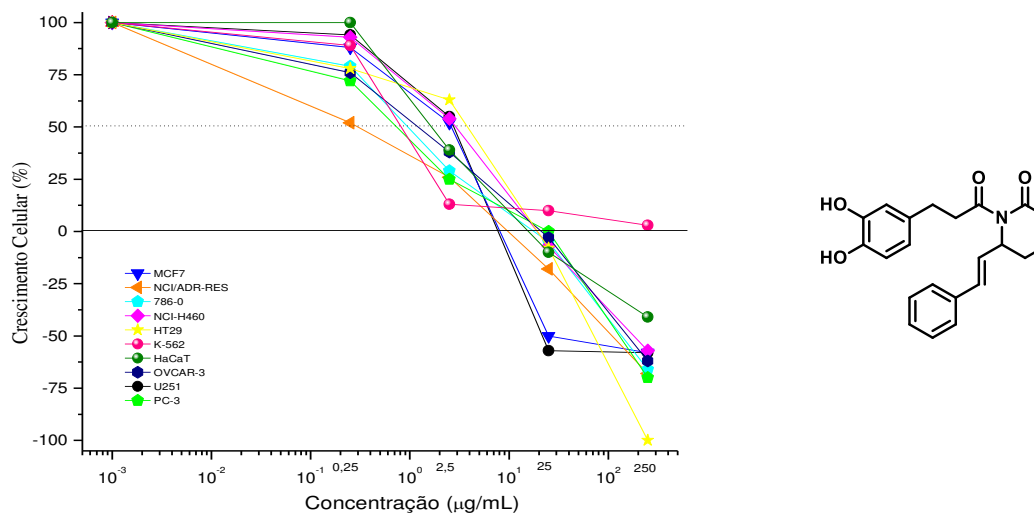


**Figura 88.** Curva de concentração-resposta do ácido cafeico (**280**).

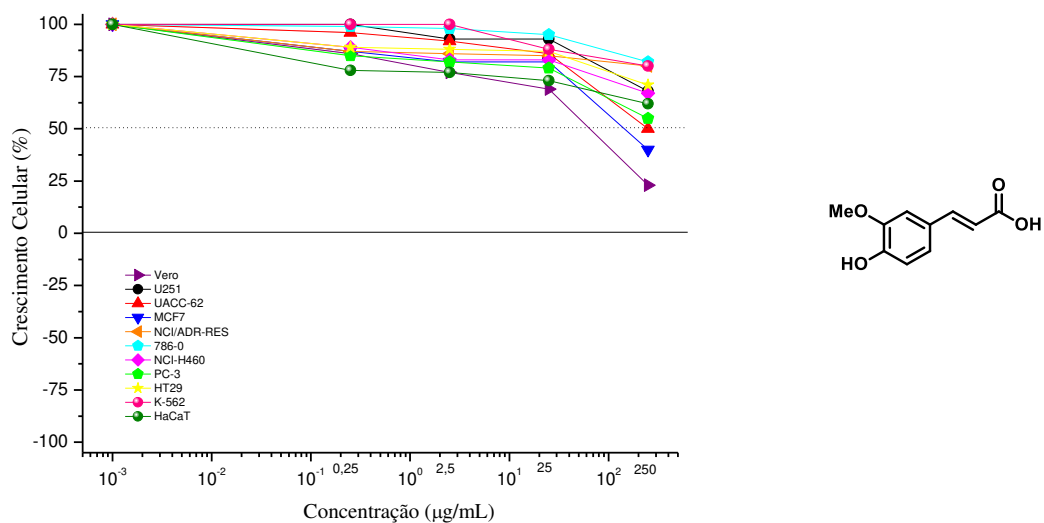




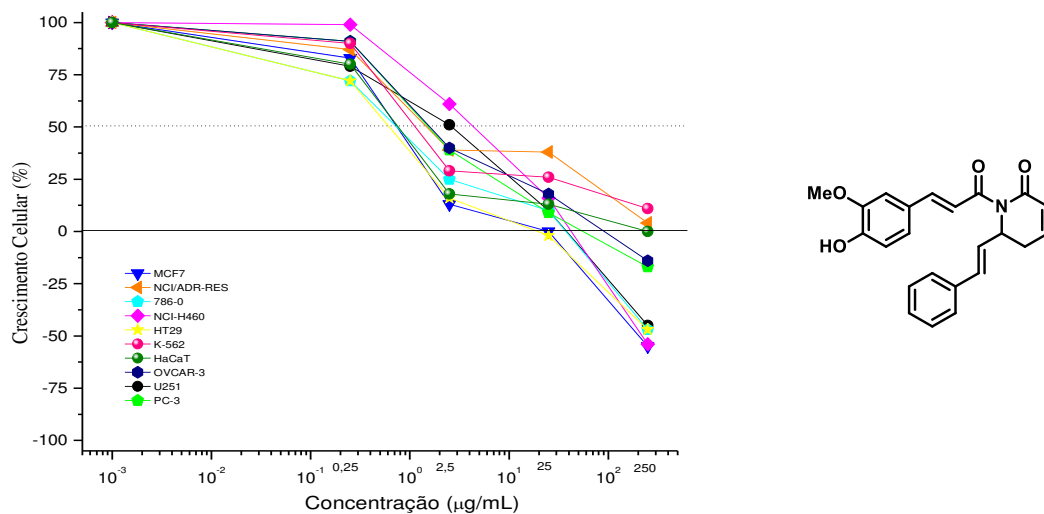
**Figura 89.** Curva de concentração-resposta do composto **302**.



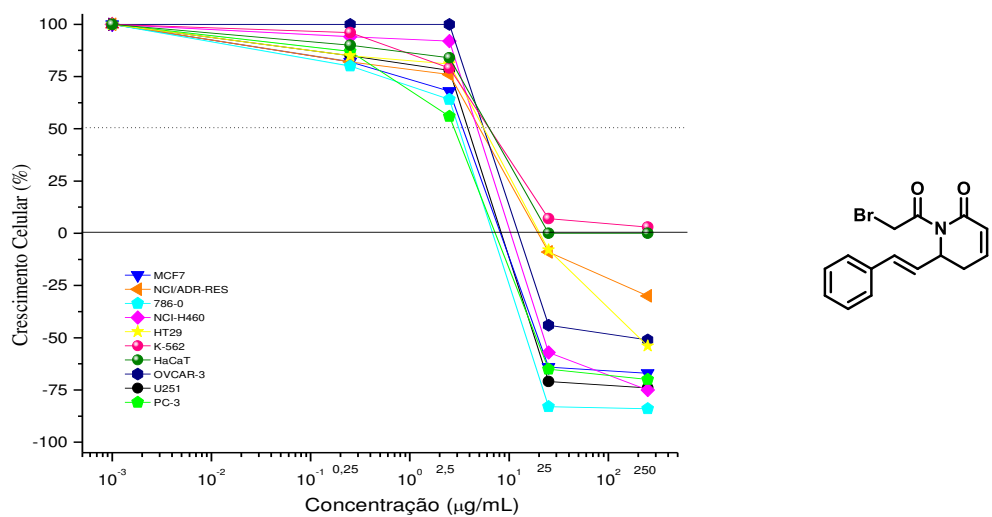
**Figura 90.** Curva de concentração-resposta do composto **303**.



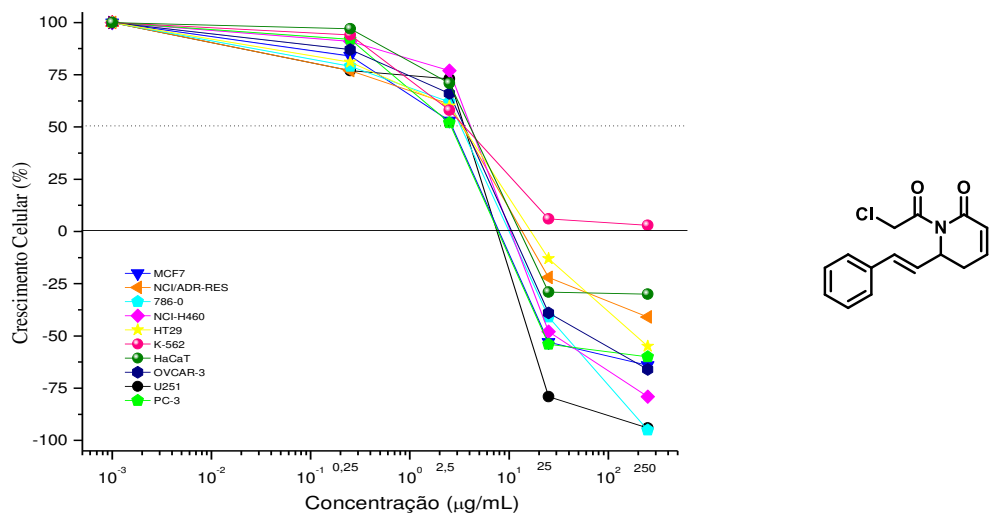
**Figura 91.** Curva de concentração-resposta do ácido ferúlico (281).



**Figura 92.** Curva de concentração-resposta do composto 304.

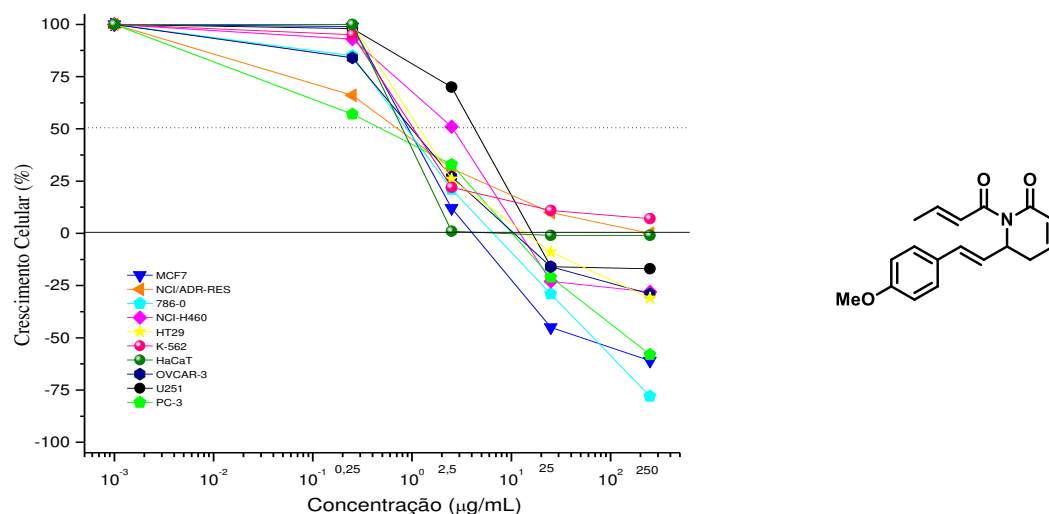


**Figura 93.** Curva de concentração-resposta do composto **296**.

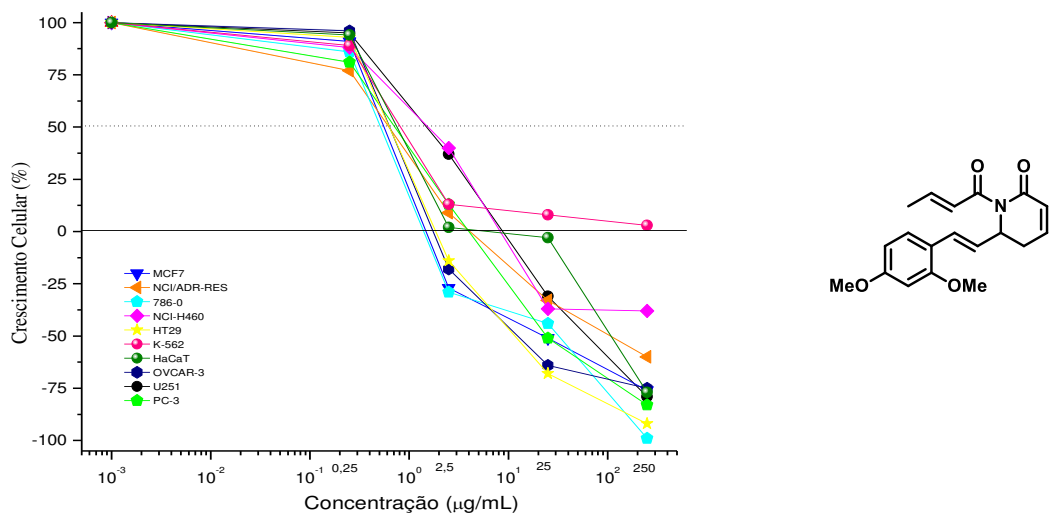


**Figura 94.** Curva de concentração-resposta do composto **297**.

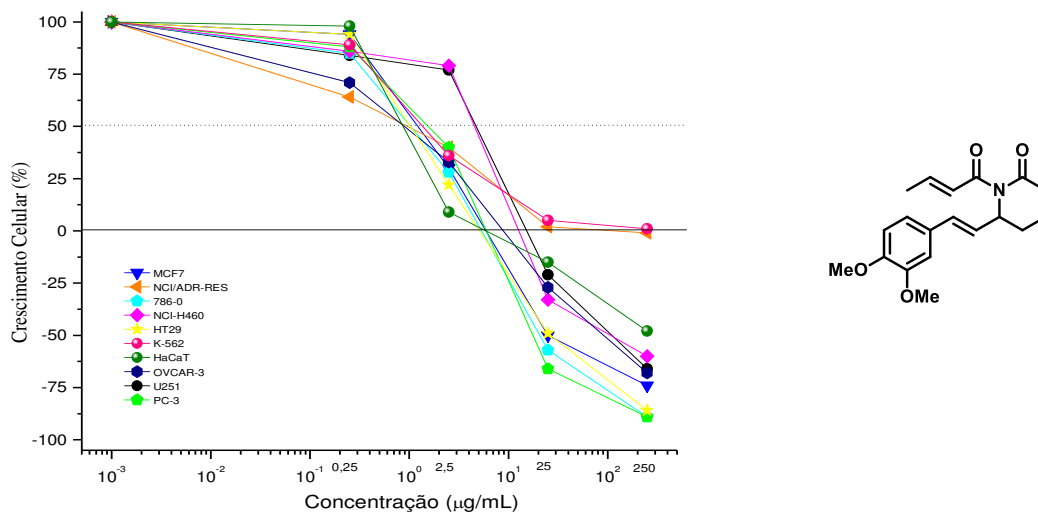
**Curvas de concentração-resposta: atividade antiproliferativa dos compostos N-acilados frente um painel de células tumorais - Tabela 16, Capítulo 2**



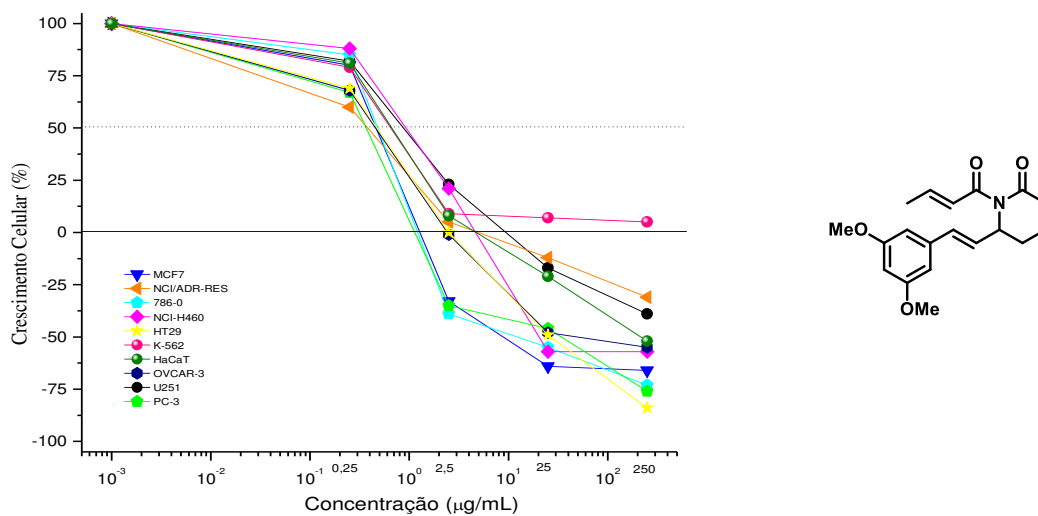
**Figura 95.** Curva de concentração-resposta do composto **305**.



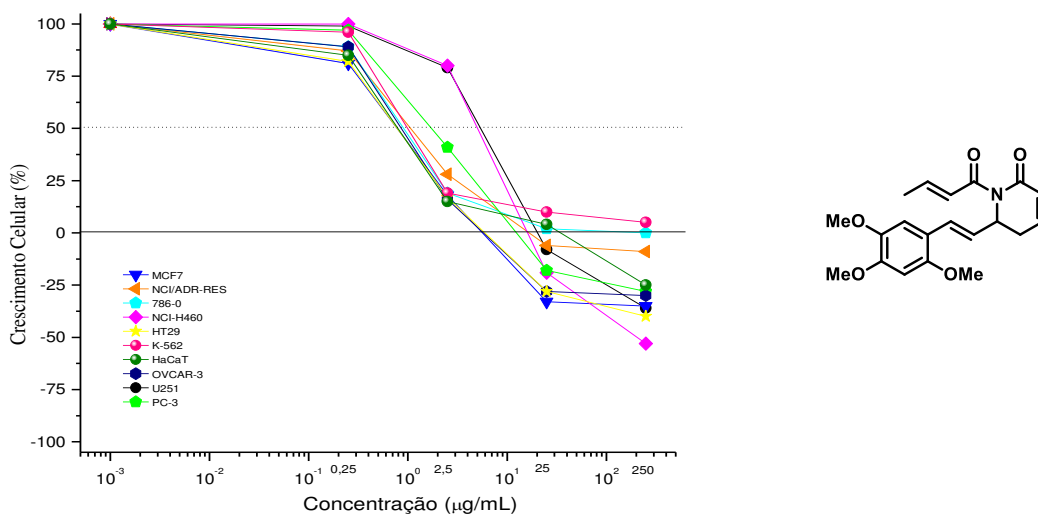
**Figura 96.** Curva de concentração-resposta do composto **306**.



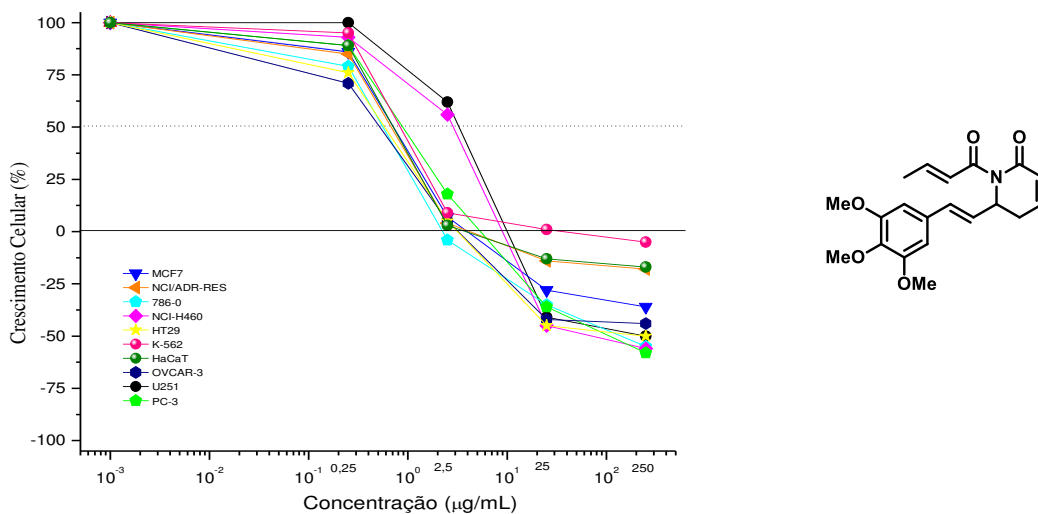
**Figura 97.** Curva de concentração-resposta do composto **307**.



**Figura 98.** Curva de concentração-resposta do composto **308**.



**Figura 99.** Curva de concentração-resposta do composto **309**.



**Figura 100.** Curva de concentração-resposta do composto **310**.

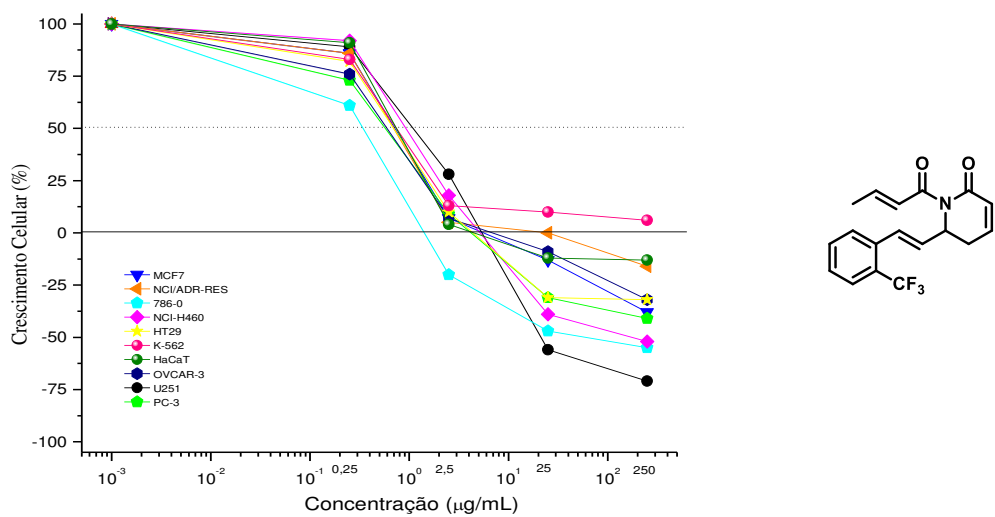


Figura 101. Curva de concentração-resposta do composto 311.

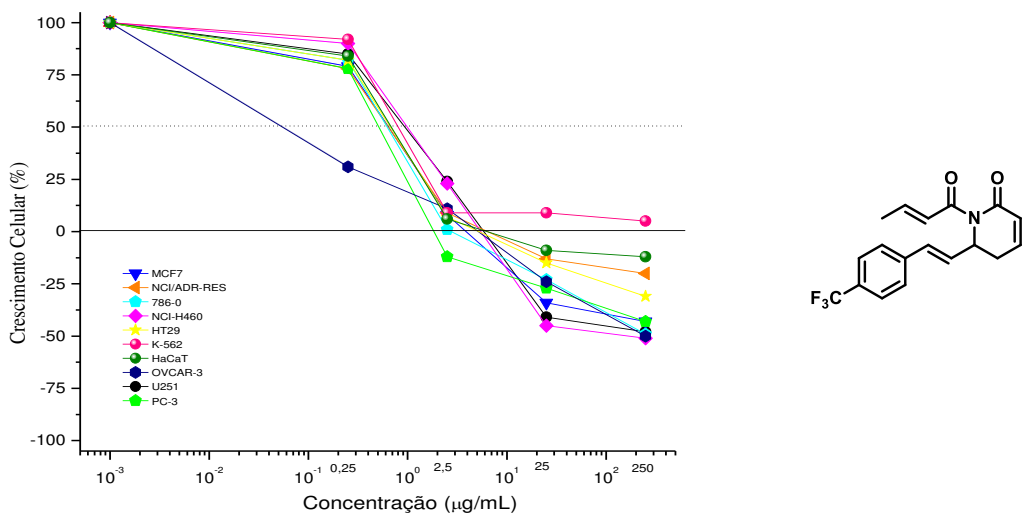
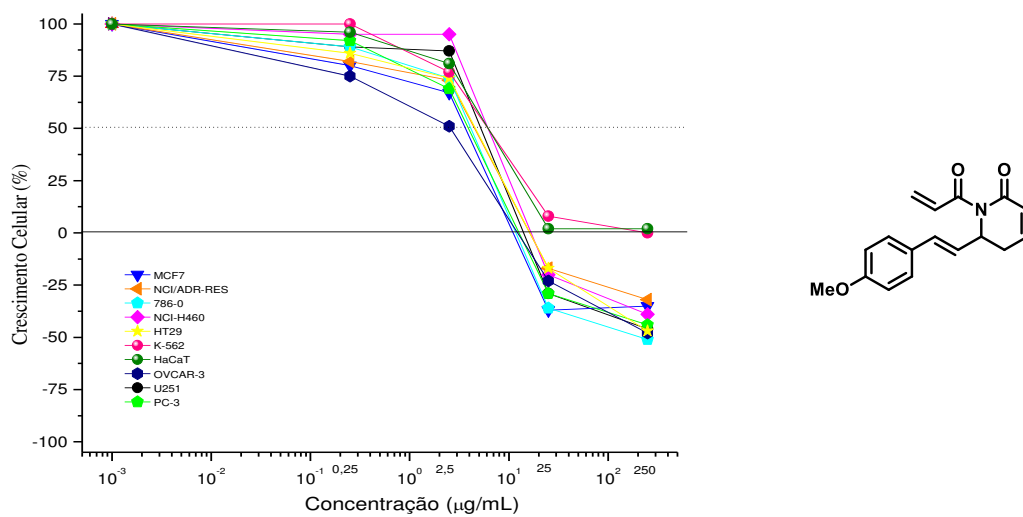
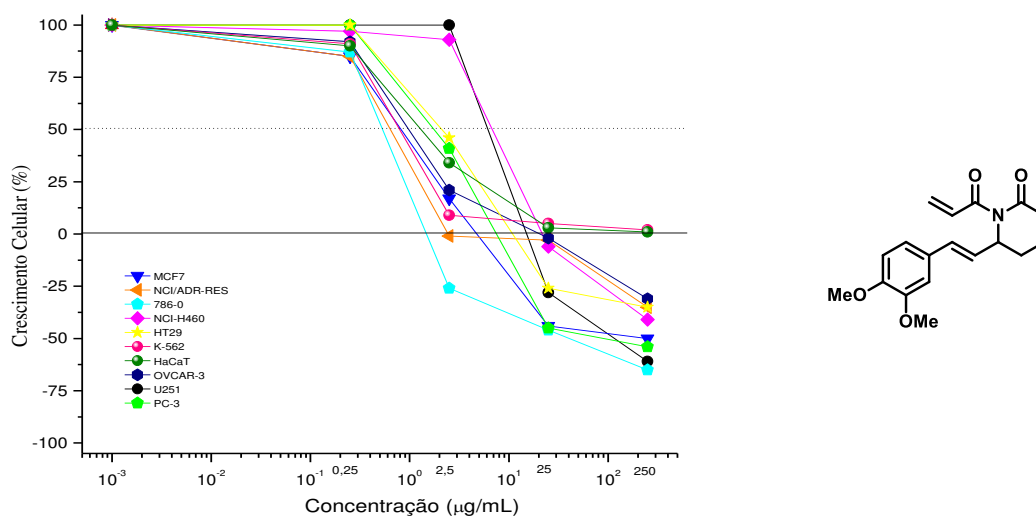


Figura 102. Curva de concentração-resposta do composto 312.



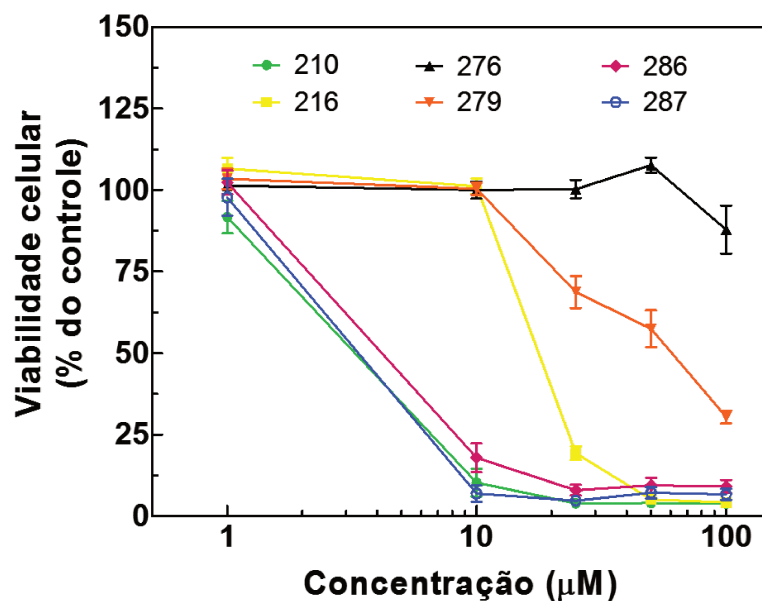
**Figura 103.** Curva de concentração-resposta do composto 313.



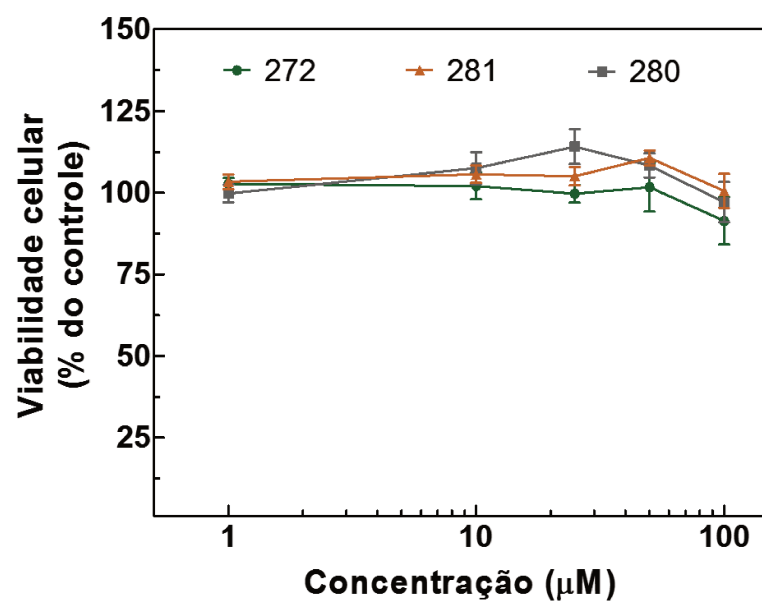
**Figura 104.** Curva de concentração-resposta do composto 314.



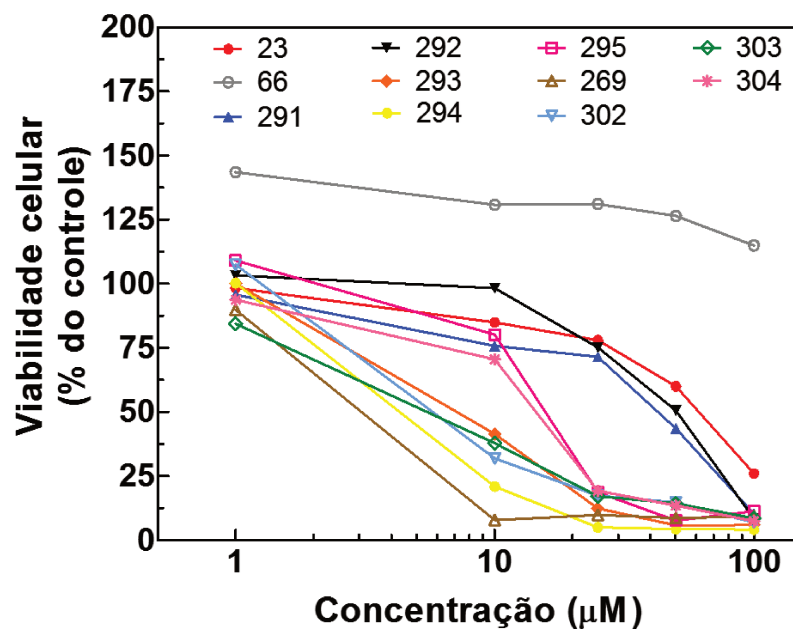
**Curvas de concentração-resposta: redução da viabilidade celular de PANC-1 pela piplartina (210) e derivados N-acilados - Capítulo 2**



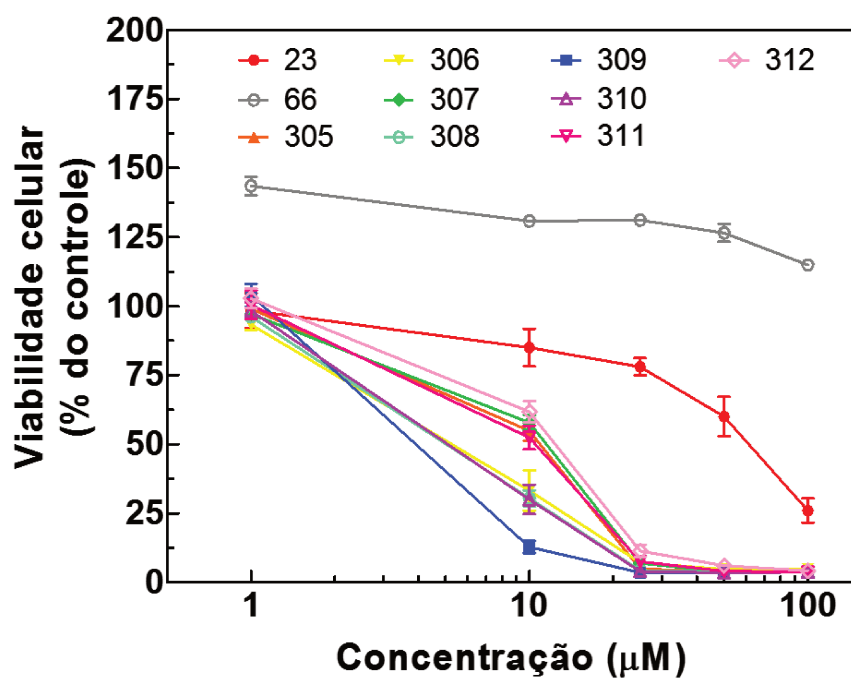
**Figura 105.** Curva de concentração-resposta da Série I, cujos resultados são apresentados na **Tabela 17**.



**Figura 106.** Curva de concentração-resposta da Série II, cujos resultados são apresentados na **Tabela 17**.



**Figura 107.** Curva de concentração-resposta da Série III, cujos resultados são apresentados na **Tabela 17**.



**Figura 108.** Curva de concentração-resposta da Série IV, cujos resultados são apresentados na **Tabela 17**.